

**T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**NEFROTİK SENDROMLU HASTALARDA LENFOSİT ALT
GRUPLARI VE OKSİDATİF STRES DÜZEYLERİNİN
ARALARINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MAKBULE ALTINER

TEMMUZ 2019

**T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**NEFROTİK SENDROMLU HASTALARDA LENFOSİT ALT
GRUPLARI VE OKSİDATİF STRES DÜZEYLERİNİN
ARALARINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MAKBULE ALTINER

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. FERRUH KEMAL İŞMAN**

TEMMUZ, 2019

I. BİLDİRİM

Hazırladığım tezin tamamen kendi çalışmam olduğunu, akademik ve etik kuralları gözeterek çalıştığımı ve her alıntıya kaynak gösterdiğimi taahhüt ederim.

Makbule ALTINER

Danışmanlığını yaptığım işbu tezin tamamen öğrencinin çalışması olduğunu, akademik ve etik kuralları gözeterek çalıştığımı taahhüt ederim.

Prof. Dr. Ferruh Kemal İŞMAN

II. İMZA SAYFASI

Makbule ALTINER tarafından hazırlanan ‘Nefrotik Sendromlu Hastalarda Lenfosit Alt Grupları ve Oksidatif Stres Düzeylerinin Aralarındaki İlişkinin Değerlendirilmesi ’ başlıklı bu yüksek lisans tezi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında hazırlanmış ve jürimiz tarafından kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Ferruh Kemal İŞMAN

Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi

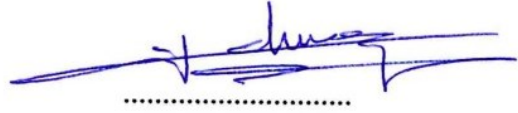
İMZA



Üyeler:

Prof. Dr. Mustafa Baki ÇEKMEN

Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi



Prof. Dr. Mine KUCUR

Kurumu: İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa



Öğretim Görevlisi Dr. Hayriye ERMAN

Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi



Tez Savunma Tarihi: 25/07/ 2019

III. TEŞEKKÜR

Her daim yapıcı yaklaşımı ve ders döneminde göstermiş olduğu büyük özveri için Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mustafa Baki ÇEKMEN hocama,

Bana sunmuş olduğu bütün imkanlar ve değerli fikirleri ile yol göstericiliği için Tez Danışmanım Prof. Dr. Ferruh Keman İŞMAN hocama,

Destekleri ve bana sağladığı motivasyon için Öğretim Görevlisi Dr. Hayriye ERMAN hocama,

Çalışmada kullandığımız numuneleri temin etmemizi sağlayan Doç. Dr. Sabahat ALIŞIR ECDER'e ve Nefroloji Polikliniği çalışanlarına,

Dostlukları ve tez çalışmama olan yardımları için Biyolog Eser İMİR DÜŞTEGÖR'e ve Dr. Rabia KORKMAZ'a,

Güleryüzleri ile çalışma ortamımı güzelleştiren Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına,

Kan görünce bile düşüp bayılacak olan bana, laboratuvarı en sevdiğim ortam yaptığı ve tıp alanında araştırma yapabilecek cesareti verdiği için, çok özlediğim merhum hocam Uzm. Bio. Med. Dr. Barlas DİNGİLYAN'a,

Şimdiye kadar eğitimimde emeği geçen bütün öğretmenlerime ve onlarla beraber her şeyi yeniden öğrendiğim için her biri benim küçük öğretmenlerim olan öğrencilerime,

Koşullar ne olursa olsun hep arkamda olduğu için canım anneme,

Çok küçük yaşlardan itibaren bana okuma ve araştırma alışkanlığı kazandırdığı ve bunları da severek yapmamı sağladığı için canım babama,

Hep bir adım önümden giderek bana yol açtığı için canım abime,

Ve her konu ve durumda desteğini hissettiğim ve bundan güç aldığım, hayattaki en büyük şansım eşim Zekai Berk ALTINER'e teşekkür ederim.

Makbule ALTINER

IV. ÖZET

NEFROTİK SENDROMLU HASTALARDA LENFOSİT ALT GRUPLARI VE OKSİDATİF STRES DÜZEYLERİNİN ARALARINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ALTINER, Makbule

Yüksek Lisans Tezi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ferruh Kemal İŞMAN

Temmuz 2019, 78 sayfa

Nefrotik sendrom, proteinürinin başta olduğu; ödem, hipoalbuminemi, hiperlipidemi ve lipidemi bulguları ile karakterize klinik bir tablodur. NS sebebinin bozulmuş immün yanıt, hücrel oksidatif stres ve genetik bozukluk olabileceği düşünülmektedir. Bu tez çalışmasında, Nefrotik Sendromlu hastalarda lenfosit alt grupları ve oksidatif stres parametreleri arasındaki ilişki düzeyini ölçmek amaçlanmıştır.

Çalışma gruplarımız, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Polikliniğine başvuran ve Nefrotik Sendrom tanısı ile takip edilen hastalar (n=36) ve sağlıklı bireylerden (n=34) oluşturulmuştur. Lenfosit Alt Grupları (CD4, CD8, CD3, CD16/56, CD19) Flow Sitometri ile, Oksidatif Stres parametreleri (FRAP, TBARS, AOPP) ise spektrofotometrik yöntemle ölçülmüştür. Elde edilen veriler aynı zamanda rutin biyokimya analizleri ile karşılaştırılmıştır.

NS hasta grubunda CD3, CD4, CD8, CD16/56, AOPP ve TBARS parametrelerinde istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır. CD19(p<0.01), FRAP(p<0.001) parametreleri düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. CD16/56 ile e-GFR arasında negatif korelasyon ($r=-0,335^*$, $p=0,037$); TBARS ile proteinüri arasında pozitif korelasyon ($r=0,331^*$, $p=0,049$), FRAP ile proteinüri arasında pozitif korelasyon ($r=0,331^*$, $p=0,049$), AOPP ile proteinüri arasında orta derecede pozitif korelasyon ($r=0,479^{**}$, $p=0,004$) bulunmuştur.

Bu çalışmanın sonucunda NS patogenezinde LAG ve OS parametrelerinin rolü olduğu gösterilmiştir ancak birbirleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmanın daha geniş bir hasta grubunda tekrar edilmesi bu ilişkinin anlaşılması için yararlı olabilir.

Anahtar kelimeler: Nefrotik Sendrom; Lenfosit Alt Grupları; Oksidatif Stres; AOPP; TBARS; FRAP

V. ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN LYMPHOCYTE SUBSETS AND OXIDATIVE STRESS LEVELS IN PATIENTS WITH NEPHROTIC SYNDROME

ALTINER, Makbule

Master Thesis in Department of Biochemistry, School of Medicine

Supervisor: Prof. Dr. Ferruh Kemal İŞMAN

July 2019, 78 pages

Nephrotic syndrome (NS) is a common disease with proteinuria predominantly; edema, hypoalbuminemia, hyperlipidemia and lipidemia . The cause of NS is thought to be impaired immune response, cellular oxidative stress and genetic disorder. In this study, we aimed to measure the relationship between lymphocyte subgroups and oxidative stress parameters in patients with Nephrotic Syndrome.

Our study groups are formed by patients with the diagnosis of Nephrotic Syndrome (n = 36) and healthy individuals (n = 34) who applied to Göztepe Training and Research Hospital Nephrology Polyclinic of Istanbul Medeniyet University. Lymphocyte subsets (CD4, CD8, CD3, CD16 / 56, CD19) were analysed by Flow Cytometry and Oxidative Stress parameters (FRAP, TBARS, AOPP) were analysed by spectrophotometric method. The data obtained were also compared with routine biochemistry analyzes.

There was no statistical significance in CD3, CD4, CD8, CD16 / 56, AOPP and TBARS parameters in NS patients. CD19 (p <0.01) and FRAP (p <0.001) parameters were found to be significantly higher than the control group. Negative correlation between CD16 / 56 and e-GFR (r = -0.333 *, p = 0.037); positive correlation between TBARS and proteinuria (r = 0.331 *, p = 0.049), positive correlation between FRAP and proteinuria (r = 0.331 *, p = 0.049), moderately positive correlation between AOPP and proteinuria (r = 0.479 **, p = 0.004) were shown.

In conclusion, it was shown that LAG and OS parameters had a role in the pathogenesis of NS, but there was no correlation between these parameters. Repeating the study in a larger group of NS patients may be useful for understanding this relationship.

Key words: Nephrotic Syndrome; Lymphocyte Subsets; Oxidative Stress; AOPP; TBARS; FRAP

VI. İÇİNDEKİLER

I. BİLDİRİM	i
II. İMZA SAYFASI	ii
III. TEŞEKKÜR	iii
IV. ÖZET	iv
V. ABSTRACT	v
VI. İÇİNDEKİLER	vi
VII, KISALTMALAR	viii
VIII, TABLO LİSTESİ	x
IX.ŞEKİL LİSTESİ	xi
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.NEFROTİK SENDROM	3
2.1.1.Nefrotik Sendrom'un Patofizyolojisi	3
2.1.2. Nefrotik Sendromun Sınıflandırılması	4
2.2. BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ	9
2.2.1. Doğal Bağışıklık Sistemi	10
2.2.2. Edinsel (Spesifik) Bağışıklık	12
2.2.3. Bağışıklık Sistemi ve Nefrotik Sendrom	14
2.3. OKSİDATİF STRES	16
2.3.1. Serbest Radikaller	16
2.3.2. Reaktif Oksijen Türleri	16
2.3.3. İnsan Vücudunda Serbest Radikallerin Üretimi	17
2.3.4. Oksidatif Stres ve Nefrotik Sendrom	20
3.YÖNTEM	21
3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI	21
3.2. ÖRNEK TOPLAMA VE ANALİZLENEN PARAMETRELER	21
3.3. GEREÇLER	23
3.4. YÖNTEM	23
3.4.1. LAG Ölçüm Yöntemi	23
3.4.2. Oksidatif Stres Parametreleri	26
3.5. BULGULARIN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ	28

4. BULGULAR.....	29
4.1. KORELASYON BULGULARI	39
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	50
KAYNAKÇA.....	54
ÖZGEÇMİŞ	61
ETİK KURUL ONAY	62

VII. KISALTMALAR

NS	Nefrotik Sendrom
MDH	Minimal Değişiklik Hastalığı
FSGS	Fokal Segmental Glomerüloskleroz
MN	Membranöz Nefropati
MPGN	Membranoproliferatif glomerülonefrit
SSNS	Steroid Duyarlı Nefrotik Sendrom
SRNS	Steroid Dirençli Nefrotik Sendrom
GBM	Glomerüler Bazal Membran
LAG	Lenfosit Alt Grupları
CD	Cluster Of Differentiation/Yüzey Farklılaşma antijenleri
IL	İnterlökin
IFN	İnterferon
TNF	Tümör nekroz faktör
APC	Antijen Sunucu Hücre
Ts	Baskılayıcı T hücresi
Tc	Sitotoksik T hücresi
Th	Yardımcı T hücresi çeşitleri
IgG	İmmünoglobülin G
IgM	İmmünoglobülin M
IgA	İmmünoglobülin A
IgE	İmmünoglobülin E
C3	Kompleman Sistem Reseptörü

PMN	Polimorfonükleer lökosit
AOPP	Advanced Oxidation Protein Products/ İleri Protein Oksidasyon Ürünleri
FRAP	The Ferric Reducing Ability of Plasma/ Plazmanın Ferrik İndirgeme Yeteneği
TBARS	Thiobarbituric Acid Reactive Substances/ Tiyobarbitürik asit reaktif maddeler
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
EDTA	Etilendiamin tetraasetik asit
HCl	Hidroklorik asit
CH₃ COOH	Asetik asit
TPTZ	Tripiridiltriazin
FeCl₃	Demir (3) klorür
TBA	Tiyobarbitürik Asit
TCA	Trikloroasetik Asit
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
HIV	Human Immunodeficiency Virus / İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
MAC	Membrane Attack Complex / Membran Atak Kompleks
PAN	Puromisin Aminonucleoside
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences

VIII. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. İmmün yanıtta rol oynayan Lenfositler.....	14
Tablo 3. Nefrotik Sendrom Hastalarının Alt Grupları	21
Tablo 4. Kullanılan antikorlar ve miktarları.....	24
Tablo 4. NS ve kontrol gruplarında incelenen biyokimyasal parametrelerin ortalama $\pm$ SD değerleri ve istatistiksel analiz sonuçları	34

IX. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Doğal ve edinsel bağışıklığın temel mekanizması	10
Şekil 2. Antikor yapısı	12
Şekil 3. Reaktif oksijen türlerine bağlı oluşan lipid peroksidasyon ürünleri	19
Şekil 4. FRAP standart eğrisi	27
Şekil 5. AOPP standart eğrisi	28
Şekil 6. Nefrotik Sendrom ve kontrol gruplarının AOPP (μ M Kloramin T) histogramı	35
Şekil 7. Nefrotik Sendrom ve kontrol gruplarının FRAP (mM Ürik asit) histogramı	35
Şekil 8. Nefrotik Sendrom ve kontrol gruplarının CD3 (%) histogramı	36
Şekil 9. Nefrotik Sendrom ve kontrol gruplarının CD19 (%) histogramı	37
Şekil 10. Nefrotik Sendrom ve kontrol gruplarının CD16/56 (%) histogramı	37
Şekil 11. Nefrotik Sendrom ve kontrol gruplarının CD4 (%) histogramı	38
Şekil 12. Nefrotik Sendrom ve kontrol gruplarının CD8 (%) histogramı	38
Şekil 12. NS'lu hastalarda CD19 ve AOPP arasındaki ilişki	42
Şekil 13. NS'lu hastalarda e-GFR ve AOPP arasındaki ilişki	43
Şekil 14. NS'lu hastalarda total protein ve AOPP arasındaki ilişki	43
Şekil 15. NS'lu hastalarda üre ve AOPP arasındaki ilişki	44
Şekil 16. NS'lu hastalarda e-GFR ve CD16/56 arasındaki ilişki	44
Şekil 17. NS'lu hastalarda kreatinin ve CD16/56 arasındaki ilişki	45
Şekil 18. NS'lu hastalarda kreatinin ve CD19 arasındaki ilişki	45
Şekil 19. NS'lu hastalarda üre ve CD19 arasındaki ilişki	46
Şekil 20. NS'lu hastalarda e-GFR ve FRAP arasındaki ilişki	46
Şekil 21. NS'lu hastalarda kreatinin ve FRAP arasındaki ilişki	47
Şekil 22. NS'lu hastalarda total protein ve FRAP arasındaki ilişki	47
Şekil 23. NS'lu hastalarda üre ve FRAP arasındaki ilişki	48
Şekil 24. NS'lu hastalarda ürik asit ve FRAP arasındaki ilişki	48
Şekil 25. NS'lu hastalarda fosfor ve TBARS arasındaki ilişki	49
Şekil 26. NS'lu hastalarda ürik asit ve TBARS arasındaki ilişki	49

1.GİRİŞ

Nefrotik sendrom, çok sayıda sistemik hastalığın yanı sıra böbreğin görmüş olduğu primer zararın neden olabileceği renal ve ekstrarenal belirtilerin toplamıdır. Sendromun prevalansı büyük ölçüde başlangıç yaşına göre değişen altta yatan nedenlere bağlıdır. Nefrotik sendrom klasik olarak 3.5 g / 24 saatten daha yüksek proteinürinin başta olduğu 6 temel anomali ile karakterize edilir. Nefrotik sendromun ana bulguları ödem, hipoalbuminemi, hiperlipidemi ve lipidüridir. Hiperkoagülabilitate, nefrotik sendromun iyi bilinen bir komplikasyonudur. Nefrotik sendroma neden olabilecek hastalık süreçlerinin çeşitliliği nedeniyle, prognoz ve tedavi, altta yatan etyolojiye bağlı olarak çarpıcı şekilde değişir (1).

Nefrotik sendromun patogenezi net bir şekilde aydınlatılamamışsa da sebebinin bozulmuş immün yanıt, hücresel oksidatif stres ve genetik bozukluk olabileceği düşünülmüştür (2). İnflamatuvar kaskadı ilintili serbest radikal üretimi ve bunun glomeruler hemodinamiği değiştirmedeki rolünün de sebep olabileceği düşünülmüştür. Reaktif oksijen türlerinin fazla üretimi, tübüler epitel hücrelerin yapısal bütünlüğünü etkileyerek lipid peroksidasyonuna bağlı hücre hasarına sebep olur. Artmış oksidatif stresin nefrotik sendromlu hastaların böbrek dokusuna zararlı etkileri olduğu tahmin edilmektedir ve özellikle immünojenik yanıtla ilintili olan dolaşımdaki hücreler oksidatif hasarın tehdidi altında olabilirler (3). Önceki raporlarda azalmış immün yanıt ve artmış oksidatif stresin çocuklarda nefrotik sendromun sık sık nüksetmesine sebep olduğu bildirilmiştir. Primer nefrotik sendromlu çocuklarda lenfositlerin ve lenfosit fonksiyonlarının etkilendiği ve nefrotik sendromlu hastaların periferik kanlarındaki lenfositlerin önemli bir kısmının apoptotik değişiklikler geçirdiği düşünülmektedir (4).

Bu tez çalışmasında; öncelikle nefrotik sendrom hastalarında ve sağlıklı kontrollerde immün sistem fonksiyonunu gösteren LAG (T lenfosit, B lenfosit, NK hücresi, CD4+ T lenfosit, CD8+ T lenfosit) düzeylerinin ölçülmesi ve bu parametreler bakımından fark olup olmadığının araştırılması, incelenen tüm parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesi; ikinci olarak, protein oksidasyonunu gösteren AOPP, lipid

oksidasyonunu gösteren TBARS ve total antioksidan seviyesini gösteren FRAP plazma düzeylerinin ölçülmesi ve LAG ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.NEFROTİK SENDROM

Nefrotik sendrom klinik tıpta en net tanımlanmış tablolardan biridir. Terim spesifik bir tanı değildir, bunun yerine anormal bulguların bir kümesini temsil eder. Spesifik olarak dört ayrı elementten oluşur: bir fiziksel işaret olan ödem ve üç laboratuvar test anomalisi, masif proteinüri, hipoalbüminemi ve hiperkolesterolemi. Hiperkoagülabilité, özellikle pediatrik hastalara kıyasla 10 kat daha yüksek tromboembolik komplikasyon riski olan yetişkinlerde opsiyonel beşinci özelliktir (5). Nefrotik sendrom yalnızca primer (idiyopatik) glomerüler hastalıklardan kaynaklanmakla kalmaz, aynı zamanda çok sayıda tanımlanabilir hastalık durumuna ikincil de olabilir. Bu nedenlerdeki farklılıklara rağmen, idrarda önemli miktarda protein kaybı, nefrotik sendromu içeren ortak bir dizi anormallikle sonuçlanır (6).

