

Proteinüri ve Laboratuvar Değerlendirmesi

Proteinuria and Its Laboratory Assessment

Rabia Nur Kocabaş*

Güneş Başol**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

*Biyokimya Anabilim Dalı, **Klinik Biyokimya Bilim Dalı

ÖZET

Fizyolojik koşullarda idrarla günlük protein atılımı 150 mg'ın altındadır. İdrarla günlük protein atılımının normalin üzerinde saptanması proteinüri olarak tanımlanır. İdrardaki protein miktarının belirlenmesi ve bileşenlerinin saptanması bir çok klinik durum için önemlidir, çünkü ciddi böbrek hasarının ilk bulgusu olabilir ve takip edilmesi tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesi için gereklidir. Bu derlemede fizyolojik protein atılımı, proteinüri tipleri, çeşitli hastalıklardaki proteinüri mekanizmaları, proteinüri ve böbrek hasarı ilişkisi ve idrarda protein ölçüm yöntemlerindeki klasik ve güncel bilgiler değerlendirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Proteinüri, böbrek hasarı, idrar, mikroalbuminüri

ABSTRACT

Under the physiological conditions, protein excretion in urine is less than 150 mg per day. Proteinuria is defined as an excessive rate of protein excretion in the urine. Measurement of proteinuria and identification of its components are important for the diagnosis of various clinical settings. Proteinuria may be the first finding for severe renal damage and its follow-up is necessary for monitoring the treatment. In this review, the classical and current data about the physiological protein excretion, proteinuria types, proteinuria mechanisms explained in several diseases, the relationship between proteinuria and renal damage and finally methods for urinary protein determination were discussed.

Key Words: Proteinuria, renal damage, urine, microalbuminuria

GİRİŞ

İdrarla günlük protein atılımı fizyolojik koşullarda 150 mg'ın altındadır ve idrar volümüne bağlı olarak 2-10 mg/dl arasında değişir. Tekrarlanan ölçümlerde 150 mg/gün üzerinde protein atılımının saptanması proteinüri olarak adlandırılır. İdrarla atılan protein miktarının ölçülmesi ve kompozisyonunun belirlenmesi altta yatan ciddi bir böbrek hastalığının ilk bulgusu olabilir. Ayrıca, proteinürinin takibi tedaviye alınan cevabın değerlendirilmesine de yardımcı olur. İdrarda protein ölçümü non-invaziv, ucuz, ve kolaydır (1-5).

FİZYOLOJİK PROTEİN ATILIMI

Plazma proteinlerinin 1/3'ü albumin, diğerleri ise , , globulinlerdir (2). Molekül ağırlığı (MA) 40 kDa'dan küçük olan plazma proteinleri glomerüler bazal membrandan direkt geçerek proksimal tübüler hücreleri tarafından geri emilir (1). MA 69 kDa olan albumin çok düşük miktarlarda filtre edilir. Retinol bağlayıcı protein (RBP), -2 mikroglobulin, immunglobulin hafif zincirleri ve lizozimler küçük miktarlarda idrarda bulunurlar. Distal tubul ve çıkan henle kulpu hücreleri tarafından salınan Tamm-Horsfall glikoprotein (THG=uromukoid), normal protein kaybının

üçte birini oluşturur. Ayrıca, idrar yollarındaki salgılarda bulunan IgA, tübüler epitel hücrelerden kaynaklanan enzim ve proteinler, idrar yollarına dökülen diğer hücreler ve lökositler de idrar proteinine katkıda bulunur (2).

Glomerüler kapiller duvar (GKD) yüksek ultrafiltrasyon kapasitesine sahip bir membrandır ve bu bariyerden protein geçişinin engellenmesi ancak kısmen anlaşılabilmiştir. Membran küçük solütlere ve suya oldukça geçirgendir ancak daha büyük moleküllerin geçişine karşı önemli bir engel oluşturur. Glomerüler kapiller duvar; vasküler endotelial hücreler, glomerüler bazal membran (GBM), epitelial hücreler (podosit) ve bu podosit hücreleri arasındaki slit diyaframdan (SD) oluşur (6). Bu katmanlardan moleküllerin geçişi büyüklüklerine, yüklerine ve konfigürasyonlarına göre değişiklik göstermektedir. Makromoleküllerin glomerüler kapiller duvardan (GKD) filtre olması glomerüler bariyerin büyüklük seçici ve yük seçici özelliklerine göre belirlenmektedir (5).

Herhangi bir molekülün GKD'dan filtre olması molekülün büyüklüğü ile ters orantılıdır. Endotel hücrelerinin büyüklük seçici bariyere katkısı yoktur. Endotel hücrelerinin arasında bulunan pencereler kanın şekilli elementlerinin geçişini engeller ancak makromoleküllerin filtrasyonuna engel olamazlar. Plazma proteinleri, endotel açıklıklardan kolaylıkla geçerek bir direnç ile karşılaşmadan GBM'a ulaşır. Özellikle küçük molekül ağırlıklı proteinler, GBM boyunca ekstraselüler olarak geçerek SD'a ulaşır. Büyük molekül ağırlıklı proteinlerin geçişini sınırlayan GBM, fibrillerden oluşan bir ağ şeklindedir ve iç içe geçen fibriller, ufak delikli bir filtre işlevi gören fonksiyonel porlar içerir. GBM büyüklük seçici bariyerin majör kısmını oluşturmaya karşın, son yıllarda yapılan çalışmalar podositlerin ayaklı çıkıntılarının (foot processes) arasını kapatan ve slit diyafram (SD) adı verilen ince bir membran üzerinde yoğunlaşmaktadır. Podositler, glomerüler filtrasyon bariyerinin en dış kısmını oluşturularak, glomerüler kapilleri tarak dişleri şeklinde

sarar. Her bir tarak dişini, birbirine komşu podositlerin ayaklı çıkıntıları oluşturur. GBM ile ilişkili podosit ayaklı çıkıntılar statik olmayıp, kontraktif bir sistem içerir. SD, ayaklı çıkıntıların birbiri ile ilişkisini sağlar. Filtrasyon delikleri içeren bir köprü olan SD, GBM ile yakın ilişkili bir membrandır ve glomerül filtrasyon bariyerinin biyolojik aktif bileşenidir. Günümüzde SD'nin moleküler yapısı ve fonksiyonu ile ilgili çalışmalar sürmektedir. SD'da varlığı gösterilen proteinlere her gün bir yenisi eklenmektedir (nefrin, CD2AP, podosin, Neph-1) (7).

GBM'nin temel yapısını kollagen tip IV, nidogen, laminin, heparan sülfat proteoglikanlar oluşturur (8). Endotelial hücreler ve GBM, yapılarında bulunan heparan sülfat proteoglikanları nedeniyle negatif yük taşırlar. Podositler ve ayaklı çıkıntıların yüzeyleri de negatif yüklü siyaloproteinlerle kaplıdır. Bu yapılar, nedeniyle güçlü negatif elektrik yükü taşıyar ayaklı çıkıntıların birbirine yapışması da engellenmiş olur. Dolaşımdaki makromoleküllerin büyük kısmı fizyolojik pH'da anyonik özellik taşıdıklarından, albumin gibi büyük anyonların geçişi bu şekilde engellenir (7).

