

T. C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

BEHÇETLİ HASTALARDA
GLOMERÜLOPATİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ali YALÇINDAĞ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Osman ÇAĞLAYAN

KIRIKKALE

2008

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Biyokimya Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:

03/03/2008

Prof. Dr. Murat KAÇMAZ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Biyokimya AD Başkanı

Prof. Dr. Osman ÇAĞLAYAN

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Biyokimya AD

Doç. Dr. Üçler KISA

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Biyokimya AD

Doç.Dr. Hakan BOYUNAĞA

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Biyokimya AD

Prof. Dr. J. Sedef GÖÇMEN

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mikrobiyoloji AD

TEŞEKKÜR

İhtisas sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde ve tezimin hazırlanmasında büyük ilgi ve desteklerini gördüğüm sevgili hocalarım; Prof. Dr.Osman Çağlayan, Prof. Dr. Murat Kaçmaz, Doç. Dr. Üçler Kısa ve Doç. Dr. Hakan Boyunağa'ya teşekkür ederim.

Ayrıca tez oluşum sürecinde yardım ve desteklerini esirgemeyen Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D. Uvea Birimine, başta Prof. Dr. Özden Özdemir olmak üzere teşekkür ederim.

Değerli meslektaşlarım Dr. Hayrunnisa Sezikli'ye, Dr. Hüseyin Kurku' ya, Dr. Özlem Doğan'a ve Dr. Arkut İ. Demet'e teşekkür ederim.

Tezimin basımında gösterdiği özenden dolayı M. Hakan Akkoç' a da ayrıca teşekkür ederim.

Ve de sevgili eşim Nilüfer Yalçındağ'a sonsuz teşekkürler.

Dr. Ali Yalçındağ

ÖZET

YALÇINDAĞ A. Behçetli hastalarda glomerülopatinin değerlendirilmesi. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2008

Behçet hastalığı kronik, nökslerle seyreden, multisistemik, idyopatik ve spesifik tedavisi olmayan bir hastalıktır. Behçet hastalığının etiopatogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Muhtemelen genetik, immün, inflamatuvar mediyatörler, ısı-şok proteinleri, oksidatif stres, lipid peroksidasyonu, enfeksiyöz etkenler ve çevresel faktörlerin kombine etkisi sonucu gelişmektedir. Dolaşımdaki artmış immünkompleksler, komplemanlar, akut faz proteinleri, bozulmuş lenfosit kemotaksisi, artmış B hücre stimülasyonu da hastalıkla ilişkilidir.

Behçet hastalığında birçok sistem etkilenmektedir. Bu multisistem hastalıkta böbrekler de, glomerülonefrit dahil değişik derecelerde etkilenmektedir. Ancak literatürde, Behçet hastalarında glomerüler hasarın erken bir göstergesi olan mikroalbuminüri taramasının yapıldığına dair bir bilgi bulunmamaktadır.

Amaç: Behçette böbrek tutulumu çeşitli çalışmalarda çok farklı oranlarda verilmiş. Belirgin renal hasarlı vakalar yayınlanmıştır. Glomerüler hasarın erken bir göstergesi olan mikroalbumin düzeyinden yararlanarak renal tutulumun varlığı ve erken belirlenmesi amaçlanmıştır.

Hipotez: Behçet hastalığında glomerüler hasara bağlı albuminüri görülür.

Behçet hastalığı tanısı almış 122 hasta ve 40 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 162 kişi çalışmaya alındı. Hastalarda ve kontrol grubunda spot idrarda kreatinin ve mikroalbumin düzeyi ölçüldü. Hasta grubunun serum CRP düzeyleri de ölçüldü. Spot idrarda ölçülen mikroalbumin/kreatinin oranları kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldı, hastalık parametreleriyle ilişkisi incelendi.

Hasta grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksek mikroalbumin/kreatinin oranı saptadık ($p=0.017$). Behçet hastalığına ait klinik bulgular içinde sadece genital tutulumla, mikroalbumin/kreatinin oranı arasında anlamlı bir ilişki bulduk ($p=0.000$).

Sonuç olarak Behçet hastalığında renal tutulum vardır. Bu, mikroalbumin düzeyi ile saptanıp takip edilebilir.

Hasta grubunun mikroalbümin/kreatinin oranının takibiyle glomerüler değişikliklerin seyri hakkında daha net fikir sahibi olunabileceği düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: Behçet hastalığı, glomerülopati, proteinüri, mikroalbümin/kreatinin oranı.

SUMMARY

YALÇINDAĞ A. Evaluation of glomerulopathy in patients with Behçet's disease. Kırıkkale University Faculty of Medicine Department of Biochemistry. Thesis of Specialisation, Kırıkkale, 2008

Behçet's disease is a chronic, relapsing, multisystemic and idiopathic disorder with no specific treatment. Etiopathogenesis of Behçet's disease has not been clarified, yet. It is supposed to be caused by a combined effect of genetics, immune dysregulation, inflammatory mediators, heat shock proteins, oxidative stress, lipid peroxidation, infectious agents and environmental factors. Raised levels of circulating immune complexes, complements and acute phase proteins, deteriorated lymphocyte chemotaxis, and excessive B cell stimulation are also associated with etiology of the disease.

Many systems are affected in Behçet's disease. This multisystemic disease is also associated with various degrees of kidney damage including glomerulonephritis.

Aim: Renal involvement in Behçet's disease has been reported to occur in different proportions in various studies. The cases of serious renal injury have been presented. The aim of the study was to detect the presence of renal involvement and early damage by the help of microalbumin level which is an early indicator of glomerular damage.

Hypothesis: As a consequence of renal damage due to Behçet's disease, microalbuminuria is seen in Behçet patients.

Onehundredtwentytwo patients with Behçet's disease and 40 healthy controls (a total of 162 subjects) were included in the study. Microalbumin and creatinine levels were measured in spot urine specimens of all patients and all controls. Serum CRP levels were also measured in patients group. Spot urine microalbumin/creatinine ratios were compared with the results in controls, its relation with clinical findings of the disease was investigated.

The urinary microalbumin/creatinine ratio was higher in patients than in controls ($p=0.017$). There was a significant relation only between genital ulcers and microalbumin/creatinine ratio ($p=0.000$).

In conclusion, renal involvement is seen in Behçet's disease. That can be determine and follow up with microalbumin level.

We hypothesize that the follow up of microalbumin/creatinine ratio of the patient group might provide us a clearer notion regarding glomerular changes during disease process.

Key words: Behçet's disease, glomerulopathy, proteinuria, microalbumin/creatinine ratio.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
SUMMARY	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGE VE KISALTMALAR	ix
TABLolar	x
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	
2.1. Behçet Hastalığı	3
2.2. Glomerülopati ve Proteinüri	8
GEREÇ VE YÖNTEM	
3.1. Gereçler	14
3.2. Yöntemler	15
3.3. İstatistik	16
BULGULAR	17
TARTIŞMA	20
KAYNAKLAR	26

SİMGE VE KISALTMALAR

CRP	C -reaktif protein
RF	Romatoid Faktör
ANA	Anti Nükleer Antikor
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
IL	İnterlökin
GKD	Glomerüler Kapiller Duvar
GBM	Glomerüler Bazal Membran
PTH	Parathormon
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
NF-KB	Nükleer Faktör Kappa B
MCP	Monosit Kemoatraktan Protein
IGF	İnsülin Growth Faktör
AEH	Albümin Ekskresyon Hızı

TABLÖLAR

Tablo 4.1. Hasta-kontrol yaş ve cinsiyet dağılımı	17
Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunda mikroalbümin, kreatinin değeri , mikroalbümin/kreatinin oranları ve hasta CRP değerleri	18

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı, kronik, nükslerle seyreden, multisistemik, idyopatik ve özgün tedavisi olmayan bir hastalıktır. Behçet hastalığı olarak tanımlanmasına rağmen; batıda hastalık seyrinin daha hafif olması ve bilinmeyen patogenezi, tarama amaçlı laboratuvar bulgusunun yokluğu, prevalans ve insidanstaki değişkenlik nedeniyle Behçet sendromu olarak da isimlendirilir. Günümüzde hastalığın her organ ve dokuyu etkileyebilen karmaşık bir bozukluk olduğu düşünülmektedir (1,2).

Behçet hastalığı tanısı klinik olarak konmaktadır. Klinik kriterler görülme sıklığına göre iki gruptur. Oral aftlar, deri lezyonları, genital ülserler, oküler inflamatuvar hastalık major kriterleri oluştururken; artrit, barsak ülserleri, vasküler hastalık, nöropsikiyatrik semptomlar minör kriterleri oluşturmaktadır. Daha nadir olarak epididimit, böbrek tutulumu ve akciğer-plevra bulguları da gözlenmektedir (1).

