

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Prof. Dr. Fehmi Akçiçek



**DENEYSEL NEFROTİK SENDROM MODELİNDE
OKTRETİDİN ETKİNLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Asuman ÇAMYAR**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Soner DUMAN**

İZMİR 2013

Deneysel alışma Ege Üniversitesi İç Hastalıkları laboratuvarında yapılmıştır. Serum ve idrar rnekleri Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi Biyokimya Anabilim Dalında, böbrek dokuları Patoloji Anabilim Dalında alışılmıştır. Bu alışma Ege Üniversitesi Proje Araştırma ve Destekleme Fonu (Proje No:10-TIP-111) tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER:

1.Amaç	1
2.Giriş	2
2.1.Etyoloji	2
2.1.1.Primer nefrotik sendrom.....	3
2.1.1.1.Minimal lezyon hastalığı	2
2.1.1.2.FSGS	4
2.1.1.3.Membranoz glomerulonef	6
2.1.1.4.Membranoproliferatif glomerulonefrit	8
2.1.1.5.Amiloid	10
2.1.2.Sekonder nefrotik sendrom.....	12
2.1.2.1.Diyabetik nefropati	12
2.1.2.2.Hafif zincir depo hastalığı	15
2.1.2.3.Fibriller glomerulopati.....	16
2.1.2.4.Fabry Hastalığı.....	16
2.2.Patogenez	17
2.3.İmmunolojik disfonksiyon	19
2.4. Patoloji	19
2.5.Patofizyoloji	21
2.6.Tedavi	23
2.6.1.Destek tedavisi.....	23
2.6.2.Hastalığa özgül tedavi	24
2.7.Oktreotid.....	27
2.8.Adriamisin kaynaklı nefrotik sendrom modeli.....	29
3.Materyel Metod	32
4. Bulgular.....	35
5. Tartışma.....	39
6. Çıkarsama.....	45
7.Özet	46
8.Abstract	48
9.Kaynaklar	50

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 Yetişkinlerde nefrotik sendroma neden olan glomerüler hastalıklar	3
Tablo 2 Fokal segmental glomerulosklerozis	5
Tablo 3 Membranoz glomerulonefrit	7
Tablo 4 Membranoproliferatif glomerulonefrit	9
Tablo 5 Sekonder nefrotik sendrom nedenleri	12
Tablo 6 İdiopatik steroid dirençli nefrotik sendrom tedavisi	26
Tablo 7 Grupların biyokimyasal ve histolojik değerlendirmesi	36

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 Glomeruler kapiller duvar	18
Şekil 2 Minimal lezyon hastalığı patolojisi	20
Şekil 3 Somatostatinin kimyasal yapısı	27
Şekil 4 Kontrol, NS ve NS+OCT gruplarında patolojik değerlendirme	38

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1 Grupların haftalara göre 24 saatlik idrarda proteinüri değerleri	35
Grafik 2 Grupların histolojik skorlamaları	37
Grafik 3 Grupların serum total protein ortalamaları	37

1. AMAÇ

Bu çalışma standart tedaviye cevap vermeyen ve proteinürisi devam eden ve kronik böbrek yetmezliğine aday çok sayıda hastanın olmasından dolayı tedaviye dirençli nefrotik sendrom vakalarında yeni alternatif tedavi seçeneklerini ortaya koyabilmek için yapıldı. Çalışma adriamisin ile oluşturulan deneysel nefrotik sendrom modelinde oktreotidin NS'un klinik ve laboratuvar bulguları üzerindeki etkilerini araştırmak için planlanmıştır.

2. GİRİŞ

Nefrotik sendrom glomerular hastalıklar için patognomoniktir. Nefrotik sendrom; proteinüri, hipoalbuminemi, ödem, hiperkolesterolemi ve lipidüri pentadından oluşan klinik bir sendromdur. Nefrotik proteinüri yetişkin için 3,5G/gün, pediatrik yaş grubu için ise >40mg/h/m² olarak tanımlanır(1). Renal fonksiyonlar korunmuş olabilir ancak pek çok durumda nefrotik sendrom uzadıkça progresif renal yetmezlik eklenmektedir.

Kronik renal yetmezlik riskinden bağımsız olarak, nefrotik sendrom hastaların genel sağlığını etkileyebilecek metabolik etkiler göstermektedir. Bir kısım hastada nefrotik sendrom kendini sınırlar ve ufak bir hasta grubunda da spesifik tedavilere tam yanıt gözlenir. Genellikle pek çok hasta için nefrotik sendrom kronik bir durumdur. Nefrotik proteinürisi olan bazı hastalarda nefrotik sendrom pentadı gözlenmez; serum albumini normaldir ve ödem yoktur. Bu durum protein metabolizmasındaki bireysel farklılıklar nedeniyledir. Bazı bireyler ağır proteinüriye karşılık artmış albumin sentezi ile yanıt vererek serum albumin düzeyini normal aralıkta tutabilirler.

2.1.Etyoloji

Nefrotik sendromun ana sebepleri Tablo 1 de gösterilmiştir. Ödem ve hipoalbuminemi olmaksızın görülen nefrotik proteinüri de benzer etyolojilere sahiptir. Farklı etyolojilere bağlı nefrotik proteinüriler yaş ile değişkenlik gösterir. Çocukluk çağında baskın olmak üzere minimal lezyon hastalığı (MLH) her yaş grubunda sıklıkla görülmektedir(2) . Eski veriler ile kıyaslandığında yetişkinlerde FSGS gittikçe daha sık, MPGN ise daha nadir gözükmektedir(3)

2.1.1.Primer Nefrotik Sendrom

Nefrotik sendroma neden olan glomeruler patolojiler Tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1. Yetişkinlerde nefrotik sendroma neden olan glomerüler hastalıklar.
NSAİİ:Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar, GN:glomerulonefrit

Hastalık	İlişkili durumlar
Minimal lezyon hastalığı	Allerji, atopi, NSAİİ, Hodgkin hastalığı
Fokal Segmental Glomeruloskleroz (FSGS)	Afrika-Amerikalılar, HIV enfeksiyonu, Eroin, Pamidronat
Membranöz Nefropati	İlaçlar: altın, penisilamin, NSAİİ Enfeksiyonlar: hepatit B,C, malarya Lupus nefriti Maliniteler: meme, akciğer, gastrointestinal sistem
Membranoproliferatif GN (Tip1)	C4 nefritik faktör
Membranoproliferatif GN (Tip2)	C3 nefritik faktör
Kriyoglobulinemik membranoproliferatif GN	Hepatit C
Amiloid	Myelom Romatoid artrit, bronşiektazi, Crohn Hastalığı (ve diğer inflamatuvar durumlar), Ailevi Akdeniz Ateşi

2.1.1.1.Minimal Lezyon Hastalığı

Minimal lezyon hastalığı (MLH) çocukluk çağı nefrotik sendromlarının %70-90'ını oluştururken yetişkinlik dönemi nefrotik sendromlarının sadece %10-15'ini oluşturur. Minimal lezyon hastalığı genellikle primer renal hastalık sonucu ortaya çıkar fakat bazen çeşitli tablolar ile ilişkili olabilmektedir. Örneğin Hodgkin Hastalığı, allerjiler veya non-steroid antiinflamatuvar ilaç kullanımına bağlı intersitisyel nefrit gibi durumlarla ilişkili olabilir. Işık mikroskopunda glomeruler lezyon gözlenmez. İmmunflorasan mikroskopide depozit saptanmazsa da bazen mezangiumda küçük miktarlarda IgM depolanması olabilmektedir. Elektron

mikroskopide ise epitelyal podositleri destekleyen ayaksa çıkıntılarının kaybı ile slit membranların incelendiği görülür. Bu lezyonun patofizyolojisi kesin değildir. Çoğu görüş dolaşan bir sitokinin kapiller yükü ve podosit bütünlüğünü bozduğu yönündedir. Bu konudaki kanıtlar güçlü olmamakla birlikte eşlik eden allerjiler, viral enfeksiyonlar esnasında değişen hücresel immünite ve steroid ile elde edilen yüksek remisyon oranı ile desteklenmektedir.

Minimal lezyon hastalığı klinik olarak ani başlangıçlı ödem ve nefrotik sendrom ile ortaya çıkar. 24 saatlik idrardaki protein atılımı ortalama 10 gramdır ve ciddi hipolabüminemi eşlik etmektedir. Daha nadir klinik özellikler ise hipertansiyon (çocuklarda %30, yetişkinlerde %50), mikroskopik hematüri (çocuklarda %20, yetişkinlerde %33), atopi veya allerji semptomları (çocuklarda %40, yetişkinlerde %30) ve azalmış renal fonksiyon (çocuklarda <%5,yetişkinlerde %30) olarak sayılabilir. Akut böbrek yetmezliği düşük serum albumini olan ve intrarenal ödemi (nefrosarka) olan hastalarda daha siktir ve intravenöz albumin ve diüretik tedavisine yanıt verir. Bu tablo hipovolemiye bağlı akut böbrek yetmezliğinden ayrılmalıdır. Akut tübüler nekroz ve interstisyel inflamasyon da bildirilmiştir. Çocuklarda anormal idrar genellikle albumin ve birlikte az miktarda diğer yüksek molekul ağırlıklı proteinleri içerir ve bazen seçici proteinüri olarak adlandırılır. Bununla birlikte çocuklarda %30 spontan remisyonlar gözlenmektedir. İlk remisyonun sonra %70-75 hastada relaps görülebilir ve erken relapslar birbirini izleyen çok sayıda relapsı tahmin eder. Puberte sonrasında relapsların sıklığı azalmaktadır, ancak tüm yaş gruplarında steroid dozunun azaltılması ile relaps ihtimali artar. Yetişkinlerde relapslar daha nadir ancak tedaviye daha dirençlidir. Yetişkinlerde steroid direnci oluştuğunda veya akut böbrek yetmezliği varlığında uzun dönem prognoz daha kötüdür (4).

2.1.1.2.Fokal Segmental Glomeruloskleroz (FSGS)

Fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) bazı glomerüllerin etkilendiği segmental glomerüler renal hasarı ifade eder. FSGS'nin klinik özelliği genellikle proteinüridir. Sekonder sebepler dışlandığı zaman primer FSGS olarak adlandırılır. Bu hastalığın insidansı artmaktadır. Günümüzde yetişkin nefrotik sendrom

vakalarının üçte birini oluşturur. Afrikalı Amerikalılarda bu oran %50 civarındadır. FSGS patogenezi büyük bir ihtimalle multifaktöryeldir. Olası mekanizmalar T-hücre ilişkili permeabilite faktörü, TGF-beta-bağımlı hücresel proliferasyon ve matriks sentezi ve genetik mutasyonlar ile ilişkili podosit anormallikleridir. Podositlerde Apolipoprotein L1'i kodlayan APOL1 lokusundaki polimorfizmler Afrikalı Amerikalılarda HIV ilişkili veya ilişkisiz yüksek FSGS insidansını açıklar niteliktedir.

Tablo 2. Fokal segmental glomerulosklerozis

Primer Fokal Segmental Glomeruloskleroz
Sekonder fokal segmental glomeruloskleroz
Virüsler: HIV/Hepatit B/Parvovirus
Hipertansif nefropati
Reflü nefropati
Kolesterol embolisi
İlaçlar: eroin/analjezikler/pamidronat
Oligomeganefronia
Renal disgenezi
Alport sendromu
Orak hücreli anemi
Lenfoma
Radyasyon nefriti
Ailesel Podositopatiler
NPHS1 mutasyonu/nefrin
NPHS2 mutasyonu/podosin
TRPC6 mutasyonu/kasyon kanalı
ACTN4 mutasyonu/aktinin
Alfa-Galaktozidaz A eksikliği/Fabry hastalığı
N-asetilneuraminik asid hidrolaz eksikliği/nefrosialidoz

En bariz patolojik değişiklikler kortikomedüller bileşkedeki glomerüllerde gözlenir. Eğer renal biyopsi materyali yüzeyel alınmışsa tanı atlanabilir. Böylelikle yanlış olarak minimal lezyon hastalığı tanısı konur. Fokal ve segmental skar doku oluşumuna ek olarak; endokapiller hiperselülariteyi de içeren hücrel lezyonlar ve ağır proteinüri, segmental veya global glomeruler kollaps ve renal fonksiyonlarda ani düşüş, hilar stalk lezyonu ve glomeruler tip lezyonu da görülebilir.

FSGS hematüri, hipertansiyon, herhangi bir derecede proteinüri ve renal yetmezlik ile ortaya çıkabilir. Nefrotik sınırdaki proteinüri, Afrika-Amerikalı etnik köken ve böbrek yetmezliği varlığı kötü prognozdur ve hastaların %50'si 6-8 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliğine ilerler. FSGS nadiren kendiliğinden geriler fakat tedavi ile proteinüride remisyona ulaşma belirgin derecede prognozu düzeltir. Primer FSGS tedavisi renin-angiotensin sistem inhibitörlerini de içermelidir. Retrospektif çalışmalara bakarak nefrotik sınırdaki proteinürinin steroidlerle tedavi edilebileceği ortaya konmuştur. Ancak minimal lezyon hastalığına kıyasla daha uzun süre tedavi gerektirir ve yanıt oranları da daha düşüktür. Proteinüri 6-9 aylık steroid tedavisi sonrasında ancak %20-45 hastada geriler. Kısıtlı kanıtlar siklosporinin steroid yanıtı hastalarda remisyona induksiyonunda yardımcı olabileceğini belirtir. Ancak siklosporin kesildikten sonra sık relaps görülmüştür ve siklosporinin kendi nefrotoksik etkisi ile renal fonksiyonlar üzerinde ek kötüleşme yaratması olasıdır. Diğer immünespresif ilaçların tedavideki yeri henüz ortaya konmamıştır. Primer FSGS; son dönem böbrek yetmezliği hastalarında %25-40 allograftta nüks eder ve bu olguların yarısında greft kaybına sebep olur. Sekonder FSGS tedavisi altında yatan sebebin ortaya kaldırılması ile ve proteinürinin kontrol edilmesi ile olur. Sekonder FSGS tedavisinde steroidlerin ve diğer immünespresif ajanların yeri yoktur (4).

2.1.1.3. Membranöz Glomerulonefrit

Membranöz glomerulonefrit (MGN) veya membranöz nefropati yetişkin nefrotik sendrom vakalarının %30'unu oluşturur. Pik insidans 30-50 yaşları arasındadır, erkek:kadın oranı 2:1'dir. Çocukluk döneminde nadirdir ve ileri yaş nefrotik sendrom vakalarının ana sebebidir. %20-30 vakada MGN malinite (meme, akciğer kolon kaynaklı solid tümörler), enfeksiyonlar (hepatit B, malarya,

şistozomiazis) veya romatolojik bozukluklar (lupus veya romatoid artrit gibi) ile ilişkilidir.

Tablo 3. Membranöz glomerulonefrit (MGN)

Primer/ İdiopatik membranöz glomerulonefrit
Sekonder membranöz glomerulonefrit <ul style="list-style-type: none">• Enfeksiyonlar: Hepatit B ve C, sifilis, malarya, şistozomiazis, lepra, filariazis• Malinite: meme kolon, akciğer, mide, böbrek, özefagus, nöroblastom• İlaçlar: Altın, Civa, penisilamin, non-steroid antiinflatuar ilaçlar, probenecid• Otoimmün hastalıklar: Sistemik lupus eritematozis, romatoid artrit, primer biliyer siroz, dermatit herpetiformis, bulloz pemfigoid, myastenia gravis, Sjögren sendromu, Hashimoto tiroidit• Diğer sistemik hastalıkları: Fanconi Sendromu, Orak hücreli anemi, Diyabet, Crohn Hastalığı, Sarkoidoz, Guillain Barre Sendromu, Weber-Christian hastalığı, anjiofoliküler lenf nod hiperplazisi

Işık mikroskobu ile renal biyopsi materyalinde bazal membran boyunca periferik kapillerlerin uniform kalınlaşması görülür. Bu kalınlaşma diyabet ve amiloidozda görülen kalınlaşmadan ayırt edilmelidir. İmmunofloresan incelemede difuz granüler IgG ve C3 depolanması, ve elektron mikroskobunda ise elektron-yoğun subepitelyal depozitler görülmektedir. Farklı derecelerde (I-V) progresif membranöz lezyonlar tanımlanmıştır, bazı kaynaklarda ise tübüler atrofi veya intersitisyel fibrozis derecesinin glomerüler lezyonlara kıyasla prognoz hakkında daha doğru bilgi verdiği belirtilmiştir.

