

Glomerüler Hastalıklar



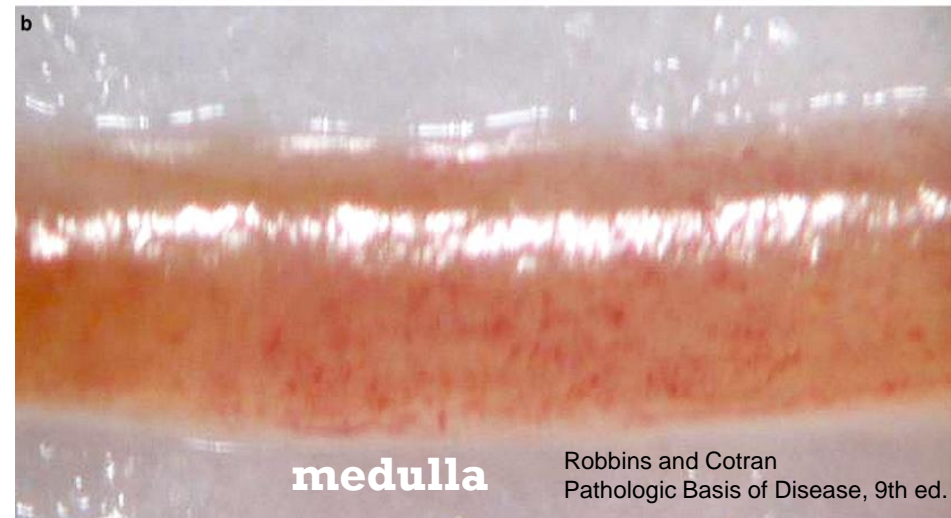
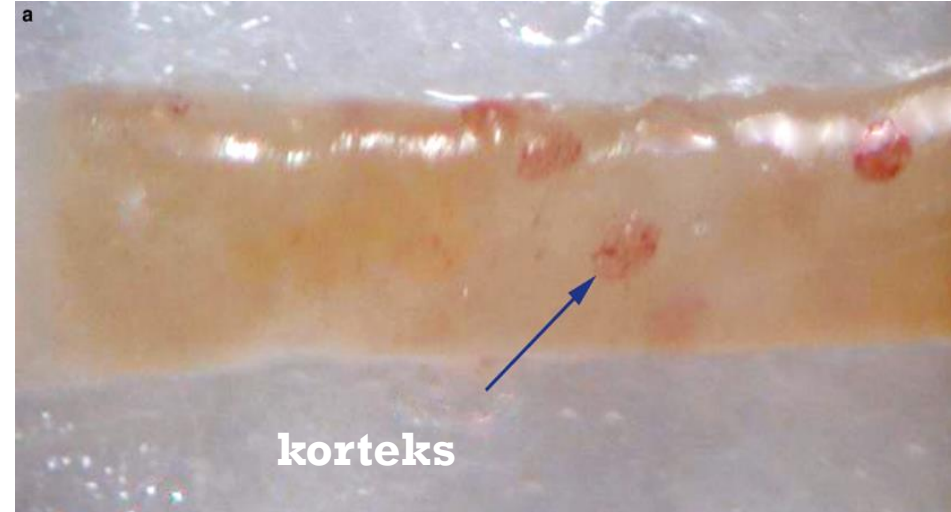
Yrd. Doç. Dr. Saba KİREMİTÇİ
Patoloji ABD

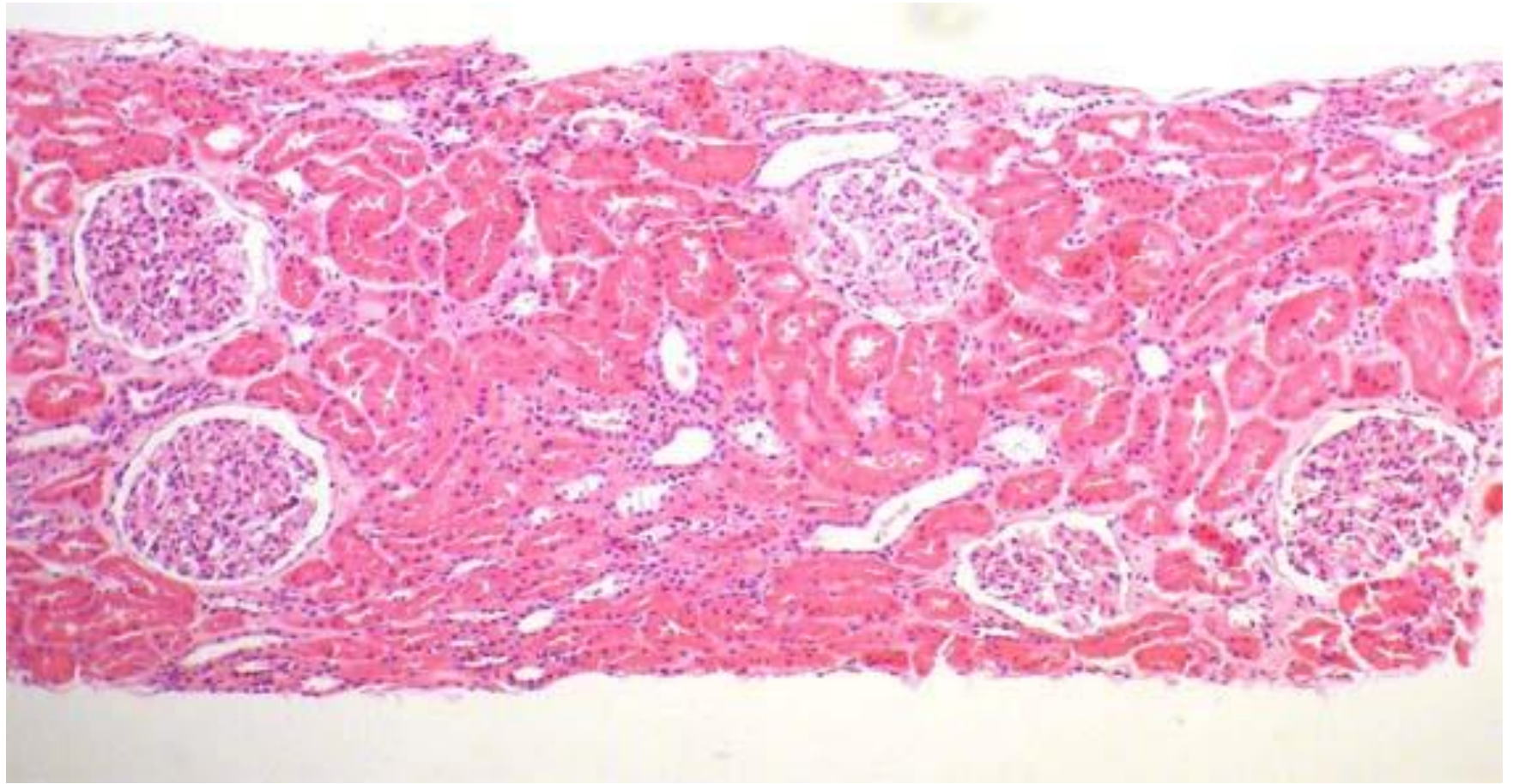


Normal böbrek

Renal Biyopsi

- Taze doku
- Patoloji laboratuvarına hızlı sevk
 - Işık mikroskopi
 - İmmünfloresan mikroskopi
 - Elektron mikroskopi
- Dissecting mikroskop
- Standart ışık mikroskobu
- Glomerül tespiti !



