

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**2020-2021 YILLARI ARASINDA KARADENİZ TEKNİK
ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ NEFROLOJİ SERVİSİNDE
RENAL BİYOPSİ İLE PRİMER VEYA SEKONDER
GLOMERÜLONEFRİT TANISI ALAN HASTALARIN
PROSPEKTİF 1 YILLIK İZLEMİ SONUCU ALINAN KLİNİK VE
LABORATUVAR YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Hayriye ÖZAĞCI

Trabzon-2023

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

2020-2021 YILLARI ARASINDA KARADENİZ TEKNİK
ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ NEFROLOJİ SERVİSİNDE
RENAL BİYOPSİ İLE PRİMER VEYA SEKONDER
GLOMERÜLONEFRİT TANISI ALAN HASTALARIN
PROSPEKTİF 1 YILLIK İZLEMİ SONUCU ALINAN KLİNİK VE
LABORATUVAR YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Hayriye ÖZAĞCI

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Rukiye Kübra KAYNAR

Trabzon-2023

ÖNSÖZ

Değerli tavsiyeleri, katkıları ve yönlendirmeleri için tez danışmanı hocam sayın Prof. Dr. Kübra KAYNAR'a

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini ve tecrübesini esirgemeyen, yol gösteren değerli hocalarım ve uzmanlarıma;

Asistanlık sürecini birlikte geçirdiğim ve pek çok anıyı paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan, bugünlere gelmemde çok büyük role sahip olan aileme;

En içten duygularla sevgilerimi, saygılarımı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Hayriye ÖZAĞCI

Trabzon, 2023

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda perkütan böbrek biyopsisi ile tanı konmuş primer veya sekonder glomerülonefriti olan hastaların demografik özelliklerini, klinik ve laboratuvar seyrini ve tedavi etkinliğini incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı servisinde Haziran 2020 ve Temmuz 2021 tarihleri arasında perkütan böbrek biyopsisi yapılarak primer veya sekonder GN tanısı konulan toplam 63 hastanın verileri prospektif incelenmiştir. Hastaların viral ve otoimmün serolojileri, 24 saatlik idrar tahlili biriktirilerek ölçülen proteinüri miktarı ve kreatinin klirensleri, serum kreatinin, albumin, LDL-K düzeyleri, tGFH, sistolik, diyastolik kan basınçları ve aldığı tedaviler prospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda en sık saptanan ilk 3 primer GN sırası ile MN (%34,6), IgAN (%30,8) ve FSGS (%23,1) oldu. En sık saptanan sekonder GN hipertansif nefrosklerozdu (%37,8). Tüm hastaların %66,7'si erkek ve biyopsi sırasında ortalama yaş $50,4 \pm 17$, ortalama VKİ $27,9 \pm 5,0$ kg/m² saptandı. Başvuru anında tüm hastaların %42,9'unda nefrotik sendrom mevcuttu. Tüm hastaların 24 saatlik idrar biriktirilerek hesaplanan ortalama kreatinin klirens düzeyleri $78,0 \pm 55,4$ mL/dk, proteinüri miktarı $7,7 \pm 9,1$ g/gün saptandı. Ortalama serum kreatinin düzeyleri $1,8 \pm 1,5$ mg/dL, ortalama tGFH değerleri $64,1 \pm 40,3$ mL/dk/1,73 m², ortalama serum albumin düzeyleri $30,5 \pm 7,7$ g/L tespit edildi.

Sonuç: Hipertansif nefroskleroz ve FSGS hastaları arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. Hipertansif nefroskleroz daha çok erkek hastalarda FSGS ise daha çok kadın hastalarda görülmekteydi. Serum albumin düzeyi MN grubunda hipertansif nefroskleroz grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düşük bulundu. Serum kreatinin değerleri MN ve FSGS gruplarında kresentik GN ve hipertansif nefropati grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. MN grubunun serum LDL-K düzeyi ise hipertansif nefroskleroz grubuna kıyasla anlamlı yüksek saptandı.

Anahtar Kelimeler: Glomerülonefrit, FSGS, MN, IgAN, MPGN, kresentik glomerülonefrit, hipertansif nefropati

SUMMARY

Objective: The aim of our study was to investigate the demographic characteristics, clinical and laboratory course and treatment efficacy of patients with primary or secondary glomerulonephritis diagnosed by percutaneous renal biopsy.

Materials and Methods: In this study, we prospectively analyzed the data of a total of 63 patients with primary or secondary GN diagnosed by percutaneous renal biopsy between June 2020 and July 2021 in the Department of Nephrology, Karadeniz Technical University Faculty of Medicine. Viral and autoimmune serology, proteinuria and creatinine clearance measured by collecting 24-hour urinalysis, serum creatinine, albumin, LDL-C levels, eGFR, systolic and diastolic blood pressures and treatments received were prospectively evaluated.

Findings: The top 3 most common primary GNs in our study were MN (34,6%), IgAN (30,8%) and FSGS (23,1%). The most common secondary GN was hypertensive nephrosclerosis (%37,8). Of all patients, 66,7% were male, with a mean age of $50,4 \pm 17$ years and a mean BMI of $27,9 \pm 5,0$ kg/m² at the time of biopsy. Nephrotic syndrome was present in 42.9% of all patients at presentation. The mean creatinine clearance level calculated by collecting 24-hour urine was $78,0 \pm 55,4$ mL/min and proteinuria was $7,7 \pm 9,1$ g/day. Mean serum creatinine levels were $1,8 \pm 1,5$ mg/dL, mean tGFH values were $64,1 \pm 40,3$ mL/min/1,73 m², and mean serum albumin levels were $30,5 \pm 7,7$ g/L.

Results: There was a statistically significant difference between hypertensive nephrosclerosis and FSGS patients in terms of gender. Hypertensive nephrosclerosis was more common in male patients and FSGS was more common in female patients. Serum albumin levels were significantly lower in the MN group compared to the hypertensive nephrosclerosis group. Serum creatinine levels were significantly lower in the MN and FSGS groups compared to the crescentic GN and hypertensive nephropathy groups. Serum LDL-C level was significantly higher in the MN group compared to the hypertensive nephrosclerosis group.

Keywords: Glomerulonephritis, FSGS, MN, IgAN, MPGN, crescentic glomerulonephritis, hypertensive nephropathy



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

ÖZET.....	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Glomerülün Normal Anatomi ve Fizyolojisi	2
2.2. Glomerüler Hastalıkların Epidemiyolojisi	2
2.3. Glomerüler Hastalıkların Klinik Belirtileri	2
2.4. Glomerüler Hastalıkların Laboratuvar Bulguları	4
2.5. Böbrek Biyopsi Endikasyonları, Kontrendikasyonları ve Komplikasyonları.....	5
2.5.1. Endikasyonlar.....	5
2.5.2. Kontrendikasyonlar	7
2.5.3. Komplikasyonlar	8
2.6. Glomerülonefritler.....	8
2.6.1 Primer Glomerülonefritler.....	8
2.6.1.a. Minimal Değişiklik Hastalığı	8
2.6.1.b. Fokal Segmental Glomerüloskleroz	10
2.6.1.c. Membranöz Nefropati	17
2.6.1.d İmmünglobulin A Nefropatisi	24
2.6.1.e Membranoproliferatif Glomerülonefrit	27
2.6.2 Sekonder Glomerülonefritler	31
2.6.2.a Diyabetik Böbrek Hastalığı	31
2.6.2.b Lupus Nefriti	33
2.6.2.c Renal Amiloidoz.....	36
2.6.2.d Pauci-İmmün Nekrotizan Glomerülonefrit	37
2.6.2.e Anti Glomerüler Bazal Membran Hastalığı	41
2.6.2.f Enfeksiyon İlişkili Glomerülonefrit.....	43
2.6.2.g Hipertansif Nefroskleroz	46

3. MATERYAL VE METOD	48
3.1 Hasta Seçimi ve Değerlendirilmesi.....	48
3.2 Proteinüri Takip Formu.....	49
3.3 Tanılar	49
3.3 İstatiksel Analiz.....	50
4. BULGULAR	51
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇLAR	72
7. KAYNAKÇA.....	76



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Tüm hastaların gruplara göre demografik özelliklerinin dağılımı	53
Tablo 2. Tüm hastaların bilinen ek (komorbid) hastalık durumları/hikayeleri	54
Tablo 3. Tüm hastaların gruplara göre başvuru anındaki yaş, VKİ, kan basıncı ve laboratuvar bulgularının dağılımı.....	55
Tablo 4. Tüm hastaların gruplara göre başvuru anındaki klinik durumları.....	56
Tablo 5. Tüm hastaların gruplara göre renal biyopsi raporlarındaki nefroskleroz durumları	56
Tablo 6. Tüm hastaların antihipertansif veya immünsupresif tedavi alma durumu ..	57
Tablo 7. Gruplar arası takibe devam etme, ölüm durumu ve tedavi yanıtları	57

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Grupların başvuru anı ve tedavi sonrası ortalama serum albumin (g/L) değerlerinin karşılaştırılması.....	59
Şekil 2. Grupların başvuru anı ve tedavi sonrası ortalama proteinüri (g/gün) değerlerinin karşılaştırılması.....	60
Şekil 3. Grupların başvuru anı ve tedavi sonrası ortalama serum kreatinin (mg/dL) değerlerinin karşılaştırılması.....	60
Şekil 4. Grupların başvuru anı ve tedavi sonrası ortalama tGFH (mL/dk/1,73 m ²) değerlerinin karşılaştırılması.....	61

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ABH	: Akut böbrek hasarı
ACEi	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ANA	: Anti-nükleer Antikor
ANCA	: Anti-nötrofil Sitoplazmik Antikor
Anti-ds DNA	: Anti-çift Sarmallı Deoksiribonükleik Asit Antikor
Anti-GBM	: Anti-glomerüler Bazal Membran Antikor
Anti-PLA2R	: Anti-fosfolipaz A2 Reseptör Antikor
Anti-HBc IgG	: Hepatit B Virüsü Kor Antikoru İmmünoglobülin G
Anti-HCV	: Hepatit C Virüsü Antikoru
Anti-HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü Antikoru
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Bloker
AS	: Ankilozan Spondilit
ASO	: Anti-streptolizin O
CFHR1	: Kompleman Faktör H İle İlişkili Protein 1
CFHR3	: Kompleman Faktör H İle İlişkili Protein 3
CFHR5	: Kompleman Faktör H İle İlişkili Protein 5
CKD-EPI	: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
C1q	: Kompleman Komponent 1q
C3	: Kompleman 3
C4	: Kompleman 4
DM	: Diyabetes Mellitus
DVT	: Derin Ven Trombozu
EGPA	: Eozinofilik Granüloamatöz Polianjit
ELISA	: Enzim Bağlı İmmünosorbent Testi
ENA	: Ekstraktlanabilir Nükleer Antikor
FSGS	: Fokal Segmental Glomerüloskleroz
GBM	: Glomerüler Bazal Membran

GN	: Glomerülonefrit
GPA	: Granülomatöz Polianjit
HBeAg	: Hepatit B E Antijeni
HBsAg	: Hepatit B Yüzey Antijeni
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HSP	: Henoch Schönlein Purpurası
HTRA1	: High-Temperature Requirement A1
IgA	: İmmünoglobülin A
IgAN	: IgA Nefropatisi
IgG	: İmmünoglobülin G
IgG4	: İmmünoglobülin G4
IgM	: İmmünoglobülin M
ITP	: İdiyopatik Trombositopenik Purpura
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KNİ	: Kalsinörin İnhibitörü
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDL-K	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
MDH	: Minimal Değişiklik Hastalığı
MMF	: Mikofenolat Mofetil
MN	: Membranöz Nefropati
MPA	: Mikroskobik Polianjit
MPGN	: Membranoproliferatif Glomerülonefrit
MPO	: Miyeloperoksidaz
NADPH	: Nikotinamid Adenin Fosfat Dehidrojenaz
NELL1	: Neural Epidermal Growth Factor-Like 1 Protein
NSAİİ	: Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaç

PAH	: Periferik Arter Hastalığı
PCDH7	: Protocadherin 7
PR3	: Proteinaz 3
PSGN	: Poststreptokokal Glomerülonefrit
PT	: Protrombin Zamanı
PTE	: Pulmoner Tromboemboli
RAS	: Renin-Anjiyotensin Sistemi
SAA	: Serum Amiloid A
SDBH	: Son Dönem Böbrek Hastalığı
SGLT2	: Sodyum-glukoz Ko-transporter 2
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SVO	: Serebrovasküler Olay
tGFH	: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
TGF- β 1	: Transforme Edici Büyüme Faktörü-beta 1
THSD7A	: Trombospondin Tip-1 Domain-Containing 7A
TND	: Türk Nefroloji Derneği
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura
VDRL	: Venereal Diseases Research Laboratory
VUR	: Vezikoüreteral Reflü

1. GİRİŞ

Glomerüler hastalıklar, böbrek hastalıklarının önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Asemptomatik klinikten akut böbrek hasarına (ABH) veya son evre böbrek hastalığına kadar şiddetli şekillerde ortaya çıkabilmekte ve sonuçta ciddi mortalite ve morbiditeye sebep olabilmektedirler. Etiyolojide ise immünolojik olan veya olmayan çok çeşitli faktörler rol oynamaktadır.

Primer glomerüler hastalıklar, son dönem böbrek hastalığının (SDBH) önemli nedenlerinden biridir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği (TND) 2021 yılı ortak raporunda glomerülonefritler (GN) hemodiyaliz hastalarının %3,31'inde, böbrek nakli hastalarının ise %13,65'inde SDBH nedeni olarak bildirilmiştir (1). Ancak etiyolojisi hipertansiyon olarak bildirilen SDBH hastalarının önemli bir kısmının kronik GN hastaları olduğu düşünülmektedir (2).

Bu çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı servisinde perkütan böbrek biyopsisi ile tanı konmuş primer veya sekonder glomerülonefriti olan hastaların demografik özelliklerini, klinik ve laboratuvar seyrini ve tedavi etkinliğini prospektif olarak incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Glomerülün Normal Anatomi ve Fizyolojisi

Böbrekler nefron adı verilen ve böbreğin fonksiyonel en küçük ünitesi olarak bilinen yapılardan oluşur. Nefronlar ise başlıca glomerüller ve tübüler sistemlerden oluşmaktadır. Glomerül, Bowman kapsülü denilen yapının içine gömülü afferent arteriol ile efferent arteriol arasında bulunan özelleşmiş bir kapiller yumaktır. Tek katlı ince endotel hücreleri, bu hücreleri saran glomerüller bazal membran (GBM), bazal membranın dışında Bowman kapsülünün visseral yaprağı olarak da adlandırılan podosit adı verilen epitel hücreleri ve mezangial hücrelerden oluşur. Podositler, kapiller damarları dıştan bir örümcek gibi sararken komşu podositler birbirlerine iç içe geçmiş parmaklara benzer şekilde organize olmuşlardır. Komşu podositler arasında oluşan aralığa filtrasyon aralığı adı verilir ve bu aralık 30-40 nm genişliğindedir. Bu filtrasyon aralıkları slit diyafram denilen proteinöz yapılarla örtülmüş durumdadır. Glomerüller filtrasyon bariyeri fenestralı endotelyal hücreler, GBM ve slit diyaframdan oluşmaktadır. Bu üç tabaka böbreğin plazmayı filtreleme fonksiyonunu sağlar ve bu üç tabakanın herhangi birinde oluşan bir problem proteinüriye yol açmaktadır (3).

2.2. Glomerüler Hastalıkların Epidemiyolojisi

Glomerüler hastalıklar, birçok kalıtsal veya edinilmiş bozukluktan kaynaklanabilir ve asemptomatik üriner anormalliklerden ABH veya SDBH'ye kadar çeşitli şekillerde klinik bulguya sebep olabilir (4).

Kronik böbrek hastalığı (KBH), dünya çapında önde gelen bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmiştir. Küresel tahmini prevalansı %13,4'tür. Ayrıca renal replasman tedavisine ihtiyaç duyan SDBH hastaları sayısının ise 4.902 ile 7.083 milyon nüfus arasında olduğu tahmin edilmektedir (5).

Primer glomerüler hastalıklar, son dönem böbrek hastalığının (SDBH) önemli nedenlerinden biridir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği (TND) 2021 yılı ortak raporunda glomerülonefritler (GN) hemodiyaliz hastalarının %3,31'inde, böbrek nakli hastalarının ise %13,65'inde SDBH nedeni

olarak bildirilmiştir (1). Ancak etiyolojisi hipertansiyon olarak bildirilen SDBH hastalarının önemli bir kısmının kronik GN hastaları olduğu düşünülmektedir (2).

2.3. Glomerüler Hastalıkların Klinik Belirtileri

Glomerüler hastalıklarla ilişkili klinik belirtiler şunlardır:

- **Asemptomatik idrar anomalileri (Asemptomatik hematüri ve/veya proteinüri):** Böbrek yetmezliği, hipertansiyon veya ödemin eşlik etmediği subnefrotik düzeyde proteinüri ve/veya mikroskobik hematüridir.
- **Akut böbrek hasarı:** Böbrek fonksiyonlarının aniden bozulmasıdır. İlk başvuru kliniği olabileceği gibi hastalık progresyonu, ilaç etkisi [non-steroid anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ), ACEi/ARB (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/anjiyotensin reseptör bloker), radyokontrast ajan, nefrotoksik ilaç vb.], dehidratasyon veya renal ven trombozu nedeniyle de olabilir.
- **Kronik glomerülonefrit:** Hematürinin eşlik ettiği veya etmediği kalıcı proteinüri ve haftalar, yıllar içerisinde oluşan ilerleyici böbrek fonksiyon bozukluğudur.
- **Nefrotik sendrom:** 3,5 g/gün/1,73 m² ve üzerinde proteinüriye eşlik eden ödem, hipoalbuminemi (<3,5 g/dL) ile karakterize tablodur. Hiperlipidemi, lipidüri ile karakterize ve birçok vakada venöz tromboz ve bakteriyel enfeksiyona yatkınlığa sebep olabilir. Sıklıkla minimal değişiklik hastalığı (MDH), membranöz nefropati (MN) veya fokal segmental glomerülosklerozun (FSGS) seyrinde görülen klinik tablodur.
- **Nefritik sendrom:** Hematüri, proteinüri, böbrek fonksiyonlarında bozulma ve su ve tuz tutulumunun sebep olduğu hipertansiyon ile karakterize tablodur. Genellikle post-enfeksiyöz GN'ler, IgA nefropatisi (IgAN) ve membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN) gibi inflamasyonun olduğu proliferatif GN'lerin seyrinde görülen klinik tablodur.
- **Hızlı ilerleyen GN:** Çok kısa sürede (günler, haftalar içerisinde) böbrek fonksiyonlarında bozulma, proteinüri, hipertansiyon, oligüri ve aktif idrar sedimenti bulgusu ile seyreden ve histopatolojik karşılığı kresentik GN (glomerüllerin en az %50'sinde çeşitli aşamada kresent varlığı) olan tabloyu ifade

eder. Primer GN seyrinde olabileceği gibi anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülit veya Goodpasture sendromu gibi durumlarda görülebilir (2) (6).

2.4. Glomerüler Hastalıkların Laboratuvar Bulguları

Başvuruda tüm GN'li hastalara tam idrar tahlili, tam kan sayımı ve serum biyokimyasal analizi yapılmalıdır. Tanı konulan vakalarda ise GN etiyolojisine yönelik analizler de ayırıcı tanı için planlanmalıdır.

- **Serum biyokimya analizi:** Glukoz, üre, kreatinin, elektrolitler, total protein, albumin, lipit düzeyleri, laktat dehidrogenaz, transaminazlar, serum protein elektroforezi, tiroid fonksiyon testleri ve C-reaktif protein düzeyleri değerlendirilmelidir.

- **Tam idrar analizi:** İdrar çubuğu ile kimyasal, semi-kantitatif olarak proteinüri tayini yapılır. İdrar çubuğu sadece albumine duyarlıdır; ancak düşük miktarlarda albuminüriyi saptama şansı yoktur. Düşük dansitede + proteinüri veya dansiteden bağımsız şekilde ++ proteinüri saptanması halinde, hasta 24 saatlik idrar toplanarak değerlendirilmelidir. Tam idrar analizi mutlaka mikroskopik inceleme ile tamamlanmalı; hematüri, lökositüri, silendirüri varlığı kaydedilmelidir.

- **Proteinüri:** İdrarda 150 mg/gün üzerinde protein olmasıdır. Kantitatif olarak 24 saatlik idrar tahlilinde proteinüri hesaplanarak tayin edilebilir. Ayrıca ileri yaş grubunda, olası paraproteinemilerin dışlanması için serum ve idrar immünelektroforezlerinin bakılması önerilir.

- **Serolojik testler:** Glomerülonefrit düşünülen tüm hastalardan viral seroloji [hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), hepatit B virüsü kor antikorı immünoglobülin G (anti-HBc IgG), hepatit C virüsü antikorı (anti-HCV), insan immün yetmezlik virüsü antikorı (anti-HIV)], sifiliz [Venereal Diseases Research Laboratory (VDRL)] ve otoimmün serolojilerin [anti-nükleer antikor (ANA), anti-çift sarmallı deoksiribonükleik asit (anti-dsDNA), ekstraktlanabilir nükleer antikor (ENA), ANCA, romatoid faktör, serum kompleman 3 (C3), kompleman 4 (C4) ve kompleman komponent 1q (C1q) analizleri] bakılması önerilir. Pulmonorenal sendrom ayırıcı tanısında anti glomerüler bazal membran (anti-GBM) antikor

aynısını yapılması önerilir. Klinik duruma göre anti-streptolizin O (ASO) vb. ek serolojiler istenebilir.

- **Diğer analizler:** MN'li hastalarda hem tanı anında hem de takipte anti-fosfolipaz A2 reseptör antikoru (anti-PLA2R) istenmesi önerilir. Primer MN'de %70-80 oranında pozitifdir. Anti-PLA2R serolojisi negatif MN'lerde sekonder sebeplerin daha sıkı araştırılması önerilmektedir (2).

2.5. Böbrek Biyopsi Endikasyonları, Kontrendikasyonları ve Komplikasyonları

Perkütan böbrek biyopsisi; kesin tanıyı koymak, planlanan tedavinin niteliğini belirlemek veya verilen tedavinin yararlı olup olmadığına karar vermek ve akut (yani potansiyel olarak geri döndürülebilir) ve kronik (yani geri döndürülemez) değişikliklerin derecesini belirlemek için yapılabilir.

2.5.1. Endikasyonlar

İdiyopatik nefrotik sendromu olan yetişkinlerin ve büyük çocukların çoğunda böbrek biyopsisi endikedir. Tanı anında genellikle böbrek biyopsisi yapılmayan nefrotik sendromlu birkaç hastalık vardır. Bunlar;

- Uzun yıllardır diyabetes mellitusu (DM), ilk başvuruda uzun yıllar boyunca yavaş yavaş aşikâr proteinüriye ilerleyen orta derecede artmış albuminüri, diyabetik uç organ hasarı olan ve başka bir sistemik hastalık bulgusu olmayan hastalar

- Tedaviyi değiştirmek için böbrek biyopsisi planlanmadığı sürece, nefrotik sendromu olan ve hikayesi ile ekstrarenal tutulum öyküsü primer (AL) veya sekonder (AA) amiloidoza bağlı gibi görünen hastalar. Bu durumlarda rektal, dış eti veya abdominal yağ yastığı biyopsisi gibi daha az invaziv doku biyopsisi ile teşhis koyulabilir.

- Sık tekrarlayan minimal değişiklik hastalığı gibi uygun immünsupresif tedavinin kesilmesini takiben steroide duyarlı nefrotik sendromun nüksettiği hastalar

- NSAİİ, pamidronat, penisilamin, altın veya lityum gibi bir ilaçla ilişkili olabilen nefrotik sendromu olan hastalar. Soruna neden olan ilacın

kesilmesinden sonra iyileşme süresi, penisilamin veya altına bağlı nefrotik sendromda görüldüğü gibi, birkaç yıl kadar uzun olabilir. Nefrotik sendroma orta-şiddetli ABH eşlik ediyorsa tanı anında böbrek biyopsisi yapılabilir.

- Teşhis edilmiş malignitesi olan hastalar. Solid tümörü olan veya daha az sıklıkla kronik lenfositik lösemisi olan hastalarla membranöz nefropati; lenfoma ve lösemisi olan hastalarla ise minimal değişiklik hastalığı arasında ilişki mevcuttur. Bu durumlarda, nefrotik sendrom sıklıkla malignitenin etkin tedavisi ile düzelir. Bununla birlikte, antikanser ajanlar nefrotoksisiteye neden olabileceğinden ve böbrek toksisitesi onkolojik tedavide bir değişikliğe yol açabileceğinden, tedavi aşamasında böbrek biyopsisi ayırıcı tanı için (malignite ilişkili GN ile anti-kanser tedavi ilişkili GN) endike olabilir.

- Nefrotik sendromun ani başlangıcından ziyade sıklıkla subnefrotik olan zamanla yavaş yavaş artan proteinüri olan masif obezitesi mevcut hastalar. Bu hastalarda genellikle ikincil FSGS (obezite ile ilişkili glomerülopati olarak adlandırılır) veya diyabetik nefropati bulunur. Sekonder FSGS'li hastalarda proteinüri genellikle kilo kaybıyla düzelir. Buna karşılık, ani ortaya çıkan nefrotik sendromlu obez bir hastada böbrek biyopsisi yapılması önerilir.

- Serum anti-PLA2R antikoru pozitif olan nefrotik sendromlu hastalar. Bu hastalara genellikle böbrek biyopsisine gerek kalmadan primer membranöz nefropati tanısı konulabilir.