MGN'li hastaların %80'i nefrotik sendrom ile ortaya çıkar. Mikroskopik hematüri %50 hastada görülür ancak IgA nefropatisine oranla veya FSGS'ye oranla daha nadir görülmektedir. %20-33 hastada spontan remisyon görülebilir ve genelde hastalığın ortaya çıkışından yıllar sonra geç dönemlerde görülerek tedavi kararını

güçleştirebilir. Üçte bir hasta tekrarlayan nefrotik sendrom atakları yaşar fakar renal fonksiyonlar korunmuştur. Kalan yaklaşık üçte bir hastada ise renal yetmezlik gelişir veya nefrotik sendrom komplikasyonlarından dolayı ölürlür. Erkek cinsiyet, ileri yaş, hipertansiyon ve persistan proteinüri kötü prognoz ile ilişkilidir. Tüm nefrotik sendrom vakalarında trombotik komplikasyonlar sıklıkla görünse de MGN'de renal ven trombozu, pulmoner emboli ve derin ven trombozu insidansı daha fazladır. Profilaktik antikoagulasyon tartışmalıdır ancak ciddi veya uzamış proteinürisi olan hastalarda aktif kanama risk faktörleri yokluğunda önerilmektedir.

Ödem, dislipidemi ve hipertansiyon tedavileri dışında renin-anjiyotensin-aldosteron sistemin inhibisyonu da önerilmektedir. Primer MGN ve persistan proteinürisi olan hastalarda immunsupresif tedavi önerilmektedir. İmunsupesif ajan seçimi tartışmalıdır. Steroid, siklofosamid, klorambusil, mikofenolat molfetil veya siklosporin ile tedavi önerilir. Bu tedavilere dirençli olan veya relaps olan hastalarda bir anti-CD20 monoklonal antikoru olan rituximabın veya sentetik adrenokortikotropik hormonun etkili olduğunu gösterir vaka sunumları vardır (4).

2.1.1.4.Membranoproliferatif Glomerulonefrit

MPGN mezangiokapiller glomerulonefrit veya lobar glomerulonefrit olarak da adlandırılır. Mezangioproliferatif değişikliklere sekonder glomeruler bazal membran kalınlaşması ile karakterize immun aracılı bir glomerulonefrittir. %70 hastada hipokomplementemi görülür. İdidopatik hastalık genellikle çocukluk veya erken erişkinlik döneminde görülür. Tip I, tip II ve tip III hastalık olarak alt gruplara ayrılır. Tip I MPGN genellikle persistan hepatit C enfeksiyonu, lupus benzeri otoimmün hastalıklar, kriyoglobulinemi veya neoplastik hastalıklar ile ilişkilidir (tablo4). Tip II ve III MPGN ise genellikle idiopattiktir. Kompleman faktör H eksikliği, C3 nefritik faktör varlığı ve/veya parsiyel lipodistrofide tip II hastalık, kompleman reseptör eksikliğinde ise tip III hastalık görülebilir.

Tablo 4. Membranoproliferatif glomerulonefrit

Tip I Hastalık (En Sık)
İdiopatik Subakut bakteriyel endokardit Sistemik lupus eritematozis Hepatit C ± kriyoglobulinemi Mikst kriyoglobulinemi Hepatit B Kanser: Akciğer, meme ve over (germinal)
Tip II Hastalık (Dens Depozit Hastalığı)
İdiopatik C3 nefritik faktör–ilişkili Parsiyel lipodistrofi
Tip III Hastalık
İdiopatik Kompleman reseptör eksikliği

Tip I MPGN üç alt tipin içinde en proliferatif olanıdır. Renal biyopside lobuler segmentasyonlu mezangial proliferasyon ve kapiller bazal membran ile endotel hücreleri arasında mezangial interpozisyon gösterir. Tüm bu değişiklikler mikroskopide çift kontür görünümüne neden olur. Bu görüntü bazen tramvay yolu (“tram tracking”) olarak adlandırılır. Düşük serum C3 seviyesi ile subendotelyal depozitler tipik olsa da %50 hastada C3 seviyesi normal ve az miktarda subendotelyal depozit mevcuttur. Düşük serum C3 düzeyi ve glomeruler bazal membranın dens depozit ve C3 birikimi ile kalınlaşması Tip II MPGN için tipiktir ve Tip II MPGN aynı zamanda dens depozit hastalığı olarak da isimlendirilir. Klasik

olarak glomeruler yumak lobuler görünümündedir, intermezengial depozitler nadiren mevcuttur ve subendotelyal depozitler genelde yoktur. Tip III MPGN'de proliferasyon diğer iki tipe göre daha nadir ve genellikle bölgeseldir. Mezengial interpozisyon nadirdir ve subendotelyal depozitler glomeruler bazal membranın genişlemiş kısımlarında saptanabilir ve bu durumda bazal membran katmanlı ve bozulmuş görünür.

Tip I MPGN dolaşan immün komplekslerin glomeruler birikimine veya in-situ oluşumuna bağlıdır. Tip II ve tip III MPGN ise “nefritik faktörler” ile ilişkili olabilir. Bunlar C3 konvertazı stabilize edip serum C3'ü aktive eden aktörlerdir. MPGN li hastalar proteinüri, hematüri ve piyüri, halsizlik ve yorgunluk gibi sistemik semptomlar ile başvurabilirler. MPGN'li hastaların %50 sinde tanı anından 10 yıl sonra son dönem böbrek yetmezliği gelişir ve %90 hasta 20 yıl içinde renal yetmezlik geliştirir. Nefrotik sendrom, hipertansiyon ve renal yetmezlik hepsi kötü prognoz göstergesidir. Proteinüri varlığında renin-angiotensin-aldosteron sistem inhibitörleri tedavide kullanılır. Primer MPGN'de özellikle çocuklarda steroid ile tedavi etkin görünmektedir. Plazma değişimi ve diğer immünyüpresif ilaçların etkinliği ile ilişkili yayınlar da bulunmaktadır. Sekonder MPGN'de ilişkili enfeksiyonun, otoimmün hastalığın veya neoplazinin tedavisinin faydası gösterilmiştir. Özellikle pegile interferon ve ribavirin tedavisi ile viral yük azaltılabilir. Tüm primer renal hastalıkları renal allograftta tekrar edebilse de MPGN hastalarında histolojik nüks riski yanı sıra klinik olarak anlamlı greft fonksiyon kaybı riski de mevcuttur (4).

2.1.1.5.Amiloidoz

Çoğu renal amiloidoz ya amiloid L (AL) olarak bilinen immünglobulin hafif zincirlerinden oluşan primer fibriler depozitlere veya serum amiloid A (AA) protein parçacıklarının birikiminden oluşan sekonder fibriller depozitler sonucu olur. Farklı nedenlerle oluşsa da klinik ve fizyopatoloji oldukça benzerdir ve ortak olarak tartışılacaktır. Karaciğer, kalp, periferik sinirler, karpal tunel, üst farinks, ve böbrekte biriken amiloid fibriller restriktif kardiyomyopati, hepatomegali, makroglossi ve ağır proteinüriye sebep olur. Primer amiloidoz olarak da isimlendirilen sistemik AL

amiloidozda klonal plazma hücrelerinin sentezlediği hafif zincirler makrofajlar tarafından parçalara ayrılır böylelikle asit pH'da kendiliğinden agrege olur. %75 hafif zincir lambda sınıfına aittir. %10 kadar hastada litik kemik lezyonları ve kemik iliğinde >%30 oranda plazma hücre infiltrasyonu ile aşikar myelom bulunur. Nefrotik sendrom sıklıkla görülür ve %20 hasta diyalize progrese olur. AA amiloidoz sekonder amiloidoz olarak da isimlendirilir ve nefrotik sendrom ile prezente olur. Serum amiloid A'nın beta-katlantılı tabakasının dokularda birikimi ile ortaya çıkar. Serum amiloid A bir akut faz reaktanıdır ve kolesterol transportu, immun hücre çekimi ve metalloproteinazların aktivasyonunda rol oynar. AA amiloidoz hastalarının %40'ı romatoid artrit, %10'u ankilozan spondilit veya psöriatik artrit ve kalan kısmı da daha nadir sebeplere bağlıdır. Akdeniz ülkelerinde daha sıklıkla ailevi akdeniz ateşi (FMF) etyolojide rol oynar. FMF pyrin proteinini kodlayan gendeki mutasyona sekonderdir. Pyrin proteini inflamazom denen yeni bir yolağın bir parçasıdır. Tumor nekrozis faktör reseptör 1 (TNFR1) mutasyonları ile ilişkili periyodik sendrom da kronik inflamasyon ve sekonder amiloidoza sebep olabilir. Serum amiloid A protein parçacıkları arttıkça kendiliğinden agrege olmaya ve hücre dışı ortamda ileri glikasyon son ürünlerine ait reseptörlere bağlanmaya başlar. Nefrotik sendrom siktir ve %40-60 hasta diyalize bağlanır. AA ve AL amiloidoz fibrilleri Kongo kormızısı ile saptanabilir veya elektron mikroskopisi ile daha ayrıntılı değerlendirilebilir. Son dönemlerde geliştirilen serum serbest hafif zincir nefelometri kitleri erken tanıda ve hastalık seyrini izlemede faydalıdır. Etkilenen karaciğer veya böbrek biyopsisi %90 hastada tanısaldır ve pre-test probabilitesi yüksektir; batın yağ doku aspiratları %70 hastada pozitif olmakla beraber AA amiloid için daha düşük yüzdede pozitifdir. Amiloid birikimi kan damarları boyunca ve böreğin mezangial bölümlerinde dağılmıştır. Primer amiloidoz tedavisi çok etkin olmamakla birlikte, melfalan ve otolog hematopoietik kök hücre transplantasyonu %30 hastada hastalık progresyonunu yavaşlatmaktadır. Sekonder amiloidoz tedavisinde de öncelikle alta yatan primer hastalığın kontrolü esastır. Yeni fibrillerin oluşumunu engelleyecek veya varolan fibrillerin yıkımını sağlayacak bazı yeni ilaçlar henüz araştıma saftasındadır (4).

2.1.2.Sekonder Nefrotik Sendrom

Nefrotik sendrom diğer bazı hastalıklara sekonder olarak ortaya çıkabilir (Tablo 5)

Tablo 5. Sekonder nefrotik sendrom nedenleri (4)

Sekonder NS
<ol style="list-style-type: none">1. Sistemik hastalıklar: Henoch-Schönlein purpurası, sistemik lupus eritematozis (SLE), vaskülitler, Goodpasture sendromu, dermatomiyozit, amiloidoz, sarkoidoz, romatoid artrit.2. Sistemik infeksiyonlar: Hepatit B, konjenital ve sekonder sifiliz, şant infeksiyonu, bakteriyel endokardit, sıtma, varisella, HIV, poststeroptokoksik glomerulonefrit, lepra, şistozomiazis, infeksiyöz mononükleoz3. Heredofamilyal hastalıklar: Orak hücreli anemi, diabetes mellitus, Alport sendromu, nail patella sendromu.4. İlaçlar: Altın tuzları, nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAID), tridion, kaptopril, eroin, d-penisilamin, civa bileşikleri.5. Neoplaziler: Hodgkin Hast, lenfomalar, lösemiler, karsinomalar, melanomlar, Wilms tm6. Diğerleri: Arı sokması, aşılama, tiroidit, miksödem, malign obesite

2.1.2.1.Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati tüm dünyada artan sıklıkla görölmektedir. Metabolik sendrom, obezite ve tip 2 diyabetes mellitus (DM) sıklığındaki dramatik artış diyabetik nefropati sıklığındaki artışı açıklamaktadır. Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastaların yaklaşık %40'ı nefropati geliştirir fakat diyabetik nefropatili hastaların %90'ı tip 2 diyabet, %10'u tip 1 diyabetlidir. Diyabetik nefropati gelişimi için risk faktörleri hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi, sigara içiciliği, diyabetik nefropati için aile öyküsü varlığı ve renin-anjiyotensin-aldosteron aksının aktivitesini etkileyen gen polimorfizmleri olarak sayılabilir.

Klinik diyabetin ortaya çıkışından 1-2 yıl sonra böbrekte morfolojik

değişiklikler olmaktadır. Glomerular bazal membran kalınlaşması diyabet varlığı için duyarlı bir belirteç olmasına rağmen klinik olarak anlamlı diyabetik nefropati varlığını göstermede zayıf bir belirteçtir. Glomerular bazal membran içeriği değişmiştir. Membranın negatif yüklü filtrasyon bariyerini oluşturan heparan sulfat azalmıştır. Bu değişiklik ile serum proteinlerinin, en başta negatif yüklü olan albuminin, idrarla atılımı artar. Ekstraselüler matriks proteinlerinin birikimi ile genişlemiş mezangium diyabetik nefropatinin klinik özellikleri ile korelasyon gösterir. Mezangial matriksteki bu genişleme mezangial sklerozis gelişimi ile ilişkilidir. Bazı hastalarda eozinofilik PAS pozitif nodüller gelişir; bu nodüllere Kimmelstiel-Wilson nodülleri denir. Immunflorosan mikroskopide non-spesifik IgG depolanması (lineer paternde) veya elektron mikroskopunda immun depozitler olmaksızın kompleman boyanması görülür. Belirgin vasküler değişiklikler hyalin ve hipertansif arteriolosklerozla birlikte sıklıkla görülür. Bu da kronik glomerulosklerozun ve tubulointerstisyel değişikliklerin değişken dereceleri ile ilişkilidir. Tip 1 ve Tip 2 DM'lü hastaların renal biyopsileri genellikle birbirinden ayırt edilemez.

Bu patolojik değişiklikler pek çok faktör sonucu ortaya çıkar. Glomeruler kapiller basıncın artışı (intraglomeruler hipertansiyon) ile renal yapı ve fonksiyonda değişikliklerin olduğu pek çok kanıt serisinde ortaya konmuştur. Hipergliseminin renal mezangial ve damar düz kas hücrelerinin aktin iskeleti üzerine doğrudan etkisi bulunmaktadır. Diyabetin; atriyal natriüretik faktör (ANF), anjiotensin II (AII) ve insulin benzeri büyüme faktörü (IGF)'yi de içeren dolaşımdaki faktörler üzerinde de etkisi bulunmaktadır. Uzamış glomeruler hipertansiyon matriks üretimini artırır, glomeruler bazal membranda değişikliklere sebep olarak filtrasyon bariyerini bozar ve glomeruloskleroza sebep olur. İleri glikozilasyon son ürünleri, büyüme hormonu, IGF-1, AII, TGF-beta ve dislipidemi gibi bazı faktörlerin de matriks üretimini etkilediği ortaya konmuştur.

Tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda diyabetik nefropati gelişimi benzerdir. Ancak tip 1 diyabet başlangıç zamanı belirlenebilir olmasına rağmen tip 2 diyabet başlangıç zamanı belirsizdir. Tip 2 diyabetli bir hastanın tanı anından önceki dönemde renal tutulumunun olma olasılığı vardır ve tanı anında ileri diyabetik nefropati saptanabilir. Tanı anında renal hipertrofi ve glomeruler hiperfiltrasyon bulunabilir. Glomeruler hiperfiltrasyonun derecesi sonrasında klinik anlamlı

nefropati gelişimi riski ile orantılıdır. Diyabetik nefropati geliştiren hastaların %40'ında en erken bulgu hassas radyoimmunoassay yöntemi ile albuminüri saptanmasıdır. 30-300mg/gün albuminüri mikroalbuminüri olarak tanımlanmaktadır. Tip1 ve tip2 diyabetli hastalarda mikroalbuminüri diyabet başlangıcından 5-10 yıl sonra başlamaktadır. Tip 1 diyabetli hastaların tanıdan 5 yıl sonrasında, tip2 diyabetli hastaların ise tanı anından itibaren mikroalbuminüri açısından taranmaya başlanması önerilmektedir.