Behçet hastalığında böbrek tutulumu seyrekdir. Patolojik olarak incelendiğinde böbrek tutulumunun renal arter tıkanması, renal arter anevrizmaları, renal arter stenozu, renal ven trombozu, glomerülonefrit veya amiloidoza bağlı olarak geliştiği görülür. Özetle renal tutulum minimal değişiklik hastalığından, hızlı ilerleyici glomerülonefrite kadar değişebilir. Nadir görülen diğer bulgular epididimit, steril üretrit ve AA tipi amiloidozdur (3).

Normalde idrarla günlük protein atılımı 150 mg'ın altındadır. Bu değer üzerindeki protein atılımı altta yatan böbrek hasarının önemli bir göstergesidir. Protein atılımının değerlendirilmesi için sık olarak kullanılan yöntem 24 saatlik idrarda protein ölçümüdür. Son yıllarda bu yönteme alternatif olarak spot idrarda total protein/ kreatinin oranının hesaplanması gündemdedir. Bu oran 1,73 m² vücut alanına sahip bireyde yaklaşık günlük protein atılımının bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Proteinüriler; glomerüller, tübüler ve aşırı akım proteinürileri olmak üzere 3 başlık altında toplanabilir.

Bunlardan inatçı proteinürilerin en sık sebebi glomerüler proteinüridir. Albümin gibi makromoleküllerin glomerül duvarından normalden fazla filtre edilmesi ile oluşur (4-6).

Çalışmamızın amacı, Behçet hastalığında glomerüler hasarın erken bir göstergesi olan mikroalbuminüri varlığını tesbit etmektir. Böylece belirgin bir klinik patoloji olmaksızın hastalığın glomerülopatiye neden olup olmadığı anlaşılacaktır. Ayrıca glomerülopatinin diğer hastalık parametreleriyle ilişkisi incelenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Behçet hastalığı

Behçet hastalığı etyolojisi bilinmeyen, oral ve genital aftlar, artrit, cilt lezyonları, göz lezyonları ile kendini gösteren; gastrointestinal sistem ve merkezi sinir sistemini tutabilen multisistem bir hastalıktır (1, 2). Hastalığa özgü laboratuvar bulgusu yoktur ve hastalık tanısı klinik bulgularla konur (7, 8). Hafif derecede kronik hastalık anemisi, sedimentasyon ve CRP yüksekliği saptanabilir. Krioglobulinemi, lökositoz, eozinofili görülebilir. RF ve ANA gibi otoantikörler bulunmaz.

Behçet'in multisistem bir hastalık olduğu ilk kez 1937'de tanımlanmıştır. Behçet sendromu tekrarlayıcı oral aftlara ek olarak, tekrarlayıcı genital ülserasyon, göz lezyonları, deri lezyonları ve pozitif paterji testinden en az 2 tanesinin daha bulunması ile tanı konabilen bir multisistem hastalığıdır. Bu tanım 1990 yılında Uluslararası Çalışma grubu tarafından belirlenmiş olup, günümüzde de pek çok araştırmacı tarafından kabul edilmektedir (9).

Behçet hastalığı tüm dünyada görülebilir. Ancak çeşitli coğrafik farklılıklar gözlenir (10). Hastalığın sıklığı gittikçe artmaktadır. Ortadoğu ve Asya'da özellikle Türkiye, Japonya, Kore ve Akdeniz ülkelerinde sık görülür. Kuzey Avrupa ve ABD'de oldukça nadirdir. Prevalans Avrupa'da 1/300.000, Japonya'da ise 1/10.000'dir. Ülkemizde ise 8-37/10.000 kadar sıklıkta görülür (7).

Hastalığın başlangıcı sıklıkla 20-40 yaşlar arasındadır. Çocuklukta nadir olarak rastlanır. İnfantil dönemden yaşlılığa kadar tüm yaşlarda görülebilir. Elli yaş üzerinde başlangıç da nadirdir. Erkek/kadın oranı yaklaşık eşittir, ancak erkeklerde daha şiddetli seyreder. Ailesel olguların sıklığı % 2-5 civarındadır (11-13).

Etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Etyolojisi hakkında başta Japonya olmak üzere birçok çalışmalar ve araştırmalar yapılmış ancak kesin nedeni hala

bilinememektedir (14). Viral, bakteriyel, genetik, çevresel, psikolojik, toksik ve immün faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (15, 16). HLA B51 ile ilişkili olanlarda prognoz daha kötüdür. HLA B51 birlikteliği Akdeniz ülkeleri ve Japonya'da daha fazla iken, Avrupa'da daha azdır. (1, 3).

Öncelerde yapılan immün çalışmalar oral mukoza antijenlerine karşı antikorların varlığını göstermiştir. İmmunolojik mediatörlerden tümör nekroz faktör (TNF), interlökin-1 (IL-1) ve IL-2 reseptörlerinin patogeneze rolü vardır. Hem T hücreleri hem de B hücreleri hasar görmüştür (3, 17). Periferik kanda ve etkilenen dokuda gamma ve delta T hücreleri seviyesi artmıştır. Natural killer T hücresi de patogeneze rol oynar (18).

Behçet hastalığında immünolojik değişikliklerle ilgili pek çok delil bulunmasına rağmen patogeneze rolü tam olarak açıklanamamaktadır. Ağız mukozasına karşı gelişen antikorlar, dolaşan immün kompleksler, hastalığın atakları sırasında T4/T8 oranında azalma, oral epitel hücrelere karşı mononükleer hücrelerin başlattığı antikorlara bağlı hücresel toksisite, naturel killer hücre aktivitesinde azalma bu bulgular arasında sayılabilir (13).

Temel immünolojik ispatlar; immüno-regülatuar disfonksiyon, dolaşan immün kompleksler ve polimorfonükleer hücre göçüdür (19). Streptokokların bazı antijenlerine karşı gecikmiş tip aşırı duyarlılık testi yapıldığında, Behçet hastalığının sistemik atakları oluşturulabilir. Bakteriyel antijenler içeren intradermal deri testi uygulanan Behçetliler streptokokus pyogenes'e şiddetli (+) reaksiyon vermişler ve ertesi gün iki olguda oküler atak, iki olguda da aftöz ülser oluşmuştur. Başka bir görüşe göre streptokokus sanguis'in trombositlere selektif bağlanması vaskülit yapmaktadır (20).

Klinikte genel olarak vaskülit ve tromboza ait bulgular vardır. Cilt lezyonlarından yapılan biyopside temel lezyon immün kompleks ile ilişkili vaskülit ve perivasküler inflamasyondur (19). Oral aftların zemininde ve komşu epidermis alanlarında polimorf nüveli lökositler, fibrin ve nekrotik materyal de vardır. Otopsi materyallerinin histopatolojik incelemesinde de vaskülit bulguları gösterilmiştir (5). Genital ülserlerin histopatolojik bulguları oral ülserlerle benzerlik gösterir (21).

Oral aftlar genellikle hastalığın ilk belirtisidir. Tipik lezyon ağrılı, 1-3 cm çaplarında, sarı fibrin içeren tabanlıdır. Aftlar genellikle skar bırakmadan iyileşir, ayda bir veya birkaç kez tekrar ederler; ortalama bir hafta içinde de iyileşirler. Genellikle oral kavitenin ön 1/3'de görülür; ancak her yerde olabilir (22). Oral aftlar % 97-99 oranında bulunur (12). Olguların % 1-3'ünde ise oral aft olmaksızın Behçet hastalığı gelişir. Diğer belirtiler bulunmaksızın sadece tekrarlayan aftlarla seyretmesi de nadir değildir. Rekurren aftöz stomatitten ayırt etmek zordur ancak, çok sayıda olmaları ve sık nüks etmeleri ile ayırım yapılabilir.

Genital lezyonlar bir papül veya papülopüstül şeklinde başlayıp, zımbayla delinmiş gibi ülserler oluştururlar (7). Ağrılıdır ve oral ülserlere benzerler. Ancak daha büyük ve derindirler ayrıca sınırları düzensizdir. Lezyonlar iyileşirken sıklıkla skar bırakırlar (16). Sıklıkla erkeklerde skrotum ve peniste kadında ise labialardadır. Ancak vajinal ülserlere de rastlanabilir (8). Vulva destrüksiyonu, labium minör delinmesi ve labial perforasyon oluşabilir. Erkekteki genital ülserasyonlar ise penil amputasyonu gerektirecek kadar ciddi olabilir (23).

Behçet hastalığında morbiditenin başlıca nedeni göz tutulumudur. Göz bulguları, olguların %10'unda ilk bulgudur. Ancak oral ülserlerden sonra ortaya çıkması daha sıktır (10). Gözde en sık posterior uveit görülür. Görme bulanıklığı, episklerit, ağrı, fotofobi olabilir, hipopiyonlu iridosiklit gelişebilir. Tam körlükle sonuçlanabilir. (8). Hastalığın başlangıcında göz tutulumu tek taraflı olabilir, fakat hastaların çoğunda sonunda iki göz de tutulur. Sıklığı ve şiddeti değişkenlik gösterse de tipik olarak akut başlangıçlı tekrarlayan uveit atakları ve retinal vaskülit gelişebilir (24, 25). Seyir alevlenmeler ve remisyonlar şeklindedir. Oküler Behçet hastalığında endotel hücre aktivasyonu sonucu bir hiperkoagülabilitate durumu bildirilmiştir (26). Günümüzde sistemik immünespresif tedavi ile diğer göz komplikasyonları ve görme problemleri azaltılmıştır (27).