Akut nefritik sendrom, genellikle tanı koymak ve tedaviyi yönlendirmek için böbrek biyopsisi gerektiren sistemik bir hastalıktan kaynaklanır. Bununla birlikte, böbrek biyopsisi beklenirken tedaviye başlanmasının gerekli olduğu durumlar mevcuttur. Örnekler arasında ANCA ilişkili vaskülitler veya anti-GBM hastalığı yer almaktadır. Bu hastalıklar hızlı ilerleyen GN ile ilişkilidir. Uygun klinik tablo ve dolaşımda ANCA veya anti-GBM antikorlarının serolojik olarak saptanması halinde düşünülmelidir. Klasik klinik bulgu ve pozitif seroloji ile tanı konulabilmesine rağmen prognoz belirlemek, tedaviyi yönlendirmek ve nadiren beklenmedik bir tanı olasılığını dışlamak için tipik olarak biyopsi yapılması önerilmektedir. Lupus nefritinde biyopsi nedeni değişkendir. Akut böbrek hasarı, aktif idrar sedimenti olan hastalarda herhangi bir sayıda lezyon olabilir ve tanı koymak, prognozu belirlemek, tedaviyi yönlendirmek için böbrek biyopsisi yapılması gerekebilir. Yakın zamanda

geçirilmiş farenjit veya cilt enfeksiyonu öyküsü ve boğaz veya cilt kültüründe A grubu beta-hemolitik streptokok üremesi veya pozitif streptozim testi saptanması nedeniyle poststreptokokal GN düşünülen hastalarda böbrek biyopsisi genellikle yapılmaz. Genellikle, enfeksiyonun kontrolüyle poststreptokokal GN hızla düzelir. Endokardit veya şant nefriti ile ilişkili GN olan hastalarda da böbrek biyopsisi genellikle yapılmaz, bu hastalarda enfeksiyonun kontrolü genellikle böbrek hastalığının hızla iyileşmesi ile sonuçlanır.

Akut böbrek hasarının en yaygın nedenleri arasında prerenal hastalık, akut tübüler nekroz ve idrar yolu tıkanıklığı mevcuttur. Bu nedenler böbrek biyopsisi yapılmadan klinik olarak teşhis edilebilir. Açıklanamayan akut böbrek hasarı varlığında biyopsi endikedir.

İzole glomerüler hematüri (proteinürinin eşlik etmediği idrar sedimentinde dismorfik eritrosit görülen kalıcı mikroskopik hematüri, normal serum kreatinin konsantrasyonu ve normal kan basıncı) durumunda genellikle böbrek biyopsisi gerekmemektedir. Bu hastalar genellikle iyi prognoza sahiptir ve böbrek biyopsisi tedaviyi değiştirmeyebilir. Biyopsi yapıldığında tipik olarak normal böbrek biyopsisi veya IgAN, ince bazal membran hastalığı, Alport sendromu hastalıklarından biri saptanmaktadır. IgAN veya ince bazal membran hastalığı tanısı konulan ve proteinürisi olmayan çoğu hastanın uzun vadeli prognozu iyidir ve ACEi dışında etkili tedavileri yoktur.

Düşük dereceli proteinüri (<500 mg/gün) veya albuminüri (<300 mg/gün) ile başvuran hastalarda böbrek fonksiyonları normalse glomerüler hematüri saptanmazsa ve GN'ye sebep olabilecek sistemik bir hastalığın klinik veya serolojik kanıtı yoksa genellikle böbrek biyopsisi yapılmaz. Bununla birlikte, birçok nefrolog biraz daha yüksek derecelerde nefrotik düzeyde olmayan proteinürisi (0,5-2 g/gün) olan hastalarda uzun süredir devam eden DM gibi proteinüriyi açıklayabilecek başka bir durumla mevcut değilse rutin olarak böbrek biyopsisi uygulamaktadır (7).

2.5.2. Kontrendikasyonlar

Perkütan renal biyopsi mutlak kontrendikasyonları; kontrolsüz ve şiddetli hipertansiyon, üriner sistem enfeksiyonları, hasta ile biyopsi için iş birliği

yapılamaması, tek böbrek, antikoagülasyon ve kontrolsüz kanama diyatezi durumudur. Göreceli kontrendikasyonlarsa; ağır azotemi, böbrek anatomisindeki anormallikler (örn. at nalı böbrek) ve gebelik durumudur (8).

2.5.3. Komplikasyonlar

Ultrason kılavuzluğunda yapılan perkütan renal biyopsisinin primer komplikasyonu kanamadır. Böbrek biyopsisi, diğer bölgelerden alınan biyopsilerle karşılaştırıldığında en yüksek işlem sonrası kanama riskine sahiptir (%1,2). Kanama insidansını en aza indirmek için normal aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), protrombin zamanı (PT), trombosit sayısı ve kanama zamanı görülmelidir. Kanama için ek risk faktörleri arasında hipertansiyon, azalmış tahmini glomerüler filtrasyon hızı (tGFH), anemi, ileri yaş, daha büyük (14 gauge) biyopsi iğnesi kullanımı ve biyopsi yapıldığı sırada hastada KBH veya ABH olması bulunur. Böbrek biyopsisi sonrası; biyopsi yerinde ağrı %4,3, geçici makroskobik hematüri %3,5, perinefrik hematoma %11, eritrosit transfüzyon gereksinimi %1,6, kanamayı kontrol altına almak için müdahale gereksinimi % 0,3, kanamayı kontrol etmek için nefrektomi gereksinimi %0,01 ve ölüm %0,06 oranında görülmektedir (7).

2.6. Glomerülonefritler

Glomerülonefritler etiyolojik olarak primer (etiyojisi bilinmeyen, genellikle otoimmünitenin böbreğe sınırlı bir tutulumu olduğu düşünülen) veya sekonder (otoimmün, enfeksiyöz, malign veya metabolik hastalıktan biriyle ilişkili olan) şeklinde tanımlanır (6).

2.6.1 Primer Glomerülonefritler

2.6.1.a. Minimal Değişiklik Hastalığı

Minimal değişiklik hastalığı (lipoid nefroz, nil hastalığı); çocuklarda nefrotik sendromun en yaygın nedenidir. Hastalık 10 yaşından küçük çocuklarda nefrotik sendromun %70-90'ını ve daha büyük çocuklarda %50'sini oluşturur. Aynı zamanda, her yaştan erişkinde birincil nefrotik sendrom vakaların %10-15'ini oluşturmaktadır

(9). Asya’da biraz daha yaygındır ve çocukluk yaş grubunda daha belirgin olmak üzere erkek cinsiyet hakimiyeti (2:1) mevcuttur (10).

Minimal değişiklik hastalığının altında yatan neden belirsizdir. Mevcut kanıtlar, sistemik T hücre disfonksiyonunun bir çeşit glomerüler geçirgenlik faktörü üretimine sebep olduğunu göstermektedir. Dolaşımdaki bu faktörün doğrudan glomerüler kapiller duvara etki ederek belirgin proteinüriye ve ayaksı çıkıntıların silinmesine neden olduğu düşünülmektedir. Hastaların bir alt grubunda ise slit diyaframın bileşenlerinden olan nefrini hedefleyen otoantikorların hastalık patogeneze katkıda bulunduğu düşünülmektedir (11).

Vakalarının çoğu primer veya idiyopatiktir. Sıklıkla tetikleyici bir sebep bulunmaz, ancak bazen ödem ve proteinüri gelişiminden önce üst solunum yolu enfeksiyonu, arı sokmasına bağlı alerjik reaksiyonlar ve NSAİİ gibi bir ilaç kullanımı tespit edilebilir. Yaşlı ve uzun süreli NSAİİ kullanan kadınlarda genellikle nefrotik düzeyde proteinüri ve bazen ABH ile ortaya çıkabilir. İlaç kesildikten sonra genellikle tam remisyon görülür. Altın, penisilamin, ampisilin ve cıva maruziyeti de MDH ile ilişkilendirilmiştir. Hodgkin hastalığı çocuklarda olduğu gibi erişkinlerde de bazen MDH ile ilişkilendirilmiştir (12).

Çoğu hastada MDH, sıklıkla bir üst solunum yolu enfeksiyonu veya sistemik enfeksiyonu takiben bir haftaya kadar ani başlangıçlı nefrotik sendromun belirti ve bulgularıyla ortaya çıkar. Mikroskobik hematüri erişkin MDH’de yaygındır. Serum kreatinin konsantrasyonu hem yetişkinlerde hem de çocuklarda ilk başvuruda orta derecede yüksek (%30-40) saptanabilir. Akut böbrek hasarı, esas olarak yetişkinlerde tanımlanmış ve seyrek görülen bir komplikasyondur. Ek olarak tromboemboli riskinde ve özellikle çocuklarda tanımlanan kapsüllü mikroorganizmalarla enfeksiyon riskinde artış görülür (11).

Işık mikroskobu ile MDH’nin histopatolojik görünümü tamamen normaldir. Glomerülün visseral epitel hücresi, MDH’deki ana hedef hücredir. Visseral epitelyal hücresi ayaksı çıkıntılarının kaybı, MDH’de elektron mikroskopisi tarafından görülen tek anormalliktir. Slit diyafram zarının önemli bir bileşeni olan nefrinin MDH’li hastalarda azaldığı bulunmuştur. İmmünfloresan incelemede, MDH’de herhangi bir immünoglobülin veya kompleman birikimi gözlenmez. Bununla birlikte, bazı

araştırmacılar tarafından immünoglobülin M (IgM) boyaması ve mezangial proliferasyon tanımlanmıştır (12).

Hastalık tipik olarak genellikle glukokortikoid tedavisine yanıt vermektedir, hastaların %80'inden fazlası glukokortikoid tedavisiyle remisyona girer. Yaklaşık %10-20 kadarysa steroid tedavisine dirençlidir. Nefrotik sendrom kaynaklı morbidite ve ilerleyici böbrek fonksiyon kaybı riskinin azalması dahil olmak üzere glukokortikoid tedavisinin potansiyel faydaları hastalar için kritik öneme sahiptir. Ayrıca kısa süreli glukokortikoid tedavisinin; diyabetin alevlenmesi, psikiyatrik hastalıklar (psikoz, depresyon vb.) ve kemik kaybı gibi yan etkileri birçok hasta için önemli komplikasyonlardır. Obezite, kötü kontrollü diyabet ve ciddi psikiyatrik hastalıklar glukokortikoid kullanımına bağlı yan etki görülme ihtimalini arttırmaktadır. Bu hastalarda alternatif immüsupresif rejim olarak siklofosfamid ya da kalsinörin inhibitörleri (KNİ) düşünülebilir. MDH için yüksek doz glukokortikoid tedavisi 16 haftadan daha uzun verilmemelidir. Tam remisyon (24 saatlik idrarda proteinüri <0,3 g/gün, stabil serum kreatinin ve serum albümin >3,5 g/dL) saptandıktan iki hafta sonraysa glukokortikoid tedavisi doz azaltımı başlanmalıdır.

Hastalık relaps ile seyredebilir. Relaps, tam remisyon sağlandıktan sonra 24 saatlik idrarda >3,5 g/gün proteinüri saptanmasıdır. Steroid dirençli MDH ise 16 haftadan fazla kortikosteroid tedavisine rağmen 24 saatlik idrarda proteinüri >3,5 g/gün olmak koşuluyla proteinürinin bazal değerinin %50'sinin altına düşmemiş olmasıdır. Hastalarda 6 ayda 2 veya daha fazla ya da 12 ayda 4 veya daha fazla relaps olması durumunda sık tekrarlayan MDH'den bahsedilir. Hastaların yaklaşık %33'ünden fazlası sık tekrarlar veya steroid bağımlı hale gelir. Tekrarlayan MDH'de en uygun glukokortikoid tedavi süresi bilinmemektedir. Sık tekrarlayan veya steroid bağımlı MDH'de ise siklofosfamid, rituksimab, KNİ veya mikofenolik asit analogları ile tedavi önerilmektedir (13).

2.6.1.b. Fokal Segmental Glomerüloskleroz

Amerika Birleşik Devletleri'nde nefrotik sendromlu yetişkinler arasında yaygın bir histopatolojik lezyondur ve tüm vakaların %35'ini oluşturur. Ayrıca Amerika Birleşik Devletleri'nde SDBH hastalarında tanımlanan en yaygın primer

glomerüler hastalıktır. SDBH ile ilişkili bir lezyon olan FSGS'nin prevalansı artmaktadır. SDBH vakalarının, 1980 yılında sadece %0,2'sinde fokal segmental glomerüloskleroz saptanmışken; 2000 yılına kadar olan vakalarınsa %2,3'ünde (HIV enfeksiyonu olan hastalar hariç) saptanmıştır. Yaşam boyu SDBH riski; siyahi hastalarda beyaz hastalara ve Asyalı hastalara kıyasla 4 kat, erkeklerdeyse kadınlara göre 1,5-2 kat daha yüksek bulunmuştur (14).

Ana hasar podositlerde görülür. Podositler mekanik, mekanik olmayan (immünolojik, toksik, viral) veya genetik bozukluklar sebebiyle hasara uğrayabilir. Stresin türünden bağımsız bir şekilde; hasarlı podositler üriner boşluğa dökülür, podosit tükenmesine bağlı olarak GBM açıkta kalır ve sonuçta kılcal damarlar ile parietal epitel hücreleri arasında doğrudan ve potansiyel olarak zararlı bir etkileşim olur. Ek olarak, bu podositlerin eksikliğini telafi etmek için kalan podositlerde glomerüler kapiller yüzeyi kaplayacak şekilde hipertrofi ve silinme gerçekleşir. Kompansatuar intrakapiller hipertansiyon, podosit ve endotel hücre hasarına sebep olur ve ayrıca ilerleyici fokal ve segmental skleroza sebep olan mezangial değişikliklere yol açar (15).

Hastalığın sınıflandırması patofizyolojik, histolojik ve genetik durumları içerir. Primer (idiyopatik) ve sekonder formları mevcuttur. Sekonder FSGS ailesel/genetik formları (NPHS1 geni, NPHS2 geni, aktinin alfa 4 geni, TRPC6 geni, INF2 geni, kollajen tip 4 alfa 3, 4 ve 5 geni), virüsle ilişkili formları (HIV, parvovirus B19, sitomegalovirus, Epstein-Barr virus, simian virus 40, hepatit C), ilaca bağlı formları (eroin, interferon, pamidronat, anabolik steroidler) ve adaptif yapısal-fonksiyonel yanıtların aracılık ettiği formları (böbrek kütesinin konjenital veya kazanılmış şekilde azalması) içermektedir. Klinik yanıt ve prognoz ise histolojik varyantla, özellikle de tip lezyonunun glukokortikoid yanıtıyla ve kollapsing varyantların agresif doğasıyla ilişkili olabilir. Varyantların standart patoloji raporlarına dahil edilmesi gerektiği akılda tutulmalıdır. Son zamanlarda risk altındaki popülasyonlarda FSGS'nin genetik sebeplerini belirlemeye yönelik çabalar hız kazanmıştır. Son güncellemeler ile APOL-1 genetik varyantının FSGS'li Sahra altı Afrika kökenli bireylerde FSGS ile majör ilişkili olduğu görülmüştür.

Genetik duyarlılığı, patofizyolojik etkenleri, klinik geçmişi ve tedaviye yanıtı bir araya getirerek FSGS altı klinik formda gruplandırılabilir. Bunlar iki yaygın formu (primer FSGS ve adaptif FSGS) ve daha az yaygın olan üç formu (yüksek penetrasyonlu genetik FSGS, viral aracılı FSGS ve ilaca bağlı FSGS) içerir. Primer FSGS ile ilgili olarak bazıları idiyopatik FSGS terimini tercih etmektedir, her ikisi de kendiliğinden ortaya çıkan veya nedeni bilinmeyen bir hastalık olarak tanımlanır ve bu terimler birbirinin yerine kullanılabilir (16).

Proteinüri FSGS'nin en önemli klinik bulgusudur. Primer FSGS'li hastalar tipik olarak ani başlangıçlı belirgin proteinüri (bazen 20 g/24 saat veya daha fazla) ve şiddetli nefrotik sendrom ile başvururlar. Primer FSGS'de nefrotik sendrom prevalansı %54-58 ile %70-90 arasında farklılık göstermektedir. Bu değişkenlik, tarihsel olarak sekonder FSGS'ye yol açabilecek durumların yokluğunda primer FSGS tanısı koyulduğu için mevcut primer FSGS vakalarının bazılarının aslında tanınmayan sporadik genetik FSGS vakası olmasından kaynaklanabilir. Bununla birlikte primer FSGS, tipik olarak sekonder FSGS ile ilişkili koşulların olmadığı ve mikroskopide yaygın ayaksı çıkıntıların silinmesinin görüldüğü FSGS olarak tanımlandığında nefrotik sendromun prevalansı %100'dür. İyi tanımlanmış adaptif FSGS vakalarında ise [obezite, vezikoüreteral reflü (VUR), böbrek kütle kaybı gibi sebeplere sekonder gelişmiş FSGS] genellikle subnefrotik düzey ile nefrotik düzey arasında proteinüri ile başvururlar. Çocuklukta başlayan genetik FSGS'li hastaların çoğunda tam penetranslı ve şiddetli nefrotik sendromla seyreden veya ilerleyen otozomal resesif mutasyonlar vardır. Bununla birlikte erişkin başlangıçlı genetik FSGS, genellikle değişken penetranslı otozomal dominant hastalık olarak kalıtılır, genellikle <5 g/gün proteinüri ve daha yavaş ilerleyen KBH ile seyreder (17).

Işık mikroskobunda mevcut histolojik bulgularla FSGS'nin kollapsing varyantı haricinde primer ve sekonder FSGS ayırt edilemez. Böbrek biyopsisinin elektron mikroskobu incelemesiyle görülen podosit ayaklarındaki silinmenin değerlendirilmesinin, primer ve sekonder FSGS'yi ayırt etmeye yardımcı olduğu gösterilmiştir. Primer FSGS'de podosit ayaklarında silinme diffüzken sekonder formlarda segmental olma eğilimindedir (14).

Hastalığın histolojik varyantlarının patolojik yorumlarında istikrar sağlanması için 2000 yılında FSGS lezyonuyla özellikle ilgilenen bir uluslararası böbrek patolojileri paneli Columbia Üniversitesi, New York'ta toplandı. FSGS'nin Columbia Sınıflandırması 2014 yılında yayınlanarak FSGS'yi perihiler, hücresel, kollapsing, tip ve başka türlü sınıflandırılmayan (NOS) morfolojik formlarına ayırdı (18).

2.6.1.b.1 Kollapsing Varyant

Diğer varyantlara benzeyen lezyonların varlığından bağımsız olarak, en az 1 glomerülde kollaps ve üzerini örten podosit hipertrofisi ve hiperplazisi ile karakterizedir. Bir başka deyişle, tek bir kollabe glomerül görülmesi diğer varyantları dışlamaktadır. Kollapsing glomerülopati genellikle globaldir ve bu bulgulara sıklıkla hiyalin protein reabsorpsiyonu nedeniyle hipertrofiye uğramış tübüler epitelyal hücreler ve mikrokistlerin görüldüğü tübülointerstisyel hasar eşlik eder. Ayaksı çıkıntıların kaybı genellikle diffüzdür. Çoğu vaka ya idiyopatik ya da HIV enfeksiyonu ile ilişkilidir ve siyahi hastalarda daha yaygındır (19).

2.6.1.b.2 Tip Varyant

Proksimal tübülün orijinine yakın glomerülün ucunda meydana gelen epitel hücre hasarı ve köpüksü hücre birikimi ile karakterizedir. İmmünfloresan mikroskopisi ile sklerotik lezyonda ve mezangiumda IgM ve C3 için pozitif boyama saptanabilir. Tip lezyonu diğer FSGS varyantlarına göre daha çok nefrotik sendromla seyreder ve glukokortikoid tedavisine daha iyi yanıt vermektedir (14).

2.6.1.b.3 Perihilar Varyant

Segmental lezyonlu glomerüllerin %50'den fazlasında glomerüler vasküler kutupta segmental hiyalinoz (hiyalin birikimi) ve skleroz lezyonları ile karakterizedir. Hiyalinoz komşu afferent arteriole kadar uzanabilir. Visseral epitel hücre hiperplazisi nadirdir. Podosit kaybı belirgin olabilir ve Bowman kapsülüne yapışıklıklarla ilişkili olabilir. Primer perihilar FSGS'nin sınırlı patolojik tanımları vardır. Bununla birlikte tipik olarak perihilar

özelliklere sahip olan ikincil adaptif FSGS'de, glomerüller genellikle genişler ve ayaksı çıkıntıların silinmesi genellikle fokal ve nispeten hafiftir. Glomerülomegalinin eşlik ettiği perihilar varyant biyopsi serilerinde baskın olarak; obezite, vücut geliştirme, oligomeganefroni, soliter böbrek, prematüriteye sekonder düşük nefron sayısı, sistemik hipertansiyon ve orak hücreli anemiye sekonder adaptif FSGS ile ilişkili bildirilmiştir (20).

2.6.1.b.4 Hücresel Varyant

Kılcal lümeni tıkayan segmental endokapiller hiperselüleritesi olan en az bir glomerülün varlığı ile karakterizedir. Diğer glomerüller, FSGS NOS ile uyumlu bulgular sergileyebilir. Tipik olarak elektron mikroskobunda yaygın podosit ayak silinmesi görülür. Hücresel varyant tanısı koymak için tip ve kollapsing varyantlar histolojik olarak dışlanmalıdır (14).

2.6.1.b.5 NOS Varyant

Diğer 4 varyant için kriterleri karşılamayan durumlar, FSGS NOS olarak tanımlanır. Varyantın tanımlayıcı lezyonu, ekstrasellüler matriks tarafından glomerül kılcal damarlarının segmental obliterasyonu şeklinde tanımlanabilir. Hiyalinoz, endokapiller köpüksü hücreler, kapsüler adezyon ve parietal hücrelerin sklerotik lezyonlarla kaplanması ortak özelliklerdir. Ayaksı çıkıntıların silinmesi değişken olmakla beraber tipik olarak diffüzdür. NOS varyantında diğer varyantlara göre tubulointerstisyel skar derecesinin genellikle daha kötü olmadığı görülmüştür, bu durum NOS'un sadece diğer varyantların ileri bir aşaması olmadığını göstermektedir. Çoğu pediatrik ve yetişkin primer FSGS serisinde NOS en yaygın varyanttır. NOS varyantı çoğu zaman ilk tanı anında tespit edilmekle birlikte; tekrar biyopsiler, diğer varyantların zamanla NOS'a dönüşebileceğini göstermiştir (20).

Nefrotik sendrom ile başvuran FSGS lezyonu olan ve sekonder FSGS için tanımlanabilir risk faktörleri (örn. ilaçlar, virüsler, genetik) olmayan hastalar büyük olasılıkla primer FSGS'dir. Hastanın böbrek biyopsisinin elektron mikroskobu incelemesinde yaygın (≥ 80) ayaksı çıkıntıların silinmesi mevcut ise hastada primer FSGS tanısı büyük olasılıkla düşünülmelidir. Bununla birlikte, bu tür hastalar

glukokortikoidler veya bir KNİ ile başlangıç immünsupresif tedaviye yanıt verirse primer FSGS tanısı konulabilirken, tedaviye yanıt alınamaması durumunda hastada genetik FSGS olabileceği düşünülmelidir. Bu hasta grubunda mümkünse FSGS'nin monogenik formlarını taramak için genetik test yapılması önerilmektedir.

Böbrek biyopsisinin elektron mikroskobu incelemesinde segmental (<%80) ayaksı çıkıntıların silinmesi var ise hastada FSGS'nin sekonder veya genetik nedenlerinden şüphelenilmelidir. Sekonder FSGS için tanımlanabilir risk faktörleri (örn. obezite, reflü nefropatisi, azalmış böbrek kütlesi, ilaçlar, virüsler) olan hastalarda sekonder FSGS teşhisi konulabilir ve bu hastalarda FSGS için genetik test yapılması önerilmemektedir. Sekonder FSGS için tanımlanabilir risk faktörü olmayan hastalarda ise mümkünse FSGS'nin monogenik formlarını taramak için genetik test yapılmalıdır.

Nefrotik sendrom olmaksızın ortaya çıkan FSGS lezyonu olan hastalarda, primer FSGS yerine sekonder veya genetik nedenlerden şüphelenilmelidir. Böbrek biyopsisinin elektron mikroskobu incelemesinde yaygın ($\geq$ %80) ayaksı çıkıntıların silinmesi varsa hastada genetik FSGS tanısından şüphelenilmelidir. Bu tür hastalarda mümkünse FSGS'nin monogenik formlarını taramak için genetik test yapılmalıdır. Hastanın elektron mikroskobu incelemesinde segmental (<%80) ayaksı çıkıntıların silinmesi varsa sekonder FSGS, genetik FSGS veya nedeni bilinmeyen FSGS tanısı mümkün olabilir. Sekonder FSGS için tanımlanabilir risk faktörleri olan hastalarda (örn. ilaçlar, virüsler), sekonder FSGS tanısı konulabilir. Sekonder FSGS için tanımlanabilir risk faktörü olmayan hastalarda ise monogenik FSGS formlarını taramak için genetik test yapılması düşünülebilir (14).

Sekonder veya genetik FSGS'li hastalarda tedavi yaklaşımı; diyetle tuz kısıtlaması, sıkı kan basıncı kontrolü, fazla kilolu veya obez olanlar için kilo kaybı ve ACEi veya ARB ile renin-anjiyotensin sistemi (RAS) blokajından oluşur. Bir ilaç veya enfeksiyonun neden olduğu FSGS'de tedavi nedene yönelik olmalıdır, mümkünse ilaç kesmeli veya enfeksiyon tedavi edilmelidir (15).