Erken albuminüri başlangıcından 5-10 yıl sonrasında albuminürideki küçük artışlar ile dipstick testi ile idrarda protein pozitif bulunabilmektedir (>300mg albuminüri). Tip 2 diyabetli hastalarda albuminüri kardiyovasküler olaylar ve ölüm için kuvvetli bir risk faktörüdür. Tip 2 diyabetli çoğu hasta aşikar proteinüri veya renal yetmezlik geliştirmeden önce kardiyovasküler olaylar ile kaybedilmektedir. Aşikar diyabetik nefropatide proteinüri değişken derecelerde olabilir; 500mg/gün ile 25g/gün arasında değişebilir ve çoğunlukla nefroitik sendrom ile ilişkilidir. Diyabetik nefropatiye sahip olan tip 1 diyabetli hastaların %90'ından fazlasında diyabetik retinopati de bulunmaktadır, bu nedenle tip 1 diyabetlilerde diyabetik retinopati yokluğunda diyabetik nefropati dışındaki renal hastalıklar ayırıcı akla gelmelidir. Tip 2 diyabetli hastalarda ise diyabetik nefropatisi olan hastaların sadece %60'ında diyabetik retinopati mevcuttur. Retinopati varlığı ile Kimmelstiel-Wilson nodulleri arasında bir korelasyon mevcuttur. İleri diyabetik nefropatide diğer glomeruler hastalıklardan farklı olarak böbrek boyutları normal ve büyük sınırlardadır. Epidemiyolojik ve klinik veriler eşliğinde eğer diğer bir hastalığı işaret eden serolojik veriler yok ise diyabetik nefropati tanısı böbrek biyopsisi olmaksızın klinik olarak konulabilir. Proteinüri başlangıcından itibaren renal fonksiyonlar dereceli olarak düşmektedir; %50 hasta 5-10 yıl içerisinde renal yetmezliğe ulaşır. Böylelikle mikroalbuminürinin en erken aşamasından itibaren son dönem böbrek yetmezliğine ulaşma süresi 10-20 yıl sürmektedir. Hipertansiyon diyabetik nefropati gelişimini hızlandırdığından hipertansiyon varlığı hangi hastaların diyabetik nefropati geliştireceğini tahmin edebilir. Son dönem böbrek yetmezliği geliştiği zaman diğer hastalara kıyasla hemodializ ile yaşama süresi diyabetik hastalarda daha kısadır. Sağ kalımı en iyi olan grup canlı akraba vericiden renal transplant yapılmış olan tip 1 diyabetli hastalardır.

Kan şeker kontrolü, kan basıncı kontrolü ve aynı zamanda renin-anjiyotensin

sistem inhibisyonu ile diyabetik nefropati gelişiminin geciktiği yönünde kanıtlar bulunmaktadır. Tip 1 diyabetli hastalarda sıkı kan şekeri kontrolü ile diyabetik nefropati gelişimi veya ilerlemesi engellenmektedir. Tip 2 diyabetiklerde sıkı kan şekeri kontrolünün rolü kesin değildir. Bu konuda çelişkili çalışmalar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda tip 2 diyabetli hastalarda sıkı kan şekeri kontrolü ile mortalitenin arttığı ve hedef HbA1C değerinin %7'nin altında olmasının güvenliğinin şüpheli olduğu yönünde sonuçlar açıklanmıştır.

Bu yüksek riskli grupta sistemik kan basıncı kontrolü renal ve kardiyovasküler yan etkileri azaltmaktadır. Diyabetik nefropatili hastaların büyük çoğunluğunda kan basıncı kontrol hedefine ulaşmak için 3 veya daha çok antihipertansif ilaç kullanımı gerekmektedir. Renin-anjiyotensin sistemi üzerinden etkili ilaçların sistemik kan basıncı üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak erken (mikroalbuminüri) ve geç (proteinüri ve azalmış glomeruler filtrasyon) evrelerde diyabetik nefropati progresyonunu yavaşlatıcı etkisi pek çok klinik çalışmada gösterilmiştir. AII efferent arteriolar basıncı ve glomeruler kapiller basıncı düşürmektedir böylece anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri glomeruler hipertansiyonu azaltarak etkili olmaktadır. 5 yıl süresinde tip 1 diyabeti olan hastalarda albuminüri veya azalmış renal fonksiyon var ise hastalar ACE inhibitörleri ile tedavi edilmelidir. Tip 2 diyabetli ve mikroalbuminüri veya proteinürisi olan hastalar ACE inhibitörleri veya ARB ile tedavi edilmelidir. Kısıtlı kaynaklarda iki ilacın kombinasyonu (ACE inhibitörleri, ARB, renin inhibitörleri) ile renin-anjiyotensin sisteminin değişik bileşenlerinin baskılanması tartışılmıştır (4).

2.1.2.2.Hafif zincir depo hastalığı

Hafif zincir malinitesi olan hastalarda üretilen nefrotoksik hafif zincirlerin biyokimyasal karakteristikleri genelde belirli bir renal hasar kalıbını izler; bu ya kast nefropatisidir (renal yetmezlik vardır ancak ağır proteinüri veya amiloidoz yoktur), ya da hafif zincir depo hastalığıdır (nefrotik sendrom ve renal yetmezliğe sebep olur). İkinci klinik durumda biyokimyasal özellikleri amiloid fibril oluşturmayan kappa hafif zincirleri üretilir. Bunun yerine agregre olarak glomeruler kapiller ve mezangium, tubuler bazal membran ve Bowman kapsülünde granuler depozitler

oluştururlar. Birikim glomerüllerde yoğunlaşmışsa nefrotik sendrom kliniği gelişir ve %70 hasta dializ gerektirir böbrek yetmezliğine ilerler. Hafif zincirler fibriler değildir ve Kongo kırmızısı ile boyanmazlar, fakat immunflorasan ile anti-hafif zincir antikoru kullanılarak veya elektron mikroskopunda granuler birikimler olarak kolaylıkla saptanabilirler. Hafif zincir yeniden düzenlenmesi, nötral pH'nın agrerasyonu kolaylaştırıcı özellikleri ve anormal metabolizma büyük bir ihtimalle birikime katkı sağlamaktadır. Hafif zincir depo hastalığının tedavisi altta yatan primer hastalığın tedavisidir. Hafif zincir depo hastalığına sahip çoğu hasta renal yetmezliğe ilerlemesi sebebiyle genel olarak hastalığın prognozu kötüdür (4).

2.1.2.3.Fibriller Glomerulopati

Fibriller glomerulopati glomerüllerde rastgele biriken fibrillerin birikimi ile morfolojik olarak tanımlanan ve nadir görülen bir hastalıktır (renal biyopsilerin <%1 'inde). Mezangiumda ve glomeruler kapiller duvarda oligoklonal veya oligotipik immunglobulinlerin fibriller veya mikrotübüler birikimleri bulunmaktadır. Congo kırmızı boyama negatiftir. Non-amiloid glomerulopatinin sebebi çoğu zaman idiopattiktir; kronik lenfositik lösemi veya B hücreli lenfoma ile ilişkili olduğu bazı vaka raporları bulunmaktadır. Bu nadir hastalığın tedavisi için herhangi bir fikir birliği yoktur. Transplant sonrası nüks küçük bir hasta grubunda bildirilmiştir (4).

2.1.2.4.Fabry Hastalığı

Fabry hastalığı lizozomal alfa-galaktozidaz A aktivitesinin eksikliği ile ilişkili X-bağımlı genetik bir hastalıktır. Enzim eksikliği globotriasileramidin intraselüler birikimi ile sonuçlanır. Endotel, kalp, beyin ve böbrekler etkilenir. Klasik olarak Fabry hastalığı erkek çocuklarda akroparestezi, anjiokeratom ve hipohidrozis ile başlar. Zaman içinde kardiyomyopati, serebrovasküler hastalıklar, renal hasar gelişir ve ortalama yaşam beklentisi 50 yıldır. Hemizigotlar veya hipomorfik mutasyonlarda dördüncü veya beşinci dekatta tek organ tutulumu ile ortaya çıkabilir. Nadiren dominant-negatif alfa galaktozidaz A mutasyonları veya dişi heterozigotlarda hafif tek organ tutulumları görülebilir. Nadiren kadınlarda da renal yetmezlik de dahil olmak üzere ciddi belirtiler görülebilirse de erkeklere kıyasla daha ileri yaşlarda

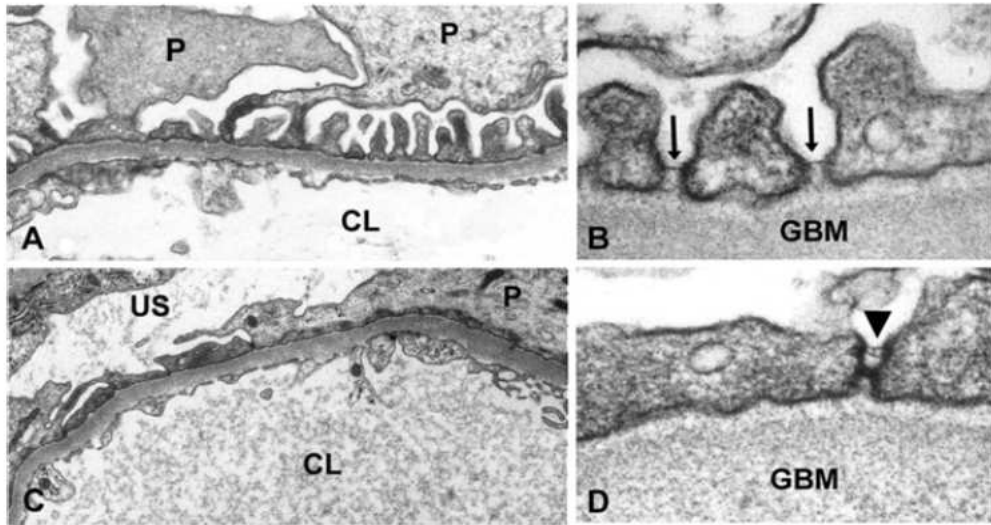
görülmektedir. Renal biyopsilerde globotriaosilseramid içeren vakuoller ile genişlemiş glomeruler viseral epitelyal hücreler görülür. Bu vakuoller aynı zamanda parietal ve tubuler epitelde de bulunabilir. Elektrom mikroskopisinde elektron dens materyel içeren bu vakuoller paralel çizgiler halinde (zebra cisimcikleri) görülürler. Sonunda renal biyopsilerde FSGS saptanır. Fabry hastalığının nefropatisi tipik olarak üçüncü dekatta hafif-orta proteinüri, ve bazen de mikroskopik hematüri veya nefrotik sendrom ile ortaya çıkar. İdrar analizinde oval yağ cisimcikleri ve polarize ışıktaki glikolipid globulleri çift kırıcılık gösteriri (malta haçı görünümü). Kesin tanı için renal biyopsi gereklidir. Renal yetmezliğe ilerleyiş genelde dördüncü veya beşinci dekatta olur. Renin-anjiotensin inhibitörleri ile tedavi önerilmektedir. Rekombinant alfa-galaktozidaz A ile tedaviyle böbreklerden, kalpten ve deriden endotelyal depozitleri temizlemektedir. Enzim replasmanı için hastalığın evresi önemlidir. İlerlemiş organ tutulumu varlığında enzim replasmanına rağmen hastalık ilerleyişi sürmektedir. Nötralizan antikör varlığına veya enzim kullanımındaki farklılıklara bağlı olarak enzim tedavisi ile değişken yanıtlar alınır. Renal transplantasyon sonrası greft ve hasta sağkalımı diğer son-dönem böbrek yetmezliği hastaları ile benzerdir (4).

2.2.Patogenez

Nefrotik sendromun patogenezi immunolojik disfonksiyon varlığı ve slit diyafram proteinleri ile podosit iskeletinin ilişkisi göz önüne alındığında net değildir. İmmunolojik disfonksiyon ile slit diyaframın anomal fonksiyonunu kombine ederek kapsayan bir hipotez bulunmamaktadır.

İdiopatik nefrotik sendrom immun sistemde karmaşık bozukluklar sonucu oluşmaktadır. Sitokinler podositler ve glomeruler filtrasyon bariyeri üzerinde doğrudan etkili olabilseler de tek bir sitokini suçlamak günümüz bilgisi ile mümkün değildir. İdiopatik ailesel olmayan nefrotik sendrom intrinsik ve ekstrinsik faktörlerin birlikte etkili olduğu multifaktöryel bir sendromdur. Ailesel nefrotik sendrom üzerine son yıllarda yapılmış pek çok çalışma bulunmaktadır. Kısaca değinmek gerekirse otozomal resesif nefrotik sendromda podosit-özgün proteini kodlayan NPHS2 geninde mutasyonlar saptanmıştır. NPHS2 mutasyonları taşıyan hastalar ile yapılan çalışmalarda dolaşan faktörler mutasyona ek olarak patogeneze katkıda bulunmakta

olduğunu göstermiştir (5). Bazı hastalarda immunsupresif tedaviye kısmen yanıt alınmıştır, bu da ailesel formda bile immun sistemin patogeneze rol oynadığını göstermektedir (6). Bazı hastalarda hem dolaşan faktörler hem de podosit faktörleri nefrotik sendrom patogenezinde rol oynamaktadır. Antignac, NPHS2 geninde allel varyantları veya heterozigot mutasyonlar veya diğer podosit genlerindeki mutasyonlar dolaşan geçirgenlik faktörleri varlığında nefropati fenotipini ortaya çıkardığını öne sürmüştür (5). Bu genlerin sebep olan etken olarak değil de fenotipi değiştiren faktörler olduğunu savunmuştur. İdiopatik ailesel olamayan nefrotik sendrom vakalarındaki podosin mutasyonları prevalansı güncel olarak araştırılmaktadır. Bazı raporlarda sporadik FSGS vakalarının dörtte birinde podosin geninde mutasyonlar saptanmakla birlikte, minimal lezyon hastalığında mutasyonlara rastlanmamıştır (7). Diğer ailesel olamayan FSGS vakalarında CD2AP proteinini kodlayan gende mutasyonlar izlenmiştir (8). İdiopatik ailesel olamayan nefrotik sendrom patogenezindeki ek (podosit) faktörleri ile ilgili araştırmalar devam etmektedir. Şekil 1'de nefrotik sendromda glomeruler bazal membran görülmektedir.



Şekil 1. Glomeruler kapiller duvar. Elektron mikroskopunda proteinürük olmayan bir hastada glomeruler kapiller duvar kesiti (A ve B), Minimal lezyon hastalığı olan bir hastada glomeruler kapiller duvar kesiti (C ve D). Podositlerin (P) hücresel uzantıları üriner boşluğa uzanmakta, ayaksız çıkıntılar ise glomeruler bazal membrana tutunmaktadır. Normal bireylerde, ayaksız çıkıntılar parmaklı biçimde düzenli bir şekilde (B) birbirlerine slit diyaframlar (küçük oklar) ile bağlı olarak durmaktadırlar. Nefrotik hastalarda ayaksız çıkıntılar düzensiz bir biçimde dağılmıştır (D) ve slit diyafram yapısı bozulmuştur (ok başı). US;üriner boşluk, CL;kapiller lümen, GBM;glomeruler bazal membran. x11,000 (A ve C) ve x108,000 (B ve D) büyütme ile (9)

2.3.İmmunolojik Disfonksiyon

Nefrotik sendrom bir T hücre bozukluğu olarak değerlendirilmektedir. T hücrelerden salınan sitokinler glomeruller üzerine etkili olarak plazma proteinlerine karşı geçirgenliği artırmaktadır. Kızamık sonrası remisyon induksiyonu olması (T hücre baskılanması ile), nefrotik sendromun Hodgkin lenfoma ile ilişkili oluşu ve T hücre baskılanmasına yol açan ilaçların (kortikosteroidler, siklosporin) tedavide kullanılması bu hipotezi desteklemektedir.

Nefrotik sendromda baskın gelen görüş T helper 1 (Th1) ve T helper 2(Th2) sitokinleri arasındaki dengesizlik ve çözümler bir medyatörün (muhtemelen IL-3) yol açtığı glomeruler geçirgenlik artışıdır.

