

# Nefrotik Sendroma Yol Açan Proteinüri Mekanizması

Sevgi Mir

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Prof.Dr.

Proteinüri, glomerül hastalıklarının en sık görülen klinik belirtisidir. Diğer bir deyişle; proteinüri, böbrek hastalıklarının önemli bir göstergesidir.

Normalde, glomerüler filtrasyon bariyerini kısıtlayan geçirgenliği ve proksimal tubulusdan proteinlerin reabsiyonu nedeni ile, büyük molekül ağırlıklı proteinler idrarda görülmez. Glomerüler hastalıklarda, proteinlere karşı glomerüller geçirgenliğinin artması, proteinüri ile sonuçlanır.

Glomerüler filtrasyon bariyeri endotel, bazal membran ve podosit (epitel hücre) ve podosit hücreleri arasındaki Slit diyafram'dan (SD) oluşur. Plazma proteinleri, endotel açıklıklardan kolaylıkla geçer ve GBM'na herhangi bir direnç ile karşılaşmadan ulaşır. Özellikle ufak molekül ağırlıklı proteinler, GBM boyunca ekstrasellüler olarak geçer ve SD'a ulaşır. Büyük molekül ağırlıklı proteinlerin geçişi GBM'den sınırlanır ve geçişi önlenir. GBM, fibrillerden oluşan bir ağ şeklindedir ve iç içe geçen fibrillerin yapısı, ufak delikli bir filtre işlevi görür. GBM'nin temel yapısını kollagen tip IV, Laminin, nidogen, heparan sülfat proteoglikanlar oluşturur. Heparan sülfat proteoglikanların içeriğinde, agrin ve perlecan yer alır ve GBM'in negatif elektriksel yükünden sorumlu olan yapı taşıdır.

Proteinüri (bir semptomdur), hem glomerüler hastalıklarının bir belirticidir, hem de prognostik bir gösterge olarak kullanılmaktadır.

GBM, makromoleküller için molekül büyüklüğüne (size) ve elektriksel yüke bağlı seçici bir bariyer görevi yapar. Proteinüri, GBM'nin yapısal lezyonlarında; GBM'nin elektriksel yük bozukluğunda veya filtrasyon hemodinamik bozukluklar sonucunda ortaya çıkar.

Günümüzde geniş araştırmalara karşın, proteinürinin patogenezi halen tam açıklanamamıştır.

Filtrasyon işlevinde GBM, hem mol büyüklüğüne (size), hem de elektriksel yüke dayalı bir bariyer olarak işlev görmesinin yanı sıra glomerüler kapiller ağın en dış katı olan epitel hücreler mikromoleküllerin filtrasyonlarında size selektif ve bariyer olarak görev yapar. Visseral epitel hücreleri (podositler), glomerüler filtrasyon bariyerinin en dış parçasının oluşturur. Podositler, glomerüler kapilleri tarak dişleri şeklinde sarar. Her bir tarak dişini, birbirine komşu epitel hücreleri ayakları arasında oluşturur. Ayakları çıkıntılar, GBM ile ilişkilidir. GBM üzerinde birbirine komşu ayakları çıkıntılar arasında slit diyafram (SD) yer alır, SD filtrasyon delikleri içeren bir köprüdür. Slit diyafram, GBM ile yakın ilişkili çok ince bir membrandır. Ayakları çıkıntılarının apikal ve lateral yüzeyini, ağırlıklı olarak podokaliksinin yer aldığı glikoproteinler sarmaktadır. Bu yapılar, ayakları çıkıntılarının güçlü negatif elektrik yükü taşımasına neden olur. Negatif elektrik yükü; birbirine komşu ayakları çıkıntılarının birbirine yapışmasına da engel olur.

Bu özellikler, glomerül filtrasyon bariyerinde epitel hücrelerin çok önemli fonksiyonu olduğu göstermektedir. SD ise glomerül filtrasyon bariyerinin hem en önemli komponenti, hem de biyolojik olarak aktif komponentidir. SD'nin yapısı ve moleküler kompozisyonu ve fonksiyonu yavaş yavaş anlaşılmalıdır. İlk defa 1974'de, Rodewald ve Karnowsky, elektron mikroskopunda tavşan ve sıçan böbreklerinde, SD'nin moleküler yapısı ve kompozisyonunu göstermiştir. Fermuar modeline benzetilen SD; podosit ayakları çıkıntılarının arasında uzanan, 11 nm. kalınlıkta fibrillerdir. Bu fibriller orta noktada hiç boşluk bırakmadan birleşirken; kenar bölgelerde 4x14 nm filtrasyon porları oluşmaktadır. Bugün SD; böbrekteki en önemli size selektif filtrasyon bariyeri olarak kabul edilmektedir. Günümüzde SD'nin moleküler yapısı ve fonksiyonu üzerinde ki çalışmalar sürmektedir.