Primer FSGS için birinci basamak immünsupresif tedavi olarak yüksek doz oral glukokortikoidlerin kullanılmasını tavsiye edilmektedir. Prednizolon ile yüksek doz glukokortikoid tedavi günlük tek doz (1mg/kg maks:80 mg) veya gün aşırı 2

mg/kg dozunda (maks:120 mg) verilmelidir. Yüksek doz glukokortikoid tedavisine en az 4 hafta ve tam remisyon sağlanana kadar veya maksimum 16 hafta boyunca (hangisi önce olursa) devam edilir. Remisyona girmesi muhtemel hastalarda 16 haftadan önce proteinüride belli bir düzey azalma görülecektir. Proteinürinin devam ettiği ve hiç azalmadığı, özellikle de steroid yan etkisi saptanan hastalarda 16 hafta boyunca yüksek doz glukokortikoid tedavisine devam edilmemelidir. Eğer tam remisyon erken saptanırsa yüksek doz glukokortikoid tedavisine 2 hafta daha devam edilmeli, glukokortikoid tedavisi daha fazla uzatılmamalıdır. Prednizon her 1-2 haftada bir 5 mg dozunda azaltarak tedavi 6 aya tamamlanmalıdır. Yüksek doz glukokortikoid tedavisi ile 8-12 hafta içerisinde kısmi remisyon (24 saatlik idrar tahlilinde proteinüri 0,3-3,5 g/gün saptanması veya proteinürinin başlangıç değerine göre $\geq$ %50 azalması ve $<$ 3,5 g/gün olması) sağlanırsa proteinürinin daha da azalıp azalmayacağını veya tam remisyon sağlanıp sağlanamayacağından emin olmak için tedaviye 16 haftaya kadar devam edilmelidir. Sonrasında her 1-2 haftada prednizonu 5 mg dozunda azaltarak toplam 6 aya tamamlanmalıdır. Eğer hastanın steroid-direnci kanıtlanırsa veya ciddi toksisite gelişirse steroidler tolere ettiği ölçüde hızlıca azaltılmalı ve KNİ gibi alternatif bir immünsupresyon düşünülmelidir.

Primer FSGS tedavisinde KNİ başlangıç dozu siklosporin için 3-5 mg/kg/gün iki eşit bölünmüş doz, takrolimus için 0,05-0,1 mg/kg/gün iki eşit bölünmüş doz şeklindedir. Nefrotoksisiteyi en aza indirmek, terapötik etkiyi en yüksek etkinlikte sağlamak için hedef vadi seviyeleri ölçülebilir (Siklosporin hedef kan ilaç düzeyi: 100-175 ng/mL, takrolimus hedef kan ilaç düzeyi: 5-10 ng/mL). Siklosporin veya takrolimus alan hastayı KNİ dirençli kabul etmeden önce hedef kan ilaç düzeyini sağlayan dozlarda en az 6 ay boyunca tedavi verilmelidir. Kısmi veya tam remisyon sağlanan hastalarda, relapsları azaltmak için siklosporin veya takrolimus tedavisine en az 12 ay devam edilmelidir. Sonrasında siklosporin veya takrolimusun dozu yavaş ve tolere edilecek şekilde 6-12 ay süresince azaltılmalıdır.

Steroide dirençli primer FSGS'si olan yetişkinler için, tek başına glukokortikoid tedavisi veya tedavi etmemek yerine siklosporin veya takrolimusun $\geq$ 6 ay süresince verilmesi önerilmektedir. Bu durumda KNİ başlangıç dozu, KNİ etkinliğini belirlemek için tedavi süresi ve total KNİ tedavi süresi yukarıda anlatıldığı gibidir. Tahmini GFH 30 mL/dk/1,73 m² altına düşerse yan etkiler çıkarsa (örn. diş

eti hipertrofisi) siklosporin veya takrolimus tedavisinin kesilmesi değerlendirilmelidir.

Steroide dirençli primer FSGS'si olan ve KNI'lere dirençli veya intoleransı olan yetişkinler, yeniden biyopsi, alternatif tedavi (mikofenolat mofetil ve yüksek doz deksametazon, rituksimab ve ACTH) veya bir klinik araştırmaya kaydolma için özel merkezlere sevk edilmelidir.

Daha önce steroide duyarlı primer FSGS'si olan ve nüks yaşayan yetişkinler, nükseden MDH'si olan yetişkinlerle aynı yaklaşım kullanılarak tedavi edilebilir (13).

2.6.1.c. Membranöz Nefropati

Diyabetik olmayan beyaz erişkinlerde idiyopatik nefrotik sendromun en sık nedeni olan GN'dir. Amerika Birleşik Devletleri'nde MN insidansının yılda yaklaşık 12 milyon olduğu, ortalama yaş 50 ile 60 arasında olduğu ve erkek baskınlığının 2:1 olduğu tahmin edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde MN'ye bağlı SDBH insidansınınsa yılda yaklaşık 1,9 milyon olduğu tahmin edilmektedir (21). MN vakalarının yaklaşık %75'i primer (idiyopatik) hastalık olarak ortaya çıkar. Geri kalan vakalar ise otoimmün hastalıklar (örn. sistemik lupus eritematozus), enfeksiyon (örn. hepatit B veya hepatit C), ilaçlar (örn. penisilamin, altın) ve maligniteler (örn. kolon veya akciğer kanseri) ile ilişkili sekonder MN şeklinde görülür.

Subepitelyal bölgelerde immün kompleks birikimi MN'nin patogenezinde asıl rol oynayan faktördür. Bununla birlikte, kompleks oluşum mekanizmaları belirsizliğini korumaktadır ve şimdiye kadar üç ana varsayımsal mekanizma önerilmiştir. İlk hipotez, önceden oluşmuş immün komplekslerin pasif olarak tutulmasını vurgulamaktadır. Lupus nefriti bu mekanizmaya örnektir. Sistemik lupus eritematozu (SLE) olan hastalarda çift sarmallı DNA, histon, ribonükleoproteinler ve diğerlerine karşı gelişen antikorlar içeren önceden oluşmuş immün kompleksler bulunmaktadır. İkinci hipotez, dolaşımdaki patojenik antijenlerin subepitelyal bölgelerde lokalize olduğu veya bu bölgelere ekildiği ve bu antijenlerin daha sonra antikorlarla in situ immün kompleks birikintileri oluşturduğudur. Hepatit B virüsü (HBV) ilişkili bu mekanizmaya örnektir. HBV ile ilişkili glomerülonefritli hastalarda patolojik olarak, HBeAg'nin (hepatit B e antijeni) glomerüler kapiller duvar boyunca

yayıldığı görülmüştür. İmmün kompleksler içinde viral benzeri partikül kümeleri tespit edilmiştir. HBV antijeninin, glomerülüste lokalize olan dolaşımdaki antijenler olarak hizmet edebileceği öne sürülmüştür. Üçüncü mekanizma, podosit membran antijenlerine bağlanan otoantikörlerin etkisine odaklanmaktadır. 2009'da Beck ve arkadaşları, esas olarak bir M-tipi transmembran fosfolipaz A2 reseptörü olan yeni bir podosit antijeni tanımlamıştır. MN'li hastalardan alınan serum kullanılarak yapılan deneyde, PLA2R'yi hedefleyen spesifik bir antikör başarıyla gösterilmiştir. PLA2R ve immünoglobülin G4 (IgG4), subepitelyal birikintiler içinde birlikte bulunmuştur. MN için anti-PLA2R testinin duyarlılığı yaklaşık %70'tir, özgüllüğü neredeyse %100'dür. Anti-PLA2R antikörleri, birincil ve ikincil MN arasında ayırım yapmak için umut verici biyobelirteçlerdir. Nefrotik sendromun başka nedenleri olan hastalarda veya sağlıklı bireylerde saptanabilir bir anti-PLA2R antikoru yoktur. Enfeksiyöz hastalıklar, ilaç intoksikasyonu, graft-versus-host hastalığı veya malignite ile ilişkili ikincil MN formlarında anti-PLA2R antikörünün çok düşük bir prevalansı olduğu gözlenmiştir (22).

Primer MN, sekonder özelliklerin veya hastalık etiyolojilerinin yokluğunda normal bir podosit antijenine hümmoral otoimmün yanıtın olduğu MN formlarını içerir. Primer MN'de yer alan antijenler arasında PLA2R, trombospondin tip-1 domain-containing 7A (THSD7A), nöral epidermal büyüme faktör like 1 (NELL1), semaforin 3B, serin proteaz, high-temperature requirement A1 (HTRA1), protocadherin 7 (PCDH7) ve diğerleri bulunur.

Lupus nefriti olan hastaların yaklaşık %10-20'sinde sınıf V lupus nefriti olarak adlandırılan MN vardır. Lupus membranöz nefropatili bazı hastalar, SLE düşündüren hiçbir semptom veya serolojik anormallik yokken sadece böbrek hastalığı ile ortaya çıkabilir, ancak nefrotik sendrom tanımlanmasından birkaç ay sonra bu tür bulgular ortaya çıkabilir. Görünürde idiyopatik MN'si olan her genç kadında SLE'den şüphelenilmelidir. PLA2R antikörleri, sınıf V lupus nefriti olan hastalarda tipik olarak negatiftir (23).

Böbrek biyopsisinde ilaca bağlı MN, birincil formlardan farklı değildir. Geçmişte MN'ye en sık neden olan ilaçlar altın tuzları, penisilamin ve tiyol grubu olarak da adlandırılan bir sülfhidril grubu içeren busilamindi. Bununla birlikte bu

ilaçların kullanımı, romatoid artrit tedavisinde biyolojik ajanların eklenmesinden sonra giderek azalmıştır. Ancak monoklonal antikor adalimumab kullanımına ikincil MN vakaları da bildirilmiştir. Romatoid artrit ve osteoporozu olan bir hastada denosumab tedavisi sonrasında MN gelişimi bildirilmiştir. Kaptopril kullanımı ile ilişkili bazı MN vakaları bildirilmiştir. MN gelişimi, kaptoprilde bulunan ancak diğer ACEi'de bulunmayan bir sülfhidril grubuna atfedilmektedir. Dolayısıyla ACEi ailesinden başka hiçbir ilacın MN'yi indüklediği bildirilmemiştir. MN'nin diğer bir nadir nedeni, mesleki maruziyetlere, kontamine balıklara, diş amalgamlarına ve ayrıca cilt aydınlatıcı kremler gibi kozmetiklere ikincil kronik cıva maruziyetidir. İlaça bağlı MN vakalarının çoğunda hastalık bazen yıllar sonra sorumlu ilacın kesilmesinden sonra düzelir.

İlaç gruplarından NSAİİ'ye maruz kalma sonucunda da membranöz nefropati gelişebilir. Seçici siklooksijenaz-2 inhibitörleri de dahil olmak üzere tüm NSAİİ kullanım durumunda MN rapor edilmiştir. MN gelişmeden önce NSAİİ tedavisinin süresi, birkaç haftadan birkaç yıla kadar değişmektedir. Diğer bir özellik, hastalığın ayırt edici özelliği olan nefrotik proteinürinin çok hızlı gelişmesidir. Çoğu durumda, sorumlu görülen ilacın kesilmesi, immünsupresif tedaviye gerek kalmadan proteinürinin remisyonuyla sonuçlanır. Bununla birlikte proteinürinin kaybolması birkaç ay içinde olabilir (24).

HBV enfeksiyonuna bağlı MN öncelikle endemik bölgelerdeki çocuklarda görülür ve bunların çoğu aktif hepatit öyküsü olmayan asemptomatik taşıyıcılardır. Serum transaminazları normal olma veya sadece hafif yükselme eğilimi gösterir ve seroloji HbsAg, Anti Hbc ve genellikle HbeAg için pozitifdir. Esas olarak glomerüllerde HbeAg ve buna karşı gelişen antikor birikimi olmaktadır. HBV enfeksiyonu ve SLE ilişkili MN haricindeki formlarda kompleman değerleri normaldir. Proteinürinin spontan düzelmesi, HBV enfeksiyonu ile ilişkili MN'li çocuklarda yaygındır, ancak erişkinlerin çoğunun ilerleyici hastalığa sahip olması muhtemeldir. MN ayrıca nadiren kronik hepatit C enfeksiyonu ile ilişkili olabilir. Konjenital ve ikincil sifiliz MN ile ilişkilendirilmiştir. Treponemal antijenler, glomerüllerde immünfloresan mikroskopi ile tanımlanmıştır ve glomerüler birikintilerden elde edilen elüsyonlar, Treponema pallidum antijenine özgü

antikorları içerir. Ayrıca sifilizin etkili tedavisi glomerüler hastalığın çözülmesine yol açabilir (23).

MN'li hastalarda malignite prevalansının %6-22 olduğu tahmin edilmektedir, en yaygın olarak >60 yaş hastalarda ortaya çıkmakta ve çoğu kanser MN tanısından önce veya teşhis sırasında saptanmaktadır. Bu durumun tesadüfi bir olayı mı yoksa etiyolojik bir ilişkiyi mi temsil ettiği belirsizdir. Bir etiyolojik ilişkiyi tanımlamak için üç kriter önerilmiştir. Birincisi tümörün tamamen çıkarılmasından sonra remisyon meydana gelmesi, ikincisi renal hastalık relapsının neoplazinin rekürrensine eşlik etmesi, üçüncüsü ise subepitelyal immün birikimlerde tümör antijenlerinin ve antitümör antikorlarının saptanmasıdır. Bununla birlikte kısmen suçlu antijenler genellikle bilinmediğinden, bu paradigmanın klinik uygulaması zor olabilir. Bu kriterlerin karşılanması, özellikle THSD7A ile ilişkili MN'li hastalarda etiyolojik bir bağlantı için güçlü bir destek sağlayabilir (25).

Nefrotik sendrom, bazen allojenik kök hücre nakli alıcılarında veya daha az yaygın olarak kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda ortaya çıkabilir ve sıklıkla kronik graft versus host hastalığı ile geçici ilişkilidir. Bu vakalarda altta yatan histoloji genellikle MN'dir (23).

Hastaların yaklaşık %80 kadarı nefrotik sendrom ile kliniğe başvururken geri kalanı ise asemptomatik proteinüri değerlendirilmesinin ardından teşhis edilir. Proteinüri miktarı değişkendir, subnefrotikten günde 20 g'a kadar değişir. İdrar tahlili ve idrar mikroskopisindeki diğer yaygın anormallikler arasında oval yağ cisimcikleri, lipid damlacıkları ve yağ silendirleri bulunur. Mikroskopik hematüri %50'ye varan oranda mevcuttur ancak eritrosit silendirleri nadirdir. Normal kan glukoz düzeylerinin varlığında glukozüri, muhtemelen ağır albuminüriye bağlı tübüler disfonksiyonun bir sonucu olarak nefrotik sendromlu hastalarda yaygındır. Hastaların yaklaşık %70'i başvuru anında normal kan basıncına ve normal tGFH'ye sahiptir. ABH yaygın değildir; agresif diüreze bağlı hipovolemiye, diüretikler veya sebep olabilecek diğer ilaçlara bağlı akut interstisyel nefrite, komorbid GN formlarına (kresentik GN) ya da nadiren renal enfarkta yol açabilecek akut renal ven trombozuna bağlı görülebilir (26).

Erken MN’de ışık mikroskopunda hiçbir patolojik değişiklik gözlenmeyebilirken ileriki aşamalarda kapiller duvarlarında homojen kalınlaşma gözlenir. Bazal membranda ise immün kompleks birikimine bağlı olarak karakteristik bir “spike ve hole” görünümü saptanabilir. İmmünohistolojide ise immünooglobülin G (IgG) için granüler boyama kolayca tanınır. Bu IgG birikimleri subepitelyaldır ve glomerüler kapiller duvarın dış yüzeyinde bulunur. IgG4, baskın alt sınıftır. Diğer alt sınıfların baskınlığı veya ek immünooglobülin A (IgA), IgM ve C1q boyaması olan bir “Full-house” modeli sekonder MN’yi (SLE) düşündürür. Negatif C1q boyaması ile C4d için pozitif boyama da primer MN’nin bir özelliğidir ve komplemanın mannoz bağlayıcı lektin yolunun aktivasyonundan kaynaklanır. PLA2R boyamasıyla birlikte IgG birikimlerinin saptanması, birincil MN’yi düşündürür. Elektron mikroskopunda ise subepitelyal bölgelerde GBM’de elektron yoğun birikimler gözlenir (27).

MN’li tüm hastalarda genel destekleyici önlemler; diyetle sodyum ve protein kısıtlaması, kan basıncı kontrolü, RAS inhibisyonu ile proteinürinin en aza indirilmesi, dislipidemi tedavisi ve seçilmiş hastalarda antikoagülasyon tedavisini içerir. Bunlara ek olarak ödemi kontrol etmek için diüretik kullanımı ve yeterli beslenmenin sürdürülmesi de sayılabilir.

Primer MN’li hastalarda başlangıç tedavisine yaklaşım hem klinik hem de immünolojik parametreleri kullanarak belirlenen hastanın progresif hastalık riskinin ilk değerlendirilmesine dayanmaktadır. Normal böbrek fonksiyonu ile başvuran ve şiddetli veya yaşamı tehdit eden nefrotik sendromu olmayan primer MN hastalarının, genel destekleyici önlemlerle (RAS inhibisyonu dahil) 3-6 ay tedavi edilip izlenmesini takiben hastalığın progresyon belirtilerinin gözlenerek hastaların risk gruplarının belirlenmesi önerilmektedir. Gözlem periyodu sırasında başlangıçta ve hastalık ciddiyetine göre her 1-3 ayda bir hastanın 24 saatlik idrar protein atılımı, serum kreatinini ve serum albumini ölçülmelidir. Hastanın PLA2R ilişkili birincil MN’si varsa immünolojik aktiviteyi değerlendirmek için Enzyme-Linked Immunosorbent Assay testi (ELISA) ile serum anti-PLA2R antikor titreleri her 2-3 ayda bir izlenmelidir. 3-6 aylık gözlemden sonra (veya hastanın progresif hastalık belirti veya semptomları varsa daha erken) bu klinik ve serolojik parametrelerin

zamansal eğilimlerinin değerlendirmesine dayanarak hastalar aşağıdaki risk kategorilerine ayrılır:

Yüksek risk: Aşağıdakilerden iki veya daha fazlasına sahip hastalar, progresif hastalık için yüksek risk altında kabul edilir:

- Gözlem süresi boyunca herhangi bir zamanda başka nedenlerle açıklanmayan tGFH'de %25'ten fazla azalma
- Gözlem süresinin sonunda proteinüri >8 g/gün veya kalıcı nefrotik sendrom
- Hasta anti-PLA2R antikoru pozitifse seri anti-PLA2R antikor titrelerinin yüksek saptanması (ELISA yöntemiyle ≥ 150 RU/mL) ve düşüş eğiliminde olmaması veya ≥ 150 RU/mL olacak şekilde yükselme eğiliminde olması

Orta risk: Aşağıdakilerden iki veya daha fazlasına sahip hastalar, progresif hastalık için orta derecede risk altında kabul edilir:

- 3-6 aylık dönem boyunca normal veya sabit (yani <%25 azalma) tGFH
- Gözlem süresinin sonunda persistan 4-8 g/gün arasında proteinüri
- Hasta anti-PLA2R antikoru pozitifse seri anti-PLA2R antikor titreleri ELISA yöntemiyle <150 RU/mL olması ve altı aylık dönem boyunca stabil veya %25'ten az artmış olması

Düşük risk: Aşağıdakilerden iki veya daha fazlasına sahip hastalar, ilerleyici hastalık için düşük risk altında kabul edilir:

- 3-6 aylık dönem boyunca normal veya kararlı tGFH (yani %25'ten az azalma)
- Gözlem süresinin sonunda <4 g/gün proteinüri
- Hasta anti-PLA2R antikoru pozitifse seri anti-PLA2R antikor titrelerinin düşük olması (ELISA yöntemiyle <50 RU/mL) veya 3-6 ayda $\geq$ %25 azalma

Yüksek progresyon riski olan hastalara, immünsupresifler ve sürekli genel destekleyici önlemlerle tedavi önerilmektedir. İmmünsupresif tedavinin seçimi,

hastanın yüksek risk olarak nasıl tanımlandığına bağlıdır. Yüksek riskli olarak sınıflandırılan ve böbrek fonksiyonu stabil olan hastalara rituksimab ile tedavi önerilmektedir. Rituksimab, başlangıçta intravenöz 1 gr ve ardından 14 gün sonra tekrar intravenöz 1 gr dozunda uygulanabilir. Bazı uzmanlar ise 4 hafta boyunca haftada bir 375 mg/m^2 şeklindeki alternatif bir rejimi tercih etmektedir. Bununla birlikte KNİ ile tedavi, anti-PLA2R antikoru negatif olan hastalarda önerilmektedir. Tanı anında anormal veya azalan böbrek fonksiyonu veya MN nedeniyle hızla azalan böbrek fonksiyonu nedeniyle yüksek riskli olarak sınıflandırılan hastalarda ise glukokortikoidler ve sitotoksik bir ajan (tercihen siklofosfamid) ile kombinasyon tedavisini önerilmektedir. Sitotoksik tedaviden kaçınmak istenen durumlarda rituksimab tedavisi makul bir alternatif olabilmektedir.

Orta risk grubunda olan hastalarda başlangıç tedavisine yaklaşım, maksimum genel destekleyici önlemlerle (RAS inhibisyonu dahil) ilk 3-6 aylık bir gözlem döneminde hastalığın seyrine bağlı olarak değişir. Gözlem süresi boyunca proteinüride ilerleyici bir artış gösteren orta riskli hastalarda, tek başına sürekli genel destekleyici önlemler yerine immünsupresif tedavi ve sürekli genel destekleyici önlemlerle tedaviyi önerilmektedir. Gözlem süresi boyunca proteinürisi stabil seyreden orta riskli hastalarda da tek başına sürekli genel destekleyici önlemler yerine immünsupresif tedavi ve sürekli genel destekleyici önlemler önerilmektedir. Bununla birlikte bazı klinisyenler bu tür hastalarda, hastanın serum albumini yükseliyor ise anti-PLA2R antikor seviyeleri (başlangıçta pozitifse) düşük veya düşüyorsa veya hastalar immünsupresif tedaviye bağlı yan etki açısından yüksek risk altındaysa immünsupresif tedaviyi altı aydan fazla vermemeyi tercih etmektedir. Gözlem süresi boyunca proteinüride progresif bir düşüş gösteren orta riskli hastalarda, immünsupresyon durdurularak genel destekleyici önlemlerle tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. İmmünsupresif tedavi gerektiren orta riskli hastaların çoğunda, glukokortikoidlerle birlikte sitotoksik tedavi veya bir KNİ yerine rituksimab tedavisi önerilmektedir. Rituksimab mevcut değilse glukokortikoidlerle birlikte bir sitotoksik ajan ile kombinasyon tedavisi veya KNİ monoterapisi makul bir alternatiftir. Sitotoksik tedavi seçilirse yan etki potansiyeli sebebiyle klorambusil yerine siklofosfamid tercih edilmektedir. KNİ seçimi içinse siklosporin veya takrolimus tercih edilebilir. Siklosporin bazlı rejim tercih edilir ise ikiye bölünmüş

dozlar halinde 3-5 mg/kg/gün dozunda en az 6 ay süreli tedavi verilir ve hedef kan ilaç düzeyi 120-200 ng/mL'dir. Takrolimus ise ikiye bölünmüş dozlar halinde 0,05-0,1 mg/kg/gün dozunda en az 6 ay süre ile verilir ve hedef kan ilaç düzeyi 3-5 ng/mL'dir. İki aylık takip sonrası proteinüride bir azalma saptanmaz ise böbrek fonksiyonunun kötüleşmemesi koşuluyla ilaç dozu hedef kan ilaç düzeyi 5-8 ng/mL'ye ulaşmak için arttırılabilir.

Düşük riski grubundaki hastalar, immüsupresif tedaviye ihtiyaç duymazlar ve yalnızca sürekli gözlem ve genel destekleyici önlemlerle tedavi edilebilirler. Bu tür hastalar genellikle mükemmel uzun vadeli prognoza sahiptir ve sıklıkla spontan kısmi veya tam remisyona girerler.

Primer MN'li hastalarda nüks, immüsupresif tedaviye ilk tam veya kısmi yanıtta sonra proteinürinin $\geq 3,5$ g/gün'e geri dönmesidir. İlk kısmi remisyondan sonra nüks olan hastalardaysa bu duruma ek olarak, proteinüride saptanan en düşük seviyenin %50'sinin üzerinde bir artış olmalıdır. Nüks gelişen hastalarda, yeni teşhis edilmiş primer MN hastaları gibi progresif hastalık riskini yeniden değerlendirmek için genel destekleyici önlemlerle altı aylık bir gözlem süresi önerilmektedir. İmmüsupresif tedavi gerektiren hastalarda, nüks gelişmesi durumunda verilecek olan tedavi birinci basamakta kullanılan tedavi ajanına göre değişmektedir.

Birinci basamak tedavilerin tümü denendikten sonra tam veya kısmi remisyon elde edilemeyen hastaların dirençli hastalığa sahip olduğu kabul edilir. Anti- PLA2R antikoru pozitif olan hastalarda, immüsupresif tedaviye rağmen serum anti-PLA2R antikorlarının kalıcılığı da dirençli hastalığın göstergesidir. Dirençli hastalığı olan hastalara optimal yaklaşım bilinmemektedir. Genel olarak bu hasta grubu, MN'li hastaların tedavisinde klinik uzmanlığa sahip merkezlere sevk edilmelidir (28).