40 kDa'ın altında olan ve serbestçe filtre olan proteinler özellikle proksimal tübülde reabsorbe sonra da katabolize edilmektedirler. Düşük molekül ağırlıklı proteinler, peptidler, hormonlar (PTH, insülin gibi), Ig parçacıkları (hafif zincir, -2 mikroglobulin) ve çeşitli enzimler (lizozim, amilaz gibi) primer olarak böbrekte katabolize edilir. Bu proteinler, tübüllerin reabsorpsiyon ve metabolize etme kapasitesini aşacak şekilde filtre olursa idrarda saptanabilirler (1-4).

PROTEİNÜRİ TIPLERİ

Proteinüri nedeniyle incelemeye alınan hastalarda idrar tetkikinin yanısıra ayrıntılı bir anamnez ile DM, vasküler hastalıklar, hipertansiyon gibi sistemik bir hastalığın varlığı ve proteinüriye yol açabilecek ilaç öyküsü sorgulanmalıdır.

Proteinürili hastaların çoğu semptomsuzdur ve proteinürinin varlığı tesadüfi olarak saptanır.

Bu durumda proteinüri tipleri aşağıdaki kriterlere göre belirlenebilir (1-4):

1. Atılan protein miktarına göre protei-

nüriler: Proteinürili bir hastada mutlaka 24 saatte atılan protein miktarı, 24 saatlik idrarın toplanması ile ya da spot idrar örneğinde protein/kreatinin oranı ile hesaplanmalıdır.

Ağır proteinüri (>4 g/gün): Karakteristik olarak nefrotik sendromda (NS) görülür. NS tipik olarak glomerüler disfonksiyon ya da hasarla ilişkilidir. Tüm NS tiplerinde albümine karşı glomerül geçirgenliği arttığı için proteinüri (albüminüri) ortak bulgudur. Klasik olarak proteinüri miktarının artması ile düşük serum albumin düzeyi, yaygın ödem, artmış serum lipidleri (kolesterol, trigliserid) tabloyu oluşturur. LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol serumda artarken, HDL-kolesterol atılımı idrarda gösterilmiştir (2). İdrarla lipoprotein lipaz kaybının yüksek serum trigliserid düzeylerinden sorumlu olduğu öne sürülmüştür. İdrardaki gama globulin kaybı da nefrotik hastalarda yaygın görülen bakteriyel enfeksiyonlara eğilime katkıda bulunuyor olabilir.

İlmlı proteinüri (1-4 g/gün): En sık nefroskleroz, multiple myelom ve toksik nefropatide görülür. Ayrıca alt üriner sistemin dejeneratif, malign ve inflamatuvar hastalıklarında, taş gibi iritan varlığında görülebilir (2).

Hafif proteinüri (<1 g/gün): Nefroskleroz, kronik intersitisyel nefrit, polikistik böbrek-medüller kistik hastalık gibi konjenital hastalıklar ve renal tübüler hastalıklarla birlikte görülebilir. Tübüler hastalıklarda genelde idrar sedimentinde bir anormallik yoktur ancak intersitisyel nefritlerde eritrositler, lökositler ve tübüler hücreler görülebilir. Ayrıca postural ve fonksiyonel proteinürilerde de hafif proteinüri görülebilir (2).

Mikroalbuminüri: Normal düzeyin üzerinde olan ancak dipstick ile saptanamayan bir albümin atılımı söz konusudur. İdrar örneğinde 20-200 µg/dk (mg/L) (1,2) veya 30-300 mg/gün (9) albumin veya albumin/kreatinin oranının

kadında ≥ 3.5 mg/mmol (32 mg/g), erkekte ≥ 2.5 mg/mmol (23 mg/g) bulunmasıdır (1). 5 yıldan uzun süreli diyabetli olan hastaların %4-15'inde mikroalbuminüri görülmektedir. Tip 1 diyabetes mellitusta nefropatinin en erken ve muhtemelen geri dönüşümlü glomerüler hasar göstergesi olarak görülmektedir (2,10). Diyabetik hastalarda, 5-6 kat artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir ve diyabetes mellitus dışında esansiyel hipertansiyonda da yaygın görülür (2). Kardiyovasküler risk göstergesi olduğu kabul edilmektedir (11). Mikroalbuminürinin herhangi bir klinik belirtisi yoktur ancak önlem alınmazsa bu dönemdeki hastaların yarısında 3-5 yıl içinde "klinik nefropati" yerleşir.

Mikroalbuminürinin görüldüğü diğer hastalıkların içinde hipertansiyon, gebelik (preeklampsi, maternal morbidite, fetal mortalite), non-diyabetik renal hastalık, idrar yolları enfeksiyonu, ağır egzersiz, kalp yetmezliği sayılabilir (1,2).

2. Devam etme süresine göre proteinüri-

ler: Proteinürinin hangi koşullarda ortaya çıktığı, sürekli olup olmadığı önemlidir. Klinikte proteinüri üç şekilde ortaya çıkabilir.

Geçici (transient) proteinüri: Proteinürinin bir idrar örneğinde saptanırken sonrakinde saptanmaması olarak tanımlanır. En sık rastlanan proteinüri şeklidir. Erkeklerde %5, kadınlarda %7 oranında (12) görülür. Geçici proteinüri; fonksiyonel, intermitant ya da ortostatik olabilir.

Fonksiyonel proteinüri: Fizyolojik olarak egzersiz, ateş, konjestif kalp yetmezliği, soğuga maruziyet gibi stres yaratan faktörler geçici olarak artmış protein atılımına yol açabilir. Mekanizmasında norepinefrin ya da angiotensin-II artışına bağlı ortaya çıkan geçirenlik değişikliğinin rolü olduğu düşünülmektedir (12,13). Egzersize bağlı proteinürinin 1.5 mg/dak'ya ulaştığı görülebilir.

İntermittant proteinüri: Arada normal dönemler olan ataklar halinde proteinüri görülmesidir. Bu hastalar hipertansiyon veya diğer sebepler açısından altı haftada bir takip

edilmelidir ancak genelde iyi prognozlu dururlar. Gebelikte de geçici proteinüri görülebilir ancak mutlaka ileri araştırma gerektirir.

Ortostatik (postural) proteinüri: Genç erişkinlerin %2-5'inde görülen bir durumdur. Genellikle günde 1 gramın altında bir protein atılımı vardır. Proteinüri, renal konjesyon ve iskemiyle sonuçlanan abartılı lordotik pozisyona bağlıdır (2). Ayakta durur pozisyonda protein atılımının artmasına karşın yatar pozisyonda proteinürinin bulunmaması ile karakterizedir. Tanı için kişi yatmadan önce mesanesini boşaltması konusunda bilgilendirilmeli, sabah kalkar kalkmaz ilk idrar alınmalı, yürüyerek ve ayakta geçirilen iki saat sonrasında tekrar idrar örneği alınarak her iki örnekte protein ölçümü yapılmalıdır. İlk örnekte protein negatif, ikincisinde pozitif saptanmasıyla tanı konabilir.

Ortostatik proteinüri benign bir durum olarak değerlendirilir. Ancak bu sağlıklı kişilerin bazılarında ileride sürekli postural proteinürinin geliştiği ve birkaç vakada renal biyopside glomerüllerde anormallikler bulunduğu gösterilmiştir (2).