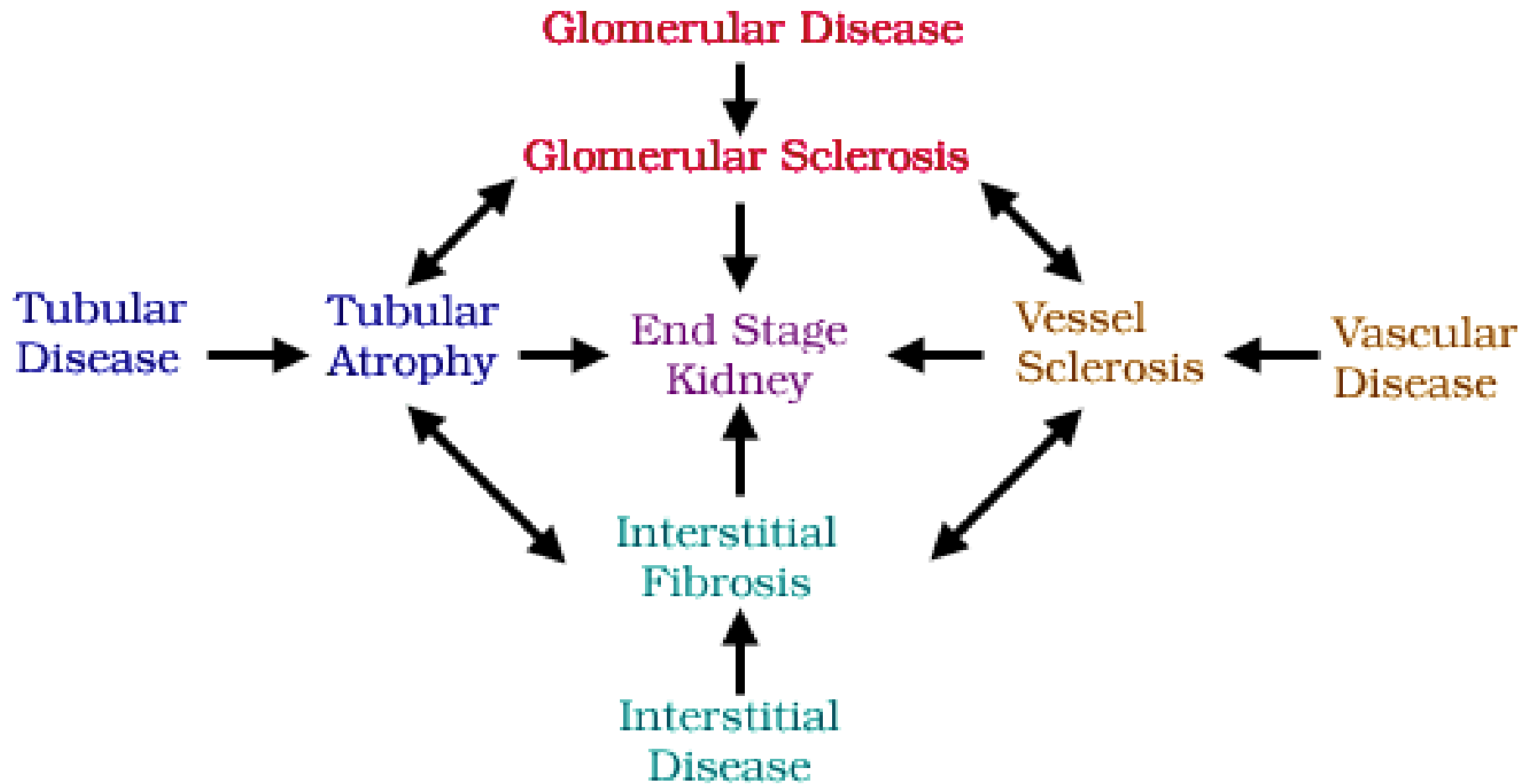


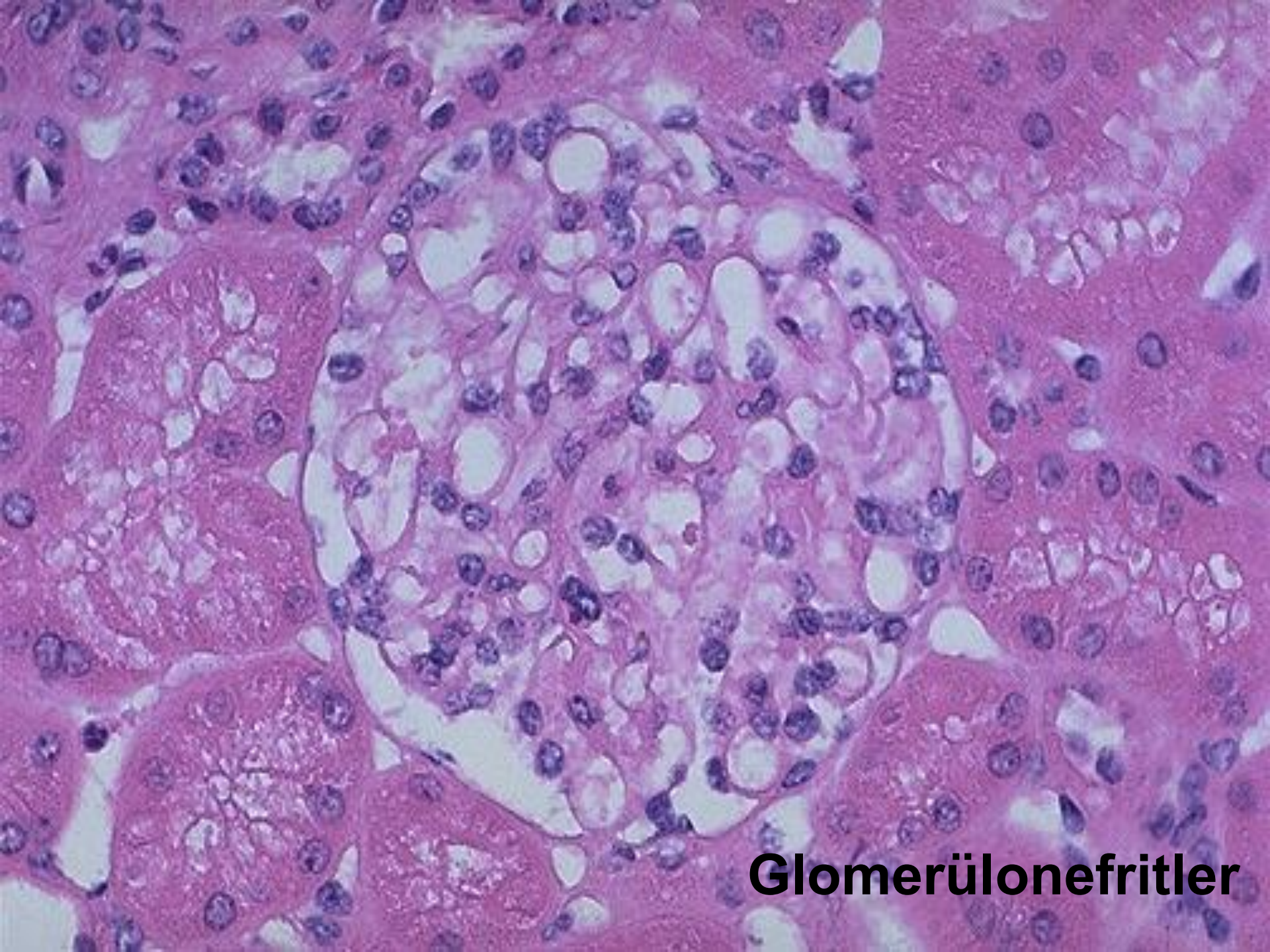
Böbrek hastalıkları

- Glomerül → Glomerülonefritler →
 - Primer
 - Sekonder
- Tübülüs → İskemik → ATN
 - Toksik → ATN
 - İnflamatuvar → TIN/PN
- İnterstisyum → TIN/PN
- Damarlar → HT → Benign nefroskleroz
 - Malign/akselere nefroskleroz
 - Renal arter stenozu
 - Trombotik mikroanjiopatiler

Böbrek Hastalıkları

- 4 komponentin her biri farklı etkenlerle hastalanıyor:
 - glomerüler hastalıklar - immünolojik
 - tubulointerstisyel hastalıklar - inflamatuvar/
iskemik/ toksik
- 4 komponentin birbirleriyle olan ilişkisi her grup hastalığın son dönemini benzer kılıyor:
 - ⇒ Kronik Böbrek Yetmezliği
 - Son Dönem Böbrek Hastalığı