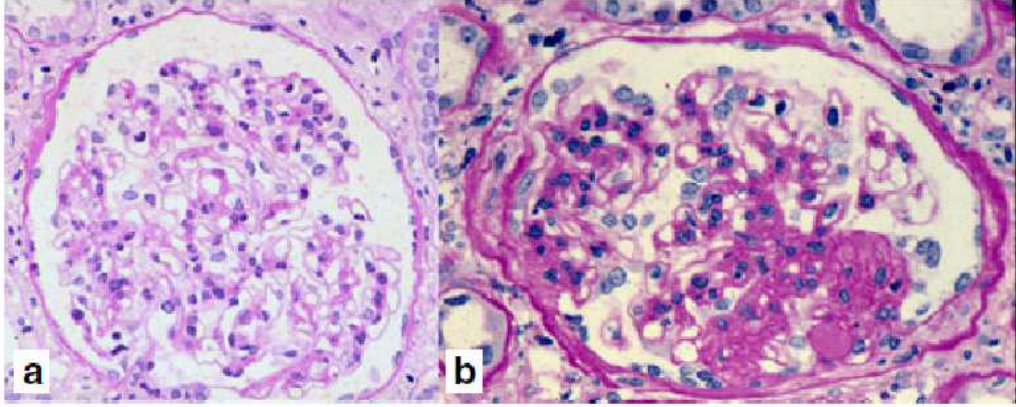
Henüz tanımlanamamış dolaşan bir faktörün slit diyaframı etkileyerek seçici proteinüriye sebep olduğu tartışılmıştır. IL-13, çözümler ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü, çözümler CD80 ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) dahil olmak üzere pek çok protein öne sürülmüştür. Bu proteinlerin patogenezdaki rolleri henüz net anlaşılamamış ve doğrulanmamıştır. Güncel kanıtlar göstermektedir ki mikrobik ürünlerle toll-like reseptörlerinin (TLRs) uyarılması ile immün sistem yanıtının aktivasyonu ve hatta doğrudan podositleri etkilendiğini göstermektedir. Nükleer faktör kappa B (NFkB) ve toll-like reseptörler (TLRs) aracılığı ile sinyal iletimi Th2 hücrelere ait immün yanıtı doğru kutuplaşabilir veya doğrudan podositlerde CD80 ifadesini artırabilir. Th17 ve Th düzenleyici yanıt arasındaki dengesizlik podositlerde CD80 ifadesinin ve/veya helper yanıtının sürmesine yol açar. Deneysel modellerde proteinüri ile podositlerde CD80 ifadesinin ilişkisi bulunmuştur. Th17 ve T düzenleyici yanıt arasındaki dengesizlik podositlerde CD80 ifadesinin ve/veya helper yanıtının sürmesine yol açar. B hücreler ve T helper hücreler arasındaki çapraz etkileşim nedeni ile bir anti-B hücre ajanı olan rituximaba yanıt alınmaktadır (10).

2.4.Patoloji

Nefrotik sendromlu hastaların %80 'inde histolojide minimal lezyon hastalığı olarak isimlendirilen önemsiz bazı glomeruler anormallikler görülmektedir.

İmmunflorasan incelemede glomerullerde immunglobulin veya kompleman depolanması görülmez. Elektron mikroskopisinde podosit ayakları çıkıntılarının kaybolduğu ve aktin filamentlerin yapısının bozulduğu görülür. Küçük bir kısım hastada ise her mezangial lobulde 3'ten fazla hücre olmak üzere mezangial proliferasyon gözlenir.

Steroid dirençli nefrotik sendromda altta yatan patoloji genellikle FSGS'dir. Steroid yanıtı nefrotik sendromda ise bu oran %5-10 civarındadır. Sklerozun yerine bağlı olarak çeşitli alt tipler tanımlanmıştır; i) tip lezyon, ii) hücreli alt tip, iii) perihilar lezyon ve iv) diğer yerleri tutan FSGS. İnsan immünyetmezlik virusu (HIV) veya parvovirus enfeksiyonu ile ilişkili bir alt tip olan yıkıcı FSGS 2-3 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemektedir.



Şekil 2. Minimal lezyon hastalığı patolojisi. a Başlangıçta steroid direnci olan 4 yaşındaki kız hastada ışık mikroskopisinde (hematoxylin ve eosin boyama) minimal lezyon hastalığı ile uyumlu olarak herhangi bir anormallik görünmemektedir. b Başlangıçta steroid direnci olan 12 yaşındaki erkek hastada ışık mikroskopisinde (hematoxylin ve eosin boyama) focal segmental glomeruloskleroz ile uyumlu olarak segmental skleroz ve genişlemiş glomerul görülmektedir (10).

Steroid dirençli nefrotik sendrom histolojisinde %30-40 hastada minimal lezyon hastalığı, yine %30-40 hastada FSGS ve küçük bir bölüm hastada ise mezangioproliferatif glomerulonefrit saptanır. Steroid dirençli hastaların yaklaşık %15'ini membranoproliferatif GN, membranöz nefropati, IgA amiloidoz veya amiloidoz oluşturur. Bazı sendromik nefrotik sendrom tiplerinde mezangial skleroz görülür (10).

2.5.Patofizyoloji

Nefrotik sendromlu hastalarda, idrarla protein kaybına bağlı olarak belirgin derecede plazma onkotik basıncı dūşüktür. Bunun sonucunda intravasküler volüm kaybını takiben, renin-anjiotensin-aldosteron (RAA) sistemi ile beraber sempatik sistem aktivasyonu da gerçekleşir. Aynı zamanda vazopressin sekresyonu da artar. Bu hastalarda atriyal natriüretik peptide karşı renal yanıtta da bozukluk izlenir. Bu olaylar zinciri sonucunda, intravasküler volüm azalması, şok ve akut böbrek yetmezliği gelişebilir.

Hipoalbuminemi:

Hipoalbumineminin karakteristik klinik bulgusu olarak tırnaklarda beyaz bandlar (Muehrcke bandları) görülebilir.

Nefrotik sendromda, albuminin yanında diğer plazma proteinlerinin kaybı aşağıdaki tablolara yol açabilir (11):

1. Bakteriyel opsonizasyonda bozukluk sonucunda infeksiyonlara yatkınlıkta artış,
2. Hiperkoagulabilite (örn, antitrombin III bozukluğu, azalmış protein C ve S seviyeleri, hiperfibrinojenemi ve hiperlipidemi),
3. Vitamin D bozukluğu ve sekonder hiperparatiroidizm (örn, vitamin D bağlayan protein kaybında olduğu gibi),
4. Tiroiddeki bir bozukluğa bağlı olmaksızın, tiroid fonksiyon testlerinde değişmeler (örn, tiroksin bağlayan protein seviyesindeki azalmalarda olduğu gibi)

Ödem:

Nefrotik ödem oluşumunda iki majör mekanizma rol oynamaktadır. İlki hipoalbuminemiye bağlı plazma onkotik basıncında düşüş ve Starling yasaları uyarınca kapiller yataktan ekstraselüler boşluğa artmış sıvı transudasyonudur.

Dolaşan volümde azalma sonucunda RAA sistemi aktivasyonu ve distal tübülde sodyum retansiyonu gerçekleşir. Böylece ekstraselüler alanda hidrostatik basınç artarak düşük plazma onkotik basıncı kompanze edilmeye çalışılır.

İkinci mekanizma ise nefrotik sendromlu hastalarda distal tübülden sodyum

atılımındaki primer bozukluktur. Bunun sonucu olarak dolaşan kan hacmi artmakta, renin, anjiotensin ve vazopressin suprese olmakta ve hastalarda hipotansiyondan ziyade hipertansiyon olmaktadır. Böbrek aynı zamanda atriyal natriüretik peptit (ANP) etkilerine karşı göreceli olarak dirençlidir. Düşük plazma onkotik basıncı ile birlikte hipertansiyon ekstraselüler alana sıvı transüstasyonuna ve ödeme yol açmaktadır. Sodyum atılımındaki primer bozukluk halen bilinmemektedir. Ancak bir hipoteze göre pek çok glomerüler hastalıkta görülebildiği gibi interstisyel alanda inflamatuvar lökosit infiltrasyonu olmakta ve bu lökositlerden salınan anjiotensin II ve oksidan maddeler sodyum atılımını bozmaktadır(12) .

Negatif Nitrojen dengesi:

Negatif nitrojen dengesi klinik pratikte hipoalbuminemi ile ölçülmektedir. Nefrotik sendrom kas kitlesinin kaybına da yol açmaktadır ancak ödem bu kaybı gizleyebilir. Hasta ödemden kurtulduğunda kas kitlesi kaybı aşikar hale gelir. Tubuler protein katabolizmasına ve üriner protein atılıma bağlı olarak albumin döngüsü artmıştır. Artmış protein atılımı albumin metabolizmasını düzeltmez; artmış alıma karşılık glomerüler basınç artarak idrarda daha fazla protein kaçağına yol açar. Düşük proteinli diyet proteinüriyi azaltır ancak uzun vadede negatif nitrojen dengesini daha da bozma riski taşır.

Hiperkoagülabilité:

Nefrotik sendromda pek çok koagülasyon kaskad proteininin plazma seviyeleri değişkenlik göstermekte ve trombosit agregasyonu artmaktadır (13). Net etki hiperkoagülabilitedir. İmmobilite, eşlik eden enfeksiyonlar ve hemokonsantrasyon da bu etkiyi artırmaktadır. Arteryel ve venöz trombozlar görülebilir. Yetişkinlerde arteryel trombozlar aterom formunda olup kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylara yol açabilir. Nefrotik sendromlu yetişkinlerin %10'u, çocukların %2'si bir klinik tromboemboli atağı yaşamaktadır (1).

2.6.Tedavi

Yetişkinlerde nefrotik sendrom tedavisine yönelik klinik bir klavuz yoktur ve az sayıda büyük klinik çalışma vardır. Öneriler temelde vaka serilerine, gözlemsel çalışmalara ve uzman görüşlerine dayanmaktadır(14).

2.6.1.Destek Tedavisi

Sıvı elektrolit:

Negatif sodyum dengesinin sağlanması ödemi azaltmaya yardımcıdır. Hastalar günlük sodyum alımlarını 3g/gün ile sınırlı tutmalı ve gerekirse 1.5L/günden daha az olmamak kaydıyla sıvı kısıtlaması da yapılmalıdır

Diüretikler:

Diüretikler nefrotik sendromum medikal tedavisinde ana ilaçlardan biridir ancak ilaç seçimi veya doz ile ilişkili bir kanıt yoktur. Uzman görüşlerine göre ideal günlük ağırlık azalımı 0,5-1 kg arasında olmalıdır. Böylece renal yetmezlik veya sıvı elektrolit bozukluklarının önüne geçilmiş olunur. Loop diüretiklerinden en sık furosemid veya bumetanid kullanılmaktadır. Genellikle yüksek dozlarda kullanılmaları (80-100mg furosemid gibi) ve intestinal ödem nedeniyle absorpsiyonları kısıtlı olduğu için intravenöz kullanılmaları gerekir. Düşük serum albumin seviyeleri diüretik etkinliğini azaltır ve doz yükseltilmesine neden olur. Tiazid diüretikleri, potasyum tutucu diüretikler veya metolazone sinerjistik etkileri nedeni ile tedaviye eklenebilir.

ACE inhibitörleri:

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI) nefrotik sendromlu hastalarda proteinüriyi azaltmada ve renal hastalığa progresyonu önlemede etkili olduğu gösterilmiştir. Önerilen doz net değildir. Enapril 2,5 ile 20 mg arasında kullanılmaktadır. Nefrotik sendromlu hastalarda kan basıncından bağımsız olarak proteinüriyi azaltmak için ACEI kullanılması önerilmektedir. Eğer GFR 30ml/dk/1.73m² den az ise bu ajanların kullanımından kaçınılmalıdır.

Albumin:

İntavenoz albumin diürezisi artırmak üzere kullanılması denenmişse de albumin ile tedavi ile hiçbir yarar gösterilememiştir.

Lipid düşürücü tedaviler:

Nefrotik sendromda lipid düşürücü tedavilerin olası yarar ve zararını araştıran bir Cochrane derlemesi bulunmaktadır(15). Bu derlemede nefrotik sendromlu hastalarda muhtemelen artmış lipid seviyelerine bağlı olabilecek artmış bir miyokard enfaktüsü ve aterogenez riskine işaret edilmektedir. Bununla birlikte bu riski azaltmada lipid düşürücü tedavilerin rolü bilinmemektedir. Lipid düşürücü tedavi seçimi diğer hastalara benzer prensipleri izlemelidir.

Antibiyotikler:

Nefrotik sendromlu yetişkinlerde enfeksiyonları önleme ve tedavi etmede prospektif klinik çalışmalardan elde edilmiş bir veri yoktur. Uygun adaylarda pnömokok aşısı yapılması önerilir.

Antikoagulasyon tedavisi:

Daha öncesinde tromboemboli yaşamamış olan nefrotik sendromlu bir hastada tromboembolik olayları engellemede profilaktik antikoagulasyon konusunda herhangi bir öneri bulunmamaktadır. Hekim tromboemboli bulgu ve belirtileri konusunda uyanık olmalı ve eğer tanısı konulursa tedavisi diğer hastalarda olduğu gibi yönetilmelidir. Yüksek riskli hastalarda (geçirilmiş tromboembolik olaylar veya bilinen koagulopatiye dayanılarak) aktif nefrotik sendrom döneminde profilaktik antikoagulasyon uygulanabilir.

2.6.2.Hastalığa Özgül Tedavi

Nefrotik sendrom tedavisinde sık kullanılan tanımlar;

Remisyon: Birbirini izleyen 3 gün süresince sabah idrarında proteinüri saptanmaması

Relaps: Öncesinde remisyonunda olan bir hastada birbirini izleyen 3 gün süresince idrarda nefrotik düzeyde proteinüri saptanması

Sık relaps: İlk altı ayda 2 veya daha fazla relaps veya bir yıl içerisinde 3'ten fazla relaps

Steroid bağımlı: Gün aşırı steroid tedavisinde 2 ardışık relaps veya kesilmesinden itibaren 14 gün içerisinde relaps

Steroid dirençli: 4 haftalık steroid tedavisine rağmen remisyona girmemesi.

Başlangıç Tedavisi:

Nefrotik sendromun ilk epizodunda çeşitli tedavi rejimleri kullanılmaktadır. Çocuklardaki nefrotik sendromun tedavisinde The International Study for Kidney Diseases in Children çalışmasında 4 haftalık steroid tedavisinden sonra gün aşırı steroid tedavisi verilmesi önerilmektedir (16). Bu tedavi neredeyse 3 dekattır uygulanmaktadır. Kontrollü çalışmalarda başlangıç steroid tedavisinin 12 haftaya veya daha uzun süreli uzatılmasının relaps oranlarını azalttığını göstermiştir (17,18,19). The Cochrane renal grup sistemik derlemesinde başlangıç steroid tedavisi en az 12 hafta olarak önerilmektedir (17). Gün aşırı steroid tedavisinin de 12 haftada kesilmeyerek 2-4 aya uzatılmasının yararlı olduğu savunulmaktadır. Ancak derlemeye alınmış çalışmaların uzamış steroid tedavisinin yan etkilerini değerlendirmeye yönelik bir yönü yoktur. Bu konudaki çelişkiler halen sürmektedir.

Cochrane grubunun önerdiği tedavi; 2mg/kg/gün dozundan (maksimum 60mg/gün) başlangıç steroid tedavisinin 6 hafta boyunca sürdürülmesi ve tek sabah dozu olarak 1,5mg/kg/gün dozundan (maksimum 40mg/gün) gün aşırı olarak 6 hafta olarak verilip tedavinin kesilmesidir. 12 haftadan daha uzun süren steroid tedavisinin fayda zarar analizinin yapılması için çalışmalara ihtiyaç vardır.

Relapsların tedavisi:

Steroid tedavisi başlanmadan önce hasta infeksiyonlar yönünden muayene edilmelidir. İnfeksiyonların tedavisi sona erdikten sonra 2 mg/kg/gün tek veya bölünmüş dozlarda olmak üzere 3 sabah idrarında protein saptanmayana kadar verilir. Sonrasında 1,5mg/kg/gün gün aşırı olmak üzere 4 hafta daha verilerek tedavi sonlandırılır (18, 20)

Relapsların genelde tedavi süresi 5-6 haftadır. Eğer 2 haftalık steroid tedavisi ile remisyona sağlanamazsa tedavi 2 hafta daha uzatılır. 4 haftalık steroid tedavisi ile remisyona girmeyen hastalar diğer tedavi seçenekleri açısından değerlendirilmelidir.

Tablo 6. İdiopatik steroid dirençli nefrotik sendrom tedavisi *dozlar italik yazılan ilaca ait verilmiştir,

İlaçlar	Doz*	Remisyon
<u>Kalsinörin inhibitörleri</u>		
<i>Siklosporin ve prednisolon**</i>	4-6mg/kg 2-3 yıl süresince	%50-80
<i>Takrolimus ve prednisolon**</i>	0.12-0.15mg/kg/gün, 2-3 yıl	%70-85
<u>Siklofosfamid</u>		
<i>Oral siklofosfamid ve prednisolon**</i>	2-3mg/kg/gün 12 hafta boyunca	%25-30
<i>iv siklofosfamid ve prednisolon**</i>	500-750 mg/m ² her 6 haftada bir	%40-65
<u>Pulse steroidler</u>		
<i>iv metilprednisolon,oral siklofosfamid ve prednisolon#</i>	20-30mg/kg 6 gün aşırı pulse,sonrasında haftada bir 8 pulse, iki haftada bir 1 doz ve ayda bir 8 pulse ve iki ayda 1 doz	%40-70
<i>iv deksametazon, oral siklofosfamid ve prednisolon#</i>	1-5mg/kg 6 gün aşırı pulse, iki haftada bir 4 doz, sonrasında ayda bir 8 doz	%30-50

**prednisolon dozu:1,5mg/kg/gün gün aşırı 4 hafta,1,25mg/kg/gün izleyen 4 haftada ve 1mg/kg/gün izleyen 4 haftada, 0.5-0.75mg/kg/gün izleyen 12-18 ay süresince. #oral siklofosfamid 12 hafta süresince (3-15.haftalar arasında); prednisolon dozu 12 ay boyunca azaltılarak kesilir (20).