2.1.1.Nefrotik Sendrom'un Patofizyolojisi

Genel olarak, proteinüri arttıkça, serum albümin seviyesi düşer. Hipoalbüminemi, artmış renal katabolizma ile daha da artmaktadır ve yetersiz olsa da hepatik albumin sentezidir. Nefrotik sendromda ödem oluşumu patofizyolojisi iyi anlaşılmamıştır. Yetersiz dolum hipotezi, hipoalbümineminin intravasküler onkotik basıncın azalmasına yol açtığını ve bu da hücre dışı sıvının kandan interstituma sızmasına neden olduğunu ileri sürer. İntravasküler hacim düşer, böylece renin-anjiyotensin-aldosteron eksenini ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ve vazopressin (antidiüretik hormon) salınımı uyarılır ve atriyal natriüretik peptid salınımı baskılanır. Bu nöral ve hormonal tepkiler böbrekte sodyum ve suyun tutulmasını teşvik eder, böylece intravasküler hacmi geri kazanır ve interstituma sıvı sızıntısını tetikler. Bununla birlikte, bu hipotez, plazma hacminin genişlediği ve renin-anjiyotensin-aldosteron ekseninin baskılandığı birçok hastada ödem oluşumunu açıklamaz. Son bulgular, böbrekte primer sodyum ve su tutulumunun bazı durumlarda ödem oluşumuna da katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

Hiperlipideminin, azalan onkotik basınç ile tetiklenen artmış hepatik lipoprotein sentezinin bir sonucu olabileceği ve hatta lipid hemostazını düzenleyen proteinlerin

idrarla kaybının artmasının bir sonucu olduğuna inanılmaktadır. Defektif lipit katabolizmasının da önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Düşük yoğunluklu lipoproteinler ve kolesterol, hastaların çoğunda artarken, çok düşük yoğunluklu lipoproteinler ve trigliseritler, ağır hastalığı olan hastalarda yükselme eğilimindedir. Sonuç olarak kanıtlanmamış olmasına rağmen, hiperlipidemi; ateroskleroza ve böbrek hastalığının ilerlemesini hızlandırabilir. Hiperkoagülabilité muhtemelen köken bakımından çok faktörlüdür ve en azından kısmen, antitrombin-III'ün artan idrar kaybına, C ve S proteinlerinin değişmiş seviyeleri ve/veya aktivitesine, artan karaciğer sentezi, bozulmuş fibrinoliz ve artmış trombosit toplanmasına bağlı olarak hiperfibrinojenemi nedeniyle oluşur. Bu bozulmaların bir sonucu olarak, hastalar spontan periferik arteriyel veya venöz tromboz, renal ven trombozu ve pulmoner emboli gelişebilir. Akut renal ven trombozunu gösteren klinik özellikler arasında ani yan karın veya karın ağrısı, brüt hematüri, sol taraflı varikosel (sol testis damarı renal vene boşalır), artmış proteinüri ve GFR'de akut bir azalma bulunur. Kronik böbrek ven trombozu genellikle asemptomatiktir. Böbrek ven trombozu, membranöz glomerulopati, membranoproliferatif glomerülonefrit ve amiloidoz nedeniyle nefrotik sendromlu hastalarda özellikle yaygındır (%40'a kadar). Nefrotik sendromun diğer metabolik komplikasyonları arasında protein malnütrisyonu ve transferrin kaybına bağlı olarak demire dirençli mikrositik hipokromik anemi bulunur. Hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidizm, kolekalsiferol bağlayıcı proteinin üriner atılımının artmasına bağlı olarak D vitamini eksikliğinin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir, buna karşın tiroksin bağlayıcı globulin kaybı, tiroksin seviyelerinin azalmasına neden olabilir. Enfeksiyona karşı artan bir duyarlılık, idrar kaybı ve artan katabolizmadan kaynaklanan düşük IgG seviyelerini yansıtabilir. Ek olarak, hastalar normalde plazma proteinlerine bağlı terapötik ajanların farmakokinetiğinde öngörülemeyen değişikliklere eğilimlidirler (7).

2.1.2. Nefrotik Sendromun Sınıflandırılması

Nefrotik sendrom primer (veya idiyopatik) ve ikincil nedenler olarak sınıflandırılır. Nefrotik sendromun başlıca dört ana etiyolojisi vardır:

1. Minimal değişiklik hastalığı (MDH)
2. Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS)

3. Membranöz nefropati (MN)

4. Membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN) (5)

2.1.2.1.Minimal Değişiklik Hastalığı (MDH)

Minimal Değişiklik Hastalığı (MDH) 1913 yılında Munk tarafından tübüler epitel hücrelerinde lipit varlığı nedeniyle lipoid nefrozu olarak adlandırılmıştır (6). Nefrotik sendromlu çocukların %85-90'ında aynı zamanda MDH da vardır. Bu durum genellikle 2-8 yaş arası çocuklarda nefrotik sendromun ani başlangıcına neden olmaktadır. Erkek-kız oranı2:1'dir. Yetişkinlerde nefrotik sendromu olanların %15-20'sinde MDH bulunmaktadır, erkek ve kadınlarda görülme oranı yaklaşık aynıdır. Çocuklar adölesan çağa ve genç erişkin dönemine geldikçe nefrotik sendromun bir nedeni olan MDH insidansı azalır.

MDH'nın laboratuvar bulguları genellikle nefrotik sendromla paraleldir, ılımlı idrar sedimenti, normal renal fonksiyon ve normal kompleman seviyeleri vardır. Histolojik olarak, ışık mikroskopisi normaldir, immunglobulin veya kompleman depozitleri görülmez ve ayaksı yapılarının efasmanı görülür.

MDH kortikosteroidlere çok iyi (%90-95 oranında) cevap verir. Çocuklarda, 60 mg/m2/gün (en fazla 80mg/gün) 4-6 hafta prednison ve sonrasında 4-6 hafta 2 güne bir 40mg/m2/gün tavsiye edilmektedir. Yetişkinlerin klinik cevaplarının süreci çocuklara göre daha yavaş olabilir, ayrıca yetişkinler 16 haftalık tedaviye cevap vermedikleri sürece kortikosteroidlere karşı dirençli olarak sınıflandırılmamalıdır. Remisyonu takiben hastaların %75'inde 1 veya daha fazla relaps görülebilir. İlk relaps aynı şekilde tedavi edilir. 3 veya daha fazla relaps geçiren hastalar veya kortikosteroid bağımlısı haline gelenler genellikle alkileyici bir ajanla, klorambusil (0,1- 0,2 mg / kg / gün) veya siklofosamid (2 mg / kg / gün) ile 8 hafta tedavi edilmelidirler. Son çalışmalar seçilmiş hastalarda siklosporin tedavisinin oldukça başarılı olduğunu göstermiştir ve kortikosteroid bağımlılarında remisyonu sıklıkla indüklemekle beraber, kortikosteroid dirençli hastalarda daha nadiren remisyonu indüklemektedir. 10 yılda hastaların yaklaşık dörtte üçü hastalıktan kurtulurlar ve 10 yıllık sağ kalım oranı %95' tir (8).

Laboratuvar Bulguları: MDH'nin yaygın görülen laboratuvar bulgusu ciddi proteinüridir. Mikroskopik hematüri, nadir görülen makroskopik hematüri olayları ile hastaların %15'inden azında görülür. Bazı hastalarda proteinürinin hızlı gelişmesi, artmış hematokrit ve hemoglobün düzeyine bağlı hacim azalmasının kanıtı olarak gösterilmektedir. Hiperfibrinojeneminin yanı sıra hipoalbümineminin bir sonucu olarak eritrosit sedimentasyon hızı artar. Serum albümin konsantrasyonu genellikle baskılanır, buna karşın toplam kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve trigliserit seviyeleri artar. Toplam serum protein konsantrasyonu, genellikle 2 g / dL'den düşük ve daha ciddi durumlarda, 1 g / dL'den düşük bir serum albümin konsantrasyonu, genellikle 4.5 ila 5.5 g / dL'ye düşürülür. Belirgin hiperlipidemi ayarında psödohiponatremi gözlenmiştir. Serum kalsiyum, hipoproteinemi nedeniyle büyük ölçüde düşük olabilir. Plazma viskozitesinin artması, kırmızı hücre agregasyonu, düşük plazminojen seviyeleri ve düşük antitrombin-III seviyeleri gibi ciddi nefrozu olan hastalarda trombozu destekleyen birçok anormallik sık görülür. Böbrek fonksiyonu genellikle normaldir, ancak sunum sırasında serum kreatinin seviyesi bir miktar artabilir. İdrarda albümin kaybı, büyük ölçüde yük seçici geçirgenlik kaybının bir fonksiyonudur. Sonuç olarak, albüminin fraksiyonel atılımı, IgG'nin fraksiyonel atılımından oransal olarak daha büyüktür. Bununla birlikte, IgG seviyeleri büyük ölçüde azaltılabilir. Bu düşük seviyedeki immünoglobulin, enfeksiyonlara yatkınlığa neden olabilir. Bir remisyondan sonra IgM seviyeleri yükselebilir. Ortalama serum IgA düzeyleri, MDH'lı hastalarda diğer böbrek hastalığı olanlara göre anlamlı derecede yüksek olabilir ve aynı zamanda çocuklarda nüks ile birlikte yükselmiştir. MDH'lı erişkin hastalarda artmış serum IgE seviyeleri ve hastaların üçte ikisinde bazı alerjik semptomların kanıtı vardır. IgE'nin yükselmesi, MDH ile alerji arasında bir ilişki olduğunu gösterir. MDH hastalarında kompleman seviyeleri normaldir (6).

2.1.2.2. Fokal Segmental Glomerülosklerozis (FSGS)

Çocuklardaki nefrotik sendromun %10-15 kadarını FSGS oluşturmaktadır ve yetişkinlerdeki nefrotik sendromun en sık nedenidir. Başlangıçta ağır proteinüri ve ödem olmasına rağmen bazı hastalarda asemptomatik hematüri ve proteinüri olabilir. Tanı sırasında genellikle hipertansiyon, bozulmuş böbrek fonksiyonu ve mikroskopik

hematüri vardır. Serum kompleman seviyeleri normaldir. Son zamanlarda bazı FSGS hastalarında proteinüri ile ilişkili olarak kanda bulunan glomerüler geçirgenlik faktöründen bahsedilmektedir. Renal biyopsideki ışık mikroskopisinde skleroz odaklarının yerleşimine göre FSGS sınıflandırması yapılmaktadır. En sık sklerotik yerleşim glomerüllerin perihiler bölgesindedir, ayrıca glomerüler tip varyant, kollabe glomerülopati hücresel varyant ve daha az sıklıkla görüldükleri için sınıflandırılmayanlar vardır.

Hastaların yaklaşık %10-15' i uzun süre relapslar ve remisyonlar geçirir ve ayrıca geç başlangıçlı böbrek yetmezliğine giderler. FSGS'nin sekonder nedenleri genellikle immunsupresif tedaviye dirençlidirler ve anjiyotensin blokajıyla proteinürinin azaltılması ayrıca hipertansiyonun kontrol altına alınması önerilir. Transplantasyon hastalarında FSGS'nin rekürrensi %40-50'dir (8).

Laboratuvar Bulguları: Hipoproteinemi FSGS hastalarında yaygındır, toplam serum proteini değişken uzamalara indirgenmiştir. Serum albümin konsantrasyonu, özellikle FSGS'nin çökmüş ve glomerüler uç varyantları olan hastalarda, 2 g/dL'nin altına düşebilir. Diğer nefrotik sendrom formlarında olduğu gibi, immünoglobulin seviyeleri tipik olarak baskılanır ve lipid seviyeleri, özellikle serum kolesterol seviyesi artar. Serum kompleman bileşenlerinin seviyeleri genellikle FSGS'de normal aralıktadır. FSGS'li hastalarda dolaşımdaki immün kompleksler tespit edilmiştir, ancak patojenik önemleri belirlenememiştir. FSGS'li hastalar için, özellikle de çökme eğilimi olanlarda HIV enfeksiyonu için serolojik testler yapılmalıdır (6).

2. 1.2.3.Membranöz Nefropati (MN)

Yetişkinlerde nefrotik sendromun yaklaşık %25-30'unu MN oluşturmaktadır, dördüncü ve beşinci dekatta pik yapmaktadır. Hastaların %80-85'inde primer MN vardır. 60 yaş üstü hastalarda vakaların %10-15'inde altta yatan bir maligniteye bağlı olarak MN gelişmektedir. Sekonder nedenler arasında SLE ve hepatit yer alır. Hepatit B, hepatit C'ye göre MN ile daha yakından ilişkilidir. Gümüş boyamada ışık mikroskopisi incelemelerinde bazal membranda çivi formasyonları ve kapiller loop kalınlaşması gözlenir. Hücresel proliferasyon yoktur. İmmünfloresan çalışmaları genellikle IgG ve C3 için pozitifdir ve looplar içinde granüler şekil vardır. Elektron

mikroskopisinde subepitelyal elektron dense depozitler ve depozitlere bitişik bazal membran ekstansiyonu görülür, ayrıca ayak yapılarında tam efasman vardır (8).

Laboratuvar Bulguları: Proteinüri, MN'nin ayırt edici özelliğidir. MN hastalarının %80'inden fazlası 24 saatte 3 gramdan fazla protein salgılar. Bazı hastalarda, idrar proteini miktarı günde 20 gramı geçebilir. Bir Tıbbi Araştırma Konseyi çalışması, MN'li hastaların %30'unun sunum sırasında günde 10 gramdan fazla protein salgıladığını bildirmiştir. Mikroskopik hematüri, sunum sırasında hastaların %30 ila %50'sinde mevcuttur. Makroskopik hematüri, diğer taraftan belirgin şekilde nadir görülür ve çocuklarda sık görünse de yetişkin hastaların %4'ünden azında görülür. Çoğu hasta normal veya sadece hafif azalmış böbrek fonksiyonuna sahiptir (6).

2.1.2.4.Membranoproliferatif Glomerülonefrit (MPGN)

MPGN idiyopatik olabilir veya başka pek çok hastalıkla ilişkili olarak görülebilir. İdiyopatik MPGN genç yaş grubunun hastalığıdır, tedavi edilen vakaların çoğu 5-30 yaş arasındadır. İdiyopatik nefrotik sendromun %10-15'inden MPGN sorumludur. Klinik bulgular değişkendir, yaklaşık %50'sinde nefrotik sendrom, %25-30'unda asemptomatik proteinüri ve %15-20'sinde akut nefritik sendrom görülür. Hematüri ve proteinüri genellikle eş zamanlı olur. Hastalığın başlangıcında hastaların %70'inde serum C3 seviyesi baskılanmıştır ve hastaların hepsinde hastalığın herhangi bir döneminde serum C3 seviyesi baskılanmıştır. C3 nefritik faktörün bulunması genellikle ilişkili bir olaya bağlıdır ve bulunması prognozu değiştirmez. MPGN, bazal membran duplikasyonu ve mesangial hiperseellülarite ile birlikte kapiller loop kalınlaşmasıyla karakterizedir. Pek çok alt tipi vardır. Tip I MPGN' de çift konturlu bazal membranla birlikte subendotelyal depozitler vardır. İmmunglobulinler olsun ya da olmasın kapiller loop üzerinde granüler yapılar içinde kompleman bileşikleri vardır, tek başına veya mesangial tutulumla birlikte olabilir. Tip-II MPGN'de (dense depozit hastalığı) glomerüler bazal membranın (GBM) bütün segmentlerinin kapsamlı replasmanı söz konusudur ve GBM'in belirgin genişlemesine neden olur. İmmünfloresan kapiller loopta lineer C3 depozitlerinin oluşumunu gösterir. MPGN yavaş ancak ilerleyici bir hastalıktır. Hastaların %50-60'ında 10 yıl içinde kronik böbrek yetmezliği gelişmektedir. Kötü prognoz nedenleri nefrotik sendromun varlığı, hipertansiyon, azotemi, tübulointerstisyel hastalık ve/veya tanı anında kresent

bulunmasıdır. Proteinürinin kendiliğinden remisyonu nadirdir ancak uzun dönem sonucunu etkilemez. MPGN için terapötik rejim bulunmamaktadır. Böbrek naklinden sonra %100'ünde tip-II MPGN tekrarlar ancak tip-I'de rekürrens daha nadirdir (yaklaşık %25). Rekürrens genellikle uzun dönem sonuçlarını etkilemez ancak greft sağ kalımı azaltabilir (8).

Mezanjial hücre hiper-selüleritesinde ince değişiklikler veya IgM gibi spesifik immüoglobulinlerin birikmesi ile karakterize MPGN varyantları vardır. Bununla birlikte, bunların klinik önemi açık değildir. Erişkinlerde IgA nefropatisi, fibriller ve immünotaktoid glomerülonefrit nefrotik sendromla kendini gösterebilir.

Nefrotik sendromun ikincil nedenleri şunlardır:

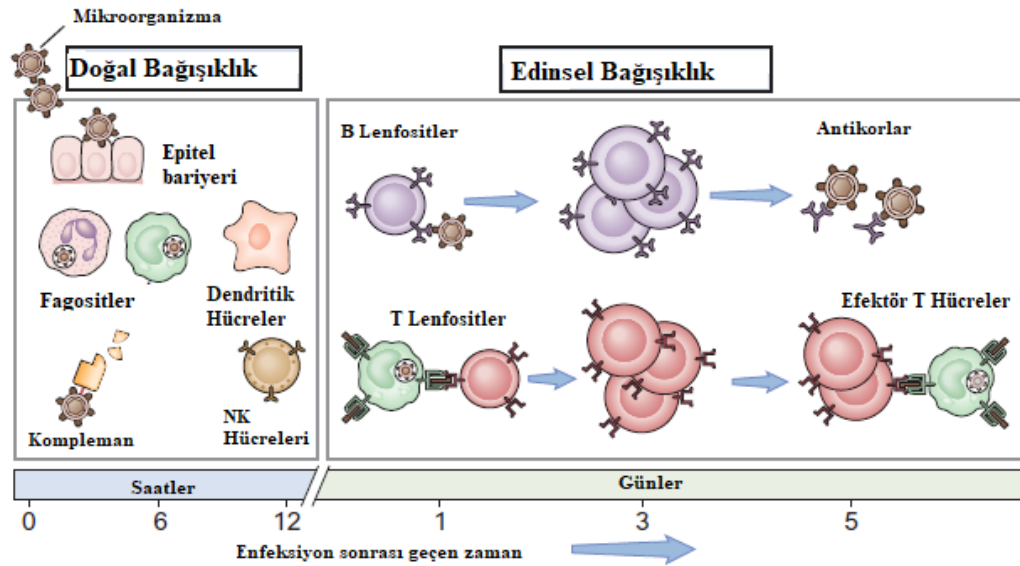
- Enfeksiyon sonrası glomerülonefrit
- Sistemik lupus eritematoz
- Henoch-Schoenlein purpurası
- İlaçlar
- Enfeksiyonlar (örn., Hepatit B, hepatit C, HIV)
- Maligniteler (Hodgkin hastalıkları)
- Amiloidoz
- Diyabet (5).

Kortikosteroid tedavisine yanıtın klinik önemi nedeniyle, NS ayrıca steroid duyarlı nefrotik sendrom (SSNS), steroide bağımlı nefrotik sendrom ve steroid dirençli nefrotik sendrom (SRNS) olarak da sınıflandırılabilir (9).

2.2. BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ

Bütün canlı organizmalar, potansiyel olarak değerli organik moleküller kaynağı teşkil ettiği için, başkaları tarafından yağmalanmamak için sürekli olarak koruma altında olmalıdır. "Yiycek" olarak kullanılmaya direnme yeteneği otomatik olarak seçici bir avantaj sağlar. Tarih boyunca bu, çok hücreli organizmalarda yüksek derecede gelişmiş savunma sistemlerinin geliştirilmesine yol açmıştır (10).

Bağışıklık, reaksiyonun hızı ve özgüllüğüne göre ikiye ayrılır. Bunlar, aralarında çok fazla etkileşim olmasına rağmen, doğuştan gelen (doğal) bağışıklık ve edinsel (spesifik) bağışıklık olarak adlandırılır. Doğuştan gelen bağışıklık, organizmanın ortaya koyduğu fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik engelleri ifade eder. Daha genel bir tanımla, bağışıklık sisteminin nötrofiller, monositler, makrofajlar, kompleman, sitokinler ve akut faz proteinleri elementlerini kapsar ve anında konak savunması sağlar. En basit hayvanlarda bile görülen cevabın son derece korunmuş yapısı, hayatta kalmadaki önemini teyit eder. Edinsel bağışıklığın cevabı ise T lenfositleri ve B lenfositleri yoluyla antijene spesifik reaksiyonlardan oluşur. Doğuştan gelen yanıt hızlı da olsa, bazen spesifik bir yanıt olmadığı için normal dokulara zarar verir. Edinsel cevap kesindir, ancak gelişmesi birkaç gün veya hafta alır. Edinsel yanıtın hafızası vardır, böylece sonraki maruz kalma durumunda daha güçlü ve hızlı bir tepkiye yol açar, ancak bu hemen gerçekleşmez (11).



Şekil 1. Doğal ve edinsel bağışıklığın temel mekanizması (12)

2.2.1. Doğal Bağışıklık Sistemi

Doğal bağışıklık sistemi terimi, patojenlerin neden olduğu enfeksiyonları önlemek veya bulaşıcı maddeye karşı acil bir savunma oluşturmak için tasarlanmış, önceden var olan savunma mekanizmalarını tanımlamak için kullanılır. Enfeksiyona karşı oluşturulan fiziksel, kimyasal ve biyokimyasal engeller doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir parçasıdır. Enfeksiyondan önce mevcut olmalarından dolayı

“doğuştan” veya “doğal” olarak adlandırılırlar, buna rağmen bazı bileşenlerin miktarı enfeksiyon sonrası artabilir.