2.6.1.d İmmünglobulin A Nefropatisi

Küresel olarak en yaygın GN'dir. Hastalık prevalansı coğrafi olarak değişiklik göstermektedir ve biyopsi ve organ nakil kayıtları özellikle Pasifik Asya bölgelerinde daha yüksek bir insidans olduğunu göstermektedir (29). Birden fazla ülkeyi kapsayan biyopsi temelli çalışmaların sistematik bir incelemesi, hastalığın genel popülasyon insidansının 100.000'de en az 2,5 olduğunu göstermiştir (30).

IgAN'nin Oxford Sınıflandırmasının Avrupa Validasyon Çalışması ve Kuzey Amerika kohortlarının bir araya getirilmesiyle elde edilen kohort çalışmalarında, IgAN olan hastaların 10 yıllık izlemi sonucunda %27 oranında hastalarda SDBH geliştiği veya hastaların tGFH'lerinin yarı oranda azaldığı gözlenmiştir (31).

Hastalık patogenezinde başlatıcı olay, ağırlıklı olarak polimerik IgA1'in mezangial birikimidir. Hastalığın gelişmesine yol açan faktörler tam olarak anlaşılamamıştır, ancak IgA'nın düzensiz sentezi ve metabolizması (mezangial birikime yol açabilecek özelliklere sahip IgA immün kompleksleri oluşumuna sebep olur) ve mezangial IgA birikimine karşı mezangial hücre reaksiyonunun patogeneizde rol aldığı düşünülmektedir.

Primer IgAN'nin etiyolojisi genellikle bilinmemektedir. Diyet antijenleri ve mukozal enfeksiyonlar dahil olmak üzere çevresel faktörlerin, kontrol sistemi bozulmuş (disregüle) mukozal bağışıklık sistemi nedeniyle patojenik IgA immün komplekslerinin oluşumunu tetikleyebileceği düşünülmektedir. Ayrıca IgAN sporadik bir hastalık olarak kabul edilse de bazı aileler içinde bulunması en azından bazı bireylerde genetik bir yatkınlığın olabileceğini düşündürmektedir (32).

Hastalığın tanımlayıcı patolojik özelliği rutin immüno Floresan mikroskopisi ile incelemede görüldüğü üzere glomerüllerin mezangial alanlarındaki immün birikimlerde baskın immüno globülin olarak IgA saptanmasıdır. IgA, vakaların yaklaşık %15-40'ında tek immüno globülinidir; geri kalan durumlarda, IgG, IgM veya her ikisi de mevcut olabilir. Glomerüler IgA, IgAN'nin patogenezinde merkezi bir rol oynayan IgA1 alt sınıfındandır. C3, IgAN'li biyopsilerin %90'ından fazlasında IgA ile lokalizedir. C3, C4, C4d, properdin, terminal kompleman kompleksi ve mannoz bağlayıcı lektin sıklıkla saptanırken C1q tipik olarak yoktur. Bu özellikler, IgAN patogenezinde kompleman aktivasyonunun alternatif ve lektin yollarının katılımını desteklemektedir (33). Işık mikroskopundaysa sıklıkla mezangial hiperselülarite ve matriks genişlemesi görülür. IgAN'li ve hızla bozulan böbrek fonksiyonu olan hastalarda, kresent oluşumunun eşlik ettiği veya etmediği segmental nekroz sıklıkla görülür. Bu durum "kapillarit" ile uyumlu bir bulgudur (34). Elektron mikroskopisi, glomerüllerin mezangial ve paramezangial alanlarındaki IgA immün komplekslerine karşılık gelen elektron yoğun materyali gösterir (33).

Yıl 2009'da yayınlanan IgAN'nin Oxford Sınıflandırması, klinik özelliklerden bağımsız olarak SDBH'ye ilerleme riskini belirlemeye yardımcı olan dört histolojik özellik tanımladı. Bu özellikler; mezangiyal hiperselülarite (M), endokapiller hiperselülarite (E), kapiler tutamın segmental sklerozu (S) ve tübüler atrofi/interstisyel fibrozis (T) olarak belirlendi. MEST skorunun, risk ve son evre böbrek hastalığı veya böbrek fonksiyonunda %50 düşüş için süreyi tahmin etmeye yardımcı olabileceği düşünülmüştür. Skor, kresent oluşumunun (C) renal prognoz üzerindeki etkisini hesaba katmak için MEST-C skoru olarak değiştirilmiştir. Patoloğun, klinisyene tedavide ve hasta risk sınıflandırmasında rehberlik etmesi için MEST-C skorunu oluşturan tüm özelliklerin varlığını veya yokluğunu doğru bir şekilde belirlemesi önemlidir (35).

Hastalığın klinik belirtileri, asemptomatik mikroskobik hematüriden hızla ilerleyen GN'ye kadar değişmektedir (29). Hastaların yaklaşık %50'sinde idiyopatik IgAN'nin klinik prezentasyonu epizodiktir, sıklıkla tekrarlayan bir üst solunum yolu enfeksiyonu (veya daha az yaygın olarak gastroenterit) ile çakışan makroskopik hematüri mevcuttur. Geri kalan hastalardaki klinik bulgu, genellikle hafif proteinüri ile ilişkili kalıcı mikroskobik hematüri ile karakterize üriner anormalliklerdir ve sıklıkla tesadüfi idrar tahlili ile saptanır (36). Hastaların %10'undan azında nefrotik sendrom veya akut, hızlı ilerleyen GN bulunur.

Bir veya daha fazla gros hematüri durumu (özellikle bir üst solunum yolu enfeksiyonu ile birlikteyse), proteinüri ile veya proteinüri olmaksızın kalıcı mikroskobik hematüri veya yavaş ilerleyen böbrek fonksiyon bozukluğu olan herhangi bir hastada IgAN teşhisinden şüphelenilmelidir. Tanı böbrek biyopsisi ile doğrulanır (34).

Genel olarak primer IgAN'nin yönetimi, kan basıncının kontrolü, RAS inhibisyonu ile proteinürinin azaltılması ve uygun şekilde yaşam tarzı değişiklikleri dahil olmak üzere optimize edilmiş destekleyici bakıma odaklanır. IgAN'li hastalarda sonuçları iyileştirdiği gösterilen ancak önemli toksisiteye sahip olan immünsupresif tedavi, yalnızca maksimum destekleyici tedaviye rağmen SDBH'ye ilerleme riski yüksek olan hastalar ve ilerleyici hastalığın varyant formları olan hastalar için düşünülmelidir. IgAN'nin varyant formu olmayan hastalarda başlangıç tedavisine

yaklaşım ilk olarak risk değerlendirmesiyle başlar, hastanın MEST-C skoru değerlendirilir. Tüm hastalara destekleyici bakımı başlanıp optimize edilmelidir. IgAN ve proteinürisi ≥ 500 mg/gün olan hastalar için ya bir ACEi ya da ARB ile tedaviyi önerilmektedir. Diğer destekleyici bakım önlemleri, kan basıncı kontrolü ve yaşam tarzı değişikliğini (diyet sodyum kısıtlaması, sigarayı bırakma, kilo kontrolü ve uygun şekilde egzersiz gibi) içerir. IgAN'li tüm hastalar için orta düzeyde diyet protein kısıtlaması önerilmektedir. Sodyum-glukoz ko-transporter 2 (SGLT2) inhibitörlerinin faydalı olabileceği düşünülmektedir, ancak bu konuda veri ve deneyim sınırlıdır.

Yüksek hastalık progresyon riski altında olduğu düşünülen IgAN hastaları için (yani, en az üç aylık optimize edilmiş destekleyici tedaviye rağmen proteinüri ≥ 1 g/gün) mevcutsa bir klinik araştırmaya katılımın teşvik edilmesi önerilmektedir. Klinik araştırma mevcut değilse veya katılım mümkün değilse immünsupresif tedavinin kullanımına ilişkin olarak hastayla ortak karar verilmelidir. İmmüno-supresif tedavi için seçilen yüksek riskli hastalar için diğer immünsupresif ajanlar yerine glukokortikoidlerle tedaviyi önerilmektedir. Bu tedavi için çeşitli rejimler mevcuttur, toplam altı aylık bir glukokortikoid tedavisi hedeflenmektedir. Yüksek doz glukokortikoidleri tolere edemeyen veya almak istemeyen hastalar için mikofenolat mofetil (MMF) tercih edilen alternatif seçenektir.

Primer IgAN tedavisi gören tüm hastalar tedaviye klinik yanıt açısından yakından izlenmelidir. Serum kreatinin ve tGFH, idrar proteini atılımı (spot idrar protein-kreatinin oranı veya 24 saatlik idrar protein toplama ile) ve her 2-3 ayda bir idrar tahlili görülmelidir. Bazı uzmanlar, immünsupresif tedavi alan hastalarda daha sık izlem (örn. en az ayda bir) tercih etmektedir. (37).

2.6.1.e Membranoproliferatif Glomerülonefrit

Hastalık aynı zamanda mezangiokapiller glomerülonefrit olarak da bilinen ve ışık mikroskopunda mezangial hiperselülarite, endokapiller proliferasyon, glomerüler kapiller duvarlar boyunca çift kontur oluşumu ile karakterize bir glomerüler hasar paternidir. Bu durum sıklıkla glomerüler tutamın lobüler görünümüne yok açar. MPGN patogenezinde iki ana mekanizma tanımlanmıştır. Birincisi kompleman

aktivasyonuna yol açan immün komplekslerin veya monoklonal immünoglobülinlerin glomerüler mezangium ve kapiller duvar boyunca birikimidir. İkinci mekanizma ise alternatif kompleman yolunun düzensizliği ve kalıcı aktivasyonudur.

İmmün kompleks/monoklonal immünoglobülin aracılı MPGN; kronik enfeksiyonların bir sonucu olarak antijen-antikor immün komplekslerinin oluşması, otoimmün hastalıklara bağlı dolaşımdaki yüksek immün kompleks seviyeleri veya monoklonal gamopatilere sekonder paraproteinemi nedeniyle kalıcı antijenemi sonucu glomerüllerde immün komplekslerin birikiminden kaynaklanır. İmmün kompleksler, klasik kompleman yolunun aktivasyonunu ile klasik ve terminal kompleman yolunun kompleman faktörlerinin mezangium ve kılcal duvarlar boyunca birikmesini tetikler (38). İmmünfloresan mikroskopide hem immünoglobülin hem de kompleman boyanması görülür. Bu hasta grubu enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve monoklonal gamopati açısından değerlendirilmelidir (39). Hepatit C ve hepatit B gibi kronik viral enfeksiyonlar MPGN'nin önemli bir nedenidir. 1990'larda immün kompleks aracılı MPGN'nin yaygın bir nedeni olarak kabul edilen hepatit C, şimdi MPGN'ye neden olan ana viral enfeksiyon olarak kabul edilmektedir. Viral enfeksiyonlara ek olarak kronik bakteriyel enfeksiyonlar (örn. endokardit, şant nefriti ve apseler), mantar enfeksiyonları ve parazit enfeksiyonları özellikle gelişmekte olan ülkelerde MPGN ile ilişkilidir. Otoimmün hastalık grubundan sistemik lupus eritematozus ve bazen Sjögren sendromu, romatoid artrit immün kompleks aracılı MPGN gelişimi ile ilişkilidir. Lupus nefritini düşündüren böbrek biyopsisi özellikleri arasında "full-house" immünoglobülin (IgG, IgA ve IgM) boyanma modeli ile C3 ve C1q birikimleri, tübüler ve vasküler birikimler ve endotel hücrelerinde tübüler retiküler inklüzyonlar bulunmaktadır (40). Monoklonal gamopati, MPGN'nin önemli ve yaygın bir nedenidir; bu nedenle, MPGN teşhis edilen tüm hastalar, altta yatan bir monoklonal gammopati açısından değerlendirilmelidir. Mayo Clinic tarafından 6 yıllık bir sürede yapılan tek merkezli bir çalışmada, otoimmün süreç veya kronik enfeksiyon olmaksızın MPGN'si olan hastaların %41'inde serum elektroforezi, idrar elektroforezi veya her ikisi ile yapılan değerlendirme sonucunda monoklonal gammopati kanıtı bulunmuştur. Bu hastaların yapılan kemik iliği biyopsi

sonuçlarındaysa en yaygın durum önemi belirsiz monoklonal gamopatiyken; saptanan diğer sonuçlar düşük dereceli B hücreli lenfoma, lenfoplazmasitik lenfoma, kronik lenfositik lösemi ve multipl miyelomdu (41).

Kompleman aracılı MPGN, immün kompleks aracılı MPGN'ye göre daha az sıklıkta görülür. Alternatif kompleman yolunda düzensizlik ve kalıcı aktivasyon sonucu görülür. Kapiller duvarlar boyunca ve mezangiumda kompleman ürünlerinin birikimi bu MPGN formuna sebep olan ana mekanizmadır. İmmüno Floresan mikroskop ile incelemede kapiller duvar ve mezangiumda minimal veya hiç immünoglobülin boyanması görülmezken, parlak C3 boyanması C3 glomerulopatiyi düşündürür. Elektron mikroskop incelemesiyle; bu vakalar yoğun depozit hastalığı ve C3 glomerulonefrit şeklinde sınıflandırılabilir.

Yoğun depozit hastalığı MPGN'nin nadir bir formudur, insidansı diğer MPGN tiplerinden daha azdır ve erişkinlerdence çocuklarda daha sıklıkla saptanır (42). Elektron mikroskopunda son derece yoğun, osmofilik, sosis şeklinde depozitler GBM'nin lamina densasını kalınlaştırır ve şeklini değiştirir. Hastaların yaklaşık %80'inde C3 konvertazı stabilize eden C3 nefritik faktör adı verilen otoantikorlar dolaşımda bulunur (43).

Yoğun depozit hastalığının aksine C3 glomerulonefriti daha yaşlı erişkinlerde görülür. Ayrıca çoğu zaman bu hasta grubunda altta yatan monoklonal bir gammopati tespit edilir. Alternatif kompleman yolunun aşırı aktivasyonuna sebep olan mutasyonlardan veya kompleman düzenleyici proteinlere karşı oluşan otoantikorlardan kaynaklanır. C3 glomerulonefrit, kompleman faktör H ile ilişkili protein 5 (CFHR5) genindeki mutasyonlara (CFHR5 nefropati) ve CFHR1 (kompleman faktör H ile ilişkili protein 1) ile CFHR3 (kompleman faktör H ile ilişkili protein 3) hibrit geni üreten mutasyona bağlı kalıtsal hastalık şeklinde de görülebilir. Elektron mikroskobu incelemesinde, immün kompleks/monoklonal immünoglobülin aracılı MPGN'de görülenlere benzer birikimler gözlenir, ancak yoğun depozit hastalığında gözlenen tipik sosis şeklindeki intramembranöz ve mezangial birikimler gözlenmez (44).

Kompleman aracılı MPGN formlarından C4 glomerulopati ise C3, C1q ve immünoglobülin yokluğunda C4'ün glomerüler birikimiyle karakterize nadir bir

hastalıktır. Bu hastalık patogenezinde alternatif kompleman yolunda konjenital veya kazanılmış bir defekt yokken komplemanın lektin yolunda aşırı aktivasyon olduğu düşünülmektedir (45).

Klinik görünüm açısından MPGN diğer glomerülonefrit tiplerine benzerdir. Aktif hastalığı olan hastaların idrar sedimentinde tipik olarak dismorfik eritrositlerin eşlik ettiği hematüri ve bazen eritrosit silendirleri gözlenir. Bazı hasta gruplarında değişken derecede proteinüri ve serum kreatininde yükselmenin eşlik ettiği hafif idrar sediment bulgusu görülebilir. Tanı böbrek biyopsisiyle konur. Hipokomplementemi tüm MPGN tiplerinde yaygındır. İmmün kompleks/monoklonal immünoglobülin aracılı MPGN'de tipik olarak normal veya hafif derecede azalmış serum C3 konsantrasyonu ve düşük serum C4 konsantrasyonu saptanır. Kompleman aracılı MPGN'dey ise düşük serum C3 ve normal C4 seviyeleri mevcuttur ancak, normal serum C3 seviyeleri kompleman aracılı MPGN'yi tamamen dışlayamaz. Ek olarak yoğun depozit hastalığı olan hastalarda parsiyel lipodistrofi ve hastaların fundoskopik muayenesinde drusen oluşumu gözlenebilir (39).

Hastalık lezyonunun tedavisine yönelik genel yaklaşım altta yatan nedenin tanımlanmasına bağlıdır. İmmün kompleks aracılı MPGN'li hastaların çoğunda kronik enfeksiyon, otoimmün hastalık veya monoklonal gamopati gibi tanımlanabilir bir altta yatan neden vardır. MPGN'nin çözülmesi genellikle birincil hastalığın başarılı tedavisinden sonra gerçekleştiğinden, bu tür hastalar MPGN'nin altta yatan nedenine yönelik tedavi almalıdır. İdiyopatik immün kompleks aracılı MPGN'li hastalarda hafif hastalık (normal böbrek fonksiyonu olan, nefrotik düzeyde proteinürisi ve önemli düzeyde hematürisi olmayan hastalar) durumunda RAS blokajı dahil olmak üzere sadece konservatif tedavi önerilmektedir. Destekleyici önlemler arasında diyetle sodyum ve protein kısıtlaması, kan basıncı kontrolü, RAS inhibisyonu ve varsa dislipidemi tedavisi yer alır. Aktif idrar sedimenti olsun ya da olmasın normal böbrek fonksiyonlu nefrotik sendromu olan hastalardaysa konservatif tedaviye ek olarak immünsupresif tedavi önerilmektedir. Başlangıç tedavisinde oral glukokortikoidler önerilmektedir. Ancak glukokortikoid alamayan veya almak istemeyen hastalarda KNİ'ler makul bir alternatiftir. Hızlı ilerleyen kresentik glomerülonefriti olmayan ancak anormal böbrek fonksiyonu olan hastalardaysa yaklaşım böbrek yetmezliğinin ciddiyeti ve renal biyopside aktif

glomerülonefrit veya kronik değişiklikler olup olmamasına bağlıdır. tGFH ≥ 30 ve < 60 mL/dk/1,73 m² arasında olan, böbrek biyopsisinde aktif glomerülonefrit kanıtı olan ve önemli kronik değişiklikler olmayan hastalarda konservatif tedaviye ek olarak immünsupresif tedavi önerilmektedir. Başlangıç tedavisi için oral glukokortikoidler tercih edilir, MMF alternatif tercihtir. tGFH ≥ 30 ve < 60 mL/dk/1,73 m² olan, böbrek biyopsisinde aktif glomerülonefrit bulgusu olmayan ve önemli kronik değişiklikleri olan hastalarda sadece konservatif tedaviyle takip önerilmektedir. tGFH < 30 mL/dk/1,73 m² olan hastalardaysa immünsupresyon kullanımından fayda sağlayabilecek başka bir endikasyon yoksa yalnızca konservatif tedavi ile takip önerilmektedir. Hızlı ilerleyen kresentik MPGN ile başvuran hastalar, tedavi edilmezlerse SDBH'ye ilerleme açısından yüksek risk altında olduklarından bu hastalara gecikmeden immünsupresif tedavi önerilmektedir. Bu tür hastalarda, diğer immünsupresif rejimler yerine pulse intravenöz metilprednizolon ve ardından günlük oral prednizon ve siklofosfamid (oral veya intravenöz) önerilmektedir (46).

Monoklonal gamopatinin eşlik etmediği C3 glomerülopatilerde hafif hastalık (proteinüri $< 1,5$ g/gün, hematüri ve normal böbrek fonksiyonları) durumunda immünsupresif tedavi genellikle gerekli değildir ve bu tür hastalar başlangıçta yalnızca destekleyici önlemlerle tedavi edilir. Orta ve şiddetli hastalık (proteinüri $> 1,5$ g/gün ve/veya hızlı ilerleyen hastalık olmaksızın aktif yoğun depozit hastalığı veya C3 glomerülonefrite bağlı olduğu düşünülen anormal böbrek fonksiyonları) durumunda başlangıç tedavisinde MMF artı oral glukokortikoidle eş zamanlı destekleyici önlemlerle tedavi önerilmektedir. Hızlı ilerleyen glomerülonefriti olan hastalardaysa siklofosfamid veya MMF ile kombinasyon halinde glukokortikoid tedavisi önerilmektedir. Siklofosfamid ve MMF arasındaki karar, klinisyen ve hasta tercihinine göre belirlenir (44).

2.6.2 Sekonder Glomerülonefritler

2.6.2.a Diyabetik Böbrek Hastalığı

Diyabet, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve dünya çapında KBH'nin ve SDBH'nin önde gelen nedenidir. Son 20 yılda diyabetik böbrek hastalığının klinik belirtilerinin dağılımı değişmiş olsa da aynı zamanda KBH'si olan diyabetli kişilerin

oranı nispeten sabit kalmıştır (yaklaşık %25-30). Kalıcı albuminüri prevalansı azalmakta ancak azalmış tGFH prevalansı artmaktadır (47).

Diyabetik nefropati gelişimi ve ilerlemesinin patogenezi, birçok yol ve aracının katılımıyla karmaşık ve çok faktörlüdür. Geleneksel olarak diyabetik nefropatinin gelişim mekanizması hemodinamik anormallikleri, metabolik bozuklukları ve anjiyotensin II gibi hormon sentezini içeren anormal homeostazın sonucudur. RAS, ileri glikasyon son ürünü oluşumu, transforme edici büyüme faktörü- β 1'in (TGF- β 1) aktivasyonu, bağ dokusu büyüme faktörü, protein kinaz C, mitojenle aktive olan protein kinaz ve reaktif oksijen radikalleri diyabetik nefropatinin gelişimi ve ilerlemesi için önemli yollardır. Her yol, birden fazla mediatörle veya diğer yollarla etkileşime girerek hasara neden olur. Yollar ve mediatörler arasında çok fazla örtüşme vardır, örneğin anjiyotensin II oksidatif stres yoluyla yaralanmaya neden olur ve tersine oksidatif stres RAS yoluyla yaralanmaya neden olur. Nikotinamid adenin fosfat dehidrojenaz (NADPH) oksidaz, TGF- β 'yı artırır; TGF- β ise NADPH oksidazın aktivasyonu ile reaktif oksijen radikallerini artırır. Bu nedenle diyabetik nefropatinin kesin patojenik mekanizması ve moleküler insidansı hala tam olarak anlaşılmamıştır ve her bir yolun diyabetik nefropatiyi indüklemesindeki katkısı kesin değildir (48).

Diyabetik nefropati patolojik olarak GBM kalınlaşması, endotel hasarı, mezangial genişleme ve nodüller, podosit kaybı ile karakterizedir. Bununla birlikte diyabette klasik olmayan glomerüler lezyonlar ve ayrıca tubulointerstisyel hastalık dahil olmak üzere çeşitli böbrek hastalığı formları olduğu netlik kazanmıştır. Bu nedenle "diyabetik böbrek hastalığı" terimi albuminüri, azalmış tGFH veya her ikisinin varlığını yansıtmak için kullanılır; diyabetli bir hastada spesifik bir böbrek hastalığı fenotipini belirtmez. Güncel çalışmalar, diyabetik böbrek hastalığında albuminürinin ciddi şekilde artmış aralıktan bile geri dönebileceğini göstermiştir. Ayrıca albuminüri başlamadan veya gelişmeden önce tGFH'de azalma görülebilir ve KBH'nin ileri evreleri saptanabilir. Diyabetik böbrek hastalığının en yaygın klinik anormallikleri, sürekli olarak yükselmiş idrar albumin atılımı ve/veya sürekli olarak azalmış tGFH'dir. Erken belirtiler tipik olarak asemptomatiktir ve bu nedenle genellikle rutin, periyodik testlerle tespit edilir. Diyabetik böbrek hastalığı tipik olarak klinik (veya olası) bir tanıdır. Tanıyı doğrulamak için nadiren böbrek

biyopsisi yapılır. Alternatif bir tanıdan (örn. glomerülonefrit veya primer nefrotik sendrom) şüphelenildiğinde böbrek biyopsisi kullanılır. Diyabetik hastada böbrek biyopsisi yapılma endikasyonları; diyabetik retinopati yokken veya diyabet öyküsü 5 yıldan azken nefrotik düzeyde proteinüri veya böbrek yetmezliği saptanması, normal böbrek fonksiyonu varken nefrotik düzeyde proteinüri saptanması, açıklanamayan mikroskopik hematüri veya ABH saptanması ve öncesinde stabil böbrek fonksiyonları olan hastada böbrek fonksiyonlarında hızlı kötüleşme saptanmasıdır (49).

Tüm diyabetik hastalardaki genel yaklaşım, diyabetik böbrek hastalığı olan tüm hastalar için de uygundur; hastalara yaşam tarzı değişikliği, kan basıncı ve glukoz kontrolü önerilmektedir. Diyabetik böbrek ve ciddi şekilde artmış albuminürisi (≥ 300 mg/gün) olan tip 1 veya tip 2 diyabetli hastalarda ACEi veya ARB içeren antihipertansif rejim ile tedavi önerilmektedir. Anjiyotensin inhibisyonuna rağmen ciddi derecede artmış albuminürisi olan tip 2 diyabetli hastalarday ise bir SGLT2 inhibitörü ile tedavi önerilmektedir. Ayrıca idrar albumin atılımı daha düşük seviyelerde olan diyabetik böbrek hastalarında da SGLT2 inhibitörü ile tedavi önerilmektedir. tGFH <30 mL/dak/1,73 m², daha önce alt ekstremitte amputasyonu veya mevcut amputasyon tehdidi olan, önceden genital enfeksiyon öyküsü veya risk faktörleri olan hastalarda SGLT2 inhibitörü kullanılmasından kaçınılmalıdır (50).