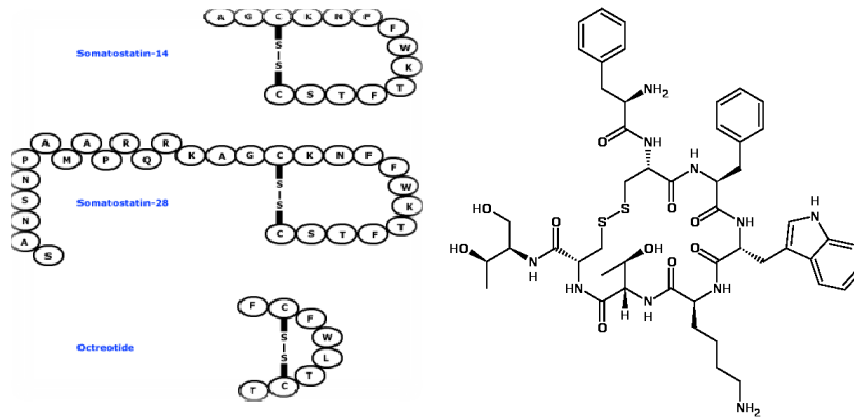
İlaç seçimi:

Bu ilaçların olası faydalarının potansiyel toksisiteleri göz önünde bulundurularak kullanımları önerilmektedir. İlaçları birbiri ile kıyaslayan birkaç çalışma varsa da kanıtlar siklofosfamid ve steroid kombinasyonunun daha etkin olduğu

yönündedir. Siklofosfamid ile tedavi i)belirgin steroid toksisitesi olanlarda, ii)hipovolemi ve tromboz ile seyreden ciddi relaps atakları olanlarda, iii)tedaviye uyum ve takip açısından 12 haftalık tedavinin daha avantajlı olduğu hastalarda kullanılmalıdır.

2.7.Oktreotid

Somatostatinler vücutta doğal olarak bulunan ve beyin, hipofiz, pankreas, gastrointestinal sistem, böbrek üstü bezleri, tiroid, böbrek ve immun sistemde birçok fizyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde rol alan nöropeptidlerdir. Temel işlevleri arasında endokrin ve ekzokrin sekresyonların inhibisyonu, nöronal ileti, motor, otonom ve kognitif fonksiyonların modülasyonu, intestinal motilite, besin ve iyonların emilimlerinin ve vasküler kontraktilitenin inhibisyonu bulunmaktadır. Vücutta sistemik olarak bir hormon fonksiyonu görürken lokal olarak nörotransmitter, nöromodülatör, parakrin ve otokrin düzenleyici görevi görür. Endokrin sistem, sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve immun sistemde ve belli tümör hücrelerince üretilir. Başlangıçta büyük bir öncü molekül olarak sentezlenir ve daha sonra dokuya özgü enzimatik reaksiyonlarla biyolojik olarak aktif somatostatin-28 ve somatostatin-14'e yıkılır. Daha ileri enzimatik parçalanmalar bu moleküllerin aktivitesini azaltarak inaktif hale getirir. Bu enzimatik reaksiyonlar çok hızlı bir şekilde gerçekleşir bu yüzden doğal somatostatin analoglarının ömrü 3 dakikadan daha kısadır.



Şekil 3. Somatostatinin kimyasal yapısı

Dünya genelinde birçok araştırma merkezinde yüzlerce somatostatin analogu sentezlenmiştir. Bunlar arasında en yaygın olarak çalışılan analog oktreotiddir. Somatostatinler etkilerini hücre yüzeyine yerleşmiş G protein bağlı somatostatin reseptörleri (SSTR- somatotropin seven-transmembrane domain receptor) aracılığıyla gösterir. Somatostatinler reseptöre bağlandıktan sonra hücre içerisinde adenil siklaz ve guanil siklaz inhibisyonu, iyon kanallarının modülasyonu, protein fosforilasyonu, mitojen aktive edici protein kinaz ve fosfolipaz C aktivasyonu gibi birçok interselüler sinyal yolağını tetikler (21-25). Bu yolakların aktivasyonu hücre içerisinde iyon sekresyon modülasyonu ve gen ekspresyonu, hücre proliferasyonu, hücre adezyonu ve apoptozisin düzenlenmesi gibi bir dizi hücre içi olayla sonuçlanır.

SSTR'lerin farklı kromozomlarda lokalize ayrı genler tarafından kodlanan beş alt tipi bulunmaktadır. Beş reseptör alt tipi doğal somatostatin peptidlerine (SST-14 ve SST-28) nanomolar afinite ile bağlanır. Kısa sentetik oktapeptidler ve hekzapeptidler sadece 3 alt tipe bağlanır (SSTR 2,3 ve 5). Selektif non-peptid agonistler dört alt tipe karşı nanomolar afinite ile bağlanmaktadır (SSTR1,2,3 ve 4). SSTR2 ve SSTR5'e karşı peptid antagonistler geliştirilmiştir. SSTR'ler çoğu dokuda ifade edilir, bir hücre birden fazla SSTR alt tipi barındırmaktadır. SSTR reseptörleri G-protein ilişkili mekanizmalar ile ortak bir sinyal iletim yolağı kullanır. Somatostatinin geniş etki spektrumu altında bazı biyolojik yanıtlar bazı reseptör alt tiplerine seçicilik gösterir. Örneğin büyüme hormon sekresyonu (SSTR2 ve 5), insulin sekresyonu (SSTR5), glukagon sekresyonu (SSTR2) ve immun yanıtlar (SSTR2) alt tipleri ile ilişkilidir (24).

Somatostatin analogları GH-IGF-I aksını hem santral hem de periferik mekanizmalarla baskılar. Çalışmalar somatostatin reseptörlerinin lenfosit, monosit ve lenfoma hücrelerinde var olduğunu ve somatostatinin bağışıklık sistemi hücrelerinin salgılarını düzenleyerek immun ve inflamatuvar mekanizmaların modülasyonunu sağladığını ortaya koymaktadır (26-28). Yapılan bir çalışmada makrofajların immun reglaturan bir peptid olan somatostatin salgılayarak schistosoma ile enfekte farelerin dalağında ve granuloma hücrelerindeki interferonu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu çalışmada granuloma hücrelerinin somatostatin için SSTR2 reseptörüne ait mRNA taşıdığı ancak diğer SSTR alt tiplerini taşımadığı gösterilmiştir. SSTR2 aktivitesinin blokajı ile T hücrelerde somatostatinin inhibe edici özelliği ortadan kalkmaktadır. Bu

çalışmada T hücrelerin somatostatin ile TCR aracılı interferon sentezini inhibe etmek suretiyle doğrudan etkili olduğu gösterilmiştir. Böylece somatostatinin inflamasyon bölgelerinde interferon salınımı üzerinden T hücre fonksiyonlarını düzenlediği öne sürülmüştür (28).

Oktreotid yan etkileri

Oktreotid uygulamaları ile klinik uygulamada rapor edilen çok yaygın yan etkiler diyare, karın ağrısı, bulantı, bağırsakta asırı gaz, safra kesesi taşı, hiperglisemi ve kabızlık olarak belirtilmiştir. Diğer yaygın rapor edilen yan etkiler bas dönmesi, lokal enjeksiyon bölgesi ağrısı, safra çamuru,tiroid disfonksiyonu (tiroid stimule eden hormonun (TSH), Total T4 ve serbest T4'ün azalması vs), gevşek dışkı, glukoz toleransının bozulması, kusma, iştahsızlık,ve hipoglisemidir. Seyrek vakalarda gastrointestinal yan etkiler akut ileusu taklit edebilir ve hastanın karnında gittikçe fazlaşan şişlik, şiddetli epigastrik ağrı, hassasiyet ve defans görülebilir.

2.8.Adriamisin kaynaklı nefrotik sendrom modeli

Adriamisin rodentlerde renal hasar yaratarak insandaki fokal segmental glomerusklerozu yansıtır (29). Antrasiklinlerin renal hasar yapmada kullanılmaları ilk olarak 1970 yılında Sternberg tarafından uygulanmıştır (30). Adriamisiin ilişkili renal hasar ilk olarak 1976 yılında sıçanlarda, 1998 yılında farelerde rapor edilmiştir (31,32). Burke ve arkadaşları tarafından sunulan bir vakada 78 yaşında bir erkek hastanın doxorubicin kullanması sonrasında böbrek yetmezliği geliştirmesi bildirmiştir. O dönemden bu yana adriamycin nefropatisi rodentlerde yaygın olarak çalışılmıştır (33). Adriamisin nefropatisi kolay oluşturulabilir olması, kabul edilebilir bir mortalite ve morbidite riski taşıması ve renal hasar zamanının tam olarak tahmin edilebilir olması ile hayvan çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Renal hasar zamanının ve derecesinin tahmin edilebilir olması bir müdahalenin renal hasarı artırıp azalttığı yönünde test edilebilmesine olanak verir. Yapısal ve fonksiyonel hasar insanlardaki kronik proteinürik renal hastalığa benzemektedir. Rodent modelleri bu yönüyle çalışmalar için oldukça uygundur. Rodentler aynı zamanda hızlı üreme

periyodu, kolay ulaşılabilir ve ucuz oluşları ile onları genetik müdahalelere yatkın kılar (34).

Adriamisin glomerullere doğrudan toksik etki gösterir ve takiben tubulointersitisyel hasar oluşur. Glomeruler filtrasyon bariyerinde değişiklikler oluşur. Glikokaliks kalınlığı incilir, endotel hücrelerinin porları genişler, glomeruler yük seçiciliği azalır ve podosit hücrelerinin ayakları uzantıları birleşir. Bu değişiklikler glomeruler hücrelerin glikokaliks içindeki proteoglikan ve glikozaminoglikan üretiminin artması ile sonuçlanır (35). Adriamisin için ideal uygulama türe, cinsiyete, yaşa ve vücut ağırlığına göre değişir. Erkek wistar ratlarda Adriamisin doz aralığı 1,5 ile 7,5mg/kg arasında değişir. Erkek BALB/c farede 9,8-10,4mg/kg gerekirken ancak erkek BALB/c SCID farede sadece 5,3mg/kg doz gerekmektedir (36,37). C57BL/c fareler adriamisin kaynaklı renal hasara oldukça dirençlidir ancak renal hasar 13-15mg/kg gibi daha yüksek dozlar ile elde edilebilir (35,38,39). Çoğu çalışma tek doz enjeksiyonunu kullanmışsa da çoklu enjeksiyonlar da uygulanabilir. Örneğin 2mg/kg dozundan 2 hafta ara ile 2 kez uygulama, 1mg/kg/gün dozundan 7 gün süresince gibi doz uygulamaları bulunmaktadır. Uygulama yöntemi intravenözdür. Kuyruk veni en sık kullanılan vendir. Diğer venler de uygulamada tanımlanmıştır (örn penil ven, femoral ven ve retroorbital pleksus gibi) (40,41,42). Uygulama uzmanlık ve tecrübe gerektirmektedir. Kuyruk veni uygulaması için ana komplikasyon ekstremitelerde sonucunda deri nekrozudur. Adriamisinin terapötik indeksinin dar olması nedeniyle küçük bir doz değişikliği hastalık derecesinde değişkenliğe yol açabilir. Diğer bir uygulama yolu ise substernal intrakardiyak girişimdir (Wistar erkek sıçanlarda, yaklaşık 7mg/kg dozunda) ve genellikle genel anestezi gerektirir(43). İntra-renal uygulamada kontralateral nefrektomi öncesinde veya sonrasında adriamycin doğrudan böbrek içine enjekte edilmektedir ve genellikle 4 haftada renal hasar oluşmaktadır. Renal arter içine doğrudan enjeksiyon köpeklerdeki farmakodinamik çalışmalar dışında pek kullanılmamaktadır(44). Güvenlik verilerine rağmen invazif oluşu nedeniyle intrakardiyak ve intrarenal uygulama yaygın olarak uygulanmamaktadır. İntraperitoneal enjeksiyonun özellikle farelerde uygulama kolaylığına rağmen emilimdeki değişiklikler ve renal hasarda intravenöz yola göre uyumsuzluk oluşu nedeniyle daha az tercih edilmektedir (45). Erkek sıçanlar dışı sıçanlara göre Adriamisin kaynaklı renal hasara daha duyarlıdır. Kastrasyon uygulanmış erkek sıçanlar sham-opere olmuş erkek sıçanlara göre renal

hasara daha duyarlıdır; cinsiyet hormonlarının Adriamisin ilişkili renal hasar patogenezinde rolü olduğuna işaret etmektedir (46). Renal hasar ciddiyetindeki değişkenlik göz önüne alındığında adriamisin kaynaklı renal hasar çalışmalarında cinsiyet önemli bir faktör olarak göz önüne alınmalıdır.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya başlamadan önce Ege Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan çalışma için onay alındı (26/02/2010 tarih, 2010-13 sayılı etik kurul kararı). 21 adet erkek Wistar Albino sıçan çalışmaya dahil edildi. Sıçanlar rasgele 3 eşit gruba ayrıldı. Her bir grup 7 adet sıçandan oluşturuldu. Sıçanların sağlıklı olduklarından emin olunduktan sonra ağırlıkları tartılıp standart numaralandırma sistemine göre her grup kendi içerisinde numaralandırıldı. Gruplardaki bütün sıçanlar 12 saatlik aydınlık/karanlık periyodunda tutularak, standart sıçan yemi ve musluk suyu ile beslendiler. Nefrotik sendrom (NS) oluşturmak için verilecek adriamisin (Doxorubicin®) dozu literatur bilgileri ışığında 5mg/kg/gün olarak belirlendi (29). İntravenöz girişim için sıçanların kuyruk veni kullanıldı. Adriamisin hidroklorür steril distile su ile sulandırılarak kullanıldı. Tedavi grubuna verilen okreotid dozu uzun salımlı mikrosferik depo formunda (Sandostatin LAR®) 10 mcg/kg i.m olarak belirlendi.

Sonlandırma işlemi için gerekli anestezi ketamin 40 mg/kg intraperitoneal verilerek sağlandı. Öncelikle sıçanlardan intrakardiyak 5 ml kan örneği alındı. Daha sonra sıçanların batını açılarak böbrekler çıkarıldı. Böbreklerin zarı soyulduktan sonra %10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edilip, parafinize edildi. Patoloji laboratuvarında parafin bloklarda çalışılacağı güne kadar saklandı. Sıçanlar işlem sonrası kanamaya bırakılarak feda edildi.

Aynı gün kan örnekleri 5000/dk devirde 5 dakika santrifüj edilerek serum ayrıldı. Kan örneklerinde oto-analizör kullanarak kan örneklerinde kreatinin, total protein, kolesterol ve trigliserid çalışıldı. 24 saatlik idrar örneklerinde protein değerleri ölçüldü.

Serum kreatinin, trigliserid, kolesterol ve total protein seviyeleri spektrofotometrik yöntemle, ticari kitler ile ölçüldü (Biolabo Reagents, Maizy France). İdrar total protein seviyeleri Lowry metodu ile ölçüldü.

Hazırlanan parafin doku bloklarından 3-4 mikron kalınlığında kesitler yapıldı. Yapılan kesitler deparafinize dildikten sonra Hematoksilen + Eozin (H+E) boyama yöntemi ile boyanıp ışık mikroskopunda aynı patolog tarafından kör olarak değerlendirildi. Glomeruler skleroz, tubuler nekroz ve intersitisyel inflamasyon skorlandı.

Kruskal Wallis ve Man Whitney U nonparametrik testleri istatistiksel analizde kullanıldı. $P < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

1. *Kontrol Grubu (N=7)*: 2mL SF intravenöz (iv) enjekte edildi.
2. *NS Grubu (N:7)*: 0.günde 5mg/kg adriamisin iv uygulandı.
3. *NS+OCT Grubu (N:7)*: 0. günde 5mg/kg adriamisin iv, oktretid 10 mcg/kg intamuskuler uygulandı.

Tüm gruplardan 0., 14. ve 21. günde metabolik kafese alınarak 24 saatlik idrar örnekleri toplandı. Gruplar 3.hafta sonunda sakrifiye edildi.

Histolojik skorlama:

Histolojik skorlama glomerüler skleroz, tübüler nekroz ve interstisyel inflamasyon değerlendirilerek yapıldı.