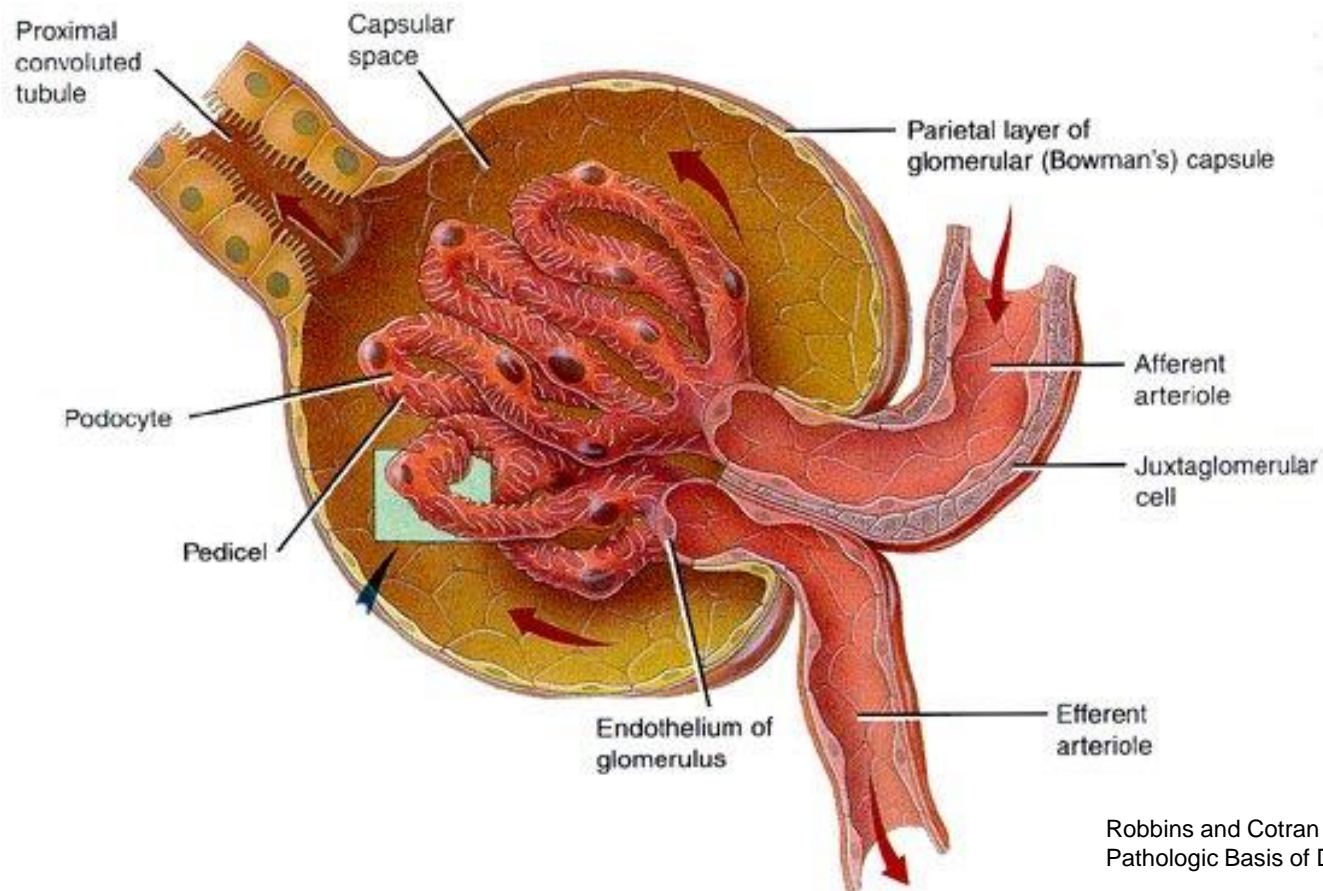




Glomerülonefritler

Renal Histoloji

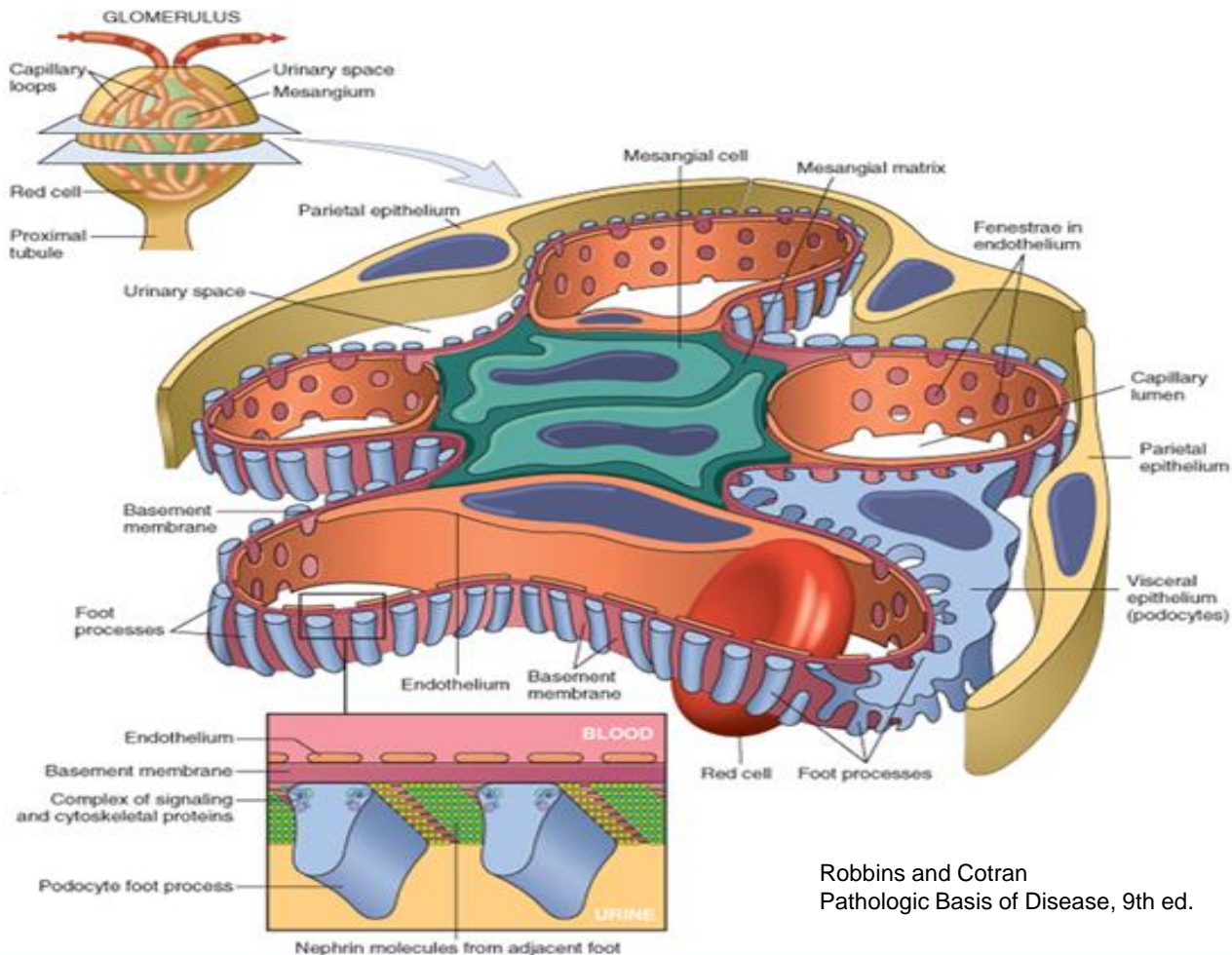
Renal korpuskül - Malpighian korpuskül Glomerül



Renal Histoloji

Glomerül kapiller duvarı

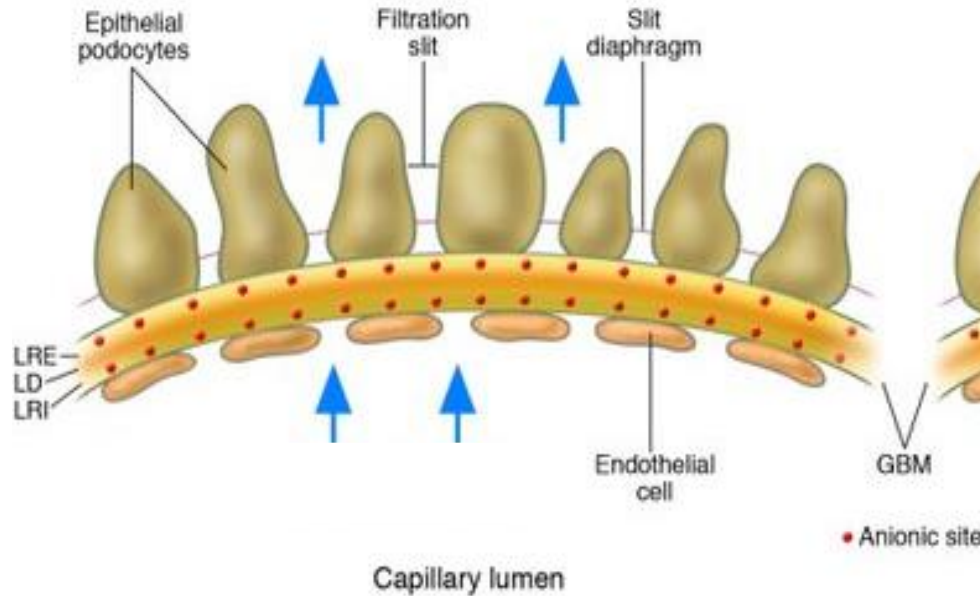
Filtrasyon membranı



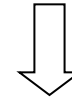
Robbins and Cotran
Pathologic Basis of Disease, 9th ed.

Renal Histoloji

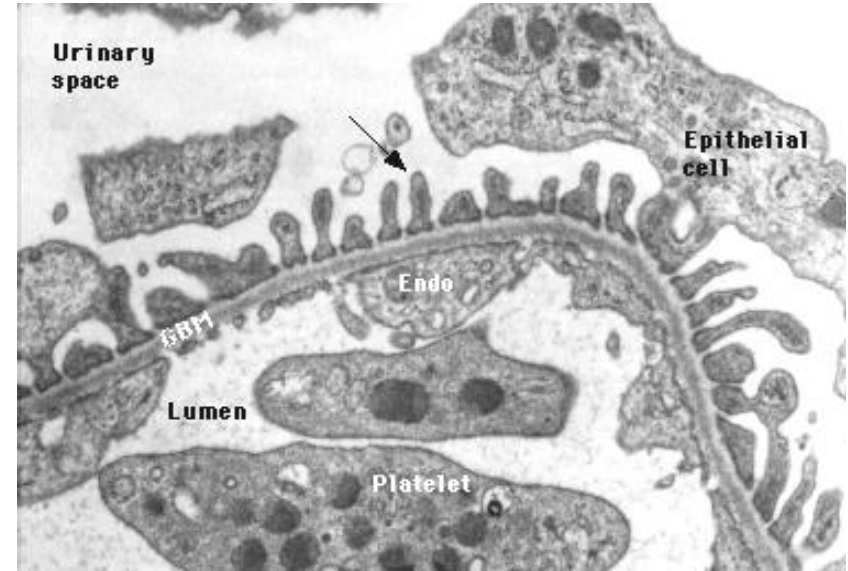
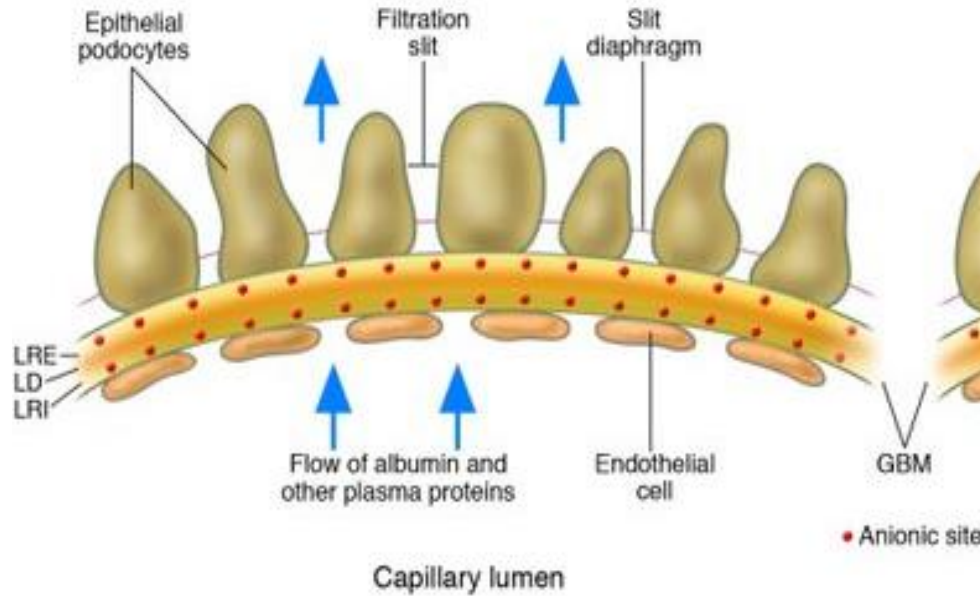
Glomerül kapiller duvarı Filtrasyon membranı



Glomerüler barier fonksiyonu



1. **ENDOTEL**
2. **GBM**
3. **VISSERAL EPİTEL (PODOSİT)**



Fenestre Endotel

(70-100 nm genişlikte pencereler)

- suya ve küçük moleküllere karşı geçirgen
 - protein moleküllerini boyut ve yüklerine göre eler (Albümin ve daha büyük protein moleküllerine karşı geçirgenliği yok)
- glomerüler bariyer fonksiyonu

VİSSERAL EPİTEL (PODOSİT)

- ayaksı çıkıntılar arası boşluklar (slit diaphragm) proteinin boyutuna göre distal difüzyon bariyerini oluşturur
- GBM komponentlerinin sentezinden sorumludur.