2.6.2.b Lupus Nefriti

Herhangi bir organı etkileyebilen ancak sıklıkla böbreğe zarar veren SLE, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Tüm yaş grupları ve popülasyonlarda kadınlarda erkeklerden daha yaygındır, kadın-erkek oranı üreme çağında 8:1 ile 15:1 arasında en yüksektir ve puberte öncesi çocuklarda ise yaklaşık 4:3 oranı ile en düşüktür (51). Klinik olarak belirgin böbrek hastalığı, SLE'li hastaların yaklaşık yarısında meydana gelir ve lupus nefriti olan hastaların %10 kadarında SDBH gelişir (52).

Lupus nefriti, SLE'nin sık görülen bir komplikasyonu olarak gelişen bir immün kompleks GN'dir. Lupus nefritinin patogenezi, çeşitli patojenik mekanizmalar içerir. Sistemik lupusun etiyolojisi, apoptotik hücre tanıma ve

temizleme mekanizmalarındaki kusurlar sonucu oluşan nükleer otoantijenlere karşı immün toleransı sağlayan mekanizmaları tehlikeye atan multifaktöriyel sebeplere (genetik, hormonal, çevresel faktörler) dayanmaktadır. Bu tolerans kaybı, antinükleer antikorların varlığı ile klinik olarak saptanabilir hale gelir. Ek olarak nötrofiller veya apoptotik nötrofillerden salınan nükleik asitler, viral nükleik aside özgü Toll benzeri reseptörler aracılığıyla doğal ve adaptif bağışıklığı aktive eder. Bu nedenle sistemik lupusun birçok klinik belirtisi viral enfeksiyonlara benzerdir. Lupusta endojen nükleer partiküller, viral enfeksiyon sırasında viral partiküller gibi IFN- α sinyalini tetikler. Bu nedenle dendritik hücreler, yardımcı T hücreleri, B hücreleri ve plazma hücrelerinin tümü, anormal poliklonal otoimmüniteye katkıda bulunur. Lupus nefritinin intrarenal etiyolojisi, dolaşımdaki immün komplekslerin birikmesinden ziyade çoklu intrarenal otoantijenlere antikor bağlanması içerir. Üçüncül lenfoid doku oluşumu ve lokal antikor üretimi, renal immünopatoloji ilerledikçe intrarenal kompleman aktivasyonuna katkıda bulunur (53).

Hastalıkta görülen glomerüler hasarın paterni, esas olarak anti-dsDNA antikorları sebebiyle oluşan immün komplekslerle ilişkilidir. Esas olarak DNA ve anti-dsDNA'dan oluşan bu immün kompleksler ayrıca kromatin, C1q, laminin, Sm, La (SS-B), Ro (SS-A), ubikuitin, ribozomlar ve GBM ile mezangium kısımlarını da içeren glomerüler elementleri içerebilir. lupus nefritindeki immün kompleksler glomerülün mezangiumunda, subendotelyal ve/veya subepitelyal kompartmanlarında görülebilir (52).

Hastalık hematüri, lökositüri, hücresel silendirler ve hafif proteinüri gibi üriner anormalliklerle ya da daha aşikâr şekilde nefrotik sendrom, akut nefritik sendrom veya hızlı ilerleyen böbrek yetmezliği gibi klinik sunumlarla karakterize olabilir (54). SLE'si olduğu bilinen kalıcı hematüriyle birlikte aktif idrar sedimenti gelişen ve/veya hücresel silendir, proteinüri, giderek artan (günler, haftalar) serum kreatinin seviyesi saptanan hastalarda lupus nefriti varlığından şüphelenilmelidir. Yüksek anti-dsDNA titreleri ile düşük C3 ve C4 seviyeleri sıklıkla aktif SLE'yi özellikle lupus nefritini gösterir. Ancak serolojik değerlendirmenin sonuçları hastalar arasında farklılık göstermektedir (52).

Böbrek biyopsisi, özellikle bozulmuş renal fonksiyon veya aktif idrar sedimenti varlığında proteinüri miktarı 500 mg/gün düzeyine ulaştığında veya bu düzeyi aştığında düşünülmelidir. Biyopsi, diğer potansiyel nedenler dışlandıktan sonra kalıcı hematüri veya steril piyüri varlığında veya başka bir sebebi bulunamayan böbrek yetmezliği durumunda da düşünülmelidir.

Lupus nefritinin yayınlanan son patolojik sınıflandırması tanımları standartlaştırmayı ve böbrek biyopsisinin gözlemcileri arası değişkenliği azaltmayı amaçlamıştır. Altı histolojik sınıf aktivite skoru, kronisite skoru ve "Full-house" immün birikim paterni ile tanımlanmıştır. Bu histolojik sınıflar minimal mezangial lupus nefriti (sınıf I), mezangial proliferatif lupus nefriti (sınıf II), fokal lupus nefriti (sınıf III), diffüz lupus nefriti (sınıf IV), lupus membranöz nefropati (sınıf V) ve ileri sklerozan lupus nefritinden (sınıf VI) oluşmaktadır (54).

Hastalığın optimal tedavisi, böbrek biyopsisinde bulunan morfolojik bulguların sınıflandırılmasına göre değişir. Tüm SLE hastalarına hem ultraviyole A hem de ultraviyole B'yi bloke eden, güneş koruma faktörü ≥ 55 olan güneş kremleri ve herhangi bir kontrendikasyon olmadığı sürece hidroksiklorokin veya eşdeğer bir antimalaryal ile tedavi önerilmektedir. İmmüsupresif tedavi aktif fokal, diffüz lupus nefriti veya lupus membranöz nefropatiyi tedavi etmek için kullanılırken genellikle minimal mezangial, mezangial proliferatif veya ileri sklerozan lupus nefritini tedavi etmek için kullanılmaz. Diffüz veya fokal lupus nefriti olan hastalar için indüksiyon tedavisinde glukokortikoidlerle kombinasyon halinde MMF veya intravenöz siklofosamid önerilmektedir. İlk immüsupresif tedaviden sonra renal yanıt elde edilen çoğu hasta için MMF ile idame tedavi önerilmektedir. Fokal veya yaygın lupus nefriti olan hastalarda diğer tedavi hususları, diyetle sodyum ve protein kısıtlaması, kan basıncı kontrolü, RAS inhibisyonu ile proteinürinin en aza indirilmesi ve dislipidemi tedavisi gibi genel destekleyici önlemleri içermektedir (55).

Saf lupus membranöz nefropatili hastalarda, RAS blokajıyla kan basıncı kontrolü ve hidroksiklorokin ile tedaviye ek olarak verilecek immüsupresif tedavi konusunda tam bir fikir birliği sağlanamamıştır. Genel olarak düşük seviyede proteinürisi olan hastalarda immüsupresif tedavinin endikasyonu SLE'nin

ekstrarenal tutulum durumuyla belirlenir. Bu hastaların takibinde proteinüri miktarında artış ve/veya proteinüriye bağlı komplikasyon (tromboz, dislipidemi, ödem) gelişmesi halinde immünsupresif tedavi düşünülmektedir. Nefrotik sendromu olan hastalarda ise glukokortikoid tedavisi ile birlikte bir diğer immünsupresif ajan (MMF, siklofosamid, KNİ, rituksimab, azatiyopürin) ile kombine immünsupresif tedavi önerilmektedir (13).

2.6.2.c Renal Amiloidoz

Amiloidoz, çözünebilir proteinlerin birikimiyle birden fazla organda ekstrasellüler alanda beta tabaka fibrillerin oluşumuyla karakterize bir hastalık grubudur (56). Amiloid oluşumu yapabilen 30'dan fazla protein tanımlanmıştır. Bu proteinler arasında bulunan Ig hafif zincirlerin (AL) AL amiloidozuna, Ig ağır zincirlerin (AH) AH amiloidozuna ve Ig ağır ve hafif zincirlerin (AHL) AHL amiloidozuna, amiloid A'nın AA amiloidozuna, beta-2 mikroglobulinin diyalize bağlı artropatiye, amiloid beta proteininin Alzheimer hastalığına sebep olduğu bilinmektedir. Böbrek tutulumuna sebep olan bazı kalıtsal amiloidoz formları da mevcuttur (57).

Renal amiloidozun tipi genellikle böbrek biyopsileri ile belirlenir ve daha sonra ışık mikroskobu veya immünfloresan testi ile incelenir. Işık mikroskobu tipik olarak mezangiumdan başlayıp kapiller halkalara uzanan amorf hiyalin materyalin yaygın glomerüler birikimini gösterir. İmmünfloresan mikroskopideyse AA amiloidozda immünoglobülinler ve kompleman negatiftir, ancak AL amiloidinde tipik olarak lamda veya kappa hafif zincirleri pozitifdir (56).

Böbrek hastalığının klinik belirtileri tutulum yeri ve derecesine göre değişir. AL ve AA amiloidozunun en yaygın sunumu, glomerüler birikintilerle ilişkili ağır proteinüridir. Vasküler birikintileri olan hastalar, çok az veya hiç proteinüri olmadan yavaş ilerleyen KBH ile başvururlar. Daha seyrek olarak, tübüler birikintileri olan hastalar, tip 1 renal tübüler asidoz, nefrojenik diyabet insipidusa bağlı poliüri veya nadiren Fanconi sendromu gibi tübüler disfonksiyon ile kendini gösterir. Kresentik glomerülonefrit oldukça nadirdir (57).

Renal amiloidozun etiyolojisi, tipine bağlıdır. AL amiloidoz, anormal plazma hücrelerinin proliferasyonu sonucu ortaya çıkan monoklonal gammopati şeklinde tanımlanabilir (58). AA amiloidozsa; romatoid artrit, ankilozan spondilit, otoinflamatuvar sendromlar, Crohn hastalığı, maligniteler ve tekrarlayan enfeksiyonlara yatkınlık oluşturan durumlar dahil olmak üzere çeşitli kronik inflamatuvar bozuklukların uzun vadeli bir komplikasyonudur. Organ hasarı, akut faz reaktan serum amiloid A'nın (SAA) proteolitik fragmanlarının amiloid fibrilleri olarak hücre dışı birikmesinden kaynaklanır. Sürekli yüksek bir SAA konsantrasyonu, AA amiloidoz gelişimi için ön koşuldur (59).

Amiloidoz hastalık grubundan AL amiloidozunun tedavisi monoklonal proteinin ve plazma hücre klonunun ortadan kaldırılmasına yöneliktir. Eğer hasta tedavi öncesi değerlendirme ile uygun bulunur ise tedavi için yüksek doz melfalan tedavisi sonrası hematopoietik hücre transplantasyonu önerilmektedir. Uygun olmayan hastalar içinse bortezomib bazlı rejim önerilmektedir (60).

Tedavi edilmeyen AA amiloidoz hastaları SDBH, enfeksiyon, kalp yetmezliği, bağırsak perforasyonu, gastrointestinal kanama gibi sebeplere bağlı ciddi mortalite riskine sahiptir. Altta yatan inflamatuvar sürecin başarılı tedavisinin böbrek fonksiyonunun stabilizasyonuna veya iyileşmesine, proteinüride azalmaya ve amiloid birikintilerinin kısmi çözülmesine sebep olacağı düşünülmektedir. Tedavi altta yatan inflamatuvar hastalığın kontrolüdür. Kolşisin, Ailevi Akdeniz Ateşi profilaksi ve tedavisinde kullanılmaktadır. Romatizmal veya kalıtsal otoinflamatuvar hastalıklara bağlı gelişen bazı AA amiloidoz vakalarında ise anti-proinflamatuvar sitokinlerin (interlökin-1 beta, tümör nekroz faktörü alfa, interlökin-6) etkili olduğu gösterilmiştir (61).

2.6.2.d Pauci-İmmün Nekrotizan Glomerülonefrit

Granülomatöz polianjit (GPA) (Wegener granülomatozu), mikroskopik polianjit (MPA), renal sınırlı vaskülit ve eozinofilik granülomatöz polianjiti (EGPA) (Churg Strauss sendromu, alerjik granülomatozis ve anjitis) içeren bir grup hastalıktır. Hepsi ANCA ile ilişkili olan bu hastalık grubunda, ağırlıklı olarak küçük

boyutlu arterler etkilenir ve böbrek histolojisi üzerinde benzer özelliklere sahiptirler (62).

Hastalık epidemiyolojisi incelendiğinde GPA prevalansı 1 milyon kişide 2,3-146 vaka arasında ve insidansı yılda 1 milyon kişide 0,4-11,9 vaka arasında değişmektedir. MPA prevalansı ise 1 milyon kişide 9-94 vaka arasında ve insidansı 1 milyon kişide 0,5-24 vaka arasında değişmektedir. EGPA prevalansına bakıldığında 1 milyon kişide 2-22,3 arasında ve insidansı 0,5-2,3 arasındadır. Tipik başlangıç yaşı GPA için 45-65, MPA için 55-75 ve EGPA için 38-54 arasındadır. Her üç hastalıktan erkekler ile kadınlar eşit oranda etkilenmektedir (63).

Nötrofillerin primer granülleri bir dizi antibakteriyel protein içerir. Bu proteinlerin herhangi birine karşı otoantikörler gelişebilir. ANCA'lar, nötrofillerin primer granülleri ve monositlerin lizozomlarından eksprese edilen sitoplazmik antijenlere karşı gelişmiş otoantikörlerdir. Klinik olarak öneme sahip antikörler miyeloperoksiz (MPO) ve proteinaz 3'e (PR3) yöneliktir (64). ANCA ilişkili vaskülitler; ekstrasvasküler inflamasyona, ilerleyici yaralanmaya, doku yıkımına, fibroze ve fonksiyon kaybına yol açan mikrovasküler endotelial inflamasyon ile karakterizedir. GPA ve MPA, immünolojik T ve B hücrelerinin PR3 veya MPO'ya karşı toleranslarının kaybıyla gelişir. Spesifik olarak bu tolerans kaybı, nötrofilleri aktive eden otoantikörler olan ANCA'ların gelişmesine yol açar. ANCA ile aktive olan nötrofiller, yaralanmayı indükledikleri ve antijen sunan hücreler tarafından sunum için otoantijeni serbest bıraktıkları hassas mikrovasküler yataklarda lokalize olurlar ve daha fazla yaralanmaya aracılık eden efektör T hücreleri tarafından antijenin tanınmasına izin verirler (63).

Otoantikörlardan PR3-ANCA en yaygın olarak GPA (%75) ile ilişkili, MPO-ANCA ise daha yaygın olarak MPA (%60) veya renal sınırlı vaskülit (%80) ile ilişkilidir. Ayrıca kronik enfeksiyonlarda da (endokardit, tüberküloz, HIV, hepatit C ve bartonelloz) PR3-ANCA veya MPO-ANCA saptanabilir. Aynı hastada hem anti-MPO hem de anti-PR3 antikörlerinin varlığı çok nadirdir ve ilaca bağlı vaskülit düşündürür (65).

ANCA ilişkili vaskülitler sıklıkla yorgunluk, ateş, kilo kaybı, eklem ağrısı, rinosinüzit, öksürük, nefes darlığı, idrar değişiklikleri, purpura ve nörolojik işlev

bozukluğu gibi spesifik olmayan semptomlarla başvururlar. Hastalığın ortaya çıkış süreci tahmin edilemez; prodromal semptomlar günler, haftalar veya aylar boyunca sürebilir (66).

Böbrek hastalığı ANCA ilişkili vaskülitte sık görülür ve mortalitenin en önemli belirleyicisidir. tGFH <50 mL/dak/1,73 m² olanlarda 5 yılda ölüm veya böbrek yetmezliği riski %50'dir. Tipik böbrek tutulum bulguları; günler ile birkaç ay arasında değişen böbrek fonksiyonunda hızlı bir azalmanın eşliğinde subnefrotik düzeyde proteinüri, mikroskobik hematüri ve hipertansiyonun görüldüğü hızlı ilerleyen bir GN'dir. Böbrek biyopsisinde tipik olarak bir pauci-immün fokal nekrotizan kresentik GN görülür (65).

Ağırlıklı olarak küçük damarları (kapillerler, venüller veya arteriyoller) etkileyen MPA, nekrotizan bir vaskülitir. MPA hastalarında böbrek tutulumuna ek olarak yaklaşık %50 oranında pulmoner tutulum görülebilir ve bu tutulum geçici alveolar infiltrasyondan şiddetli pulmoner kanamaya kadar değişken olabilir. Hastaların yaklaşık %30'unda genellikle periferik nöropati şeklinde nörolojik tutulum görülür. Bazı hastalarda purpura şeklinde cilt tutulumu vardır ve cilt biyopsisi lökositoklastik vaskülit ile uyumludur. GPA ise genellikle üst ve alt solunum yollarının tutulduğu nekrotizan granülomatöz bir inflamasyondur. GPA'lı hastaların neredeyse %90'ında akciğer ve üst solunum yolu tutulmaktadır. GPA'nın ilk semptomları nazal septum, paranazal sinüsler, oral mukoza, oküler alan, gırtlak ve hatta dış, orta ve iç kulağa kadar geniş bir tutulum spektrumu ile baş ve boyun bölgesinde başlar. Pulmoner kanama, alt solunum yollarının en ciddi komplikasyonudur ve tedaviye rağmen daha yüksek uzun süreli mortalite insidansı ile ilişkilidir. GPA'lı hastaların %10-50'sinde purpura şeklinde cilt tutulumu bulunurken, periferik nöropati de mümkündür (67). Böbrek tutulumu GPA ve MPA'da yaygındır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Ulusal Sağlık Enstitüleri'nde yapılan çalışmalarda, başvuru sırasında hastaların yalnızca %18'inde belirgin glomerülonefrit mevcutken; daha sonra hastaların %77-85'inde, genellikle hastalığın başlangıcından sonraki ilk iki yıl içinde glomerülonefrit geliştiği görülmüştür (68).

Kronik rinosinüzit, astım ve belirgin periferik kan eozinofilisi ile karakterize EGPA, multisistemik bir hastalıktır (69). Astım EGPA'nın temel özelliğidir ve

yaklaşık %90'ından fazlasında mevcuttur. Rinit, sinüzit ve polipozis dahil kulak, burun, boğaz tutulumu ise EGPA'lı hastaların yaklaşık %48'inde bildirilmiştir. Böbrek tutulumunun sıklığı çalışmalar arasında değişiklik göstermektedir, EGPA'lı 383 hastadan oluşan en büyük seride, hastaların %22'sinde böbrek tutulumu tespit edilmiştir (70). Hastaların yaklaşık %75'inde genellikle mononöritis multipleks şeklinde periferik nöropati görülür. EGPA hastalarının yaklaşık yarısında deri tutulumu vardır; bulgular palpabl purpura, subkutan nodüller ve maküler veya papüler eritematöz döküntüleri içerir (71). Kardiyak tutulum, EGPA'ya atfedilebilen ölümlerin yaklaşık yarısını oluşturan EGPA'nın daha ciddi belirtilerinden biridir. Dirençli dispne, klinik kalp yetmezliği kanıtı veya kardiyak ritim anormallikleri varlığında şüphelenilmelidir, ancak asemptomatik de olabilir (72).

Böbrek biyopsi bulgularının şiddeti GPA ve MPA'da hastanın kliniğiyle paraleldir. Asemptomatik hematürisi ve normal veya normale yakın böbrek fonksiyonu olan hastaların biyopsi bulgularında hafif fokal segmental GN görülebilirken, ABH ile başvuran hastaların biyopsilerinde nekrotizan ve kresentik GN görülebilir. GPA'sı olan ancak MPA'sı olmayan hastalarda granümatöz değişiklikler olabilir, ancak iyi belgelenmiş GPA'sı olan hastalarda bile böbrek biyopsi örneklerinde granülomlar nadiren bulunur. Arterit bazen görülür. Çoğu hastada immünfloresan inceleme ve elektron mikroskopunda, glomerüllerde az sayıda veya hiç immün birikim olmadan (pauci-immün GN) GN görülür (62).

Aktif MPA veya GPA'sı olan hemen hemen bütün hastalara immünsupresif tedavi önerilmektedir. Hastalar öncelikle organ veya yaşamı tehdit eden hastalık açısından değerlendirilir. Aktif GN'si olan hastalar organ veya yaşamı tehdit eden hastalık grubunda yer alır. Bu hastalarda indüksiyon tedavisi olarak ritüksimab veya siklofosfamid ile kombinasyon halinde glukokortikoid tedavisi önerilmektedir. İndüksiyon immünsupresif tedaviden sonra remisyona ulaşan hastaların çoğunda, remisyonun idamesi için ritüksimab tedavisini önerilmektedir. Azatioprin, metotreksat ve mikofenolat makul alternatiflerdir ve hastaya özgü diğer faktörlere göre tercih edilebilir. Yeni teşhis edilmiş GPA veya MPA'lı hastalarda idame tedavisi genellikle stabil remisyon sağlandıktan sonra 12-24 ay süreyle verilir (73).

Başlangıç tedavisi EGPA hastalarında hastalığın ciddiyetine göre seçilir; bu nedenle ilk adım, hastanın organ veya yaşamı tehdit eden hastalık olarak tanımlanan şiddetli EGPA mı yoksa şiddetli olmayan EGPA mı olduğunu belirlemektir. Aktif GN, organ ve yaşamı tehdit edici özellikler arasında yer almaktadır. Remisyon indüksiyonu için glukokortikoidlerle kombine şekilde ritüksimab veya siklofosfamid rejimi önerilmektedir. Glukokortikoidler için tipik başlangıç dozu 0,5-1 mg/kg (maks 80 mg) prednizon eşdeğeridir. Şiddetli EGPA ve kardiyak veya merkezi sinir sistemi tutulumu olan hastalar için öncelikle siklofosfamid tercih edilmesi önerilmektedir. Ritüksimabın ise daha önce siklofosfamid tedavisi almış veya gonadal toksisite açısından yüksek risk altında olan hastalar için tercih edilmesi önerilmektedir. İndüksiyon için siklofosfamid alan hastalarda remisyon için azatioprin, metotreksat veya MMF ile idame tedavisi önerilmektedir. İndüksiyon için ritüksimab alan hastalardaysa başka bir ajana geçmek yerine idame için her 4-6 ayda bir ritüksimab dozunu tekrarlamak önerilmektedir. İdame immünsupresif tedavi tipik olarak 12-18 ay boyunca sürdürülmektedir (74).

2.6.2.e Anti Glomerüler Bazal Membran Hastalığı

Anti-GBM hastalığı (Goodpasture sendromu), böbreklerin ve akciğerlerin kapiller yataklarını etkileyen ve nadir görülen bir küçük damar vaskülitidir. Otoimmün yanıtı tetikleyici olaylar tam olarak anlaşılamamakla beraber, bu organların bazal membranlarında eksprese edilen iyi karakterize edilmiş bir otoantijeni hedef alan otoantikörlerin neden olduğu otoimmün bir hastalıktır (75). İrlanda'da yapılan bir araştırma, yıllık insidansın milyonda 1,64 olduğunu belirtmiştir (76). Anti-GBM hastalığı, geniş biyopsi serilerinde tüm kresentik glomerülonefrit vakalarının yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır (77).

Alveollerde yüksek oranda eksprese edilen tip IV kollajenin alfa-3 zincirinin NC1 alanı ve GBM, anti-GBM antikörleri için ana hedeftir. Anti-GBM hastalığı çoğunlukla idiyopatiktir. Hastanın mevcut önceki akciğer hasarı (akciğer enfeksiyonları, sigara, hidrokarbon çözücüler...) veya böbrek hasarı (litotripsi, üreteral obstrüksiyon, MN, ANCA ilişkili GN...) hastalığın prognozu için risk faktörüdür. Doğuştan veya edinilmiş bağışıklık bozukluklarının da anti-GBM antikör

oluşumuna ve anti-GBM hastalığına yatkınlık yarattığı düşünülmektedir. Nadiren ailesel anti-GBM hastalığı vakaları bildirilmiştir ve genetik faktörlerin anti-GBM hastalığına duyarlılığı etkilediğine dair artan kanıtlar vardır (78). HLA-DR15 ve HLA-DR4 olan hastalar artmış risk altında görünürken, HLA-DR1 ve HLA-DR7 olanlar daha az risk altındadır (79).

Hastalar tipik olarak hızlı ilerleyen GN kliniğiyle başvururlar. Hastalığın seyri oldukça hızlıdır, günler haftalar içinde ortaya çıkar, 2 haftadan kısa bir prodrom süresi tipiktir. Erken evrelerde semptomlar net olmayabilir, ancak hastalık ilerledikçe oligoanüri ve aşırı sıvı yüklenmesi gibi belirgin böbrek yetmezliği bulguları gelişebilir. Hastaların yaklaşık %50'sinde tanı anında renal replasman tedavisi endikasyonu vardır. Hematüri ve bel ağrısı görülebilir. Hızlı ilerleyen GN vakalarında, yatak başı idrar tahlilinde hematüri, proteinüri ve lökositüri saptanabilir. Proteinüri, muhtemelen kresentik glomerülonefritte meydana gelen glomerüler kan akışındaki şiddetli azalmaya bağlı olarak sıklıkla subnefrotik düzeydedir. Taze idrar örneğiyle yapılan idrar mikroskopisi hematüriyi doğrulamak için gereklidir ve eritrosit silendiri görülmesi GN için patognomiktir. Dispne, öksürük, hemoptizi veya aşikâr solunum yetmezliği ile başvuran diffüz alveolar kanama; başvuru anında hastaların %40-60'ında mevcuttur. Halen sigara içenlerde akciğer tutulum sıklığı artmıştır (80).