Glomerüller

1. Olağan
2. Glomerüler yapışıklık kuşkusu skleroz net belirlenemedi. Bowman mesafesi dar ve yumak kapsüle değişiyor
3. %5'ten az segmental skleroz ve/veya Bowman kapsülüne yapışıklık – Glomerüllerin %5'inden az ve glomerülün sadece %10 undan azını etkiliyor.
4. %10 dan fazla glomerüler yapışıklık
5. %25 ten fazla glomerüler skleroz ve yapışıklık

İnterstisyum

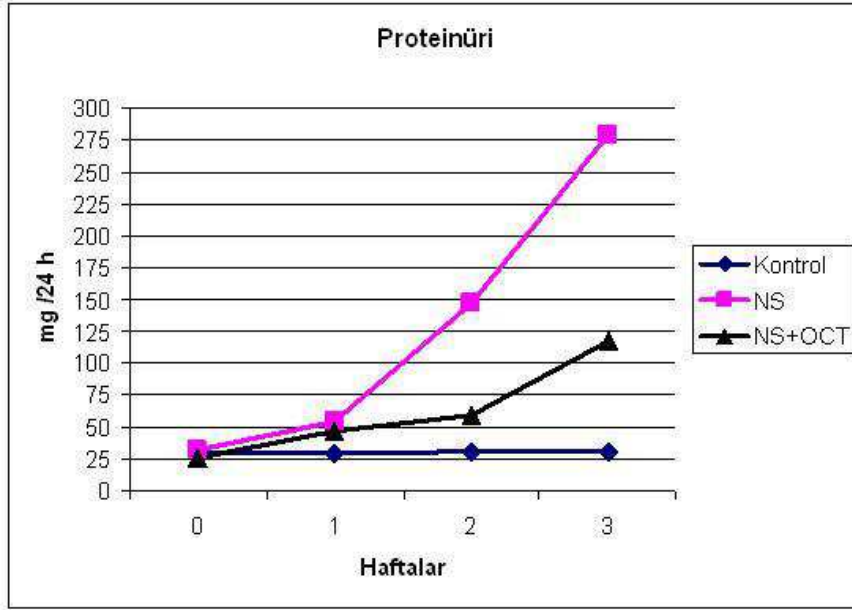
1. Olağan
2. Kortikal alanda bir mikroskobik sahada yangısal infiltrasyon
3. Kortikal alanda daha belirgin yangısla infiltrasyon fokal %10 u geçmez
4. %10-25 yangısal infiltrasyon
5. %25'ten fazla yangısal infiltrasyon

Tübüller

1. Olağan
2. Tübüler vakuoler değişiklikler
3. Tübüller rejeneratif özellikler- túbüler hiperkromazi ve kromatin paterninde değişiklik
4. Tübüler dejenerasyon rejenerasyon yanısıra túbüler silendirler birlikte
5. Yaygın túbüler nekroz

4. BULGULAR

Çalışmamızın sonucu olarak sıçanlarda adriamisin ile oluşturulmuş deneysel nefrotik sendrom modelinde grupların biyokimyasal ve histolojik değerlendirmesi aşağıda açıklanmaktadır. Aşağıdaki grafikte grupların 0, 1, 2, ve 3.haftalara ait 24 saatlik idrarda total protein atılımları gösterilmektedir.



Grafik 1: Grupların haftalara göre 24 saatlik idrarda proteinüri değerleri

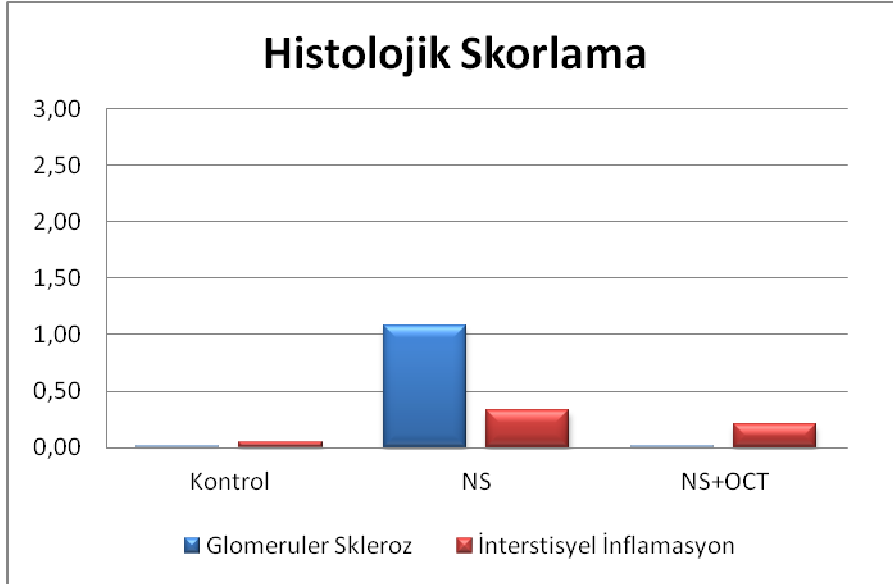
Grupların haftalara göre 24 saatlik idrarda proteinüri değerlerine bakıldığında 0. haftada kontrol grubunda $0.97(\pm 0.04)$ g/gün, NS grubunda $0.81(\pm 0.05)$ g/gün, NS+OCT grubunda ise $0.74(\pm 0.05)$ g/gün proteinüri olduğu ve bazal proteinüri değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi (grafik 1 ve tablo 7). NS grubunda proteinürinin giderek arttığı ve 3. hafta proteinüri değerlerine bakıldığında kontrol grubuna ve NS+OCT grubuna kıyasla NS grubunun proteinürisinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir ($p < 0.05$). NS+OCT grubunun 3. hafta proteinüri değerlerine ($118 \pm 26 \text{ mg/24h}$) bakıldığında kontrol grubuna ($30 \pm 4 \text{ mg/24h}$) göre daha yüksek ancak NS grubuna ($278 \pm 68 \text{ mg/24h}$) göre ise anlamlı olarak daha düşük olduğu izlenmektedir ($p < 0.05$).

Grupların biyokimyasal değerlendirmelerine bakılacak olunursa (tablo 7) NS+OCT grubu ile NS grubu arasında kan kreatinin değerleri arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (0.48 ± 0.04 vs 0.40 ± 0.07 , $p>0.05$). NS grubunda serum trigliserid değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmakla birlikte (138 ± 13 vs 91 ± 5 , $p<0.05$) trigliserid değerleri açısından NS+OCT ile NS arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Serum total kolesterol değerleri arasında ise gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Tablo 7. Grupların biyokimyasal ve histolojik değerlendirmesi. $p< 0.05$, a:grup v kontrol, b:grup v NS

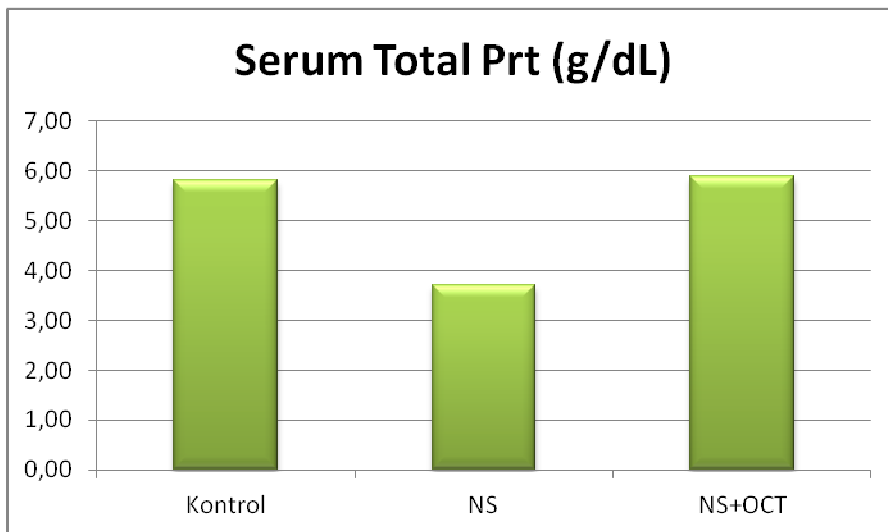
	Kontrol	NS	NS+OCT
Proteinüri (mg/24h)	30±4	278±68a	118±26ab
Kreatinin (mg/dL)	0.60±0.06	0.40±0.07a	0.48±0.04
Serum Total Protein (g/dL)	5.8±0,02	3.7±0,6a	5.9±0.05b
Serum TG (mg/dL)	91±5	138±13a	135±24
Serum T. Kolesterol (mg/dL)	188±5	248±19	222±28
Glomeruler skleroz	0±0	1.08±0.28a	0±0b
Tubular nekroz	0.55±0,3	0.66±0,3	1.07±0.37
Interstisyel inflamasyon	0.05±0.26	0.33±0.22	0.21±0.1

Histolojik skorlamada gruplar arasında tübüler nekroz ve interstisyel inflamasyon yönünden anlamlı fark izlenmemiştir. Glomeruler skleroz skorlamasına bakıldığında NS grubunda (1.08 ± 0.28) kontrol (0 ± 0) ve NS+OCT (0 ± 0) grubuna kıyasla daha yüksek oranda glomeruler skleroz izlenmiştir (tablo7 ve grafik 2)



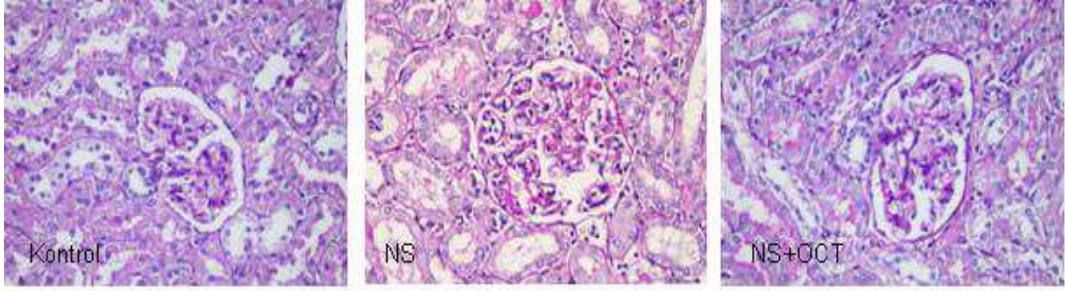
Grafik 2. Grupların histolojik skorlamaları

Serum total protein seviyelerine bakıldığında NS grubunun kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuş (3.7 ± 0.6 vs 5.8 ± 0.02 , $p < 0.05$), NS+OCT grubunda ise NS grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek değerler bulunmuştur (5.9 ± 0.05 vs 3.7 ± 0.6) (tablo7 ve grafik 3).



Grafik 3. Grupların serum total protein ortalamaları

Aşağıdaki şekilde kontrol, NS ve NS+OCT gruplarına ait histopatolojik değerlendirmeye birer örnek izlenmektedir.



Şekil 4. Kontrol, NS ve NS+OCT gruplarında patolojik değerlendirme. Kontrol grubuna ait preparatta normal histoloji gözlenmektedir. NS grubuna ait preparatta Bowman kapsülünde yapışıklık, sklerozlar ve eşlik eden proliferasyon gözlenmektedir. NS+OCT ye ait preparatta ise Bowman mesafesi daralmış olarak izlenmekte, skleroz ve proliferasyon izlenmemektedir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada bir somatostatin analogu olan oktreotidin nefrotik sendromdaki etkileri araştırılmıştır. Çalışmada adriamisine bağlı nefrotik sendrom modeli kullanılmıştır. Bu modelde belirli dozlar ile, belirli zamanlarda tahmin edilebilir renal hastalık gelişmektedir. Önce podosit ayaksı çıkıntılarının kaybı, sonrasında segmental skleroz, 6. Haftadan itibaren global skleroz ve interstisyel fibrozis ve 28. haftada ise üremiye bağlı ölüm beklenmektedir (34).

Literatürde adriamisin kaynaklı nefrotik sendrom modelinde çeşitli dozlar tanımlanmıştır (37). Bizim çalışmamızda kullanılan 5mg/kg dozu ile intravenöz tek enjeksiyon sonrası 3. hafta sonunda nefrotik sendrom tablosunun oluşması beklenmektedir (29).

NS grubunda kontrol grubuna kıyasla haftalık 24 saatlik idrar değerlendirmesinde giderek artan derecede proteinüri izlenmesi, serum total proteininin düşük ve histolojik değerlendirmede glomeruler skleroz skorlamasının yüksek oluşu bize deneysel nefrotik sendrom modelinin başarı ile oluşturulduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda bir somatostatin analogu olan oktreotid kullanılmıştır. Somatostatin hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptozu düzenler ve siklin bağımlı kinaz inhibitor p27/Kip1 üzerinden hücre siklusunu durdurarak etki göstermektedir (47, 48).

Oktreotidin somatostatin reseptörleri üzerinden sitostatik ve sitotoksik etkilerini ve sekresyonlar üzerinde ise genel inhibitor etkilerini gösterdiği bilinmektedir (28, 49). Literatürde oktreotid deneysel diabetik nefropati modelinde ve polikistik böbrek hastalığında çalışılmış ve yararlı etkileri bildirilmiştir (50, 51)

Sagev ve ark tarafından yapılan bir çalışmada farelerde tip 1 diyabet modelinde ACEI ve somatostatin analogları (oktreotid ve PTR-3173) tedavisi karşılaştırılmış ve diyabetik nefropatide somatostatin analoglarının ACEI'leri kadar yarar gösterdiği bildirilmiştir (52). Bahsedilen çalışmada somatostatin analogları ile tedavi edilen guplarda mezangial tip IV kollajen depolanmasında da azalma saptanmıştır. ACEI verilen grupta ise bu etki gözlenenememiştir. Çalışmada

diyabetik sıçan modelinde artmış GH ve IGF-1 seviyeleri izlenmiş ve yazarlar tarafından bu artışın nefropati ile ilişkili olabileceği yorumu yapılmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer biçimde oktreotid uygulanması ile proteinüri ve glomeruler histoloji üzerinde olumlu sonuçlar izlenmektedir. Bu etkilerini Tip IV kollajen sentezini inhibe ederek gösteriyor olabilir.

Hogan ve ark tarafından yapılmış randomize kontrollü bir çalışmada ise karaciğer tutulumunun eşlik ettiği otozomal dominant polikistik böbrek hastasına mikrosferik depo formunda oktreotid tedavisi uygulanması sonrası yapılan ölçümlerde plaseboya kıyasla total karaciğer volümü ve böbrek volümünün daha düşük olduğu gösterilmiştir (51). Oktreotidin bu etkisini cAMP seviyesini azaltması ve antiproliferatif etkileri ile gösterdiği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da gözlenen histolojik iyileşme üzerinde cAMP'nin de etkisi oluyor olabilir. Ancak çalışmamızda bu yolak ile ilgili parametreler araştırılmamıştır.

Oktreotidin immunmoduluar etkileri ile ilgili literatürde pek çok yayın bulunmaktadır. Imhof A.K. ve ark tarafından yapılmış deneysel bir çalışmada SSTR2^{-/-} ve SSTR2^{+/+} farelerde antijen ilişkili artrit modelinde oktreotid ve pasireotid uygulanmasının ardından sonuçlar incelenmiş, SSTR2^{+/+} farelerde hem oktreotid hem de pasireotid uygulanması ile antiinflamuar ve antinosiseptif etkiler gözlenmiştir (53). Ancak SSTR2^{-/-} farelerde bu etki gözlenmemiştir. Böylece oktreotid ve pasireotidin SSTR2 reseptörü üzerinden immunmoduluar etkinlik gösterdiği yorumu yapılmıştır. Bizim çalışmamızda da tubuler nekrozda azalma olması elde edilen faydanın oktreotidin immunmoduluar etkileri ile olabileceğini düşündürmektedir.

Lattuada D ve ark tarafından yapılmış başka bir çalışmada ise oktreotid ve pasireotid uygulanmasının insan lenfosit hücreleri üzerindeki etkileri incelenmiştir (49). Sonuçta oktreotid uygulanması ile gamma interferon salınımı azalmış, IL 10 salınımı artmış, pasireotid uygulanması ile IL2 ve gamma interferon salınımı azalmıştır. Bu çalışma da sandostatin analoglarının immunmoduluar etkilerine dikkat çekmesi açısından anlamlıdır.