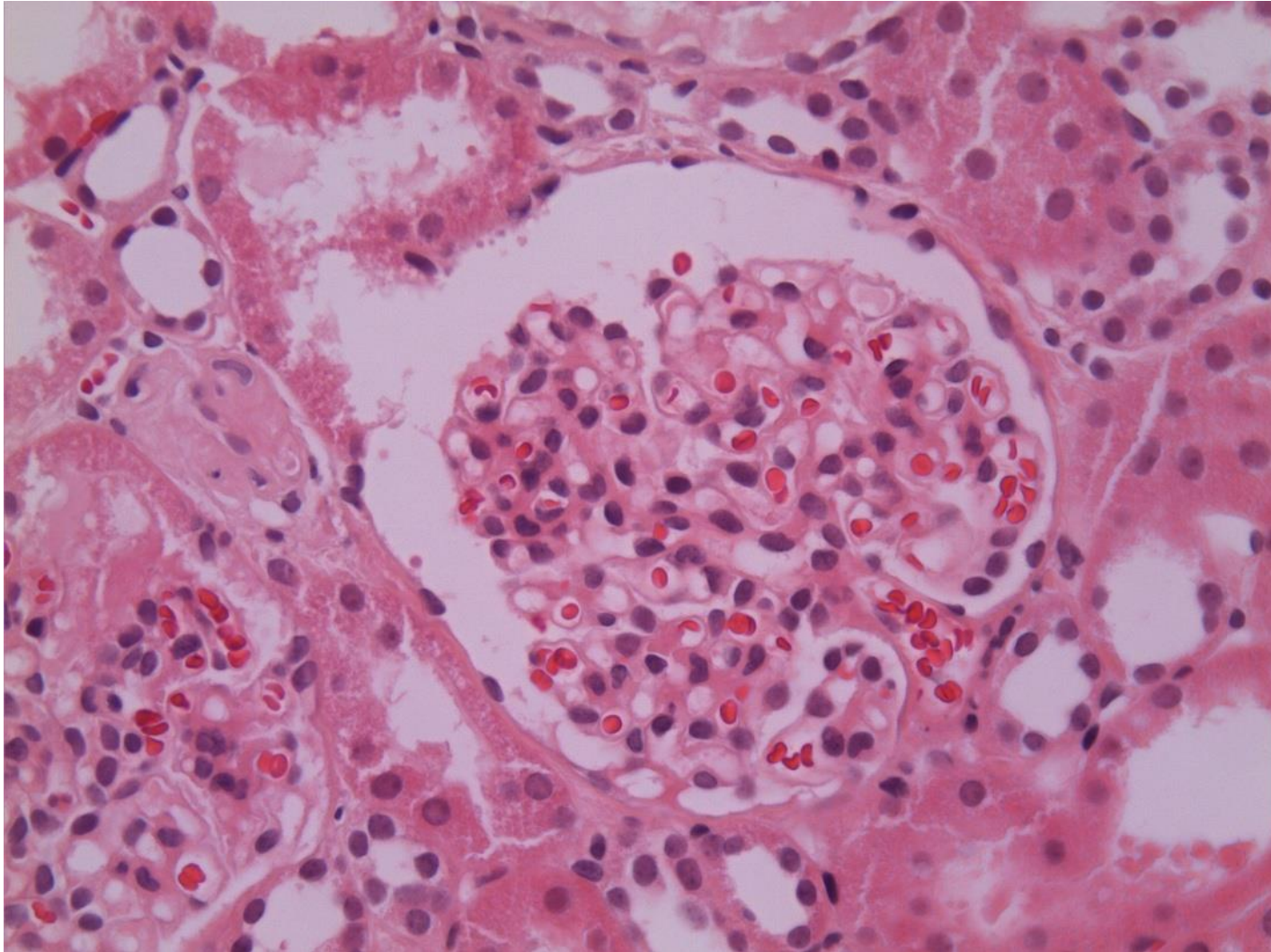
GBM

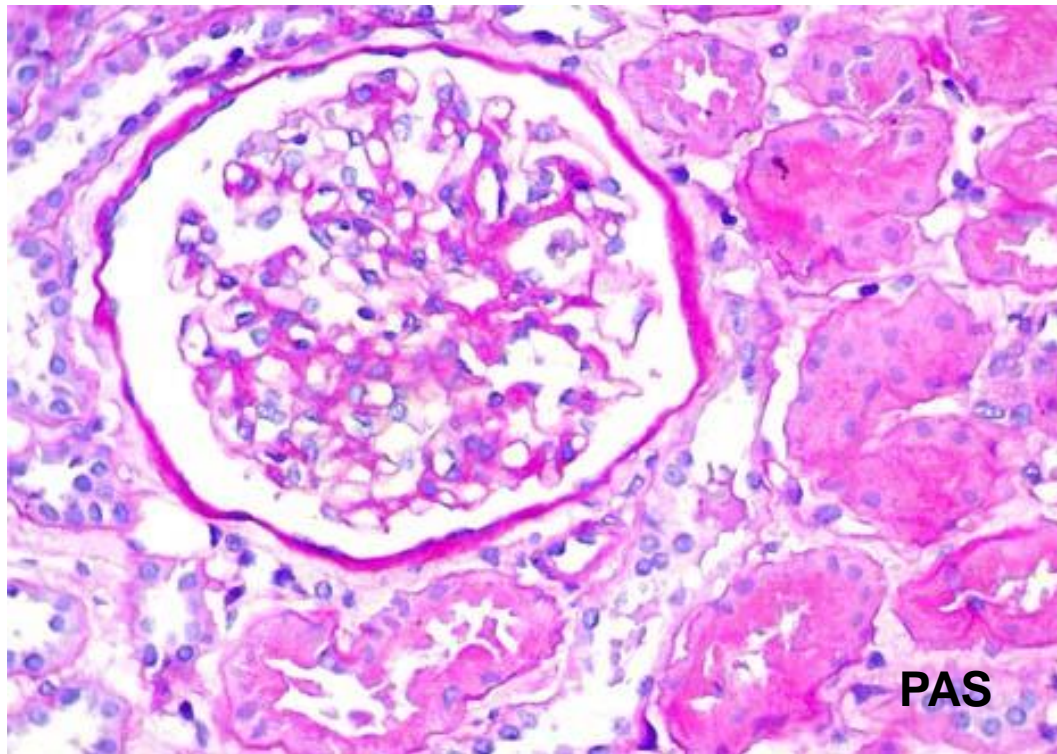
→ anyoniktir.

Tip IV kollajen, laminin, proteoglikan, fibronektin, entaktin ve diğer glikoproteinlerden oluşur.

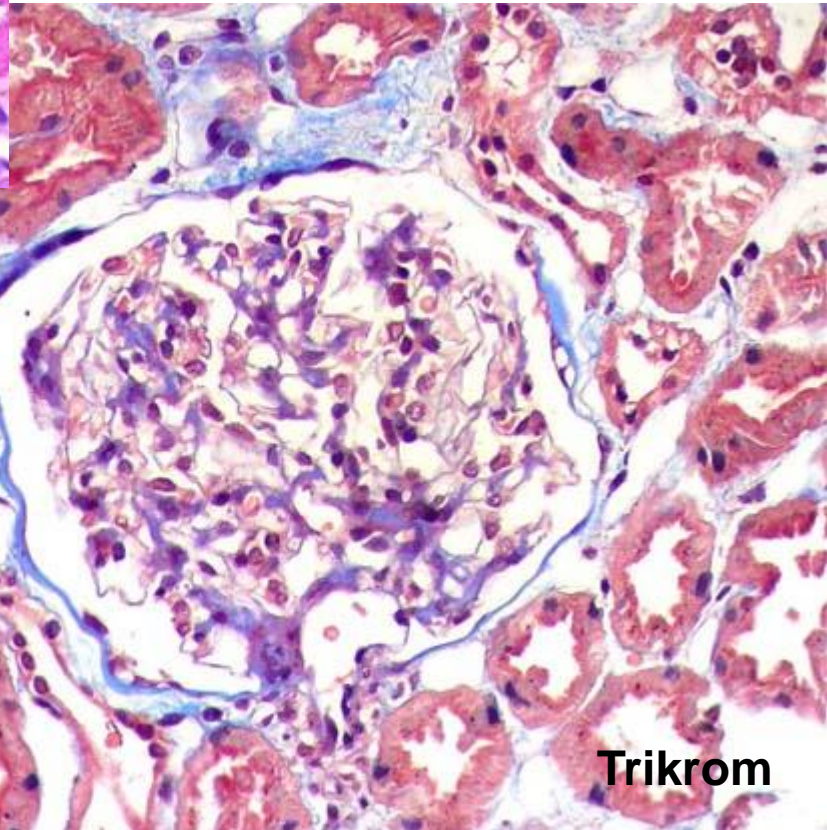
Ortada kalın lamina densa, dışta ince lamina rara interna ve eksterna