Hastalığın teşhisi, glomerülonefrit ve/veya alveolit ile anti-GBM antikorlarının saptanmasına dayanır. Işık mikroskopunda tipik olarak genel yaygın kresent oluşumu görülür. Kresent görülen glomerül yüzdesi sıklıkla %80'i aşar. Bazen ışık mikroskopisi membranöz nefropatideki bulguları andırır; bu tür hastalar genellikle ağır proteinüri ile başvurur. Direkt immünfloresan mikroskopideki tipik bulgu, genellikle C3 birikiminin eşlik ettiği GBM boyunca IgG'nin lineer bir şekilde boyanmasıdır (81).

Tedavi edilmez ise anti-GBM hastalığı genellikle hızla SDBH'ye ilerler. Tedaviye en iyi yanıtı elde etmek için erken tanı ve müdahale kritik öneme sahiptir. Tedavinin başlangıcında diyaliz gerekiyor ise böbrek fonksiyonunun iyileşmesi nadirdir. Anti-GBM hastalığı olan çoğu hasta (başvuru sırasında diyaliz ile tedavi edilen, yeterli böbrek biyopsisinde %100 kresent veya >%50 global sklerozu olan ve

pulmoner hemorajisi olmayan hastalar) için, tek başına immünsupresif tedavi yerine plazmaferez artı immünsupresif tedavi önerilmektedir. İmmünsupresif ajan seçimindeyse ilk tercih olarak glukokortikoidler artı siklofosfamid kombinasyonu önerilmektedir. Siklofosfamid tedavisini reddeden veya ciddi yan etkiler nedeniyle kesilmesi gereken hastalardaysa alternatif ajan olarak rituksimab veya MMF tedavisi düşünülebilir. Anti-GBM antikor seviyeleri, iki ardışık durumda saptanamayana kadar ilk altı hafta boyunca haftalık olarak izlenmelidir. Daha sonraysa dört hafta boyunca iki haftada bir izlenmeli ve eğer kalıcı olarak tespit edilemezlerse seviyeleri altı ay boyunca ayda bir izlenmelidir. Ek olarak, hastada nüksü düşündüren klinik belirtiler mevcutsa antikor seviyeleri kontrol edilir. Nüks durumu nadirdir (82).

2.6.2.f Enfeksiyon İlişkili Glomerülonefrit

Poststreptokokal glomerülonefrit (PSGN), A grubu beta-hemolitik streptokokların spesifik nefritojenik suşları ile önceden geçirilmiş enfeksiyondan kaynaklanır (83). PSGN tüm dünyada çocuklarda akut nefritin en yaygın nedeni olmaya devam etmektedir ve öncelikle gelişmekte olan ülkelerde ortaya çıkmaktadır. Dünya çapında tahmini 470.000 yeni yıllık PSGN vakasının %97'si, dünyanın sosyoekonomik durumu kötü olan bölgelerinde meydana gelmektedir ve yıllık insidans 100.000 kişide 9,5-28,5 arasında değişmektedir (84). PSGN riski 60 yaşından büyüklerde ve 5 ile 12 yaş arasındaki çocuklarda daha fazladır (83).

İmmün kompleks oluşumunun patolojik durumu tetiklediği düşünülmektedir. İmmün kompleks hasar mekanizması hakkında çeşitli teoriler mevcuttur. Şu an için en olası mekanizmanın A grubu streptokok antijenlerinin in situ glomerüllerde birikmesi ve burada antikorlarla bağlanmasıdır. Nefritojenik antijenler için önde gelen iki aday ise nefritle ilişkili plazmin reseptörü ve streptokokal pirojenik ekzotoksin B'dir (85).

Işık mikroskobu bulgusu, belirgin endokapiller proliferasyon ve çok sayıda nötrofilin eşlik ettiği diffüz proliferatif ve eksudatif glomerülonefrittir. Bu bulgular spesifik değildir. İmmünfloresan incelemede, mezangium ve glomerüler kapiller duvarlarda yaygın granüler paternde IgG ve C3 depolanması görülür. Elektron

mikroskobunda ise immün birikime bağı karakteristlik subepitelyal hörgüçler görölür (83).

Primer enfeksiyonun başlangıcı ile glomerölonefrit arasındaki latent dönem, deri enfeksiyonu için yaklaşık 3-5 hafta ve üst solunum yolu enfeksiyonu için 1-2 haftadır. PSGN; subklinik, akut nefritik sendrom, akut nefrotik sendrom veya hızlı ilerleyen GN şeklinde görölabilir. Subklinik form, aşikâr glomerölonefritten yaklaşık dört veya beş kat daha yaygın görölür. Akut nefritik sendrom ise hematüri (hastaların üçte birinde makroskopik), hipertansiyon (%60-80), ödem (%90) ve hastaların yarısından azında oligüri şeklinde görölür ve PSGN'nin klasik sunumudur. Hastaların %2-4'ünde nefrotik sendrom şeklinde ortaya çıkabilir (86). PSGN'nin akut fazı sırasında kompleman proteinlerinin (esas olarak C3) serum seviyeleri, muhtemelen kompleman kaskadının aktivasyonu ve immün komplekslerin oluşumu sonucu kompleman faktörlerinin artan tüketimi nedeniyle neredeyse her zaman düşüktür. Hastalar iyileştikçe ASO serum titreleri artar ve yükselen ASO seviyeleri, grup A streptokok ile yakın zamanda geçirilen enfeksiyonun en iyi kanıtını sağlar (87).

Hastalığın spesifik bir tedavisi yoktur, hastalara destekleyici tedaviler sağlanır. Aşırı sıvı yüklenmesi tedavisi için sodyum ve su kısıtlaması önerilmektedir. Tanı anında streptokok enfeksiyonu olan kişilere antibiyotik tedavisi verilir. Hipertansiyonu olan hastalarda hızlı bir diürez ve kan basıncı kontrolü sağlanması için furosemid tedavisi önerilmektedir. Akut böbrek yetmezliği olan hastalarda diyaliz tedavisi gerekebilir. Çoğu hasta, özellikle çocuklar klinik olarak tamamen iyileşir ve hastalık süreçlerinin çözölmesi ilk iki hafta içinde başlar (83).

Stafilokok ile ilişkili glomerölonefrit, immün kompleksin antijen bileşeninin, poststreptokokal glomerölonefrite benzer şekilde enfektif ajandan kaynaklandığı immün kompleks aracılı bir böbrek hastalığıdır (88). Genellikle ABH, sıklıkla nefrotik aralıkta olan yeni başlayan proteinüri, mikroskobik hematüri ve bazen purpurik deri döküntüsü ile kendini gösterir. Hastaların çoğu 50 yaş üzeridir ancak daha genç kişiler de etkilenebilir. İntravenöz ilaç kullanımı genç hasta popölasyonunda yaygın bir predispozan faktördür, sıklıkla endokardit ile ilişkili GN ile sonuçlanır. Hastaların %20'sinden fazlasında ANCA serolojisi pozitif bulunur.

Tipik böbrek biyopsi bulguları, akut tübüler nekroz ve eritrosit silendirlerinin eşlik ettiği kresentli veya kresentsiz mezangial ve/veya endokapiller hiperselülerliği olan aktif GN'dir. Doğrudan immünfloresan ile glomerüler IgA ve C3 boyaması yaygın olarak görülür ve önemli bir tanısal özelliktir (89).

Yetişkinlerde stafilokok enfeksiyonu ile ilişkili glomerülonefritin tedavisi; enfeksiyonun ortadan kaldırılmasına, semptomların hafifletilmesine ve hipertansiyon ve ödemin kontrol altına alınmasına odaklanmalıdır. Bu tür hastalarda immüsupresif tedavi uygulanmamaktadır. Enfeksiyonun başarılı bir şekilde tedavi edilmesi, genellikle glomerülonefritin rezolüsyonuyla sonuçlanmaktadır (88).

Enfektif endokarditli hastalarda bakteriyel enfeksiyon ilişkili immün kompleks aracılı glomerülonefrit, septik emboli nedeniyle renal enfarkt ve renal kortikal nekroz görülebilir. ABH, enfektif endokardit ile ilişkili GN'de en yaygın klinik başvuru şeklidir ve hemen hemen tüm hastalarda hematüri vardır. Akut nefritik veya nefrotik sendromun özellikleri görülür ancak nadirdir (90). Hastaların yarısından fazlasında C3 seviyesi düşük bulunurken, C4 seviyesinde azalma çok daha az sıklıkta gözlenmektedir. Hastaların üçte birinde ANCA pozitif bulunabilir. Hastaların kan kültüründe en sık stafilokokus aureus enfeksiyon etkeni olarak bulunmaktadır (91).

Endokardit ilişkili glomerülonefritte, glomerül yaralanma mekanizması değişkendir. Fokal kresentler ve nekrotizan lezyonlar sık görülür. Ayrıca diffüz veya fokal endokapiller hipersellülarite de sıklıkla gözlenir. Subakut endokarditte kalıcı ve uzun süreli glomerüler hasar nedeniyle membranoproliferatif patern yaygındır. İmmünfloresan boyamada ağırlıklı olarak C3 içeren, IgG'li veya IgG'siz değişen derecelerde birikimler görülür (92).

Enfektif endokardit ve ABH olan veya anormal idrar tahlili olan hastalarda, idrar bulgularına dayanarak GN'den şüphelenilir. Bununla birlikte, endokardit ortamında başka böbrek hastalıkları da ortaya çıkabilir ve böbrek biyopsisiyle tanı koyulabilir. Tedavi enfeksiyonun ortadan kaldırılabilmesi için ivedilikle antimikrobiyal tedavinin başlanmasıdır (90).

Hidrosefali tedavisi için ventrikülo-atrilyal şantların yerini ventrikülo-peritoneal şantlar alındıktan sonra şant nefriti nadir görülen bir GN haline gelmiştir. Ancak, özellikle uzun süreli hiperalimentasyon gerektiren hastalarda santral venöz kateter enfeksiyonlarına bağlı GN görülmeye başlamıştır. Bu vakalarda glomerüler morfoloji değişebilir, ancak sıklıkla seyrek kresentlerin eşlik ettiği bir MPGN paterni görülür. İmmünfloresan incelemede genellikle C3 baskın kaba granüler boyanma görülür (92).

2.6.2.g Hipertansif Nefroskleroz

Hipertansif nefroskleroz, kronik hipertansiyon ile ilişkili bir böbrek hastalığıdır. Özellikler siyah bireyler arasında SDBH'nin sık bir nedenidir. Ayrıca şiddetli hipertansiyon, altta yatan KBH (özellikle diyabetik böbrek hastalığı) hipertansif nefroskleroz riskini arttırmaktadır (93).

Hipertansif nefrosklerozda klasik olarak interlobüler ve afferent arteriyollerin hiyalinizasyon ve sklerozu ile glomerüler ve tübülointerstisyel kompartımanlarda yama tarzında fibrozis de görülür. Yüksek tansiyonun neden olduğu mekanik stres, RAS'ın uyarılması ve yerleşik fibroblastların aktivasyonu, yıllarca hipertansiyonda böbrek hasarının altında yatan ana patojenik mekanizmaları olarak kabul edilmiştir. Daha yakın zamanlarda ise glomerüler filtrasyon bariyerinde seçiciliğin körelmesine yol açan podosit hasarı/kaybı ve tübüler epitel hücrelerinin miyofibroblast havuzuna katılmasını tarifleyen epitelyal-mezenkimal değişim, hipertansiyonda glomerüler ve tübülointerstisyel hasara sebep olan anahtar süreçler olarak tanımlanmıştır (94).

Hastalar tipik olarak retinopati, sol ventrikül hipertrofisi ve proteinüri veya böbrek fonksiyon bozukluğu ile başvururlar. Hipertansiyon hikayesi hastada proteinüri veya böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmesinden önce mevcuttur. Hastalar kan üre nitrojeninde ve serum kreatinin konsantrasyonlarında yükselmeler ile başvurabilirler. Protein atılımı genellikle 1 g/gün'den azdır, ancak daha büyük miktarlar da oluşabilir. Hiperürisemi görülebilir. İdrar sedimentinde birkaç hücre veya silendir görülebilir. Böbrek hastalığının ilerleme hızı genellikle yavaştır

Hipertansif nefroskleroz tanısı genellikle karakteristik klinik özelliklerden koyulabilir; böbrek biyopsisi ile doğrulama nadiren gerekir. Genel olarak,

açıklanamayan kronik böbrek hastalığı, böbreklerin normal büyüklükte olması ve tGFH'de ilerleyici düşüş, proteinüri veya anormal idrar sedimenti olan hastalarda böbrek biyopsisi önerilmektedir.

Hipertansiyonun etkili tedavisi genellikle böbrek hasarının ilerlemesini yavaşlatır. Proteinürik kronik böbrek hastalığı olan hastalarda renal koruma için tercih edilen ilaçlar olan ACEi ve ARB'lerin proteinürisi olmayan benign nefrosklerozlu hastalarda da koruyucu olup olmadığı net değildir (93).



3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı ile yapılmıştır. Çalışma öncesi Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alınmıştır (etik kurul onay numarası: 24237859-380). Çalışmaya katılan kişilerin her birine çalışma ile ilgili kapsamlı bilgi verilmiş ve yazılı onamları alınmıştır.

3.1 Hasta Seçimi ve Değerlendirilmesi

Bu çalışma, renal biyopsi ile primer veya sekonder glomerülonefrit tanısı alan hastaların bir yıllık takiplerinde alınan klinik ve laboratuvar yanıtlarının değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır. Merkezimizde 24 saatlik idrar tahlilinde en az iki tekrar ile ≥ 1 gr/gün glomerüler tipte proteinüri saptanan ve mevcut proteinürisi klinik bazda izah edilemeyen hastalar (örn. bilinen diyabet tanısı, diyabetik uç organ hasarı, hipertansiyon tanısı olmayan hastalar) ile hematürisi olan, 24 saatlik idrar tahlilinde ≥ 500 mg/gün proteinüri saptanan ve IgAN düşünülen hastalardan renal biyopsi alınmıştır. Çalışmaya Haziran 2020 ile Temmuz 2021 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi nefroloji servisinde böbrek biyopsisi yapılarak primer veya sekonder glomerülonefrit tanısı konulmuş toplam 63 hasta alındı. Çalışmamızın dışlanma kriterleri olarak: (1) onamı alınmayan hastalar, (2) 18 yaş altı olan hastalar olarak kabul edildi.

Hastaların başvuru ve takibindeki klinik ve laboratuvar yanıtlarını değerlendirmek için proteinüri takip formu ile veriler kaydedildi. Ayrıca hastaların sosyodemografik özellikleri ve klinik öyküsünü değerlendiren soruları içeren bir form da uygulandı. Dosya ve bilgisayar taramalarından biyokimyasal testler (24 saatlik idrarda protein, kreatinin, albumin; tam idrar tetkiki; serum albumin; düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; kreatinin; glomerüler filtrasyon hızı; kompleman 3 ve kompleman 4), serolojik testler (HbsAg, Anti Hbs, Anti HCV, Anti HIV, VDRL; ANA, Anti-dsDNA, c-ANCA, p-ANCA, anti-GBM, ENA, anti-PLA2R), böbrek biyopsi raporu, uygulanan immünsupresif ve diğer tedaviler, sistolik ve diyastolik tansiyon, boy ve kilo kayıt edildi.

3.2 Proteinüri Takip Formu

Çalışmaya dahil edilen hastaların laboratuvar ve klinik takibi için bir proteinüri takip formu oluşturuldu. Mevcut forma hastanın börek biyopsisi yapılma tarihi ve patoloji rapor tanısı kaydedildi. Hastaların tanı anında ve yaklaşık 3'er ay aralıklarla toplam 1 yıl boyunca (tanı anı da dahil olmak üzere toplam 5 adet ziyaret) 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı ve kreatinin klirensi hesaplanarak kaydedildi. Ayrıca her ziyarette hastaların tam idrar tahlili dansitesi, protein miktarı ve mikroskopik incelemesi; serum kreatinin albumin ve LDL-K; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formülüne göre tGFH değeri, mevcut ziyaret sistolik ve diyastolik kan basıncı ve kilosu da kaydedildi. Hastalara her ziyaret sonucunda önerilen ve uygulanan immünsupresif ve diğer tedaviler de forma eklendi. Ziyetlerine gelmeyen hastalar aranarak ziyaret gelmeme sebepleri öğrenildi ve forma kaydedildi. Hasta vefat etmişse ölüm sebebi dosyası taranarak veya telefon ile bilgi alınarak öğrenildi. Takibe ≥ 6 ay devam etmeyen hastalar takip dışı kabul edildi ve bu hastaların tedavi yanıtları değerlendirilmedi.

3.3 Tanılar

Primer GN'ler, MDH, FSGS, MN, IgAN, MPGN'nin primer formları kabul edildi. Bu hastaların tıbbi hikayeleri, enfeksiyöz ve otoimmün serolojileri, biyopsi bulguları değerlendirilerek hastalar primer veya sekonder GN formuna dahil edildi. Ayrıca diyabetik böbrek hastalığı, renal amiloidoz, pauci-immün nekrotizan GN ve anti-GBM hastalığı da sekonder formlara dahil edildi. Nefrotik düzeyde proteinüri 24 saatlik idrar tahlilinde $\geq 3,5$ g/gün proteinüri saptanması, nefrotik sendrom ise nefrotik düzeyde proteinüriye hipoalbuminemi (< 30 g/L) ve sıklıkla ancak zorunlu olmayacak şekilde dislipidemi ve ödem eşlik etmesi şeklinde tanımlandı. Tam remisyon kriterleri 24 saatlik idrarda proteinüri $< 0,3$ g/gün, stabil serum kreatinin ve serum albumin $> 3,5$ g/dL şeklinde tanımlandı. Kısmi remisyon kriterleri ise 24 saatlik idrarda proteinüri $0,3-3,5$ g/gün ve proteinürinin bazaline göre $> 50\%$ azalması şeklinde tanımlandı (13). Nefrosklerozis; herhangi bir glomerülosklerozis, herhangi bir tübüler atrofi, $\geq 5\%$ interstisyel fibrozis ve arteriyosklerozla bağlı herhangi bir lümen stenozu bulgularından en az ikisinin varlığı şeklinde tanımlandı (95).

3.3 İstatiksel Analiz

İstatiksel analizler SPSS 23.0 kullanılarak yapıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) olarak verildi, sayısal değişkenler için ortalama (ort), standart sapma (ss) medyan (ortanca), minimum (min), maksimum (maks) değerleri ile verilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin normal dağılıma uygunluğu One-Sample Kolmogrov Smirnow testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermediği belirlenen değişkenler arasında karşılaştırmalı analizler ikili gruplar arasında Wilcoxon testi ile üç ve üzerindeki gruplar arasındaki karşılaştırmalar Kruskal-Wallis varyans analizi ile yapıldı. İkili karşılaştırmalarda Dunn- Benforroni testi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya MN grubundan 10 kişi (%15,9), MPGN grubundan 9 kişi (%14,3), IgAN grubundan 8 kişi (%12,7), FSGS grubundan 7 kişi (%11,1), kresentik GN grubundan 5 kişi (%7,9), hipertansif nefroskleroz grubundan 14 kişi (%22,2) ve diğer grubundan (diyabetik böbrek hastalığı, renal amiloidoz, MDH, malignite ilişkili GN, kronisite) 10 kişi (%15,9) olmak üzere toplam 63 kişi katıldı. Böbrek biyopsi raporlarında ek olarak MN grubundan 1 kişide hipertansif nefroskleroz, IgAN grubundan 1 kişide hipertansif nefroskleroz ve 1 kişide hem hipertansif nefroskleroz hem postenfeksiyöz GN, FSGS grubundan 3 kişide hipertansif nefroskleroz, MPGN grubundan 2 kişide hipertansif nefroskleroz, hipertansif nefroskleroz grubundan ise 4 kişide diyabetik nefropati bulgusu mevcuttu. MN vakalarından 1 kişi HBV enfeksiyonuna sekonder, MPGN vakalarından 7 kişi enfeksiyona sekonder, FSGS vakalarından 1 kişi VUR'a sekonder, kresentik GN vakalarından 4 kişi pauci-immün nekrotizan GN'ye ve 1 kişi anti-GBM hastalığına sekonder GN değerlendirildi. Tüm hastaların %41,3'ü primer GN, %58,7'si sekonder GN değerlendirildi. Sekonder formlar dışlanarak primer GN olan hastalar değerlendirildiğinde MN grubundan 9 kişi (%34,6), IgAN grubundan 8 kişi (%30,8), FSGS grubundan 6 kişi (%23,1), MPGN grubundan 2 kişi (%7,7) ve diğer grubundan MDH olan 1 kişi (%3,8) olmak üzere toplam 26 hasta saptandı. Primer GN'ler arasında en sık tanı MN saptandı, bunu sırasıyla IgAN ve FSGS izledi. Sekonder GN grubunda en sık saptanan tanı %37,8 oranı ile hipertansif nefrosklerozdu. Hipertansif nefrosklerozu %18,9 oranı ile postenfeksiyöz GN ve %13,5 oranı ile kresentik GN izledi. Böbrek biyopsisinde izole diyabetik nefropati görülen 1 kişi (%2,7) mevcuttu. Hipertansif nefroskleroz grubuna dahil edilen böbrek biyopsisinde diyabetik nefropatisi de mevcut olan hastalar da göz önüne alındığında sekonder GN'ler arasında diyabetik nefropatisi olan 5 kişi (%13,5) saptandı. Amiloidoz 3 hastada (%8,1) mevcuttu. Primer MN grubundan 6 hastanın (%66,7) anti-PLA2R antikoru pozitif. Kresentik GN grubundan 3 hastanın (%60) MPO-ANCA, 1 hastanın (%20) anti-GBM antikoru pozitif. Hipertansif nefropati grubundan 1 ve FSGS grubundan 1 kişinin (VUR'a sekonder FSGS değerlendirilen hasta) böbrek nakil hikayesi mevcuttu. Primer FSGS değerlendirilen 1 kişinin böbrek biyopsi yapılma esnasında 10 haftalık gebeliği mevcuttu.

Tüm hastaların %66,7'si (42 kişi) erkek, %33,3'ü (21 kişi) kadındı. Tüm hastaların %81'inin medeni hali evli, %9,5'i bekar ve %9,5'i dul bulundu. Tüm hastaların %38,1'i ilkokul mezunu, %30,2'si lise mezunu, %11,1'i okuma yazma bilmiyor, %11,1'i ortaokul mezunu ve %9,5'i üniversite mezunu saptandı. Tüm hastaların %71,4'ü şehirde, %28,6'sı kırsalda yaşamaktaydı. Tüm hastaların %60,3'ünde hipertansiyon ve %15,9'unda DM hikayesi mevcuttu. Tüm hastaların %46'sı hiç sigara kullanmamış, %38,1'i kullanıp bırakmış ve %15,9'u aktif sigara kullanıyordu (Tablo 1).

Ek (komorbid) hastalıklar açısından bakıldığında 38 hastada hipertansiyon, 10 hastada DM, 5 hastada koroner arter hastalığı, 3 hastada astım, 3 hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 3 hastada hipotiroidi, 3 hastada nefrolitiazis, 2 hastada geçmiş serebrovasküler olay, 2 hastada pulmoner tromboemboli, 2 hastada derin ven trombozu, 1 hastada trombotik trombositopenik purpura, 1 hastada HELLP sendromu, 1 hastada ankirozan spondilit, 1 hastada Henoch Schönlein purpurası, 1 hastada idiopatik trombositopenik purpura, 1 hastada VUR, 1 hastada interstisyel akciğer hastalığı, 1 hastada aktif HBV enfeksiyonu, 1 hastada geçirilmiş HCV enfeksiyonu, 1 hastada periferik arter hastalığı hikayesi mevcuttu (Tablo 2).

Tüm hastaların yaş ortalaması $50,4 \pm 17$ bulundu. Tüm hastaların ortalama VKİ $27,9 \pm 5,0$ kg/m^2 saptandı. Tüm hastaların %76,2'sinin başvuru anındaki fizik muayenelerinde hipertansiyon mevcuttu. Ortalama sistolik kan basıncı 133 ± 22 mmHg, diyastolik kan basıncı 83 ± 13 mmHg saptandı. Hastaların başvuru anında %55,6'sında nefrotik düzeyde proteinüri, %42,9'unda nefrotik sendrom mevcuttu. Hastaların ortalama proteinüri miktarı $7,7 \pm 9,1$ g/gün, ortalama serum albumin değeri $30,5 \pm 7,7$ g/L ve ortalama serum LDL-K düzeyi 178 ± 111 mg/dL saptandı. Tüm hastaların ortalama serum kreatinin düzeyi $1,8 \pm 1,5$ mg/dL, ortalama tGFH değeri $64,1 \pm 40,3$ mL/dk/1,73 m^2 ve ortalama kreatinin klirens değeri $78,0 \pm 55,4$ mL/dk tespit edildi (Tablo 3 ve 4).

Primer GN değerlendirilen hastaların %53,8'i erkek, %46,2'si kadındı, bu vakaların ortanca yaşı 43,5 (min:21, maks:77) ve ortanca VKİ $27,9$ kg/m^2 (min:20,1, maks:38,7) saptandı, %34,6'sında hipertansiyon, %3,8'inde DM hikayesi mevcuttu.