Eritema nodosum şeklinde deri lezyonları görülür. Diğer hastalıklardaki eritema nodosumlardan klinik ve histopatolojik olarak ayırt edilemezler. Genellikle alt ekstremitelerde yerleşirler ve akut gelişirler. Seyrek olarak yüz, ense ve gluteal bölgelerde

de yerleşebilirler. Fındık-ceviz büyüklüğünde, parlak kırmızı renkte, ağrılı lezyonlardır. Eritema nodosum kadınlarda daha sık görülür ve 10-14 gün içinde ülserleşmeden pigmentasyon bırakarak kendiliğinden iyileşirler (10).

Behçet hastalığında paterji testi pozitifdir. Bu test derinin nonspesifik hiperreaktivitesini gösterir. Ön kol derisine steril bir iğne batırılarak aranır. Reaksiyonun oluşabilmesi için iğnenin dermise girmesi gereklidir. 24 saatte belirginleşip, 48 saatte maksimum olur. Önce eritemli bir halka ile çevrili 1-2 mm'lik papül oluşur. Değişmeden kalabileceği gibi 1-5 mm'lik püstüllere dönüşebilir (7). Japon ve Türklerde % 25-75 (+)'tir. Ancak Kuzey Avrupa ve Amerika'da daha düşük oranda (+)'tir (10).

Behçet'li hastaların %50-60'ında eklem bulgularına rastlanır. Çoğunlukla hastalık başladıktan sonra ortaya çıkmakla birlikte, nadiren ilk yakınma olarak diğer bulgulara öncülük edebilir (5, 10). En sık diz, el bileği, ayak bileği ve dirsek gibi büyük eklemleri tutan noneroziv, asimetrik bir artrit olmakla birlikte romatoid artrite benzer poliartiküler tutulum da yapabilir (8).

Behçet hastalığında venler arterlerden daha sık tutulur. Tromboflebit görülme sıklığı ise % 25 kadardır ve erkeklerde daha sıktır. Genellikle bacaklarda derin ven flebiti olarak karşımıza çıkar. Özellikle bacaklardaki uzun süren tromboflebitler sonucu ülserler ve staz dermatiti gelişebilir. Vena kava inferior ve vena kava superior gibi büyük venler de tutulabilir. Bu durumda göğüs ve karında kollateral oluşumu tespit edilir. Nadiren femoral, popliteal gibi periferik arterlerde vaskülit sonucu anevrizmalar gelişebilir. Bu anevrizmaların rüptürü ölüme yol açabileceğinden, bu durumda cerrahi girişim endikasyonu doğar (8, 12). Pulmoner arter anevrizması da görülebilir. Nadir görülmekle birlikte çok kötü prognozludur (28). Behçet hastalığında vasküler endotelyal büyüme faktörü seviyeleri artmıştır ve hastalığın aktivasyon derecesi ile ilişkilidir (29). Çift taraflı pulmoner arter anevrizması olan Behçet hastalıklı bir kişide protein C ve S eksikliği bildirilmiştir (30).

Nörolojik bulgular % 10-20 olguda bulunur. Sıklıkla erken yaşta Behçet tanısı almış erkeklerde görülür. Menenjit, meningoensefalit, nörolojik defisitler, beyin sapı semptomları, kranial sinir felçleri, piramidal veya ekstrapiramidal semptomlar,

psikiyatrik semptomlar ve demans görülebilir. Periferik sinir tutulumu oldukça nadirdir. Nörolojik tutulum genellikle Behçet hastalığı tanısı konduktan beş yıl sonra veya daha geç dönemde başlar. Beyin omurilik sıvısında protein seviyesi, IgG seviyesinde artış ve pleositoz görülebilir. Nörobeçet, multiple sklerozdan ayrılmalıdır (10, 25). Nörolojik tutulum olması kötü prognoz göstergesidir, çünkü ilerleyici ve tekrarlayıcıdır (8).

Stresli hayat ve psikiyatrik problemler hem alevlenmeleri artırmakta, hem de diğer semptomların gelişimini kolaylaştırmaktadır. Otuzyededi kişi üzerinde yapılan bir çalışmaya göre remisyon sürelerini de kısalmaktadır (31).

Behçet hastalığı olanların yarısında gastrointestinal semptomlar görülür. Bu semptomlar bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare, distansiyon, konstipasyon, disfajidir (32). Bazı olgularda inflamatuvar barsak hastalığını andırır tarzda barsak bulguları görülebilir. Bu durumlarda mutlaka ülseratif kolit ve Crohn hastalığından ayırımları yapılmalıdır (8,10).

Gastrointestinal sistemde ülserler en sık terminal ileum ve çekumda yerleşir. Bu durumda ağrı ve melena en sık görülen bulgulardır. Sık perforasyonlar nedeniyle prognoz kötüdür. Gastrointestinal sistem tutulumu Türk Behçet hastalarında oldukça nadir görülür (33). Gastrointestinal sistem kanamaları Behçet hastalığındaki mortalite nedenlerinden birisidir (34).

Behçet hastalığında böbrek tutulumu seyrekdir. Literatürde diğer organ tutulumları için verildiği şekilde bir böbrek tutulum yüzdesi bildirilmemiştir. Patolojik olarak incelendiğinde böbrek tutulumunun renal arter tıkanması, renal arter anevrizmaları, renal arter stenozu, renal ven trombozu, glomerülonefrit veya amiloidoza bağlı olarak geliştiği görülür (35). Behçet hastalığında, literatürde bugüne kadar çıkmış olan böbrek tutulumlarını vaka sayısı ile incelersek; 136 toplam böbrek tutulumu bildirilmiş. Bununun 64'ü amiloidoz; 51'i glomerülonefrit; 8'i renal arter anevrizması; 2'si renal arter stenozu; 4'ü renal ven trombozu; 4'ü mikroskopik vasküler hastalık; 3'ü de interstisyel nefrit şeklinde bildirilmiştir (37). Özetle renal tutulum minimal değişiklik hastalığından hızlı ilerleyici glomerülonefrite kadar değişebilir (36,37). Nadir görülen diğer bulgular epididimit, steril üretrit, AA tipi amiloidozdur (35-37).

Kardiak bulgular da nadir görülür. Perikardit, myokard infarktüsü, mitral valv prolapsusu, sağ kalp yetmezliği de nadirdir (38).

Behçet hastalığında göğüs ve akciğer tutulumu da görülebilir. Bunun belirtileri BT ile gösterilebilir. Damar duvarı ve lümen değişiklikleri, Akciğer parankimi, perivasküler dokular, plevra ve mediastinal yapılar tutulabilir (39).

Behçet hastalığında malignite ile birliktelik oldukça nadirdir. Mesane Ca'lı bir olgu bildirilmiştir. Bu olguya sistoproktektomi yapılmış ve 6 ay sonra ölmüştür (40).

Behçet hastalığı, nöksler ve remisyonlarla seyreden bir tablodur. Nökslerin de remisyonların da süresi önceden kestirilemez. Gençlerde ve erkeklerde daha ağır seyirlidir. İleri yaşlarda remisyonlar uzar, nöksün şiddeti de azalır. İki dekat öncesine kadar prognoz daha da iyileştiği ve iyileşmeye devam ettiği belirtilmektedir (41, 42).

Etyolojisi bilinmediğinden spesifik bir tedavisi yoktur. Tedavide kortikosteroid, kolşisin, immünesupresif ajanlar, siklosporin A, levamizol ve fibrinolitik ajanlar gibi değişik ilaçlar denenmiş, ancak bu tedavilerden birbiri ile uyumsuz sonuçlar elde edilmiştir (33).