Renal Histoloji
Normal Glomerül

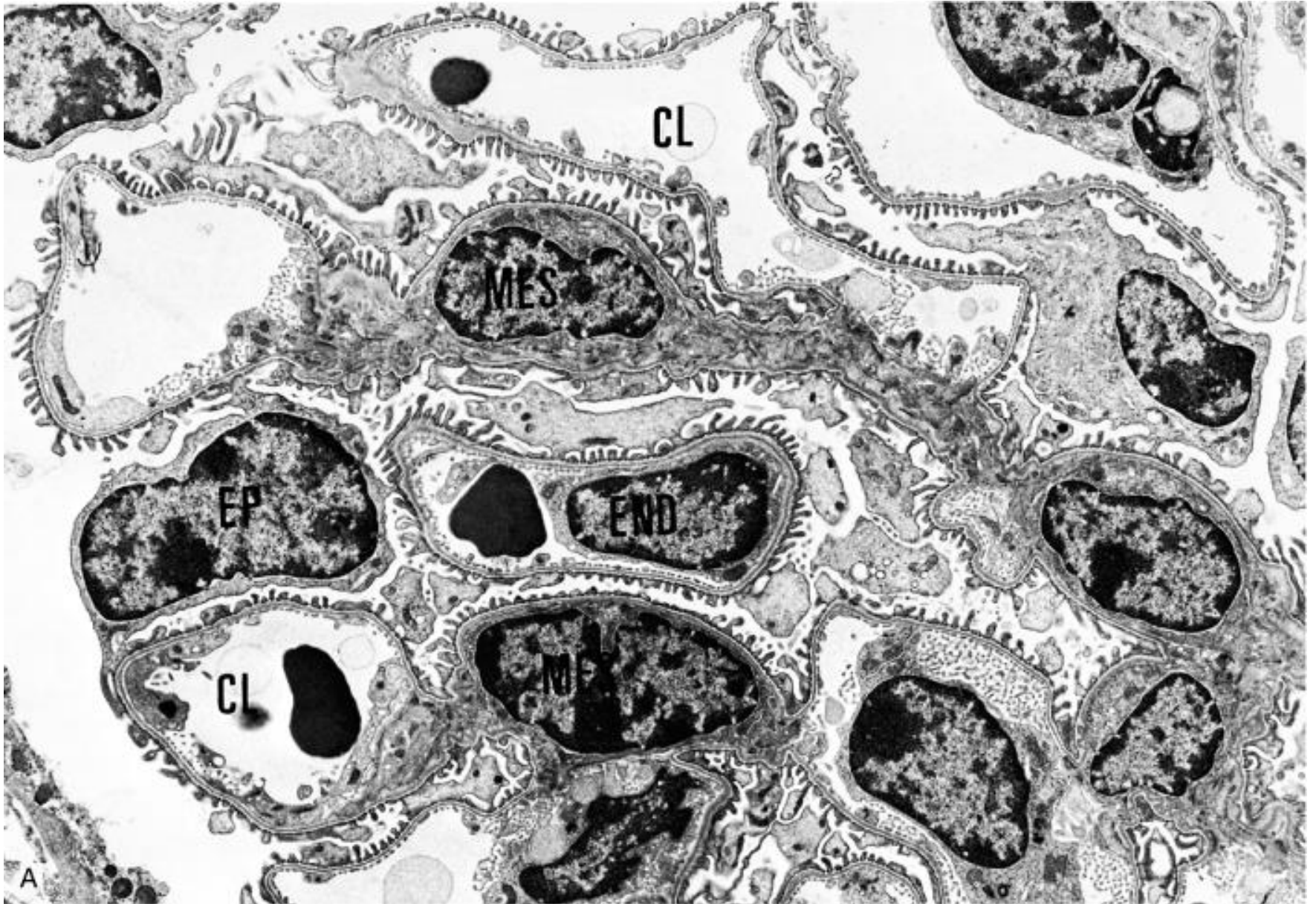




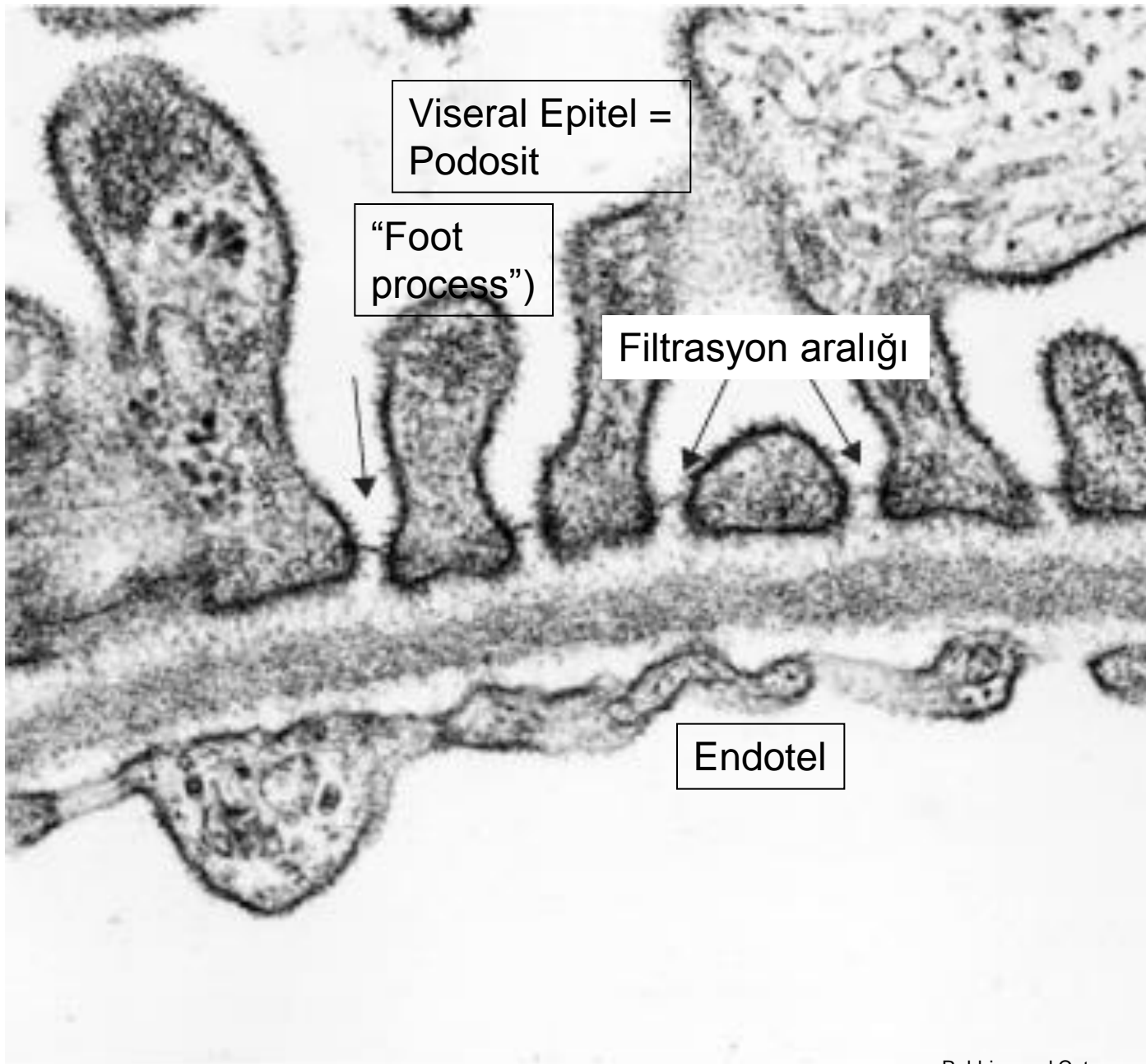
PAS



Trikrom



A

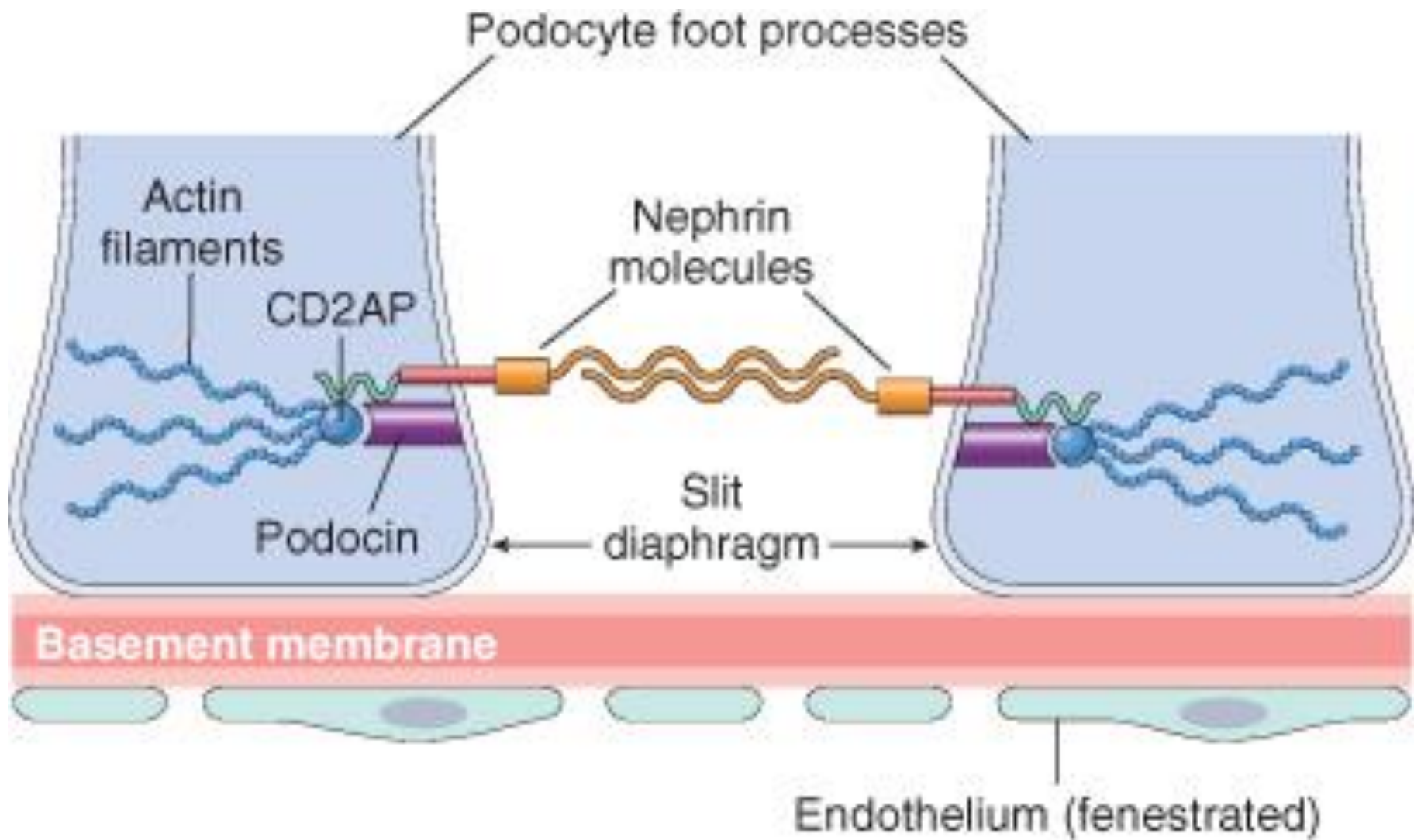


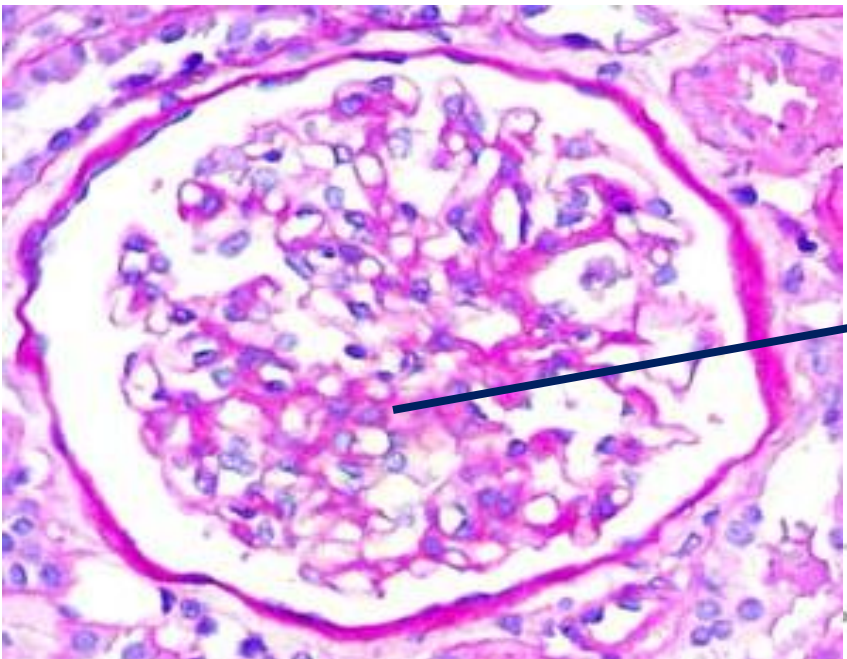
Viseral Epitel =
Podosit

“Foot
process”)