Tablo 1. Tüm hastaların gruplara göre demografik özelliklerinin dağılımı

Demografik Veriler		MN ¹ (n/%)	FSGS ² (n/%)	IgAN ³ (n/%)	MPGN ⁴ (n/%)	Kresentik GN ⁵ (n/%)	Hipertansif Nefroskleroz ⁶ (n/%)	Diğer ⁷ (n/%)	Toplam (n/%)	p	Post- hoc analiz
Cinsiyet	Kadın	5/50,0	6/85,7	0/0,0	5/55,6	0/0,0	2/14,3	3/30,0	21/33,3	0,002	p ₂₋₆
	Erkek	5/50,0	1/14,3	8/100,0	4/44,4	5/100,0	12/85,7	7/70,0	42/66,7		
Medeni Hal	Evli	8/80,0	6/85,7	6/75,0	5/55,6	4/80,0	13/92,9	9/90,0	51/81,0	0,058	
	Bekar	1/10,0	0/0,0	2/25,0	0/0,0	1/20,0	1/7,1	1/10,0	6/9,5		
	Dul	1/10,0	1/14,3	0/0,0	4/44,4	0/0,0	0/0,0	0/0,0	6/9,5		
Yerleşim Yeri	Kırsal	0/0,0	3/42,9	1/12,5	3/33,3	1/20,0	6/42,9	4/40,0	18/28,6	0,236	
	Şehir	10/100,0	4/57,1	7/87,5	6/66,7	4/80,0	8/57,1	6/60,0	45/71,4		
Eğitim Durumu	Okuma yazma bilmiyor	1/10,0	1/14,3	0/0,0	4/44,4	0/0,0	0/0,0	1/10,0	7/11,1	0,102	
	İlkokul mezunu	5/50,0	1/14,3	1/12,5	3/33,3	2/40,0	7/50,0	5/50,0	24/38,1		
	Ortaokul Mezunu	1/10,0	2/28,6	1/12,5	0/0,0	1/20,0	0/0,0	2/20,0	7/11,1		
	Lise mezunu	3/30,0	2/28,6	3/37,5	2/22,2	2/40,0	6/42,9	1/10,0	19/30,2		
	Üniversite mezunu	0/0,0	1/14,3	3/37,5	0/0,0	0/0,0	1/7,1	1/10,0	6/9,5		
Diyabetes Mellitus Hikayesi	Yok	9/90,0	7/100,0	8/100,0	9/100,0	5/100,0	8/57,1	7/70,0	53/84,1	0,021	
	Var	1/10,0	0/0,0	0/0,0	0/0,0	0/0,0	6/42,9	3/30,0	10/15,9		
Hipertansiyon Hikayesi	Yok	5/50,0	6/85,7	6/75,0	3/33,3	2/40,0	1/7,1	2/20,0	25/39,7	0,005	p ₂₋₆ p ₃₋₆
	Var	5/50,0	1/14,3	2/25,0	6/66,7	3/60,0	13/92,9	8/80,0	38/60,3		
Sigara Kullanım Durumu	Hiç kullanmadı	5/50,0	6/85,7	3/37,5	5/55,6	2/40,0	5/35,7	3/30,0	29/46,0	0,656	
	Aktif kullanmakta	3/30,0	0/0,0	1/12,5	1/11,1	1/20,0	2/14,3	2/20,0	10/15,9		
	Kullandı bıraktı	2/20,0	1/14,3	4/50,0	3/33,3	2/40,0	7/50,0	5/50,0	24/38,1		

Tablo 2. Tüm hastaların bilinen ek (komorbid) hastalık durumları/hikayeleri

	MN (n=10)	FSGS (n=7)	IgAN (n=8)	MPGN (n=9)	Kresentik GN (n=5)	Hipertansif Nefroskleroz (n=14)	Diğerleri (n=10)	Toplam (n=63)
Hipertansiyon	5	1	2	6	3	13	8	38
DM	1					6	3	10
KAH					2	1	2	5
SVO				1		1		2
TTP		1						1
HELLP sendromu							1	1
AS					1			1
HSP			1					1
ITP				1				1
VUR		1						1
Solid organ malignitesi				1		1	1	3
Astım				2			1	3
KOAH					1		2	3
İnterstisyel akciğer hastalığı							1	1
PTE		1					1	2
Hipotiroidi		1		1		1		3
Aktif HBV enfeksiyonu	1							1
Geçirilmiş HCV enfeksiyonu						1		1
DVT		1			1			2
PAH							1	1
Nefrolitiazis	1			1		1		3
Toplam	8	6	3	13	8	25	21	84
DM: Diyabetes mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay, TTP: Trombotik trombositopenik purpura, AS: Ankilozan spondilit, HSP: Henoch Schönlein purpurası, ITP: İdiyopatik trombositopenik purpura, VUR: Vezikoüreteral reflü, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, PTE: Pulmoner tromboemboli, HBV: Hepatit B virüsü, HCV: Hepatit C virüsü, DVT: Derin ven trombozu, PAH: Periferik arter hastalığı								

Primer GN değerlendirilen hastaların, %73'ünün başvuru anındaki fizik muayenelerinde hipertansiyon mevcuttu; ortalanca sistolik kan basıncı 122,5 mmHg (min:100, maks:210), diyastolik kan basıncı 80 mmHg (min:60, maks:110) saptandı. Hastaların başvuru anında %57,6'sında nefrotik sendrom mevcuttu, ortalanca proteinüri miktarı 6,69 g/gün (min:0,87, maks:42,39), serum albumin değeri 26,5 g/L (min:15,0, maks:43,8) ve serum LDL-K düzeyi 201 mg/dL (min:65, maks:649) bulundu. Hastaların ortalanca serum kreatinin düzeyi 0,83 mg/dL (min:0,4, maks:3,69), tGFH değeri 97 mL/dk/1,73 m² (min:18, maks:148) ve kreatinin klirens değeri 111,6 mL/dk (min:26,6, maks:263,8) tespit edildi.

Tablo 3. Tüm hastaların gruplara göre başvuru anındaki yaş, VKİ, kan basıncı ve laboratuvar bulgularının dağılımı

	MN¹	FSGS²	IgAN³	MPGN⁴	Kresentik GN⁵	Hipertansif Nefroskleroz⁶	Diğer⁷	Toplam	p	Post-hoc analiz
	Med (min-maks)	Med (min-maks)	Med (min-maks)	Med (min-maks)	Med (min-maks)	Med (min-maks)	Med (min-maks)	Ort±SS (min-maks)		
Yaş (yıl)	49 (34-74)	40 (21-63)	36 (22-64)	67 (29-77)	63 (20-79)	54 (30-73)	57 (29-77)	50,4±17 (20-79)	0,108	-
VKİ (kg/m²)	23,8 (20,6-38,7)	28,5 (22,5-30,7)	28,1 (20,1-35,0)	29,9 (23,3-38,1)	26,8 (20,2-27,4)	28,3 (18,1-35,6)	29,5 (16,7-39,7)	27,9±5,0 (16,7-39,7)	0,092	-
Proteinüri (g/gün)	6,86 (2,67-14,70)	6,35 (0,33-16,62)	2,91 (0,87-28,37)	5,27 (0,53-37,59)	2,57 (0,97-5,76)	3,19 (0,08-11,79)	7,97 (0,83-42,39)	7,7±9,1 (0,08-42,3)	0,218	-
Serum albumin (g/L)	24,0 (19,8-31,9)	26,4 (18,0-39,3)	38,1 (15,1-43,8)	29,3 (16,3-45,2)	31,9 (26,6-34,6)	34,4 (24,6-46,3)	31,5 (15,0-38,1)	30,5±7,7 (15,0-46,3)	0,047	p ₁₋₆ =0,023
Serum kreatinin (mg/dL)	0,69 (0,46-2,00)	0,70 (0,48-1,44)	1,24 (0,55-3,69)	1,46 (0,43-4,63)	4,42 (1,25-6,04)	1,80 (0,87-7,92)	1,69 (0,85-4,33)	1,8±1,5 (0,43-7,92)	0,001	p ₁₋₆ =0,013 p ₁₋₅ =0,009 p ₂₋₆ =0,046 p ₂₋₅ =0,020
tGFH (mL/dk/1,73 m²)	105,4 (38,0-128,0)	96,0 (49,0-137,0)	74,5 (18,0-148,0)	50,1 (9,0-136,0)	13,4 (8,0-82,0)	37,0 (8,0-97,0)	38,5 (16,0-112,0)	64,1±40,3 (8,0-148,0)	0,002	p ₁₋₅ =0,024 p ₂₋₅ =0,043 p ₁₋₆ =0,027
Kreatinin klirensi (mL/dk)	122,2 (26,6-168,1)	94,7 (47,6-162,9)	117,5 (36,5-263,8)	82,9 (6,1-203,4)	24,9 (1,5-88,5)	42,4 (10,7-110,7)	46,8 (14,7-177,4)	78,0±55,4 (1,5-263,8)	0,004	-
Serum LDL-K (mg/dL)	232 (116-286)	259 (106-649)	133 (65-318)	183 (73-433)	121 (103-191)	107 (35-188)	158 (36-418)	178±111 (35-649)	0,013	p ₁₋₆ =0,025
Sistolik kan basıncı (mmHg)	133 (110-210)	117 (100-150)	132 (110-150)	130 (100-160)	130 (120-140)	140 (100-200)	120 (90-160)	133±22 (90-210)	0,162	-
Diastolik kan basıncı (mmHg)	89 (70-110)	71 (60-100)	85 (80-100)	85 (70-100)	70 (70-90)	90 (60-120)	70 (60-100)	83±13 (60-120)	0,027	-

Tablo 4. Tüm hastaların gruplara göre başvuru anındaki klinik durumları

		MN (n/%)	FSGS (n/%)	IgAN (n/%)	MPGN (n/%)	Kresentik GN (n/%)	Hipertansif Nefroskleroz (n/%)	Diğer (n/%)	Toplam (n/%)	p
Hipertansiyon (≥130/80)	Yok	1/10,0	4/57,1	0/0,0	1/11,1	2/40,0	2/14,3	5/50,0	15/23,8	0,031
	Var	9/90,0	3/42,9	8/100,0	8/88,9	3/60,0	12/85,7	5/50,0	48/76,2	
Nefrotik sendrom	Yok	3/30,0	3/42,9	6/75,0	4/44,4	3/60,0	12/85,7	5/50,0	36/57,1	0,120
	Var	7/70,0	4/57,1	2/25,0	5/55,6	2/40,0	2/14,3	5/50,0	27/42,9	
Nefrotik düzeyde proteinüri	Yok	2/20,0	2/28,6	5/62,5	4/44,4	3/60,0	8/57,1	4/40,0	28/44,4	0,461
	Var	8/80,0	5/71,4	3/37,5	5/55,6	2/40,0	6/42,9	6/60,0	35/55,6	

Tüm hastaların yapılan renal biyopsisinde %85,5’inde ışık mikroskobu ile değerlendirmede nefroskleroz bulgusu tespit edildi (Tablo 5).

Tablo 5. Tüm hastaların gruplara göre renal biyopsi raporlarındaki nefroskleroz durumları

		MN ¹ (n/%)	FSGS ² (n/%)	IgAN ³ (n/%)	MPGN ⁴ (n/%)	Kresentik GN ⁵ (n/%)	Hipertansif Nefroskleroz ⁶ (n/%)	Diğer (n/%)	Toplam (n/%)	p
Nefroskleroz bulgusu	Yok	2/20,0	1/14,3	1/12,5	2/22,2	0/00,0	1/7,1	2/20,0	9/14,5	0,897
	Var	8/80,0	6/85,7	7/87,5	7/77,8	4/100,0	13/92,9	8/80,0	53/85,5	

Tüm hastaların ortalama takip süreleri 207±167 gün olup %49,2’sinin takip dışı ve %50,8’inin en az 6 ay takibe devam ettiği saptandı. Hastaların %87,3’ü en az bir adet antihipertansif tedavi, %50,8’i RAS blokajı tedavisi aldı ve %65,1’i en az bir adet immünsupresif ajan kullandı (Tablo 6). Takibe devam eden hastaların mevcut son vizitlerindeki fizik muayenelerinde %85,7’sinde hipertansiyon mevcuttu, ortalama sistolik kan basınçları 133±19 mmHg’yen, ortalama diyastolik kan basınçları 83±10 mmHg’ydi. Takibe devam eden hastaların mevcut son vizitlerindeki 24 saatlik idrarda ortalama kreatinin klirens değerleri 77,1±47,7 mL/dk, proteinüri miktarı 2,3±3,0 g/gündü. Ortalama serum kreatinin düzeyleri 2,0±2,2 mg/dL, tGFH değerleri 67±40 mL/dk/1,73 m², serum albumin değerleri 37,5±7,4 g/L, serum LDL-K düzeyleri 111±45 mg/dL tespit edildi.

Tablo 6. Tüm hastaların antihipertansif veya immünsupresif tedavi alma durumu

		MN (n/%)	FSGS (n/%)	IgAN (n/%)	MPGN (n/%)	Kresentik GN (n/%)	Hipertansif Nefroskleroz (n/%)	Diğer (n/%)	Toplam (n/%)
İmmünsupresif tedavi	Yok	2/20,0	0/0,0	2/25,0	1/11,1	0/00,0	11/78,6	6/60,0	22/34,9
	Var	8/80,0	7/100,0	6/75,0	8/88,9	5/100,0	3/21,4*	4/40,0	41/65,1
Antihipertansif tedavi	Yok	0/0,0	2/28,6	2/25,0	0/0,0	2/40,0	2/14,3	0/0,0	8/12,7
	Var	10/100,0	5/71,4	6/75,0	9/100,0	3/60,0	12/85,7	10/100,0	55/87,3
RAS blokajı tedavisi	Yok	2/20,0	4/57,1	4/50,0	5/55,6	4/80,0	5/35,7	7/70,0	31/49,2
	Var	8/80,0	3/42,9	4/50,0	4/44,4	1/20,0	9/64,3	3/30,0	32/50,8
*Biyopsi sonucu hipertansif nefropati olan hastalardan birinin renal nakil hikayesi ve ikisinin renal biyopsisinde akut interstisyel nefrit bulgusu olduğu için bu hastalar immünsupresif tedavi almıştır.									

Hastalar tedavi yanıtı açısından değerlendirildiğinde; tüm hastaların %49,2'si takip dışı, %15,9'unda tGFH'de %25'ten az azalma, %12,7'sinde tam remisyon, %7,9'unda kısmi remisyon, %7,9'unda tGFH'de %25'ten fazla azalma ve %6,3'ünde SDBH saptandı. Hastaların %7,9'unun takibin ilk 6 ayında ve %1,6'sının ≥ 6 ay takip sonrasında öldüğü görüldü (Tablo 7).

Tablo 7. Gruplar arası takibe devam etme, ölüm durumu ve tedavi yanıtları

		MN (n/%)	FSGS (n/%)	IgAN (n/%)	MPGN (n/%)	Kresentik GN (n/%)	Hipertansif Nefroskleroz** (n/%)	Diğer (n/%)	Toplam (n/%)
Takibe devamlılık (≥ 6 ay)	Takibi bıraktı	3/30,0	1/14,3	4/50,0	7/77,8	5/100,0	7/50,0	4/40,0	31/49,2
	Takibe devam etti	7/70,0	6/85,7	4/50,0	2/22,2	0/0,0	7/50,0	6/60,0	32/50,8
Tedavi yanıtı*	Tam remisyon	2/20,0	3/42,8	1/12,5	1/11,1	0/0,0	0/0,0	1/10,0	8/12,7
	Kısmi remisyon	2/20,0	1/14,3	2/25,0	0/0,0	0/0,0	0/0,0	0/0,0	5/7,9
	tGFH'de %25'ten az azalma	2/20,0	1/14,3	0/0,0	1/11,1	0/0,0	3/21,4	3/30,0	10/15,9
	tGFH'de %25'ten fazla azalma	1/10,0	1/14,3	1/12,5	0/0,0	0/0,0	2/14,3	0/0,0	5/7,9
	Son dönem böbrek hastalığı (tGFH<15 mL/dk/1,73 m²)	0/0,0	0/0,0	0/0,0	0/0,0	0/0,0	2/14,3	2/20,0	4/6,3
Ölüm	Takibin ilk 6 ayında	0/0,0	0/0,0	0/0,0	2/22,2	3/60,0	0/0,0	0/0,0	5/7,9
	≥ 6 ay takip sonrasında	0/0,0	0/0,0	0/0,0	0/0,0	0/0,0	0/0,0	1/10,0	1/1,6
*Takibe ≥ 6 ay devam eden hastalar tedavi yanıtı açısından değerlendirilmiştir.									
**Hipertansif nefroskleroz vakalarından 1 hastanın kas kitlesi fazla olduğu için tGFH'si kreatinin klirensi ile konfirme edilmesi gerekmiştir. Hastanın tGFH 12 mL/dk/1,73 m ² olmasına rağmen eş zamanlı kreatinin klirensi 24 mL/dk saptandığı için hasta SDBH değerlendirilmemiş, ilk vizit kreatinin klirensi de göz önünde bulundurularak hasta tGFH'de %25'ten fazla azalma olan gruba dahil edilmiştir.									

Gruplar arası post-hoc analizinde cinsiyet açısından hipertansif glomerüloskleroz ve FSGS arasında anlamlı farklılık saptandı. Hipertansif glomerüloskleroz tanısı alan hastaların %85,7'si erkek cinsiyet olup, FSGS tanısı alan hastaların %85,7'si kadın cinsiyet olarak saptandı. Ayrıca hipertansiyon hikayesine bakıldığında hipertansif nefroskleroz ile FSGS ve IgAN arasında anlamlı farklılık saptandı. FSGS hastalarında hipertansiyon hikayesi %14,3, IgAN hastalarında %25 olup hipertansif nefroskleroz hastalarında bu oran %92,9'du. Gruplar arası analizde yaş, VKİ, yerleşim yeri, medeni hal, eğitim durumu, DM hikayesi, sigara kullanım durumu, biyopside nefroskleroz bulgusu arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 1 ve 3).

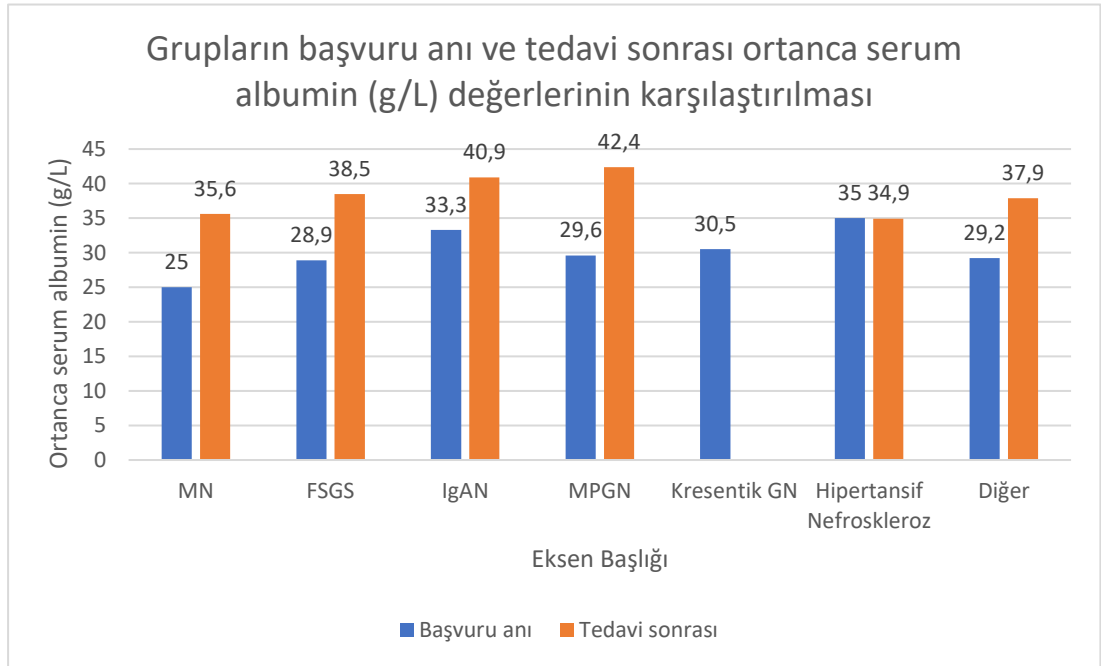
Gruplar arası post-hoc analiziyle hastaların başvuru anındaki tansiyon ve laboratuvar verilerine bakıldığında serum albumin, serum LDL-K, serum kreatinin, tGFH arasında anlamlı farklılık saptandı. Serum albumin ve LDL-K açısından MN ve hipertansif glomerüloskleroz arasında anlamlı farklılık mevcuttu. Hipertansif nefrosklerozda serum albumin ortanca değeri 34,4 g/L olup, MN'de bu değer 24,0 g/L saptandı. Hipertansif nefrosklerozda LDL-K ortanca düzeyi 107 mg/dL saptanırken, MN'de bu düzey 232 mg/dL saptandı. Serum kreatinin açısından değerlendirildiğinde hem MN hem de FSGS ile kresantik GN ve hipertansif nefroskleroz arasında anlamlı farklılık bulundu. Kresantik GN'de serum kreatinin ortancası 4,42 mg/dL, hipertansif nefrosklerozda 1,8 mg/dL olup, MN'de 0,69 mg/dL ve FSGS'de 0,7 mg/dL saptandı. Hasta grupları tGFH açısından değerlendirildiğinde kresantik GN ile MN ve FSGS arasında, hipertansif nefropatiyle MN arasında anlamlı farklılık saptandı. Kresantik GN grubunda tGFH ortancası 13,4 mL/dk/1,73 m², hipertansif nefropatide 37,0 mL/dk/1,73 m², MN'de 105,4 mL/dk/1,73 m² ve FSGS'de 96,0 mL/dk/1,73 m² saptandı. Gruplar arası post-hoc analizinde başvuru anında hipertansiyon varlığı, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, 24 saatlik idrarda protein atılımı, kreatinin klirensi, nefrotik düzeyde proteinüri varlığı, nefrotik sendrom arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 3).

Gruplar arası post-hoc analizinde takibe en az 6 ay devam eden hastaların tedavi yanıtları değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların son vizitlerinde yapılan fizik muayenelerinde hipertansiyon saptanması durumu ve sistolik veya diyastolik kan basınçları arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

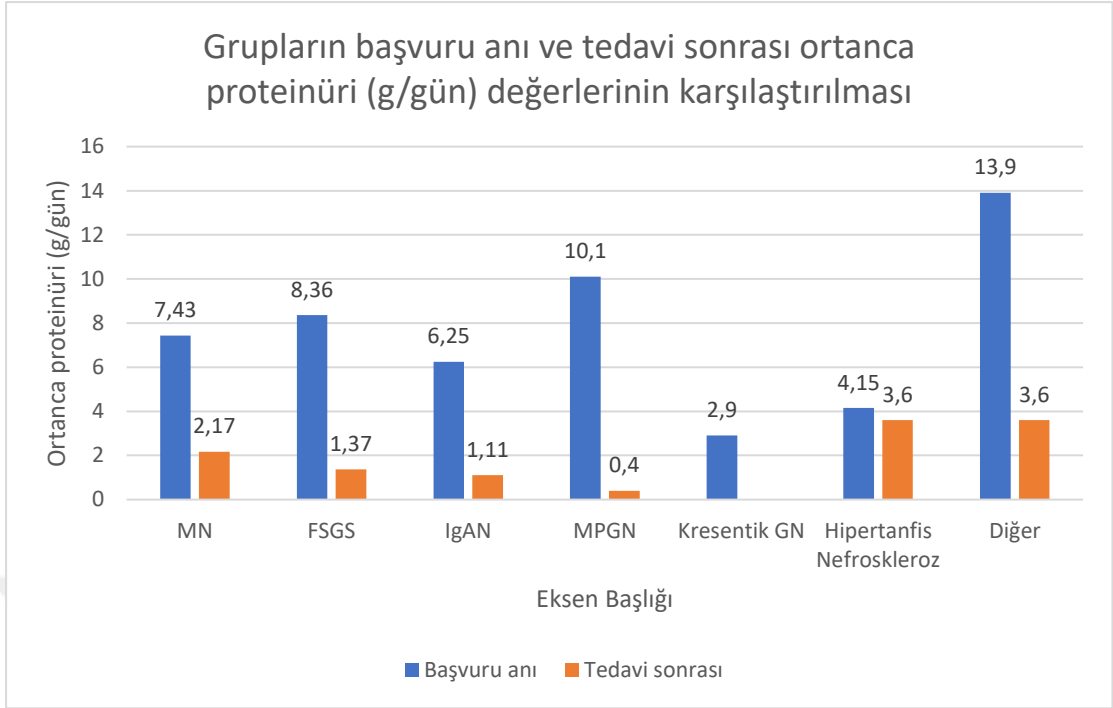
Hastaların takiplerine devam etme durumları arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 7).

Membranöz nefropati grubunun verileri zamansal değişime göre değerlendirildiğinde son vizitlerinde mevcut serum albumin düzeylerinde başvuru anındaki serum albumin düzeyleriyle karşılaştırıldığında anlamlı artış olduğu görüldü. Hastaların 24 saatlik idrarda protein atılımları incelendiğinde son vizitlerindeki proteinüri miktarının başvuru anına göre anlamlı derecede azaldığı saptandı (Şekil 1 ve 2).