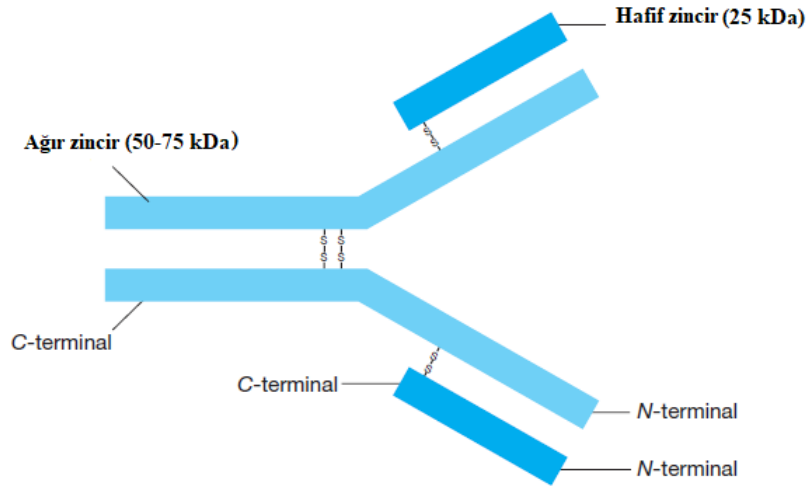
Ayrıca, vücutta bulunan ve doğal bağışıklık sistemin bir parçası olan ve patojenlere karşı savunmaya katılan birçok hücre ve protein vardır. Toplu olarak bu hücreler ve proteinler iki önemli işlevi yerine getirirler: örneğin bir bakteriyel enfeksiyon gibi yabancı bir varlığın varlığını tanıyabilirler ve enfeksiyöz bir ajan varlığına anında hücresel bir tepki verirler. Bu hücresel cevabın doğası, hücrenin doğasına ve uyarılma şekline göre değişir.

Doğal immün sistemin humoral komponentleri, kompleman sistem ve sitokinlerdir. Kompleman sistem, bir dizi ısıya dayanıklı protein içerir ve normalde aktif olmayan öncüler olarak bulunurlar. Bununla birlikte, aktive edildiğinde, her bir bileşen bir enzim olarak hareket edebilir ve sıradaki bir sonraki parçayı parçalar. Kompleman sisteminin ana işlevi, mikroorganizmaların ve immün komplekslerin opsonizasyonunda yardımcı olmaktır (13). Sitokin terimi, hücrelerin birbirleriyle iletişim kurmasını sağlayan hormon benzeri bir fonksiyona hizmet eden çok sayıda küçük proteini (genellikle 20 kDa'dan az) kapsar. Birçok sitokin türü vardır ve bunlar ailelere bölünmüştür. Sitokinlerin ana aileleri, interlökinler, koloni uyarıcı faktörler, interferonlar, tümör nekroz faktörleri, kemokinler ve büyüme faktörleridir. Sitokinler, çoğalma, farklılaşma, hücre fonksiyonu ve lökosit göçü dahil olmak üzere hücre davranışının birçok yönünü kontrol eder (14).

Doğal immün sistemin önemli bir hücre tipi, çoğu dokuda bulunan ve kemik iliği kaynaklı bir hücre tipi olan makrofajdır. Makrofajlar, aynı zamanda kemik iliğinden elde edilen monosit adı verilen bir beyaz kan hücresiyle de ilişkilidir. Monositler kan dolaşımını bırakıp makrofajlara farklılaştığı dokuya girebilirler. İlişkilerinden dolayı, makrofajlar ve monositler, monosit / makrofaj soyunun hücreleri olarak bilinir. Korumada yer alan diğer bir hücre tipi, aynı zamanda bir polimorfonükleer lökosit (PMN) olarak da adlandırılan nötrofildir. Nötrofiller, kan dolaşımını bırakıp hasar görmüş veya enfekte olmuş dokuya girebilen başka bir kan hücresi türüdür. Dokularda bulunan diğer hücre tipleri arasında mast hücreleri ve dendritik hücreler bulunur (14).

2.2.2. Edinsel (Spesifik) Bağışıklık

Kolaylık açısından, spesifik immün yanıt iki kısma ayrılabilir: humoral yanıt ve hücresel yanıt. Her iki yanıt da lenfosit aracılığıyla verilir. Humoral tepkiler; verilen bir antijene cevap olarak üretilen antikorlardır. Antikorlar proteinlere benzer yapılara sahiptir ve çeşitli immünoglobulin sınıflarına bölünebilirler. Hücresel tepkiler hücreler tarafından belirlenir ve sadece hücreler tarafından transfer edilebilir (12). Temel antikor molekülü, dört protein alt biriminden oluşan Y-şekilli bir yapı olarak tasvir edilmiştir (Şekil 1). Daha uzun olan iki alt birim ağır (H) zincirler olarak adlandırılır ve birbirleriyle aynıdır; 50-75 kDa'lık bir moleküler kütleye sahiptirler. İki kısa alt birim de birbirleriyle aynıdır; bunlar hafif (L) zincirler olarak adlandırılır ve yaklaşık 25 kDa'lık bir moleküler kütleye sahiptir. κ ve λ olarak adlandırılan iki tür hafif zincir vardır; yapıya çok benzerler ancak farklı genler tarafından kodlanırlar. Tek bir antikor molekülü iki H zinciri ve iki κ zinciri veya iki λ zinciri içerecektir; κ ve λ zincirleri aynı antikor molekülünde asla birlikte görülmezler. Ağır zincirler, disülfür köprüleri ile birbirine ve hafif zincirlere bağlanır (14).



Şekil 2. Antikor yapısı (13)

Lökositler, tüm bağışıklık tepkilerinin merkezinde olmasına rağmen, dokulardaki diğer hücreler de lenfositlere sinyal vererek ve T hücreleri ve makrofajlar tarafından salınan sitokinlere yanıt vererek immün yanıtı katılır (15).

Bağışıklık sisteminin hücreleri, lenfositlerden, mikrobiyal antijenleri yakalayan ve gösteren özel hücrelerden ve mikroorganizmaları ortadan kaldıran efektör hücrelerden oluşur.

Lenfositler, antijenler için spesifik reseptörlere sahip tek hücrelerdir ve bu nedenle adaptif immünitinin kilit mediatörleridir. Tüm lenfositler morfolojik olarak benzer ve görünüş olarak oldukça belirgin olmalarına rağmen, soy, işlev ve fenotipte son derece heterojendirler ve karmaşık biyolojik tepkiler ve aktiviteler yapabilirler. Bu hücreler, monoklonal antikorların panelleri tarafından tanımlanabilen yüzey proteinleri tarafından ayırt edilirler. Bu proteinler için standart terminoloji, bir paniküler hücre tipini veya hücre farklılaşma aşamasını tanımlayan ve hücre kümesi veya bir antikor grubu tarafından tanınan ortak yüzey proteinlerini kullanılan "CD" (farklılaşma kümesi) sayısal tanımıdır.

B lenfositleri, antikor üretebilen tek hücrelerdir; bu nedenle, bunlar humoral immüniteye aracılık eden hücrelerdir. B hücreleri, antijenleri tanıyan ve hücrelerin aktivasyon sürecini başlatan reseptörler olarak görev yapan antikorların membran formlarını ifade eder. Çözünür antijenler ve mikroorganizmaların yüzeyindeki antijenler, bu B lenfosit antijen reseptörlerine bağlanabilir ve humoral immün yanıtları ortaya çıkarabilir. T lenfositleri, hücre aracılı immünite hücreleridir. T lenfositlerin antijen reseptörleri, yalnızca antijen sunan hücreler (APC'ler) adı verilen özel hücrelerin yüzeyinde, major histo-uyumluluk kompleksi (MHC) molekülleri adı verilen özel peptit görüntüleme moleküllerine bağlı protein antijenlerinin peptit fragmanlarını tanır. T lenfositleri arasında CD4 + T hücreleri yardımcı T hücreleri olarak adlandırılır, çünkü B lenfositlerinin antikor üretmelerine ve fagositlerin yutulan mikropları yok etmelerine yardımcı olmalarına yardımcı olurlar. CD8+ T lenfositlerine *sitotoksik T lenfositleri* denir, çünkü hücre içi mikroorganizmaları barındıran hücreleri öldürürler, yani başka hücreleri lize ederler. Üçüncü bir lenfosit sınıfı, *doğal öldürücü* (NK) hücreler olarak adlandırılır; ancak bu hücreler doğuştan gelen bağışıklığın araçlarıdır ve B hücrelerinin ve T hücrelerinin yaptığı klonal olarak dağıtılmış antijen reseptörlerinin türlerini ifade etmez (12).

Tablo 1. İmmün yanıtta rol oynayan Lenfositler (13)

Hücre Tipi	Hücre Fonksiyonu	Hücre Ürünü	Ürün Fonksiyonu
B	Antikor üretimi	Antikor	Nötralizasyon, opsonizasyon, hücre lizisi
Th2	B hücresi antikor üretimi Tc aktivasyonu	IL-3, -4, -5, -10, -13	B ve Tc hücrelerine yardımcı
Th1	İnflamasyon: Girişi artırma	IL-2, IFN- γ , TNF	Inflamatuvar aracı
Ts	B hücresi antikor üretimi Tc aktivasyonu	Baskılayıcı faktör(ler)	Doğrudan Th hücrelerini ve doğrudan olmasa da B ve Tc hücrelerini baskılar.
Tc	Antijenik hedef hücrelerinin lizisi	INF- λ , perforinler	MHC ekspresyonunu artırır, NK hücrelerini aktive eder, hedef hücre membran yapısını bozar.

Tc: Sitotoksik T hücresi, Th1-2: Yardımcı T hücresi çeşitleri, Ts: Baskılayıcı T hücresi

2.2.3. Bağışıklık Sistemi ve Nefrotik Sendrom

Bazı çalışmalar, T lenfositlerin anormal yanıtı ve lokal sitokin salınımının artması gibi, NS'un tetiklenmesinde veya korunmasında bağışıklık sisteminin önemli bir rolünü ortaya koymaktadır. Ek olarak, glomerüler geçirgenlik faktörünü artıran dolaşım faktörünün varlığı yıllar önce ortaya konmuştur. Bu hipotetik faktör, renal transplantasyon sonrası tekrarlayan hastalık ve steroidler ve immünsüpresan ilaçlarla tedaviden sonra gözlenen klinik iyileşme ile ilişkili olabilir (16).

NS'de, mononükleer hücrelerin, çoğunlukla monositlerin / makrofajların ve T lenfositlerin erken tubulointerstisyel enflamatuvar infiltratı gözlemlendi. Enflamatuvar infiltratın yoğunluğu, glomerüler filtrasyondaki azalma, hücre dışı matristeki protein birikimi, skar dokusu oluşumu ve bunu takip eden interstisyel skleroz ile ilişkilidir. FSGS'li çocuklarda böbrek dokusunda MDH olanlara göre daha fazla lenfosit ve makrofaj vardır. Tübüler epitelyal hücreler antijen sunan hücreler olarak hareket edebilir ve T lenfositleri uyarır, böylelikle enflamatuvar süreci devam ettirir (17).

2.2.3.1. Nefrotik Sendrom Patogenezinde T Lenfositleri

İlk çalışmalar, NS'li bireylerde T lenfosit fonksiyonundaki azalmanın yanı sıra TCD4+ ve TCD8+ lenfositlerinin yüzdesindeki değişikliklerden sorumlu bir serum faktörünün varlığını ortaya koymuştur. 1985 yılında, Schnaper ve Aune, çözünebilir bağışıklık yanıtı bastırıcı olarak adlandırılan, MDH'li çocukların idrarında ve serumunda çözünebilir bir faktörün varlığına işaret etmiştir. Diğer çalışmalar, T CD4+ / T CD8+ T lenfositlerinin, T CD4+ hücre aktivitesi ve TCD8+ lenfositleri ve

doğal öldürücü (NK) hücrelerin daha düşük miktarlarda olması ile NS hastalarının periferik kanındaki alt popülasyonları arasındaki ilişkide değişiklikler olduğunu gösterdi. NS'nin bir hayvan modelinde, T CD4+ hücrelerinin tükenmesi, böbrek dokusunda T CD8+ lenfositleri ve makrofajlarında bir artışa neden olduğu ve hastalığın kötüleşmesine neden olduğu, bunun da T CD4+ hücreleri için koruyucu bir işlev olduğunu düşündürdü. Benzer bir çalışmada, bir NS hayvan modelinde de T CD8+ lenfositlerinin tükenmesi, bu hücre çizgisi için zararlı bir role işaret ederek, böbrek hasarını ve doku makrofajlarının sayısını önemli ölçüde azalttı (18) (19).

2.2.3.2. Nefrotik Sendrom Patogenezinde B Lenfositleri ve Kompleman Sistemi

NS'da B lenfositlerinin rolünü araştıran ilk çalışmalarda, hastalığın aktif fazında bu hücrelerin sayısında bir artış olduğu gösterilmiştir. Böylece, ya doğrudan histolojik ve hematolojik analiz ile ya da dolaylı olarak inhibisyonunun terapötik etkisi ile NS'da B lenfositlerin etkisini göstermiştir (20) (21). SSNS'de çözünabilir serum IgE reseptörü seviyeleri ve yüksek serum ve IL-2'nin çözünabilir reseptörü serumları, T ve B lenfositlerinde eşzamanlı anormallikler olduğunu düşündürmektedir. Diğer taraftan, doksorubisin ile indüklenen deneysel NS'de böbrek dokusunda B lenfositleri saptanmamıştır (22).

NS veya glomerulonefritin farklı hayvan modelleri, kompleman sistemin patofizyolojik rolünü açıkça göstermiştir. Proksimal tübül hücre luminal yüzeyinde protein yükü ile indüklenen NS modelinde C3 bileşen tortuları ve MAC oluşumu saptanmıştır. C6 bileşeninin yokluğu, hayvanı peritübüler miyofibroblast birikimine karşı korudu, ancak böbrek fonksiyonunun azalmasını değiştirmedi. Bu bulgu tübül interstisyel yaralanmaya diğer faktörlerin katılımını düşündürmektedir (23)(24).

Kompleman sistemi CD55'in başka bir düzenleyici faktörü için knockout farelerde immün aracılı glomerulonefrit indüksiyonu, renal sklerozu arttırdı ve NS'nin tipik biyokimyasal değişikliklerini üretti. Doksorubisin kaynaklı nefropatide, kompleman sisteminin alternatif yolu aktive edilir (25) .

2.3. OKSİDATİF STRES

Yaşam için vazgeçilmez bir element olan oksijenin, bazı durumlarda insan vücudu üzerinde zararlı etkileri olması ironiktir (26). Oksijenin potansiyel olarak zararlı etkilerinin çoğu, diğer maddelere oksijen verme eğiliminde olan ve Reaktif Oksijen Türleri (ROT) olarak bilinen bir dizi kimyasal bileşiğin oluşumu ve aktivitesinden kaynaklanmaktadır. Serbest radikaller ve antioksidanlar, hastalık mekanizmalarının modern tartışmalarında yaygın olarak kullanılan terimler haline gelmiştir (27).

2.3.1. Serbest Radikaller

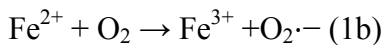
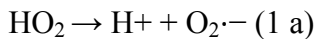
Serbest radikal, bir atomik yörüngede eşleştirilmemiş bir elektron içeren bağımsız varlığa sahip herhangi bir moleküler tür olarak tanımlanabilir. Birçok radikal kararsız ve oldukça reaktiftir (28). Ömurleri çok kısa olan ve kararsız bir yapı gösteren bu tanecikler, etrafındaki moleküller ile etkileşime girerek, bir an önce kararlı hale ulaşmak isterler (29). Serbest radikaller, önemli makromoleküllere saldırarak hücre hasarına ve homeostatik bozulmaya yol açar. Serbest radikallerin hedefleri vücuttaki her türlü moleküldür. Bunlar arasında lipitler, nükleik asitler ve proteinler ana hedeflerdir (30).

2.3.2. Reaktif Oksijen Türleri

Başlıca reaktif oksijen türleri Süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), Hidroksil radikali ($OH^{\cdot}$) ve Hidrojen peroksit (H_2O_2) 'dir.

2.3.2.1. Süperoksit radikali

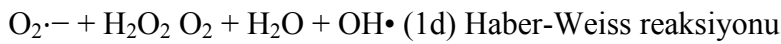
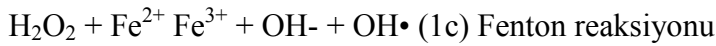
Aerobik hücrelerde moleküler oksijenin (O_2) bir elektron alarak indirgenmesi sonucunda oluşurlar. Özellikle elektronca zengin bir ortam olan iç mitokondri zarında ve ksantin oksidaz gibi flavoenzimlerce endojen olarak oluşturulur (1a).



Ayrıca indirgenmiş geçiş metallerinin otooksidasyonu süperoksit radikali meydana getirebilir (1b)

2.3.2.2. Hidrojen peroksit (H₂O₂)

Serbest radikal olmadığı halde ROT kapsamına girer ve serbest radikal oluşumunda önemli rol oynar. Hücresel kompartımanlarda bulunan ürat oksidaz, glikoz oksidaz ve D-aminoasit oksidaz gibi birçok enzim iki elektronun oksijene transferi ile direk olarak hidrojen peroksit oluşturulur. Fe²⁺ veya diğer geçiş metallerinin (Fenton reaksiyonu) ve süperoksit radikalinin (O₂⁻) varlığında (Haber-Weiss reaksiyonu) en güçlü radikal olan hidroksil radikalini (OH•) oluşturur.



Hidrojen peroksit, süperoksit radikalinden farklı olarak yağda çözünür olduğundan oluştuğu yerden uzakta olan ve Fe²⁺ içeren hücresel membranlarda da hasar oluşturabilir.

2.3.2.3. Hidroksil radikalleri (OH•)

Son derece reaktif radikallerdir, yarılanma ömrü 10-9 saniye olup oldukça kısadır ve ROT'nin en güçlüsüdürler. Hidroksil radikali, geçiş metallerinin varlığında Fenton reaksiyonu ve Haber-Weiss reaksiyonu sonucu hidrojen peroksitten oluşmaktadır (1c ve d).

Oluştugu yerde tiyoller ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton kopararak yeni radikaller oluşturur ve sonuçta hücrede hasara neden olur (31).

2.3.3. İnsan Vücudunda Serbest Radikallerin Üretimi

Serbest radikaller ve diğer Reaktif Oksijen Türleri, insan vücudundaki normal temel metabolik işlemlerden veya X ışınlarına, ozon, sigara içiciliğine, hava kirleticilere ve endüstriyel kimyasallara maruz kalma gibi dış kaynaklardan elde edilir (26). Serbest radikal oluşumu hem enzimatik hem de enzimatik olmayan reaksiyonların bir sonucu olarak hücrelerde sürekli olarak meydana gelir. Serbest radikallerin kaynağı olarak görev yapan enzimatik reaksiyonlar, solunum zincirinde, fagositozda, prostaglandin sentezinde ve sitokrom P-450 sisteminde yer alır (32). Serbest radikaller ayrıca, iyonize edici reaksiyonlarla başlatılanların yanı sıra, organik bileşiklerle oksijenin nonenzimatik reaksiyonlarında da oluşabilir.