Literatürde adriamisin ilişkili nefrotik sendrom modelinde erlotinib, everolimus, L-carnitin, sinomenin, sirolimus, ertesunat, glycyrrhizin, tranilast gibi

çeşitli ajanlar denenmiştir (54-61). Deneysel nefrotik sendrom modelinde oktreotid ile yapılmış deneysel bir çalışma bulunmamaktadır. Bu açıdan bakıldığında çalışmamız bu konuda bir ilk olma özelliğini göstermektedir.

2005 yılında Erişir S ve ark tarafından yapılan deneysel bir çalışmada adriamisin kaynaklı nefrotik sendrom modelinde intraperitoneal yüksek doz immunglobulin verilmiştir (62). İmmunglobulin uygulanması ile monosit, makrofajlar ve nötrofillerde Fc reseptör blokajı, sitokin üretiminin inhibisyonu ve sitokin nötralizasyonu, süperantijenlerin nötralizasyonu ve B ve T hücre inhibisyonu olduğu bilinmektedir. Çalışmada tedavi grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında renal fonksiyon parametreleri ve proteinüri değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiş ancak immunglobulin uygulanması ile daha düşük glomeruler skleroz endeksi elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde oktreotid verilen grupta daha iyi histoloji izlenmiştir. İmmunglobulin uygulanması ile proteinüri yönünden fark izlenmemiştir. Bizim çalışmamızda ise oktreotid verilen grupta proteinürinin anlamlı şekilde azaldığı izlenmektedir. Renal fonksiyon testleri açısından değerlendirilecek olunursa bizim çalışmamızda da benzer biçimde serum kreatinini yönünden gruplar arasında fark izlenmemiştir.

2008 yılında Akman S ve ark tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise deneysel nefrotik sendrom modelinde üçlü tedavi (enalapril + losartan + simvastatin) ile immunglobulin kombinasyonunun etkinliği araştırılmıştır (63). Bu çalışma sonucunda ikili (enalapril + losartan), üçlü (enalapril + losartan+ simvastatin) ve üçlü kombinasyon (enalapril + losartan+ simvastatin ve immunglobulin) tedavi grupları kıyaslanmıştır. Çalışma sonucunda İmmunglobulin kombinasyon grubunda geç dönemde (16.hafta) serum kreatinin değerleri diğer gruplara kıyasla daha düşük saptanmış ancak proteinüri, glomeruler skleroz, interstisyel fibroz ve TGF boyanması yönünden gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bu çalışmalarda immunmodulator etkinleri olan immunglobulin tedavisinin sıçalarda adriamisin ile oluşturulmuş deneysel nefrotik sendrom modelinde proteinüriyi azaltmadığı gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise oktreotid uygulanması ile renal histolojik değerlendirmede daha düşük glomeruler skleroz skoru ve 24 saatlik idrarda azalmış proteinüri izlenmiştir.

Rapor edilmiş bir vakada nefrotik sendrom ile komplike olmuş bir akromegali

hastasının renal biyopsi örneğinde minimal lezyon hastalığı ile uyumlu bulgular rapor edilmiştir (64). Kortikosteroid tedavisi altında sık relaps gösteren hastada okretotid asetat tedavisi sonrasında proteinürinin azaldığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da okretotid uygulanması ile proteinürinin azaldığı izlenmiştir.

Cohen ve arkadaşlarının bildirdiği bir çalışmada okretotid ile tedavi edilen 17 akromegali hastasının tedavi öncesi ve sonrası açlık trigliserid (TG), total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve IGF-1 seviyeleri, diürenal plazma büyüme hormonu (GH) ve insülin seviyeleri ölçülmüştür (65). Tedavi süresince GH, IGF-1 ve insülin seviyeleri sırasıyla %61, %42 ve %36 düşmüş ($p<0,05$), TG seviyesi 2.2 ± 0.4 mmol/l den 1.6 ± 0.3 mmol/l ye ($p<0,05$) ve total kolesterol seviyesi ise 6.4 ± 0.39 mmol/l den 5.6 ± 0.27 mmol/l ye ($p>0,05$) düşmüştür. Klinik durum (vücut kitle indeksi, yaş, cinsiyet) ve hormonal durum ile trigliserid düşüşü arasında ise korelasyon bulunmamıştır. Sonuçta bu çalışma ile 3 ay süresince okretotid tedavisi alan akromegali hastalarında TG seviyelerinde düşüş izlenmiştir. Literatürde akromegali hastaları dışında okretotid tedavisinin lipid profili üzerine etkinliği üzerine veya deneysel hayvan modellerinde okretotidin lipid profiline etkisi araştıran çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda ise okretotid uygulanmasının deneysel nefrotik sendrom modelinde lipid profili üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gözlemlenmiştir.

Proteinürinin azaltılması ile renal hasarın azaldığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (66). Kanada'da yapılmış olan bir toplum kökenli kohort çalışmasında 2002 ve 2007 yılları arasındaki laboratuvar kayıtları analiz edilmiştir (67). 920,985 adet yetişkin çalışmaya alınmış ve hastalar renal fonksiyon testleri ve proteinüri yönünden takip edilmiştir. Çalışma sonucunda mortalite, myokard infarktüsü ve renal yetmezliğe progresyon riskleri proteinüri varlığında daha yüksek bulunmuştur.

Proteinürinin hangi mekanizma ile renal hasara neden olduğu çeşitli çalışmalar ile aydınlatılmaya çalışılmıştır. Sağlıklı böbreklerde az miktarda düşük molekül ağırlıklı protein glomeruler filtrata geçer ve primer ultrafiltrattan megalin ve cubillinin eş zamanlı çalışması sonucu reseptör aracılı endositoz ile geri emilir. Megalin moleküler ağırlığı 600 kDa olan dev bir glikoproteindir. Düşük dansiteli lipoprotein reseptör (LDL-R) gen ailesinin bir üyesidir. Böbreklerde fırçamsı kenar membranında ve proksimal tübüllerin endositik aparatında eksprese edilir ve pek çok

ligandı bağlama yeteneği mevcuttur (68). Cubillin ise 460 kDa ağırlığındadır. Periferal apikal membran reseptöründe bulunur ve çok sayıda ligandı bağlayabilir. Proteinurik durumlarda albumin geri emiliminin proksimal sinyal iletimi ve transkripsiyon faktör aktivitesini değiştiren çok sayıda düzenleyiciyi indüklediği gösterilmiştir (69). Proteinüri ilişkili sinyal ileti yolağı protein kinaz C (PKC) bağımlı oksijen radikal üretimi, NF- κ B' nin nükleer translokasyonunu takip eden gen regulasyonu ve çeşitli inflamatuvar proteinlerin sentezini içerir (70). Bu proteinler içerisinde TGF-B, osteopontin, endotelin-1 ve monositleri, makrofajları ve T lenfositlerini çeken moleküller olan monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) ve RANTES'i içerir (71-73). Albumin çeşitli proksimal tübül yanıtlarını uyarmasına rağmen albuminin kendisi toksik değildir. İn vitro ortamda fizyolojik konsantrasyonlarda albumin protein kinaz B'yi (PKB) aktive eder ve hücre sağkalımını artırır ancak daha yüksek albumin konsantrasyonlarında megalin ve megalin ilişkili PKB aktivasyonunu azaltarak apoptozise sebep olduğu gösterilmiştir (74). Daha önce de bahsedildiği gibi megalin proksimal tubulde bulunur ve pek çok molekülün emiliminden sorumlu olan bir çöpçü reseptördür. Megalin knockout farelerde proksimal tubul hücrelerinin %70'inde megalin ifadesi silinmiştir (75). Megalin eksik hücrelerde endositozun reseptör aracılı evresinde ve sıvı faz endositozda bozulma gerçekleşir (76). Megalin taşıyan ve taşımayan hücreler aynı farede yan yana bulunur ve proteinürinin renal hastalık progresyonuna olan etkisini araştırmak için iyi bir kaynaktır. Anti glomeruler bazal membran nefriti (GBM), nefron kaybı ve eşlik eden fibrozis ile hızlı ilerleyici glomerulonefritin hayvan modelidir (77). Megalin knockout farelerde anti-GBM nefriti yolu ile proteinüri oluşturulması halinde vahşi tip farelere kıyasla daha şiddetli glomeruler ve tubulointerstitial hasar oluşmaktadır (75). Proteinüri-tubler hasar hipotezine göre megalin ifadesinin eksik olduğu farelerde daha az renal hasar beklenmesi gerekir. Ancak hasar belirteçleri daha ayrıntılı değerlendirildiğinde TGF-B, hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve ET-1'in protein geri emilimindeki artış ile arttığı, ancak osteopontin, ısı sok proteini 25 (HSP-25), apoptozis oranı ve MCP-1 'in bağımsız olarak ifade edildiği anlaşılmıştır. “Hasar belirteçleri” değerlendirilirken bu hususlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Albumine bağlanan bileşiklerin proksimal tübül hücre kültürlerinde proinflamatuvar aktivasyona veya hasara sebep olduğu öne sürülmüştür (78). Bunlar

yağ asitleri ve ilaçlar gibi bileşiklerdir ve antijenik haptten özellik göstererek selüler sitotoksositeye neden olurlar (79). Filtre edilen ve potansiyel toksik olan diğer proteinler arasında transferrin, IgG ve kompleman faktörleri yer alır (80). İn vitro proksimal tübül hücrelerinin alternatif bir yolla kompleman aktivasyonu yaptığı gösterilmiştir (81). Böylece hücre iskeletinde değişiklikler gelişmekte, toksik oksijen radikalleri ve sitokin üretimi gözlenmektedir (82). Bahsedilen çalışmaların bir kısmı hücre kültür çalışmalarıdır. Hücre kültür çalışmaları intraselüler hadiseleri aydınlatmada çok yararlı olsa da çevresel etkileri yansıtmakta zayıftır (83). Bizim çalışmamızda oktreotid uygulanması sonrasında azalmış proteinüri ile korele olarak daha iyi glomeruler skleroz skorunu izlenmiştir. Böylece oktreotid uygulanan grupta azalmış proteinüri ile beraber renal hasarın da azaldığı yorumu yapılabilir.

6. ÇIKARSAMA

Bu çalışma ile bir sandostatin analogu olan oktreotidin adriamisin ilişkili deneysel nefrotik sendrom modelinde proteinüri ve histolojik skor üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Renal fonksiyon testleri ve lipid parametreleri üzerinde ise anlamlı bir etki gözlenmemiştir. Bu çalışma, yan etki profili diğer immunsupresif tedavilere kıyasla daha güvenilir olan oktreotidin nefrotik sendrom tedavisinde kullanılabileceği yönünde umut vadetmektedir.

7.ÖZET

Deneysel Nefrotik Sendrom Modelinde Oktreotidin Etkinliği

Amaç: Somatostatinler vücutta doğal olarak bulunan ve birçok fizyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde rol alan nöropeptidlerdir. Çalışmalar somatostatinin immün ve inflamatuvar modulator olduğunu göstermektedir. Bu çalışmanın amacı adriamisin (ADR) ile oluşturulan deneysel nefrotik sendrom (NS) modelinde, bir somatostatin analogu olan oktreotidin (OCT) NS'un klinik ve laboratuvar bulguları üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

Metod: 21 adet Wistar Albino erkek sıçan 3 eşit gruba randomize edildi. Kontrol Grubuna 2mL SF iv, NS Grubuna 0.günde 5mg/kg ADR (Doxorubicin®) iv, NS+OCT Grubuna 0.günde 5mg/kg ADR iv ve 10 mcg/kg OCT (Sandostatin LAR®) im verildi. 0.,14.,21.günlerde 24 saatlik idrar toplandı. Tüm gruplar 3. hafta sonunda sakrifiye edilerek laboratuvar incelemede kullanıldı. Renal dokular aynı patolog tarafından kör olarak değerlendirildi. Glomeruler skleroz, tubuler nekroz ve intersitisyel inflamasyon skorlandı. Kruskal Wallis ve Man Whitney U nonparametrik testleri istatistiksel analizde kullanıldı. P<0,05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Bulgular tabloda ortalama \pm SEM olarak özetlenmiştir.

	Kontrol	NS	NS+OCT
Proteinüri (mg/24h)	30 \pm 4	278 \pm 68a	118 \pm 26ab
Kreatinin (mg/dL)	0.60 \pm 0.06	0.40 \pm 0.07a	0.48 \pm 0.04
Serum Total Protein (g/dL)	5.8 \pm 0,02	3.7 \pm 0,6a	5.9 \pm 0.05b
Serum TG (mg/dL)	91 \pm 5	138 \pm 13a	135 \pm 24
Serum T. Kolesterol (mg/dL)	188 \pm 5	248 \pm 19	222 \pm 28
Glomeruler skleroz	0 \pm 0	1.08 \pm 0.28a	0 \pm 0b
Tubular nekroz	0.55 \pm 0,3	0.66 \pm 0,3	1.07 \pm 0.37
Interstitiyel inflamasyon	0.05 \pm 0.26	0.33 \pm 0.22	0.21 \pm 0.15

p < 0.05, a: grup v kontrol, b: grup v NS

Tartışma: ADR uygulamasını takip eden 3.hafta sonunda nefrotik sendrom modeli oluşturulmuştur. OCT uygulaması ile serum protein, proteinüri ve glomeruler skleroz üzerinde olumlu etkiler gösterilmiş ($p<0,05$), ancak serum kreatinin, trigliserid ve kolesterolü üzerinde anlamlı bir etki gözlenmemiştir. Bu yönleriyle OCT'nin deneysel nefrotik sendrom modelinde proteinürinin azaltılmasına ve renal hasarın engellenmesine katkısı olduğu düşünülebilir. NS tedavisinde yeni bir ajan olarak OCT umut vermektedir.

8. ABSTRACT

The Effect of Octreotide in Experimental Nephrotic Syndrome Model

Objective: Somatostatins are naturally occurring peptides which are responsible in regulation of various physiological functions. Studies have shown that somatostatins have immune and inflammatory modulator properties. The aim of this study is to investigate the effects of a somatostatin analogue, octreotide, on clinical and laboratory findings in a rat model of adriamycin induced nephrotic syndrome.

Method: 21 Wistar albino male rats were randomised into 3 equal groups. Control group had received 2 ml of saline i.v, NS Group had received 5mg/kg ADR (Doxorubicin®) iv at day zero. OCT Group had received 5mg/kg ADR iv and 10mcg/kg octreotide (Sandostatin LAR®) im at day zero. 24 hour urine samples were collected at 0,14,and 21th days. Then all groups were sacrificed and were used in laboratory analysis. Renal tissues were assessed by the same pathologist blindly. Glomerular sclerosis, tubular necrosis and interstitial inflammation were semi-quantitatively scored. Nonparametric tests (Kruskal Wallis, Mann Whitney U) were used in statistical evaluation. $P < 0.05$ was considered as significant.