Podosit ayakları çıkıntılar statik olmayıp, kontraktif bir sistem içerir. Bu kontraktif sistem, actin, myosin II,  $\alpha$ -actinin4, talin ve vinculin'den oluşur; Actin filamentleri, GBM ile  $\alpha_3\beta_1$  integrin kompleksleri aracılığı ile ilişkilidir. Ayrıca actinin filamentleri; epitel hücrelerinin ana kollarının (major parçası) mikro tubuller aracılığı ile direkt ilişkilidir. Ayakları çıkıntılar, GBM'a  $\alpha_3\beta_1$  integrin ve distroglikonlar aracılığı ile (çakılmış şekilde) ilişkilidir. Ayakları çıkıntılarının bir biri ile ilişkisi SD aracılığı ile sağlanır. SD'de sayıları her gün artan proteinler yer almaktadır (nefrin, CD2AP; podocin,20-1 ve Neph-1). Bu proteinlerin herhangi birindeki değişiklik yada bozukluk proteinüri ile sonuçlanabilir.

Günümüzde proteinüri patogenezi konusunda çeşitli araştırmalar yapılmasına karşın henüz tam olarak açıklık kazanmamıştır. Bir çok glomerüler hastalık, glomerüler permeabilitede artışa neden olabilir, proteinüriye yol açabilir. Eğer bu proteinüri 40mg./m<sup>2</sup>/s aşar ise hipoalbuminemi ve ödem ile birliktelik gösterirse, nefrotik sendrom olarak tanımlanır. Tüm nefrotik sendrom tiplerinde, albumine karşı glomerül geçirgenliğinin artması söz konusudur. Diğer deyişle; NS'da proteinüri (albuminüri) ortak semptomdur. Farklı etiyojoloji, farklı patofizyolojik mekanizmalar çeşitli glomerüler lezyonlar, klinikte birbirine benzer (proteinüri derecesinin yarattığı) homojen bir tablo ortaya çıkar. Bu klinik tablodan tek bir hastalığın sorumlu tutulamayacağı açıktır. Benzer şekilde NS moleküler olarak da heterojen bir özellik göstermektedir.

Bugün, Nefrotik proteinüri patogenezinde iki önemli soru akla gelmektedir.

1.Glomerüler filtrasyon bariyerinde hangi moleküllerdeki değişiklikler proteinüriye yol açmaktadır?

2.Bu değişikliklere neden olan etkenler nelerdir?

Klinik olarak homojen (benzer) olan nefrotik sendrom moleküler olarak heterojendir ve henüz tek bir spesifik etken ortaya konamamıştır.

Etkin faktörler 2 ana grupta incelenmektedir.

1. İmmun faktörler;

- 1974 yılından beri dolaşımdaki bazı faktörlerin glomerüler geçirgenliği arttırdığı düşünülmektedir.
- İmmunoreabsorpsiyon /Protein A "dolaşan permeabilite faktörleri";

- a. İnterlokınler (IL2, IL2R, IL4, IL12, IL13, IL15, IL18)
- b. İnterferon  $\gamma$  (IFN  $\gamma$ )
- c. Hemopexsin
- d. Transforming growth factor (IGF $\leq$ )
- e. Tumor nekrozis factor  $\beta$  (TNF $\alpha$ )
- f. Vasküler endotelial growth faktör
- g. Nükleer factor kapa B (NFk $\beta$ )
- h. Angiotensinojen

## 2. Yapısal / genetik faktörler

Podosit SD'de yer alan bazı proteinlerin protein geçirgenliğinde önemli rolü olduğu bilinmektedir. Bu proteinlerdeki yapısal bozukluk, nefrotik protein üriye yol açmaktadır.

Podositlerdeki moleküler 4 temel bozukluk, proteinüriye yol açabilir;

1. SD'deki proteinlerin yapısal bozukluğu (nefrin, podosin, CD2AP)
2. Podosit ve GBM ilişkisinin bozukluğu (podosin-GBM odezyonu)
3. Podosit-actin (hücre iskeleti) ve etkili proteini  $\beta$  actinin 4 bozukluğu
4. Podositin apikal yüzündeki negatif elektriksel yükün değişmesidir.

Glomerül filtrasyon bariyerinin normal fonksiyon gösterilmesinde podositin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğü büyük önem taşır. Ayrıca podositlerdeki nükleer disregülasyon veya hücre siklus bozuklukları podositlerde belirgin şekil değişikliklerine yol açarak ağır proteinüri ile sonuçlanabilir. Bu neden ile matür podositlerde fenotipik değişikliklere yol açan faktörler yeni patojenik mekanizmaları gündeme getirmektedir.

Sonuç olarak; eskiden proteinüri patogenezinde zarar gören alanlar konuşurken şuanda hasar gören alanlarda ki moleküllerin anatomik ve fonksiyonel özellikleri araştırılıp, tanı ve tedaviye yön vermeye çalışılmaktadır.