Bazı dahili olarak üretilen serbest radikal kaynakları şunlardır;

- Mitokondri
- Ksantin oksidaz
- Peroksizomlar
- Enflamasyon
- Fagositoz
- Arachidonate yolları
- Egzersiz
- İskemi - reperfüzyon hasarı

Dışarıdan üretilen bazı serbest radikal kaynakları:

- Sigara içmek
- Çevresel kirleticiler
- Radyasyon
- Bazı ilaçlar, böcek ilaçları
- Endüstriyel çözücüler
- Ozon (33)

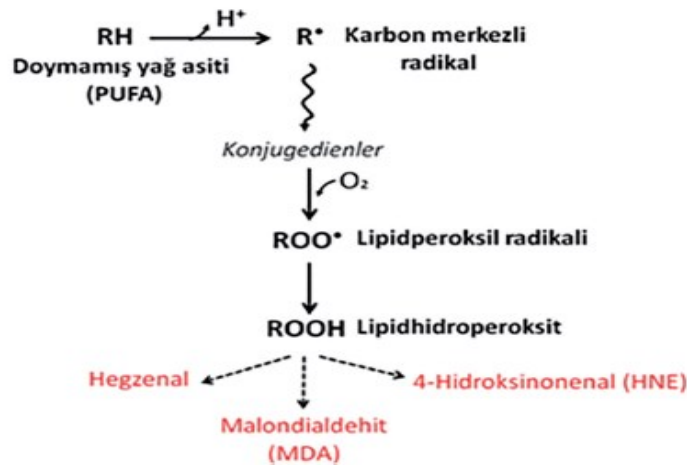
2.3.3.1. Proteine Oksidatif Hasar

Proteinler oksidatif olarak üç yolla modifiye edilebilir: spesifik amino asidin oksidatif modifikasyonu, serbest radikal aracılı peptit bölünmesi ve lipid peroksidasyon ürünleri ile reaksiyona bağlı olarak protein çapraz bağ oluşumu. Metiyonin, sistein, arginin ve histidin gibi amino asitleri içeren protein, oksidasyona karşı savunmasız bir moleküldür. Serbest radikal kaynaklı protein modifikasyonu, enzim proteolizine duyarlılığı artırır. Protein ürünlerinin aldığı oksidatif hasar, enzimlerin, reseptörlerin ve membran taşınmasının aktivitesini etkileyebilir. Oksidatif olarak hasar görmüş protein ürünleri, zara ve birçok hücrel fonksiyona zarar verebilecek çok reaktif gruplar içerebilir. Peroksil radikalının genellikle

proteinlerin oksidasyonu için serbest radikal tür olduğu düşünülmektedir. ROT, proteinlere zarar verebilir ve metiyonin sülfoksit ve protein karbonillerinin oluşumu dahil olmak üzere karbonilleri ve diğer amino asit modifikasyonlarını ve metiyonin sülfoksit ve protein peroksit oluşumunu içeren diğer amino asit modifikasyonlarını üretebilir. Protein oksidasyonu, sinyal iletim mekanizmasının, enzim aktivitesinin, ısı stabilitesinin ve yaşlanmaya neden olan proteoliz duyarlılığının değişmesini etkiler (34).

2.3.3.2. Lipid Peroksidasyonu

Oksidatif stres ve biyomoleküllerin oksidatif modifikasyonu yaşlanma, ateroskleroz, enflamasyon, karsinogenez ve ilaç toksisitesi gibi bir dizi fizyolojik ve patofizyolojik proseste yer almaktadır. Lipid peroksidasyonu, ikinci haberci olarak işlev görebilen veya biyokimyasal lezyonları arttıran diğer biyomoleküllerle doğrudan reaksiyona girebilen ikincil bir serbest radikal kaynağını içeren serbest bir radikaldır. Lipid peroksidasyonu, hücre zarlarında bulunan poliansatüre yağ asidi üzerinde meydana gelir ve ayrıca radikal zincir reaksiyonu ile ilerler. Lipid peroksidasyonundan dolayı, alkanlar, malanoaldehit ve izoprostanlar gibi birçok bileşik oluşur. Bu bileşikler lipid peroksidasyon testinde marker olarak kullanılır ve nörojeneratif hastalıklar, iskemi-reperfüzyon hasarı ve diyabet gibi birçok hastalıkta doğru sonuçlar vermektedir (35).



Şekil 3. Reaktif oksijen türlerine bağlı oluşan lipit peroksidasyon ürünleri (31)

2.3.4. Oksidatif Stres ve Nefrotik Sendrom

Sıçanların puromisin aminonucleoside (PAN) ile tedavisi, insanda görülen MDH'na benzeyen, ultrastrüktürel glomerüler lezyonlarla geçici glomerüler proteinüri ile sonuçlanır. PAN enjeksiyonundan dakikalar sonra, H₂O₂ ve OH, muhtemelen PAN'ın podositler üzerindeki etkisinden dolayı glomerüllerde artmıştır Gwinner ve ark. yaptıkları bir çalışmada, 5 gün sonra glomerüler ROT düzeylerinin normal olduğu ancak nefroz indüksiyonundan 9 gün sonra tekrar yükseldiği gösterilmiştir (36). İnsan MDH'nın bir başka modeli, glomerüler hastalığın indüklenmesinden sonra sürekli proteinüri ile karakterize edilen sıçanlarda adriamisin nefrozudur. Bu modelde, ksantin oksidoredüktaz (XDH / XO), nefrotik hayvanların böbrek homojenlerinde artan ksantin oksidaz aktivitesi ve enzimin inhibisyonundan sonra önemli bir proteinüri azalması ile önerildiği gibi bir ROT kaynağı olarak rol oynayabilir (37).

3.YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI

Bu çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun onayı alınarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya alınan tüm hastalara ve sağlıklı bireylere, incelemeyi anlatan bilgilendirme formu verilmiş ve imzalı onay belgesi alınmıştır. Çalışma grubumuz, T.C. Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Polikliniğine başvuran ve Nefrotik Sendrom tanısı ile takip edilen hastalar arasından oluşturulmuştur.

Çalışma gruplarımız;

1. Kontrol grubu (n=34)
2. Nefrotik Sendrom hasta grubu (n=36)

Kontrol grubu(n=34); 30 erkek ve 4 kadın toplam yaş ortalaması: $39,62 \pm 10,34$ yıl olan 34 sağlıklı bireyden oluşturuldu.

Nefrotik Sendromlu hasta grubu (n=36); T.C. Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Poliklinikleri tarafından Nefrotik Sendrom tanısı ile takip edilen 36 hastadan (18 erkek ve 18 kadın; Yaş ortalaması: $49,03 \pm 15,99$ yıl) oluşturuldu.

Tablo 3. Nefrotik Sendrom Hastalarının Alt Grupları

	Hasta Sayısı
FSGS	14
Membranöz Glomerulonefrit	16
Mezengioproliferatif GN	3
Minimal Değişiklik Hastalığı	3

3.2. ÖRNEK TOPLAMA VE ANALİZLENEN PARAMETRELER

Nefrotik Sendrom'lu hasta grupları ile kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireylerden sabah 9-10 saatleri arasında EDTA'lı ve düz tüp olmak üzere venöz kan örnekleri

toplandı. Kanlar bekletilmeden santrifüj edildi, plazma örnekleri her bir parametre için ayrı ependorf tüplerine konuldu ve çalışılana kadar -80 °C’ de saklandı. Hemolizli örnekler çalışılmadı. Rutin analizler için alınan tam kan ve serum örnekleri merkez laboratuvarına gönderildi. Lenfosit Alt Grupları analizi T.C. Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı’nda yapıldı.

Nefrotik Sendrom’lu hastalar ve sağlıklı Kontrol Gruplarından elde edilen örneklerden aşağıdaki parametrelerin düzeyleri belirlenmiştir.

Lenfosit Alt Grupları

-CD3

-CD4

-CD8

-CD19

-CD16/56

Oksidatif Stres Parametreleri

-AOPP

-TBARS

-FRAP

Rutin Biyokimya Analizleri

-Tam Kan Sayımı

-Üre

-Kreatinin

-Ürik Asit

-Total Protein

-Albumin

- Sodyum (Na)
- Potasyum (K)
- Kalsiyum (Ca)
- Fosfor(P)
- e-GFR

3.3. GEREÇLER

- Flow Sitometri Facs Canto Cihazı (Becton Dickinson San Jose, USA)
- BD FACSTTM Lyse Wash Assistant (Becton Dickinson San Jose, USA)
- Santrifüj (NÜVE NF 200)
- Derin dondurucu (-80°C)
- Vortex (Wisd Laboratory Equipment WiseMix VM)
- Sıcak Su Banyosu (Wisd Laboratory Instruments WiseBath)
- Mikroplaka ve Küvet Spektrofotometresi (Thermo Scientific MULTISKAN GO)
- Mikropipetler ve Pipet Uçları (Eppendorf)
- Antikorlar (CD45, CD4, CD8, CD19, CD16/56) (Becton Dickinson San Jose, USA)
- PBS (BD CellWASH, LOT no:1827302825)

3.4. YÖNTEM

3.4.1. LAG Ölçüm Yöntemi

Çalışmada incelenmek üzere 36 NS hastası ve 34 gönüllüden alınan venöz kan örnekleri İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda Flow Sİtometri yöntemi kullanılarak Lenfosit Alt Grupları (CD4, CD8, CD3, CD16/56, CD19) çalışıldı. Flow Sitometri yönteminde FacsCanto Cihazı (Becton Dickinson San Jose, USA) ve BD FACSDivaTM yazılım programı kullanıldı.

Öncelikle EDTA'lı tüpe alınmış olan venöz kan bekletilmeden 100'er µL iki tüpe alındı (1. Tüp kontrol). 2. Tüpe CD45 yüzey antijeni (FITC florokrom), CD4 yüzey antijeni Phycoerythrin Cyanin 7 (PE-Cy7), CD8 yüzey antijeni Allophycocyanin Cyanin 7 (APC-Cy7), CD19 yüzey antijeni Allophycocyanin (APC), ve CD16+CD56+ yüzey antijeni Phycoerythrin (PE) pipetlenerek vortekslendi. 15 dakika oda sıcaklığında, karanlıkta inkübe edildi.

Tüpler BD FACSTTM LyseWashAssistant'a yerleştirildi, süre sonunda flow sitometri cihazında okutuldu.

Tablo 4. Kullanılan antikorlar ve miktarları

Antikorlar	Miktarları
CD45	2 µL
CD4	2 µL
CD8	2 µL
CD19	5 µL
CD16/56	7.5 µL

Cihazda Okuma İşlemi

1. FacsCanto Cihazı (Becton Dickinson San Jose, USA) açılıp günlük bakım, ayar ve kontrolü yapılır.
2. BD FACSDivaTM yazılım programı açılır.
3. Çalışma tüpü proba yerleştirilip veriler toplanır.

Cihaz Kompanzasyonu

1. Flowsitometre ve bilgisayar başlatılır.
2. BD FACSDiva yazılımı başlatılır.
3. Sitometre penceresinde sıvı seviyeleri kontrol edilir ve gerektiğinde tanklar hazırlanır.

4. Hava kabarcığı için akış hücresi kontrol edilir.
5. Dedektörlerin ve optik filtrelerin deneme için uygun olduğu doğrulanır.
6. Lazer ısınması kontrol edilir.
7. Sitometre>CST'yi seçilir.
8. BD Sitometre Kurulumu ve İzleme boncukları çalıştırılır.
9. Sitometre Performans Raporu görüntülenir.
10. Sitometre Ayar ve İzleme penceresi kapatılır.
11. Tarayıcıda bir deneme oluşturulur.
12. Uygulama ayarları sitometre ayarlarına uygulanır.

BD CompBeads veya tek lekeli numune kontrol tüpleri kullanarak Kompanzasyonun ayarlanması:

1. Deneme>Kompanzasyon Kurulumu>Kompanzasyon Denetimleri Oluştur seçilir.
2. Gerekirse, etikete özgü kontroller oluşturulur.
 - a. Ekle tıklanır.
 - b. Listedeki florofor seçilir.
 - c. İsmi girilir.
3. Boyanmamış kontrol tüpü takılır ve çalıştırılır.
4. Ayarların uygun olduğu doğrulanır.
5. Boyanmış kontrol tüpleri takılır ve çalıştırılır.
6. Her bir dedektör için pozitif hücrelerin ölçeğinde olduğundan emin olunur.
7. Veriler kaydedilir ve görüntülenir ve pozitif popülasyonları kapatılır.
8. Deneme>Kompanzasyon Kurulumu>Kompanzasyon Hesapla seçilir.
9. Kompanzasyon kurulumu yeniden adlandırılır ve denemeye uygulanır.

Deneysel verilerin kaydedilmesi

1. Tarayıcı elemanları oluşturulur.
2. Kayıt için gerekli parseller, kapılar ve istatistikler oluşturulur.
3. Deney Düzeni'nde istenilen şekilde bilgi girişi yapılır.
4. Verileri kaydedilir (38).

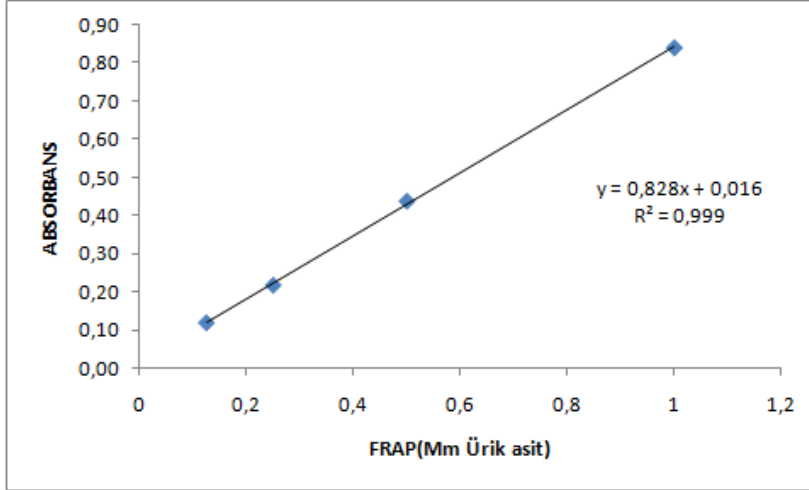
3.4.2. Oksidatif Stres Parametreleri

3.4.2.1.Ferric Reducing Antioxidant Power (FRAP) Ölçümü:

Ayıracılar: 40 mM HCl, 300 mM Asetat Tamponu, 10 mM TPTZ, 20 mM FeCl₃ , FRAP Ayıracı (sırasıyla 2,3,4 nolu ayıracılar 10:1:1 oranında karıştırılarak hazırlanır), Ürik Asit Standartı.

Örneğin antioksidan gücü FRAP analizi ile değerlendirilmiştir (39). FRAP analiziyle örnekteki redüktan antioksidanların düzeyleri ölçülmektedir. Bu yöntemde asidik pH'daki, ferrik-2,4,6-tripiridil-s-triazin (FeIII-TPTZ) bileşiği mavi renkli ferröz foruma indirgenmekte ve 593 nm'de absorpsiyondaki değişikliği dört dakika boyunca kinetik olarak ölçülmektedir. Absorbanstaki değişiklik örnekteki elektron verici antioksidanların indirgeyici gücü ile doğru orantılıdır. FRAP reaktifinin bileşimini 10:1:1 oranında, 300 mmol/L asetat tamponu (pH 3.6), 40 mmol/L HCl içinde 10 mmol/L TPTZ ve 20 mmol/L FeCl₃ . 6H₂O oluşturmaktadır.

0-4 µM'lık ürik asit standartları hazırlanarak, FRAP reaktifi ile ürik asit standartları ve örnekler reaksiyona sokulmuştur. Reaksiyon 4 dakika boyunca 593 nm'de kinetik olarak okunup, absorbans değişiminden yararlanılarak sonuçlar mM ürik asite eşdeğer mg protein FRAP olarak ifade edilmiştir.



Şekil 4. FRAP standart eğrisi

3.4.2.2. TBARS Ölçüm Metodu:

Kimyasallar: %75'lik TBA, %30'luk TCA, 5M HCl

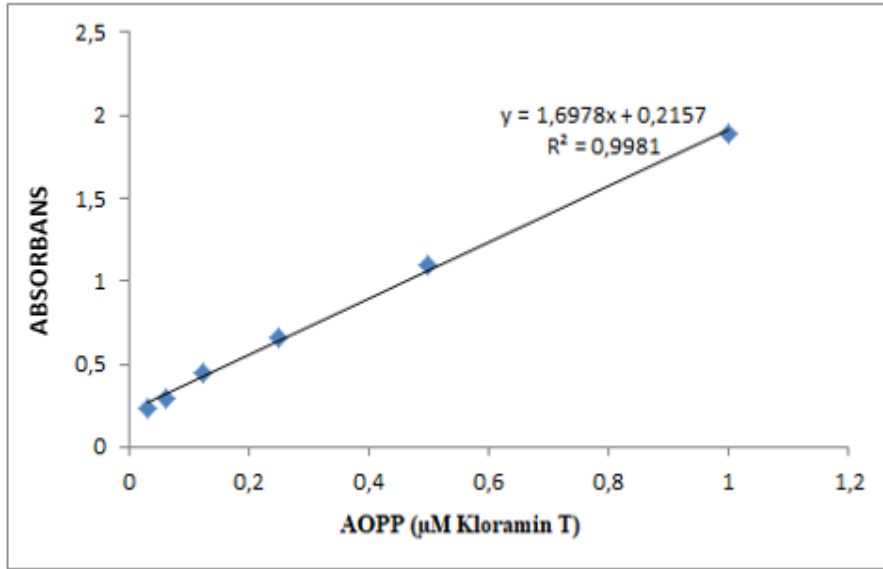
TBARS, tiyobarbitürik asitle (TBA) reaksiyona girerek, 535 nm'de maksimum absorbans veren renkli bir ürün meydana getirmektedir. Lipid peroksidasyonunun etkinliği, mikroplak okuyucuda çalışmaya olanak sağlamak amacıyla üzerinde hacimsel modifikasyonlar yapılan Buege ve Aust'un kolorimetrik yöntemi ile değerlendirilmiştir (40). 125 µL örnek, 375 µL 0.75 % TBA, 250 µL 30% TCA ve 100 µL 5 M HCl içerisinde 15 dakika boyunca 95 oC'de kaynatılıp ve soğutulmuştur. Karışıma 5000 × g'de 5 dakika süreyle santrifüj uygulanması sonucunda elde edilen süpernatantın absorpsiyonu 532 nm'de reaktif körüne karşı okunmuştur. Örneklerdeki TBARS konsantrasyonu molar ekstinksiyon katsayısı $\epsilon=31,500 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ kullanılarak hesaplanmış ve µmol/mg protein olarak ifade edilmiştir.

3.4.2.3. AOPP Ölçümü:

Kimyasallar: 20 mM Fosfat Tamponu, Potasyum Iyodür, CH₃ COOH, Kloramin-T

AOPP düzeylerinin analizi, Hanasand ve arkadaşlarının spektrofotometrik yönteminde modifikasyonlar yapılarak gerçekleştirilmiştir (41). 1 µL örnek ve 200 µL sitrik asit (20 mmol/L) bir mikroplak içinde karıştırılmıştır. Ardından, 10 µL 1,16 M potasyum iyodür mikroplak kuyucuklarına eklenmiş ve reaksiyon karışımının

absorbansı bir dakikalık inkübasyonun sonunda 340 nm’de reaktif körüne karşı okunmuştur. Kontrolsüz olarak ortaya çıkabilen renk değişimlerinin yol açtığı, standart kloramin eğrisinden olası sapmaların önüne geçmek için tüm okumalar potasyum iyodür eklendikten bir dakika sonra yapılmıştır. Kloramin-T standartları ile hazırlanan eğride absorbans değerleri 0-100 µmol/litre aralığında lineerite göstermektedir (Şekil 5). AOPP konsantrasyonları, kloramin-T eşdeğeri olarak litrede mikromol olarak ifade edilmiştir.



Şekil 5. AOPP standart eğrisi

3.5. BULGULARIN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ

Tüm gruplarda incelenen parametrelere ait değerler $X \pm SD$ olarak verildi.

İkili grup halinde olan karşılaştırmalarda Student’s t-test kullanılırken, normal dağılıma uymayan veriler için Mann-Whitney U tercih edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Gruplarda incelenen parametreler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı

Tüm analizler SPSS sürüm 11.5 istatistiksel paket programı ile yapıldı. Değerlendirmelerde istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Grup karşılaştırmalarında ilk olarak Nefrotik Sendrom ve Kontrol grupları arasında tüm parametreler için istatistiksel anlamlılık değerlendirildi.

Nefrotik Sendrom(n=36) ve kontrol(n=34) gruplarında incelenen parametrelerin değerlerine Tablo 2’de yer verilmiştir.

Yaş (Yıl): Kontrol grubunda $39,62 \pm 10,34$, NS’lu hasta grubunda $49,03 \pm 15,99$ olarak saptandı

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

AOPP (μM Kloramin T): Kontrol grubunda $0,43 \pm 0,08$, NS’lu hasta grubunda $0,41 \pm 0,12$ olarak saptandı.

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

FRAP (mM Ürik asit): Kontrol grubunda $0,39 \pm 0,16$, NS’lu hasta grubunda $0,55 \pm 0,15$ olarak saptandı.