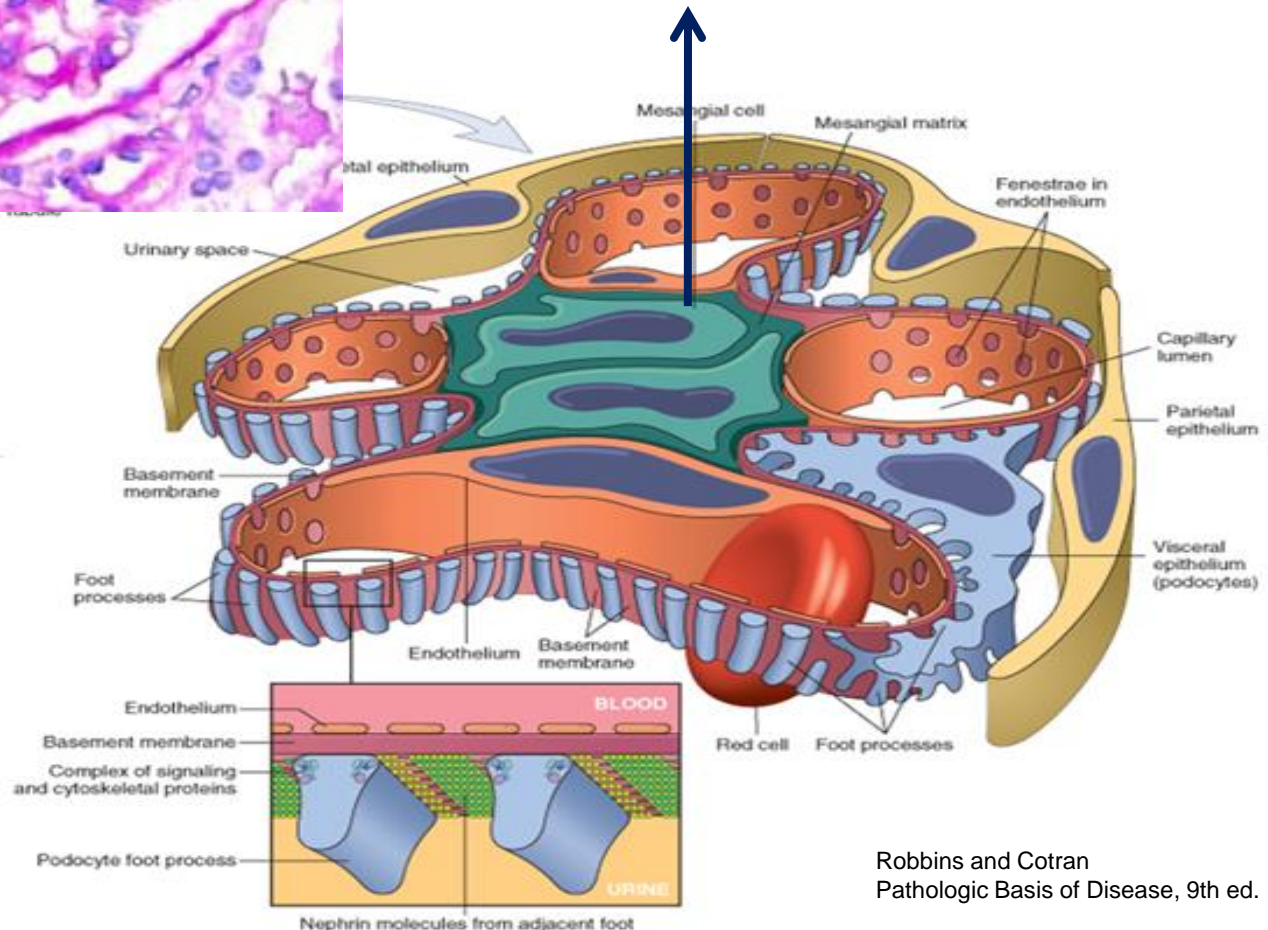
Filtrasyon aralığı

Endotel





Mezangial hücre
 •Kontraksiyon
 •Fagositoz
 •Proliferasyon
Mezangial matriks



Glomerülonefritler

- **PRİMER GN:**
Böbrek tek ya da asıl tutulan organdır
- **SEKONDER GN:**
Diğer hastalıkların seyrinde böbrek tutulumu olur

Primer Glomerulonefritler

- Akut diffüz proliferatif glomerulonefrit
 - Poststreptokokkal
 - Non-poststreptokokkal
- Hızlı ilerleyen (“Rapidly progressive”)/kresentik glomerulonefrit
- Membranöz glomerulopati
- Minimal değişiklik hastalığı (“Minimal change disease”)
- Fokal segmental glomeruloskleroz
- Membranoproliferatif glomerulonefrit
- IgA nefropati
- Kronik glomerulonefrit

Sekonder Glomerülonefritler

Sistemik Hastalıklar:

- Sistemik Lupus Eritematozus
- Diabetes Mellitus
- Amiloidoz
- Goodpasture Sendromu
- Mikroskopik poliarteritis/polianjitis
- Wegener Granulomatosis
- Henoch-Schönlein purpura
- Bakterial endokardit

Hereditör Hastalıklar

- Alport sendromu
- İnce bazal membran hastalığı
- Fabry hastalığı

Glomeruler Hasar Patogenezi

- İmmün mekanizmalar !!!
- Bilinmeyen

Glomeruler Hasarın İmmün Mekanizmaları

- **Antikor-aracılı hasar**
 - İn situ immün kompleks depozisyonu
 - Dolaşan immün kompleks depozisyonu
- **Hücre sel (“Cell-Mediated”) immün hasar**
- **Alternatif kompleman aktivasyonu**

Glomeruler Hasarın İmmün Mekanizmaları

- **Antikor-aracılı hasar**

- 1. In Situ İmmün Kompleks Depolanması***

Sabit (“Fixed”) intrinsek doku antijenleri

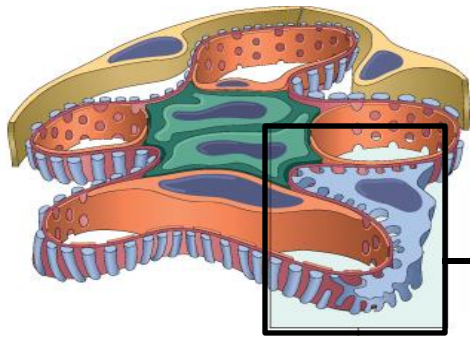
- Collagen tip IV antijenin NC1 domaini (anti-GBM nefriti)
- Heymann antijen (membranöz glomerulopati)
- Mezangial antijenler

İmlante (“Planted”) antijenler

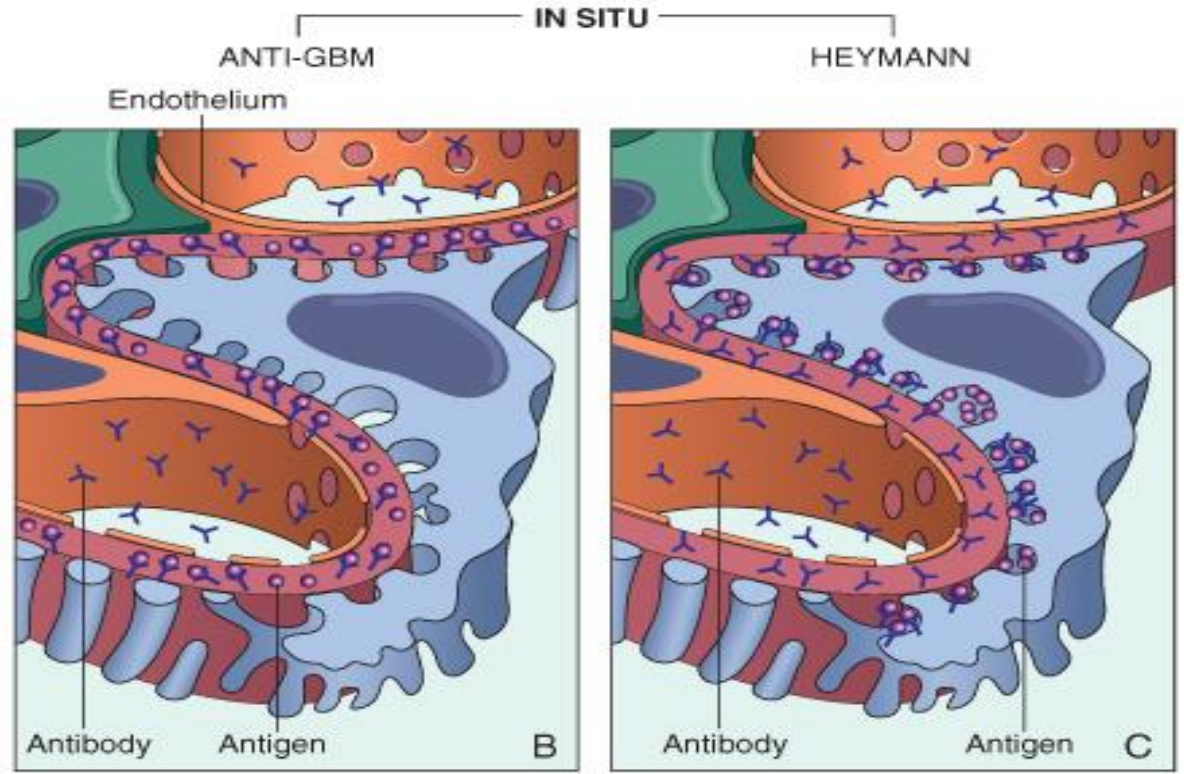
- Eksojen (infeksiyöz ajanlar, ilaçlar)
- Endojen (DNA, nukleer proteinler, immunoglobulinler, immün kompleksler, IgA)

- 2. Dolaşan İmmün Kompleks Depolanması***

- Endojen antijenler (DNA, tumor antijenleri)
- Eksojen antijenler (infeksiyöz ürünler)



Robbins and Cotran
Pathologic Basis of Disease, 9th ed.