2.2.Glomerülopati ve proteinüri

Fizyolojik şartlarda idrarla günlük protein atılımı 150 mg'ın altındadır. Bunun çoğunu henle kulpunun çıkan kalın kolunda üretilen Tamm-Horsfall mukoproteini oluşturmaktadır (43). Bu değer üzerindeki protein atılımı proteinüri olarak adlandırılır. Glomerüler kapiller duvar (GKD) yüksek ultrafiltrasyon kapasitesine sahip bir membrandır, buradan protein geçişinin engellenmesi ancak kısmen anlaşılabilmiştir. Bu membran küçük moleküllere ve suya oldukça geçirgen iken daha büyük moleküllerin geçişine karşı önemli bir engel oluşturmaktadır. GKD 3 katmandan oluşmaktadır:

1. Vasküler endotelial hücreler,
2. Glomerüler bazal membran,
3. Epitelial hücreler.

Bu katmanlardan moleküllerin geçişi büyüklüklerine, yüklerine ve konfigürasyonlarına göre değişiklik göstermektedir. Makromoleküllerin GKD'dan filtre olması glomerüler bariyerin iki özelliğine göre belirlenmektedir.

a-Büyüklik seçici özellik: Herhangi bir molekülün glomerüler kapiller duvardan filtre olması molekülün büyüklüğü ile ters orantılıdır. Büyüklik seçici bariyere endotel hücrelerinin katkısı yoktur. Endotel hücrelerinin arasında bulunan 375-400 Å büyüklüğündeki pencereler kanın şekilli elemanlarının geçişini engeller ancak makromoleküllerin filtrasyonuna engel olamazlar. Glomerüler bazal membranda (GBM) ortalama çapları 40-45 Å olan fonksiyonel porlar ve çok az oranında da büyük porlar mevcuttur. Glomerüler Bazal Membran büyüklik seçici bariyerin majör kısmını oluşturmasına karşın son yıllarda yapılan çalışmalar epitel hücrelerinin ayaklı çıkıntılarının arasını kapatan ve slit diyafram adı verilen ince membran üzerinde yoğunlaşmaktadır. Glomerüler bazal membranı geçen makromoleküllerin idrara geçemeyip slit diyaframın altında birikmeleri, invitro çalışmalarda izole GBM'nin intakt glomerüle göre makromoleküllere daha geçirgen olması ve slit diyaframın yapısını oluşturan nephrin molekülündeki mutasyonun nefrotik sendroma yol açtığına gösterilmesi bu yapının patogenezdaki önemine dikkati çekmektedir.

b-Yük seçici özellik: Endotelial hücreler ve GKD, bünyelerinde bulunan heparan sülfat proteoglikanları nedeniyle negatif yük taşırlar. Glomerüler epitelial hücreler ve ayaklı çıkıntılarının yüzeyleri de negatif yüklü sialoproteinler ile kaplıdır. Bu nedenle negatif yüklü moleküllerin geçişi sınırlanmaktadır. Dolaşımdaki makromoleküllerin büyük kısmı fizyolojik pH'da anyonik özellik taşımaktadırlar. Bu ise albumin gibi büyük anyonların geçişine engel olmaktadır (44).

Proteinlerin reabsorbsiyonu: Son yıllarda yapılan çalışmalar glomerülden filtre olan albumin miktarının eskiden kabul edildiğinden daha fazla olduğunu göstermiştir. Albuminin proksimal tubulusta iki protein reseptörüne bağlandığı (megalin ve cubilin) ve reseptör aracılı endositoz ile geri emildiği gösterilmiştir. 20 kD'ın altında olan ve serbestçe filtre olan proteinler özellikle proksimal tubulde reabsorbe, sonra da katabolize edilmektedirler. Böbrek, düşük molekül ağırlıklı proteinlerin, peptidlerin, hormonların

(PTH, insülin gibi), Ig parçacıklarının (hafif zincir, β 2 mikrolobulin) ve çeşitli enzimlerin (lizozom, amilaz gibi) katabolize edildiği primer organdır. Bu proteinler tubullerin reabsorbsiyon ve metabolize etme kapasitesini aşacak şekilde filtre olursa, o zaman idrardaki miktarları patolojik düzeylere çıkar.

Glomerüler hastalıkların bir çoğunda proteinüri glomerüler bariyerdeki yapısal bozukluğa ve büyük porların sayısının artmasına bağlıdır. Yük seçiciliğindeki kısmi kayıp da buna katkıda bulunur. Bunun en önemli istisnası, primer olarak yük seçiciliğinin kaybolduğu minimal değişiklik hastalığıdır (44).

İdrarla günlük protein atılımının 150 mg'ın üzerinde olması genel olarak altta yatan böbrek hasarının önemli bir göstergesidir. İdrarda protein atılımının normal sınırlarda olup olmadığının değerlendirilmesi için yaygın olarak kullanılan yöntem 24 saatlik idrarda protein ölçümüdür. Son dönemde ise bu yönteme alternatif olarak spot idrarda kreatinin ve total protein oranının hesaplanması gündeme gelmiştir. Bu oran 1,73 m² vücut alanına sahip bir bireyde günlük protein atılımının yaklaşık bir göstergesi olabilmektedir. Bu yöntemde elde edilen oran rakamsal olarak günlük protein atılımına denk gelmektedir (Örn: İdrarda total protein/kreatinin oranının 4,9 saptanması, günlük protein atılımının 4,9 g/1,73 m² olduğunu gösterir) (45). Bu yöntemin sağlıklı sonuçlar vermeyeceği durumlar da mevcuttur. İdrarla atılan kreatinin miktarının beklenden farklı olduğu durumlar bunlardan biridir. Örneğin kas kitlesi yüksek ve buna bağlı olarak idrarla atılan kreatinin miktarı fazla olan bireyde protein atılımı az görülürken, tersine kaşektik bireyde mevcuttan daha fazla protein atılımı hesaplanacaktır. Yine bu yöntemle iyi huylu proteinüri durumları (ortostatik proteinüri gibi) tanımak mümkün değildir. Bu yöntemin diabetik nefropatili hastalarda uygulanması halinde de yanlış sonuçlar alınmaktadır.

Proteinüri, klinikte karşımıza iki şekilde çıkabilir.

1. Geçici proteinüri: En sık rastlanan proteinüri şeklidir. Kadınların %7'sinde, erkeklerin ise %5'inde ortaya çıkabilir. Egzersiz, ateş gibi stres yaratan faktörler geçici olarak artmış protein atılımına yol açabilirler. Mekanizmasında norepinefrin ya da angiotensin-II artışına bağlı ortaya çıkan geçirgenlik değişikliğinin rol oynadığı

düşünülmektedir (46). Egzersize bağlı proteinüri 1,5 mgr/dak'ya kadar ulaşabilir (47). Hem düşük hem de yüksek molekül ağırlıklı proteinlerin atılımının artması, tübüler ve glomerüler patolojinin bir arada olduğunu düşündürmektedir. Geçici proteinüri; fizyolojik (ateş vb. etkenlere yanıt olarak), intermitant (arasında normal dönemler olan ataklar halinde) ya da ortostatik (ayakta iken proteinürinin mevcut olduğu ancak yatar pozisyonda kaybolduğu tip) olabilir.

2. İnataç (sebat eden) proteinüri: Bu durum genel olarak altta yatan sistemik ya da böbreğe yerleşik bir hastalığın varlığında ortaya çıkmaktadır. Örneğin konjestif kalp yetmezliğinde, artmış angiotensin II ve norepinefrine bağlı geçirgenlik artışı ve proteinüri olabilir (48). Glomerüler hastalıklarda ise primer (fokal glomerüloskleroz, membranöz nefropati vb) ya da sekonder (diabetes mellitus, sistemik hipertansiyon vb) tutulumla bağlı olarak gelişebilir. Hastaya sebat eden proteinüri tanısı koyan hekim, ilk aşamada göreceli olarak zararsız sebeplerin (ortostatik proteinüri), en sık rastlanan sebeplerin (diabetes mellitus) ve daha nadir rastlansa da ciddi seyirli ve nefroloji konsültasyonu yapılması gereken sebeplerin ayırıcı tanısını yapabilmelidir.

Proteinüri tipleri:

Proteinüri, oluşma mekanizmasına göre temel olarak üç başlık altında toplanır: Glomerüler, tübüler ve overflow proteinüri. Bu üç tipten sadece ilki, yani glomerüler proteinüri (albuminüri) idrar çubukları kullanılarak tanınabilir. Diğer iki grupta idrarla kaybedilen proteinler bu tanı yöntemi ile tanınmamaktadır. Klinikte karşılaşılan inataç proteinürinin en sık sebebi de glomerüler proteinürüdür.

a. Glomerüler proteinüri: Bu durum makromoleküllerin (albumin) glomerüler duvardan normalden fazla filtre edilmesi ile ortaya çıkar. İyi huylu sebepleri olsa da (ortostatik proteinüri, egzersize bağlı proteinüri) daha ciddi sebeplere de (diabetes mellitus ve diğer glomerüler hastalıklar) bağlı olabilir. İyi huylu sebeplere bağlı olarak ortaya çıkan proteinüri genel olarak 1-2 g/gün'ü geçmez. Hastada glomerüler bir hastalık düşündüren idrar bulguları; hematüri, eritrosit silendirleri, lipidüri ve zaman zaman nefrotik sınırlara varan proteinürüdür. Glomerüler hasar yapan çok sayıda hastalık vardır. Bunlar böbrek kaynaklı veya sistemik olabilirler.

b. Tübüler proteinüri: Bu durum düşük molekül ağırlıklı proteinlerin (Beta-2 mikroglobulin, aminoasitler, retinol bağlayıcı protein, immünglobulin ve hafif zincir proteinleri) atılmasıyla ortaya çıkmaktadır. Bu proteinler sağlıklı bireylerde glomerüllerden filtre edildikten sonra hemen hemen tamamen geri emilmektedirler. Ancak varolan bir tübülointerstisyel hasar bu geri emilimi bozabilmektedir. Tübülointerstisyel proteinüri zaman içerisinde, altta yatan hastalığın yarattığı nefron kaybına bağlı olarak glomerüler proteinüriye dönebilir.

c. 'Overflow' proteinüri: Bu durum, nefronun normal geri emme kapasitesini aşacak dereceden daha çok miktarda düşük molekül ağırlıklı protein üretilmesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu proteinlerin hemen hepsi immünoglobulin hafif zincir proteinleridir (multipl myelom, benign monoklonal gammapati vb).