Nefrotik Sendrom’lu hasta grubunda bu parametrenin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ($p < 0.001$) bulundu.

TBARS ($\mu\text{mol/mL}$): Kontrol grubunda 0.09 ± 0.01 , NS’lu hasta grubunda 0.09 ± 0.02 olarak saptandı.

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

TOTAL PROTEİN(g/dL): Kontrol grubunda $7,34 \pm 0,64$, NS’lu hasta grubunda $6,97 \pm 0,7$ olarak saptandı.

Nefrotik Sendrom’lu hasta grubunda bu parametrenin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ($p < 0.05$) bulundu.

ALBUMİN(g/dL): Kontrol grubunda $4,63 \pm 0,28$, NS’lu hasta grubunda $4,01 \pm 0,5$ olarak saptandı.

Nefrotik Sendrom'lu hasta grubunda bu parametrenin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ($p<0.001$) bulundu.

ÜRE (mg/dL): Kontrol grubunda $22,35\pm5,66$, NS'lu hasta grubunda $42,1\pm19,52$ olarak saptandı.

Nefrotik Sendrom'lu hasta grubunda bu parametrenin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ($p<0.001$) bulundu.

ÜRİK ASİT (mg/dL): Kontrol grubunda $3,99\pm1,32$, NS'lu hasta grubunda $6,15\pm1,67$ olarak saptandı.

Nefrotik Sendrom'lu hasta grubunda bu parametrenin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ($p<0.001$) bulundu.

KREATİNİN (mg/dL): Kontrol grubunda $0,74\pm0,1$, NS'lu hasta grubunda $1,04\pm0,4$ olarak saptandı.

Nefrotik Sendrom'lu hasta grubunda bu parametrenin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ($p<0.001$) bulundu.

FOSFOR (mg/dL): Kontrol grubunda $3,53\pm0,54$, NS'lu hasta grubunda $3,55\pm0,6$ olarak saptandı.

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

KALSİYUM (mg/dL): Kontrol grubunda $9,34\pm0,33$, NS'lu hasta grubunda $9,41\pm0,41$ olarak saptandı.

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

SODYUM (mmol/L): Kontrol grubunda $138,06\pm3,34$, NS'lu hasta grubunda $138,54\pm2,68$ olarak saptandı.

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

POTASYUM (mmol/L): Kontrol grubunda $4,29\pm0,59$, NS'lu hasta grubunda $4,47\pm0,41$ olarak saptandı.

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

CD3(%): Kontrol grubunda $74,45\pm5,9$, NS'lu hasta grubunda $73,04\pm8,2$ olarak saptandı.

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

CD19(%): Kontrol grubunda $10,51\pm2,84$, NS'lu hasta grubunda $8,67\pm5,07$ olarak saptandı.

Nefrotik Sendrom'lu hasta grubunda bu parametrenin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ($p<0.01$) bulundu.

CD16/56(%): Kontrol grubunda $14,51\pm6,13$, NS'lu hasta grubunda $16,82\pm8,54$ olarak saptandı.

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

CD4(%): Kontrol grubunda $43,39\pm8,76$, NS'lu hasta grubunda $40,48\pm8,76$ olarak saptandı.

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

CD8(%): Kontrol grubunda $28,47\pm7,88$, NS'lu hasta grubunda $29,75\pm8,7$ olarak saptandı.

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

CD4/CD8: Kontrol grubunda $1,69\pm0,68$, NS'lu hasta grubunda $1,65\pm1,35$ olarak saptandı.

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

B/T: Kontrol grubunda $0,14\pm0,04$, NS'lu hasta grubunda $0,12\pm0,08$ olarak saptandı.

Nefrotik Sendrom'lu hasta grubunda bu parametrenin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ($p<0.05$) bulundu.

NK/T: Kontrol grubunda $0,2\pm0,1$, NS'lu hasta grubunda $0,24\pm0,15$ olarak saptandı.

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

B/CD4: Kontrol grubunda $0,25\pm0,08$, NS'lu hasta grubunda $0,22\pm0,14$ olarak saptandı.

Nefrotik Sendrom'lu hasta grubunda bu parametrenin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ($p<0.05$) bulundu.

B/CD8: Kontrol grubunda $0,4\pm0,18$, NS'lu hasta grubunda $0,32\pm0,22$ olarak saptandı.

Nefrotik Sendrom'lu hasta grubunda bu parametrenin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ($p<0.01$) bulundu.

NK/CD4: Kontrol grubunda $0,37\pm0,22$, NS'lu hasta grubunda $0,45\pm0,26$ olarak saptandı.

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

NK/CD8: Kontrol grubunda $0,57\pm0,31$, NS'lu hasta grubunda $0,7\pm0,66$ olarak saptandı.

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

e-GFR: Kontrol grubunda 76.68 ± 32.34 , NS'lu hasta grubunda 76.68 ± 32.34 olarak saptandı.

Nefrotik Sendrom'lu hasta grubunda bu parametrenin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ($p<0.001$) bulundu.

CD3(Hücre/ μ l): Kontrol grubunda 1541,55 $\pm$ 313,07, NS'lu hasta grubunda 1585,23 $\pm$ 805,68 olarak saptandı.

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

CD19(Hücre/ μ l): Kontrol grubunda 219,63 $\pm$ 76,92, NS'lu hasta grubunda 188,34 $\pm$ 163,87 olarak saptandı.

Nefrotik Sendrom'lu hasta grubunda bu parametrenin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ($p<0.01$) bulundu.

CD16/56(Hücre/ μ l): Kontrol grubunda 303,02 $\pm$ 165,59, NS'lu hasta grubunda 358,46 $\pm$ 225,14 olarak saptandı.

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

CD4(Hücre/ μ l): Kontrol grubunda 890,62 $\pm$ 239,2, NS'lu hasta grubunda 862,53 $\pm$ 429,81 olarak saptandı.

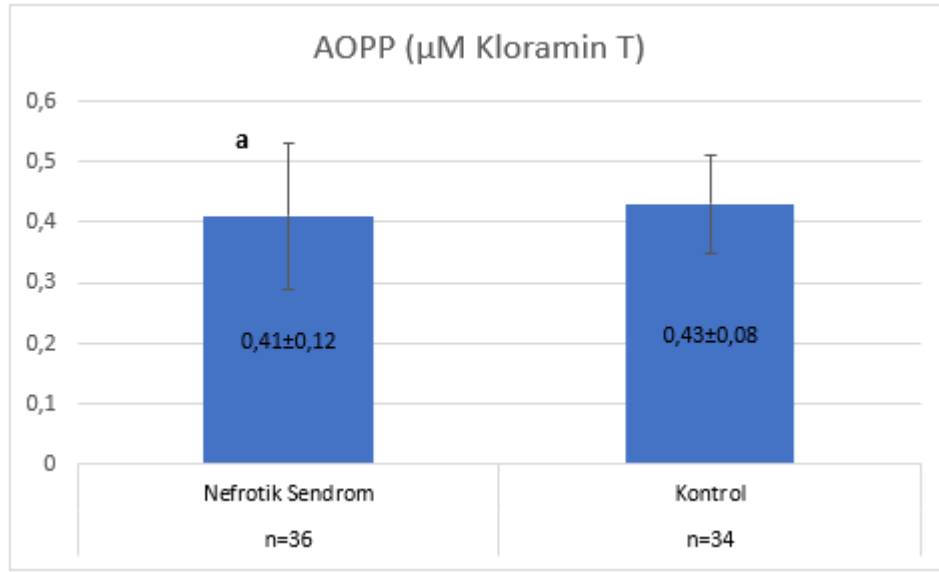
Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

CD8(Hücre/ μ l): Kontrol grubunda 591,19 $\pm$ 191,67, NS'lu hasta grubunda 674,15 $\pm$ 482,92 olarak saptandı.

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

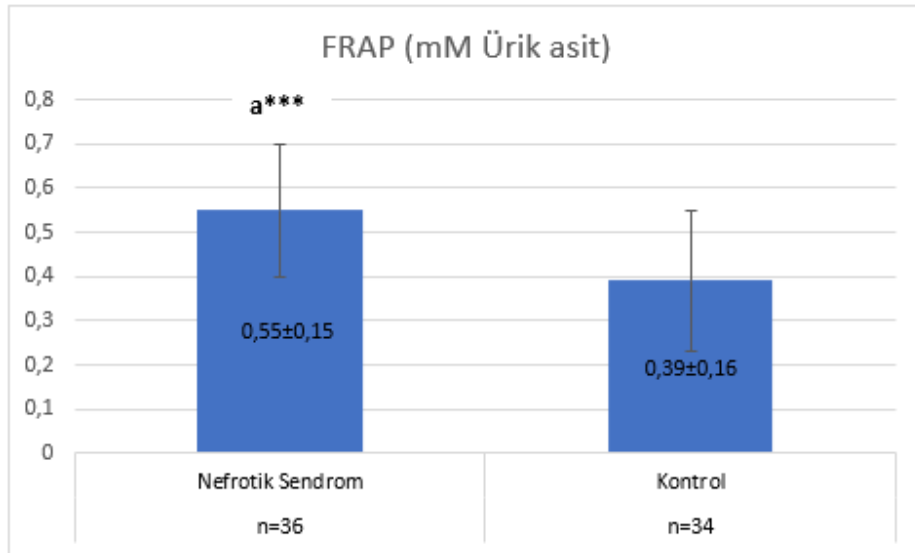
Tablo 4. NS ve kontrol gruplarında incelenen biyokimyasal parametrelerin ortalama $\pm$ SD değerleri ve istatistiksel analiz sonuçları

	Nefrotik sendrom (N:36)	Kontrol (N:34)
Yaş (yıl)	49,03 $\pm$ 15.99	39,62 $\pm$ 10.34
Cinsiyet(E/K)	18/18	30./4
TOTAL PROTEİN(g/Dl)	6,97 $\pm$ 0,7*	7,34 $\pm$ 0,64
ALBUMİN(g/Dl)	4,01 $\pm$ 0,5***	4,63 $\pm$ 0,28
ÜRE(mg/Dl)	42,1 $\pm$ 19,52***	22,35 $\pm$ 5,66
ÜRİK ASİT(mg/Dl)	6,15 $\pm$ 1,67***	3,99 $\pm$ 1,32
KREATİNİN(mg/Dl)	1,04 $\pm$ 0,4***	0,74 $\pm$ 0,1
FOSFOR(mg/Dl)	3,55 $\pm$ 0,6	3,53 $\pm$ 0,54
KALSİYUM(mg/Dl)	9,41 $\pm$ 0,41	9,34 $\pm$ 0,33
SODYUM(mmol/L)	138,54 $\pm$ 2,68	138,06 $\pm$ 3,34
POTASYUM(mmol/L)	4,47 $\pm$ 0,41	4,29 $\pm$ 0,59
e-GFR	76.68 $\pm$ 32.34***	118.59 $\pm$ 17.91
PROTEİNÜRİ(mg/Dl)	1,66 $\pm$ 1,65	-
MİKROALBUMİNÜRİ(mg/Dl)	4.04 $\pm$ 0.43	-
AOPP(μ M Kloramin T)	0,41 $\pm$ 0,12	0,43 $\pm$ 0,08
FRAP(Mm Ürik asit)	0,55 $\pm$ 0,15***	0,39 $\pm$ 0,16
TBARS(μ mol/Ml)	0.09 $\pm$ 0.02	0.09 $\pm$ 0.01
CD3(%)	73,04 $\pm$ 8,2	74,45 $\pm$ 5,9
CD19(%)	8,67 $\pm$ 5,07**	10,51 $\pm$ 2,84
CD1656(%)	16,82 $\pm$ 8,54	14,51 $\pm$ 6,13
CD4(%)	40,48 $\pm$ 8,76	43,39 $\pm$ 8,76
CD8(%)	29,75 $\pm$ 8,7	28,47 $\pm$ 7,88
CD3(Hücre/ μ l)	1585,23 $\pm$ 805,68	1541,55 $\pm$ 313,07
CD19(Hücre/ μ l)	188,34 $\pm$ 163,87	219,63 $\pm$ 76,92
CD1656(Hücre/ μ l)	358,46 $\pm$ 225,14	303,02 $\pm$ 165,59
CD4(Hücre/ μ l)	862,53 $\pm$ 429,81	890,62 $\pm$ 239,2
CD8(Hücre/ μ l)	674,15 $\pm$ 482,92	591,19 $\pm$ 191,67
CD4/CD8	1,65 $\pm$ 1,35	1,69 $\pm$ 0,68
B/T	0,12 $\pm$ 0,08*	0,14 $\pm$ 0,04
NK/T	0,24 $\pm$ 0,15	0,2 $\pm$ 0,1
B/CD4	0,22 $\pm$ 0,14*	0,25 $\pm$ 0,08
B/CD8	0,32 $\pm$ 0,22**	0,4 $\pm$ 0,18
NK/CD4	0,45 $\pm$ 0,26	0,37 $\pm$ 0,22
NK/CD8	0,7 $\pm$ 0,66	0,57 $\pm$ 0,31



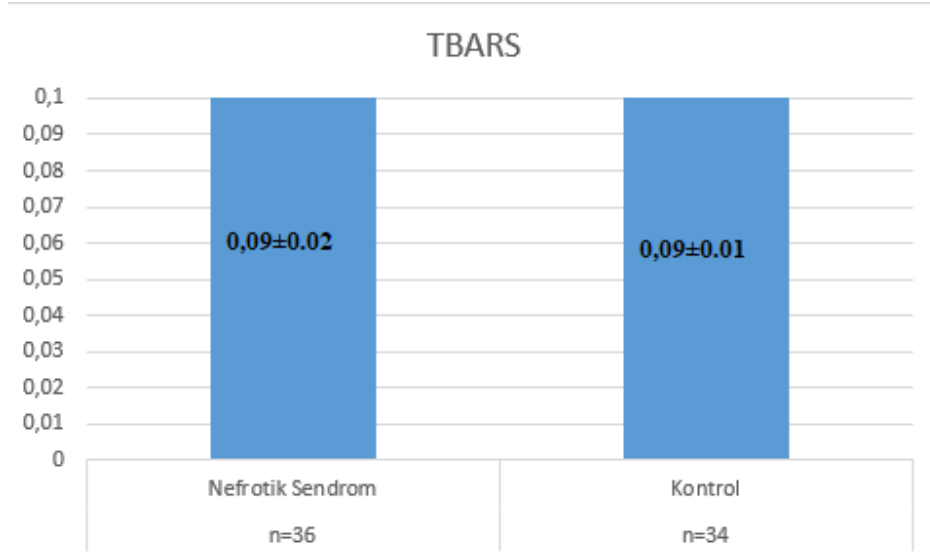
Şekil 6. Nefrotik Sendrom ve kontrol gruplarının AOPP (µM Kloramin T) histogramı

***p<0.001 **p<0.01 *p<0.05 a vs kontrol



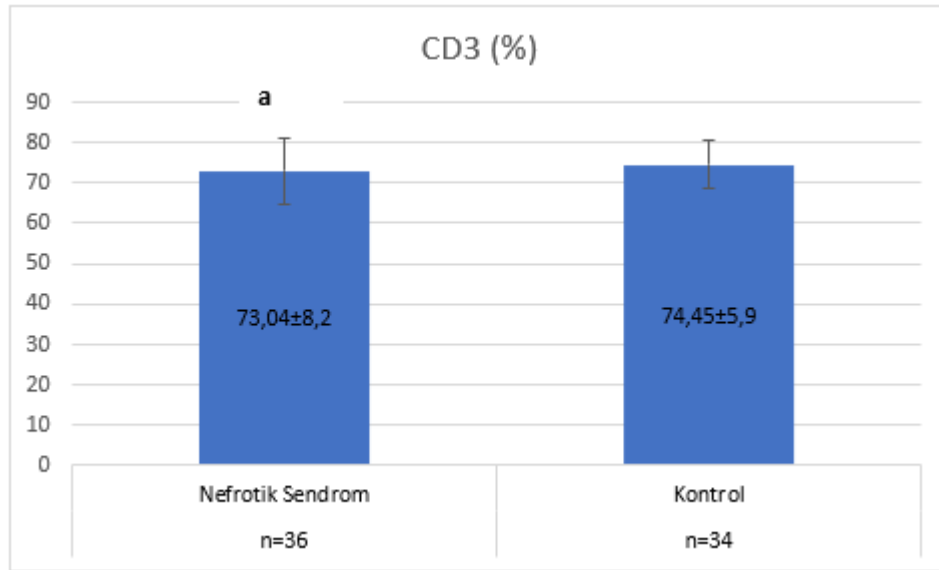
Şekil 7. Nefrotik Sendrom ve kontrol gruplarının FRAP (mM Ürik asit) histogramı

***p<0.001 **p<0.01 *p<0.05 a vs kontrol



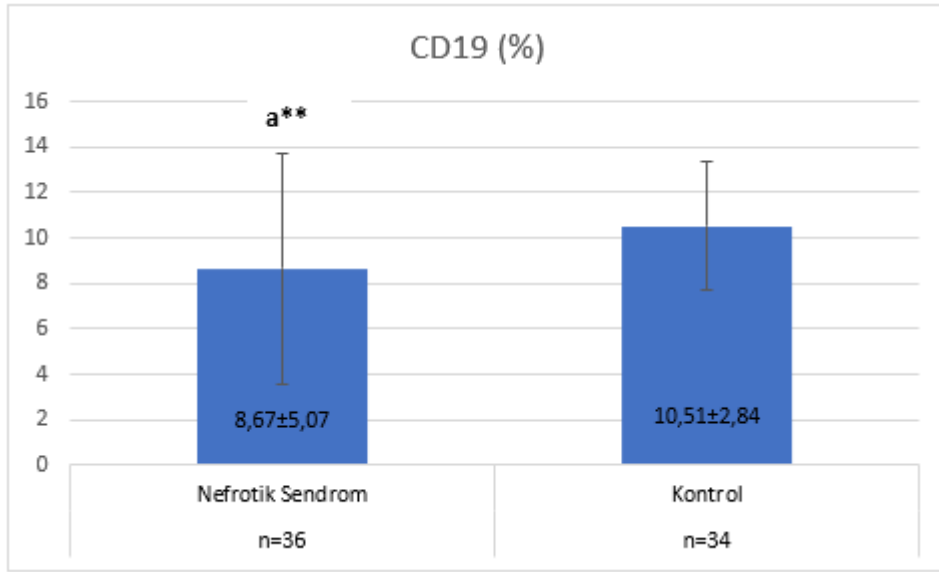
Şekil 8. Nefrotik Sendrom ve kontrol gruplarının TBARS(μmol/mL) histogramı

***p<0.001 **p<0.01 *p<0.05 a vs kontrol



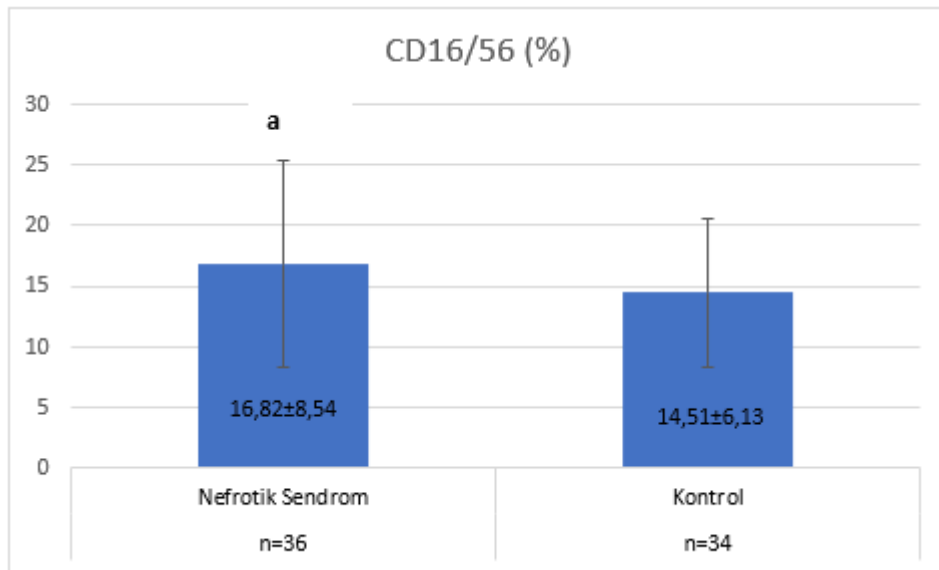
Şekil 9. Nefrotik Sendrom ve kontrol gruplarının CD3 (%) histogramı