Sürekli (persistan) proteinüri: Proteinürinin devamlı olarak saptanması altta yatan sistemik veya renal bir hastalık göstergesidir ve mutlaka yakın izlem gerektirir. 60 yaş üzeri hasta popülasyonunda 60 yaş altındakilere göre proteinüri insidansı belirgin olarak daha yüksektir. Yaşlılarda glomerülo nefrit insidansının 3-4 kat fazla olduğu tahmin edilmektedir. Bunun dörtte biri steroid tedavisine yanıt veren minimal değişiklik hastalığıdır. Ayrıca gizli maligniteler membranöz glomerülo nefritlerde artışa sebep olabilir (2).

3. Oluşum mekanizmasına göre proteinüriler: Glomerüler, tübüler ve 'overflow' (taşma) proteinüri olmak üzere üç grupta incelenir. Sadece glomerüler proteinüri (albuminüri) idrar çubukları (stripleri) kullanılarak tanımlanabilir. Post-renal proteinüri de bu grupta değerlendirilebilir. Klinikte karşılaşılan sürekli proteinürinin en sık sebebi glomerüler proteinüridir (1-4).

Glomerüler protei nürü: Glomerüler hastalıklarda, proteinlere karşı glomerüller geçirgenliğinin artması proteinüri ile sonuçlanır. Başlıca albumin ve transferrin, -1 asid glikoprotein, -1 antitripsin, prealbumin, antitrombin gibi büyüklük ve elektriksel yük olarak albumine benzer proteinlerin, daha az oranda IgG gibi yüksek moleküler ağırlıklı proteinlerin ve çok az oranda da düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin idrarla atılımı söz konusudur. Tübüler fonksiyon normaldir ve küçük plazma proteinleri büyük oranda geri emilir. Glomerüller selektivite korunduğu sürece büyük moleküller idrarda görünmezler (-2 makroglobulin, -lipoprotein). Bu proteinler idrarda görüldüğünde selektivite düşmüştür ve bu durum daha büyük glomerüler hasara işaret eder. Zaman zaman nefrotik sınırlara varan proteinüriye eşlik eden hematüri, eritrosit silendireleri ve lipidüri, hastada glomerüler bir hastalık düşündüren idrar bulgularıdır.

Tübüler proteinüri: Bu durum düşük molekül ağırlıklı proteinlerin (-1 mikroglobulin, -2 mikroglobulin, aminoasitler, retinol bağlayıcı protein, immünglobulinler (ağır ve hafif zincirleri), ribonükleaz, lizozim, insulin) idrarla atılımı ile ortaya çıkmaktadır. Proteinüri miktarı nadiren 2 g/gün üzerine çıkar. Sağlıklı bireylerde bu proteinler glomerüllerden filtre edildikten sonra tamamına yakını geri emilmektedir, ancak varolan bir tübülointerstisiyel hasar bu geri emilimi bozabilir. Tübülointerstisiyel proteinüri zaman içerisinde, altta yatan hastalığa bağlı nefron kaybı nedeniyle glomerüler proteinüriye dönebilir. İdrar çubukları düşük molekül ağırlıklı proteinleri tanımadıklarından tanıda faydalı değillerdir.

Overflow proteinüri (prerenal, taşma): Bu durum nefronun normal geri emme kapasitesini aşacak miktarda düşük molekül ağırlıklı protein üretilmesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (multiple myeloma, makroglobulinemi, malign lenfomalarda görülebilen Bence-Jones proteinürisi, kas travmalarında görülen myoglobüri, hemolitik transfüzyon reaksiyonlarında görülen hemoglobüri, DIC'te

artan fibrin yıkım ürünleri, lösemilerde görülebilen lizozimüri).

Bence-Jones proteinürisi: İdrarda immunglobulin hafif zincirlerin bulunmasıdır ve multiple myelom, malign lenfoma, makroglobulinemi ile ilişkilidir. Myelom vakalarının %20'sinde serumda paraprotein bandı yokken görülebilir. Myelomdaki insidansı %50-80 arasındadır ancak gösterilmesi büyük oranda kullanılan tekniğe bağlıdır (1).

Postrenal proteinüri: Böbreklerin aşağısındaki idrar yolları ndan kaynaklanan proteini yansıtır ve genellikle inflamasyon, kanama ve malignensi nedeniyledir. İnflamatuvar, kan ve malign hücreler için idrar sedimentinin mikroskopik incelenmesiyle tanı konur.

HASTALIKLARDA PROTEİNÜRİ MEKANİZMALARI

Nefrotik sendrom: Nefrotik sendromda glomerüler filtrasyon bariyerinde proteinüriye yol açan moleküllerdeki değişikliklere neden olan etkenler çok çeşitlidir. Bazı yazarlar dolaşımdaki bazı faktörlerin glomerüler geçirgenliği arttırdığını, bazılarının ise inhibe ettiğini ileri sürmektedirler (5). Serumda bulunan ve HDL'nin bileşenleri olan ApoA IV, Apo L, Apo E2, Apo E4 ve Apo J'nin, in vitro fokal segmental glomerülosklerozla indüklenmiş permeabiliteyi azalttığı gösterilmiştir (14).

Dolaşan permeabilite faktörleri olarak öne sürülen immun faktörler ise; interlokinler (IL2, IL2R, IL4, IL12, IL13, IL15, IL18), İnterferon g (IFN g), hemopeksin, transforming growth factor (TGF), Tumor nekrozis factor (TNF-), vasküler endotelial growth faktör (VEGF), Nükleer factor kapa B (NF-kB), angiotensinojendir (7). Podosit SD'de yer alan bazı proteinlerin yapısal ve genetik bozukluğunun, protein geçirgenliğinde önemli rolü vardır. SD'deki proteinlerin yapısal bozukluğu (nefrin, podosin, CD2AP), podosit ve GBM ilişkisinin bozukluğu, podositin kontraktilite bozukluğu, podositin negatif elektriksel yükün değişmesi, proteinüriye yol açabilir (7). Chen ve arkadaşları (2006)

yaptıkları çalışma da obezite ile ilişkili glomerülopatide, podositlerin sayısında azalma ve yapılarında değişiklikler olduğunu ve bunun böbrek fonksiyon bozukluğu ile pozitif korele olduğunu gözlemlemişlerdir (15).

Primer glomerülofritlerde etiyoloji ve patogenezele ilgili çok çeşitli teoriler bulunmakla beraber bir kesinlik yoktur. Ancak elektron mikroskopu patolojik bulgularında GBM'da düzensiz kalınlaşmalar, skleroz, subepitelyal ve intramembranöz depolanmalar, epitel hücrelerde hipertrofi ve hiperplazi ve epitelyal ayaksı çıkıntılarda kayıp gibi yapısal anormallikler saptanmıştır. Hipertansiyonda (HT) sürekli olarak artmış intraglomerüler basınç ve eşlik eden inflamasyon, nefronlarda skleroza neden olur ve glomerüler geçirgenliğe zarar verir. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), otoantikörlerin neden olduğu bir immunkompleks patolojisidir. SLE ilişkili nefrit ve diğer bir çok glomerülofritler gibi glomerülleri etkileyen immunkompleks hastalıklarında glomerüler membranlarda immunglobulinler ve kompleman komponentlerini içeren granüler depozitler gösterilmiştir.