Mikroalbüminüri: Normalde albümin idrarda günde 30 mg altında atılmaktadır. Günlük albümin atılımının 30 ile 300 mg arasında olduğu durumlar ise mikroalbüminüridir. Özellikle diabetes mellitus'lu olgularda erken dönem diabetik renal komplikasyonun göstergesidir. Burada, normal düzeyin üzerinde olan ancak idrar çubuğu ile saptanamayan bir albümin atılımı söz konusudur. Tip I diabetes mellitusta nefropatinin en erken bulgusu olduğu kabul edilmektedir. Diabetes mellitus dışında esansiyel hipertansiyonda da kardiyovasküler riske işaret ettiği kabul edilmektedir. Tip II diabetes mellitusta tanı konulur konulmaz, tip I diabetes mellitusta ise ilk tanıdan 5 yıl sonra başlamak üzere her yıl bakılması gerektiği belirtilmektedir.

Proteinüri, glomerüler bariyer yapı bozulduğunda ve büyük porlar sayıca arttığında yani ciddi glomerüler hastalıklarda ortaya çıkar. Oysa mikroalbüminüri daha glomerüler hasar henüz yeni başladığında saptanabilir. Hastalardan 24 saatlik biriktirilen idrarda günlük protein atılım hızı ve miktarı böbrek hasarı için iyi bir izlemdir. Hastaların idrar biriktirme problemi nedeniyle artık incelemeler spot idrarla tanı koymaya yönelmiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, proteinürinin yalnızca glomerüler hasarın derecesini yansıtmakla kalmadığını, bunun yanı sıra böbrek hastalıklarının birçoğunda hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğunu göstermiştir. Birçok renal hastalık için,

proteinürinin derecesi kötü bir prognostik faktördür. Aynı histolojik tanıyı alan hastalarda nefrotik düzeyde proteinürinin renal hastalığın gidişini önemli derecede olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Yapılan büyük ölçekli bir çalışmada; proteinürisi >3g/gün olan hastalarda GFR (Glomerüler filtrasyon hızı) kaybının 10ml/dk/yıl olmasına karşın proteinürisi <1g/gün olan hastalarda GFR kaybının yalnızca 3ml/dk/yıl olduğu rapor edilmiştir. Nefron kaybına karşı böbreğin adaptasyonu çeşitli hayvan modellerinde çalışılmıştır. Renal kitleden önemli bir kaybın sonrasında sağlam nefronlarda hipertrofi, afferent arterioler dirençte azalma ve glomerüler plazma akımında artış olmakta, bu ise glomerüler kapiller basıncı artırarak filtrasyon hızını artırmaktadır. Ancak bu adaptasyon mekanizmaları uzun sürede olumsuzluklara yol açmakta, glomerül membranında yapısal hasara ve porların genişlemesine neden olmaktadır. Bu süreçte Angiotensin II'nin önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Glomerül içi basıncın artması glomerüler bariyerin özellikle büyüklük seçici özelliğini bozarak proteinlerin filtrasyonuna yol açmaktadır. Son yıllarda, glomerüler kapillerden filtre olan proteinlerin intrinsik renal toksisiteye neden oldukları ve renal hasara katkıda bulunduğu gösterilmiştir. İleri sürülen bir varsayıma göre protein filtrasyonunun artmasına bağlı olarak proksimal tüplerde albuminin geri emiliminin artması, nükleer faktör kappa-B (NF-KB)'nin doza bağlı olarak aktivasyonuna neden olmaktadır. Bunun sonucunda NF-KB'ye bağlı genlerin aktive olmasıyla kemotaktik proteinler ve immüno-regulator sitokinler salınmaktadır. Buna bağlı olarak inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ve fibrojenik sitokinlerin etkisi ile interstisyel fibroblastlarda proliferasyon, matriks birikimi ve parankimde skarlaşma olduğu ileri sürülmektedir (49).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Gereçler

1. Roche Moduler P-800 otoanalizör
2. Spektrofotometre (μ Quant, Biotek İns. İnc. USA)
3. EL 50 otomatik strip yıkayıcı (Biotek İns. İnc. USA)
4. Otomatik pipet (100, 1000 μ l Hamilton, 50-300 μ l 8'li otomatik finnpipette)
5. Otomatik pipet uçları
6. Mikroalbumin ELISA kit (DRG diagnostics, USA)
7. 10 ml. Plastik boş tüp

3.2.Yöntemler

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, Uvea-Behçet Birimine 2007 yılı içinde, konsültasyon amacıyla gönderilen Behçet hastalığı tanısı almış hastaların idrar örnekleri biriktirildi.

Çalışmaya 62 erkek, 60 kadın; toplam 122 Behçet hastası ile 19 erkek, 21 kadın; toplam 40 sağlıklı kontrol hastası alındı. Diabetes mellitus, hipertansiyon, gebelik, kanser, anemi, böbrek hastalığı gibi sistemik hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Bütün hastalara çalışma öncesi bilgi verildi. Hasta ve kontrol grubunda, idrar örneklerinde kreatinin ve mikroalbumin çalışıldı. Hasta grubunun serum CRP değeri, konsültasyon sırasında A.Ü.T.F. Laboratuvarlarında yapılan testlerin hasta dosyalarındaki kayıtlarından temin edildi.

Hasta ve kontrol grubunun, idrar kreatinin düzeyleri Roche Hitachi (ABD) Modüler P 800 otoanalizör cihazla çalışıldı. Cihazda kreatinin düzeyi orijinal Jaffe metodu ile çalışılmıştır. Bu yöntemde kinetik kolorimetrik olarak ölçüm yapılmıştır. Numune ile önce NaOH solusyonu (R1) ve Pikrik asit (R2) ile reaksiyon başlar; reaksiyon sonunda kreatinin-pikrik asit kompleksi oluşur. Fotometrik olarak, oluşan bu sarı-portakal renkli kompleks ile kreatinin konsantrasyonu ölçülebilmektedir. Çalışmamızdaki idrar örneklerinde kreatinin konsantrasyonları mmol/L olarak ölçüldü.

Hasta ve kontrol grubunun, idrar mikroalbumin düzeyleri ise DRG Diagnostics (ABD) Micro-albumin ELISA kiti ile manuel olarak çalışıldı. Mikroalbumin ELISA yönteminde kite ait 6 adet standart kullanıldı. Standart değerleri: 0,15; 1,5; 6; 25; 100; 400 µg/mL konsantrasyondaydı. Test prosedüründe 2 reaksiyon fazı vardır. Bu fazlar kompetitif olarak gerçekleşen bir enzimatik renk reaksiyonudur. Birinci fazda albumin peroksidaz konjugatı ile inkubasyon ve inkubasyon sonrasında yıkama ile konjugata bağlanmayan komponentler uzaklaştırıldı. İkinci fazda kromojen substrat solusyonu ile inkübe edilip rengi maviye dönüşen numuneler, daha sonra 1 M. HCl stop solusyonu ile rengi sarıya dönüştü. Daha sonra spektrofotometrede 450 nm optik dansitede okutuldu. Mikroalbumin konsantrasyonu mg/L cinsinden hesaplandı.

3.3. İstatistiksel Deęerlendirme

İstatistiksel değerlendirme SPSS for Windows 13.0 kullanılarak; kontrol ve hasta grubu karşılaştırmasında student t analizi; parametreler arası ilişki için Pearson's korelasyon analizi kullanıldı. Ayrıca mikroalbümin/kreatinin oranı ile hastalık parametreleri arası ilişkide ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel analizde p değerinin < 0,05 olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubuna yaş ortalamaları $40,18 \pm 10,11$ olan 122 hasta ile yaş ortalamaları $40,2 \pm 10,71$ olan 40 sağlıklı birey dahil edildi. Behçet hastalığı süresi, ortalama olarak $11,3 \pm 15,8$ yıldır. Hasta ve kontrol grubun arasında cinsiyet ve yaş bakımından anlamlı bir fark yoktu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubu yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları

	YAŞ	CİNSİYET		TOPLAM
		KADIN	ERKEK	
HASTA	$40,18 \pm 10,11$	60	62	122
KONTROL	$40,2 \pm 10,71$	21	19	40

Hastalar çalışmaya alındığında oral aft 117 (%96); genital ülser 95 (%78); eritema nodosum 68 (%56); akne 85 (%70); tromboflebit 21 (%17); barsak tutulumu 71 (%58); artrit 16 (%13); epididimit 10 (%8); vasküler tutulum 13 (%11); nörolojik tutulum 10 (%8); psikiatrik bulgular 27 (%22); paterji pozitifliği 99 (%81); göz tutulumu 40 (%33) hastada vardı. Pekçok hastada 1 den fazla patoloji mevcuttu.