***p<0.001 **p<0.01 *p<0.05 a vs kontrol



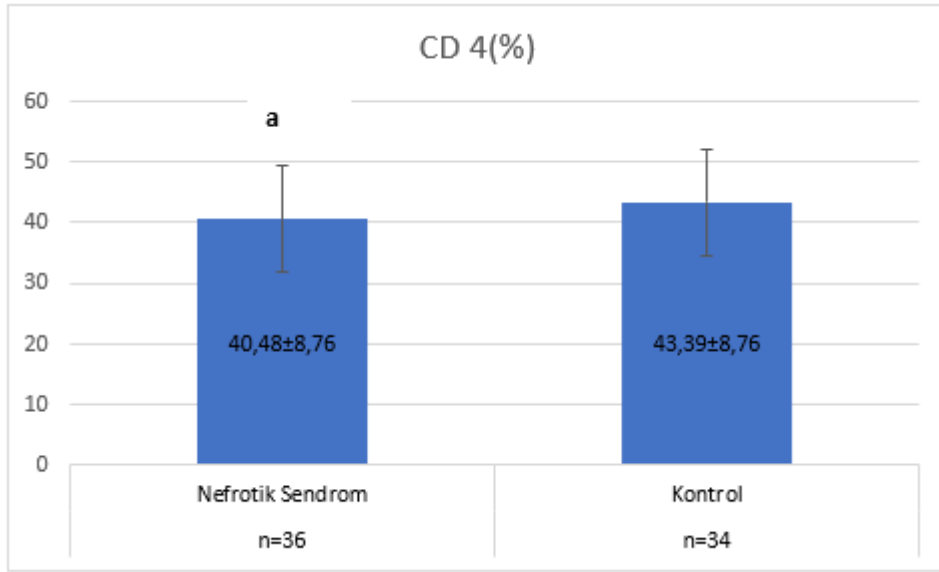
Şekil 10. Nefrotik Sendrom ve kontrol gruplarının CD19 (%) histogramı

***p<0.001 **p<0.01 *p<0.05 a vs kontrol



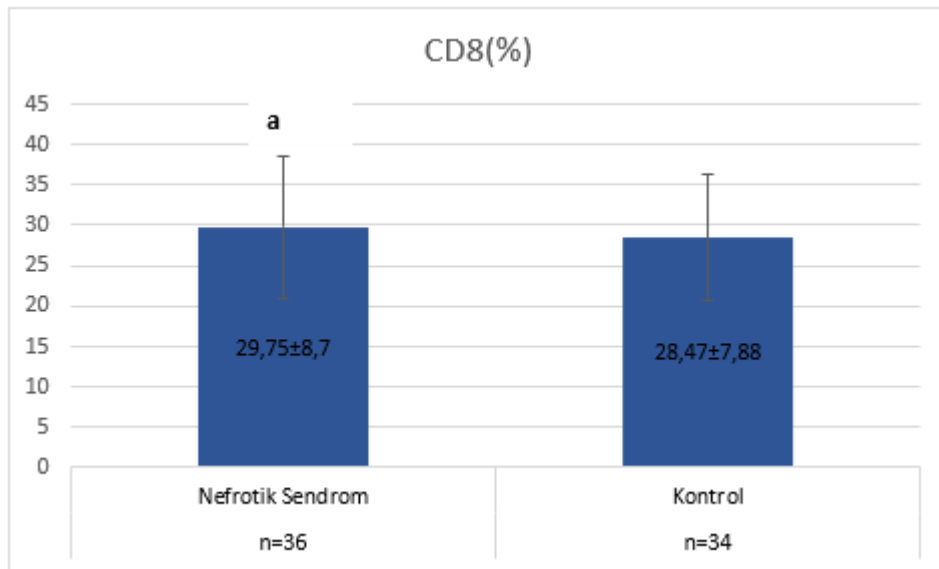
Şekil 11. Nefrotik Sendrom ve kontrol gruplarının CD16/56 (%) histogramı

***p<0.001 **p<0.01 *p<0.05 a vs kontrol



Şekil 12. Nefrotik Sendrom ve kontrol gruplarının CD4 (%) histogramı

***p<0.001 **p<0.01 *p<0.05 a vs kontrol



Şekil 13. Nefrotik Sendrom ve kontrol gruplarının CD8 (%) histogramı

***p<0.001 **p<0.01 *p<0.05 a vs kontrol

4.1. KORELASYON BULGULARI

PROTEİNÜRİ(mg/dL) ile FRAP (Mm Ürik asit) arasında zayıf pozitif korelasyon bulundu. ($r=0,331^*$, $p=0,049$)

PROTEİNÜRİ(mg/dL) ile ÜRİK ASİT (mg/dL) arasında orta derecede pozitif korelasyon bulundu. ($r=0,525^{**}$, $p=0,001$)

KREATİNİN (mg/dL) İle CD19(%) arasında orta derecede negatif korelasyon bulundu. ($r=-0,400^*$, $p=0,012$)

KREATİNİN (mg/dL) İle CD16/56(%) arasında orta derecede pozitif korelasyon bulundu. ($r=0,419^{**}$, $p=0,008$)

KREATİNİN (mg/dL) ile NK/T arasında zayıf pozitif korelasyon bulundu. ($r=0,376^*$, $p=0,018$)

KREATİNİN (mg/dL) ile B/CD4 arasında zayıf negatif korelasyon bulundu. ($r=-0,357^*$, $p=0,026$)

KREATİNİN (mg/dL) ile NK/CD8 arasında zayıf pozitif korelasyon bulundu. ($r=0,345^*$, $p=0,031$)

KREATİNİN (mg/dL) ile NK/CD4 arasında zayıf pozitif korelasyon bulundu. ($r=0,324^*$, $p=0,044$)

e-GFR İle B/T arasında zayıf pozitif korelasyon bulundu. ($r=0,357^*$, $p=0,026$)

e-GFR İle B/CD4 arasında orta derecede pozitif korelasyon bulundu. ($r=0,476^{**}$, $p=0,002$)

e-GFR İle NK/CD8 arasında zayıf negatif korelasyon bulundu. ($r=-0,328^*$, $p=0,042$)

e-GFR İle CD16/56(%) arasında zayıf negatif korelasyon bulundu. ($r=-0,335^*$, $p=0,037$)

ÜRE (mg/dL) İle CD19(%) arasında zayıf negatif korelasyon bulundu. ($r=-0,350^*$, $p=0,029$)

ÜRE (mg/dL) ile B/CD4 arasında zayıf negatif korelasyon bulundu. ($r=-0,370^*$, $p=0,020$)

CD16/56(%) İle SODYUM (mmol/L) arasında zayıf pozitif korelasyon bulundu. ($r=0,369^*$, $p=0,021$)

CD3(Hücre/ μ l) ile CD16/56(%) arasında yüksek derecede negatif korelasyon bulundu. ($r=-0,764^{**}$, $p<0,001$)

CD3(%) ile CD4(%) arasında zayıf pozitif korelasyon bulundu. ($r=0,374^*$, $p=0,017$)

CD3(%) İle CD8(%) arasında orta derecede pozitif korelasyon bulundu. ($r=0,420^{**}$, $p=0,007$)

CD3(%) İle NK/T arasında yüksek derecede negatif korelasyon bulundu. ($r=-0,788^{**}$, $p<0,001$)

CD3(%) İle B/CD4 arasında zayıf negatif korelasyon bulundu. ($r=-0,354^*$, $p=0,025$)

CD3(%) İle B/CD8 arasında orta derecede negatif korelasyon bulundu. ($r=-0,476^{**}$, $p=0,002$)

CD3(%) İle NK/CD8 arasında yüksek negatif korelasyon bulundu. ($r=-0,715^{**}$, $p<0,001$)

CD3(%) İle NK/CD4 arasında yüksek negatif korelasyon bulundu. ($r=-0,731^{**}$, $p<0,001$)

CD19(%) İle CD16/56 arasında zayıf negatif korelasyon bulundu. ($r=-0,314^*$, $p=0,048$)

CD16/56(%) İle CD4(%) arasında zayıf negatif korelasyon bulundu. ($r=-0,347^*$, $p=0,028$)

CD4(%) İle CD8(%) arasında orta derecede negatif korelasyon bulundu. ($r=-0,546^{**}$, $p<0,001$)

CD4(%) İLE ABSOLUTECD16/56 arasında zayıf pozitif korelasyon bulundu. ($r=0,389^*$, $p=0,014$)

CD4(%) İle HEMOGLOBİN(g/dL) arasında zayıf negatif korelasyon bulundu. ($r=-0,367^*$, $p=0,021$)

CD8(%) İle HEMOGLOBİN(g/dL) arasında zayıf pozitif korelasyon bulundu. (r=0,327*, p=0,042)

AOPP (µM Kloramin T) İle CD19(%) arasında zayıf pozitif korelasyon bulundu. (r=0,369*, p=0,027)

AOPP (µM Kloramin T) İle ÜRE (mg/dL) arasında orta derecede negatif korelasyon bulundu. (r=-0,465**, p=0,005)

AOPP (µM Kloramin T) İle TOTAL PROTEİN(g/dL) arasında orta derecede pozitif korelasyon bulundu. (r=0,479**,p=0,004)

AOPP (µM Kloramin T) İle e-GFR arasında orta derecede pozitif korelasyon bulundu. (r=0,417*, p=0,013)

AOPP (µM Kloramin T) İle ABSOLUTE CD19(%) arasında orta derecede pozitif korelasyon bulundu. (r=0,402* , p=0,019)

TBARS (µmol/mL) ile FOSFOR (mg/dL) arasında zayıf pozitif korelasyon bulundu. (r=0,344*, p=0,040)

TBARS (µmol/mL) ile ÜRİK ASİT (mg/dL) arasında orta derecede pozitif korelasyon bulundu. (r=0,501**, p=0,002)

TBARS (µmol/mL) ile B/CD8 arasında zayıf pozitif korelasyon bulundu. (r=0,329*, p=0,050)

FRAP (Mm Ürik asit) ile ÜRE (mg/dL) arasında orta derecede pozitif korelasyon bulundu. (r=0,437**, p=0,009)

FRAP (Mm Ürik asit) ile ÜRİK ASİT (mg/dL) arasında çok yüksek derecede pozitif korelasyon bulundu. (r=0,869**,p<0,001)

FRAP (Mm Ürik asit) ile KREATİNİN (mg/dL) arasında orta derecede pozitif korelasyon bulundu. (r=0,438**, p=0,008)

FRAP (Mm Ürik asit) ile e-GFR arasında zayıf negatif korelasyon bulundu. (r=-0,354*, p=0,037)

FRAP (Mm Ürik asit) ile TOTAL PROTEİN(g/dL) arasında zayıf pozitif korelasyon bulundu. ($r=0,331^*$, $p=0,049$)

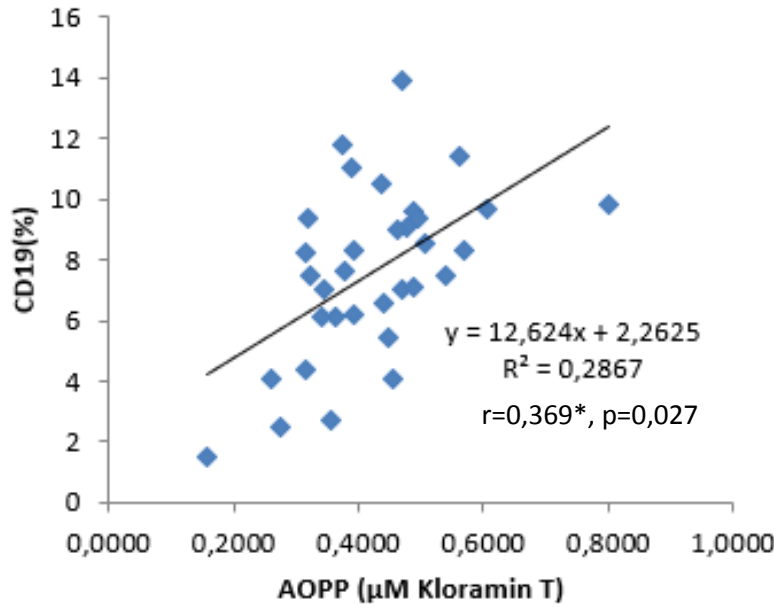
TOTAL PROTEİN(g/dL) ile ÜRİK ASİT (mg/dL) arasında orta derecede pozitif korelasyon bulundu. ($r=0,525^{**}$, $p=0,001$)

TOTAL PROTEİN(g/dL) ile TBARS ($\mu\text{mol/mL}$) arasında zayıf pozitif korelasyon bulundu. ($r=0,316$, $p=0,060$)

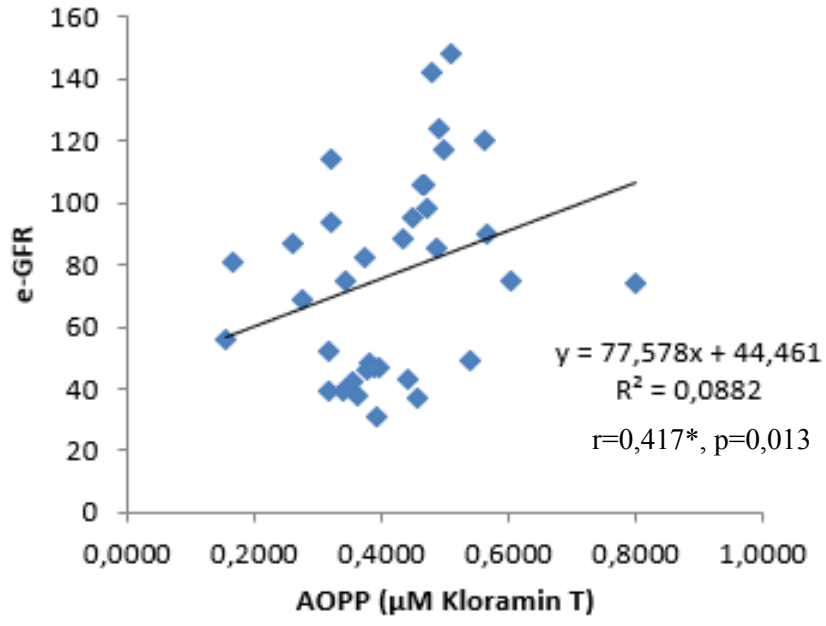
KALSİYUM (mg/dL) ile e-GFR arasında zayıf negatif korelasyon bulundu. ($r=-0,336^*$, $p=,037$)

FOSFOR (mg/dL) ile ÜRİK ASİT (mg/dL) arasında çok yüksek derecede pozitif korelasyon bulundu. ($r=0,909^{**}$, $p<0,001$)

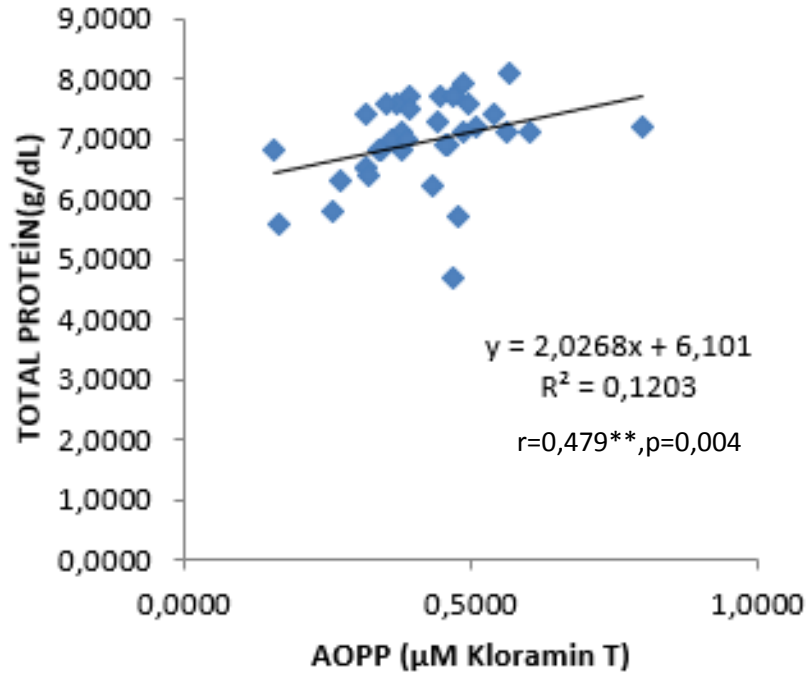
FOSFOR (mg/dL) ile KREATİNİN (mg/dL) arasında orta derecede pozitif korelasyon bulundu. ($r=0,431^{**}$, $p=0,006$)



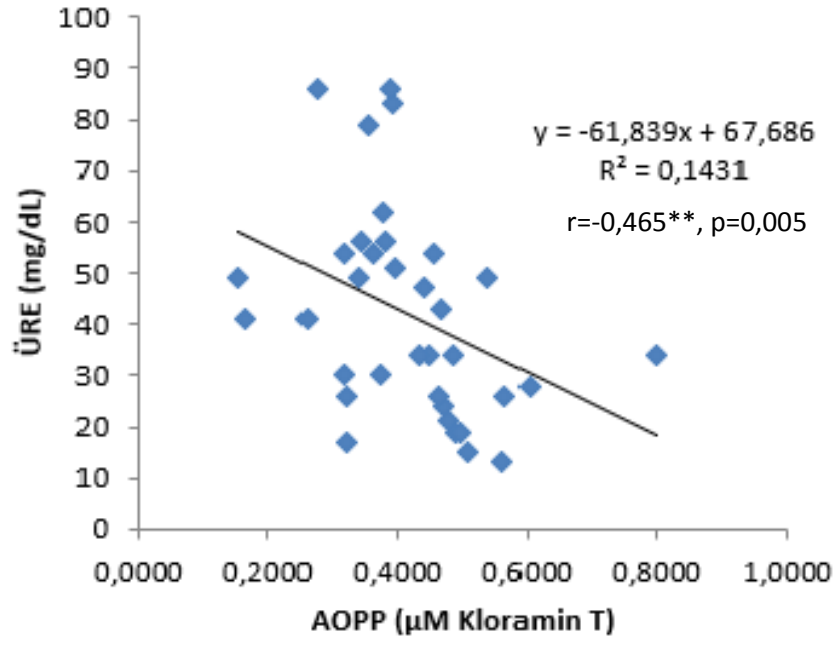
Şekil 12. NS'lu hastalarda CD19 ve AOPP arasındaki ilişki



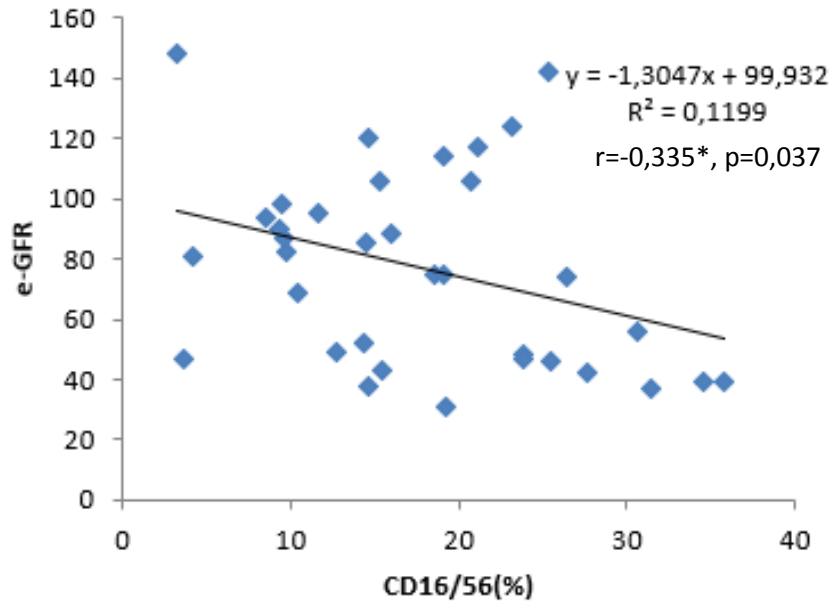
Şekil 13. NS'lu hastalarda e-GFR ve AOPP arasındaki ilişki