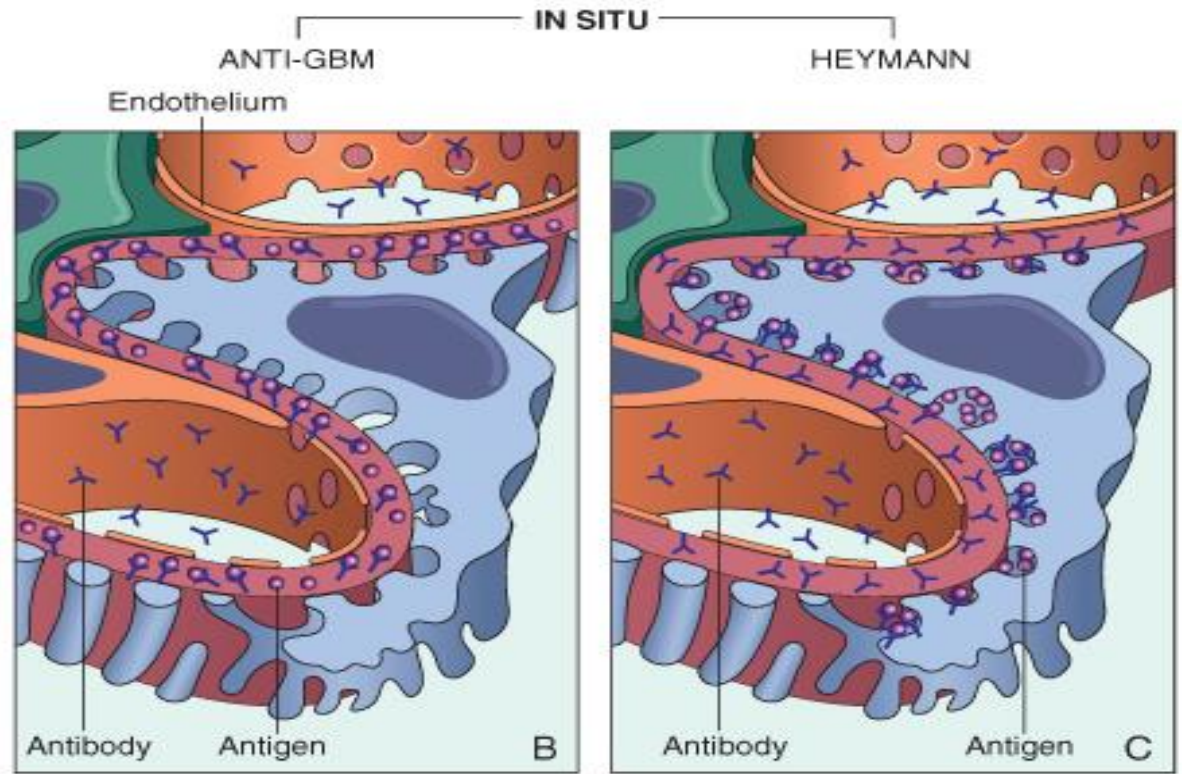
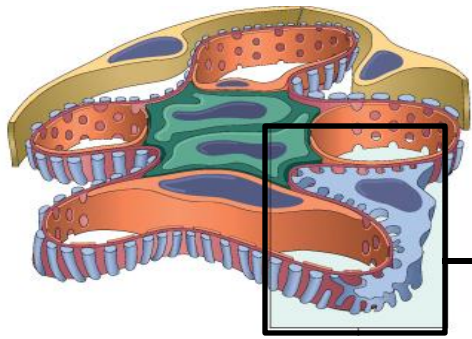


GOODPASTURE SENDROMU

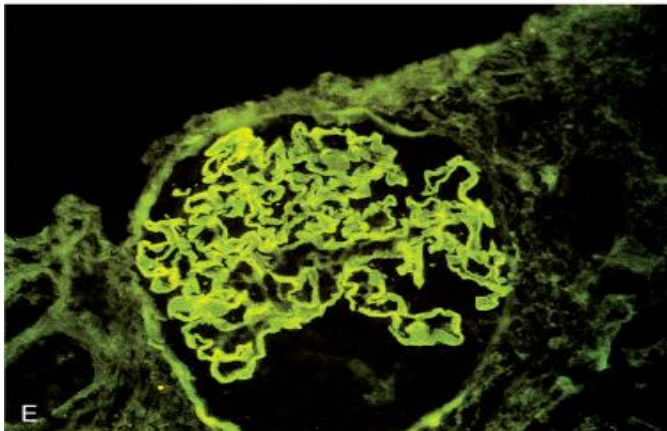
- GBM'nin normal komponentine karşı antikor gelişimi
→ **Kollagen tip IV'ün $\alpha 3$ zincirinin non-kollajenöz domaini (NC1)**
- Diğer bazal membranlarla (alveol) çapraz reaksiyon → Akciğer lezyonları görülür

MEMBRANÖZ GLOMERÜLOPATİ

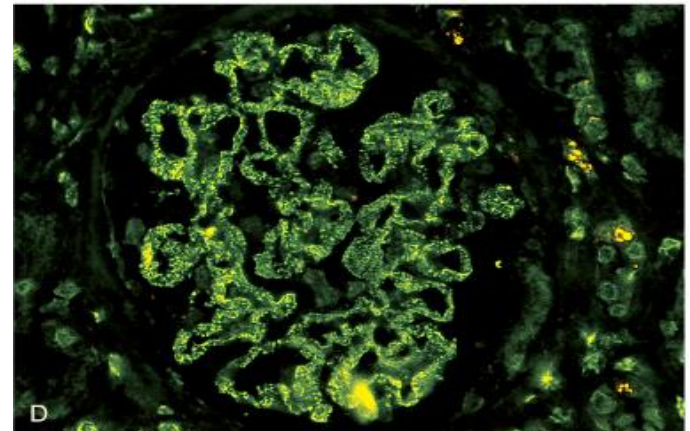
- Deneysel bir model
- Sıçanlarda visseral epitel hücresi bazal yüzeyindeki antijen (megalin) kompleksine karşı antikor gelişimi
- İnsanda → **Fosfolipaz A2 reseptör**

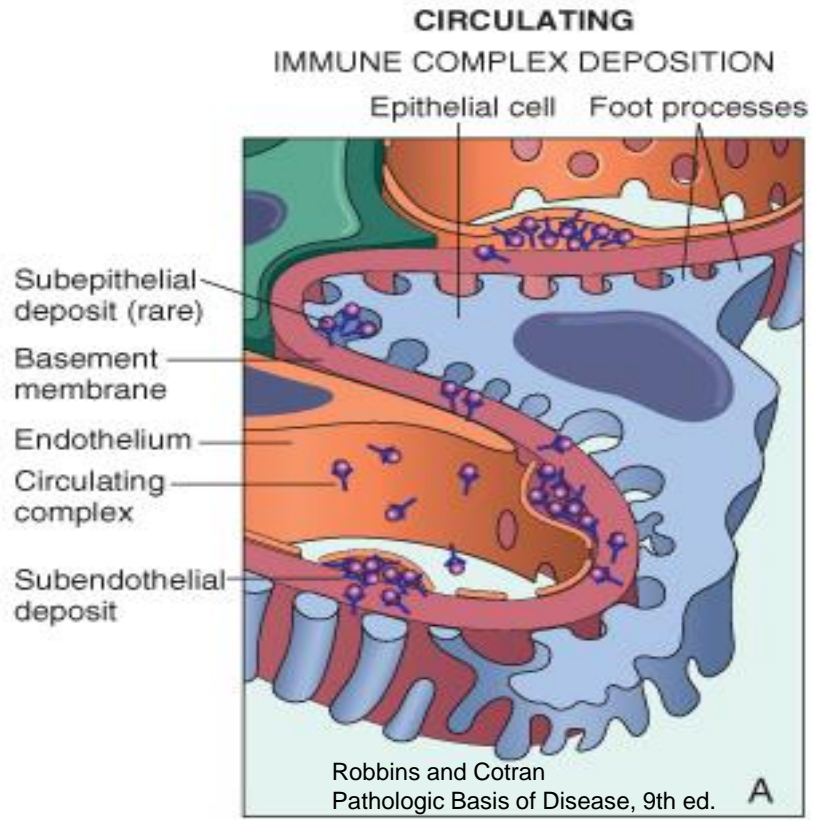
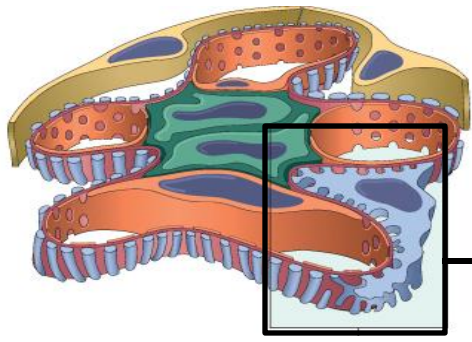


GOODPASTURE SENDROMU



MEMBRANÖZ GLOMERÜLOPATİ





- Dolaşımdaki antijen+antikor kompleksleri glomerülde tutulur ve birikir
- İmmünolojik spesifite nedeniyle değil fizikokimyasal özellikleri ve glomerüldeki hemodinamik faktörlerle burada birikirler
- Antijen endojen olabileceği gibi (SLE) eksojen (enfeksiyon-APSGN) de olabilir
- Antijen kısa ömürlü ve az ise hastalık tablosu düzelebilir (APSGN)
- Antijenik uyarı devam ediyor ise immün kompleks oluşumu ve depolanması sürer (SLE, viral hepatit)