Yaş ortalaması kadın ve erkek hastalarda farklı olmamasına karşılık (sırasıyla $40,02 \pm 10,80$ ve $40,34 \pm 9,48$) hastalık süresinin kadınlarda daha uzun olduğu görüldü (sırasıyla $11,70 \pm 8,65$ ve $8,67 \pm 6,61$). Bu da bize hastalığın kadınlarda daha erken yaşta başlıyor olabileceğini düşündürdü. Ancak tesbit edilen organ tutulumları ve mikroalbuminüri yönünden cinsiyetler arasında bir farklılık yoktu.

Çalışmamızda idrar mikroalbumin düzeyini hasta grubunda ($24,28 \pm 48,62$ mg/L) kontrol grubuna göre ($5,51 \pm 5,56$ mg/L) anlamlı olarak yüksek bulduk ($p=0,000$). Spot idrarda referans değerimiz < 25 mg/L idi. Hastaların 28'inde (%23) mikroalbumin

düzeyini referansın üzerinde bulduk. Kontrol grubunda referansı aşan yoktu. İdrar kreatinin düzeyini ise hasta grubunda ortalama $11,56 \pm 6,33$ mmol/L; kontrol grubunda ise $9,45 \pm 6,98$ mmol/L olarak ölçtük ($p > 0,05$). Hasta grubu mikroalbümin/kreatinin oranını da ($2,15 \pm 3,17$ mg/mmol) kontrol grubundan ($0,91 \pm 1,19$ mg/mmol) anlamlı yüksekti ($p = 0,017$).

Behçet hastalığına ait klinik bulgularla, mikroalbümin/kreatinin oranları arası ilişkide ise sadece genital bulgularla, mikroalbümin/kreatinin oranı arasında anlamlı ilişki bulduk. Genital tutulumu olan hastaların mikroalbümin/kreatinin oranı olmayanlarınkinden anlamlı yüksekti ($p = 0,000$). Diğer klinik bulgusu olan ve olmayan hastaların mikroalbümin/kreatinin oranları arasında fark yoktu. Öte yandan hastalık süresiyle mikroalbümin/kreatinin oranı arasında da bir korelasyon saptanamadı.

Literatürde mikroalbümin/kreatinin oranıyla ilgili cut-off değeri 3 mg/mmol alınmıştı (5). Hasta grubumuzdaki 16 vakada (%13) bu oran cut-off değerinin üzerindeydi.

Hasta grubumuzda ortalama CRP düzeyi $5,74 \pm 8,65$ mg/L idi. Hastaların 29'unda (%24) CRPnin yüksek olduğu görüldü (5 mg/L üzerinde). Ancak CRP düzeyi ile mikroalbümin/kreatinin oranı ve Behçet hastalığına ait klinik bulgular arasında bir ilişki saptanmadı.

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunda ortalama idrarda mikroalbümin ve kreatinin düzeyleri, mikroalbümin/kreatinin oranları.

	Mikroalbümin (mg/L)	Kreatinin (mmol/L)	Mikroalbümin/Kreatinin (mg/mmol)	CRP (mg/L)
HASTA	$24,28 \pm 48,62$	$11,56 \pm 6,33$	$2,15 \pm 3,17$	$5,74 \pm 8,65$
KONTROL	$5,51 \pm 5,56$	$9,45 \pm 6,98$	$0,91 \pm 1,19$	

Mikroalbümin düzeyi 25 mg/L ($\mu\text{g/mL}$) nin üzerinde olan hastalarda, nöropsikiatrik tutulumun ($p=0.049$) ve vaskülit sıklığının ($p=0.018$) daha fazla olduğunu gördük.

Mikroalbümin/kreatinin oranı 3 mg/mmol'ün üzerinde olan hastalarda ise genital tutulumun ($p=0,022$) ve eritema nodosum ($p=0,022$) görülme sıklığının daha fazla olduğunu gördük.

TARTIŞMA

Böbrek glomerül bazal membranını geçen proteinler, ayırdedilmiş filtrasyona uğrarlar. Geçirgenlik, molekül ağırlığı ile ters orantılıdır. Bununla birlikte sadece idrarda minimal miktarda protein saptanabilir. Çünkü proteinin büyük miktarı tubulden geri emilir. Artmış glomerüler protein geçirgenliği ve yüksek plazma proteini eliminasyonu; atılan proteinlerin moleküler ağırlık dağılımını ölçmek suretiyle ayırdedilebilir. İdrarla atılan proteinlerin çeşitleri bize artmış protein eliminasyonu, proteinürilerin ayırdedilmesi, böbrek hasarının tanısı ve glomerüler veya tubuler protein kaybını gösterir.

Albümin 66000 Dalton ağırlığında nispeten büyük bir moleküldür. İdrarda normalde çok düşük konsantrasyonda bulunur. Çok aktif bir glomerüler filtrasyon olduğunda altta yatan böbrek hastalığı olmaksızın albümin sekresyonu artabilir. Bu durum mikroalbüminüri olarak adlandırılır. Bu küçük sekresyon miktarının saptanması çok duyarlı test sistemleri gerektirir. Örneğin fiziksel zorlamalar ve stres de böbrek hastalığı olmaksızın albümin sekresyonunu artırabilmektedir.

Diabette böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi için albümin sekresyonu çok önemli bir parametredir. İdrar değeri 25 µg/mL'den yüksek albümin düzeyleri, insüline bağımlı veya insüline bağımlı olmayan diabetes mellitusta böbrek hasarını gösterir. Albümin saptanması diabetik nefropatide önemli bir tanı koydurucu kriterdir (5).

Biz de bu çalışmamızda Behçet hastalığında, diabetes mellitusta olduğu gibi böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için albümin sekresyonu ve idrarda mikroalbümin/kreatinin oranını inceledik. Daha önce yapılmamış bir şekilde nefropati yönünde değerlendirilebilecek veri araştırdık.

Proteinüri, altta yatan primer hastalığın bir bulgusu olmasının yanı sıra, nefronlara hasar veren bir başka etken olarak da görülmektedir. Tarihsel olarak bakıldığında; 1978 yılında Cameron ve arkadaşlarının nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalarda, nefrotik düzeyde proteinüri geliştirmeyen hastalara göre prognozun daha

kötü olduğunu göstermesi, yine benzer sonuçların mezengiokapiller ve membranöz glomerülonefritli hastalarda da rapor edilmesi, proteinüri ve renal hasarın ilerleyişi arasındaki ilişkinin ilk kanıtlarıdır (49,50). Bu durumun uzun süreli nefrotik sendromun glomerüler kapillerlerde trombüse yol açmasına bağlı olduğu ya da direk olarak proteinüriye bağlı hasar geliştiği iddia edilmiştir. Takip eden dönemde, nefron kaybını karşılamak için sağlam nefron başına düşen glomerüler filtrasyon hızının artırılmasının ve buna bağlı gelişen hipertansiyonun, zaman içinde altta yatan hastalık ortadan kalksa bile, sağlam nefronlarda da hasar oluşmasına yol açtığı anlaşılmıştır. Bu örneklerle rağmen proteinürinin böbrek hasarı ile direk ilişkisinin kesin olarak kabul edilmesi doksanlı yılları bulmuştur. Yine bu yıllarda Remuzzi ve Bertani; proteinüri, tübülointerstisyel hasar ve böbrek yetmezliği arasındaki ilişkiyle ilgili önemli teoriler ortaya atmışlardır (51). Günümüzde glomerüler hasarın temelinde artmış glomerül içi basıncın ve eşlik eden inflamasyonun rolü açık olarak bilinmektedir. Glomerül içi basınç artışı, esas olarak var olan nefron kaybını karşılamak amacıyla, diabetes mellitus örneğinde olduğu gibi renal vazodilatasyon sonucu ya da glomerüler hastalık sonucu geçirgenliğin bozulması ve buna bağlı olarak glomerüler filtrasyon hızının azalmasına bir tepki olarak düzeltici amaçlı ortaya çıkabilir. Artan basınç, direk mekanik etki ile endotel hücre hasarına; mesengial hücreler üzerinde yarattığı baskı ile de inflamatuvar sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınmasına yol açar. İnflamasyon ise zaten var olan hasarın artmasına sebep olur ve bu iki etken kısır döngü ile birbirlerine bağlanırlar. Proteinüri bu iki etkenin hem sonucu hem de sebebi olabilmektedir.