Results: Results were summarized as a mean \pm SEM in the table

	Control	NS	NS+OCT
Proteinuria (mg/24h)	30 \pm 4	278 \pm 68a	118 \pm 26ab
Creatinine (mg/dL)	0.60 \pm 0.06	0.40 \pm 0.07a	0.48 \pm 0.04
Serum Total Protein (g/dL)	5.8 \pm 0.02	3.7 \pm 0.6a	5.9 \pm 0.05b
Serum Triglyceride (mg/dL)	91 \pm 5	138 \pm 13a	135 \pm 24
Serum Total Cholesterol (mg/dL)	188 \pm 5	248 \pm 19	222 \pm 28
Glomerular sclerosis	0 \pm 0	1.08 \pm 0.28a	0 \pm 0b
Tubular necrosis	0.55 \pm 0.3	0.66 \pm 0.3	1.07 \pm 0.37
Interstitial inflammation	0.05 \pm 0.26	0.33 \pm 0.22	0.21 \pm 0.15

$p < 0.05$, a: group v control, b: group v NS

Conclusion: NS model has established at 3 weeks after ADR administration. There was positive effects on serum protein, glomerular sclerosis and proteinuria by OCT treatment ($p < 0,05$) but there has been no benefit observed on serum creatinine, triglyceride and cholesterol. OCT might be effective in reduction of proteinuria and protection of renal tissues from injury in experimental NS model. OCT seems to be a promising new agent in the treatment of NS

9. KAYNAKLAR

1. Floege J, Johnson R.J, Feehally J. Comprehensive Clinical Nephrology, 4th Edition. 2011. ISBN: 978-0-323-05876-6
2. Cameron JS: Nephrotic syndrome in the elderly. Semin Nephrol 1996; 16:319-329
3. Haas M, Meehan SM, Karison TG, Sparo BH: Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: A comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. Am J Kidney Dis 1997;30:621-631
4. Longo D.L, Fauci A.S, Kasper D.L, Hauser S.L, Jameson J.L, Loscalzo J.Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition. 2012. Volume 2. ISBN 978-0-07-174887-2
5. Antignac C.(2002) Genetic models: clues for understanding the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. J. Clin. Invest. 109, 447–449.
6. Caridi G, Bertelli R, Di Duca M. et al. (2003) Broadening the spectrum of diseases related to podocin mutations. J. Am. Soc. Nephrol. 14, 1278–1286
7. Ruf R.G, Lichtenberger A, Karle S.M. et al. (2004) Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. J. Am. Soc. Nephrol. 15, 722–732.
8. Kim J.M, Wu H, Green G. et al. (2003) CD2-associated protein haploinsufficiency is linked to glomerular disease susceptibility. Science (Washington, D.C.) 300, 1298–1300.
9. Van Den Berg JG and Weening JJ. Role of the immune system in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. Clinical Science (2004) 107, 125–136
10. Sinha A, Bagga A.Nephrotic Syndrome. Indian J Pediatr. 2012 Aug;79(8):1045-55
11. McPhee S.J, Hammer G.D. Pathophysiology of Disease, 6th Edition. ISBN: 0-07-162167-9

12. Rodrigez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Johnson RJ: Interstitial inflammation, sodium retention and the pathogenesis of nephrotic edema. *Kidney Int* 2002;62:1379-1384
13. Rabelink TJ, Zwaginga JJ, Koomans HA, Sixma JJ: Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidnet Int* 1994;46:287-296
14. Kodner C. Nephrotic syndrome in adults: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2009 Nov 15; 80(10):1129-34(14)
15. Fan J, Li Z, Wu T, Chen H. Lipid-lowering agents for nephrotic syndrome (intervention protocol). *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD005425.
16. Primary nephrotic syndrome in children: clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. A Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 1981; 20: 765-771.
17. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database System Rev* 2007; CD001533
18. Hogg R, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: Recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation Conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection and elimination (PARADE). *Pediatrics* 2000; 106: 1242-1249
19. Bagga A, Hari P, Srivastava RN. Prolonged versus standard initial prednisolone treatment for idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 824-827
20. Gulati A, Bagga A, Gulati S, Mehta KP. Management of steroid resistant nephrotic syndrome. *M.Indian Pediatr*. 2009 Jan;46(1):35-47
21. Lahlo, H, Guillermet J, Hortala M, Vernejoul F, Pyronnet S, Bousquet C, Susini C. 2004. Molecular signaling of somatostatin receptors. *Ann. NY cad Sci*. 1014,121-131

22. Csaba Z, Dournaud P. 2001. Cellular biology of somatostatin receptors. *Neuropeptides* 35, 1-23
23. Florio T, Thellung S, Arena S, Corsaro A, Spaziante R, Gussoni G, Acuto G, Giusti M, Giordano G, Schettini G. 1999. Somatostatin and its analog lanreotide inhibit the proliferation of dispersed human non functioning pituitary adenoma cells in vitro. *Eur. J.Endocrinol.* 141
24. Patel Y, Greenwood M, Panetta R, Demschyshyn L, Niznik H., H., Srikant C., 1995. Mini review: somatostatin receptor family. *Life Sci.* 57, 1249- 1265
25. Reisine T, Bell G. 1995. Molecular biology of somatostatin receptors. *Endocr. Rev.* 16, 427-442
26. Ferone D, van Hagen PM, Semino C et al. Somatostatin receptor distribution and function in immune system. *Dig Liver Dis* 2004;36 (Suppl 1):68-77
27. Dalm VA, Hofland LJ, Ferone D et al. The role of somatostatin and somatostatin analogs in the pathophysiology of the human immune system. *J Endocrinol Invest* 2003; 26 (8 suppl): 94-102
28. Elliott DE, Li J, Blum AM, SSTR2A is the dominant somatostatin receptors subtype expressed by inflammatory cells, is widely expressed and directly regulates T cell IFN-gamma release. *Eur J Immunol* 1999; 29: 2454-2463
29. Lee VW et al. Adriamycin nephropathy: a model of focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology (Carlton)*. (2011)
30. Sternberg SS. Cross-striated fibrils and other ultrastructural alterations in glomeruli of rats with daunomycin nephrosis. *Lab. Invest.* 1970 Jul; 23 (1): 39-51.
31. Bucciarelli E, Binazzi R, Santori P, Vespasiani G. Nephrotic syndrome in rats due to adriamycin chlorhydrate. *Lav. Ist. Anat.Istol. Patol. Univ. Studi Perugia* 1976; 36 (2): 53-69.
32. Chen A, Sheu LF, Ho YS et al. Experimental focal segmental glomerulosclerosis in mice. *Nephron* 1998; 78: 440-52

33. Burke JF Jr, Laucius JF, Brodovsky HS, Soriano RZ. Doxorubicin hydrochloride-associated renal failure. *Arch. Intern. Med.* 1977; 137: 385–8
34. Pippin JW, Brinkkoetter PT, Cormack-Aboud FC et al. Inducible rodent models of acquired podocyte diseases. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2009 Feb; 296 (2): F213–29.
35. Jeansson M, Bjorck K, Tenstad O, Haraldsson B. Adriamycin alters glomerular endothelium to induce proteinuria. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 114–22
36. Cao Q, Wang Y, Zheng D et al. IL-10/TGF-beta-modified macrophages induce regulatory T cells and protect against adriamycin nephrosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 933–42
37. Lee VW, Wang Y, Qin X et al. Adriamycin nephropathy in severe combined immunodeficient (SCID) mice. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006 Nov; 21 (11): 3293–8
38. Hayashi K, Sasamura H, Ishiguro K, Sakamaki Y, Azegami T, Itoh H. Regression of glomerulosclerosis in response to transient treatment with angiotensin II blockers is attenuated by blockade of matrix metalloproteinase-2. *Kidney Int.* 2010; 78: 69–78
39. Heikkila E, Juhila J, Lassila M et al. {beta}-Catenin mediates adriamycin-induced albuminuria and podocyte injury in the adult mouse kidneys. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 8: 2437–46
40. Deelman LE, Navis G, de Boer E, Wietses M, de Zeeuw D, Henning RH. Role of proteinuria in the regulation of renal renin-angiotensin system components in unilateral proteinuric rats. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2003 Mar; 4 (1): 38–42
41. Mandelbaum A, Podjarny E, Bernheim J, Green J, Rathaus M. Role of thromboxane in the altered vascular reactivity of pregnant rats with adriamycin nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999 May; 14 (5): 1124–8

42. Cheng H, Fan X, Guan Y, Moeckel GW, Zent R, Harris RC. Distinct roles for basal and induced COX-2 in podocyte injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009 Sep; 20 (9): 1953–62
43. Rangan GK, Wang Y, Harris DC. Induction of proteinuric chronic glomerular disease in the rat (*Rattus norvegicus*) by intracardiac injection of doxorubicin hydrochloride. *Contemp. Top. Lab. Anim. Sci.* 2001 Sep; 40 (5): 44–9
44. Porpaczy P, Schmidbauer CP, Georgopoulos A, Rameis H. Concentrations of doxorubicin in renal interstitial fluid after peripheral intravenous and intrarenal artery infusion in dogs. *J. Urol.* 1984; 131: 169–72.
45. Johansen PB. Doxorubicin pharmacokinetics after intravenous and intraperitoneal administration in the nude mouse. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1981; 5: 267–70
46. Sakemi T, Ohtsuka N, Tomiyoshi Y, Morito F. Sex difference in progression of adriamycin-induced nephropathy in rats. *Am. J. Nephrol.* 1996; 16: 540–47
47. Pages P, Benali N., Saint Laurent N et al., 1999. SST2 somatostatin receptor mediates cell cycle arrest and induction of p27 (Kip 1). Evidence for the role of SHP-1. *J. Biol. Chem.* 274, 15186–15193
48. Medina D.L., Velasco J.A., Santisteban P., 1999. Somatostatin is expressed in FRTL-5 thyroid cells and prevents thyrotropin mediate down regulation of the cyclin dependent kinase inhibitor p27 kip1. *Endocrinology* 140, 87–95.
49. Lattuada DC. Casnici K. Crotta C. Mastrotto P, Franco H.A. Schmid O. Marelli. Inhibitory effect of pasireotide and octreotide on lymphocyte activation. *Journal of Neuroimmunology* 182 (2007) 153–159
50. Bak M, Thomsen K, Flyvbjerg A. Effects of the somatostatin analogue octreotide on renal function in conscious diabetic rats. *Nephrol Dial Transplant.* 2001 Oct;16(10):2002-7.

51. Hogan MC, Masyuk TV, Page L, Holmes DR 3rd, Li X, Bergstralh EJ, Irazabal MV, Kim B, King BF, Glockner JF, Larusso NF, Torres VE. Somatostatin analog therapy for severe polycystic liver disease: results after 2 years. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Sep;27(9):3532-9. doi: 10.1093/ndt/gfs152. Epub 2012 Jul 6)
52. Segev Y, Eshet R, Rivkis I, Hayat C, Kachko L, Phillip M, Landau D. Comparison between somatostatin analogues and ACE inhibitor in the NOD mouse model of diabetic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Dec;19(12):3021-8. Epub 2004 Oct 19.
53. Imhof AK, Glück L, Gajda M, Lupp A, Bräuer R, Schaible HG, Schulz S. Differential Antiinflammatory and Antinociceptive Effects of the Somatostatin Analogs Octreotide and Pasireotide in a Mouse Model of Immune-Mediated Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011 Aug;63(8):2352-62. doi: 10.1002/art.30410
54. Bou Matar RN, Klein JD, Sands JM (2013) Erlotinib Preserves Renal Function and Prevents Salt Retention in Doxorubicin Treated Nephrotic Rats. *PloS ONE* 8(1): e54738. doi:10.1371/journal.pone.0054738
55. Ramadan R, Faour D, Awad H, Khateeb E, Cohen R, Yahia A, Torgovicky R, Cohen R, Lazari D, Kawachi H, Abassi Z. Early treatment with everolimus exerts nephroprotective effect in rats with adriamycin-induced nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Jun;27(6):2231-41. doi: 10.1093/ndt/gfr581. Epub 2011 Oct 29
56. Boonsanit D, Kanchanapangka S, Buranakarl C. L-carnitine ameliorates doxorubicin-induced nephrotic syndrome in rats *Nephrology (Carlton)*. 2006 Aug;11(4):313-20
57. Zhang J, Hu R, Xia ZK, Ren XG, Zhang LW, Liang YH, Liu GL. Protective effects of sinomenine against doxorubicin-induced nephrosis in rats, *Journal of Asian Natural Products Research*, 2012; 14:7, 678-687
58. Rangan G.K and Coombes J.D. Renoprotective effects of sirolimus in non-immune initiated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* (2007) 22: 2175–2182 doi:10.1093/ndt/gfm191

59. Razavi A, Nouri HR, Mehrabian F, Mirshafiey A. Treatment of experimental nephrotic syndrome with artesunate. *Int J Toxicol*. 2007 Jul-Aug;26(4):373-80.
60. Li Y, Bi X, Zhu G, Han Z, Ye Y, Liang Y, Zhang L, Hao Z, Zeng G, He H, Zhong W. Protective effect of glycyrrhizin on nephrotic syndrome induced by adriamycin in rats. *Clin Invest Med*. 2009 Jun 1;32(3):229-238.
61. Tao Y, Wu X, Li DD, Liu QF, Bo H, Wang XR. Experimental study in renal protective effect of tranilast on rats with adriamycin nephropathy. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2008 Jan;39(1):76-9.
62. Erisir S, Akbas H, Koyun M, Akman S (2006) The efficiency of intraperitoneal high-dose immunoglobulin in experimental nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 21:39–45
63. Akman S, Kalay S, Akkaya B, Koyun M, Akbaş H, Baysal YE, Guven AG. Beneficial effect of triple treatment plus immunoglobulin in experimental nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2009 Jun;24(6):1173-80. doi: 10.1007/s00467-009-1117-x. Epub 2009 Feb 18
64. Takai M, Izumino K, Oda Y, Terada Y, Inoue H, Takata M. Focal segmental glomerulosclerosis associated with acromegaly. *Clin Nephrol*. 2001 Jul; 56(1):75-7.
65. Cohen R, Chanson P, Bruckert E, Timsit J, Legrand A, Harris AG, Guillausseau PJ, Warnet A, Lubetzki J, Effects of octreotide on lipid metabolism in acromegaly. *Horm Metab Res*. 1992 Aug;24(8):397-400
66. Abbate M, Zoja C, Rottoli D, Corna D, Perico N, Bertani T, Remuzzi G. Antiproteinuric Therapy while Preventing the Abnormal Protein Traffic in Proximal Tubule Abrogates Protein and Complement-Dependent Interstitial Inflammation in Experimental Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 10: 804–813, 1999
67. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, Wiebe N, Tonelli M. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. Alberta Kidney Disease Network. *JAMA*. 2010 Feb 3; 303(5):423-9

68. Gekle M, 2005. Renal tubule albumin transport. *Annu. Rev. Physiol.* 67, 573–594
69. Baines R.J, Brunskill N.J. 2008. The molecular interactions between filtered proteins and proximal tubular cells in proteinuria. *Nephron Exp. Nephrol.* 110 (2), e67–e71.
70. Morigi M, Macconi D, Zoja C, Donadelli R, Buelli S, Zanchi C, Ghilardi M, Remuzzi G. 2002. Protein overload-induced NF-kappaB activation in proximal tubular cells requires H₂O₂ through a PKC-dependent pathway. *J. Am. Soc. Nephrol.* 13 (5), 1179–1189.
71. Eddy A.A, Giachelli C.M. 1995. Renal expression of genes that promote interstitial inflammation and fibrosis in rats with protein-overload proteinuria. *Kidney Int.* 47 (6), 1546–1557.
72. Yard B.A, Chorianopoulos E, Herr D, Van der Woude F.J. 2001. Regulation of endothelin-1 and transforming growth factor-beta1 production in cultured proximal tubular cells by albumin and heparan sulphate glycosaminoglycans. *Nephrol. Dial. Transplant.* 16 (9), 1769–1775
73. Zoja C, Morigi M, Figliuzzi M, Bruzzi I, Oldroyd S, Benigni A, Ronco P, Remuzzi G. 1995. Proximal tubular cell synthesis and secretion of endothelin-1 on challenge with albumin and other proteins. *Am. J. Kidney Dis.* 26 (6), 934–941
74. Caruso-Neves C, Pinheiro A.A, Cai H, Souza-Menezes J, Guggino W.B, 2006. PKB and megalin determine the survival or death of renal proximal tubule cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103 (49), 18810–18815).
75. Theilig F, Kriz, W, Jerichow T, Schrade P, Hahnel B., Willnow T, LeHir M., Bachmann S. 2007. Abrogation of protein uptake through megalin-deficient proximal tubules does not safeguard against tubulointerstitial injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 18(6), 1824–1834.
76. Bachmann S, Schlichting U, Geist B, Mutig K, Petsch T, Baci D, Wagner, C.A, Kaissling B, Biber J, Murer H, Willnow T.E. 2004. Kidney-specific inactivation of the megalin gene impairs trafficking of renal inorganic sodium phosphate cotransporter (NaPi-IIa). *J. Am. Soc. Nephrol.* 15 (4), 892–900.

77. Le Hir M, Besse-Eschmann V. 2003. A novel mechanism of nephron loss in a murine model of crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 63 (2), 591–599
78. Schreiner G.F. 1995. Renal toxicity of albumin and other lipoproteins. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 4 (4), 369–373
79. Wolff N.A, Abouhamed M, Verroust P.J, Thevenod F. 2006. Megalin-dependent internalization of cadmium-metallothionein and cytotoxicity in cultured renal proximal tubule cells. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 318(2),782–791.
80. Buelli S., Abbate M., Morigi M., Muioli D., Zanchi C., Noris M., Zoja C., Pusey C.D., Zipfel P.F., Remuzzi G, 2009. Protein load impairs factor H binding promoting complement-dependent dysfunction of proximal tubular cells. *Kidney Int.* 75 (10), 1050–1059
81. Biancone L, David S, Della Pietra V, Montrucchio G, Cambi V, Camussi G. 1994. Alternative pathway activation of complement by cultured human proximal tubular epithelial cells. *Kidney Int.* 45 (2), 451–460
82. David S, Biancone L, Caserta C, Bussolati B, Cambi V, Camussi G. 1997. Alternative pathway complement activation induces proinflammatory activity in human proximal tubular epithelial cells. *Nephrol. Dial. Transplant.* 12 (1), 51–56.
83. Theiling F. Spread of glomerular to tubulointerstitial disease with a focus on proteinuria. *Annals of Anatomy* 192 (2010) 125–132