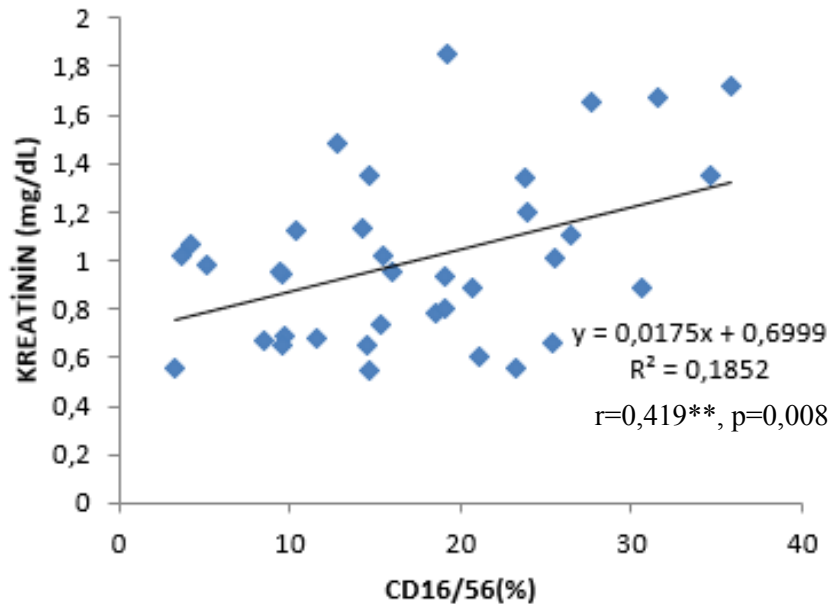
Şekil 14. NS'lu hastalarda total protein ve AOPP arasındaki ilişki



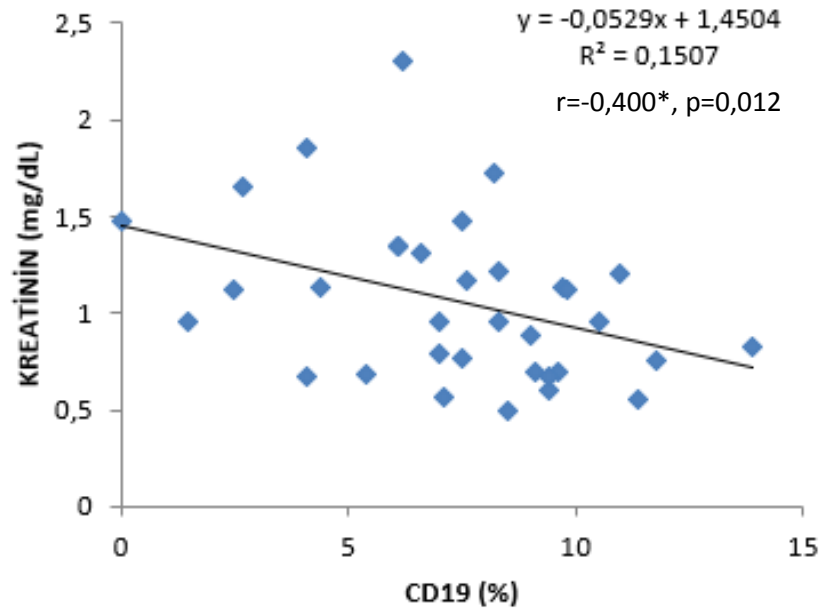
Şekil 15. NS'lu hastalarda üre ve AOPP arasındaki ilişki



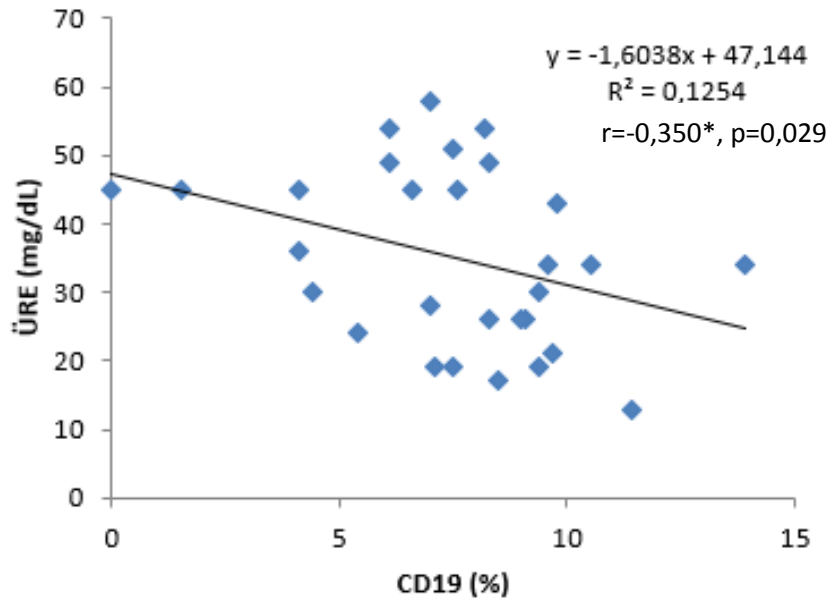
Şekil 16. NS'lu hastalarda e-GFR ve CD16/56 arasındaki ilişki



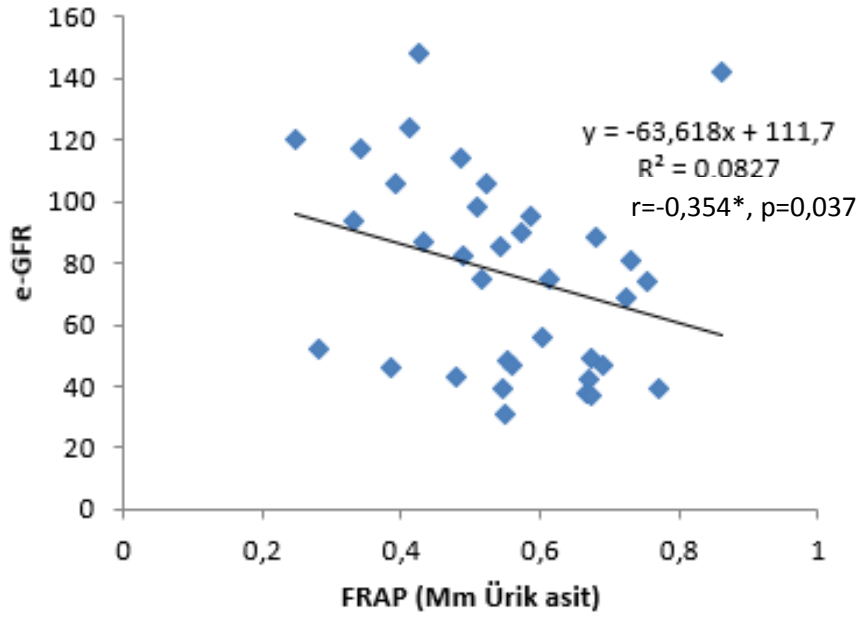
Şekil 17. NS'lu hastalarda kreatinin ve CD16/56 arasındaki ilişki



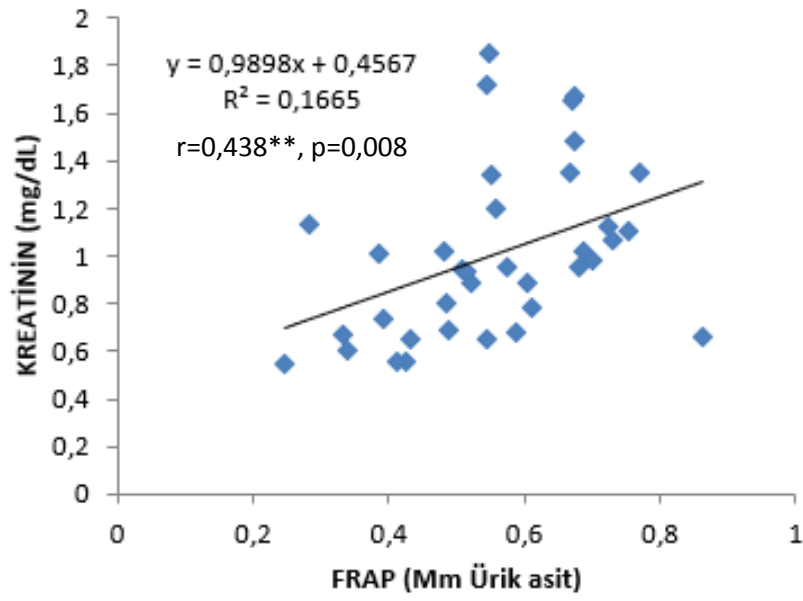
Şekil 18. NS'lu hastalarda kreatinin ve CD19 arasındaki ilişki



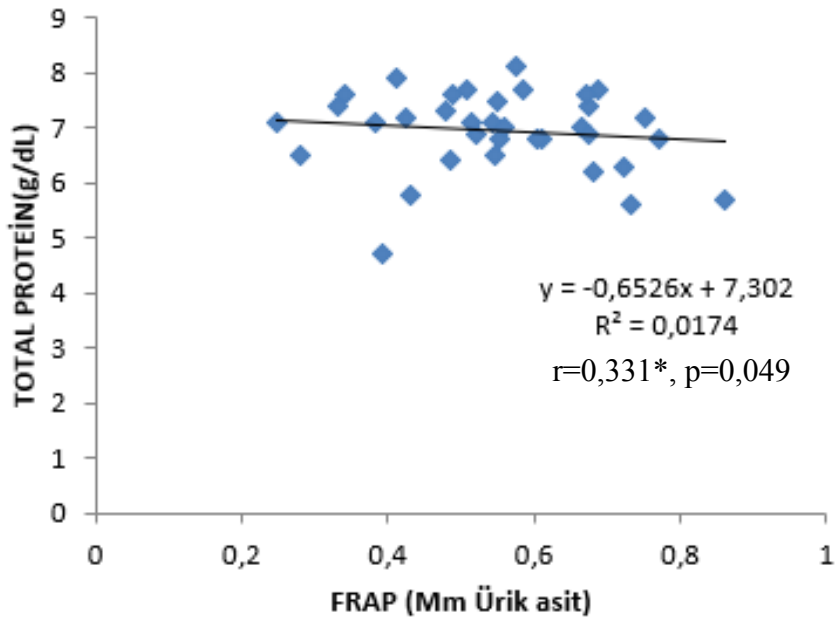
Şekil 19. NS'lu hastalarda üre ve CD19 arasındaki ilişki



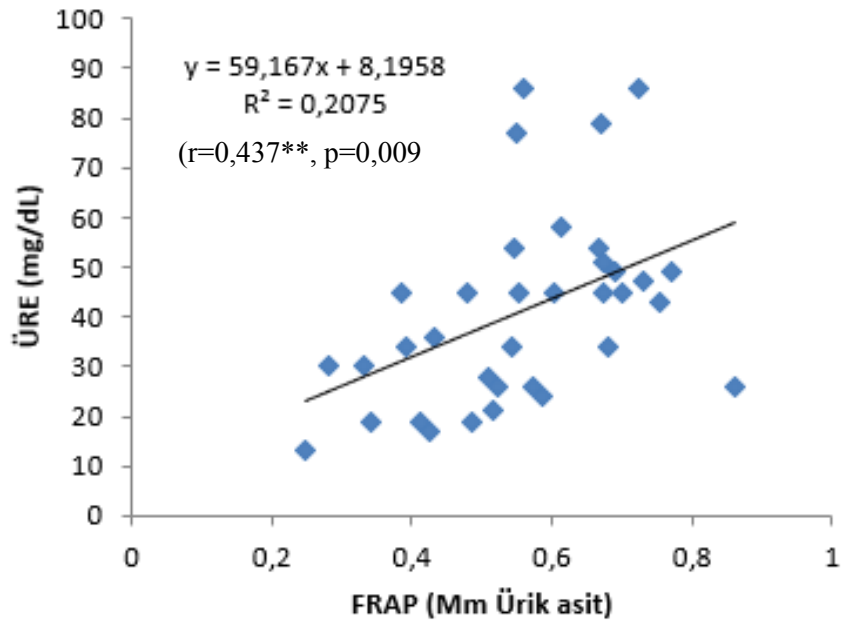
Şekil 20. NS'lu hastalarda e-GFR ve FRAP arasındaki ilişki



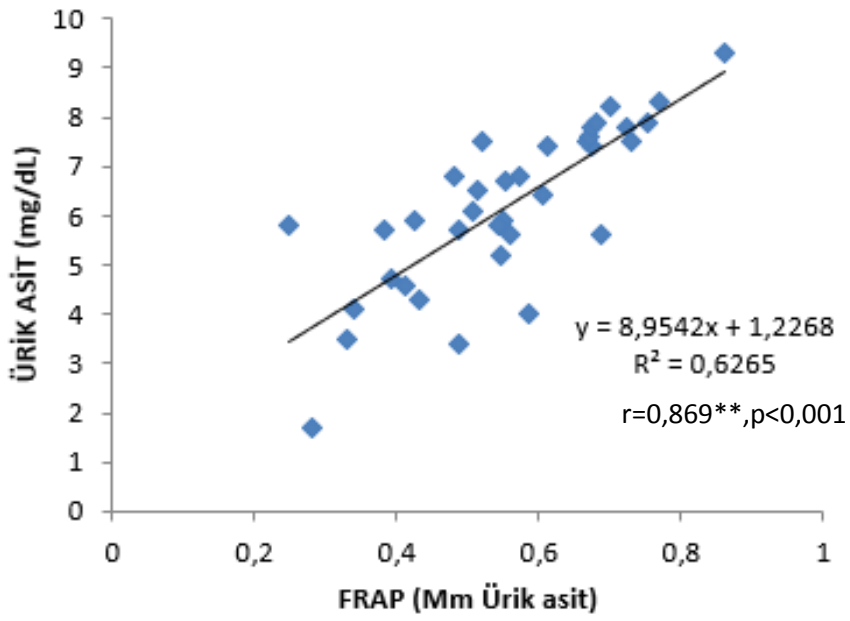
Şekil 21. NS'lu hastalarda kreatinin ve FRAP arasındaki ilişki



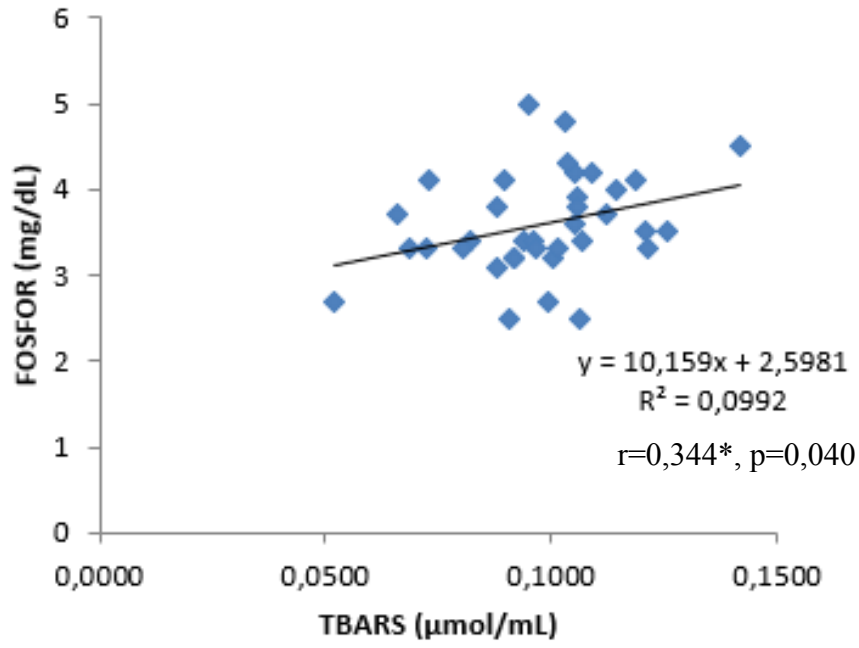
Şekil 22. NS'lu hastalarda total protein ve FRAP arasındaki ilişki



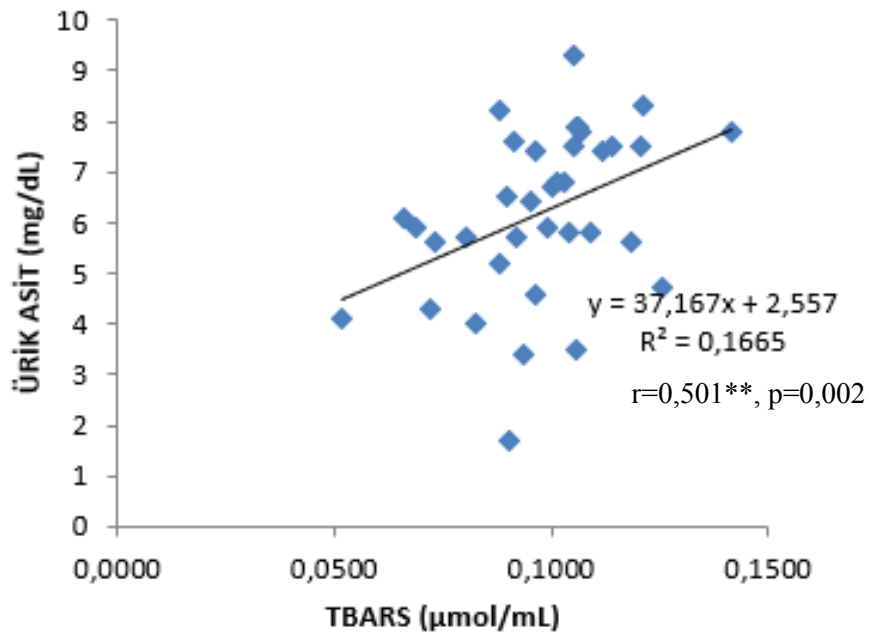
Şekil 23. NS'lu hastalarda üre ve FRAP arasındaki ilişki



Şekil 24. NS'lu hastalarda ürik asit ve FRAP arasındaki ilişki



Şekil 25. NS'lu hastalarda fosfor ve TBARS arasındaki ilişki



Şekil 26. NS'lu hastalarda ürik asit ve TBARS arasındaki ilişki

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Nefrotik sendrom (NS), masif proteinüri (> 3.5 gr/gün), hipoalbuminemi, generalize ödem ve hiperlipidemi ile karakterize çok yaygın bir glomerülopatidir (42). Minimal değişiklik hastalığı (MDH), Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), Membranöz nefropati (MN), Membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN) olmak üzere 4 ana etiyolojisi vardır. Bizim çalışmamızda 14 FSGH hastası, 16 MN hastası, 3 MPGN hastası ve 3 MN hastası yer almıştır.

Arda ve ark. belirttiğine göre, T lenfositler hücrel immun yanıtta sorumlu olan hücrelerdir. Kemik iliğinden köken alan ve timusta bazı sitokinlerin etkisi ile yüzey molekülleri kazanarak antijenik uyarımlara yanıt verme yeteneği kazanan immun sistem hücreleridir (43). Shaloub ve arkadaşları ilk olarak, NS'un, sitokinlerin podosit ultrastrüktür yapısının değiştiricileri olarak işlev gördüğü bir T hücresi düzensizliğinin renal göstergesi olduğu hipotezini ortaya atmıştır. Bu hipotez, böbreklerde antikörlerin bulunmaması, hücre aracılı tepkileri değiştiren steroidlere ve siklofosfamide duyarlılık ve son olarak Hodgkin hastalığı ile olan ilişki gibi dolaylı kanıtlara dayanıyordu (44). T hücre aktivasyonunda olduğu düşünülen anomaliler, periferik kanda azalmış CD4+ T hücreleri ile aşırı artmış Th2 lenfosit cevabı ve yükselmiş CD8+ popülasyonu ile karakterizedir (45).

Lenfosit disfonksiyonunun NS ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğuna dair kanıtlar, bu hastalığın patogeneğinde önemli bir rol oynayan lenfosit alt grubunu belirlemeye çalışan çeşitli çalışmalara yol açmıştır, ancak sonuçlar çelişkilidir. Son zamanlarda, sitotoksik T hücrelerinin (CD8 + T lenfositleri), doğal öldürücü (NK) hücrelerini veya monosit / makrofajını, ancak yardımcı / indükleyici T hücrelerinin (CD4 + T lenfositleri) NS seyrinde yer alması önerildi (46). Efektör hücrelerin ve düzenleyici hücrelerin farklı fonksiyon ve plastisiteliğine sahip çok sayıda fenotip T hücresi varyantı artık böbrek patolojisinde yer alacak temel bir unsur olarak kabul edilmektedir.