Günümüzde; proteinürinin eşlik ettiği glomerülopatilerde, glomerüler kapiller bariyer üzerinden gerçekleşmekte olan anormal protein geçişinin hastalığın bir parçası olmasının yanısıra intrinsik bir toksisiteye yol açtığı ve hastalığın ilerlemesine doğrudan katkısı olduğu kabul edilmektedir. Proteinürinin bu etkisi, esas olarak varolan inflamasyonu artırmasından kaynaklanmaktadır. Buna yönelik kanıtlar arasında atılan protein miktarının, tübülointerstisyel infiltrattaki inflamatuvar hücre ve özellikle T lenfosit miktarı ile ilişkisi olması gösterilebilir (51-53). Özellikle T lenfosit miktarı, böbrek fonksiyon kaybının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Proteinürinin tübülointerstisyel hasarı artırmasına yol açan birden fazla mekanizma var gibi gözükmektedir. Uzun süreli ve fazla miktarda protein geri emilimi proksimal hücre fonksiyonunu bozmakta ve lizozomal enzim kaçağına yol açmaktadır. Albumin geri emilimi sırasında albumin ile birlikte yağ asitleri de emilmekte, bu yağ asitleri kapiler duvarlarda ve interstisiyumda birikerek inflamasyonu uyarmaktadırlar. Filtre edilerek tübüler alana geçen kompleman faktörleri, özellikle proksimal tübül hücrelerine bağlanarak aktive olmakta ve hücre hasarına yol açmaktadır. Transferrin gibi bazı moleküllerin proksimal hücreler üzerinde doğrudan toksik etkileri vardır. Protein geri emilimi, özellikle proksimal tübül hücrelerinde, gen transkripsiyonunu da etkilemektedir (54-56).

Yapılan invitro çalışmalarda; lipidden arındırılmış albumin, transferrin ve immünglobulin G'ye maruz bırakılan proksimal tübül hücrelerinin konsantrasyona bağımlı şekilde giderek artan miktarlarda endotelin-1 sentezledikleri gösterilmiştir. Albumin ve transferrinin monosit kemoatraktan protein (MCP-1) geninin transkripsiyonunu uyardığı, bu uyarının luminal protein geri emiliminin lizin aracılığıyla engellenmesi halinde ortadan kalktığı gösterilmiştir (57, 58).

Benzer şekilde albuminin RANTES sitokinin miktarında artışa yol açtığı bilinmektedir. Kültür hücrelerinde MCP-1, RANTES ve endotelin-1'in, tübülointerstisyel alandaki hasarın lokalizasyonu ile uyumlu olacak şekilde, bazolateral bölgelerde kümelenmeye eğilimli oldukları da bilinmektedir .

Endotelin-1, MCP-1 ve RANTES ile ilgili bu invitro çalışmalar invivo gözlemlerle de uyumludur. Moleküler düzeyde inflamatuvar gen transkripsiyonunun artmasına yol açan faktör, NF-KB'dir. Normalde proksimal hücre sitoplazmasında inaktif durumda bulunan bu faktör, proksimal hücre içindeki albumin ve idrarla atılan protein miktarının artmasına paralel olarak artmakta ve inflamatuvar gen transkripsiyonu üzerindeki engellemeyi ortadan kaldırmaktadır (58).

Proteinüriye eşlik eden inflamasyonda, normalde proksimal hücre bazal duvarında bulunması gereken T lenfosit CD 40 reseptörleri tübüler duvara kaymaktadır.

T lenfositlere bağlanmış proksimal hücreler daha fazla inflamatuvar sitokin ve kemoatraktan üretmektedirler (59).

Protein geri emilimine bağlı hormonal (artmış glukagon ve IGF-1 salınımı) ve böbrek içi (artmış sodyum emilimi sonucu aktive olan tübüloglomerüler geri uyarı) değişikliklerle ortaya çıkan aşırı filtrasyon ve artmış glomerül içi basınç söz konusudur. Proteinüri, bu etkilerinin yanısıra, glomerüler hipertansiyona, glomerül içi ozmotik basıncı artırarak ve aşırı filtrasyona yol açarak da katkıda bulunmaktadır. Bu kısır döngü ile nefron hasarı geri dönüşümsüz noktaya ulaşmaktadır.

Uzun zamandan bu yana proteinüri miktarı böbrek hastalığının şiddetini ve prognozunu değerlendirmek için kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda tanı konduğu sıradaki proteinüri düzeyinin, altta yatan hastalıktan bağımsız ve tek başına böbrek hastalığının prognozunu öngörebildiği gösterilmiştir (60).

Tezimizde beklediğimiz nefropati düzeyi daha önceden diabette yapılan proteinüri değerlendirmeleri eksenindedir. Diabette, sabah ilk idrarda albümin düzeyi değerlendirilerek; albümin ekskresyon hızı (AEH) hakkında yorumlar yapılmıştır. Diabetik nefropatide bu hız 30 µg/dakika'nın üzerindedir. İkiyüztümüştür bir vaka üzerinde yapılan bir klinik çalışmada AEH 30 µg/dakika üzerinde olan hastalarda, mikroalbümin/kreatinin oranının 3.0 mg/mmol'ün üzerinde olduğu görülmüştür (5). Buna göre hastalarda bu orana bakarak, AEH hızı değerlendirmesi ve nefropati düzeyi saptanabilmektedir (61).

İlk kez 1970 lerde Behçet hastalığı böbreği tutmaz denmişti. Daha sonraları ilerleyen yıllarda Behçet hastalığı ile, böbrek problemlerinin birlikteliğinin daha sık olduğu gözlenmiştir. Bu böbrek problemleri glomerülonefritler, amiloidozis, renal vasküler bozukluklar, interstisyel nefritlerdir. Literatürde bunlar vaka raporu şeklinde görülmektedir. Behçet hastalarında, böbrek patolojileri literatürde %0-%55 oranında rapor edilmiştir. Böbrek patolojili hastaların %30'u civarında, proteinüri ve/veya hematüri saptanmıştır. Bu hastalarda böbrek tutulumlarının tanısı klinik ve biopsi ile konmuştu (37).

Bizim sonuçlarımıza göre, Behçet hastalarında mikroalbumin/kreatinin oranına baktığımızda, 16 hastada bu oranın 3.0 mg/mmol ün üzerinde olduğunu; dolayısıyla AEH' nin 30 µg/ dakika' nın üzerinde olduğunu saptadık. Proteinüri ve glomerüler hasarı için bu 16 hastanın takibi nefropati yönünden önemlidir.

Tezimizi çalışırken, bugüne kadar Behçet hastalığında sadece böbrek tutulumu ile ilgili çalışmaların yapıldığını gördük. Bu çalışmalarda biopsi ile böbrek patolojileri saptanmıştı. Ayrıca biopsi ile tanı konmuş böbrek tutulumlarının, proteinüri ve hematüri gibi bulgularının saptandığını gördük (61). Klinik olarak renal patoloji düşünülmeyen olgularda bu yönde bir incelemenin yapılmamış olduğunu saptadık. Bu yönüyle çalışmamız literatürde bir ilktir.

Çalışmamızda, bilinen bir böbrek patolojisi olan vakaları çalışma dışı bırakmıştık. Dolayısıyla yaptığımız çalışmada Behçet hastalığında daha mikroalbuminüri aşamasında böbrek tutulumunun olduğunu gördük. Bu hipotezimizi doğrulayan bir bulguydu.

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ışığında;

1-Klinik olarak belirgin olmamasına karşılık Behçette glomerüler hasar oluşmaktadır. Bu hasara bağlı olarak mikroalbuminüri gelişmektedir. Bu bilgi literatürde bir ilktir.

2-Genital tutulumu olan hastalardaki mikroalbumin/kreatinin düzeyi, olmayanlara göre daha yüksektir. Mekanizması araştırılmalıdır.

Geleceğe yönelik olarak da;

1-Hastalarda mikroalbuminürinin günümüzde uygulanan behçet tedavilerine nasıl cevap verdiği incelenmelidir. Proteinürinin bizatihi kendisinin renal hasar oluşturduğu düşünülürse bu durumu düzelden tedaviler uzun vadede yararlı olacaktır.

2-Hastalar mikroalbuminüri yönünden takip edilmelidir. Renal hasarın seyri anlaşılabilceği gibi ileride gelişebilecek ciddi renal komplikasyonların erken tanısı mümkün olabilecektir.

Yaptığımız bu tez çalışmamızın, gelecekte bu konuda yapılacak çalışmalara da yol gösterici olacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Özdemir Ö. Behçet hastalığı. MN Oftalmoloji. 1994; 1: 256-260.
2. Evereklioğlu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet Disease. Survey Ophthalmol. 2003; 4: 297-350.
3. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York, 2003; 1836-1839
4. Tatal E, Sezer S. Proteinüri tanısı, hasar mekanizmaları ve tedavisi. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi. 2003; 3: 127-133.
5. Hutchison AS, O'Reilly DSJ, Mac Culsh AC. Albumin excretion rate, albumin concentration and Albumin/ creatinine ratio compared for screening diabetics for slight albuminuria. Clin Chem. 1988; 10: 2019-2021.
6. Mattix HJ, Hsu CY, Shaykevich S, Curhan G. Use of the Albumin/creatinine ratio to detect microalbuminuria: Implications of sex and race. J Am Soc Nephrol. 2002; 13: 1034-1039.
7. Tüzün Y, Kotağyan A, Aydemir EH, Baransu O. Dermatoloji. 1. Baskı İstanbul, 1985 ; 393-398.
8. Tulunay Ö, Gürler A. Behçet hastalığında patoloji, patogenez, tanı kriterleri ve klinik. Türkiye Klinikleri. 1989; 5 : 396-409.
9. Braun O, Falko GP, Wolff HH, Winklermann RK. Dermatology. 2000; 800-822.
10. Tsuyoshi S, Mitsuhiro T, Noboru S, Goro I. Behçet's disease. J Rheumatol. 2002; 12 : 134-136.
11. Ke YY, Hwang KP, Lee IH, Chai CY. Behçet disease in children. Acta Pediatr Taiwan. 2003; 44: 292-296.
12. Klipper JH, Dieppe AP. Behçet's Syndrome. Rheumatology. 1994:1-6.

13. Tulunay Ö, Gürler A. Behçet hastalığında patoloji, patogenez, tanı kriterleri ve klinik. Türkiye Klinikleri. 1989; 5: 396-409.
14. Tulunay Ö. Behçet hastalığının patoloji ve patogenezini. Türkiye Klinikleri Behçet Özel Sayısı. 1985; 7: 396-402.
15. Jorizzo JL . Behçet's disease. Arch Dermatology 1986; 12: 556-559.
16. Zierhut M, Mikuler K, Ohno S, Inoko H, Gül A, Onae K, Isyai E . İmmünology and functional genomics of Behçet's disease. Cell Mol Life Sci. 2003; 60: 1903-1922.
17. JL Jorizzo, RD Hudson, FC Schmalstreg, JC Daniels. Behçet's syndrome:immüne regulation,circulating immüne complex, neutrophil migration and colchicine therapy. Journal of the American Academy of Dermatology. 1984; 10: 123-125.
18. Buskila D, Gladman DD, Gilmore J, Salit IE. Behçet's disease in a patient with immündeficiency virus infection. Ann Rheum Dis 1991; 50: 115-116.
19. Mizushima Y, Matsuda T, Hoshi K, Ohno S. Introduction of Behçet's disease symptoms after dental treatment and streptococcal antijen skin test. J Rheumatol 1988; 15: 1029 -1030.
20. Everekliöglu C, Türköz Y, Er H, Özbek E. Increased nitric oxide in patients with Behçet disease. Journal of the American Academy of Dermatology. 2002; 46: 122-124.
21. Kaneko F, Takahası Y, Muramutsu Y, Miura Y. İmmünological studies on aphthous ulcer and erythema nodosum-like eruptions in Behçet's disease. Br J Dermatol. 1985; 113: 303-12.
22. Arnold HL, Odom RB, James WD. Diseases of the Skin. 2nd edition, 1990; 925-943.
23. Plotkin GR, Calabro JJ, O 'Duffy JD. Tripple symptom complex Behçet's disease. 2. baskı 1988; 2: 143-178.
24. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breatnach SM. Oküler Behçet's disease. Dermatology, 6.edition. 1998; 3007-3009.

25. Özdemir Ö. Behçet hastalığında göz bulguları ve tedavisi. Türkiye Klinikleri Dergisi Özel Sayısı. 1985; 441-444.
26. Probst K, Fijnhear R, Rothava A. Endothelial cell activation and hypercoagulability in ocular Behçet's disease. J Rheumatol. 2001; 145-146.
27. Yoshida A, Kawasaki H, Motoyama Y, Shibur H. Comparison of patients with Behçet's disease in the 1980s and 1990s. Ophthalmology. 2004; 4: 810-815.
28. Saba D, Sarıcaoğlu H, Bayram AS, Erdoğan C, Dilek K, Özkan H. Arterial lesions in Behçet disease. Vasa 2003 May; 32: 75-81.
29. Çekmen M, Everekoğlu C, Er H, Doğanay S, Türköz Y. Behçet hastalığı. Int J Dermatol. 2003; 42: 870-875.
30. Özge C, Çalıkoğlu M, Yıldız A, Tursen U, Tamer L. Bilateral pulmonary artery aneurisms with protein C and protein S deficiency in a patient with Behçet's disease. Scand J Rheumatology. 2004; 33: 52-54.
31. Karlıdağ R, Ünal S, Evereklioğlu C, Sipahi B, Yoloğlu S. Stressful life events, anxiety, depression and coping mechanisms in patients with Behçet's disease. J Eur Acad Dermal Venereology. 2003; 17: 670-75.
32. Synderman R. Behçet's disease-provocative clues. West J Med 1988; 148: 438-439.
33. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H. Dermatoloji. 2. baskı. İstanbul,1998; 1: 393-99.
34. Jorizzo JL. Dermatology. W.B. Saunders Company .1992; 577-593.
35. Cho YH, Jung J, Lee KH, Bang D, Lee ES, Lee S. Clinical features of patients with Behçet's disease and epididymitis. J Urology. 2003; 170: 1231-1233.
36. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York, 2003; 1836-1839.

37. Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat İ, Dilek M, OdabaşAR, Özen S. Renal Behçet's Disease: A Cumulative Analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2002; 31: 317-337.
38. Mirone L, Atamonte L, Ferlisi EM, Zoli A, Magaro M. Behçet's disease and cardiac arrhythmia. *Clin Rheumatol.* 1997; 16: 99-100.
39. Hiller N, Lieberman S, Chacek-Shaul T. Thoracic manifestations of Behçet's disease at CT. *Radiographics.* 2004; 801-808.
40. Baltacı S, Gogus C, Karamürsel T, Tulunay O. Invasive bladder carcinoma in a patient with Behçet's disease. *İnt J Ürology.* 2003; 10: 669-71.
41. Noyan T , Şahin I, Şekeroğlu MR, Dülger H. Behçet hastalığı. *Yonsei Med J.* 2003; 44: 771-778.
42. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazıcı H. Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 38-42.
43. Adler SG. Quantitative and qualitative measurement of urinary protein. *Textbook of Nephrology.* Third edition. 1995;1768-1771.
44. Walls J., Relationship between proteinuria and progressive renal disease. *Am J Kidney Dis.*2001; 37: 13-16.
45. Stcinhauslin F, Wauters JP. Quantification of proteinuria in kidney transplant recipients: Accuracy of the urine protein/creatinine ratio. *Clin Nephrol* 1995; 43:110.
46. Remuzzi G: Nephropathic nature of proteinuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999; 8: 655-663.
47. Poortmans JR, Brauman H, StaroukineM et al. Indirect evidence of glomerular/tubular mixed-type postexercise proteinuria in healthy humans. *Am J Physiol.* 1988; 254-77.
48. Robinson RR. Isolated proteinuria in asymptomatic patients. *Kidney Int* 1980; 18: 395.

49. Cameron JS, Turner DS, Ogg GS, Chantler C, Williams DG. The long term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1978; 10: 213-18.
50. Row PG, Cameron JS, Turner DR, Evans DJ, White RHR, Ogg CS. Membranous nephropathy. Long term follow-up and association with neoplasia. *Q J Med.* 1975; 44: 207-9.
51. Remuzzi G, Bertani T. Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 1990; 38: 384-94.
52. D'Amico G, Ferrario F, Rastaldi MP. Tubulointerstitial damage in glomerular diseases: its role in progression of renal damage. *Am J Kidney Dis.* 1995; 26: 124-32.
53. 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.
54. 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.
55. Burton C, Harris KPG. The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27:765.
56. 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.
57. Wang Y, Chen J, Chen L, Tay Y-C, Rangan GK, Harris DCH. Induction of monocyte chemoattractant protein-1 in proximal tubule cells by urinary protein. *J Am Soc Nephrol.* 1997; 8: 1537-45.
58. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Eng J Med.* 1998; 339: 1448-56.

59. Von 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 -721.

60. Ruggenti P, Perna A, Mosconi L, Matalone M, Pisoni R, Gaspari F, Remuzzi G. on behalf of the "Gruppo Italiano Di Studi Epidemiologici In Nefrologia" (GISEN). Proteinuria predicts end-stage renal failure in non-diabetic chronic nephropathies. *Kidney Int.* 1997; 52: 54-57.

61. Coweel CT, Rogers S, Silink M. First morning urinary albumin concentration is a good predictor of 24 hour urinary albumin excretion in children with Type I diabetes. *Diabetologia.* 1986; 29: 97-99.