Antijen+Antikor Kompleksinin Glomerüldeki Lokalizasyonu

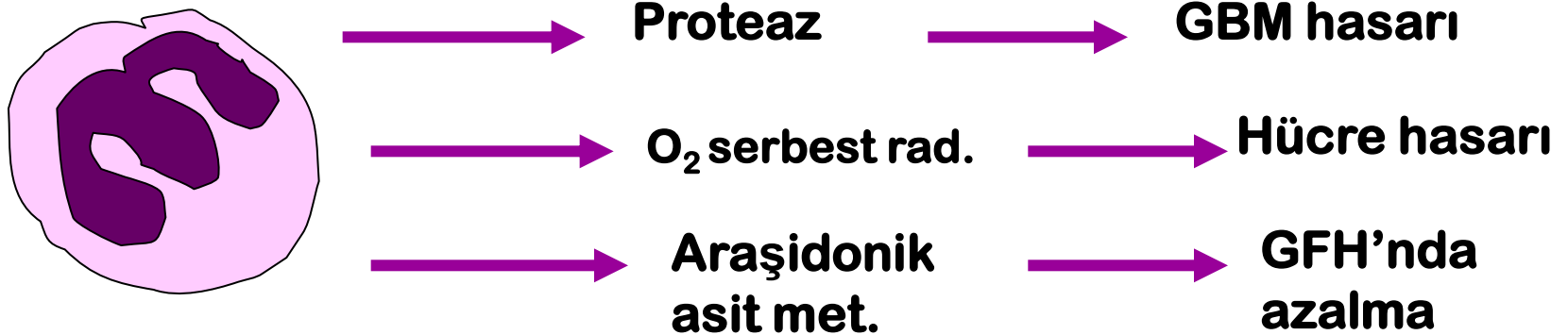
- **Moleküler yük ve boyut**
 - Katyonik immunojenler GBM'ı geçerler → subepitelyal
 - Anyonik immunojenler GBM'dan uzaklaşırlar (nonnefritojenik)
 - subendotelyal/mezangial
 - Nötral immunojenler → mezangial

 - Büyük kompleksler MPS tarafından temizlenir (nonnefritojenik)
- **Glomerüler hemodinamik değişiklikler**
- **Mezangial fonksiyon**
- **GBM integritesi**

Glomerüler hasarın mediatörleri

Hücreyel mediatörler

- Nötrofil ve monositler kompleman aktivasyonu sonucu glomerülü infiltre ederler ve kemotaktik ajanlar salınır



Hücresel mediatörler

- **Makrofaj, T lenfosit, NK hücreleri**
→ glomerülü infiltre ederek birçok biyolojik aktif mediatör salgırlar
- **Trombositler**
→ Eicosanoid ve büyüme faktörleri salgılayarak glomerülonefritin gelişimine katkıda bulunurlar
- **Glomerüler hücreler**
→ özellikle **mezangial hücreler**, reaktif O₂ türevlerinden, sitokin, büyüme faktörü, NO ve endoteline dek değişen birçok mediatör salınımı için uyarılırlar

“Soluble” mediatörler

- **Kemotaktik kompleman komponentleri**
 - lökosit akışından sorumludur
 - C5b-C9-membran atak kompleksi oluşumuna yol açar
- C5b-C9** → hücre lizisi yapar ve mezangial hücreleri oksidan, proteaz ve diğer mediatörlerin salınımı için uyarır

“Soluble” mediatörler

- Eicosanoidler, NO, anjiotensin ve endotelin
→ hemodinamik değişikliklerden sorumlu
- Sitokinler
→ özellikle IL-1 ve TNF lökosit adhezyonunu sağlarlar
- Kemokinler
→ MCP-1 ve RANTES monosit ve lenfosit akışını sağlar

“Soluble” mediatörler

- **Büyüme faktörleri**
 - PDGF; mezangial hücre proliferasyonunu sağlar
 - TGF- β ve FGF; Ekstraselüler matriks depolanması, hyalinizasyon ve kapiller permeabiliteden sorumludur
- **Koagulasyon sistemi**
 - Makrofajlar; prokoagulan aktivite ile fibrin depolanması sağlanır. PAI-1 fibrin ve matiks proteinlerinin degradasyonunu engelleyerek tromboz ve fibrozise yol açar

Klinik Prezantasyon

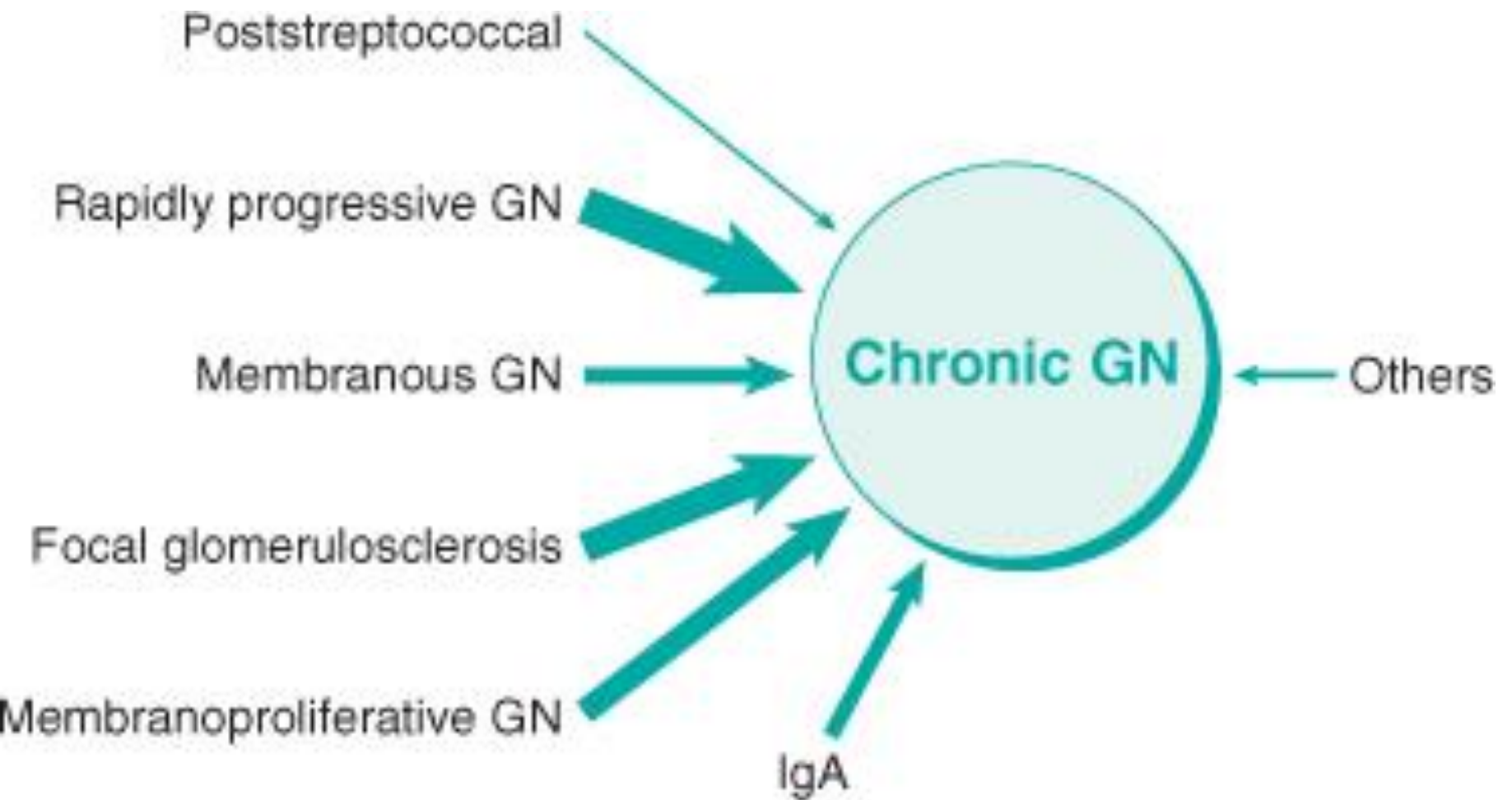
- **Nefritik sendrom**
(hematüri, azotemi, oligüri, ödem, HT)
- **Hızlı ilerleyen (“Rapidly progressive”) GN (Akut nefrit, Akut böbrek yetmezliği)**
- **Nefrotik sendrom**
(>3.5g/gün proteinüri, hipoalbuminemi, hiperlipidemi, lipidüri)
- **Kronik böbrek yetmezliği**
(azotemi/üremi)
- **İzole üriner anomaliler**
(hematüri/ subnefrotik proteinüri)

Klinik Prezantasyon	
NEFROTİK SENDROM	Membranöz Nefropati
	Fokal Segmental Gomerüloskleroz (FSGS)
	Minimal Değişiklik Hastalığı
	Membranoproliferatif Glomerülonefrit (MPGN)
NEFRİTİK SENDROM	Postinfeksiyöz Glomerülonefrit

Klinik Prezantasyon	
NEFROTİK SENDROM	Membranöz Nefropati
	Fokal Segmental Gomerüloskleroz (FSGS)
	Minimal Değişiklik Hastalığı
	Membranoproliferatif Glomerülonefrit (MPGN)
NEFRİTİK SENDROM	Postinfeksiyöz Glomerülonefrit

Hastalık	Klinik Prezantasyon	Patogenez
Poststreptokokkal glomerulonefritis	Akut nefrit	Antikor aracılı; dolaşan/ "planted" antijen
Goodpasture Sendromu	"Rapidly progressive glomerulonephritis"	Anti-GBM COL4- A3 antijen
Idiopatik RPGN	"Rapidly progressive glomerulonephritis"	Anti-GBM antikorlu Immun kompleks ANCA-assosiyе
Membranöz glomerulopati	Nefrotik sendrom	In situ antikor-aracılı
"Minimal change Disease"	Nefrotik sendrom	Bilinmiyor, glomeruler polianyon kaybı; podosit hasarı

Hastalık	Klinik Prezantasyon	Patogenez
Focal segmental glomerulosklerozis	Nefrotik sendrom; non-nefrotik proteinuri	Bilinmiyor, Ablasyon nefropati, Plazma faktor(?); podosit hasarı
Membranoproliferatif glomerulonefritis (MPGN) Tip I	Nefrotik sendrom	(I) Immün kompleks
C3 Glomerülopati	Hematuri Kronik renal yetmezlik	Alternatif kompleman arayolu
IgA nefropati	Rekürren hematuri/ proteinuri	Bilinmiyor
Kronik glomerulonefritis	Kronik renal yetmezlik	Değişken



Kronik Glomerülonefrit