Diabetik nefropati (DN) patogenezeine neden olan mekanizmalar henüz tam anlaşılmış değildir. Glikotoksisite ve neden olduğu metabolik olaylar kadar hemodinamik mekanizma da sorumlu tutulmaktadır (16). Glikotoksisite ve hemodinamik stres hücre fonksiyonu değiştirerek polioli yolu aktivasyonuna neden olur. Hiperglisemiye bağlı olarak glomerül gibi insüline bağlı olmayan dokularda hücre içi glikoz seviyesi yükselir. Polioli yolunun en önemli enzimi olan ve bu yolun aktivitesini sınırlayan aldoz redüktaz enzimi glikozu sorbitole dönüştürür. Hücre zarını geçemeyen sorbitol hücre içinde birikerek, ozmotik etkilerle piridin nükleotidlerinin redoks durumunu değiştirir (NADH/NAD⁺ oranında artış), damar duvarında doku protein kinaz C aktivasyonuna yol açar, hücre içi miyoinsitol seviyelerinin azalması doku hasarına neden olur. Glikoz, proteinlerin amino gruplarına nonenzimatik olarak bağlanarak "schiff-base" ürünlerini oluşturur ve bu ürünler saat-

ler içinde kan glikoz konsantrasyonu paralel olarak artar. Sonrasında oluşan erken glikasyon ürünleri (EGÜ) daha stabildir. Uzun süre hiperglisemiye maruz kalma kollajen, intraselüler proteinler ve nükleik asitler gibi stabil makromoleküllerde giderek artan tarzda geri dönüşümsüz değişikliklere neden olur. EGÜ birleşerek ileri glikasyon ürünleri (İGÜ)'ni oluşturur. İGÜ'nin, reseptörüne bağlanarak serbest oksijen radikallerini ortaya çıkarırlar. İGÜ, damar duvarında çapraz bağlanma yaparlar ve yıkıma daha fazla direnç kazanarak bazal membran kalınlaşmasına yol açarlar, NO inhibisyonu ile damarların genişlemesini bozabilirler (16). Makrofajlardan tümör nekroz faktörü (TNF- α), IGF-1 ve interlökin (IL-1) gibi birçok sitokin salgılatırlar ve (17,18) endotel yüzeyinde koagülasyona ve tromboza zemin hazırlayabilirler. Çeşitli protein ve enzimlerin aktivitesini değiştirirler. Mezengial hücrelerde matris üretimini artırırlar ve glomerüler bazal membranda, tübüler bazal membranda ve Bowman kapsülünde kalınlaşma, mezengial hücrelerde hipertrofi olur. Ayrıca, afferent ve efferent arteriyollerde hızlıca hiyalinozis gelişir. Glomerüllere düşen mezenşimal hacmin artması sonucunda, glomerüler kapiller yüzey alanı azalır, bu nedenle glomerüler filtrasyon hızı (GFH) düşer. Sonunda diffüz glomerüloskleroz ya da diabetik nefropatinin bir işareti olan nodüler sklerotik lezyonlar (19) görülebilir. Filtrasyon alanında ve nefron kitlesinde azalma, kalan nefronlarda daha yüksek kapiller akımla sonuçlanır ve bu adaptasyon mekanizmalarıyla artan intraglomerüler basınç, hiperfiltrasyon ve bazal membrandaki seçici geçirgenlikteki değişiklikler ile hızlanan ilerleyici proteinüri oluşur. Sistemik HT, efferent arteriyollerde vazokonstriksiyona neden olan anjiyotensin II (ATII) düzeyinin artması bu süreci hızlandırır. Renal fonksiyon bozuldukça sistemik ve glomerüler HT'un artmasıyla kısır döngü oluşur. Bu hastaların çoğunda primer olarak glomerüler değişiklikler sonucu proteinüri oluşsa da, uzun dönemli sonuçlarına renal interstisyumdaki olaylar ile karar verilir (20). Hayvan

ve insan deneysel modellerinde; anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, HT kontrolü ve fazla proteinli diyetten kaçınarak yukarıdaki değişikliklerde iyileşme sağlanması ve proteinüri miktarındaki azalma, DM'de böbrek hasarının hemodinamik teorisini destekler (16). DN patogenezinde genetiğin de rolü vardır. Ancak bugüne kadar aday genler ile yapılan çalışmaların büyük bölümünde, DN varlığını kesin olarak gösteren gen saptanmamıştır. Etiyolojisinde çevresel faktörleri de içeren multifaktöriyel kalıtım ve birden fazla gen, düşünülmektedir (16).

PROTEİNÜRİ VE BÖBREK HASARI

Son yıllarda yapılan çalışmalar, proteinürinin yalnızca glomerüler hasarın derecesini yansıtmakla kalmadığını, bununla beraber böbrek hastalıklarının çoğunda hastalığın ilerlemesinde etkili olduğunu göstermiştir. Proteinürinin derecesi, bir çok renal hastalık için kötü bir prognoz göstergesidir (21).

Cameron ve arkadaşlarının (1978) nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastaların prognozunun, nefrotik düzeyde proteinürisi olmayan hastalara göre belirgin kötü olduğunu göstermesi (22), proteinüri ve renal hasarın ilerleyişi arasındaki ilişkinin ilk kanıtlarıdır. Çeşitli hayvan modellerinde yapılan çalışmalara göre, renal kitleden önemli bir kaybın sonrasında sağlam nefronlarda hipertrofi, afferent arterioller dirençte azalma ve glomerüler plazma akımında artış olmakta, bu ise glomerüler kapiller basıncı ve filtrasyon hızını artırmaktadır. Bu adaptasyon mekanizmalarının uzun sürede altta yatan hastalık ortadan kalksa bile, sağlam nefronlarda da hasar oluşmasına yol açtığı anlaşılmıştır (23). Glomerül içi basıncın artması glomerüler bariyerin özellikle büyüklük seçici özelliğini bozarak proteinlerin filtrasyonuna yol açmaktadır (24). Proteinüri, glomerüler hipertansiyona, intraglomerüler ozmotik basıncı artırarak ve hiperfiltrasyona yolaçarak da katkıda bulunmaktadır.

Günümüzde glomerüler hasarın temelinde artmış intraglomerüler basıncı ve buna eşlik

eden inflamasyonun rolü açık olarak bilinmektedir. Artan basınç, direkt mekanik etki ile endotel hücre hasarına, mezengial hücreler üzerinde yarattığı baskı ile de inflamatuvar sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınmasına neden olur. İnflamasyon ise zaten var olan hasarın artmasına sebep olur ve bu kısır döngü ile nefron hasarı geri dönüşümsüz noktaya ulaşmaktadır (3). Atılan protein miktarı, tübuloenterstisiyel infiltrattaki-inflamatuvar hücre ve özellikle T lenfosit miktarı ile ilişkilidir (25).