Kemper ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma verileri hem CD23-aracılı B hücrelerinin hem de CD25-aracılı T-hücresi aktivasyonunun paralel anormalliklerini

belgelemektedir ve NS'un yalnızca T-hücresi işlev bozukluğu olmadığını göstermektedir (47).

Yapılmış son çalışmalarda B hücrelerinin NS patogenezindeki rolü araştırılmıştır. Yıldız ve arkadaşları relapsa girmiş NS hastalarında B hücre sayısının arttığını ve bu hastaların remisyona girmesini sağlamak amacıyla B hücre sayısını düşürmek için monoklonal antikor kullanıldığını göstermiştir (48).

Bizim çalışmamızda CD3(%) ve CD3(Hücre/ μ l) değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermediği bulunmuştur. Kerpen ve ark. (49), Mandreoli ve ark. (50), Daniel ve ark. (51) ve Lama ve ark. (52) yaptıkları çalışmalarda elde ettikleri veriler bizim verilerimizle uyumludur.

Barış ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, B hücresi sayısının başlangıçta değişmediği gösterilmiş olsa da kortikosteroid tedavisi sırasında B hücresi sayısında bir artış görülmüştür (53). Lama ve ark. (52) yaptıkları çalışmada hastalığın her aşamasında kontrollere kıyasla artan CD19 hücre sayısı tespit etmiştir. Bizim çalışmamızda, CD19(%) miktarı kontrol grubuna göre düşük çıkmıştır. Bunun muhtemel nedeni, bizim çalışmamızda yer alan hastaların tedavi alıyor oluşudur.

CD4(%), CD4(Hücre/ μ l), CD8(%) ve CD8(Hücre/ μ l) değerleri, bizim çalışmamızda kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Bu veriler Kerpen ve ark. (49) ve Mandreoli ve ark. (50) çalışmalarından elde edilen verilere uygundur.

NS'da NK hücrelerinin rolüyle ilgili çalışmalar sınırlıdır. NK hücrelerinin, adriamisin uygulamasıyla farelerde deneysel olarak indüklenen NS'un en yaygın nedenlerinden biri olan fokal ve segmental glomerüloskleroza hafiflettiğine dair kanıtlar vardır (54). Bizim çalışmamızda CD16/56(%) ve CD16/56(Hücre/ μ l) değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermediği bulunmuştur. Ancak e-GRF ile negatif korelasyon bulunmuştur. ($r=-0,335^*$, $p=0,037$) e-GRF'nin azalması böbrek fonksiyonunda bozulma olduğunu gösteren önemli bir bulgudur. Bu nedenle artmış NK hücresi sayısının NS patogenezinde rolü olabileceğini düşünmekteyiz.

Serbest radikallerin oksidatif hasarı, böbrek hasarı dahil olmak üzere bir dizi klinik hastalığa neden olmuştur. Reaktif oksijen türleri, tübüler epitel hücrelerinin yapısal

bütünlüğünü bozan ve glomerüler hemodinamiğin değişmesi ile birlikte proteinlere glomerüler geçirgenliği artıran lipid peroksidasyonu hücre hasarını artırır (28).

Aşırı protein geçirgenliğinin ve NS'nin diğer komplikasyonlarının kesin patogenezi bilinmemektedir. NS'un patogenezi anlamada kaydedilmiş en önemli gözlemlerden biri, ROT'nin glomerüler hasarın olası araçları olduğudur (3). Albumin, peroksil radikalleriyle reaksiyona girebilir ve nötralize edebilir. Ürik asit, singlet oksijeni temizleyerek sadece eritrositleri değil aynı zamanda makrofajları da korur. Bu nedenle, TBARS reaktif oksijen türlerinin neden olduğu lipid peroksidasyonunun ölçüsünü belirtirken; albümin, ürik asit ve toplam antioksidan kapasite vücudun antioksidan durumunu belirler. Reaktif oksijen türleri, lipid peroksidasyonu ve glomerüler bazal membranda artan reaktif oksijen türlerinin üretilmesi de dahil olmak üzere birçok aşındırıcı işlemlerde yer alabilir (55). Bizim çalışmamızda TBARS($\mu\text{mol/mL}$) değerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Kamireddy ve ark. 2002 yılında yaptıkları çalışmada benzer veriler elde etmişlerdir (56). Bizim çalışmamızın aksine, Ghodake ve ark. yaptıkları çalışmada NS'da serum TBARS düzeylerinde anlamlı bir yükselme bulunmuştur (57). Çalışmamızda TBARS ile proteinüri arasında pozitif korelasyon ($r=0,331^*$, $p=0,049$) bulunmuştur. Proteinüri NS sendrom patogenezinde en önemli gösterge olduğu için bu korelasyon bize TBARS düzeyinin NS'da rolü olduğunu düşündürmüştür.

NS'de FRAP olarak ölçülen plazmanın toplam antioksidan gücü, kontrollere kıyasla önemli bir artış gösterir. Bu, NS'de vücudun, askorbik asit, α -tokoferol, ürik asit, bilirubin ve protein gibi diğer antioksidanların, özellikle aşırı proteinüri meydana gelen bir ortamda vücut homeostazını korumaya çalıştığı, telafi edici bir reaksiyonu temsil edebilir. Bizim çalışmamızda da FRAP (mM Ürik asit) değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Karthikeyan ve ark. göre bu değerlerin kontrollerle karşılaştırıldığında NS'lu hastalarda yüksek olması, ortaya çıkan serbest radikal toksisitesine devam eden adaptif yanıtı gösterir (58). FRAP ile test edilen antioksidan aktivitenin bir kısmının ürik asitin antioksidan özelliklerinden kaynaklandığı bilinmektedir. Bu nedenle çalışmamızda FRAP (Mm Ürik asit) ile ürik asit (mg/dL) arasında çok yüksek derecede pozitif korelasyon mevcuttur. ($r=0,869^{**}$, $p<0,001$)

İlk önce böbrek yetmezliği olan hastalarda keşfedilen AOPP, hipokloröz asit ve klor oksitlerin neden olduğu protein oksidasyonunda ROS ve amino asit kalıntılarının son ürünleridir. AOPP düzeyi, böbrek fonksiyonlarının bozulması ile pozitif olarak ilişkilidir (60). Fan ve ark. yapmış olduğu çalışmada, NS'lu hastalarda kontrollere kıyasla, AOPP plazma düzeylerinin yükseldiğini ortaya konmuştur (4). Buna göre, NS'lu hastalarda aşırı oksidatif stresin, yükselmiş oksidan seviyeleri ve azalmış antioksidan kapasitesi veya Bakr ve ark. verilerine göre tükenmiş bir antioksidan sistemi olarak ortaya çıkabileceğini göstermektedir (59). Bizim çalışmamızda AOPP değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermediği bulunmuştur. Stratta ve ark. (60) ve Ricardo ve ark. (61), aktif oksijen formlarının kaynağı olabilecek maddelerin intrarenal uygulamasının, proteinüriye yol açabilecek glomerüler değişikliklere yol açtığını göstermiştir. Bu sonuçlarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda AOPP (μ M Kloramin T) ile total protein(g/dL) arasında orta derecede pozitif korelasyon bulunmuştur. ($r=0,479^{**}$, $p=0,004$)

Sonuç olarak NS patogenezinde immün sistem hücrelerinin ve oksidatif stresin birbirlerinden bağımsız olarak etkisi vardır. Bizim çalışmamızda amacımız lenfosit alt grupları ve oksidatif stres parametreleri arasında mevcut bir ilişki olup olmadığını anlamaya çalışmaktı. Ancak hasta grubunun az olması nedeniyle istatistiksel bir anlamlılık elde edemedik. Çalışmanın daha büyük bir hasta grubunda yapılması, bu ilişkiyi anlamak için faydalı olabilir.

KAYNAKÇA

1. Keddis MT, Karnath BM. The Nephrotic Syndrome Journal. October. 2007;(October):25-31 p.
2. Prasad N, Yadav B, Tripathy D, Rai M, Nath M, Sharma R, vd. Regulatory and effector T cells changes in remission and resistant state of childhood nephrotic syndrome. Indian J Nephrol. 2014;24(6):349.
3. Kinra S, Rath B, Kabi BC. Indirect quantification of lipid peroxidation in steroid responsive nephrotic syndrome. Arch Dis Child. 2000;82(1):76–8.
4. Fan A, Jiang X, Mo Y, Tan H, Jiang M, Li J. Plasma levels of oxidative stress in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome and their predictive value for relapse frequency. Pediatr Nephrol. 2016;31(1):83–8.
5. Liebeskind. Nephrotic syndrome. Br Med J. 1970;4(5731):350–3.
6. Pendergraft WF, Nachman IIPH, Jennette JC, Falk RJ. 32 - Primary Glomerular Disease [Internet]. Tenth Edit. Brenner and Rector's The Kidney, 2-Volume Set. Elsevier Inc.; 2017. 1012-1090.e30 s. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4557-4836-5.00032-1>
7. Kasper, D. L., Fauci, A. S., Hauser, S. L., Longo, D. L., Jameson, J. L., & Loscalzo J. No Title. İçinde: Harrison's principles of internal medicine (16th edition). 2004. s. 1684-1688.
8. Andreoli, T. E., Carpenter, C. C. J., & Cecil RL. Andreoli and Carpenter's Cecil essentials of medicine. 2007. 309–310 s.
9. De Fátima Pereira W, Brito-Melo GEA, Guimarães FTL, Carvalho TGR, Mateo EC, Simões E Silva AC. The role of the immune system in idiopathic nephrotic syndrome: A review of clinical and experimental studies. Inflamm Res. 2014;63(1):1–12.
10. Helmborg A. Immune System and Immunology. Immunology. 2017;4(6):1–66.

11. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet - Immunol.* 2001;357:1777–89.
12. Abbas A. INTRODUCTION TO IMMUNOLOGY I . The Normal Immune Response. 2008;1–14.
13. Zabriskie JB. Essential clinical immunology. *Essential Clinical Immunology.* 2009. 1–362 s.
14. Wood P. Understading Immunology. 2006.
15. Male, D., Brostoff, J., Roth, D., Roitt I. *Immunology* (7th edition). 2006. 9–15 s.
16. Fodor P, Saitu'a MT, Rodriguez E, Gonza'lez B SL. T-cell dysfunction in minimal-change nephrotic syndrome of childhood. *Am J Dis Child.* 1982;136(713):7.
17. Le Berre L, Herve C, Buzelin F, Usal C, Soulillou JP DJ. Renal macrophage activation and Th2 polarization precedes the development of nephrotic syndrome in Buffalo/Mna rats. *Kidney Int.* 2005;68(2079):90.
18. Schnaper HW AT. Identification of the lymphokine soluble immune response suppressor in urine of nephrotic children. *J Clin Invest.* 1985;76(341):9.
19. Sasdelli M, Rovinetti C, Cagnoli L, Beltrandi E, Barboni F ZP. Lymphocyte subpopulations in minimal-change nephropathy. *Nephron - Clin Pract.* 1980;25(72):6.
20. Yokoyama H, Kida H, Tani Y, Abe T, Tomosugi N, Koshino Y et al. Immunodynamics of minimal change nephrotic syndrome in adults T and B lymphocyte subsets and serum immunoglobulin levels. *Clin Exp Immunol.* 1985;61(601):7.
21. Eyres K, Mallick NP TG. Evidence for cell-mediated immunity to renal antigens in minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet.* 1976;1(1158):1158–9.

22. Wang Y, Wang YP, Tay Y-C HD. Progressive adriamycin nephropathy in mice: sequence of histologic and immunohistochemical events. *Kidney Int.* 2000;58(1797):804.
23. Rangan GK, Pippin JW CW. C5b-9 regulates peritubular myofibroblast accumulation in experimental focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2004;66(1838):48.
24. AA E. Interstitial nephritis induced by protein overload proteinuria. *Am J Pathol.* 1989;135(719):73.
25. Turnberg D, Lewis M, Moss J, Xu Y, Botto MH CT. Complement activation contributes to both glomerular and tubulointerstitial damage in adriamycin nephropathy in mice. *J Immunol.* 2006;177(4094):102.
26. Bagchi K PS. Free radicals and antioxidants in health and disease. *East Mediterr Heal Jr.* 1998;4(350):60.
27. Aruoma OI. Nutrition and health aspects of free radicals and antioxidants. *Food Chem Toxicol.* 1994;32(671):83.
28. Cheeseman KH ST. An introduction to free radicals chemistry. *Br Med Bull.* 1993;49(481):93.
29. Buyukuslu N, Yigitbasi T. Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in Obesity. *J Marmara Univ Inst Heal Sci.* 2015;5(3):1.
30. Young IS WJ. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol.* 2001;54(176):86.
31. Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. *J Clin Exp Investig.* 2015;6(3):331–6.
32. Liu T, Stern A RL. The isoprostanes: Novel prostaglandin-like products of the free radical catalyzed peroxidation of arachidonic acid. *J Biomed Sci.* 1999;6(226):35.

33. Ebadi M. Antioxidants and free radicals in health and disease: An introduction to reactive oxygen species, oxidative injury, neuronal cell death and therapy in neurodegenerative diseases. Arizona Promin Press. 2001;13(5).
34. Freeman BA CJ. Biology of disease: Free radicals and tissue injury. Lab Invest. 1982;47(412):26.
35. Lovell MA, Ehmann WD, Buffer BM MW. Elevated thiobarbituric acid reactive substances and antioxidant enzyme activity in the brain in Alzemers disease. Neurology. 1995;45(1594):601.
36. Gwinner W, Landmesser U BR et al. Reactive oxygen species and antioxidant defense in puromycin aminonucleoside glomerulopathy. J Am Soc Nephrol. 8:1722–31.
37. Ginevri F, Gusmano R OR et al. Renal purine efflux and xanthine oxidase activity during experimental nephrosis in rats: difference between puromycin aminonucleoside and adriamycin nephrosis. Clin Sci. 1990;78:283–293.
38. Biosciences B. An introduction to compensation for multicolor assays on digital flow cytometers. BD Biosci Tech Bull. 2009;(August):1–12.
39. Benzie I, Strain J. The ferric reducing ability of plasma as a measure of antioxodant. Anal Biochem. 1996;239(0292):70–6.
40. Buege, J.A and Steven D. Thiobarbituric Acid Assay. Methods. 1981;78(1979):369–73.
41. Hanasand M, Omdal R, Norheim KB, Gøransson LG, Brede C, Jonsson G. Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma. Clin Chim Acta [Internet]. 2012;413(9–10):901–6. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2012.01.038>
42. Guimarães FTL, Ferreira RN, Brito-Melo GEA, Rocha-Vieira E, Pereira W de F, Pinheiro SVB, vd. Pediatric Patients With Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome Have Higher Expression of T Regulatory Lymphocytes in Comparison to Steroid-Resistant Disease. Front Pediatr. 2019;7(April):1–9.

43. Arda M., Minbay A., Aydın N., Akay Ö. İM ve DS. İmmunoloji. İkinci Bas. Ankara: Medisan Yayınevi; 1998. 127–164 s.
44. Bertelli R, Bonanni A, Di Donato A, Cioni M, Ravani P, Ghiggeri GM. Regulatory T cells and minimal change nephropathy: In the midst of a complex network. *Clin Exp Immunol.* 2016;183(2):166–74.
45. Kanai T, Shiraishi H, Yamagata T, Ito T, Odaka J, Saito T, vd. Th2 cells predominate in idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 2010;14(6):578–83.
46. Ciszak L, Pawlak E, Kosmaczewska A, Potoczek S, Frydecka I. Alterations in the expression of signal-transducing CD3 ζ chain in T cells from patients with chronic inflammatory/autoimmune diseases. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2007;55(6):373–86.
47. M.J. Kemper, T. Meyer-Jark ML and DEM-W. Combined T- and B-cell activation in childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome. 2003; 60 242-247. 2003;60:242–7.
48. Yildiz B, Cetin N, Kural N, Colak O. CD19 + CD23+ B cells, CD4 + CD25+ T cells, E-selectin and interleukin-12 levels in children with steroid sensitive nephrotic syndrome. *Ital J Pediatr.* 2013;39(1):1–7.
49. Kerpen HO, Bhat JG, Kantor R, Gauthier B, Rai KR, Schacht RG BD. Lymphocyte subpopulations in minimal change nephrotic syndrome. *Clin Immunol Immunopathol.* 1979;14:130–6.
50. Mandreoli M, Beltrandi E, Casadei-Maldini M, Mancini R, Zucchelli A ZP. Lymphocyte release of soluble IL-2 receptors in patients with minimal change nephropathy. *Clin Nephrol.* 1992;37:177–82.
51. Daniel V, Trautmann Y, Konrad M, Nayir A SK. T-Lymphocyte populations, cytokines and other growth factors in serum and urine of children with idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol.* 1997;47:289–97.

52. Lama G, Luongo I, Tirino G, Borriello A, Carangio C, Salsano ME. T-lymphocyte populations and cytokines in childhood nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(5):958–65.
53. Baris HE, Baris S, Karakoc-Aydiner E, Gokce I, Yildiz N, Cicekkoku D, vd. The effect of systemic corticosteroids on the innate and adaptive immune system in children with steroid responsive nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr.* 2016;175(5):685–93.
54. Guimarães FTL, Melo GEBA de, Cordeiro TM, Feracin V, Vieira ER, Pereira W de F, vd. T-lymphocyte-expressing inflammatory cytokines underlie persistence of proteinuria in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr (Rio J).* 2018;94(5):546–53.
55. Zachwieja J, Bobkowski W, Zaniew M, Dobrowolska-Zachwieja A, Lewandowska-Stachowiak M SA. Apoptosis and antioxidant defense in the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(1116):21.
56. Kamireddy R, Kavuri S, Devi S, Vemula H, Chandana D, Harinarayanan S, vd. Oxidative stress in pediatric nephrotic syndrome. *Clin Chim Acta.* 2002;325(1–2):147–50.
57. Ghodake S, Suryakar A, Ankush R, Katkam R, Shaikh K, Katta A. Role of free radicals and antioxidant status in childhood nephrotic syndrome. *Indian J Nephrol.* 2011;21(1):37.
58. Karthikeyan K, Sinha I, Prabhu K, Bhaskaranand N, Rao A. Plasma protein thiols and total antioxidant power in pediatric nephrotic syndrome. *Nephron - Clin Pract.* 2008;110(1).
59. Bakr A, Abul Hassan S, Shoker M, Zaki M, Hassan R. Oxidant stress in primary nephrotic syndrome: Does it modulate the response to corticosteroids? *Pediatr Nephrol.* 2009;24(12):2375–80.
60. Stratta P, Canavese C, Mazzucco G, Monga G, Novara R, Vono P, Gattullo D, Bedino S, Testore G, Congiu R FT. Mesangiolytic and endothelial lesions due to peroxidative damage in rabbits. *Nephron.* 1989;51:250–256.

61. Ricardo SD, Bertram JF RG. Reactive oxygen species in puromycin aminonucleoside nephrosis: in vitro studies. *Kidney Int* 45:1057–1069. 1994;45:1057–1069.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı: Makbule ALTINER

Doğum Tarihi: 11/09/1989

Doğum Yeri: Elbistan

E-postası: makbulekgezer@gmail.com

Bildiği Yabancı Diller (Puan ve Yılı): İngilizce (70- YDS 2015)

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Biyoloji Öğretmenliği	Marmara Üniversitesi	2013
Y. Lisans	Tıbbi Biyokimya	İstanbul Medeniyet Üniversitesi	-

ETİK KURUL ONAY

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KA EK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 08.11.2018

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Nefrotik Sendromlu Hastalarda Lenfosit Alt Grupları ve Oksidatif Stres Düzeylerinin Aralarındaki İlişkinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ferruh Kemal İşman			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐			
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐			
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐			
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐			
	İlaç dışı klinik araştırma	☒			
	Retrospektif	☐			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	SIGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2018/0394	Tarih: 08.11.2018			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmaya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan

İmza:

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 08.11.2018

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Nefrotik Sendromlu Hastalarda Lenfosit Alt Grupları ve Oksidatif Stres Düzeylerinin Aralarındaki İlişkinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan

İmza: