

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**PROBİYOTİK (SACCHAROMYCES BOULARDİİ)
DESTEĞİNİN DENEYSEL IgA NEFROPATİSİ
GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. SEMA BERKTAŞ

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2008

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**PROBİYOTİK (SACCHAROMYCES BOULARDİİ)
DESTEĞİNİN DENEYSEL IgA NEFROPATİSİ
GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. SEMA BERKTAŞ

Danışman Öğretim Üyesi: Doç. Dr. Alper Soylu

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İçindekiler	III
Tablolar Dizini	IV
Şekiller Dizini	IV
Kısaltmalar	V
Teşekkür	VI
Türkçe Özet	1
İngilizce Özet (Summary)	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Glomerül Yapısı	7
2.2. Glomerüler Hasarın Patogenezi	11
2.3. Glomerüler Hasarın İmmünolojik Mekanizmaları	12
2.4. Glomerüler Hastalıkların Patolojisi	18
2.5. İmmünglobulinler ve İmmünglobulin A	19
2.5.1. IgA Sistemi	20
2.6. IgA Nefropatisi	22
2.6.1. IgA Nefropatisinin Patogenezi	30
2.6.2. Deneysel IgA Nefropatisi Modelleri	34
2.7. Fonksiyonel Besinler	34
2.7.1. Probiyotikler	35
2.7.2. Probiyotikler ve İmmün Sistem	38
2.7.3. <i>Saccharomyces boulardii</i>	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Deney Hayvanları	42
3.2. IgA Nefropatisi Modeli	42
3.3. <i>Saccharomyces boulardii</i> Uygulaması	42
3.4. Çalışma Gruplarının Oluşturulması	42
3.5. İdrar Analizi, Serum Kreatinin Ölçümü ve Böbreklerin Histopatolojik Değerlendirmesi (Işık, İmmünfloresan ve Elektron Mikroskopik inceleme)	43
3.6. İstatistiksel Değerlendirme	44
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ	54

7. KAYNAKLAR TABLOLAR DİZİNİ

55

No	Başlık	Sayfa
I	Glomerüler matriks yapısında bulunan moleküller	9
II	Glomerüler hasarın immün mekanizmaları	14
III	İmmünglobulinlerin özellikleri	20
IV	Yaygın mezangial IgA birikiminin görüldüğü hastalıklar	28
V	Probiyotiklerin kullanıldığı durum ve hastalıklar	37
VI	Çalışma grupları	43
VII	Grupların serum kreatinin değerleri	45
VIII	Grup 1'deki (OPV grubu) farelerde renal histopatolojik bulgular	46
IX	Grup 2'deki (OPV + <i>Saccharomyces boulardii</i>) farelerde renal histopatolojik bulgular	46
X	Grup 3'teki (<i>Saccharomyces boulardii</i> grubu) farelerde renal histopatolojik bulgular	47
XI	Grup 4'teki (kontrol grubu) farelerde renal histopatolojik bulgular	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

No	Başlık	Sayfa
1	Glomerül ve çevre yapıların şematik görünümü	8
2	Glomerüler kapiller ağın ve glomerüler hücrelerin şematik gösterimi	10
3	Glomerülde immün komplekslerin lokalizasyonu	15
4	Kompleman kaskadı	17
5	İmmünglobulinlerin temel zincir yapısı	19
6	Sekretuar IgA molekülünün yapısı	21
7	IgA nefropatili bir hastanın glomerülü	27
8	Işık mikroskopi bulguları	48
9	İmmünfloresan mikroskopi bulguları	49

KISALTMALAR

ACE	Anjiotensin dönüştürücü enzim
COX-2	Siklooksijenaz-2
GALT, MALT	Mukozaya eşlik eden immün sistem
GBM	Glomerüler bazal membran
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
GN	Glomerulonefrit
HSP	Henoch schoenlein purpurası
IC	İmmün kompleks
IgAN	İmmünglobulin A nefropatisi
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
LPS	Lipopolisakkarit
MHC	Majör histokompatibilite kompleksi
MPGN	Membranoproliferatif glomerülonefrit
OPV	Oral polio virus aşısı
PBS	Fosfatla tamponlanmış solüsyon
pIgA1	Polimerik IgA1
RES	Retiküloendotelial sistem
<i>S.boulardii</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>
SC	Sekretuar komponent
SDBY	Son dönem böbrek yetmezliği
SLE	Sistemik lupus eritematozis

TEŞEKKÜR

Tez çalışmama ekonomik destek sağlayan Nefroloji Derneęi'ne ve başta anne ve babam olmak üzere eğitimime katkısı olan herkese çok teşekkür ederim.

ÖZET

PROBİYOTİK (SACCHAROMYCES BOULARDII) DESTEĞİNİN DENEYSEL IgA NEFROPATİSİ GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Giriş: İmmünglobulin A nefropatisi, mukozal IgA yanıtındaki birincil bir bozukluğa bağlı olarak kemik iliğine artmış antijenik uyarı ulaşması ile ilişkilidir. Mukozal enfeksiyonlar ile IgA nefropatisi gelişimi arasında zamansal bir ilişki vardır. Enterik flora mukozal ve sistemik immünitenin gelişmesi ve fonksiyonunda önemli bir rol oynar. Probiyotikler bağırsaklardaki mikrobiyal dengeyi sağlayarak spesifik ve doğuştan immüniteyi düzenlerler. *Saccharomyces boulardii* (*S.boulardii*) intestinal sekretuar IgA üretimini artırır ve konağı enterik enfeksiyonlardan, atopik ve immünoenflamatuvar hastalıklardan (enflamatuvar bağırsak hastalığı gibi) korur. Bu çalışmada oral polio virus aşısı (OPV) ile farelerde oluşturulmuş deneysel IgA nefropatisi üzerine *S.boulardii*'nin etkileri incelenmiştir.

Yöntemler: Otuz iki adet BALB/c türü erkek fare her biri sekiz hayvan içeren dört gruba ayrıldı. Birinci gruptaki fareler çalışmanın başlangıcında, 2. ve 4. haftalarında OPV ile immünize edildi (her üç poliovirüs tipinden ortalama 10^7 /mL içeren solüsyondan 0.2 mL doğrudan mideye enjekte edilerek). İkinci gruba OPV'ye ek olarak *S.boulardii* verildi (çalışma süresince içme sularına 3×10^8 CFU/mL olacak şekilde eklendi). Üçüncü gruba sadece *S.boulardii* verilirken, dördüncü gruba hiçbir tedavi uygulanmadı. Altıncı haftada, idrar analizi ve kreatinin ölçümleri için idrar ve kan örnekleri alındıktan sonra, bütün hayvanlar feda edilerek böbrek dokuları histopatolojik inceleme için çıkarıldı.

Bulgular: İdrar analizi ve serum kreatinin düzeyleri tüm gruplarda normaldi. Oral poliovirüs aşısı verilen grupta ılımlı mezangial proliferasyon ve matriks genişlemesi olmasına karşın, OPV+S.*boulardii* grubu da dahil olmak üzere diğer gruplarda dikkate değer histolojik değişiklikler saptanmadı. Hiç bir grupta tübüler atrofi, intersitisiyel inflamasyon ve fibrozis mevcut değildi. İmmünfloresan mikroskopide OPV grubunda

yaygın IgA depolanması görülürken, diğer gruplarda bir veya iki faredeki minimal depolanma dışında IgA depolanması yoktu. Oral poliovirüs aşısı verilen gruptaki üç farede görülen C3 depolanması diğer gruplardaki farelerde saptanmadı. Elektron mikroskopik incelemede sadece OPV grubunda mezangial proliferasyon, matriks genişlemesi, fokal bazal membran kalınlaşması ve mezangial alanda elektron dens depozitler görülürken diğer gruplar tamamen normaldi.

Sonuç: Enteral *S.bouardii* uygulamasının farelerde OPV ile deneysel IgAN oluşumunu önlediği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: IgA nefropatisi, probiyotik, *Saccharomyces bouardii*, oral poliovirus aşısı

SUMMARY

EVALUATION OF THE EFFECT OF THE PROBIOTIC *SACCHAROMYCES BOULARDII* ON THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL IgA NEPHROPATHY IN MICE

Introduction: IgA nephropathy (IgAN) is associated with a primary defect in mucosal IgA response leading to increased antigenic stimuli reaching to bone marrow. It has a temporal relation to mucosal infections. Enteric flora plays an important role on development and function of both mucosal and systemic immunity. Probiotics regulate specific and innate immunity by maintaining microbial balance in the gut. *Saccharomyces boulardii* (*S.boulardii*) increases intestinal secretory IgA (sIgA) production, protects the host from enteric infections and also prevents atopic and immunoinflammatory diseases like inflammatory bowel diseases. We evaluated the effect of *S.boulardii* on experimental IgAN, induced by oral poliovirus vaccine (OPV) in the mice.

Methods: Four groups of male BALB/c mice, each including eight animals, were formed. The mice in Group 1 were immunized enterally by OPV through direct injection to stomach of 0.2 mL solution including 10^7 /mL for each of the three strains at the onset, 2nd and 4th weeks. Those on Group 2 were also given *S.boulardii*, added to the drinking water at a dose of 3×10^8 CFU/mL throughout the study, in addition to OPV immunization. The mice in Group 3 were given only *S.boulardii*, while those in Group 4 received no treatment. At 6th week, after urine and serum samples were obtained for urinalysis and creatinine measurements, all the animals were sacrificed to get their kidneys for histopathological evaluation.

Results: Urinalysis and serum creatinine levels were normal in all groups. While the mice in Group 1 had mild to moderate mesangial cell proliferation and matrix widening,

there was no remarkable histological changes in the other groups including the mice given OPV + *S.bouardii*. Tubular atrophy, interstitial inflammation and fibrosis were not present in any of the groups. Immunofluorescence microscopy revealed universal deposition of IgA in OPV group, while there was no IgA deposition in the other groups apart from minimal deposition in one or two mice. Three of the mice in Group 1 also had C3 deposition which was totally absent in other groups. Electron microscopy revealed mesangial proliferation along with matrix expansion, focal basement membrane thickening and electron-dense deposits in the mesangial area in only OPV group and the other groups were normal.

Conclusion: Enteral *S.bouardii* administration prevented experimental IgAN development by OPV in mice.

Key words: IgA nephropathy, probiotics, *Saccharomyces bouardii*, oral poliovirus vaccine.

1.GİRİS ve AMAC

İmmünglobulun A nefropatisi (IgAN) tüm dünyada en yaygın görülen primer glomerüler hastalık olarak tanımlanmaktadır (1, 2, 3, 4, 5). Son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) başlıca nedenlerindendir (3, 4). İmmünglobulun A nefropatisinin kesin tanısı histopatolojik olarak konulabilir; mezangiumda yaygın IgA depolanması yanında, buna eşlik eden değişik derecelerde fokal veya yaygın mezangial proliferasyon ile karakterizedir. IgA dışında, daha az sıklık ve yoğunlukta IgG, IgM, C3 ve terminal kompleman komponentleri de mezangiumda birikebilir (2, 4, 6).

İmmünglobulun A nefropatisi primer (Berger hastalığı) ve diğer nedenlere sekonder olarak gelişebilir. Sekonder IgAN nedenleri içinde bağ dokusu (ankilozan spondilit, romatoid artrit), intestinal (çölyaki hastalığı, ülseratif kolit, Crohn hastalığı), dermatolojik (dermatitis herpetiformis), neoplastik (karsinomlar, IgA gammopatisi, non-Hodgkin lenfoma), hematolojik (siklik nötropeni, polisitemi, immüntrombositopeni), enfeksiyöz hastalıklar (toksoplazmozis, lepra, HSV, CMV, EBV, HIV, adenovirus ve mikoplazma enfeksiyonları) ve diğer nedenler (sarkoidoz, amiloidoz, myastenia gravis, idiopatik pulmoner hemosiderozis) bildirilmiştir (2).

İmmünglobulun A nefropatisinin patogenezi açık olarak bilinmemesine karşın, mukozal yüzeylerdeki enfeksiyon veya antijenik uyarılarla klinik bulgular arasında kısa bir süre olması, hastalığın enfeksiyonlarla ilişkili bir glomerulonefrit (GN) olduğunu düşündürmektedir. Glomerüler zedelenmenin, nefritojenik antijen-IgA antikor komplekslerinin oluşmasına bağlı olarak meydana gelebileceği bildirilmiştir. İmmünglobulun A nefropatili hastaların glomerüllerinde CMV, EBV, HBV, adenovirüs, HSV, Escherichia coli O ve K antijenleri, gluten, kazein ve soya fasülyesine ait antijenler gösterilmiştir. Bu nedenlerle IgAN'nin, konağın kronik olarak karşılaştığı çevresel antijenlere karşı, iyi kontrol edilemeyen mukozal immün yanıtın kaynaklandığı düşünülmektedir. Antijenlerle uyarılan mukozal ve periferik kan lenfositlerinde, IgA antikor ve polimerlerinin sentezinin arttığı öne sürülmektedir (2, 5, 7, 8). İmmünglobulun

A nefropatisi olduğu bilinen hastalar tetanoz toksoidi ile immünize edildiklerinde, anti-tetanoz toksoid IgA antikorlarında abartılı bir artış olduğu gözlenmiştir (9). IgA insan immünoglobülin sisteminde en çok bulunan ve mukozal yüzeylerin korunmasında önemli fonksiyonu olan immünoglobülin grubudur.

Bununla birlikte IgAN olan hastalarda mukozal IgA sentezleyen plazma hücrelerinin sayısının azaldığı ve buna bağılı olarak luminal antijenlerin bağırsak mukozasına geçişinin arttığı gösterilmiştir (10, 11). Bu nedenle IgAN'deki temel anormallik, mukozal IgA cevabındaki hasara ikincil gelişen kemik iliğindeki artmış antijenik uyarıdır (12).

Bağırsak florası mukozal ve sistemik immünitenin gelişmesi ve fonksiyonunda çok önemli bir rol oynar. Probiyotikler bağırsaklardaki mikrobiyal dengeyi sağlayarak konakçı sağlığına olumlu yönde etkide bulunan canlı mikroorganizmalar olup doğuştan ve spesifik bağırsıklık yanıtlarını etkilerler. Probiyotikler laktöz intoleransı semptomlarının hafifletilmesi, enterik enfeksiyonlardan korunma ve atopik, enflamatuvar ve malign hastalıkların önlenmesi ile ilişkilidir. Probiyotiklerin yararlı etkilerindeki olası mekanizmaları arasında patojenleri engelleyen moleküllerin salgılanması, patojenlerin bağırsak duvarına yapışmasının engellenmesi, mikrobiyal toksinlerin etkisiz hale dönüştürülmesi, sekretuvar IgA (slgA) üretiminin uyarılması ve bağırsak mukozasındaki tropik etkileri sayılabilir (13, 14).

Günümüzde probiyotik olarak *Lactobacillus* türleri, *Bifidobacterium* türleri, *Streptokok* türleri ve bir maya olan *Saccharomyces boulardii* (*S.boulardii*) kullanılmaktadır (15). *S.boulardii*'nin intestinal slgA sentezini uyardığı, *Clostridium difficile*, *Salmonella* ve *Candida* mortalitesini azalttığı gösterilmiştir. Dahası, enflamatuvar bağırsak hastalığı gibi immünoenflamatuvar hastalıklarda düzelleme sağladığı rapor edilmiştir (16, 17).

İmmünglobulin A nefropatisi oluşturmak için oral poliovirus aşısı (OPV) daha önceki çalışmalarda kullanılmış ve serum IgA düzeylerinde ve bağırsak lamina propriyası ile mezangiyal alanda IgA depozitlerinde artış gösterilmiştir. Aynı zamanda mezangiyal hücre proliferasyonu ve matrikste kalınlaşma da rapor edilmiştir (18).

Bu çalışmada, probiyotiklerin yukarıda sayılan bir veya daha çok mekanizma aracılığı ile enteral antijenik uyarılara bağlı IgAN gelişimini önleyebileceği hipotezinden yola çıkılarak, farelerde OPV ile enteral immünizasyona ikincil oluşturulan deneysel IgAN gelişimine *S. bouardii*'nin etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Glomerül Yapısı

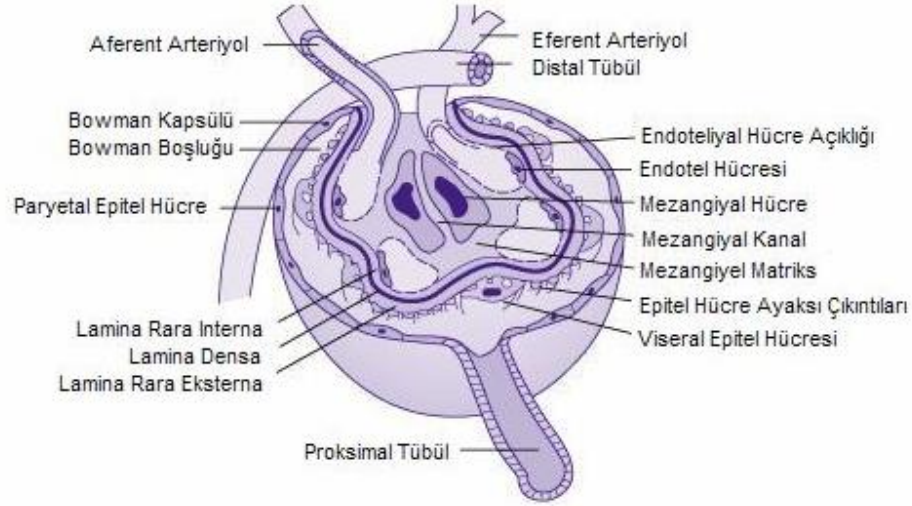
Glomerüler zedelenmeye yol açan plazma kaynaklı mediatörler ile glomerüler bazal membran ve mezangium arasındaki dinamik ilişkilerin daha iyi açıklanabilmesi için glomerül yapısının bilinmesi gereklidir.

Her bir glomerülde, afferent arteriolün girip, efferent arteriolün terkettiği bir "vasküler kutup" ve proksimal kıvrımlı tübülün başladığı bir "üriner kutup" bulunur (Şekil 1) (19). Afferent arteriol glomerüle girdikten sonra, her biri ayrı bir kapiller yumak oluşturan, 2-5 primer dala ayrılır.

Kapiller damarların duvarını çevreleyen "endotel hücreleri" birbirinden fenestralar ile ayrılırlar. Bu kendine özgü yapı, kan kaynaklı faktörlerin bazal membran ile doğrudan temasını sağlar (20). Bu hücrelerin gözenekleri de diğer organların fenestralı kapillerlerinden farklı olarak hem sayıca daha fazladır, hem de daha büyüktür ve ince zarlar ile örtülü değildir (19). Endotel hücreleri çeşitli koagülasyon proteinleri, büyüme faktörleri, sitokinler, ekstraselüler matriks proteinleri, vazoaaktif aminler ve reaktif oksijen metabolitleri sentezlemelerinin yanında, kan hücreleri ile ilişkilerini kolaylaştıracak immün bağlanma moleküllerini taşıdıklarından potansiyel antijen sunucu hücreler olarak görev yaparlar ve boyut bağımlı bariyer görevi üstlenirler. (20, 21).

Glomerüler bazal membran (GBM) internal olarak endotel hücreleri ve eksternal olarak visseral epitel hücreleri ile çevrilmiş, özelleşmiş bir ekstraselüler matrikstir. Kapillerlerdeki kanı Bowman aralığından ayıran tek devamlı yapıdır ve elektron mikroskopik incelemede merkezde yoğun, her iki yanda ise gevşek tabakalardan oluştuğu gösterilmiştir. Çoğunlukla tip IV kollajenden oluşan merkezdeki yoğun tabaka fiziksel bir filtre görevi taşımakta ve albuminden daha büyük moleküllerin filtrasyonunu

hemen tamamen önlemektedir. Daha çok iç ve dıştaki gevşek tabakalarda bulunan ve büyük çoğunlukla heparan sülfattan oluşan glikozaminoglikanlar ise anyonik yapıda olduğundan elektriksel filtre görevi yaparlar. Proteinürinin başlangıç döneminde genellikle ilk görülen bulgu bu elektriksel yüklerdeki kayıptır. Tablo I'de glomerüler matriksin yapısında bulunan moleküller gösterilmiştir (19, 20).



Şekil 1: Glomerül ve çevre yapıların şematik görünümü (24 numaralı kaynaktan Türkçeleştirilerek alınmıştır)

Glomerül epitel hücreleri parietal ve visseral olarak iki değişik hücre tipine farklılaşmışlardır. Parietal epitel basit-yassı hücrelerden oluşur. Visseral epitel ise "podosit" denilen, primer uzantılarından çıkan sayısız sekonder uzantılarıyla glomerüler kapillerleri saran ve temel görevi filtrasyon sırasında bazal membran üzerindeki hidrostatik basıncı dengelemek olan hücrelerden meydana gelmiştir (Şekil II) (19). Bu hücrelerin diğer görevleri arasında GBM'dan sızan proteinlerin pinositozu; GBM matriks proteinlerinin sentezinin büyük bölümünün üstlenilmesi; sekonder uzantılar arasında yer alan yarıklardaki diyaframlar aracılığı ile proteinlerin geçişinin kısıtlanması; siklooksijenaz ve lipooksijenaz ürünleri, ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü, plazminojen aktivatör inhibitörü-1, antioksidan enzimler, mezangial hücre büyümesinin heparin benzeri inhibitörü, IL-1, anjiopoetin-1, kompleman ürünleri (C3b, C4b) ve bunların reseptörlerinin sentezlenmesi sayılabilir. Böylece immün komplekslerle (IC)

doğrudan ilişkiye girebilirler. Visseral epitel hücrelerinin fagositik özellikleri de bulunmaktadır. Ayrıca bu hücreler, taşıdıkları Fc ve C3b reseptörleri aracılığı ile IC'lerin işlenmesinde rol aldıkları gibi, antijen sunucu hücre görevi de oynamaktadırlar (20, 22).

Tablo I: Glomerüler matriks yapısında bulunan moleküller

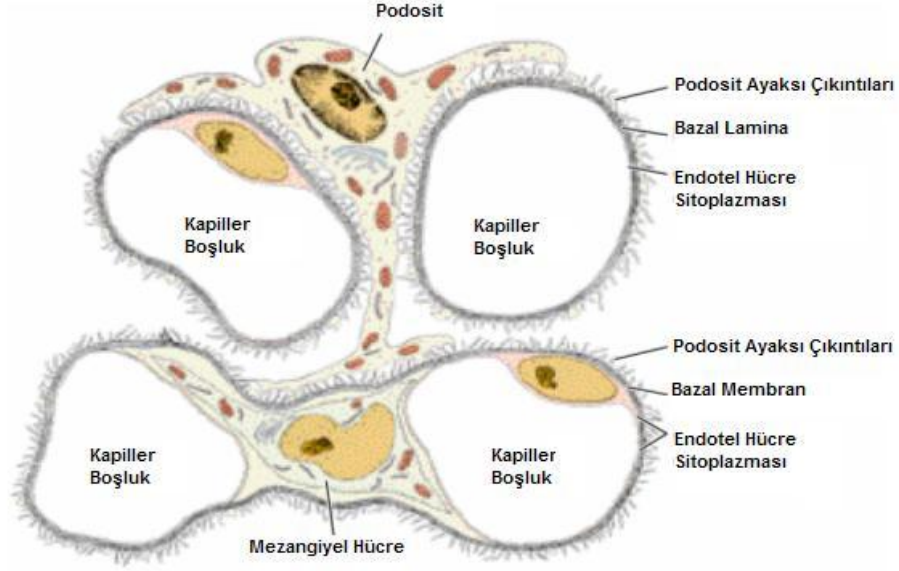
Yapı	MA ¹ (kDa)	GBM ²	Mezangial matriks
Kollajen Tip IV	550	+	+
Goodpasture antijeni [∞ 3 (IV) kollajen]	25	+	-
Alport antijeni [∞ 5 (IV) kollajen]	28	+	-
Kollajen V	450	+	+
Fibronektin	500	+	+
Laminin	1000	+	+
Entactin/nidogen	150	+	+
Heparan sülfat proteoglikan			
- Yüksek dansiteli	130	+	+
- Düşük dansiteli	550	-	-
Kondroitin sülfat	130	-	+
Amyloid P	240	+	+

1 Molekül ağırlığı

2 Glomerüler bazal membran

Perimezangial bazal membran ile mezangial hücreler arasındaki sentrolobüler bölgede yer alan "mezangium", içerik olarak aynıysa da GBM'ye benzer yapıdadır. Ancak çok yoğun bir fibril ağı ve fibronektin içerdiğinden ikinci bir bariyer gibidir (Tablo I) (19, 20, 23). Bir kısım plazma normal şartlarda endotel fenestralarından geçerek, mezangial kanallar içinde süzülür; bu sırada büyük moleküller mezangiumda tutulabilir. Özellikle dolaşan IC'ler sıklıkla bu bölgede depolanır (20).

"Mezangial Hücreler", GBM'nin iki veya daha fazla kapiller etrafında bir kılıf oluşturduğu bölgelerde yer alarak glomerüler kapillerlere bağlanırlar ve bazen endotel hücreleri ile onları çevreleyen bazal membran arasında uzanırlar. Bu hücreler, olasılıkla kapiller damarlar için destek rolü oynarlar (24). Ayrıca düz kas hücrelerine benzer kontraksiyon özellikleri nedeniyle glomerüler filtrasyonu düzenledikleri, hasarlandıkları zaman bu fonksiyonlarını kayb ettikleri bildirilmiştir (20). Bunun yanında, bu hücrelerin plazmanın filtrasyonu sırasında mezangial matriks içinde biriken partiküllerin temizlenmesinde makrofaj benzeri bir görev yaptıkları da gösterilmiştir (19). Yine IgA ve IgG'nin Fc reseptör fragmanını eksprese ederler ve bu nedenle antikorla oluşan glomerüler hasardan sorumludurlar. Mezangial hücre proliferasyonu GN'lerin ortak bir özelliğidir. Bir hasar oluştuğunda önce mezengiölizis ardından proliferasyon olur. Kültür ortamındaki mezangial hücrelerde mitojenik etki gösteren ajanlar arasında IL-1, TNF, prostaglandin-F2 α , trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), IGF-1, epidermal büyüme faktörü (EGF), TGF α , TGF β , fibroblast büyüme faktörü (FGF), insülin, serotonin, bradikinin, vazopresin, trombin ve fibronektin bulunmaktadır (20). Üretimdeki bu artışla beraber profibrotik maddeler de artar ve fibrozis gelişir. Çoğalan mezangial hücreler çeşitli moleküller salgılar. Bunlardan son zamanlarda bulunan ve megsin (serin proteaz inhibitörü) adı verilen bir madde mezangial proliferasyonu artırır ve matriks ekspansiyonunu sağlar (20, 25, 26).



Şekil 2: Glomerüler kapiller ağıın ve glomerüler hücrelerin şematik gösterimi (24 numaralı kaynaktan Türkçeleştirilerek alınmıştır)

Deneysel çalışmalarda immünolojik hasarlanma sonrası mezangial proliferasyonun önlenmesinde olumlu etkileri olan çeşitli proliferasyon inhibitörleri gösterilmiştir. Bunlar E2F oligonükleotitleri ve siklin bağımlı kinaz inhibitörleridir (20, 25, 26).

Üzerindeki lökosit ortak antijeni ve majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf II antijenleri aracılığı ile kemik iliği kaynaklı olduğu belirlenmiş bir fagositik hücrenin, kobayların mezangial bölgesindeki glomerüler hücrelerin %1-2'sini oluşturduğu gösterilmekle beraber, bu hücrenin insan mezangiumunda varlığı henüz kesin değildir (20).

2.2. Glomerüler Hasarın Patogenezi

Glomerüler hastalıklar nefrolojideki ana problemlerin bir kesimini oluşturur. Kronik GN insanlarda kronik böbrek yetmezliğinin (KBY) en sık sebeplerinden birisidir. Glomerüler hastalıklar, *primer glomerülonefritler* (böbrek etkilenen tek veya hakim

organdır) veya *sekonder glomerülonefritler* (böbrek bir takım sistemik hastalıkların seyri sırasında hasar görür) olarak iki ana kategoriye ayrılır.

Primer GN'ler genellikle immünolojik mekanizmalar sonucu ortaya çıkarken, sekonder GN'lerin patogeneğinde immünolojik (sistemik lupus eritematozus), vasküler (hipertansiyon, poliarteritis nodoza), metabolik (diabetes mellitus, amiloidoz) veya herediter (Alport sendromu ve Fabry hastalığı) bozukluklar yer almaktadır (24, 27).

Glomerüler hasarın en önemli göstergesi proteinürüdür. Proteinüri için filtrasyon bariyerleri 1) *glomerüler kapiller duvar ile GBM arasındaki ince bir diyafram* ve 2) *bunun altında kalan podositlerdir*. Diyafram proteinlerinden bir tanesi nefrindir. Nefrin, nefrotik sendrom ve transplantasyon sonrası nefrotik sendrom ile ilişkili olup nefrinde meydana gelen bir hasarlanma proteinüri ile sonuçlanır. Podositler büyük ihtimalle siklin bağımlı kinaz inhibitörleri salgıladıklarından proliferasyon olmazlar ve hasarlandıklarında G2/M fazında bloke olarak glomerüler skleroza giderler (20).

Ekstraselüler matriks ile GBM arasındaki ilişki glomerül yapısı ve fonksiyonunun korunmasında başlıca rolü oynar. Bu bağlamda $\beta 1$ integrin ailesi adı verilen adezyon molekülleri hem glomerüler kapiller duvarın integrasyonunu sürdürürler, hem de sinyal iletilici reseptör görevi görürler. Ayrıca mitogenezde, matriks protein sentezinde, reaktif oksijen molekülleri ve araşidonik asit metabolitleri sentezinde etkilidirler. Deneysel çalışmalarda anti- $\beta 1$ integrin antikoru verilen hayvanlarda proteinüri olduğu gösterilmiştir (20, 28, 29).

Glomerülonefritlerin immünolojik hasara bağlı olarak meydana geldiğini düşündüren kanıtlar vardır. Bunlar: 1) Deneysel olarak immünolojik mekanizmalarla oluşturulan GN'ler ile morfolojik ve immünopatolojik benzerlik, 2) GN'li hastaların %70'inden fazlasında, glomerüler immün reaktanların (immünoglobülin ve kompleman komponentleri) gösterilmesi, 3) bu hastalıkların bazılarında serum kompleman sisteminde anormallikler olması ve otoantikörlerin varlığı (anti-GBM antikörleri gibi) (24, 27).

2.3. Glomerüler Hasarın İmmünolojik Mekanizmaları

İnsanlarda GN'lerin büyük bir kısmı immün sistemin aktive olmuş komponentleri aracılığı ile ortaya çıkar (Tablo II) (30). İmmünopatojenik mekanizmalar iki temel kategori altında incelenir. *Primer mekanizmalar* glomerüler hasarı başlatan olaylar üzerinde odaklanır. Bu primer olaylar nadiren tek başına önemli hasara yol açar. Her ne kadar hücrel ve humoral immün sistem birlikte hareket etmekte ve son yıllarda, glomerüler hasarın başlatılmasında T hücre aktivasyonuna dayalı hücrel immün sistemin de rolü olduğu gündeme gelmiş ise de, glomerülopatilerin patogeneğinde en çok suçlanan B hücre aktivasyonu ve antikor üretimine dayanan humoral immün sistemdir. Olası iki temel mekanizma vardır; 1) antikor, intrinsik (fikse) glomerüler antijenlerle veya glomerüle yerleşmiş moleküllerle *in situ* reaksiyona girer veya 2) antikor dolaşımdaki serbest antijenlere bağlanır ve bunu takiben oluşan IC glomerüllerde depolanır. Bunlara ek olarak, glomerüler hücre komponentlerine karşı oluşan sitotoksik antikorlara bağlı glomerüler hasar oluşabileceğine yönelik deneysel kanıtlar vardır. *Sekonder mekanizmalar* ise primer glomerüler saldırıyı takiben, renal hasarı devam ettirmek için oluşan enflamatuvar mediatör sistemini içerir. Bu mediatörlerin bazıları gerçekten önemli bir rol oynarken, diğerleri glomerüler lezyonun gelişimini hızlandırabilir, ancak katılımları mutlaka gerekli değildir. Kritik rol oynayan mediatörler içinde lenfematopoetik hücreler (polimorfonükleer lökositler, monositler ve trombositler) ve kompleman yolağının aktive komponentleri vardır. Sekonder mediatörler içinde ise lenfematopetik ve glomerüler hücrelerin ürünleri [sitokinler, büyüme faktörleri, reaktif oksijen metabolitleri, biyoaktif lipidler (trombosit aktive edici faktör, eikozanoidler), proteazlar ve vazoaktif maddeler (endotelin ve endotel türevi gevşetici faktör) bulunmaktadır (20, 27).

In situ IC oluşumunda rol oynayan antijen, glomerülün normal bir komponenti olabilir. Bunun en bilinen örneği, insan glomerulonefritlerinin % 5 kadarını oluşturan anti glomerüler bazal membran nefritine yol açtığı varsayılan Goodpasture antijendir. Bu antijen, GBM'ın fonksiyonu için kritik önem taşıyan tip IV kollajenin $\alpha 3$ zincirinin non-kollajenöz (NC-1) bölgesidir (27). IgA nefropatisi olan bir hastanın serum ve böbrek

dokusundan elde edilen antimezangial antikörler, mezangial matriks antijenlerinin de immünolojik saldırının hedefi olabileceğini göstermektedir (31). Normal glomerül komponentleri yanında, viral, bakteriyel, parazitik ürünler ve ilaçlar gibi glomerülden tutulmuş antijenler de in situ immün kompleks oluşumunda yer alabilirler. Düşük konsantrasyonda antijen-antikör kompleksi oluşturabilen ve katyonik yükü fazla olan maddeler ile lektin benzeri partikülleri olan mikrobiyal patojenler glomerüller karbonhidratlarla ilişkiye girerek daha kolay hapsolürler. İmmünopatolojik incelemeler, immüno globülin ve kompleman komponentlerinin GBM üzerinde homojen, yaygın ve lineer depolanmasını gösterir (20).

Dolaşan IC hastalığında, antikör genellikle böbrekle ilişkisi olmayan bir antijene karşı üretilir ve ona bağlanır. Bu antijenler, SLE'de olduğu gibi endojen kaynaklı veya bazı enfeksiyonları takiben ortaya çıkan GN'lerde olduğu gibi eksojen kaynaklı olabilir. Suçlanan antijenler içinde bakteriyel ürünler (streptokoklar gibi), HBsAg (32, 33), HCV RNA (34), çeşitli tümoral antijenler, Treponema pallidum, Plasmodium falciparum, HIV (35) ve diğer bir takım virüsler (36) bulunmaktadır. Dolaşımda oluşan antijen-antikör kompleksleri glomerüllerde birikir ve kompleman sistemini aktive ederek immünolojik hasara yol açar. Antijen-antikör kompleksinin çökmesinin etkili olabilmesi için kompleman sisteminin yeterli çalışıyor olması gerekir, hipokomplementemi 2-3 hafta sonra ortaya çıkar (20).

Tablo II. Glomerüler hasarın immün mekanizmaları

I. Antikör aracılığı ile oluşan hasar.

A. In situ immün kompleks depolanması

1- Fikse intrinsik doku antijenleri

- a) Goodpasture antijeni (anti-GBM nefriti)
- b) Heymann antijeni (membranöz GN)
- c) Mezangial antijenler
- d) Diğerleri

2. Glomerülde tutulmuş antijen

a) Eksojen (ilaçlar, lektinler, enfeksiyöz ajanlar)

b) Endojen (DNA, immüoglobülinler, immün kompleksler, IgA)

B. Dolaşan immün komplekslerin depolanması

1- Endojen antijenler (DNA, tümör antijenleri)

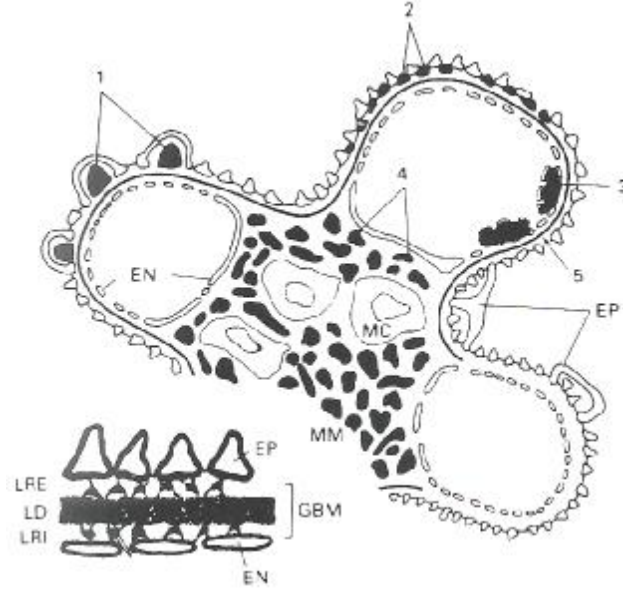
2- Eksojen antijenler (enfeksiyöz ürünler)

C. Sitotoksik antikolar

II. Hücresel immün sistemin yol açtığı hasar

III. Alternatif kompleman yolağının aktivasyonu

Dolaşımdaki antijen miktarı antikolardan fazla olduğunda, oluşan kompleksler küçüktür, dolaşımda çözülebilir olarak kalır ve glomerüllerde birikir. Antikoların glomerüler yapılaraya immünolojik spesifitesi yoktur; kompleksler kendi fizikokimyasal özellikleri ve glomerüle özgü hemodinamik faktörlerin etkisiyle glomerül içinde lokalize olurlar. Çok büyük kompleksler genellikle nefritojenik olamazlar, çünkü GBM'ı geçemezler ve retikuloendotelial sistem hücreleri tarafından temizlenirler. Çok küçük olanlar ise GBM'ı serbestçe geçer ve burada tutulamazlar. Asıl problem yaratan orta boyutta olanlardır. Kompleksin elektriksel yükü de önemlidir; anyonik olanlar subendotelial alanda birikip nefritojenik olamazken, katyonik olanlar GBM'ı aşır subepitelial bölgede ve nötral olanlar mezangiumda birikirler. Glomerülün özellikleri (mezangial yakalama, negatif yüklü kapiller duvar, yük seçici bariyerin bütünlüğü), hidrodinamik güçler ve çeşitli mediatörlerin (anjiotensin II, prostaglandinler gibi) de immün komplekslerin glomerüler yerleşiminde önemli rolleri vardır. İmmünfloresan mikroskopide, glomerüler kapiller duvarda immüoglobülin ve kompleman içeren granüler depozitlerin varlığı dikkati çeker. Elektron mikroskopik çalışmalarda ise, bu depozitlerin çoğunlukla mezangial ve subepitelial, daha az sıklıkla da subendotelial bölgede yerleştikleri gösterilmiştir (Şekil 3) (20, 24, 27).



Şekil 3: Glomerülde immün komplekslerin lokalizasyonu: 1) Subepitelial tümsekler (Akut GN), 2) epimembranöz birikimler (membranöz ve Heymann GN), 3) subendotelial birikimler (SLE, membranogroliferatif GN), 4) mezangial birikimler (IgA nefropatisi), 5) bazal membran. LRE: Lamina nara eksterna, LRI: lamina rara interna, LD: Lamina densa (27 numaralı kaynaktan Türkçeleştirilerek alınmıştır)

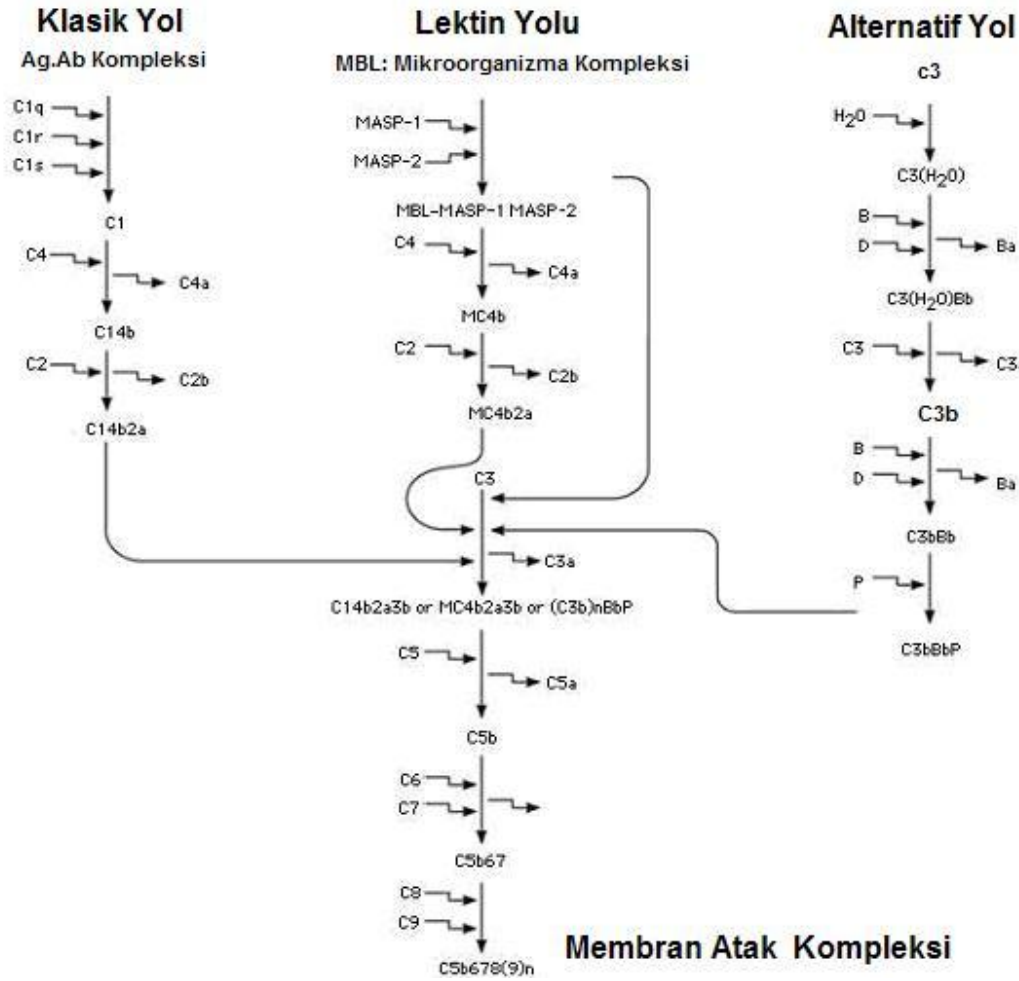
İmmün komplekslerin glomerülde depolanmasını izleyen günlerde, eğer antijen yüklenmesi devam etmiyorsa, dolaşıma yeni antikorlar girdikçe antijenemi kaybolur ve GN geriler. Çünkü, böbrekte depolanan IC'ler, çoğunlukla böbreği infiltre eden monositler ve mezangial hücreler tarafından yıkılırlar. Bu tür bir klinik gidiş, olayı başlatan antijen ile karşılaşma süresi kısa ve antijen miktarı sınırlı ise ortaya çıkar (poststreptokoksik GN'te olduğu gibi). Ancak, eğer sürekli bir antijen duşu sağlanırsa, tekrarlayan IC oluşumu, depolanması ve glomerüler hasar döngüsü ortaya çıkar ve ilerleyici GN gelişir (20, 24, 27).

Glomerüler hücre antijenlerine karşı üretilen antikorlar, sıklıkla glomerüler depozit oluşumuna yol açmaksızın, doğrudan hücre hasarına yol açabilirler (*sitotoksik antikorlar*). Bu mekanizma, gösterilebilir immün depozitlerin olmadığı bazı insan GN'lerinde bir rol oynayabilir (20, 27).

Hücresele immün reaksiyonların, uyarılmış T lenfositleri aracılığı ile, glomerüler hasara yol açabileceğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Bu aslında oldukça ilgi çeken bir savdır, çünkü immün depozitlerin gösterilemediği veya glomerüler hasarın ağırlığı ile depozitler arasında uyum olmayan ilerleyici GN'ler için açıklama getirebilir. Böyle bir mekanizmanın varlığına işaret eden ipuçları arasında, bazı insan ve deneysel GN türlerinde makrofajların ve T hücrelerinin varlığı; ilerleyici insan GN'lerinde değişime uğramış GBM antijenleri ile in vitro karşılaştırıldığında lenfosit reaktivitesinin gösterilmesi; ve deneysel GN'lerde lenfositler aracılığı ile hafif glomerüler histolojik değişikliklerin transfer edilebilmesi sayılabilir (27). Glomerüler hasarın başlatılmasında en temel hücre T hücreleridir (20). Deneysel hayvanlarıyla yapılan çalışmalarda GBM'ye karşı duyarlılaştırılmış CD4 T lenfositlerinin verilmesinin antijen-antikor kompleksi oluşturmadan hasara neden olduğu gösterilmiştir (37). Bu hasarı glomerüler permabiliteyi arttıran, alternatif bir görüşe göre ise permabiliteyi koruyan faktörleri inhibe eden lenfokinleri salgılayarak yaparlar. Ayrıca, IgAN olgularında, akut glomerüler enflamasyon sırasında, makrofajların glomerülleri infiltre ettiği, mezangial proliferasyon ve ekstrakapiller lezyonların gelişiminde yer aldığı ve nefropatinin ilerlemesini hızlandırdığı bildirilmiştir (3).

Alternatif kompleman yolağının aktivasyonu membranoproliferatif GN ve bazı proliferatif GN türlerinde (IgAN gibi) meydana gelmektedir (24, 27, 38).

İmmünolojik hasarı izleyen enflamatuvar reaksiyon, bir veya daha fazla biyokimyasal mediatör sisteminin aktivasyonundan kaynaklanır. Bunların en önemlisi kompleman sistemidir. *Kompleman sistemi* üç farklı şekilde aktive olabilir: 1) antijen-antikor IC'leri ile aktive olan klasik yolak, 2) mikroorganizmaların polisakkaritleri, endotoksinler, IgA ve IgE ile aktive olan alternatif veya properdin yolağı, 3) lektin yolağı (Şekil 4). Her üç yolak C3 komponentinde birleşir ve bu noktadan sonra oluşan membran atak kompleksi ile hücre zarının harabiyeti sağlanır



Şekil 4: Kompleman kaskadı (20 numaralı kaynaktan Türkçeleştirilerek alınmıştır).

Kompleman aktivasyonunun oluşturduğu başlıca etkili ürünler, C3'ün aktivasyonunu takiben açığa çıkan anafilatoksinler (vasküler duvardaki kontraktıl proteinleri uyarır ve vasküler permeabiliteyi artırırlar) ile kemotaktik faktörlerdir (C5a ve C3b; nötrofil ve makrofajları kompleman aktivasyon bölgesine çekerler).

Koagülasyon sistemi de GN'lerin patogenezinde yer almaktadır. Koagülasyon sistemi, trombojenik subendotelial tabakanın açığa çıkmasına neden olan endotel hücre hasarını takiben doğrudan aktive olabileceği gibi, kompleman sisteminin uyarılmasına bağlı olarak dolaylı yoldan da aktive olabilir. Bunun sonucunda glomerüler kapiller

damarlar içinde veya Bowman aralığında, kresentler içinde fibrin depozitleri oluşabilir. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu, kinin sistemini uyararak, kemotaktik ve anafilatoksin benzeri faktörlerin üretimine yol açar (20, 24, 27).

2.4. Glomerüler Hastalıkların Patolojisi

Glomerüler hasar birçok mekanizma ile meydana getirilebilir, ancak glomerülde oluşan histopatolojik değişiklikler sınırlı sayıdadır ve dört temel doku reaksiyonundan bir veya daha fazlası ile karakterizedir.

Glomerüler hiperselülerite mezangial, endotelial ve parietal hücrelerin proliferasyonuna; nötrofil, monosit ve lenfositlerin infiltrasyonuna veya bunların her ikisine bağlı olarak ortaya çıkar. Bu bulgu glomerüllerin tümünde (yaygın) veya sadece bir kısmında (fokal) olabileceği gibi, glomerülün tümü (diffüz) veya yalnız bir bölümü (segmental) de etkilenebilir. Proliferasyon genellikle mezangial matriks artışı ile birlikte. İmmüno Floresan ve elektron mikroskopik çalışmalar proliferasyonun mezangiumda IC birikimine bağlı olduğunu göstermektedir (24, 27, 39).

Bazal membran kalınlaşması membranın genişliğinde gerçek bir artış (membranöz GN veya diabetik nefropatide olduğu gibi), membrana benzer boyanma özellikleri gösteren IC'lerin endotelial veya epitelial yüzeyde birikimi (SLE'de olduğu gibi) veya mezangial hücrelerin ve matriksin endotel ile membran arasına interpoze olması (tip I membranoproliferatif GN'te olduğu gibi) nedeniyle meydana gelebilir (24, 27, 39).

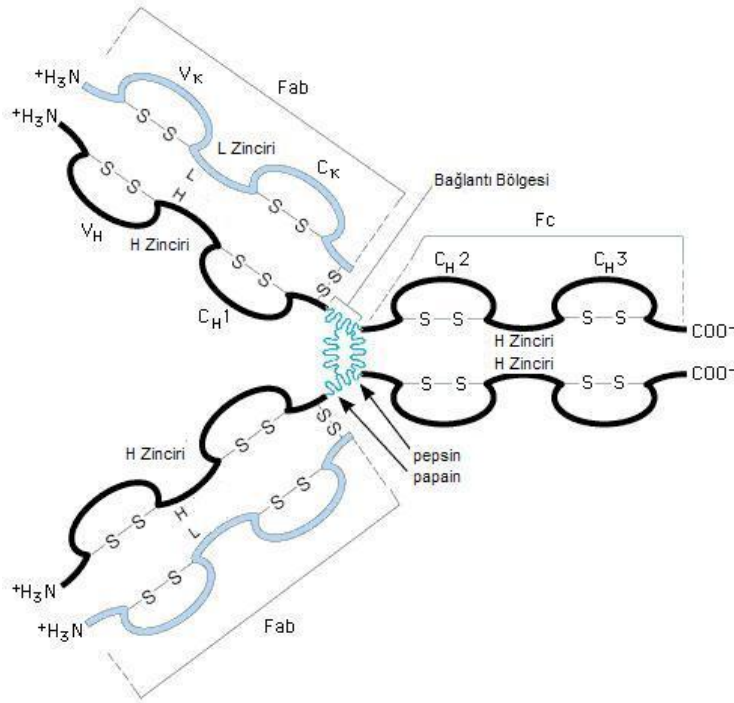
Bowman aralığında kresent oluşumu parietal epitelial hücrelerin proliferasyonunun sonucunda meydana gelir ve bu bölgede biriken fibrine karşı bir reaksiyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. Yeni oluşmuş kresent içinde fibrin, proliferasyon alan epitel hücreleri, bu hücrelerin salgıladığı bazal membran benzeri materyal ve glomerüler hasarın oluşumunda rol oynadığı düşünülen makrofajlar bulunur; zamanla bağ dokusunun bu yapının içine girmesi (fibroepitelial kresent) ile ışık mikroskopisinde homojen ve eozinofilik bir görünüm alır (*hyalinizasyon*). Bu evrede glomerüler yumağın

yapısal detayları silinir (*skleroz*). Skleroz, çeşitli nedenlerle ortaya çıkan glomerüler hasarın son evresidir (24, 27).

2.5. İmmünoglobulinler ve IgA

İmmünoglobulinler tüm memelilerin serum ve doku sıvılarında bulunan bir grup glikoprotein yapısında moleküllerdir. T-hücre antijen reseptörleri ile birlikte, spesifik immün yanıtın temelini oluşturan, yabancı antijenin tanınması işleminde görev alırlar. Bir kısmı, spesifik antijenler için reseptör olarak görev yapmak üzere B hücrelerinin yüzeyinde taşınırlar. Diğerleri (antikorlar) kan ve lenf sıvısında serbest olarak bulunurlar.

Tüm immünoglobulin moleküllerinin temel yapısı disülfid bağları ile bir araya gelmiş iki eş, hafif polipeptid zinciri ve iki eş, ağır polipeptid zincirinden oluşan bir birimdir (Şekil 5) (40).



Şekil 5: İmmünoglobulinlerin temel zincir yapısı (40 numaralı kaynaktan Türkçeleştirilerek alınmıştır).

Çoğu yüksek memelilerde belirlenen beş farklı immüoglobulin sınıfı (IgG, IgA, IgM, IgD ve IgE) ve bunların alt sınıfları (IgG₁₋₄, IgA_{1,2}, IgM_{1,2}), molekülün yapısındaki ağır zincirin tipine göre belirlenir. Her bir immüoglobulin molekülü (IgD hariç) bifonksiyoneldir. Molekülün bir bölgesi antijenin bağlanmasından sorumlu iken, diğer bir bölge efektör fonksiyonlar olarak bilinen görevlerin yerine getirilmesinden sorumludur (40). İmmüoglobulinlerin özellikleri Tablo III'de gösterilmiştir (41).

Tablo III: İmmüoglobulinlerin özellikleri

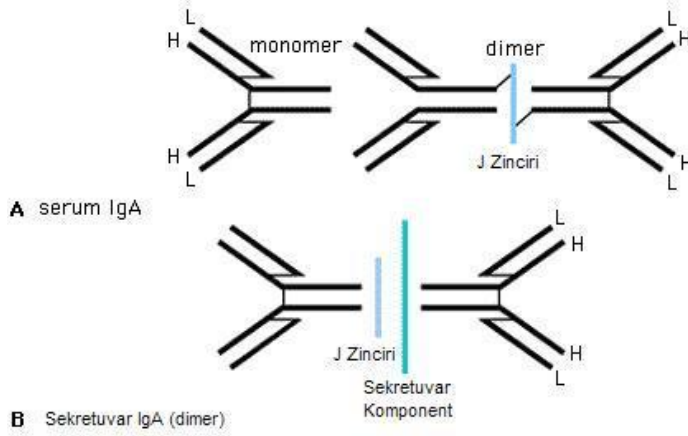
Özellik	IgM	IgG	IgA	IgD	IgE
Altsınıf	2	4	2	-	-
Molekül ağırlığı (kilodalton)	950	150	150-300	185	190
Ağır zincir	μ	γ	∞	δ	ε
Hafif zincir	K.λ	K.λ	K.λ	K.λ	K.λ
Karbonhidrat yüzdesi	10-12	4	10	12	12
Yarı ömür (gün)	5	21	6	3.0	2.0
Kompleman fiksasyonu					
- Klasik	+++	+	-	-	-
- Alternatif	-	-	+	+	+
Plasentadan geçiş	-	+	-	-	-
Dış salgılar	+	+	+++	-	+
Hücre bağlantıları					
- Makrofajlar	±	+++	-	-	-
- Mast hücreleri	-	±	-	-	+++
Serum konsantrasyonu (g/L)	1.5	11.0	2.4	0.03	<0.005
Total immüoglobulinlerin yüzdesi	5	80	15	-	-

2.5.1. IgA Sistemi

IgA insan vücudunda en çok sentezlenen immüoglobülin sınıfıdır ve mukozal yüzeylerin korunmasında önemli bir rol oynar (42). IgA sınıfı antikolar iki ayrı immüoglobulin sistemine ayrılabilirler. Sistemlerden birisi dolaşıma ve gözün aköz humoru, serebrospinal, sinovial, amniotik, plevral ve peritoneal sıvılar gibi iç salgılara IgA antikoları sağlar. Bu IgA antikoları muhtemelen nonmukozal lenfoid dokular

tarafından sentezlenirler. Diğer IgA antikor sistemi tükürük, gözyaşı, safra ve kolostrum gibi dış salgılarda olduğu kadar, solunum sistemi, gastrointestinal sistem, seminal veziküller, serviks ve idrar yollarında da bulunurlar. Dış salgılardaki IgA kandan değil, çoğunlukla epitelial mukoza yakınındaki plazma hücrelerinden lokal olarak sentezlenir. Her ne kadar, az miktarda IgG ve IgM bulunsa da, dış salgılardaki hakim immünoglobulinler IgA sınıfındadırlar (41).

Serumdaki IgA moleküllerinin %85'i 170.000 dalton molekül ağırlığındaki monomerlerdir. Yaklaşık %1'i ise sekretuvar IgA olmakla beraber, bu oran çeşitli mukozal enflamatuvar hastalıklarla ilişkili olarak artabilir (40, 41). *Monomerik IgA* iki ağır ve iki hafif zincirden oluşmuştur. Ağır zincir üzerindeki antijenik farklılıklara dayanılarak, IgA iki alt sınıfa ayrılabilir: İnsan serumunda %90 IgA1 ve %10 IgA2 varken eksternal sekresyonlarda IgA2'nin oranı %50'ye kadar çıkabilir (42). Belirli bakteriel proteazlar IgA1 molekülünü parçalarken, IgA2 molekülü bunlardan etkilenmez (40, 41). *Sekretuvar IgA* 400.000 dalton ağırlığında büyük bir moleküldür. Yapısında iki IgA molekülünden oluşan bir dimer yanısıra sekretuvar komponent (SC) ve J zinciri olarak bilinen iki farklı, immünoglobulin olmayan molekül de içerir. Sekretuvar komponent plazma hücrelerince değil, epitelial hücreler tarafından sentezlenir ve yalnız polimerik IgA moleküllerini bağlayarak, onların mukozayı aşıp salgılara ulaşmalarını sağlar. IgA molekülünün SC ile kovalent bağlarla bağlanması, kendisini bağırsaklardaki veya diğer bölgelerdeki proteolitik yıkımdan korumaktadır. J zinciri ise plazma hücreleri tarafından sentezlenir ve iki tane monomerik IgA molekülünü birbirlerine C-ucunda bağlar (Şekil 6).



Şekil 6: Sekretuar IgA molekülü (41 numaralı kaynaktan Türkçeleştirilerek alınmıştır).

Sekretuar IgA'nın çeşitli virüs ve bakterilere karşı aktivitesi olduğuna yönelik yayınlar olmakla birlikte, bu antiviral veya antimikrobial etkinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir (41). Aslında *C.difficile*'nin ekzotoksinlerini nötralize etmede polimerik IgA'nın, hem diğer monomerik IgA ve IgG'ye hem de benzer yapılara göre daha etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca IgA'nın virus nötralizasyonunda hücre yüzeyi reseptörünü inhibe ederek önemli bir rol oynadığı, bu bağlanmanın virusun yapısında değişikliklere yol açtığı düşünülmektedir. Böylece hem reseptör bağlanması hem de virüsün hücre membranına füzyonu engellenmiş olur (42). Her ne kadar IgA komplemanı bağlayamaz ve opsonin gibi etki gösteremez ise de, slgA, kompleman ve lizozim varlığında, *E.coli* bakterilerini öldürebilmektedir. Diğer yandan, slgA klasik yoldan komplemanı aktive edememesine karşın, kimyasal olarak bir araya getirilen IgA moleküllerinin alternatif kompleman yolağını aktive ettiği gösterilmiştir. Diğer immüoglobulinler gibi slgA da mukozal yüzeylere bakteriel yapışmayı bloke ederek, kolonizasyonu önler. Aynı zamanda, mukozal yüzeylerdeki rejenik reaksiyonlar için blokan antikor görevini üstlendiği ve bağırsak lümeninden antijenik moleküllerin absorpsiyonunu önlediği de bilinmektedir. IgA molekülünün antijenlerin kandan mukozal bölgelere taşınmasında rol oynadığı ileri sürülmüştür. IgA'nın mukozal bölgelerde sentezlenmesi, bağırsaklardan emilen diyetle bulunan ve mikroorganizmalara ait antijenlerin uzaklaştırılmasında, slgA'nın uygun bir aracı olmasını kolaylaştırmaktadır. Yakın zamanlarda, alveolar ve periferik makrofajlarda, lenfositlerde ve nötrofillerde, IgA molekülünün Fc bölgesi için

reseptörler olduğu belirlenmiştir. Bu reseptörler aracılığı ile IgA molekülünün antikora bağımlı hücrel sitotoksisite reaksiyonlarında rol oynadığı ileri sürülmektedir (41). Yine son zamanlarda, lipopolisakkarit (LPS) için spesifik IgA'ların anti-enflamatuvar rol oynadıkları tespit edilmiştir. İntraselüler dimerik IgA, apikal geri dönüşümlü endozom kompartmanında LPS ile etkileşerek NF-κB translokasyonunu azaltır ve böylece LPS tarafından indüklenmiş olan proenflamatuvar yanıtı azaltmış olur (42).

2.6. IgA Nefropatisi

IgA nefropatisi, bütün dünyada en sık görülen glomerulonefrittir (1, 2, 4, 43). Bununla beraber, prevalansı bir ülkeden diğerine farklılık gösterir (2, 44). Pasifik ülkelerinde tüm glomerüler hastalıkların yarısını, Avrupa'da %20 ile 30'unu oluşturduğu, buna karşılık Amerika Birleşik Devletleri, İngiltere ve Kanada'da yalnızca %2 ile 10 arasında görüldüğü bildirilmiştir (2). Bu farklılığın nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, ülkeler arasındaki renal biyopsi endikasyonlarının ve sağlık tarama yöntemlerinin farklılık göstermesine, genetik ve çevresel etkilere bağlı olabileceği ileri sürülmektedir (2, 6, 43). Sağlıklı donörlerin böbrek biyopsileri temelinde yapılan bir çalışmada saptanmamış IgAN oranı %16 olarak bulunmuştur (45). Renal biyopsinin izole makroskobik hematürili hastalara önerildiği çalışmalar, tüm yaş gruplarında böyle hastaların yarısı kadarının IgAN tanısı alacağını, kalanının ise ince bazal membran hastalığı veya normal biyopsi sonuçları vereceğini göstermiştir (46, 47).

Bütün çalışmalarda, IgAN'nin erkeklerde iki kat fazla görüldüğü gösterilmiştir (2, 4, 6). Afrika ve Amerika Birleşik Devletlerindeki siyah ırkta, IgAN ve Henoch Schönlein purpura (HSP) nadir görülmektedir (48). Hastalığın ailesel ve bölgesel kümelenmeler gösterdiği gözlemlenmiştir. Ancak tanı histopatolojik olduğu ve serolojik bir belirleyici bulunmadığı için gerçek ailesel sıklık bilinmemektedir (2, 43). Mezangiumda IgA birikiminin prevalansı için en iyi tahminler postmortem ve renal allograft çalışmalarından elde edilmiştir. Buna göre mezangial IgA birikimi seçilmemiş gruplarda %3 ile 30 arasındadır. IgA nefropatisinde pek çok gözlem önemli bir genetik yatkınlık olduğuna işaret etmektedir. İlk olarak duyarlılıkta ırk farkı herhangi bir tıbbi pratikle

ilişkilendirilemeyecek kadar fazladır. İkinci olarak Avusturalya aborjinlerinde, Amerika Birleşik Devletleri ve İtalya'da çok sayıda bireyin etkilendiği aileler vardır ve bu otozomal dominant geçişle uyumludur. Üçüncü olarak IgA nefropatili hastaların akrabalarında idrar anormallikleri ve dolaşımdaki IgA miktarında artış saptanmıştır. Bu gözlemler birleştirildiğinde IgA nefropatisi için bir genetik yatkınlık olduğunu ortaya koyar. Diğer poligenik durumlarda olduğu gibi çevresel etkileşimler, epigenetik mekanizmalar ve genler arasındaki epistatik etkileşimler hastalığa duyarlılığı artırır (43). IgA nefropatili hastaların akrabalarında ürüner anormalliklerin prevalansının arttığını gösteren ilk çalışma 1972'de yayımlanmıştır. Biyopsi ile kanıtlanmış ailesel IgAN ise ilk kez 1978 yılında iki ailede eş HLA'lı erkek kardeşlerde gösterilmiştir. 1978'den 1992'ye kadar Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri ve Asya'dan en az iki üyelerinde biyopsi ile kanıtlanmış IgAN olan 35 simpleks ve multipleks aile rapor edilmiştir (49). Yine Kuzey İtalya'da sistematik bir renal biyopsi taramasında 1972 ile 1997 arasında 185 hastada IgAN tespit edilmiş ve bunların %14'ünün bir başka IgAN olan hasta ile akraba olduğu bulunmuştur (50).

IgA nefropatisine genetik yatkınlığın incelendiği çalışmalarda ilk araştırılan aday lokus HLA antijenleri olmuş, fakat HLA ile hastalık arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (51, 52). Yine uteroglobin geni üzerine yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar saptanmıştır. Ghavari ve arkadaşları 6q22-23 kromozomu üzerinde IGAN-1 adı verilen otozomal dominant karakterde kalıtılan, hastalığın gelişimini etkileyen bir loküs bulmuş ve ilk kez IgAN gelişiminde genetik faktörlerin rolünü kanıtlamışlardır (53). Ancak gelecekteki çalışmaların IGAN-1 adlı loküste yatan esas sorumlu gene odaklanması gerekmektedir (44). Li ve arkadaşları megsin proteinindeki genetik varyasyonun IgAN'yle ilişkili olduğunu göstermiştir (43, 54). Son olarak IgAN'li hastalarda, anjiyotensinojen ve ACE gen loküslerindeki polimorfizmin böbrek yetmezliğine ilerlemeyi öngörmede önemli olduğu gösterilmiştir (55).

Julian ve arkadaşlarına göre, ailesel ve sporadik IgAN klinik özellikleri açısından birbirinden ayırt edilemez (56). Fakat son olarak Schene ve arkadaşları ailesel IgAN'nin sporadik IgAN'ye göre daha ılımlı seyrettiğini belirlemişlerdir (57).

IgAN her yaşta görülebilmesine karşın, en sık olarak yaşamın ikinci ve üçüncü on yılında görülür. IgAN başlangıçtaki bulgulara göre beş farklı klinik sendrom şeklinde karşımıza gelebilir: 1) Makroskobik hematüri, 2) asemptomatik mikroskobik hematüri ve proteinüri, 3) hipertansiyon ve/veya renal yetmezlik ile beraber akut nefritik sendrom, 4) nefrotik sendrom, 5) karma nefritik-nefrotik sendrom (2).

Tipik olarak IgAN, sıklıkla enfeksiyöz hastalıklar sırasında, ağrısız makroskobik hematüri ile ortaya çıkar. Sözü edilen enfeksiyöz hastalıklar sıklıkla faranjit veya tonsillit, daha az olarak da pnömoni, gastroenterit veya idrar yolu enfeksiyonudur (58). Bu tip bir klinik başlangıç, çocukluk çağındaki IgAN vakalarının %80'inden fazlasında görülmektedir ve geleneksel olarak, tekrarlayan makroskobik hematüri IgAN'nin ayırt edici özelliği olarak bilinmektedir. Ancak Japonya'da yapılan çalışmalarda, hastaların yalnız %26'sının makroskobik hematüri ile ortaya çıktığı, bunun da bu ülkedeki yaygın okul tarama programı neticesinde, hastaların henüz asemptomatik mikroskobik hematüri evresinde tanı almasına bağlı olduğu ileri sürülmektedir (2). Makroskobik hematüri, çocukluk yaş grubunda daha siktir ve ilerleyen yaş ile beraber sıklığı azalır. Nadiren karın ağrısı veya yan ağrısı hematüriye eşlik edebilir. Makroskobik hematüri kısa bir süre (yaklaşık 24 saat) sürmekle beraber, bazen bir haftaya kadar uzayabilir (2, 58).

Genellikle proteinüri ile beraber seyreden mikroskobik hematüri ise diğer sık klinik başlangıcı oluşturur ve hastaların %30-40'ında görülür. Aslında, asemptomatik hastalarda persistan mikroskobik hematürinin hemen her zaman var olduğu ve bu hastaların %20-25 kadarında her hangi bir dönemde, makroskobik hematürinin ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Yukarıda sözü edilen bu iki sık klinik tabloda, hastaların kan basıncı ve böbrek fonksiyonları normaldir (2, 58).

Ödem, hipertansiyon ve oligüri ile ortaya çıkan akut böbrek yetmezliği tablosu hastaların %10'undan azında görülmektedir. Hipertansiyon sıklıkla hafif-orta derecededir. Hastaların %20-25'i diyalize ihtiyaç gösterebilir ve bunların az bir bölümünde, hızlı ilerleyen ve kresent oluşumu ile karakterize GN olduğu bildirilmiştir. Nefrotik sendrom nadir bir tablo olup tüm hastaların %10'unda görülür, fakat çocuk ve adölesan yaş grubunda daha siktir (2, 58).

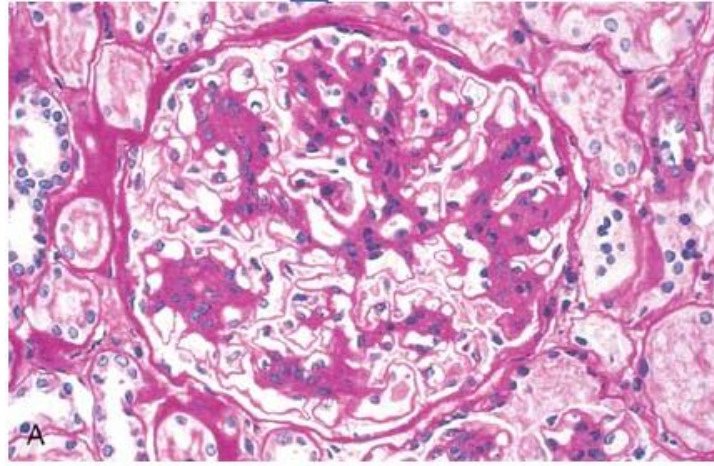
IgAN'nin tanısı sadece böbrek biyopsisi ile konulabilir (2, 6, 58). Tanısal immünopatolojik bulgu, IgA'nın tek veya hakim immunoglobulin olarak glomerüler mezangiumda varlığının gösterilmesidir (2). Işık mikroskopik inceleme ile hastalığın varlığı düşünülebilir, ancak tanı yalnızca immünohistokimyasal tekniklerle konulabilir (22).

Işık mikroskopik bulgular hafif mezangial değişikliklerden, fokal ve yaygın proliferasyona ve kresentik glomerulonefrite kadar olan bir spektrumda bulunabilir (2, 58). En karakteristik anormallik hiperselülerite ve matriks artışının değişik kombinasyonlarının meydana getirdiği mezangial genişlemedir (Şekil 7) (2). Biyopsi örnekleri, Dünya Sağlık Organizasyonu'nun kriterlerine dayanılarak, mezangial hücre proliferasyonunun miktarına göre derecelendirilebilir (2, 59). Glomerüler değişikliklere ek olarak değişik şiddette tübüler atrofi, interstisyel fibroz ve interstisyel lenfosit infiltrasyonu da bulunabilir. Selüler ve fibroselüler kresentler, mezangial proliferasyonun fokal veya yaygın olmasına göre, tüm glomerüllerin sırasıyla %20 ve %50'si kadarını etkileyebilir (2). IgA nefropatili çocuklarda üç tip mezangial değişiklik belirlenmiştir: 1) Mezangial hiperselülerite matriks artışından daha belirgindir, 2) mezangial hiperselülerite ve matriks artışı dereceleri eşittir, 3) matriksteki artış mezangial selüleriteden daha belirgindir (60). Birinci tip lezyonlarla hastalığın başlangıcından kısa süre sonra yapılan biyopsi örneklerinde karşılaşılrken, matriks artışının hakim olduğu lezyonlar, hastalık başlangıcı ile biyopsi arasında uzun bir aralık olan ve glomerüler sklerozun yüksek oranda bulunduğu vakalarda görülmektedir. Bu bulgular, IgAN'nin ilerlemesi ile mezangial hiperselüleritede tedrici rezolüsyon, buna karşılık mezangial matriks artışı ve glomerüler sklerozun meydana geldiğini düşündürmektedir (2). Arteriel ve arteriolar skleroz gibi vasküler değişiklikler IgAN'li çocuklarda oldukça nadir görülür (61).

İmmünohistoloji tanı için dönüm noktasıdır ve IgA'nın dominant veya kodominant olarak mezangiumda depolanması olmazsa olmaz koşuldur (2, 58). Hem IgA1, hem de IgA2'nin depozitlerde bulunmasına karşın, çoğu araştırmacı IgA1'in daha fazla bulunduğunu bildirmişlerdir (1, 2, 4). Her ne kadar sekretuar komponent genellikle

depozitlerde yoksa da, in vitro koşullarda depozitlere bağlandığı gösterilmiştir. Depozitlerde J zinciri de bulunmaktadır (2). Ayrıca IgG ve/veya IgM depozitleri de, genellikle daha az sıklık ve yoğunlukta olmak üzere, IgA ile benzer dağılımda bulunabilir (58). Bir seride, IgA depozitlerine hastaların %32'sinde IgG'nin, %8'inde IgM'nin ve %11'inde her ikisinin eşlik ettiği gösterilmiştir (2). Her ne kadar bazı araştırmacılar C3 ve terminal kompleman komponentlerinin hemen her zaman IgA'ya eşlik ettiğini bildirmekteyse de (58, 62), yukarıda sözü edilen seride vakaların sadece %64'ünde ve daha düşük yoğunlukta olmak üzere C3 birikimi olduğu gösterilmiştir (2). Erken klasik kompleman komponentleri (C4 ve C1q) ise genellikle yoktur (2, 58).

Elektron mikroskopik anormallikler başlıca mezangiumda gözlenir. Mezangiumdaki elektron-yoğun depozitler en sabit ve belirgin özelliştir ve hemen tüm hastalarda görülür. Daha az sıklıkta subepitelial veya subendotelial birikimler de olabilir. Dahası, glomerüler bazal membranın lizisi çocuklarda nispeten sık görülen bir bulgudur (2).



Şekil 7. IgA nefropatili bir hastanın glomerülü. Mezangial selüerite ve matrikste orta derecede artış izlenmektedir (27 numaralı kaynaktan Türkçeleştirilerek alınmıştır) (Hematoksilen-eosin, 40X)

İdrar ve serum testleri genellikle iki klinik soruyu yanıtlayabilmek için geliştirilmişlerdir; renal lezyonun tanısı ve ağırlığının belirlenmesi. Ancak, bu amaçlar için özgül ve duyarlı testler henüz yoktur (58). Serum total IgA düzeyleri yetişkin hastaların %30-50'sinde, çocukların ise %8-16'sında artmıştır (2). Seri ölçümler,

hastalığın aktivitesi veya ağırlığı ile paralellik göstermediğini ortaya koymuştur. Dolayısıyla, bu test ne hastalığın tanısının konulmasında ne de takibinde bir yer alamaz. İdrar immünoglobulin düzeyleri de IgAN'de bir özellik göstermez. Her ne kadar, glomerülde alternatif kompleman komponentlerinin varlığı patogeneizde kompleman aktivasyonunun rol oynadığını düşündürse de, IgAN'li hastalarda serum kompleman komponentleri normaldir. Ancak, bazı kompleman komponentlerinin eksikliği (tam C3 eksikliği gibi) hem IgAN hem de HSP ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle, kompleman komponentlerinin belirlenmesi ailesel IgAN'nde yararlı bilgiler verebilir, ancak tanı ve aktivitenin belirlenmesinde yardımcı olmaz. Serumda IgA-fibronektin kümelerinin veya IgA yapısında romatoid faktörün varlığının gösterilmesi de, tanı ve takip için böbrek biyopsisinin gerekliliğini ortadan kaldıracabilecek değerde değildir. IgA nefropatisi ve HSP'de ciltteki kan damarlarında IgA depozitlerinin varlığı gösterilmiş olmakla beraber, bu testin duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür (58).

IgA nefropatisinin tanısı glomerüler mezangiumda belirgin IgA birikiminin gösterilmesine dayanmakla beraber, yaygın mezangial IgA birikimi bir takım diğer hastalıklarda da görülür (Tablo IV) (2, 3, 58).

Tablo IV. Yaygın mezangial IgA birikiminin görüldüğü hastalıklar

I. Primer
IgA nefropatisi (Berger hastalığı)
II. Sekonder
A. Multisistem hastalıklar
- Henoch-Schönlein purpura, sistemik lupus eritematozus
- Kistik fibrozis, çölyaki hastalığı, Crohn hastalığı
- Dermatitis herpetiformis
- Ankilozan spondilit
B. Neoplastik hastalıklar
- Akciğer ve kolon karsinomları
- Monoklonal IgA gammopatisi

- Mycosis fungoides
- Non-Hodgkin lenfoma

C. Enfeksiyöz hastalıklar

- Mycoplasma enfeksiyonları
- Lepra
- Toksoplazmozis

D. Diğerleri

- Kronik karaciğer hastalığı
- Trombositopeni
- Pulmoner hemosideroz
- Mikst kryoglobulinemi
- Polisitemi
- Sklerit

Uzun süreli izlemler yetişkin hastalarda tanıdan sonraki 20 yıl içinde %30-35 oranında ilerleyici böbrek yetmezliği geliştiğini göstermiştir. Çocukluk yaş grubunda ise 10 yıllık izlem sonunda % 9 oranında kronik böbrek yetmezliği geliştiği bildirilmiştir. Spontan remisyon yetişkinlerde %4'ten daha az oranda görülürken, çocuklarda karakteristik olarak daha siktir (2).

Hastalığın başlangıcında hastanın yaşça büyük olması, makroskobik hematürinin olmaması, ağır proteinüri (>1.5 g/gün) ve glomerül filtrasyon hızının düşük olması klinik açıdan kötü prognostik faktörler olarak bildirilmiştir (21). Ancak prognostik formüller basit klinik ve laboratuvar bilgi kullanılarak ileri sürülse de bireysel progresyon riskinin tahmininde klinik kullanım açısından henüz bir uzlaşma yoktur (6).

Patolojik açıdan bakıldığında ise yaygın mezangial proliferasyon, skleroz veya kresent görülen glomerüllerin yüksek oranda olması, orta veya ağır derecede tübulointerstisyel değişiklikler, subepitelial elektron-yoğun depozitler ve GBM'nin lizisi kötü prognostik bulgulardır (2, 61).

Her ne kadar IgAN renal allograftlarda tekrarlırsa da, klinik rekürren hastalık hafiftir ve graft fonksiyonu nadiren bozular. Dolayısıyla, IgA depolanmasının yüksek sıklıkta (%50) tekrarlanması renal transplantasyon için engel teşkil etmez (2).

Günümüzde IgAN'de gerçekten iyi sonuç veren bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Her ne kadar bazı tedavi rejimleri ileri sürülmüş ve denenmiş ise de, sonuçlar çelişkilidir. Bu rejimler üç ana gruba ayrılabilir: 1) Mikrobial antijenlerin vücuda girişini önlemek için tonsillektomi yapılması ve profilaktik antibiyotik verilmesi, 2) anormal immün yanıtı düzenlemek için glukokortikoidler, immünosupresif ilaçlar, fenitoin veya danazol kullanılması ve 3) dolaşan IgA içeren IC'lerin vücuttan uzaklaştırılması için plazma değişimi (2).

Kortikosteroidler ile yapılan çalışmalar, proteinüride hafif bir düzelme dışında faydalı olmadıklarını göstermiştir (63). Buna tek istisna, minimal lezyon nefrotik sendrom zemininde IgA depolanmasının bulunduğu çocuklarda görülen proteinürideki hızlı ve tam düzelmedir (64). Ancak optimal kan basıncı kontrolü ve maksimum renin anjiyotensin sistem blokajına rağmen proteinürinin >1 g/gün üzerinde seyrettiği vakalarda öneren gruplar da mevcuttur (6).

Tonsillektominin, tekrarlayan enfeksiyonları olan IgAN'li hastalarda serum total IgA konsantrasyonunu, hematüriyi ve proteinüriyi azalttığı, glomerül filtrasyon hızı üzerinde olumsuz etki yapmadığı, dolayısı ile bu tür hastalarda uygulanabileceği bildirilmiştir (6, 58).

İmmünglobulin A nefropatisi olan hastalarda, yalnız IgA sisteminde değil, jeneralize immünoglobulin yapımında bozukluklar olduğunu gösteren çalışmalar temel alınarak, yüksek doz immünoglobulin ile uzun süreli tedavi denenmiştir. Hematüri ve proteinüri azalırken glomerül filtrasyon hızındaki ilerleyici düşme önlenmiş, ancak tedavinin bırakılması ile hemen relaps olduğu saptanmıştır (58, 65).

Hipertansiyon ve proteinürinin tedavisinde anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin diğer antihipertansiflere üstün olduğu gösterilmiştir. Ancak ACE inhibitörleri ile normotansif-proteinürik hastalarda yararlı sonuçlar elde edilip

edilemeyeceği bilinmemektedir (58). Bununla birlikte, progresif renal hastalıkta dengeli kan basıncı kontrollerine rağmen ACE inhibitörlerini öneren gruplar da vardır (66).

Özet olarak, hızla bozulan renal fonksiyon söz konusu olduğunda (glomerül filtrasyon hızında >2 mL/dakika/ay azalma) immünoglobulin tedavisi düşünülmelidir; hipertansiyon tercihen ACE inhibitörleri ile tedavi edilmeli; yalnız proteinüri varsa (>1 g/gün) gün aşırı kortikosteroid tedavisi denenmelidir (6, 58).

2.6.1. IgA Nefropatisinin Patogenezi

Berger'in hematüriye eşlik eden mezangial IgA-IgG depolanmasını tanımlamasından bu yana, IgA IC'leri, glomerüler hasara yol açan IgA depolanması ve IgAN'nin hayvan modelleri üzerine birçok klinik ve patolojik çalışma yapılmıştır. Geçen yüzyılın son çeyreğinde, IgAN'dekine benzer glomerüler değişiklikler başka bir takım hastalıklarda da (SLE, HSP, karaciğer sirozu ve akciğerin kronik enflamatuvar hastalıkları gibi) gözlenmiştir. Bu bulgular "IgAN sendromu" düşüncesini ortaya çıkarmıştır (67).

İmmünglobulin A nefropatisinin etiyoloji ve patogenezi tam olarak bilinmemesine karşın, bir IC hastalığı olduğunu düşündüren kanıtlar vardır (2). İmmünglobulin A nefropatisi gelişimine üç anahtar eleman katkıda bulunur ve her biri IgAN'nin bireysel prognozunu, seyrini ve şiddetini belirleyebilir: 1) Polimerik IgA1'in (pIgA1) sentezi, salınımı ve dolaşımında sürekli bulunması ile ilişkili mezengial IgA depolanması, 2) glomerüler mezangiumun bu depolanmaya karşı gösterdiği reaksiyon (enflamatuvar yanıtı düzenleme kapasitesi), 3) immünolojik ve enflamatuvar hasarın böbrekte interstisyel fibrozis, tübüler atrofi ve glomerüler skleroz gelişimi yönünde ilerlemesi veya bu aşamadan önce enflamasyonun gerilemesi eğilimi (6).

Patogenezi açıklamak için çeşitli teoriler ileri sürülmüştür: 1) çeşitli antijen(ler)in mukozadan geçme özelliklerinin olması, 2) mukozal bariyerde daha yaygın bir hasarın varlığı, 3) IgA'nın yapısal bozukluğu veya 4) otoimmünite olasılığını da içeren bir immün regülasyon bozukluğu (58).

IgA nefropatisindeki hematüri atağının faranjit, bronşit veya gastroenterit ile beraber ortaya çıkması ve IgAN ile enflamatuvar bağırsak hastalıkları arasındaki yakın ilişki, ilk iki teoriyi akla getirmektedir (58). Ancak, IgAN'nin patogenezinde mukozal IgA sistemi rol oynamış olsa idi, serum IgA2 düzeylerinde artış olması ve mezangiumda IgA2 hakimiyeti beklenirdi. Oysa çoğu araştırmacı, IgA1'in glomerüllerdeki hakim IgA alt sınıfı olduğunu, dolaşımdaki IgA antikor düzeylerindeki artışın hem total IgA1, hem de IgA1 içeren IC'lerdeki artışı yansıttığını, kemik iliğinde IgA1 üreten plazma hücrelerinde artış olduğunu ve çoğunlukla IgA multimerlerini ürettiklerini, tüm bunlara karşılık mukozal sistemin bir salgısı olan tükürükteki IgA1 ve IgA2 üretiminin normal kontrollerden farklı olmadığını göstermişlerdir (2, 58). Bununla beraber, aynı araştırmacılar tetanoz toksoidi ile immünizasyonu takiben, IgAN olan vakalarda tükürükteki IgA üretiminin arttığını, kontrol vakalarında ise artış olmadığını saptamışlar ve IgAN'de mukozal sistemin de anormal olduğunu ileri sürmüşlerdir (58). Yine son zamanlarda bol miktarda yabancı protein antijen kullanılarak yapılan pasif oral immünizasyonla deneysel IgAN'nin uyarılması mukozal immüitenin olası rolüne dikkati çekmiştir (68, 69). IgA nefropatisinin mukozal immün sistemin hiperaktivitesi sonucu olduğu ileri sürülmektedir. Bununla uyumlu olarak, IgAN hastalarının ince bağırsak mukozalarında enflamatuvar hücrelerin sayısında artış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, intestinal immün sistemin aktivasyonunu gösteren HLA Sınıf II DR antijeninde artış da tanımlanmış ve bu temelde IgAN hastalarında değişen derecelerde süregelen bir intestinal enflamasyon olduğu sonucu doğrulanmıştır. Bununla birlikte IgAN'de duodenal J zinciri üreten plazma hücrelerinin sayısındaki belirgin düşüş, glomerüllerdeki IgA birikiminin kaynağının ince bağırsak mukozası olmasıyla çelişmektedir (10). Diğer yandan, glomerüllerde IgA1'e ilaveten J zincirinin de depolandığı ve renal biyopsi örneklerinde bulunmamasına karşın, sekretuar komponentin in vitro olarak mezangial bölgeye bağlandığı belirlenmiştir (58). IgA nefropatisinde ince bağırsak mukozasındaki IgA sentezleyen plazma hücrelerinde bir artış gözlenmezken, kemik iliğinde pIgA1 üreten plazma hücrelerinin sayısında artış saptanmıştır. Yine IgAN olgularında J zinciri üretiminin bağırsakta düşük, fakat kemik iliğinde yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı

çalışmada IgAN hastalarının ince bağırsak mukozasında lenfositlerde (CD3+), monosit-makrofajlarda (CD15+ ve CD68+) ve lamina propriadaki enflamatuvar hücrelerde siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonunun belirgin derecede arttığı saptanmıştır. Bu sonuç intestinal enflamasyonun göstergesi olup CD15+ hücre sayısının proteinüri, COX-2 ekspresyonunun hematüri ile korele olduğu görülmüştür (10). Son zamanlarda IgAN olan bir hastanın böbreğinden elde edilen glomerüllerde güçlü bir sIgA birikimi görüldüğü, serum sIgA konsantrasyonu yüksek olan hastalarda hematürinin daha belirgin olduğu ve sIgA'nın mezangial hücrelere güçlü bir bağlanma sergilediği saptanmıştır (70).

Mezangial IgA'nın antijen özgüllüğü ve mezangiumda biriken antijenlerin belirlenmesine yönelik birçok çalışma yapılmış ve herpes simpleks virüsü, sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüs nükleer antijeni, adenovirüs, süt antijeni gibi birçok değişik antijenin glomerüllerde depolandığı gösterilmiştir. Bu gözlemler IgAN'deki antijenik materyallerin heterojen olabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, mezangial depozitlerin immünokimyasal yapısı, mukoza kaynaklı antijenler için multispesifik olan ve çoğunlukla A1 alt sınıfından polimerik IgA antikorlarını içeren antijen-IgA komplekslerinden oluşmaktadır (1, 2, 4). Pek çok çalışmada IgAN'li hastaların serum IgA1'lerinin galaktozilasyonunda defekt olduğu gösterilmiştir (1, 2, 4) Mevcut in vitro kanıtlar anormal glikozillenmiş IgA1 moleküllerinin hem self-agregat oluşturma hem de IgG molekülleriyle antijen-antikor kompleksleri yapma eğiliminde olduğunu göstermiştir. Bu mezangial depozit oluşumunu tetikleyebilecek IgA IC'leri (IgA-IC) ve pIgA1 makromoleküler agregat oluşumuna yardımcı olabilir (71, 72, 73). Ek olarak terminal sialik asit ve galaktozu olmayan IgA1 molekülleri in vitro ortamda ekstraselüler matriks komponentleri fibronektin ve tip 4 kollajene daha fazla afinite gösterir ve komplemanı aktive etmede normal IgA'dan daha etkilidir (72, 73).

IgA nefropatisinin patogenezinde antijenin niteliğinin önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir. Yalnız başına IgA birikiminin renal hasar oluşturmadığı gösterilmiştir. IgA-immün komplekslerinin nefritojenik potansiyeli, IgG-immün komplekslerinde olduğu gibi antijen/antikor oranı ile değil, kompleksin boyutu ile artış göstermektedir (20).

Alternatif kompleman yolağının IgAN'nin patogeneğinde rol oynadığını düşündüren bulgular vardır. IgA güçlü bir kompleman aktivatörü değildir, ancak alternatif kompleman komponentleri (C3 ve properdin) sıklıkla IgA'ninkine benzer bir dağılımda glomerüllerde gösterilmiştir (2, 4, 58). Komplemanın membran atak kompleksinin belirlenmesi, hastalığın patogeneğinde kompleman aktivasyonunun rolü olduğu düşüncesini desteklemektedir (38). Alternatif yolağı aktive etmelerine karşın, IgA IC'lerinin C3b'yi zayıf bağlaması ve C3b'nin de eritrositler üzerindeki kompleman reseptörünün (CR1) doğal ligandı olması nedeniyle, IgA IC'lerinin dolaşımdan yeterince temizlenemediği ve böbrek üzerinde daha patojenik olabilecekleri ileri sürülmüştür (58). Öte yandan, böbrekte kompleman aktivasyonu için IgG-IgM IC'lerinin varlığının gerektiği ifade edilmiştir. Ancak, IgG ve IgM depozitlerinin olmadığı durumlarda da mezangial C3 birikimi olduğu bildirilmiştir (58).

IgA nefropatisinde hücrel immün sistem aktivitesinde anormallikler olduğu belirlenmiştir. Hastalığın, alevlenme dönemlerinde yardımcı T hücrelerinde (CD4) artış ve baskılayıcı T hücrelerinde (CD8) azalma olduğu ileri sürülmüştür. Spesifik olarak, IgM'den IgA sentezine geçiş kapasitesi olan T α 4 hücreleri artmıştır. Yine IgA sentezine geçişi kolaylaştıran TGF- β , IL-5 ve IL-4 düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir (2, 58, 73). In vitro çalışmalarda, T hücrelerinden izole ortamlarda, B hücrelerinin IgG, IgA ve/veya IgM üretiminde artış olduğu gösterilmiştir (58). Ayrıca artmış Th2 sitokinlerinin üretiminin, glomerüler depolanmayı arttıran ve IgA-IC'e immün yanıtı indükleyen anormal IgA glikolizasyonuna sebep olduğu gösterilmiştir. Tüm bu veriler, IgA üretimindeki artışta hem T hem de B hücrelerinin rolü olduğunu göstermektedir (73). Ancak, tek başına IgA üretimindeki artış mezangial depolanmayı açıklamamaktadır, çünkü IgA salgılayan myelomlarda nadiren dokuda IgA birikimi olur. Dolayısıyla, mezangial IgA depolanmasının olası sebebi IgAN olan hastaların ürettiği IgA'nın yapısal, immünolojik veya fizikokimyasal anormalliği olabilir (58).

2.6.2. Deneysel IgA Nefropatisi Modelleri

Deneysel IgAN çalışmaları 1970'li yılların sonlarından beri yürütülmektedir. İlk kez 1979 yılında bovin serum albumin ile deneysel IgAN geliştirilmiştir (74). Daha sonra çok

sayıda antijen farklı yollar ile verilerek çeşitli IgAN modelleri oluşturulmuştur. Uygulanan antijenler arasında şunlar sayılabilir: Laktalbumin (75), ovalbumin (76), bovin gama-globin (77), gluten (78), vomitoksin (79), mikotoksin deoksinivalenol (80), OPV (18), *Haemophilus parainfluenza* (81), *Haemophilus influenza*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E.coli* (82, 83), Sendai virus ve parainfluenza virus (84, 85), koksaki B4 virus (86). Bunlara ek olarak B lenfosit regülasyonunda hasar (87) ve safra kanalları ligasyonu (88) gibi yöntemlerle de IgAN modelleri geliştirilmiştir.

2.7. Fonksiyonel Besinler

Temel besleyici özellikleri dışında sağlığı olumlu yönde etkileyici özellikleri bulunan besinlere genel olarak 'fonksiyonel besin' adı verilmiştir. Bazı hastalıkların önlenmesi, bazılarının tedavisi ve sağlık durumunun düzeltilmesi amacı ile kullanılmaktadırlar. Fonksiyonel besinler probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotikler olarak üç grupta toplanır. Probiyotikler; besinlerle alınan ve belirli miktarlarda alındığında bağırsak florasını dengeleyip, mukozal ve sistemik immüniteyi düzenleyerek konakçının sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanabilir. Prebiyotikler, bir tür veya sınırlı sayıda birkaç tür mikroorganizmanın çoğalma ve/veya aktivitesini seçici olarak stimüle ederek, konakçının sağlığını olumlu yönde etkileyebilen ve sindirilmeyen besin bileşenleridir. Sinbiyotikler ise prebiyotik ve probiyotikleri birlikte bulunduran ürünlere verilen isimdir (89, 90, 91). Son yıllarda antibiyotik yan etkilerinin artması ve mikroorganizmaların antibiyotiklere direnç kazanması probiyotik ve prebiyotiklere ilgiyi arttırmıştır (89).

Fetusun gastrointestinal sistemi sterildir, fakat doğumdan hemen sonra farklı türden mikroorganizmalar ile kolonize olmaya başlar. Bu mikroorganizmalar doğum kanalından, temas edilen kişilerden ve çevreden alınır. Miadında doğan ve ticari mama ile beslenen bebeklerde yaşamın ilk haftalarında enterobakter türleri, anne sütüyle beslenenlerde ise bifidobakter türleri egemen durumdadırlar. Bir yaşına ulaştıklarında her iki grubun bağırsak florası erişkin florası özelliği kazanır ve benzerdir. Erişkinlerde en yaygın tür *Bacteriodes* olmakla birlikte bifidobakter, lactobasil, stafilokok, enterobakter, streptokok ve *Clostridia* türleri bulunmaktadır (89).

İntestinal mikrofloranın çeşitliliği bunların metabolik potansiyelini de ortaya koymaktadır. Mikroorganizmaların metabolik aktivitesi, vücudun metabolik olarak en aktif organı olan karaciğerinkine yakındır. Bu nedenle zaman zaman bağırsak bakterilerinden 'unutulmuş organ' olarak söz edilmektedir. Metabolik olarak oldukça aktif olan bu mikroorganizmaların, gastrointestinal sistem dışında da sağlık üzerinde etkileri vardır. İmmün sistemin matürasyonunu hızlandırarak patojen mikroorganizmalara karşı organizmayı korurlar. İmmün sistemin yaklaşık %70'lik kısmı gastrointestinal sistemde yerleşiktir. İntestinal floranın içerik ve/veya aktivitesi bozulduğunda bunun yeniden sağlanması gerekir. Floraya patojen mikroorganizmalar hakim olduğunda, antibiyotik kullanılması gerekir ki bu florayı daha da bozar. Bu nedenle, prebiyotik ve probiyotiklerin kullanılması gibi intestinal florayı düzenleyici alternatif yaklaşımlara gereksinim vardır (89).

2.7.1. Probiyotikler

Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmaların çoğu laktik asit bakterileri grubundan olmakla beraber, diğer türlerden mikroorganizmalar da probiyotik olarak kullanılmaktadır (89, 90, 92, 91). Probiyotiklerin etkinliği için bazı özelliklerin olması gerekir: Alındığı anda yeterli sayıda canlı mikroorganizma içermelidir; yeterli sayıda mikroorganizma kalın bağırsaklara ulaşabilmelidir; patojenik ve toksik etkileri olmamalıdır; doğal olarak varolan mikroorganizmaları uzaklaştırmadan sağlıklı bir flora oluşturabilmelidir; bağırsak epiteline tutunabilmeli ve antimikrobial maddeler üretebilmelidir; ideal bir probiyotik sağlığı olumlu etkileyecek şekilde mukozal immün sistemi ve mümkünse sistemik immün yanıtı uyarabilmelidir; klinik etkinliği ortaya konulmuş olmalıdır; sonradan eliminasyonu gerektiğinde yan etkisi az olan antibiyotiklere duyarlı olmalı ve mikroflora içinde kolayca tanınabilmelidir; konakçıda sistemik toksisite veya immünolojik duyarlılığa neden olmamalıdır; dirençli mikroorganizmaların gelişmesine neden olmamalıdır (89).

Probiyotiklerin işlevleri nutrisyonel (vitamin üretimi, vitamin ve minerallerden biyoyararlanımı artırma, bazı önemli sindirim enzimlerinin üretimi), bozulmuş bariyer fonksiyonunu yeniden kazandırılması, kolesterol düzeylerinin düşürülmesi, bağışıklık

sisteminin stimülasyonu, bağırsak motilitesinin düzenlenmesi ve konstipasyonun hafifletilmesi, patojen kolonizasyonunun önlenmesi, mukozanın beslenmesinin ve dolaşımının sağlanması ve mukozal bütünlüğün devam ettirilmesi şeklinde özetlenebilir.

Probiyotiklerin etki mekanizmaları arasında şunlar bildirilmiştir: tutunma bölgeleri ve besinler için patojen mikroorganizmalar ile rekabet, mikrobiyal toksinlerin etkisinin inhibisyonu, IgA yapımının stimülasyonu, bağırsak mukozasına trofik etki, epitelyum yüzeyinde asit pH'yı devam ettirme, hidrojen peroksit üretimi, antimikrobiyal münin üretimi, epitel hücreleri için enerji kaynağı olan maddeler üretme, immün sistemi uyarıcı etkisi, enfeksiyonlara karşı mukoza direncinin devamlılığının sağlanması ve karsinojen ve mutajen üretiminin azaltılması (89, 93). Probiyotiklerin kullanıldığı durum ve hastalıklar Tablo 5'te özetlenmiştir (89).

Probiyotiklerden istenilen yararın elde edilebilmesi için 10^9 - 10^{10} organizma/gün alınmaları gerekir (89, 92). Çok eskiden beri mikroorganizmalar besinlerin, alkollü ve alkolsüz içeceklerin hazırlanmasında kullanılmıştır. Herhangi bir zararlı etkilerine rastlanılmamıştır. Potansiyel yan etkileri arasında sistemik enfeksiyonlar, metabolizmada değişiklikler ve gen transferi sayılabilir (89). İmmün işlevleri bozulmuş kişiler probiyotik kullanırken dikkatli olmalıdır. Az da olsa immün işlevleri bozulmuş hastalarda probiyotikler ile enfeksiyonlar bildirilmiştir (89, 92). Lactobasillere bağlı bakteriyemi ve sepsis oldukça nadirdir. Fakat en benign mikroorganizma bile konakçı düşkün ve immünitesi bozulmuş ise patojenite kazanabilir. *S.boulardii*ye bağlı fungemi raporları vardır (89, 92, 94). Ek olarak diş operasyonu geçirenler ya da periodontal hastalığı olanlar veya yapısal kalp hastalıkları olanlar endokardit açısından artmış risk altındadır (90). Fırsatçı enfeksiyon riski taşıyanlarda ve gastrointestinal sistemi ağır derecede hasarlanmış hastalarda sistematik olarak risk değerlendirilmesi yapılmalı ve bu canlı ilaçlar dikkatle kullanılmalıdır (89).

Tablo V: Probiyotiklerin kullanıldığı durum ve hastalıklar

Kolon mikroflorasının düzenlenmesi
Beslenme
Turist diyaresi ve antibiyotik ilişkili ishallerin tedavisi

Rotavirus ishallerinin kontrolü

C. difficile ilişkili kolitlerin kontrolü

H. pylori'ye bağlı ülserlerin önlenmesi

Laktoz malabsorbsiyonu semptomlarının azaltılması

İmmün sistemin güçlendirilmesi

Mukoza ilişkili lenfoid dokuyu aktive eder

T helper hücre yanıtını düzenler

Antioksidan etkileri stimüle eder

Potansiyel olarak patojen olabilecek mikroorganizmaları kontrol eder

Endotoksin oluşumunu azaltır

IgA yapımını stimüle ederken, IgE yapımını baskılar

Nitrik oksit yapımını stimüle eder

Sitokin yapımını düzenler

Makrofaj işlevlerini stimüle eder

Naturel killer hücre aktivitesini stimüle eder

Büyüme ve rejenerasyonu stimüle eder

Apopitozisi stimüle eder

Aşılar adjuvan etki

Serum kolesterol düzeylerinin düşürülmesi

Kanser oluşumunu başlatan fekal enzimlerin azaltılması

Diş çürüklerine neden olan mikroorganizmalara karşı antagonistik etki

Vajinal kandidiazis kontrolü

Üriner sistem enfeksiyonlarının kontrolü

Okzalati parçalayacak flora değişikliği yaparak böbrek taşı oluşumunun engellenmesi

Büyüme ve koagülasyon faktörlerinin üretimi

Yoğun bakım ünitelerinde ve büyük ameliyatlardan sonra sepsis sıklık ve şiddetinin azaltılması

Dişabetin ortaya çıkmasında gecikme

Tümör büyüme hızı ve metastaz sayısını azaltma

Pankreatitin septik belirtilerini önleme ve hafifletme

Toksik karaciğer zedelenmelerinde hücre hasarlanma derecesini, mortaliteyi ve klinik belirtileri azaltma

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları relapslarının azaltılması

2.7.2. Probiyotikler ve İmmün sistem

Genel olarak vücudumuzun dış yüzeyinde ve gastrointestinal kanalda çok sayıda prokaryotik ve ökaryotik mikroorganizma kolonize olmuştur (89, 90). Kolonize olan mikroorganizmaların insan organizması üzerine metabolik, nutrisyonel, fizyolojik ve immünolojik yönden önemli etkileri vardır (89).

Bağırsak ilişkili lenfoid doku insan vücudundaki lenfoid dokunun en büyük kitlesi olup, konakçının toplam immünolojik kapasitesinin önemli bir ögesini oluşturmaktadır (95). Son yıllarda probiyotiklerin mukozalarda yerleşmiş olan immün sistemin (GALT, MALT) maturasyonuna önemli katkılar sağladığı düşünülmektedir (89, 95, 96). İntestinal ekosistemin bileşenleri olan mevcut mikroflora, epitel hücreleri ve immün sistem bileşenleri ile probiyotikler arasında karmaşık etkileşimler olmaktadır. Bu etkileşimler GALT'ın (özellikle IgA üretimi, CD4+ ve CD8+ T lenfositler) maturasyonu ve aktivitesinin devamlılığı açısından önem taşımaktadır (89). Yenidoğan tavşanlarda kolonizasyon engellendiğinde immünoglobulin rekombinasyonu olamamaktadır. Bu durum, mikrofloranın organizmanın bağışıklık sistemini ileride karşılaşacağı antijenik uyarılara hazırladığı şeklinde yorumlanmaktadır. Yine hayvan modellerinde bakterisiz ortamdaki hayvanların peyer plaklarındaki T lenfosit sayısının daha az olduğu gözlenmiştir. Bu durum oral tolerans eksikliği ile beraber gitmektedir. O halde intestinal mikroflora MALT'ın gelişimine ve oral toleransın oluşumuna önemli katkılarda bulunmaktadır (89, 95, 96). Lactobasiller enteropatojenik mikroorganizmaların kolonize olmasını engellemektedir, ancak etkileri sadece yarışarak değil, muhtemelen IgA yanıtı ve fagositozda da artış sağlayarak olmaktadır (89).

Bağırsak immün sisteminin ikili rolü bulunmaktadır: 1) Enfeksiyon ajanlarına karşı defans, 2) çeşitli antijenik etkenlere karşı tolerans (oral tolerans) (89, 95, 96). Bir antijen invazif bir mikroorganizma ile verildiğinde oral toleranstaki çok sistemik immün yanıt oluşmakta, bir probiyotik ile verildiğinde oral tolerans gelişmektedir (89).

Lactobacillus GG içeren sütle beslenen kreş çocuklarında solunum sistemi enfeksiyonlarında azalma saptanmıştır. Bu durum probiyotiklerin etkisinin intestinal sistemle sınırlı olmadığı ve diğer mukozal yüzeylere aktarılabilirdiğini göstermektedir. Lactobasiller monosit ve makrofajları aktive ederek antijen işlenmesi ve sunulması

aşamalarında rol oynamakta ve neticede özgül immün yanıtı etki etmektedir. Görüldüğü gibi probiyotikler daha çok Th1 türünde immün yanıt oluşumunu aktive etmektedir (89, 95, 97).

Probiyotiklerin yaşlılarda diyetle eklenmesi doğal öldürücü hücre aktivitesini arttırmaktadır. Probiyotiklerin B lenfositler üzerine ve antikör yanıtlarına etkisi aşı çalışmalarında araştırılmıştır. Oral rotavirus aşısının immünojenitesi *Lactobacillus rhamnosus* GG verilen grupta artmıştır. Oral salmonella aşısı verilenlerde probiyotik alan grupta salmonellaya özgül IgA yanıtında artış saptanmıştır. İn vitro ve klinik çalışmalar dolaylı olarak *Lactobacillus* GG'nin Th2 cevabını zayıflattığını göstermektedir. Probiyotikler bazı çalışmalarda IL-10 sekresyonunu indüklemektedir. Ayrıca probiyotikler muhtemelen intestinal ortamda antijenik yapıyı modifiye ederek de immün yanıtı düzenlemektedir (89, 98). Bir çalışmada sinbiyotik kullanıldığında ileumda sIgA düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada prebiyotik verilen grupta peyer plaklarında IL-10 üretiminde kontrol grubuna göre artış saptanmıştır (89, 99). Bir çalışmada bifidobakterinin oral alımının ovalbümine antikör yanıtını artırdığı ve *Bifidobacterium breve*'nin farelerde kolera toksinine IgA cevabını stimüle ettiği gösterilmiştir (95, 100, 101).

Sonuç olarak probiyotiklerin endojen konakçı savunma mekanizmalarını hızlandırdığı gösterilmiştir. Probiyotiklerin immünolojik olmayan ve bağırsak mikroflorasının stabilliğine dayalı lokal savunma mekanizmaları üzerindeki etkisine ek olarak, humoral immün yanıtı artırdığı ve dolayısıyla bağırsağın immünolojik bariyerini desteklediği de gösterilmiştir (102, 103, 104). Probiyotik bakterilerin mikrobiyal patojenlere karşı non-spesifik direnci de stimüle ederek immün eliminasyona yardımcı olduğu, hipersensitivite reaksiyonlarını azalttığı ve potansiyel zararlı antijenlere konakçının immün yanıtını düzenlediği gösterilmiştir (95, 105, 106, 107, 108).

2.7.3. *Saccharomyces boulardii*

S.boulardii Saccharomycetaceae ailesi üyesi, 4-8 µm boyutlarında, oval veya sferik görünümde askospor oluşturan, standart besiyerlerinde optimal 37°C'de üreyen, karbonhidratları asimile ve fermente etme yeteneğinde, gram pozitif boyanma özelliği

gösteren mayadır (94). Ancak *S.boulardii*'nin farklı bir tür değil de *S.cerevisiae*'nin alttürü olduğu, askospor oluşturmadığı ve bu nedenle immünosupresyonlu hastada potansiyel patojen olabileceği şeklinde farklı bir görüş de mevcuttur (109).

S.boulardii ilk kez 1923 yılında Fransız araştırmacı Boulard tarafından Güneydoğu Asya'da yetişen ve kabukları bölge halkı tarafından ishal tedavisinde kullanılan tropik bir meyveden izole edilmiştir. 1962'de dondurularak kurutulmuş liyofilize ticari preparatı üretilen *S.boulardii* bu tarihten itibaren başta Fransa olmak üzere çeşitli Avrupa ülkelerinde ishal tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.

1980'lerden sonra *S.boulardii* ve diğer bakteri orjinli probiyotiklerle ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır. *S.boulardii* maya olması nedeniyle diğer bakteri orjinli probiyotiklerden farklı olarak antibiyotiklere dirençlidir. Mide asidi ve safra salgısından da etkilenmez. Gastrointestinal kanalın flora üyesi olmayan ve uzun süreli kolonizasyona da yol açmayan *S.boulardii* oral uygulama sonlandırıldıktan sonraki 2-5 gün içerisinde dışkıdan artık izole edilemez (94).

Liyofilize canlı maya formunda *S.boulardii*, günlük tek ya da bölünmüş dozlarda oral uygulama ile intestinal lümeninde 2-3 gün içerisinde maksimum sabit düzeye ulaşır. Yarılanma ömrü 6 saattir. Oral uygulama süresince kısa süreli geçici kolonizasyon nedeni ile daimi kolon florası üyeleri arasına karışmaz. Yapılan çalışmalarda diğer mikroorganizmaların tersine translokasyon bulgusuna rastlanmamıştır (110). *S.boulardii* gastrointestinal kanal mukozasından absorbe olmadığı için sistemik etki göstermez. Transit geçiş sırasında metabolizma faaliyetlerini sürdürmekle birlikte çoğalmamakta ve sadece lümen içinde etkisini göstermektedir. Gastrointestinal kanalda normal flora dengeleri söz konusu olduğunda herhangi bir değişikliğe yol açmayan *S.boulardii*, ancak patojen mikroorganizmalarla flora kompozisyonu bozulduğunda intestinal patojenlerle kompetisyona girerek konak lehine değişiklik oluşturmaktadır. *S.boulardii*'nin immünolojik olarak kompleman sistemini alternatif yoldan aktive ettiği ve polisakkarit yapısındaki hücre duvarının temel komponenti olan glikan aracılığı ile sIgA sekresyonunu artırdığı gösterilmiştir (94, 111). Sitoplazmasında bulunan spermin ve spermidin gibi poliamin maddeler intestinal kanalı döşeyen fırçamsı kenarlı epitelin

matürasyonunu hızlandırmaktadır. Bunun yanı sıra *S.boulardii* uygulanan deney hayvanlarında disakkaridaz ve aminopeptidaz enzim aktivitelerinde de artış gözlenmiştir. Bu hayvanların intestinal villus yüksekliği ve kript yapılarında histopatolojik değişiklik saptanmamıştır. *S.boulardii*'nin Candida cinsinden mayalara, *S.aureus*'a, *S.typhimurium*'a ve *S.flexneri*'ye direkt antagonistik etkisinin olduğu hayvan deneyleri ile gösterilmiştir. *S.boulardii* patojen mikroorganizmalar ile lümen içinde besinler ve mukozal reseptörler için yarışmaktadır. Bu sırada lokal immün yanıtta artış olmakta ve laktaz, maltaz, sükröz enzim aktiviteleri de hızlanmaktadır. Dış ortama salgıladığı proteaz yapısındaki maddeler, hem bakteriyel toksinleri hem de bu toksinlerin bağlanarak etki gösterdiği reseptörleri parçalamaktadır.

Önerilen kullanım şekli ve olası istenmeyen etkiler:

S.boulardii'nin, liyofilize toz şeklinde kapsül veya saşe olarak, oral yolla günde en az bir kez tercihen mide boşken alınması önerilmektedir. Nistatin, flukonazol gibi azol türevleri ve amfoterisin B gibi antifungaller dışında başka ilaçlarla etkileşimi yoktur. Enfeksiyöz ishal nedeniyle *S.boulardii* uygulanan hastaların tedaviyi iyi tolere ettiği gözlenmiş ve günümüze kadar herhangi bir toksisite olgusu bildirilmemiştir. AIDS seyrinde kronik ishal gelişen ve diğer ilaçlara yanıt alınamayan bazı hastalarda *S.boulardii* tedavisi sırasında ağızda tad değişikliği ile karında şişkinlik-meteorizm ve dispeptik yakınmalar ortaya çıkmaktadır. Hematolojik malignite ve solit malign tümör nedeniyle sitostatik kemoterapi uygulanan immünosupresyonlu toplam yedi hastada kan kültürleri ile saptanan *S.boulardii* fungemisi bildirilmiş; ancak bu olgularda kısa süreli amfoterisin B uygulaması ile klinik ve laboratuvar iyileşme sağlanmıştır (112).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanlığı'nın 29.07.2005 tarihli 05.11.69 numaralı toplantısında alınan 65 sayılı karar ve 69 protokol numarası ile onaylanmıştır. Altı haftalık erkek BALB/c fareleri Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarından elde edildi. Bu fare cinsi, daha önce deneysel IgAN modellerinde kullanılmış olması nedeni ile tercih edildi (68, 113). Hayvanların standart pellet fare yemi ve suya ad libitum ulaşmaları sağlandı. Çalışma süresince uygun laboratuvar koşullarının sağlanmasına (oda sıcaklığının 20 ± 2 °C'de tutulmasına ve hayvanların 12 saat gündüz ışığında, 12 saat gece karınlığında bakımına) dikkat edildi.

3.2. IgA Nefropatisi Modeli

IgA nefropatisi oluşturmak için OPV kullanıldı. Bu yöntem daha önceki çalışmalarda kullanılmış ve serum IgA düzeylerinde ve bağırsak lamina propriyası ile mezangial alanda IgA depozitlerinde artış gösterilmiştir. Aynı zamanda mezangial hücre proliferasyonu ve matrikste kalınlaşma da rapor edilmiştir (18). Farelere 1 mL'sinde ortalama 10^7 adet poliovirus tip 1, 2 ve 3 içeren OPV'den (Torlak-Belgrade, Serbian and Montenegro) toplam üç doz 0.2 mL enteral yolla 18 G feeding tüp (Popper and Sons Inc., New York, USA) kullanılarak 0,14 ve 28. günlerde uygulandı (18).

3.3. *S.boulardii* Uygulaması

Farelerin içme sularına OPV immünizasyonunun 3 gün öncesinden başlanarak 3×10^8 CFU/mL olacak şekilde *S.boulardii* (Reflor, Biocodex Laboratories, Montrouge, France) eklendi (111).

3.4. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Her biri sekiz fare içeren dört grup oluşturuldu. Birinci grup OPV ile immünize edildi, ikinci gruba hem OPV hem de *S.boulardii* verildi. Üçüncü gruptaki farelerin suyuna sadece *S.boulardii* eklendi. Dördüncü grup hiçbir tedavi almayan kontrol grubu olarak belirlendi. Grup 3 ve 4'teki farelere, grup 1 ve 2'deki farelere OPV verilmesi ile eş zamanlı olarak ve aynı yöntemle 0.2 mL su verildi (Tablo VI).

Tablo VI: Çalışma grupları

Grup	OPV	S. boulardii
1	+	-
2	+	+
3	-	+
4	-	-

3.5. İdrar Analizi, Serum Kreatinin Ölçümü Ve Böbreklerin Histopatolojik Değerlendirmesi (Işık, İmmü Floresan ve Elektron Mikroskopi ile)

Altı haftalık çalışma süresi sonunda tüm hayvanlar taze idrar örnekleri elde edildikten sonra eter anestezisi altında feda edilerek 1-2 mL kan örnekleri ve her iki böbrekleri alındı. İdrar analizi Combur 10-Test^R M strip (Boehringer Mannheim) ile ve ışık mikroskopi ile değerlendirildi. Serum kreatinin ölçümü Jaffe metod (Roche-Hitachi, Tokyo, Japan) ile yapıldı. Böbreklerden bir tanesi iki parçaya ayrıldı ve parçalardan biri ışık mikroskobik değerlendirme için formalinle fikse edilirken, diğeri immü floresan mikroskopi için fosfatla tamponlanmış solüsyon (PBS) içerisinde laboratuvara ulaştırıldı. Diğeri böbrek ise elektron mikroskobik değerlendirme için 2 mm³'lük kortikal dokulara ayrılarak gluteraldehit ile fikse edildi.

Formalinle tespit edilmiş böbrek dokularından rutin histoteknik işlemler sonrası parafin bloklar hazırlandı. Bu dokular 3 mikronluk kesitler halinde hazırlanarak Hematoxylen-Eosin, Masson Trichrome, Periodik asit-schiff boyamaları yapıldı. Bu kesitler mezangial proliferasyon, intersitisiyel enflamasyon, fibrozis ve atrofi açısından

ışık mikroskopisinde değerlendirilerek semikantitatif derecelendirme daha önceki çalışmalar ışığında yapıldı; 0: Normal, +1: kortikal dokuda etkilenme %40'dan az, +2: kortikal dokuda etkilenme %40 -70 arası, +3: kortikal dokuda %70'ten fazla etkilenme (114).

Direkt immünfloresan için ayrılan dokular "cryostat mounting medium" (Shandon) ile örtülüp, sıvı karbondioksit jet (Shandon) ile -70°C'de donduruldu. Dokulardan elde edilen 4 mikronluk kesitler poly-L-lysine (Sigma) ile örtülü lamlara alınıp, bir gece bekletildikten sonra, bunlara 5 dakika süreyle +4°C asetonda fiksasyon ve arkasından 5 dakika PBS ile hidrasyon uygulandı. Kesitler, florescein-isothiocyanide ile konjuge edilmiş bağırsak orjinli anti-mouse IgG, IgA, IgM ve C3 antikoları ile oda sıcaklığında 10 dakika süre ile muamele edilip, arkasından PBS ile 5 dakika yıkandı ve gliserjel aköz mounting medium (Sigma) içeren lamellerle kapatıldı. Değerlendirmede immünfloresan mikroskopundan yararlanılarak, preparatlar biriken immün komplekslerin yerleşimi ve miktarı yönünden incelendi. Derecelendirme; 0: negatif, +1: hafif, +2:orta, +3: ciddi depolanma şeklinde yapıldı (114).

Böbrek doku kesitleri elektron mikroskopi incelemesi için de hazırlandı. Kesitler %2.5'luk gluteraldehitle ve ardından fosfat tamponlu salin içerisindeki %1'lik osmiyum tetraoksitle tespit edildi. Örnekler araldit-dodesil süksinik anhidrite gömüldü ve ilk gece oda sıcaklığında, 24. saatten itibaren 40 °C'de ve 48. saatten itibaren 60 °C'de bekletildi. İnce kesitler uranil asetat ve kurşun sitratla boyandı ve Carl Zeiss EM 900 elektron mikroskopuyla kesitlerin görüntüleri alındı. Grup başına üç fare (her gruptaki 1., 3. ve 6. fareler) elektron mikroskopuyla değerlendirildi.

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Veri analizleri SPSS Windows Versiyon 11.0 istatistik paket programından faydalanılarak yapıldı. Mann Whitney U testi serum kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması için, Fisher doğrulama testi de immünfloresan mikroskopi ve ışık mikroskopisi altında histopatolojik lezyonların varlığı veya yokluğu için farklılıkların oransal ölçümlerini yapmakta kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışma süresince toplam dört adet fare kaybedildi. Çalışma birinci grupta altı, ikinci grupta yedi, üçüncü grupta yedi ve dördüncü grupta sekiz fareyle sonlandırıldı.

İdrar analizinde hiçbir farede proteinüri saptanmazken üç farede (grup1,3 ve 4'ten birer fare) mikroskobik hematüri (dipstik ile +1, ışık mikroskobunda her alanda 5-10 eritrosit) görüldü. Gruplar arasında hematüri ve proteinüri açısından fark yoktu. Ek olarak serum kreatinin seviyeleri tüm hayvanlarda normal aralıktaydı ve dört grup serum kreatinin değeri bakımından benzerdi (Tablo VII).

Tablo VII: Grupların serum kreatinin değerleri

Fare no	Serum kreatinin (mg/dl)			
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
1	0.32	0.45	0.65	0.57
2	0.41	0.48	0.34	0.52
3	0.35	0.55	0.38	0.46
4	0.60	0.36	0.43	0.33
5	0.55	0.62	0.47	0.62
6	0.33	0.72	0.63	0.43
7		0.56	0.36	0.44
8				0.68

Gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0.005$)

Farelerin renal histopatolojik bulguları grup numaralarına göre sırasıyla tablo VIII-XI arasında gösterilmiştir.

Tablo VIII: Grup 1'deki (OPV grubu) farelerde renal histopatolojik bulgular

Fare No	Işık mikroskobi				İmmünfloresan mikroskobi				Elektron mikroskobi ⁵
	MP ¹	TA ²	İİ ³	İF ⁴	IgG	IgM	IgA	C 3	
1	+	-	-	-	-	+	++	+	• Mesangiyal proliferasyon
2	+	-	-	-	+	-	+++	-	• Mesangiyal matriks artışı
3	+	-	-	-	-	++	++	+	• Mesangiyal depolar
4	-	-	-	-	-	-	+	-	• Glomerüler basal membran kalınlaşması
5	+	-	-	-	-	+	++	+	
6	+	-	-	-	+	-	+++	+	

1 Mesangiyal proliferasyon

2 Tübüler atrofi

3 İnterstisyel infiltrasyon

4 İnterstisyel fibrozis

5 Elektron mikroskopik değerlendirme yalnızca 3 farede yapılabildi (1, 3 ve 6 no'lu fareler)

Tablo IX: Grup 2'deki (OPV+ *Saccharomyces boulardii* grubu) farelerde Renal histopatolojik bulgular

Fare No	Işık mikroskobi				İmmünfloresan mikroskobi				Elektron mikroskobi ⁵
	MP ¹	TA ²	İİ ³	İF ⁴	IgG	IgM	IgA	C 3	
1	-	-	-	-	-	-	-	+	• Podositler, ayaksı çıkıntılar, endotel ve mesangiyal hücreler normal
2	-	-	-	-	-	-	-	-	
3	-	-	-	-	-	-	-	-	
4	-	-	-	-	-	-	-	-	• Glomerüler basal membran kalınlığı düzenli
5	-	-	-	-	-	-	-	-	
6	-	-	-	-	+	-	-	-	
7	-	-	-	-	-	+	+	-	

1 Mesangiyal proliferasyon

2 Tübüler atrofi

3 İnterstisyel infiltrasyon

4 İnterstisyel fibrozis

5 Elektron mikroskopik değerlendirme yalnızca 3 farede yapılabildi (1, 3 ve 6 no'lu fareler)

Tablo X: Grup 3'deki (*Saccharomyces boulardii* grubu) farelerde Renal histopatolojik bulgular

Fare On	Işık mikroskobi				İmmünofloresan mikroskobi				Elektron mikroskobi ⁵
	MP ¹	TA ²	İİ ³	İF ⁴	IgG	IgM	IgA	C 3	
1	-	-	-	-	-	-	+	-	• Podositler, ayaksı çıkıntılar, endotel ve mesangiyal hücreler normal • Glomerüler basal membran kalınlığı düzenli
2	-	-	-	-	-	-	-	-	
3	-	-	-	-	-	-	-	-	
4	-	-	-	-	-	-	-	-	
5	-	-	-	-	-	-	-	-	
6	-	-	-	-	-	-	-	-	
7	-	-	-	-	+	-	+	-	

1 Mesangiyal proliferasyon

2 Tübüler atrofi

3 İnterstisyel infiltrasyon

4 İnterstisyel fibrozis

5 Elektron mikroskopik değerlendirme yalnızca 3 farede yapılabildi (1, 3 ve 6 no'lu fareler)

Tablo XI: Grup 4'teki (kontrol grubu) renal histopatolojik bulgular

Fare No	Işık mikroskobi				İmmünofloresan mikroskobi				Elektron mikroskobi ⁵
	MP ¹	TA ²	İİ ³	İF ⁴	IgG	IgM	IgA	C 3	
1	-	-	-	-	-	-	-	-	• Podositler, ayaksı çıkıntılar, endotel ve mesangiyal hücreler normal • Glomerüler basal membran kalınlığı düzenli
2	-	-	-	-	-	-	+	-	
3	-	-	-	-	-	-	-	-	
4	-	-	-	-	-	+	-	-	
5	-	-	-	-	+	+	-	+	
6	-	-	-	-	-	-	-	-	
7	-	-	-	-	-	-	-	-	
8	-	-	-	-	-	-	-	-	

1 Mesangiyal proliferasyon

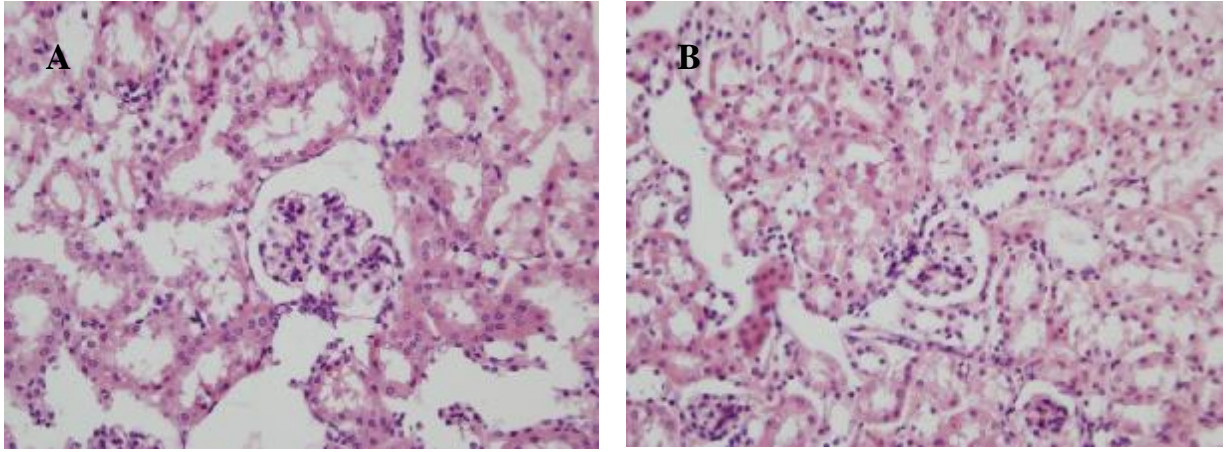
2 Tübüler atrofi

3 İnterstisyel infiltrasyon

4 İnterstisyel fibrozis

5 Elektron mikroskopik değerlendirme yalnızca 3 farede yapılabildi (1, 3 ve 6 no'lu fareler)

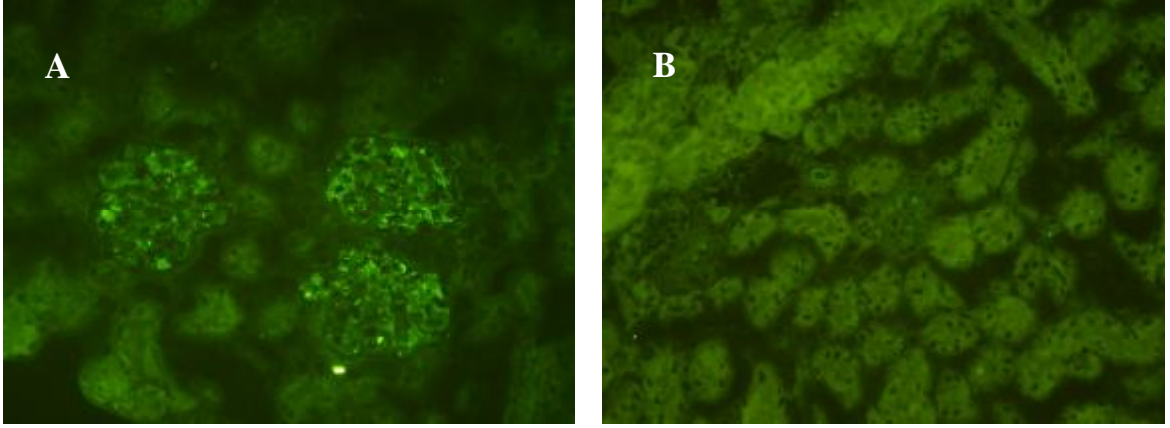
Grup 2, 3 ve 4'te ışık mikroskopi değişiklikleri (mezangial proliferasyon, tübüler atrofi, intersitisiyel infiltrasyon ve fibrozis) saptanmadı (Şekil 8B). Grup 1'deki farelerde hafif mezangial proliferasyon bulunmaktaydı (6 farenin 5'inde). Bu grupta intersitisiyel değişiklikler de görüldü (Şekil 8A). Mezangial proliferasyon gösterme açısından Grup 1 diğer gruplardan belirgin şekilde farklıydı (Grup 2, 3 ve 4 için sırası ile $p=0.005$, $p=0.021$, ve $p=0.005$).



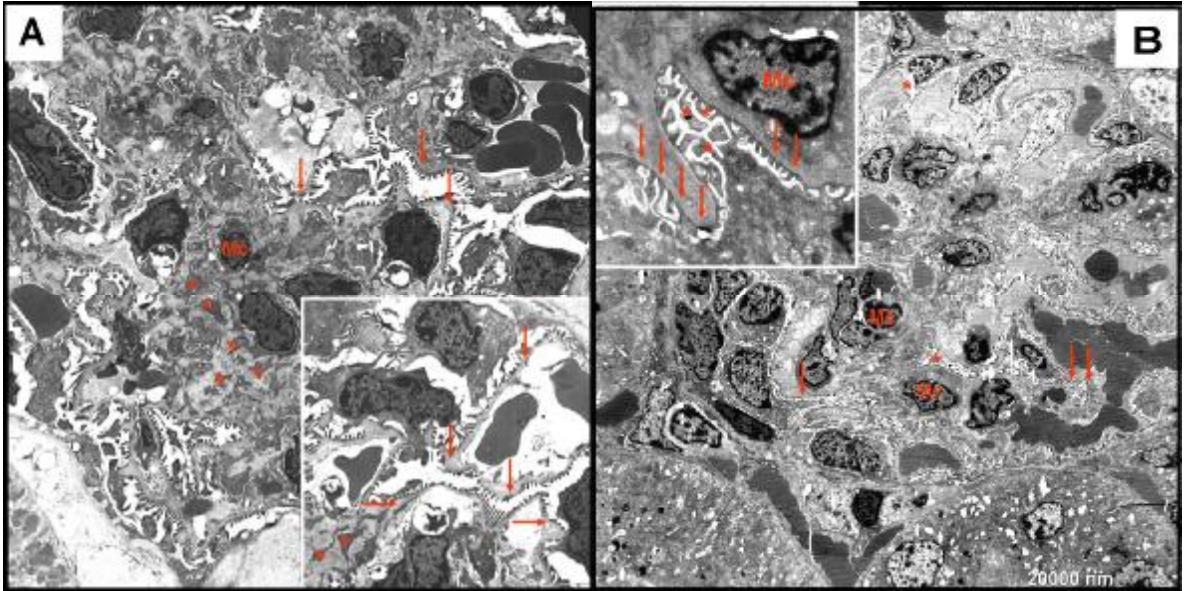
Şekil 8: Işık mikroskobunda Grup 1'de mezangial proliferasyon (A) ve Grup 2'de normal hücresel yapı (B) (Hematoksilen-eosin, 40X)

İmmünfloresan mikroskopi bir veya iki farede hafif (+1) mezangial IgA, IgM, IgG veya C3 depolanması dışında Grup 2, 3 ve 4'te normal bulundu (Şekil 9B). Diğer taraftan, Grup 1'deki 6 farenin tümünde mezangial alanda IgA depolanması vardı ve bu depolanma beş farede orta – ağır yoğunlukta idi (Şekil 9A). Ek olarak bu farelerde daha hafif şiddette olmakla birlikte IgM (n=4), C3 (n=3) ve IgG (n=2) depolanması da izlendi. Grup 1, IgA birikimi açısından Grup 2, 3 ve 4'ten belirgin olarak farklılık göstermekteydi (sırası ile $p=0.005$, $p=0.021$, $p=0.005$). Gruplar, Grup 1'in Grup 3'e göre yüksek oranda

C3 birikimi göstermesi dışında ($p=0.021$) diğer immün depozitler açısından birbirlerinden farklı değillerdi.



Şekil 9: İmmüno Floresan mikroskopunda Grup 1'de güçlü mezangial IgA depolanması (A) ve Grup 2'de glomerüler IgA depolanmasının yokluğu (B) (IgA, 40x)



Şekil 10: A. IgA nefropatili Grup 1 farelerin elektron mikroskopik görünümleri. Basal membran kalınlığı homojen değil ve devamlılığı bozulmuş (oklar), mesengial depozitler mevcut (*). **B.** *Saccharomyces boulardii* alan Grup 2 farelerin elektron mikroskopik görünümleri. Basal membran düzenli ve devamlılığı bozulmamış (oklar) ayaksı çıkıntılar (*) ve mesengial hücreler normal görünümde.

Elektron mikroskopik incelemede sadece OPV ile immünize edilen Grup 1'de belirgin değişiklikler saptandı (Şekil 10A). Ancak, OPV'ye ek olarak *S.boulardii* verilmiş Grup 2 fareleri de dahil diğer gruplardaki tüm fareler normal renal ultrastrüktürel görünüme sahiptiler (şekil 10B).

5.TARTIŞMA

IgA nefropatisinin patogenezi başlatan olay polimerik IgA1'in mezangial alanda depolanmasıdır. Bu hastalarda dolaşan IgA1 antikör düzeylerinin arttığı ve IgA1'in glikozilasyonunda bir anormallik olduğu, bu durumun mezangial alanda depolanmaya yol açan IgA-IC oluşumuna eğilim yarattığı ileri sürülmüştür (2).

IgA nefropatisinde genetik komponentlerin etkin olduğu düşünülmüş olsa da, bu konudaki çalışmaların çoğu hastalığın patogenezi çok, böbrek yetmezliğinin progresyonunda etkili olan genetik faktörler üzerine yapılmıştır (52). Diğer yandan, respiratuvar ve gastrointestinal enfeksiyonlarla hematürinin başlangıcı arasındaki zamansal ilişki göz önüne alınarak çevresel faktörlerin IgAN ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. IgA nefropatisi olan hastaların glomerüllerinde depolanan heterojen mikrobiyal (EBV, CMV, adenovirus, HSV, HBV, pnömokok, *H.parainfluenza*) ve besin antijenlerinin (gluten, ovalbumin, sığır serum albumini) varlığı ve bu antijenlere karşı serumda antikorların bulunması bu görüşü destekler niteliktedir (1, 2, 12). Dahası, deney hayvanlarının inek sütünün bir bileşeni olan bovin gama globulin ile enteral yoldan immünizasyonuna dayalı IgAN modelleri geliştirilmiştir (68). Ayrıca, benzer glomerüler lezyonlar pasif olarak IC verilen veya aktif olarak bağışıklanan deney hayvanlarında da görülmüştür (2, 12, 113).

İnsanda en bol bulunan immünoglobulin sınıfı olan IgA, mukozal korumada önem taşır (42). Ancak, IgAN'deki mezangial IgA sekretuar bileşeni bulunmayan polimerik IgA1 olup, bu durum glomerüler IgA'nın mukozal orijinli olmadığına işaret eder (2). Dahası, bu hastalarda mukozal IgA sentezleyen plazma hücrelerinin sayısında azalma vardır. Bu durum oral tolerans yitiminin bir göstergesi olarak değerlendirilir ve luminal antijenlerin penetrasyonunda artışa neden olur (10, 11). Sonuç olarak, IgAN'deki primer

anormallik kemik iliğine artmış antijenik uyarı ulaşmasına yol açan mukozal IgA yanıtındaki bozukluktur (2, 12). Bununla uyumlu olarak, intestinal bariyerin tamamen gelişmesinden önce erken bebeklik döneminde antijenik besinlerle karşılaşılmasının yaşamın ileriki dönemlerinde IgAN gelişme olasılığını artırdığı bildirilmiştir. Bu, daha sonra karşılaşılacak enfeksiyöz ve diğer besin antijenlerine karşı sistemik IgA yanıtındaki duyarlılığın artmasına dayandırılmıştır (115). Öte yandan, son zamanlarda bu hastalarda mukozal uyarının sadece sistemik kompartmanda IgA üretiminde artışa neden olmadığı, aynı zamanda muhtemelen mukozadan kemik iliğine B hücrelerinin geçişine bağlı olarak glomerüllerde sIgA birikimine neden olduğu bildirilmiştir (70).

Vücut yüzeylerindeki (gastrointestinal ve respiratuvar sistem gibi) kommensal mikroflora, doğal ve kazanılmış bağışıklığı uyaran birçok bileşen içermektedir. Bağışıklık sisteminin sınırsız bir şekilde uyarılmasını önlemek için kommensal mikroorganizmalar kadar gıda ve hava kaynaklı antijenlerin de eliminasyonunu veya bunlara karşı tolerans gelişimini sağlayacak özelleşmiş antiinflamatuvar mekanizmalar gibi kontrol mekanizmalarına ihtiyaç vardır. Bununla birlikte komensal mikrofloranın, inflamatuvar bağırsak hastalıklarını, periodental hastalıkları, romatoid aritri, ateroskleroza, alerjiyi, multiorgan yetmezliğini, kolon kanserini içine alan çeşitli karmaşık, multifaktöryel ve multigenik hastalıkların etiyopatogenik mekanizmasında yer aldığı öne sürülmüştür. Bu, probiyotikleri kullanarak intestinal mikroflora içeriğinin en uygun şekilde geliştirilmesi girişimlerine yol açmıştır (96). Oral olarak uygulanan probiyotiklerin mideden geçerken sağ kalmaları ve kısa süreliğine de olsa intestinal mukozal yüzeylerde kolonize olmaları beklenir. Laktobasil ve bifidobakter gibi bakteri suşlarına ek olarak *E.coli*'nin bazı non-patojen suşlarının da bu amaç için uygun olduğu kanıtlanmıştır. Uzun süreli bir çalışmada (10 ve 20 yıl) yenidoğanların non-patojen bir *E.coli* suşu ile kolonizasyonunun lokal ve sistemik humoral ve hücrel immün yanıtları uyardığı, patojenlerin sayısını azalttığı ve allerji insidansını düşürdüğü gösterilmiştir (96).

S. boulardii, saccharomycetaceae ailesinden gram pozitif bir mayadır. Liyofilize formu (Reflor, Biocadex laboratuvarları, Montrouge, Fransa) diyare tedavisinde

kullanılmıştır. Doğal gastrointestinal floranın bir üyesi değildir ve kalıcı kolonizasyona yol açmaz. Kolonizasyon oral alımı takiben 2-3. günlerde pik yapar ve oral alım kesildiğinde kaybolur. Gastrointestinal sistemden emilmez ve sistemik yan etkileri yoktur. Bununla birlikte, immünsupresif tedavi alan hasta grubuna tavsiye edilmez. Polisakkarit hücre duvarının temel bileşeni olan glikan aracılığı ile alternatif kompleman sistemini aktive ettiği ve sIgA salınımını uyardığı gösterilmiştir. *S.boulardii* probiyotiklerle intestinal IgA yanıtındaki artışın değerlendirildiği çalışmalarda daha önce de kullanılmıştır (95, 111, 116).

Sonuç olarak IgAN'nin patogeneze ait verileri şu şekilde özetleyebiliriz: 1) IgAN'nin sistemik kompartmana ulaşan antijen yükünün artmasına neden olan mukozal immün sistemdeki primer bir defekte bağlı olduğu düşünülmektedir. 2) IgA nefropati ataklarının şiddetlenmesi mukozal enfeksiyonlarla eş zamanlıdır. 3) Bağırsak mikrobiyotası mukozal ve sistemik immünitenin düzenlenmesinde önemli roller oynar. 4) Probiyotikler intestinal mikrobiyotayı düzenleyerek doğal ve spesifik immüniteyi etkiler (6, 12, 13, 15, 16, 70, 90, 95, 116). Ne var ki, bildiğimiz kadarıyla, IgAN'nin seyrini yönlendirebilmek amacıyla, probiyotiklerle kommensal mikrobiyotasının manipülasyonuna ilişkin literatürde hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, biz farelerde OPV'nin enteral yoldan uygulanması ile oluşturulmuş deneysel IgAN modelinde bir probiyotik olan *S.boulardii*'nin etkilerini çalıştık. Bu model, daha önceki bir çalışmada IgAN oluşumunu başarmıştır (18). Biz de aynı yöntemi kullanarak yalnız OPV verilen farelerde immünfloresan ve elektron mikroskopik değerlendirmede net olarak görülebilen IgAN geliştirmeyi başardık. Işık mikroskopisi bulguları da mezangial proliferasyonun varlığını göstermek açısından anlamlı idi. Ancak, tubulointersitisiyel lezyonlar orjinal modelde olduğu gibi belirgin değildi (18). Bu IgAN'de sık görülen bir bulgudur (2). Mezangial veya paramezangial elektron dens depozitler IgA depolanmasının ultrastrüktürel görünümüdür (2). OPV grubundaki farelerde mezangial depozitlere ve matriks artışına ek olarak glomerüler bazal membran düzensizlikleri bulunmuştur. Ancak, bu patolojik değişiklikler yine OPV ile immünize edilen Grup 2'de

ortaya çıkmamıştır. Bu farelerde OPV ile IgAN oluşturulamaması, yalnızca çalışma süresince *S.boulardii* verilmiş olmasıyla açıklanabilir.

6.SONUÇ

Kommensal mikrofloraya karşı mukozal immün yanıtların regülasyonunun anlaşılmasının, mikroflora içeriğinin istenilen şekilde manipüle edilebilmesinde ve çok sayıda kronik hastalığın seyrine başarı ile müdahalede anahtar rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Dahası, genetik manipulasyon uygulanan, kommensal ve probiyotik suşların klinik açıdan önemli moleküller için vektör olarak kullanılabilmeleri ve koruyucu veya tedavi edici mukozal uygulamalarda yer almaları mümkün olabilir (96).

Biz, bu çalışmanın IgAN'yi, kommensal mikroflora ile ilişkili giderek genişleyen sistemik hastalıklar havuzuna eklediğine ve hastalığın seyrinin floranın probiyotikler ile manipulasyonu yoluyla modifiye edilebileceğini gösterdiğine inanıyoruz.

7.KAYNAKLAR

1. Andrew SH, Lai ve Kar Neng Lai. Molecular basis of a IgA nephropathy. *Current Molecular Medicine* 2005;5:475-487
2. IgA Nephropathy. In *Pediatric Nephrology* (5th ed), edited by Holliday MA, Barrat TM, Avner ED. Maryland, Williams and Wilkins 2004: 615-628
3. Nagata M, Akioka Y, Tsunoda Y, ve ark. Macrophages in childhood IgA nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48: 527-535.
4. Paul JM, Van Der Boog, Cees Van Kooten, Johan W. De Fijter ve ark. Role of macromolecular IgA in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2005;67:813-821
5. Yan D, Rumbeiha WK, Pestka JJ. Experimental murine IgA nephropathy following passive administration of vomitoxin-induced IgA monoclonal antibodies. *Food Chem. Toxicol* 1998;36(12):1095-1096
6. Barratt J, Feehally J. IgA neephropathy. *J am soc nephrol* 2005;16:2088-2097
7. Suzuki S, Nakatomi Y, Sato H, Tsukada H, Arakawa M. Haemophilus parainfluenzae antigen and antibody in renal biopsy samples and serum of patients with IgA nephropathy. *Lancet* 1994; 343:12-16.
8. Endo Y, Kanbayashi H, Hara M. Experimental İmmünoglobulin A nephropathy induced by gram negative bacteria. *Nephron* 1993; 65: 196-205.
9. Falk MC, Gwen NG, Zhang GY, et al. Infiltration of the kidney by $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cells: Effect on progression in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1995; 47:177-185.
10. Honkanen T, Mustonen J, Kainulainen H, Myllymaki J ve ark. Small bowel cyclooxygenase 2 (COX-2) expression in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2005 Jun;67(6):2187-2195
11. Rostoker G, Delchier JC, Chaumette MT. Increased intestinal intra-epithelial T lymphocytes in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:513–517

12. Yoshikawa N (2004) Immünoglobulin A nephropathy. In: Pediatric Nephrology (5th edn) Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp:616-628
13. Hasler CM. Functional foods: benefits, concerns and challenges – a position paper from the American Council on Science and Health. *J Nutr* 2002;132:3772-3781
14. Yan F, Polk DB. Probiotics as functional food in the treatment of diarrhea. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:717-721
15. Young RJ, Huffman S. Probiotic use in children. *J Pediatr Health Care* 2003;17:277-283
16. Markowitz JE, Bengmark S. Probiotics in health and disease in the pediatric patient. *Pediatr Clin North Am* 2002;49:127-141
17. Goossens D, Jonkers D, Stobberingh E, van den Bogaard A, Russel M, Stockbrugger R. Probiotics in gastroenterology: indications and future perspectives. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2003;239:15-23
18. Jin SY, Choi IJ. The effect of sodium cromoglycate on the induction of experimental IgA nephropathy. *Yonsei Med J* 1990;31:33-48
19. Urinary System. In *Basic Histology* (10th ed), edited by Junqueira LC, Carneiro J. 2003:383-401
20. Immune mechanisms of glomerular injury. In *Pediatric Nephrology* (5th ed), edited by Holliday MA, Barrat TM, Avner ED. Maryland, Williams and Wilkins 2004:575-600.
21. Vane JR, Änggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Eng J Med* 1990; 323:27-36.
22. Mendrick DL, Kelly DM, Rennke HG. Antigen processing and presentation by glomerular visceral epithelium in vitro. *Kidney Int* 1991; 39:71-78.
23. Kriz W, Elger M, Lemley K, Sakai T. Structure of the glomerular mesangium: a biochemical interpretation. *Kidney Int* 1990; 38:S-2-S-9.

24. Nephrology. In Nelson Textbook of Pediatrics (17 th ed), edited by Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan III VC. Philadelphia, W.B. Saunders 2004:1731-1783.
25. Maeshima Y, Kashihara N, Yasuda T ve ark. Inhibition of mesangial cell proliferation by E2F decoy oligodeoxynucleotide in vitro and in vivo. J Clin Invest 1998;101:2589-2597.
26. Pipin JW, Qu Q, Meijer L ve ark. Direct in vivo inhibition of the nuclear cell cycle cascade in experimental mesangial proliferative glomerulonephritis with roscovitine, a novel cyclin-dependent kinase antagonist. J Clin Invest 1997;100:2512-2520.
27. The Kidney. In Robbins Pathologic Basis of Disease (7 th ed), edited by Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Philadelphia, W.B. Saunders 2003:927-989.
28. Kuhara T, Kagami S, Kuroda Y. Expression of beta 1-integrins on activated mesangial cells in human glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 1997;8:1679-1687.
29. Hillis GS, Roy-Chaudhury P, Duthie LA. Expression of beta 1 integrins in IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 1997;Jun:12(6):1137-1142.
30. Couser WG. Pathogenesis of glomerulonephritis. Kidney Int 1993; 44:519 - 530.
31. O' Donoghue DJ, Darvill A, Ballardie FW. Mesangial cell autoantibodies in immünoglobulin A nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. J Clin Invest 1991; 88:1522-1530.
32. Lin CY. Clinical features and natural course of HBV related glomerulopathy in children. Kidney Int 1991; 40 (Suppl 35):46-53.
33. Takekoshi Y, Tochimara H, Nagata Y, Itami N. İmmünopathogenetic mechanisms of hepatitis B virus related glomerulopathy. Kidney Int 1991; 40 (Suppl 35):34-39.
34. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. N Engl J Med 1993; 328:465-470.
35. Haller JO, Cohen HL. Pediatric HIV infection: An imaging update. Pediatr Radiol 1994; 24:224-230.

36. Glasscock RJ. Immüne complex-mediated glomerular injury in viral diseases: An overview. *Kidney Int* 1991; 40 (Suppl 35):5-7.
37. Wu J, Hicks J, Borillo J. CD4(+) T cells specific to a glomerular basement membrane antigen mediate glomerulonephritis. *J Clin Invest* 2002;109(4):517-524.
38. Rauterberg EW, Lieberknecht HM, Wingen AM, Ritz E. Complement membrane attack (MAC) in idiopathic IgA-glomerulonephritis. *Kidney Int* 1987; 31:820-829
39. Rennke HG. Secondary membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995; 47:643-656.
40. Antibodies and their receptors. In *Immünology* (7 th ed), edited by Roitt I, Brostoff J, Male D. Mosby 2006;7:59-86.
41. Paraskevas F, Foerster J. Cell interactions in the immune system. In *Wintrobe's Clinical Hematology* (9th ed), edited by Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. Philadelphia, Lea and Febiger, 1993:431-483.
42. Yoo ME, Morrison SL. IgA:An immune glycoprotein. *Clinical immunology* 2005;116:3-10
43. Maxwell PH, Wang Y. Genetic studies of a IgA nephropathy. *Nephron exp nephrol* 2006;102:e76-e80.
44. Scolari F, Civili S. Inherited forms of IgA nephropathy. *J nephrol* 2003;16(2):317-320
45. Suzuki K, Honda K, Taneba K, Toma H ve ark. Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. *Kidney Int* 2003;63:2286-2294
46. Hall CL, Bradley R, Kerr A, Attoti R ve ark. Clinical value of renal biopsy in patients with asymptomatic microscopic hematuria with and without low-grade proteinuria. *Clin Nephrol* 2004;62:267-272
47. Topham PS, Harper SJ, Furness PN, Haris KP ve ark. Glomerular disease as a cause of isolated microscopic hematuria. *Q J Med* 1994;87:329-335
48. Jennette JC, Wall SD, Wilkman AS. Low incidence of IgA nephropathy in blacks. *Kidney Int* 1985; 28:944-950.
49. Levy M. Multiplex families in IgA nephropathy. *Contrib nephrol* 1993;104:46-53

50. Scolari F, Amoroso A, Savoldi S. Familial clustering of IgA nephropathy: further evidence in an Italian population. *Am J Kidney Dis* 1999;33:857-65
51. Schena FP. İmmünogenetic aspects of primary IgA nephropaty. *Kidney int* 1995;48:1998-2013
52. Hsu SI, Ramirez SB, Winn MP, Bonventre JV ve ark. Evidence for genetic factors in the development and progression of IgA nephropathy. *Kidney int* 2000;57:1818-1835
53. Ghavari AG, Yan Y, Scolari F. IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. *Nat Genet* 2000;26:354-357
54. Li YJ, Du Y, Li CX, Guo H ve ark. Family-based association study showing that immünoglobulin A nephropathy is associated with the polymorphism 2093C and 2180T in the 3'untranslated region of the Megsin gene. *J. Am. Soc. Nephrol* 2004;15(7):1739-1743
55. Pei Y, Sholey J, Thai K, Suzuki M ve ark. Association of angiotensinogen gene T235 variant with progression of immünoglobulin A nephropathy in Caucasian patients. *J. Clin. Invest* 1997;100(4):814-820
56. Julian BA, Woodford SY, Baehler RW, McMorow RG ve ark. Familial clustering and immünogenetic aspects of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1988;12:366-370.
57. Schene FP, Cerullo G, Rossini M, Lanzilotta SG. Increased risk of end-stage renal disease in familial IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:453-460.
58. Gala JH. IgA nephropathy. *Kidney Int* 1995; 47:377-387.
59. Churg J, Sobin LH, with pathologists and nephrologists in 14 countries, eds. *World Health Organization Monograph: renal diseases: classification and atlas of glomerular diseases*. Tokyo and New York: Igakushoin Medical Publishers, 1982.
60. Yoshikawa N, Iijima K, Maehara K, ve ark. Mesangial changes in IgA nephropathy in children. *Kidney Int* 1987; 32:585-589.
61. Yoshikawa N, Ito H, Nakamura H. Prognostic factors in childhood IgA nephropathy. *Nephron* 1992; 60:60-67.

62. Abe K, Miyazaki M, Koji T ve ark. Intraglomerular synthesis of complement C3 and its activation products in IgA nephropathy. *Nephron* 2001;87(3):231-239
63. Schena FR, Montenegro M, Scivottaro V. Meta-analysis of randomized controlled trials in patients with IgA nephropathy (Berger's disease). *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5 (Suppl 1):47-52
64. Hogg RJ, Savino DA. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in a patient with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 1990; 4:36-38
65. Rostoker G, Desvaux-Belghiti D, Pilatte Y, ve ark. İmmünomodulation with low dose İmmüoglobulins for moderate IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura: Preliminary results of a prospective uncontrolled trial. *Nephron* 1995; 69:327-334
66. Praga M, Gutierrez E, Gonzalez E, Morales E ve ark. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1578-1583
67. Endo Y, Kanbayashi H. Etiology of IgA nephropathy syndrome. *Pathol Int* 1994; 44: 1-13
68. Emansipator SN, Gallo GR, Lamm ME. Experimental IgA nephropathy induced by oral immünization. *J Exp Med* 1983;157:572-582
69. Sato M, Ideura T, Koshikawa S. Experimental IgA nephropathy in mice. *Lab Invest* 1986;54:377-384
70. Oortwijn BD, Van Der Boog PJM, Roos A, Van Der Geest RN ve ark. A pathogenic role for secretory IgA in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2006;69:1131-1138.
71. Tomana M, Tovak J, Julian BA, Matousovic K ve ark. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. *J Clin Invest* 1999;140:73-81
72. Kokubo T, Hiki Y, Iwase H, Tanaka A ve ark. Protective role of IgA1 glycans against IgA1 self-aggregation and adhesion to extracellular matrix proteins. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2048-2054

73. Chintalacharuvu SR, Nagy NU, Sigmund N, Nedrud G ve ark. T cell cytokines determine the severity of experimental IgA nephropathy by regulating IgA glycosylation. *Clin Exp İmmünol* 2001;126:326-333
74. Rifai A, Small PA Jr, Teague PO. Experimental IgA nephropathy. *J Exp Med* 1979;1:150(5):1161-1173
75. Sato M, Ideura T, Koshikawa S. Experimental IgA nephropathy in mice. *Lab Invest* 1986;54(4):377-384
76. Kurihara RS, Yokoo M, Domingues WV ve ark. Genetic potential for an acute enflammatory response in IgA glomerulonephritis in mice. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38(12):1807-1815
77. Zhong Q, Leung JC, Chan LY ve ark. The study of Chinese medicinal herbal Formula Shen San Fang in the treatment of Experimental IgA nephropathy. *Am J Chin Med* 2005;33(4):613-626
78. Coppo R, Mazzucco G, Martina G ve ark. Gluten induced experimental IgA glomerulopathy. *Lab Invest* 1989;60(4):499-506
79. Pestka JJ, Zhou HR, Jia Q ve ark. Dietary fish oil suppresses experimental immünoglobulin a nephropathy in mice. *Nutr* 2002;132(2):261-269
80. Shi Y, Pestka JJ. Attenuation of mycotoxin-induced IgA nephropathy by eicosapentaenoic acid in the mouse: dose response and relation to IL-6 expression. *J Nutr Biochem* 2006;17(10):697-706
81. Yamamoto C, Suzuki S, Kimura H ve ark. Experimental nephropathy induced by Haemophilus parainfluenzae antigens. *Nephron* 2002;90(3):320-327
82. Endo Y, Kanbayashi H, Hara M. Experimental immünoglobulin A nephropathy induced by gram-negative bacteria. *Nephron* 1993;65(2):196-205
83. Kavukçu S, Soylu A, Sarioğlu S ve ark. IgA nephropathy in mice following repeated administration of conjugated Haemophilus influenzae type B vaccine (PRP-T). *Tokai J Exp Clin Med* 1997;22(4):167-174

84. Yamashita M, Chintalacharuvu sr, Kobayaswhi N ve ark. Analysis of innate immune responses in a model of IgA nephropathy induced by Sendai virus. *Contrib Nephrol* 2007;157:159-163
85. Jessen RH, Emancipator SN, Jacobs GH ve ark. Experimental IgA-IgG nephropathy induced by a viral respiratory pathogen. Dependence on antigen form and immune status. *Lab Invest* 1992;67(3):379-386
86. Yoshida K, Suzuki J, Suzuki S ve ark. Experimental IgA nephropathy induced by coxsackie B4 virus in mice. *Am J Nephrol* 1997;17(1):81-88
87. Marquina R, Diez MA, Lopez-Hoyez M ve ark. Inhibition of B cell death causes the development of an IgA nephropathy in (New Zealand white x C57BL/6)F(1)-bcl-2 transgenic mice. *J Immunol* 2004;172(11):7177-7185
88. Melvin T, Burke B, Michael AF ve ark. Experimental IgA nephropathy in bile duct ligated rats. *Clin Immunol Immunopathol* 1983;27(3):369-377
89. Coşkun T. Pre-pro ve sinbiyotikler. *Katkı pediatri dergisi* 2004;26:151-217
90. Chow J. Probiotics and prebiotics: A brief overview. *Journal of renal nutrition* 2002;12:76-86
91. Coşkun T. Fonksiyonel besinlerin sağlığımız üzerine etkileri. *Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi* 2005;48:69-84
92. Akman SE, Yağcı Rv. Pebiyotikler ve probiyotikler. *Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi* 2002;45:337-344
93. D'Argenio G, Mazzacca G. Short -chain fatty acid in the human colon. Relation to inflammatory bowel diseases and colon cancer. *Adv exp med biol* 1999;472:148-149
94. Ertör O. *Saccharomyces boulardii*: İnfeksiyöz ishal tedavisinde yeni bir seçenek mi? *Klinik dergisi* 2003;16:3-7
95. Isolauri E, Sütas Y, Kankaanpää P, Arvilommi H ve ark. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr* 2001;73(suppl):44S-50S

96. Tlaskalova-Hogenova H, Stepankova R, Hudcovic T, Tuckova L ve ark. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Immünolett* 2004; 93:97-108
97. Cross ML. Immunoregulation by probiotic lactobacilli: pro-Th1 signals and their relevance to human health. *Clin APPL Immünolett Reviews* 2002;3:115-125
98. Bunout D, Hirsch S, Pia de la Maza ve ark. Effects of prebiotics on the immune response to vaccination in the elderly. *J Parenter Enteral Nutr* 2002;26:372-376
99. Guigoz Y, Rochat F, Perruisseau-Carrier G, Rochat I ve ark. Effects of oligosaccharide on the faecal flora and non-specific immune system in elderly people. *Nutrition research* 2002;22:13-25
100. Moreau MC, Hudault S, Bridomeau C. Systemic antibody response to ovalbumin in gnotobiotic C311/HeJ mice with *Bifidobacterium bifidum* or *Escherichia coli*. *Microecol Ther* 1990;20:309-312
101. Yasui H, Nagaoka N, Mike A, Hayakawa K ve ark. Detection of *Bifidobacterium* strains that induce large quantities of IgA. *Microb Ecol Health Dis* 1992;5:155-162
102. Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault MC ve ark. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br J Nutr* 1998;80(suppl):S147-171
103. Isolauri E, Majamaa IF, Arvola T, Rantala I ve ark. *Lactobacillus casei* strain GG reverses increased intestinal permeability induced by cow milk in suckling rats. *Gastroenterology* 1993;105:1643-1650
104. Kaila M, Isolauri E, Virtanen E, Laine S ve ark. Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human *Lactobacillus* strain. *Pediatr Res* 1992;32:141-144
105. Sütas Y, Soppi E, Korhonen H ve ark. Suppression of lymphocyte proliferation in vitro by bovine caseins hydrolyzed with *Lactobacillus casei* GG-derived enzymes. *J Allergy Clin Immünolett* 1996;98:216-224
106. Perdigon G, de Macias ME, Alvarez S, Oliver G ve ark. Effect of orally administered lactobacilli on macrophage activation in mice. *Infect Immün* 1986;53:404-410

107. Perdigon G, de Macias ME, Alvarez S, Oliver G ve ark. Systemic augmentation of the immün response in mice by feding fermented milks with *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophilus*. *İmmünology* 1998;63:17-23
108. Sütas Y, Hurme M, Isolauri E. Downregulating of antiCD3 antibody-induced IL-4 production by bovine caseins hydrolysed with *Lactobacillus GG*-derived enzymes. *Scand J İmmünol* 1996;43:687-689
109. McCullough MJ, Clemens KY, McCuskes JH, Stevens DA. Species identification and virulence attributes of *S. boulardii*. *J Clin Microbiol* 1998;36:2613-2617
110. McFarland LV, Bernasconi P. *Saccharomyces boulardii*. A review of an innovative biotherapeutic agent. *Microb ecol health dis* 1993;6:157-171
111. Qamar A, Aboudola S, Warny M, Michetti P. *Saccharomyces boulardii* stimulates intestinal immünoglobulin A immüne response to *Clostridium difficile* Toxin A in mice. *Infection and immüinity* 2001;69:2762-2765
112. Viggiano M, Badetti C, Bernini V, Garabedian M. ve ark. Fungemie a *S. boulardii* chez on brule grave. *Ann Fr Anesth Reanim* 1995 ;14 :356-358
113. Hinoshita F, Suzuki Y, Yokoyama K, Hara S ve ark. Experimental IgA nephropathy induced by alow-dose environmental mycotocsin, nivalenol. *Nephron* 1997;75:469-478
114. Soylu A, Kavukcu S, Sarioglu S ve ark. The effect of vitamin A on the course of renal ablation nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2001;16:472-476
115. Soylu A, Kasap B, Soylu OB ve ark (2007) Does feeding in infancy effect the development of IgA nephropathy? *Pediatr Nephrol* (in press).
116. Isolauri E. The role of probiotics in paediatrics. *Curr Pediatr* 2004;14:104-109