Proteinürinin tübuloenterstisiyel hasarı artırmasında çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür (3). Albumin geri emilimi sırasında albumin ile birlikte emilen yağ asitleri kapiller duvarlarda ve interstisyumda birikerek kemoatraktan aktiviteleri ile inflamasyonu uyarırlar (26). Uzun süreli ve fazla miktarda protein geri emilimi proksimal hücre fonksiyonunu bozar ve lizozomal enzim kaçağına yol açar (26). Filtre edilip tübüler alana geçen kompleman faktörleri, özellikle proksimal tübül hücrelerine bağlanarak aktive olurlar ve hücre hasarına yol açarlar (28). Transferin gibi bazı moleküller, proksimal hücreler üzerinde direk toksik etkilidir (29). Normalde proksimal hücre bazal duvarda bulunması gereken T lenfosit CD40 reseptörleri proteinüriye eşlik eden inflamasyonda, tübüler duvara kayarlar (30) ve T lenfositleri bağlanmış proksimal hücreler daha fazla inflamatuvar sitokin ve kemoatraktan üretirler. Artmış protein geri emilimi, özellikle proksimal tübül hücrelerinde, gen transkripsiyonunu da etkiler. Yapılan in-vitro çalışmalarda; lipidden arındırılmış albumin, transferrin ve immunoglobulin G'ye maruz bırakılan proksimal tübül hücrelerinin konsantrasyona bağımlı olarak ve giderek artan miktarlarda endotelin-1 sentezledikleri gösterilmiştir (31). Albumin ve transferrinin monosit kemoatraktan protein (MCP-1) geninin transkripsiyonunu uyardığı ve bu uyarının luminal protein geri emiliminin izin aracılığıyla engellenmesi durumunda ortadan kalktığı gösterilmiştir (32). Yine, albuminin RANTES sitokininin (Regulated on Activation,

Normal T Expressed and Secreted- IL-8 süperaillesinden bir sitokin) miktarında artışa yol açtığı bilinmektedir (33). Kültür hücrelerinde MCP-1, RANTES ve endotelin-1'in, tübuloenterstisiyel alandaki hasarın lokalizasyonu ile uyumlu bir şekilde, bazolateral bölgelerde kümelenmeye eğilim gösterdikleri bilinmektedir (21). Moleküler düzeyde inflamatuvar gen transkripsiyonunun artmasına neden olan faktör, nükleer faktör-kappa B'dir (NF-kB). Normalde proksimal hücre sitoplazmasında inaktif durumda bulunan bu faktör, protein filtrasyonunun artmasına bağlı olarak proksimal tüplerde albuminin geri emiliminin artmasıyla doza bağlı olarak aktive olur ve inflamatuvar gen transkripsiyonu üzerindeki engellemeyi ortadan kaldırır (34). NF-KB' ye bağlı genlerin aktive olmasıyla kemotaktik proteinler ve immuno-regulator sitokinler salınır. Sonuçta inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ve fibrojenik sitokinlerin etkisi ile interstisiyel fibroblastlarda proliferasyon, matris birikimi ve parankimada skarlaşma olduğu ileri sürülmektedir.

İDRARDA PROTEİN ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

İdrar proteini referans aralığı 1-14 mg/dl'dir. Dinlenme durumunda günlük 50-80 mg protein atılımı olur ancak birçok laboratuvar da referans olarak <150 mg/gün kullanılır. Sağlıklı insanlarda idrar protein konsantrasyonları egzersiz sonrası 300 mg/güne ulaşabilir. Sağlıklı bir insanda normal olarak idrarda bulunan proteinler: albumin ve -1 mikroglobulin ≈ 5 mg/L, retinol bağlayıcı protein (RBP), -2 mikroglobulin (B2M), sistatin-C ve IgG ≈ 0.1 mg/L, daha düşük miktarlarda ise -1 asid glikoprotein, -1 antitripsin, transferrin, -2 makroglobulin, lizozim bulunur (1).

İdrar proteinlerinin analizinde çeşitli kalitatif tarama metodları ve kantitatif yöntemler bulunmaktadır. Pozitif tarama testlerinin farklı yöntemlerle doğrulanması gerekir.

Dipstick testleri: Bu testler protein, özellikle albumin varlığında kağıt striplere emdirilmiş boyaların renk değiştirmesi esasına dayanmaktadır. Albumin dışındaki proteinlere duyarlılığı

düşüktür. Semikantitatif değerlendirme de 0 dan 4+ ya kadar derecelendirme yapılır, bu ise 0 ile >500 mg/dl lik proteinüriyi yansıtır. Alt saptama limiti protein tipi oranıyla değişmektedir ve 15-30 mg/dl arasındadır (1). Unutulmaması gereken bir diğer nokta değerlendirmenin idrarın yoğunluğu ile olan ilişkisidir. Örneğin 1.030 dansitedeki bir idrarda ++ proteinüri anlamlı bir proteinüri olmayabilir. Ancak 1.005 dansitedeki + proteinüri ciddi bir proteinüriyi yansıtabilir. Ancak hafif zincirler ve bazı düşük molekül ağırlıklı proteinlerin bu yöntemle saptanamayacakları unutulmamalıdır. Tübüler proteinürilerde ve düşük molekül ağırlıklı proteinlerin aşırı üretildiği hastalıklara bağlı proteinürilerde dipstick testi ile negatif sonuç elde edilebilir. Buna karşın, aşırı dilüe idrar yanlış negatif sonuca yol açabilir (2).

Metod, proteinlerin pH indikatörleri üzerinde yarattıkları hatadan yararlanmaya dayanır. İdrar pH'sı tampon ile 3'te tutulur. İndikatör sarı renktedir, anyonik olan protein varlığında maviye doğru miktara göre değişik tonlarda renk değişimi gözlenir (1,2).

Bu metodla fizyolojik idrar protein konsantrasyonlarında eser miktarda protein saptanır. Dipstick yöntemi ile proteinüri araştırması bazı durumlardan etkilenmektedir: İdrarın aşırı konsantrasyon olması, idrarın alkali olması (alkali tedavi ya da bakteriyel kontaminasyon) ve antiseptikler (klorheksidin), kuarterner amonyum bileşikler, amidoaminler, ranitidin gibi H₂R blokerleri kullanımı yanlış pozitif sonuca neden olabilir. Bu metod idrar turbiditesinden, radyografik ajanlardan etkilenmez (2).

Türbidimetrik testler- kalitatif: Sülfosalisilik asit (SSA) ve triklorasetik asit (TCA) ile yapılan presipitasyon yöntemleri ise idrarda albumin dışındaki proteinlerin de saptanmasını sağlarlar. Bu nedenle, açıklanamayan böbrek yetmezliği olan, idrar sedimenti benign olan ve dipstick ile proteinüri saptanmayan olgularda bu yöntemler ile proteinüri aranmalıdır. Pozitif sonuç, idrarda albumin dışındaki bir proteinin-genellikle immunglobulin

hafif zincirlerinin-varlığını işaret eder. Ancak kontrast maddeler ve penisilin yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir.

Prosedür (2): Örnek santrifüj edilir ve süpernatanttan ve SSA'den eşit miktarlarda 3'er ml alınarak karıştırılır. 10 dk bekletilerek tekrar karıştırılır. Oda ışığında bulanıklık ve çökelti oluşumu gözlenerek derecelendirme yapılır:

Negatif --- bulanıklık yok (≈ 5 mg/dl)

Eser --- farkedilir bulanıklık (≈ 20 mg/dl)

1+ --- aşırı bulanıklık, granülasyon yok (≈ 50 mg/dl)

2+ --- bulanıklık ve granülasyon, topaklanma yok (≈ 200 mg/dl) flokkulasyon

3+ --- bulanıklık, granülasyon ve topaklanma (≈ 500 mg/dl)

4+ --- çökelti oluşturmuş protein kümeleri (≈ > 1 g/dl)

İdrardaki protein miktarının kesin (kantitatif) olarak değerlendirilmesinde zamanlı idrar örneklerinde protein ölçümünü gerekmektedir. 4, 8, 12 saatlik idrar örnekleri renal transplant yapılan hastaların izleminde ya da akut renal albumin kaybı olup replasman tedavisi ile kompanzasyonun hızlı takibinde uygun olabilir ancak bunların dışında kalan birçok vakada, hem total hem de spesifik protein ölçümlerinde ve elektroforetik ayırmada, genellikle 24 saatlik idrar örneği kullanılır. Ancak bu yöntemde hastanın idrarı doğru olarak toplaması çok önemlidir, aksi halde yanlış sonuçlar elde edilir (1).

Spot idrar örneğinde total protein/kreatinin (mg/mg) oranının hesaplanmasının günlük protein atılımını yansıttığı gösterilmiştir (3). Ayrıca idrar konsantrasyonu ve volümünden etkilenmez. Normal oran 0.1-0.2 arasındadır. Ancak bu yöntemin de bazı eksiklikleri vardır. Eğer kreatinin atılımı beklenenden farklı ise proteinüri yanlış hesaplanabilir. Örneğin kas kütlesi fazla olan bir kişide kreatinin ekskresyonu fazla olacağından proteinüri olduğundan düşük hesaplanabileceken kaşektik bir kişide ise gerçekte olduğundan daha yüksek olarak hesaplanacaktır. Bunun

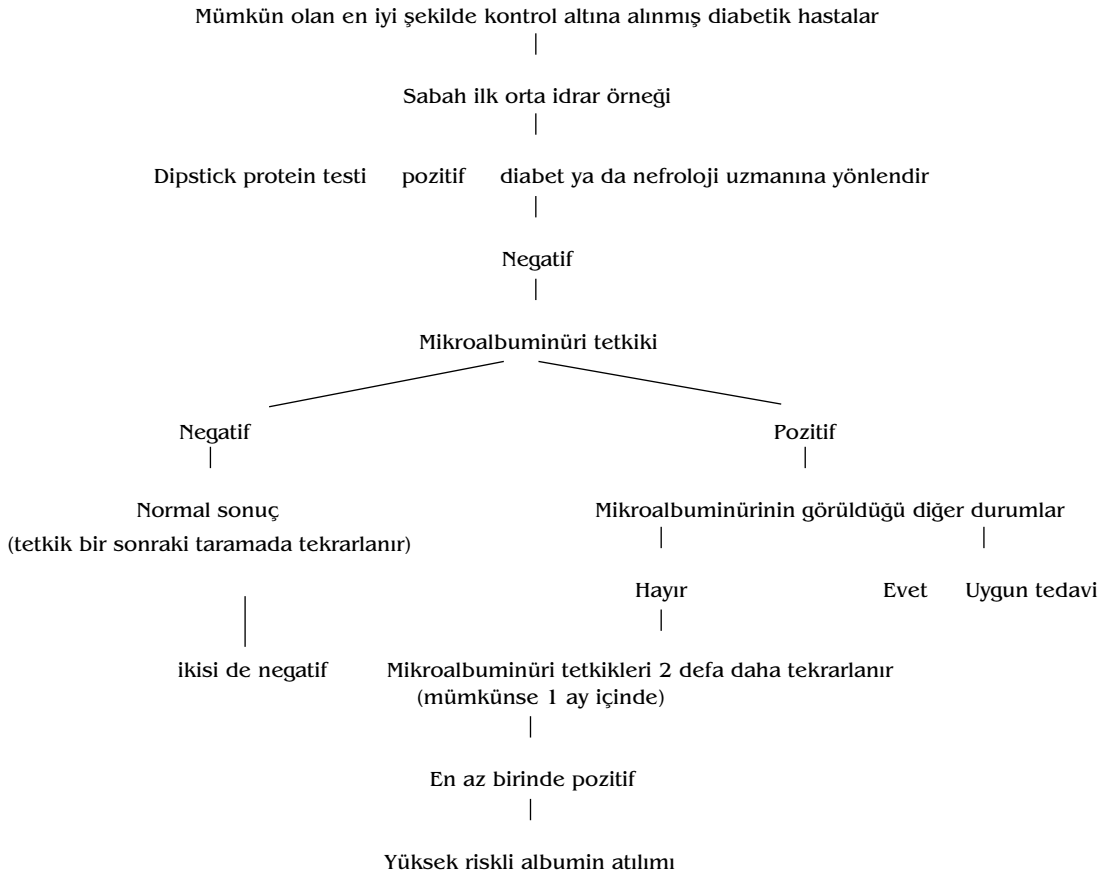
dışında, protein/kreatinin oranı ortostatik ya da postural proteinürinin tanısında kullanılmaz.

İdrar proteinlerinin kantitatif ölçümleri, çeşitli çöktürme yöntemlerinin adaptasyonu ya da kolorimetrik yöntemlere dayanır. Genelde SSA ve TCA çöktürücü olarak kullanılır ve oluşan bulanıklık nefelometre ya da turbidimetre ile ölçülebilir. TCA-Biüret metodu ise daha kesin sonuçlar verir (TCA çökeltisi sodyum hidroksitte çözülür ve Biüret reaksiyonundan faydalanarak ölçüm yapılır.) Kolorimetrik yöntemler içinde Coomassie Brilliant Blue, Ponceau S, benzethonium chloride turbidite metodu (McElderly, 1982) vardır. Pyrogallol Red-Molybdate proteinle 600 nm de absorbans veren mavi mor kompleks oluşturur (2).

Spesifik proteinlerin ölçümleri: Glomerüler selektivitenin tahmininde ve tübüler proteinürinin değerlendirilmesinde gereklidir. İdrar

proteinlerinin tekil olarak kantitatif değerlendirilmesinde immunassay metodu, kesinlik ve duyarlılık açısından tercih edilir. Kromatografik ve elektroforetik teknikler idrar proteinlerinin birçoğu için semikantitatif ya da kalitatif ölçümlerdir ve tekil ölçümlerle kolayca elde edilemeyecek protein patterni tahminine olanak sağlar. İmmunassay teknikler 1. immunodifüzyon immunassay 2. elektroimmunassay 3. ışık saçılımı ölçümüne dayanan nefelometri ve turbidimetri 4. ışaretti immunometrik ölçümlerdir. 1 ve 2 düşük konsantrasyondaki proteinlerin saptanabilmesi için örnek konsantrasyonu gerektirirlerken, 4 dilüsyon gerektirebilir (1).

İdrar albumini ve mikroalbuminüri taraması: Bir çok klinik çalışmanın sonucunda diyabetik mikroalbuminüri taramasında izlenecek belirlenmiş bir algoritma vardır. Tip II diyabetes mellitusta tanı konulur konulmaz, tip I diyabetes mellitusta ise ilk tanıdan 5 yıl sonra başlamak üzere her yıl tarama gerek-



tiği belirtilmektedir. Tarama yapılmadan hastalarda diyabetin sıkı kontrolü sağlanmış olmalıdır ve idrar örneği alındığı sırada hastalarda enfeksiyon ve akut metabolik kriz bulunmamalıdır.

Bu koşulların sağlanmış olduğu zaman aralığında üç idrar örneğinin en az ikisinde idrarla artmış albümin atılımı gösterilmesiyle tanı konulur. Proteinüri saptanmış olan diyabetiklerde mikroalbuminüri taraması önerilmez, diğer tüm hastalar 75 yaşına kadar taranmalıdır. Tanısının prognostik ve tedavi yönetimi açısından önemi vardır. Saptandığında ACE-İ başlanmalıdır; GFR'deki düşme hızını azaltır ve antiproteinürik etkilidir. Diyabetik nefropati gelişim riskinin mikroalbuminürik safhadan önce saptanabilmesi için yapılan göstermede daha duyarlı olduğu gösterilememiştir. Albumin idrarda düşük konsantrasyonlardaki albumini saptayabilen immunassay yöntemleri ile saptanabilir (nefelometri, radial immundiffüzyon gibi). İdrarda albumin miktarının belirlenmesinde çeşitli kuru kimya sistemleri de geliştirilmiştir (1).

Bence Jones proteini: İdrarda Bence Jones proteininin belirlenmesinde immunfiksasyon elektroforezi en güvenilir yaklaşımdır (1).

Myoglobin: Myoglobin (17.4 kDa) hem içeren küçük bir proteindir. Normalde glomerüler filtrasyon sonrasında proksimal tübülde endositoz ve proteolizle yıkılır. Tipik olarak filtre edilenin %0.001-5 oranında idrarda görülür. Rabdomyoliz sonrasında büyük miktarda protein plazmaya salınır ve tubüllerden geri emilim mekanizmaları yetersiz kalır, idrarda artmış miktarda myoglobin görülür. Direkt olarak tübüllere toksik etki yapar ve akut tübüler nekroz ve böbrek yetmezliğine neden olabilir. Dipstick testinde hemoglobininle beraber pozitif reaksiyon verir. Hemoglobinin amonyum sülfatla presipitasyonu sonrası ölçülebilir. Ancak yanlış pozitif ve negatif sonuçlar yaygındır. İmmunokimyasal yolla ölçümü daha uygun olur ancak idrarın prekonsantrasyonu gerekir. Ancak kardiyak kaynağa atfedilemeyen artmış plazma CK aktivitesinin rabdomyoliz için daha iyi

bir kanıt olduğu daha çok destek bulmaktadır. Bu durumda idrar myoglobin ölçümü tanı ve prognozda ek bir fayda sağlamaz (1).

Tübüler proteinüri testleri: Tübüler proteinüriyi gösteren testler renal allograft rejeksiyonu, aminoglikozid ve kadmiyum toksisitesi ve kronik pyelonefritlerin izlenmesinde kullanılır ve idrardaki düşük molekül ağırlıklı proteinlerin ölçümü, tübüler hasarın değerlendirilmesinde en yaygın yaklaşımdır. Birçok analit için nefelometri ve turbidimetri yeterli duyarlılıktadır. RBP ve -1 mikroglobulin en yaygın ölçülen proteinlerdir. -2 Mikroglobulin için daha sensitif olan immunassay yöntemleri gerekir çünkü idrarda çok düşük miktarlarda atılır. Ayrıca bu protein düşük pH değerlerinde yıkılma eğilimindedir ve örnek çalışılana kadar >6 pH değerlerinde tutulmalıdır. İdrarda -2 Mikroglobulin atılımı ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır ancak düşük pH değerlerinde instabil olduğundan pratik değildir. -1 mikroglobulin (31 kDa) karaciğerde sentezlenip kana salındıktan sonra hem serbest hemde çeşitli yüksek moleküler kütleli kompleksler halinde (IgA ile kompleks oluşturma kapasitesi) ve serbest formu glomerüllerden serbestçe süzülür. Glomerüler proteinüri ile ilişkili tübüler disfonksiyonu göstermede kullanışlı bir belirteç olarak öne sürülmüştür (Gebrin ve ark. 2006). RBP'de karaciğerde sentezlenir ve plazmada prealbumin ile kompleksleşmiş halde bulunur. A vitaminin taşıyıcı proteini-dir. Tübüler hasarın tanınmasında RBP, -1 mikroglobulininden daha duyarlı olabilir ancak -1 mikroglobulinin idrarda daha yüksek konsantrasyonlarda bulunması ve mükemmel stabilitesi, tübüler hasar belirteci olarak klinik çalışmalarda kullanımını kolaylaştırır (1). Henlenin çıkan kalın kulpunda lokalize olan THG ise daha çok distal tübüler hasar belirteci olarak kullanılır. Lizozim nötrofilik granulositlerde, monosit ve makrofajlarda, dalak, böbrek ve GIS gibi çeşitli doku ve organlarda bulunur. Böbreklerden serbestçe süzülür ve proksimal tübüllerden geri emilir. Lizozimür katalitik aktivite ve immunassayı de içeren çeşitli yöntemlerle ölçülebilir. Primer klinik

kullanımı monostik lösemili hastaların izlemidir. Sağlıklı kişilerde 1.3-3.6 mg/gün arasında atılımı bildirilmiştir (1). Protein 1 (CC16 = Clara cell protein, MUP-1 = male urinary protein 1) 16 kDa ağırlığında, terminal bronşiollerdeki klara hücrelerinden ve puberteden sonra erkeklerde ürogenital sistemden üretilen bir proteindir. Bernard ve arkadaşları proksimal tübüler fonksiyon göstergesi olarak kadınlarda ve diabetik erkeklerde -2 Mikroglobulin ve -1 mikroglobulinden daha hassas olduğunu göstermişler (1994), ancak tarama için kullanılan bu klasik proteinlerin gölgesinde kaldığını bildirmişlerdir (1995) (35,36).

Selektivite indeksi: Glomerüler hasar arttıkça membran geçirgenliği azalır ve yüksek molekül ağırlıklı proteinlerin idrarda görünmesi hasarla orantılı olarak artar. Glomerüler hasarın ve membran seçiciliğinin değerlendirilmesi için farklı moleküler ağırlığında iki proteinin klirensi ölçülür (albumin/transferrin ve IgG gibi) ve birbirlerine oranı hesaplanır (1,37).

SI = IgG klirensi / albumin klirensi = serum albumin x idrar IgG / idrar albumin x serum IgG

Klirens = UV/P, U = idrar konsantrasyonu, P = plazma konsantrasyonu, V = dakikalık idrar volümü

Proteinüri SI'e göre şu şekilde değerlendirilebilir (Gabrin ve ark, 2006)

SI < 0.1 selektif
0.1 < SI < 0.2 orta selektivite
SI > 0.2 nonselektif

Bu indeks makromoleküllere karşı glomerüller geçirgenlik değişikliklerini tanımlamada yaygın kullanılır, çünkü aktif nefron geçirgenliğini yansıttığından, az sayıda glomerülün temsil edildiği biyopsiye göre daha avantajlıdır. Mackinnon ve ark.'a göre (2003) yüksek molekül ağırlıklı yani nonselektif proteinüride böbrek yetmezliğine ilerleme ve tübülointersitisyel hasar gelişimi diğerlerinden daha hızlıdır (38).

İdrar Proteomikleri: Son yıllarda proteomiklerin karmaşık biyolojik sistemlerin anlaşılmasını sağlayarak, yeni tanı ve tedavi yön-

temlerinin geliştirilmesinde güçlü bir araç olduğu kanıtlanmıştır. Proteomikler doku ya da biyolojik sıvılardaki protein ekspresyonu çalışmasıdır, mass spektrometre kullanarak proteinlerin ayrıştırılması ve tanımlanması metodunu kullanır. Herhangibir hastalıkta sağlıklı ve hasta kişilerin biyolojik sıvılarından protein patterninin karşılaştırılması, hastalığın biyolojik belirteçlerinin keşfinde kullanılabilir. İdrar bôbreğin ve idrar yollarının sıvı biyopsisi olarak tanımlanmıştır ve bu organlarla ilgili çok fazla bilgi sağlamaktadır. Böylelikle böbrek ve idrar yollarının fonksiyonlarındaki birçok değişiklik idrar proteomunda saptanabilir. Normal idrar proteomu ile tanımlanmış bir hastalığı bulunan kişilerin idrar proteomunun karşılaştırılması, hastalıkta farklı olarak hangi proteinlerin eksprese edildiğini saptayabilir (4).

Sonuç olarak; geçmişte proteinüri patogenezinde zarar gören alanlar konuşulurken günümüzde hasar gören alanlardaki moleküllerin morfolojik ve fonksiyonel özellikleri araştırılarak, tanı ve tedaviye yön vermeye çalışılmaktadır. Proteinüri miktarı altta yatan hastalıktan bağımsız olarak böbrek hastalığının şiddetini ve prognozunu öngörebilmek için kullanılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 4th Edition, Missouri, Elsevier Saunders pp 2006; 575-7, 812-8, 1686-9
2. Fuller CE, Threatte GA, Henry JB. Basic Examination of Urine. In John Bernard Henry editors. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 20th Edition, 2001; 373-6
3. Tural E, Sezer S. Proteinuria: diagnosis, pathophysiology and treatment. Official Journal of the Turkish Society of Nephrology 2003; 12(3): 127-33.
4. Gonzalez-Buitrago JM, Ferreira L, Lorenzo I. Urinary proteomics. Clinica Chimica Acta 2007; 375: 49-56.
5. Camici M. Renal glomerular permselectivity and vascular endothelium. Biomedicine & Pharmacotherapy 2005; 59: 30-7.
6. Pavenstadt H, Kriz W, Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte. Physiol Rev 2003; 83: 253-307.

7. Mir S. Nefrotik sendroma yol açan proteinüri mekanizması. *Güncel Pediatri* 2006; 4(1): 34-5.
8. Miner JH. Renal basement membrane components. *Kid Int* 1999; 56: 2016-24.
9. Gimeno-Orna JA, Molinero-Herguedas E, Sańchez-Vanˆo R, Lou-Arnal LM, Boned-Juliani B. Microalbuminuria presents the same vascular risk as overt CVD in type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2006; 74: 103-9.
10. Viberti GC, Jarrett RJ, Keen H. Microalbuminuria as predictor of nephropathy in diabetics. *The Lancet* 1982; 320(8298): 611.
11. Cao JJ, Barzilay JI, Peterson D, Manolio TA, Psaty BM, Kuller L, Wexler J, Bleyer AJ, Cushman M. The association of microalbuminuria with clinical cardiovascular disease and subclinical atherosclerosis in the elderly: The Cardiovascular Health Study Atherosclerosis 2006; 187: 372-7.
12. Robinson RR. Isolated proteinuria in asymptomatic patients. *Kidney Int* 1980; 18: 395.
13. Poortmans JR, Brauman H, Staroukine M. Indirect evidence of glomerular/tubular mixed-type post-exercise proteinuria in healthy humans. *Am J Physiol* 1988; 254: F277.
14. Candiano G, Musante L, Carraro M, Faccini L, Campanacci L, Zennaro C, et al. Apolipoproteins prevent glomerular albumin permeability induced in vitro by serum from patients with focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 143-50.
15. Chen HM, Liu ZH, Zeng CH, Li SJ, Wang QW, Li LS. Podocyte Lesions in Patients With Obesity-Related. *Glomerulopathy* 2006; 48(5): 772-9.
16. Kurt M, Atmaca A, Gürlek A. Diabetic nephropathy. *Hacettepe J Med* 2004; 35: 12-7.
17. Hasegawa G, Nakano K, Sawada M, Uno K, Shibayama Y, Ienaga K, et al. Possible role of tumor necrosis factor and interleukin-1 in the development of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1991; 40: 1007-12.
18. Sugimoto H, Shikata K, Wada J, Horiuchi S, Makino H. Advanced glycation end products–cytokine–nitric oxide sequence pathway in the development of diabetic nephropathy: aminoguanidine ameliorates the overexpression of tumour necrosis factor- α and inducible nitric oxide synthase in diabetic rat glomeruli. *Diabetologia* 1999; 42: 878-86.
19. Friedman E.A. Renal syndromes in diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 293-24.
20. Phillips A.O, Steadman R. Diabetic nephropathy: The central role of renal proximal tubular cells in tubulointerstitial injury. *Histol Histopathol* 2002; 17: 247-52.
21. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Eng J Med* 1998; 339: 1448-56.
22. Cameron JS, Turner DS, Ogg GS, Chantler C, Williams DG. The long term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1978; 10: 213-8.
23. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *N Eng J Med* 1982; 307: 652-9.
24. Boher MP, Deen WM, Robertson CR, Brenner BM. Mechanism of angiotensin II induced proteinuria in the rat. *Am J Physiol* 1977; 233: F13-21.
25. D'Amico G, Ferrario F, Rastaldi MP. Tubulointerstitial damage in glomerular diseases: it's role in progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 124-32.
26. Kees-Folts D, Sadow JL, Schreiner GF. Tubular catabolism of albumin is associated with release of an inflammatory lipid. *Kidney Int* 1994; 45: 1697-1709.
27. Remuzzi G, Bertani T. Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 1990; 38: 384-94.
28. Biancone L, David S, Delia Pietra V, Montrucchio G, Cambi V, Camussi G. Alternative pathway activation of complement by cultured human proximal tubular epithelial cells. *Kidney Int* 1994; 45: 451-60.
29. Burton C, Harris KPG. The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 765.
30. Van Kooten C, Gerritsma JSJ, Paape MA, Van Es LA, Banchereau J, Daha MR. Possible role for CD40-CD40L in the regulation of interstitial infiltration in the kidney. *Kidney Int* 1997; 51: 711-21.
31. Zoja C, Morigi M, Figliuzzi M, Bruzzi I, Oldroyd S, Benigni A et al. Proximal tubular cell synthesis and secretion of endothelin-1 on challenge with albumin and other proteins. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 934-41.
32. Wang Y, Chen J, Chen L, Tay Y-C, Rangan GK, Harris D.C.H. Induction of monocyte chemoattractant protein-1 in proximal tubule cells by urinary protein. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1537-45.
33. Zoja C, Donadelli R, Colleoni S, Figliuzzi M, Bonazzola S, Morigi M, Remuzzi G. Protein overload stimulates RANTES production by proximal tubular cells depending on NF- κ B activation *Kidney Int* 1998; 53: 1608-15.
34. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor- κ B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory disease. *N Eng J Med* 1997; 336: 1066-71.
35. Bernard AM, Thielemans NO, Lauwerys RR. Urinary protein 1 or Clara cell protein: a new sensitive

- marker of proximal tubular dysfunction. *Kidney Int* 1994; 47: 34-7.
36. Bernard AM, Lauwerys RR. Low-molecular-weight proteins as markers of organ toxicity with special reference to Clara cell protein. *Toxicol Lett* 1995; 77(1-3): 145-51.
37. Gebrin AC, Bottini PV, Garlipp CR. Glomerular proteinuria: urinary excretion of α -1 mikroglobulin and its correlation to selectivity index. *Clinica Chimica Acta* 2006;374:163-164
38. Mackinnon B, Shakerdi L, Deighan CJ, et al. Urinary transferrin, high molecular weight proteinuria and

the progression of renal disease. *Clin Nephrol* 2003; 59(4): 252-8.

Yazıřma adresi:

Dr. Rabia Nur Kocabaş
Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir