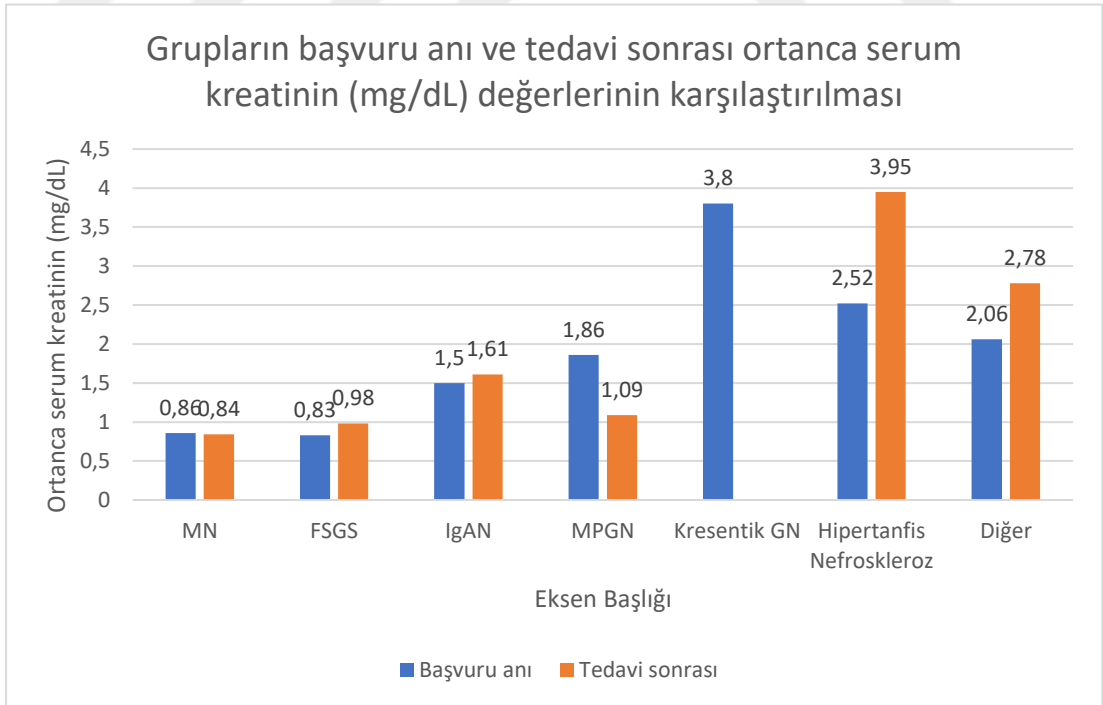
Fokal segmental glomerüloskleroz grubunun verileri zamansal değişime göre değerlendirildiğinde son vizitlerinde mevcut serum kreatinin ve serum albumin düzeylerinde başvuru anındaki serum kreatinin ve serum albumin düzeyleriyle karşılaştırıldığında anlamlı artış olduğu görüldü (Şekil 1 ve 3). Hastaların 24 saatlik idrarda protein atılımları, kreatinin klirensi ve tGFH'si değerlendirildiğindeyse son vizitteki değerlerde başvuru anına göre anlamlı azalma olduğu görüldü. Diğer gruplar ile zamansal değişim açısından yapılan istatistiklerde anlamlı farklılık bulunmadı (Şekil 2 ve 4).



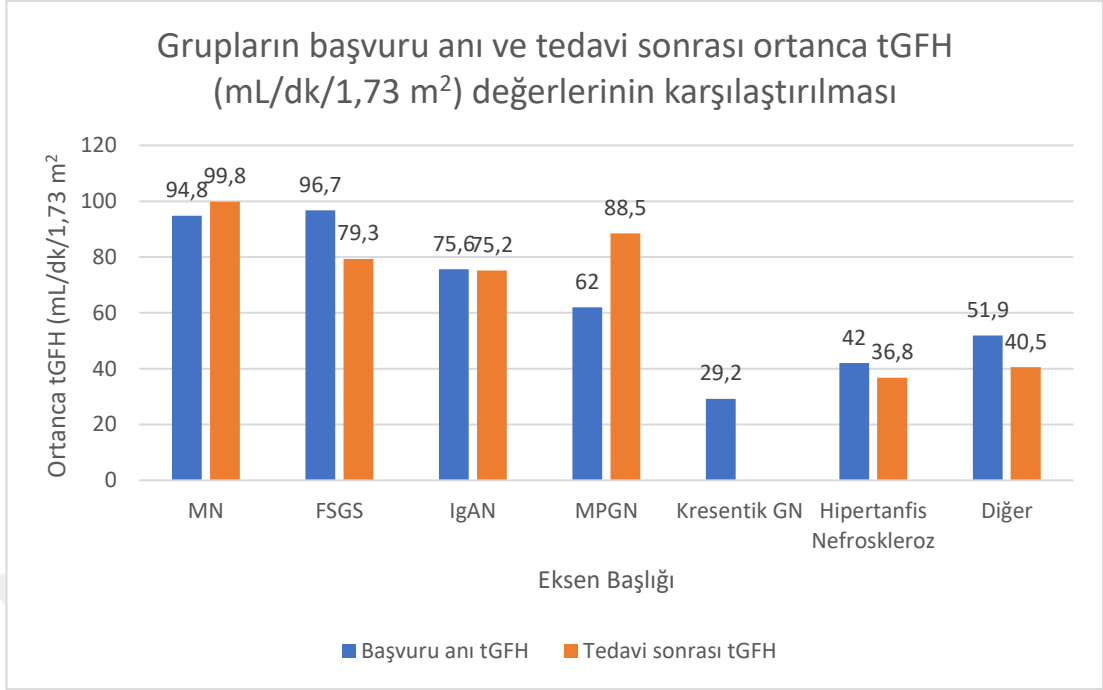
Şekil 1. Grupların başvuru anı ve tedavi sonrası ortanca serum albumin (g/L) değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 2. Grupların başvuru anı ve tedavi sonrası ortalama proteinüri (g/gün) değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 3. Grupların başvuru anı ve tedavi sonrası ortalama serum kreatinin (mg/dL) değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 4. Grupların başvuru anı ve tedavi sonrası ortalanca tGFH (mL/dk/1,73 m²) değerlerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların %66,7'si erkek, %33,3'ü kadın, yaş ortalaması $50,4 \pm 17$ ve ortalama VKİ $27,9 \pm 5,0$ kg/m² saptandı. Çalışmamıza dahil edilen primer GN hastalarının demografik özellikleri incelendiğinde %53,8'i erkek, %46,2'si kadın ve ortalanca biyopsi yaşı 43,5 (min:21, maks:77) olarak saptandı. Örneklemimizde erkek cinsiyet baskınlığı mevcuttu. Primer GN hastalarının ortalanca VKİ'leri ise $27,9$ kg/m² (min:20,1, maks:38,7) bulundu. Hastaların ortalanca sistolik kan basıncı 122,5 mmHg (min:100, maks:210) ve ortalanca diyastolik kan basıncı 80 mmHg (min:60, maks:110) saptandı. Hastaların %57,6'sında başvuru sırasında nefrotik sendrom mevcuttu ve bu hastalara en sık konulan tanı %25,9 oranı ile MN saptandı. Hastaların %41,3'ü primer GN değerlendirildi. Çalışmamızda en sık primer GN %34,6 oranı ile MN saptandı. Bunu sıklık sırasına göre %30,8 oranı ile IgAN, %23,1 oranı ile FSGS izlemekteydi. MDH ise %3,8 oranı ile en az saptanan primer GN oldu. Primer GN tespit edilen hastalarımızın laboratuvar verileri incelendiğinde ise ortalanca proteinüri miktarı 6,69 g/gün (min:0,87, maks:42,39), serum albumin değeri 26,5 g/L (min:15,0, maks:43,8), serum LDL-K düzeyi 201 mg/dL (min:65, maks:649), serum kreatinin düzeyi 0,83 mg/dL (min:0,43, maks:3,69) ve tGFH değeri 97 mL/dk/1,73 m² saptandı.

TND Glomerüler Hastalıklar Çalışma Grubu'nun Mayıs 2009 ve Temmuz 2012 arasında, 1994-2012 yılları arasında böbrek biyopsisi yapılarak primer GN tanısı konulan 1274 hastanın 25 merkezden elde edilen verileri ile yaptığı çalışmada hastaların demografik ve klinik özellikleri incelenmiştir. Çalışmada hastaların %55'i erkek, %45'i kadın ve ortalama yaş $40,8 \pm 14,6$ bulundu. Hastaların %57,8'inde nefrotik sendrom mevcuttu. Biyopsi serisinde en sık primer GN %28,8 oranı ile MN bulundu. Bu tanıyı %19,3 oranı ile FSGS ve %17,2 oranı ile IgAN izledi. Hastaların ortalanca proteinüri miktarı $2,171 \pm 2,972$ mg/gün, serum albumin değeri $3,2 \pm 0,9$ g/dL, LDL-K düzeyi 161 ± 79 mg/dL, serum kreatinin düzeyi $1,35 \pm 1,21$ mg/dL ve tGFH değeri $84,4 \pm 48,7$ mL/dk/1,73 m² saptandı (96).

TND Glomerüler Hastalıklar Çalışma Grubu'nun Mayıs 2009 ve Mayıs 2019 yılları arasında 47 merkezden elde edilen, 1994 ve 2019 yılları arasında yapılan

böbrek biyopsisi sonucunda primer GN tanısı konulan 4399 hastanın veri tabanı kayıtları ile yaptığı çalışmada hastaların %56,3'ü erkek, %43,6'sı kadın ve ortalama biyopsi yaşı $41,5 \pm 14,9$ bulundu. Hastaların VKİ ortalaması ise $27,3 \pm 9,7$ kg/m^2 bulundu. Hastaların ortalama sistolik kan basıncı 130 ± 20 ve ortalama diyastolik kan basıncı 81 ± 12 saptandı. Ayrıca en sık böbrek biyopsisi yapılma sebebi %51,7 oranı ile nefrotik sendromdu. Böbrek biyopsisi sonucu en sık tanı konulan hastalık %25,7 oranı ile IgAN saptandı. Bu tanıyı %25,6 oranı ile MN ve %21,9 oranı ile FSGS izlemekteydi. Hastaların laboratuvar verileri incelendiğinde; ortalama proteinüri miktarı 3,30 g/gün (min:1,46, maks:6,30), serum albumin değeri $3,2 \pm 0,9$ g/dL, LDL-K düzeyi 163 ± 85 mg/dL, serum kreatinin düzeyi 1,0 mg/dL (min:0,7, maks:1,6) ve tGFH değeri 82,9 mL/dk/1,73 m^2 (min:47,0, maks:113,0) saptandı (97).

TND Primer Glomerülopati Çalışma Grubu'nun (TSN-GOLD) 47 merkezden elde edilen, 1994-2019 yılları arasında yapılan böbrek biyopsisi sonucunda primer GN tanısı konulan 3858 hastanın veri tabanı kayıtları ile yaptığı çalışmada hastalar 2009 öncesi, 2009-2013, 2013-2017 ve 2017 sonrası şeklinde zaman periyodlarına dağıtıldı. Tüm hastaların %56,4'ü erkek, %6,8'i ise 65 yaş üzeriydi. Toplam yaşlı hasta oranı zaman periyodları boyunca artış eğilimindeydi. Tüm zaman periyodlarında en sık böbrek biyopsisi yapılma sebebi nefrotik sendromdu (2017 sonrası periyodunda %51,6). Tüm kohortta en sık saptanan primer GN IgAN oldu, IgAN'nin görülme sıklığı zaman periyodları boyunca düzenli olarak arttı. Ayrıca IgAN'de %62,7 oranı ile erkek cinsiyet baskınlığı mevcuttu. MN ise 65 yaş üstü hastalarda en sık görülen primer GN oldu. Son zaman periyodunda ise FSGS en sık saptanan primer GN oldu. Aşırı kilolu hastaların sıklığında artış eğilimi saptandı. Ortalama VKİ 2017 sonrası periyodunda 28 saptandı (98).

Çalışmamız, TND Glomerüler Hastalıklar Çalışma Grubu'nun 2009-2012, 2009-2019 ve TSN-GOLD verileri ile karşılaştırıldığında tüm çalışmalarda benzer şekilde primer GN tanısı alan hastalarda erkek cinsiyet baskınlığı saptandı. Hastaların ortalama/ortanca biyopsi yaşları benzerdi. Çalışmamızda hastaların ortanca VKİ'leri TND 2009-2019 ve TSN-GOLD çalışmasının ortalama değerleriyle benzerdi. Hastaların başvuru anındaki ortalama/ortanca kan basınçları karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda TND 2009-2019 verilerine göre hastaların ortanca sistolik kan basınçları daha düşük saptandı, diyastolik kan basınçları arasında

ise anlamlı fark saptanmadı. Tüm çalışmalarda en sık böbrek biyopsisi yapılma nedeni nefrotik sendromdu. Ancak TND 2009-2012 çalışması ve bizim çalışmamızda nefrotik sendrom görülme oranı TND 2009-2019 ve TSN-GOLD 2017 sonrası verilerine göre daha yüksekti. TND verileri karşılaştırıldığında 2009-2012 verilerinde en sık saptanan primer GN MN, 2009-2019 verilerinde bir miktar azalarak en sık görülen ikinci primer GN oldu. IgAN'nin ise zaman içerisinde oranı artarak 2009-2019 verilerinde en sık saptanan primer GN olduğu görüldü. Her iki çalışmada görülme sıklığı açısından FSGS üçüncü sırada bulunmaktaydı. TSN-GOLD çalışmasında ise 2009 öncesi verilerinde MN en sık görülen primer GN saptandı. Ancak tüm kohortta en sık saptanan primer GN IgAN oldu. Bizim çalışmamızda ise MN diğer çalışmalara kıyasla daha yüksek bir oranda saptandı ve en sık saptanan primer GN'ydı. En sık ikinci primer GN ise IgAN saptandı ve IgAN oranı TND 2009-2019 ve TSN-GOLD verileri ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda bir miktar daha yüksek bulundu. Mevcut oranların bizim çalışmamızda daha yüksek bulunmasının bir sebebinin TND çalışmalarında kresentik GN'lerin (çalışmaların materyal ve metod kısmında kresentik GN'lerin içeriği belirtilmemiş) ve TSN-GOLD çalışmasında ANCA ilişkili kresentik GN'lerin primer GN kabul edilmesi olduğu düşünüldü. Bizim çalışmamızda kresentik GN'ler anti-GBM hastalığı ve pauci-immün GN saptanmış ve sekonder form olarak değerlendirilmiştir. TND 2009-2012, 2009-2019 çalışmaları ve bizim çalışmamızda FSGS sıklık açısından üçüncü sırada görülmekteydi. TSN-GOLD çalışmasında ise son periyotta FSGS en sık saptanan primer GN saptandı. Hastaların laboratuvar verileri incelendiğinde bizim çalışmamızda primer GN hastalarında saptanan ortanca proteinüri ve serum LDL-K düzeyi TND verilerine kıyasla daha yüksek, serum albumin değeri ise daha düşük bulundu. Bu durum bizim çalışmamızda nefrotik sendrom kliniğinin ve MN tanısının diğer çalışmalara kıyasla daha sık görülmesi ile ilişkilendirilebilir. Çalışmamızda TND verilerine kıyasla ortanca serum kreatinin düzeyi daha düşük ve tGFH değeri daha yüksek saptandı. Bu durum örneklem azlığımız ile ilişkilendirilebilir. Çalışmamız koronavirüs hastalığı 2019 pandemi sürecinde yapıldığı için merkezimizde yapılan böbrek biyopsisi sayısı negatif etkilenmiştir.

Keng Thye Woo ve arkadaşlarının, 1978-2018 yılları arasında Singapur'da 3289 böbrek biyopsi verisi ile verileri 4 dekada ayırarak yaptığı çalışmada 2008-

2018 yılları arasında (4. dekat) en sık saptanan primer GN %27 oranı ile IgAN saptandı. Ancak önceki dekatlar ile karşılaştırıldığında bu oran anlamlı düşüş eğilimindeydi. Bu tanıyı sıklık sırasına göre %25 oranı ile FSGS, %20 oranı ile MDH ve %15 oranı ile MN izlemekteydi. FSGS ve MN oranları bir önceki dekat ile karşılaştırıldığında anlamlı yükseliş eğilimindeydi. Ayrıca bu çalışmaya dahil olan hastaların minimum yaşı 15'ti (99). Woo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 4. dekatta primer GN tanısı alan hastaların %20'sinin MDH olması çalışmalarına dahil olan hastaların minimum yaşının 15 olması ile ilişkilendirilebilir. Bizim çalışmamıza dahil olan hastaların minimum yaşı ise 20'ydı. Her iki çalışma karşılaştırıldığında Woo ve arkadaşlarının çalışmasında en sık saptanan primer GN olan IgAN'nin görülme oranı bizim çalışmamız ve TND 2009-2019 verileriyle benzerdi. Ancak bizim en sık saptanan primer GN olan MN'nin oranı Woo ve arkadaşlarının çalışmasına kıyasla belirgin yüksek bulundu. Mevcut durumun ırksal farklılıklara sekonder olabileceği düşünüldü.

Maria Mesquita ve arkadaşlarının, Belçika'da Ocak 1991 ve Aralık 2006 arasında böbrek biyopsisi yapılan 326 yetişkin hasta ile gerçekleştirdiği tek merkezli, retrospektif çalışmada hastaların %57,8'i erkek ve %42,1'i kadın saptandı. Hastaların ortalama yaşı erkekler için $46,9 \pm 17,6$, kadınlar için $47,8 \pm 18,7$ saptandı. Nefrotik sendrom görülme oranı %40,9 saptandı. Hastaların %30,4'ü primer GN değerlendirildi. Primer GN hastalarına en sık %30,3 oranı ile FSGS tanısı konuldu. Bunu sıklık sırasına göre %21,2 oranı ile IgAN ve %19,1 oranı ile MDH ve %15,1 oranı ile MN izledi (100). Bizim çalışmamız ile kıyaslandığında her iki çalışmada da erkek cinsiyet baskınlığı mevcuttu. Bizim çalışmamızda hastaların ortanca yaşı daha düşük bulundu. Primer GN oranı bizim çalışmamızda çalışmaya sadece böbrek biyopsi patolojisi GN ile uyumlu hastalar alındığı için daha yüksekti. Mesquita ve arkadaşlarının çalışmasına GN dışı patolojiler de dahil edilmişti. Bizim çalışmamızda en sık saptanan GN olan MN, diğer çalışmada sıklık sırasına göre 4. sırada yer almaktaydı ve Mesquita ve arkadaşlarının çalışmasında görülme oranı belirgin daha düşük saptandı. Ayrıca bizim çalışmamızda en az görülen primer GN olan MDH diğer çalışmada sıklık sırasına göre 3. sırada yer almaktaydı ve görülme oranı bizim çalışmamıza kıyasla daha yüksek bulundu. Çalışmamızın Mesquita ve arkadaşlarının çalışmasına kıyasla yaş ortalamasının daha düşük olmasına rağmen MN görülme

oranının daha yüksek ve MDH görülme oranının daha düşük bulunması dikkat çekiciydi. FSGS görülme oranı diğer çalışmada daha yüksekti. Her iki çalışmada da sıklık sırasına göre 2. sırada yer alan IgAN'nin oranı ise bizim çalışmamızda daha yüksek bulundu. Mevcut durumun ön planda sosyokültürel ve genetik farklılıklara bağlı olabileceği düşünüldü.

Dev Jegatheesan ve arkadaşlarının, Avustralya'nın Queensland eyaletinde 2002-2011 yılları arasındaki sonucu primer veya sekonder GN olan tüm yetişkin böbrek biyopsilerinden elde edilen verilerle yaptığı retrospektif çalışmada nefrotik sendrom sebebiyle yapılan böbrek biyopsisi sonucunda en sık tanı konulan GN %21,4 oranı ile MN saptandı. İki çalışma karşılaştırıldığında nefrotik sendrom ile başvuran hastalarda en sık konulan tanı MN bulundu. Ayrıca Jegatheesan ve arkadaşlarının çalışmasında, yalnızca primer GN'ler göz önüne alındığında en sık saptanan primer GN %30,6 oranı ile IgAN'ydi. Bunu sırasıyla %22 oranı ile FSGS ve %15,7 oranı ile kresentik GN izlemekteydi. MN ise %13,9 oranı ile 4. sırada görülmekteydi (101). Jegatheesan ve arkadaşlarının çalışması ile bizim çalışmamız karşılaştırıldığında primer GN'ler arasında IgAN ve FSGS oranı benzer bulundu. Bizim çalışmamızda MN oranı daha yüksek saptandı. Jegatheesan ve arkadaşlarının çalışmasında ise kresentik nefropati oranı bizim çalışmamıza göre daha yüksekti. Bu durum Jegatheesan ve arkadaşlarının çalışmasında pauci-immün nekrotizan GN ve anti-GBM hastalığına sekonder kresentik GN'leri primer GN grubunda değerlendirmesi ile açıklanabilir. Bizim çalışmamızda bu formlar sekonder değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda hastaların %58,7'si sekonder GN değerlendirildi. Sekonder GN'ler arasında en sık saptanan tanı ise %37,8 oranı ile hipertansif nefrosklerozdu. Hipertansif nefrosklerozu %18,9 oranı ile postenfeksiyöz GN ve %13,5 oranı ile kresentik GN izledi. Hipertansif nefropati vakalarının %28,5'inin böbrek biyopsisinde diyabetik nefropati de mevcuttu. Böbrek biyopsisinde izole diyabetik nefropati görülen 1 kişi (%2,7) mevcuttu. Hipertansif nefroskleroz grubuna dahil edilen böbrek biyopsisinde diyabetik nefropatisi de mevcut olan hastalar da göz önüne alındığında sekonder GN'ler arasında diyabetik nefropati oranı %13,5 saptandı. Amiloidoz %8,1 oranında görüldü. Jegatheesan ve arkadaşlarının çalışmasında sekonder GN saptanma oranı %30,7 bulundu. Sekonder GN'ler

arasında en sık saptanan tanı %40,9 oranı ile diyabetik nefropatiydi. Bu tanıyı %33,8 oranı ile lupus nefriti ve %9 oranı ile amiloidoz izlemekteydi. Çalışmaya hipertansif nefroskleroz dahil edilmemişti (101). Jegatheesan ve arkadaşlarının çalışması ile bizim çalışmamız karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda diyabetik nefropati oranı düşük bulundu. Bu durum sosyokültürel özelliklere bağlı olabileceği düşünüldü. Her iki çalışmada amiloidoz oranı benzerdi. Bizim çalışmamızda lupus nefropatisi ise hiç saptanmadı. Mesquita ve arkadaşlarının çalışmasında ise böbrek biyopsisi yapılan tüm hastalarda hipertansif nefropati görülme oranı %10,4 saptandı. Bizim çalışmamızda bu oran %22,2 bulundu. Mevcut durum sosyokültürel ve genetik faktörlere sekonder değerlendirilebilir.

Çalışmamızda IgAN tanısı konulan hastaların ortalama biyopsi yaşı 36 (min:22, maks:64) ve %100'ü erkekti. Hastaların başvuru sırasında %100'ü hipertansifti, ortalama sistolik kan basıncı 132 mmHg ve ortalama diyastolik kan basıncı 85 mmHg'ydı. Hastaların %25'inin nefrotik sendrom ile başvurduğu, ortalama proteinüri miktarları 2,91 g/gün ve ortalama tGFH değerleri 74,5 mL/dk/1,73 m² saptandı. Hastaların %50'si RAS blokaj tedavisi ve %75'i immünsupresif tedavi aldı. Hastalar ortalama 177 gün takip edildi. Hastaların %12,5'inde tGFH'de %25'ten fazla düşüş görüldü, son dönem böbrek hastalığı saptanmadı. Rozita Mohd ve arkadaşlarının, 1986-2020 yılları arasında Malezya'da IgAN tanısı konulan 130 hasta ile yaptığı çalışmada hastaların ortalama biyopsi yaşı 38,0±14,0 ve %56,9'u kadın saptandı. Hastaların başvuru anında %64,6'sı hipertansifti, ortalama sistolik kan basınçları 137 mmHg, diyastolik kan basınçları ise 81 mmHg'ydı. Hastaların %26,9'u nefrotik sendrom ile başvurdu, ortalama proteinüri miktarı 2,4 g/gün, tGFH değeri 75,2 mL/dk/1,73 m² saptandı. Hastaların tüm takip süreleri boyunca %93,8'i RAS blokajı ve %64,6'sı herhangi bir immünsupresif tedavi aldı. Ortalama 7,5 yıllık klinik takipte hastaların %26,2'sinde tGFH %50'den fazla azaldı veya son dönem böbrek hastalığı gelişti (102). Mohd ve arkadaşlarının çalışması ile bizim çalışmamız arasındaki yaş ortalama/ortalama değeri uyumlu olmakla birlikte bizim çalışmamızda belirgin erkek cinsiyet baskınlığı mevcuttu. Ortalama/ortalama kan basınçları uyumlu olmasına rağmen başvuru anında hipertansiyon durumu oranının bizim çalışmamızda daha yüksek bulunmuş olması, tarafımızca hipertansiyon sınırının $\geq 130/80$ mmHg kabul edilirken Mohd ve arkadaşlarının çalışmasında bu sınırın $\geq 140/90$ mmHg

kabul edilmesi sebebiyle olduğu düşünöldü. Hastaların ortalama/ortanca proteinüri miktarı ve tGFH değeri benzerdi. Çalışmamızda RAS blokajı tedavisi oranının daha düşük olmasının sebebi ön planda IgAN hastalarının %50'sinin takibi bırakması ile ilişkilendirildi. Takip süremizin diğeri çalışmaya göre daha kısa olması sebebiyle tedavi sonucumuzda tGFH değeri içinde düşüşün daha az gözlemlendiğı ve son dönem böbrek hastalığı görülmediğı düşünöldü. Çalışmamız Koronavirüs 2019 pandemisi sırasında yapıldığı için kronik hastaların rutin kontrollerine gelme oranı azalmış ve bu nedenle takipten çıkan hasta oranımız artmıştır.

Çalışmamızda MN vakalarının ortanca biyopsi yaşı 49 (min:34, maks:74), VKİ 23,8 kg/m² (min:20,6, maks:38,7) hastaların %50'si erkekti. Hastaların %10'u sekonder MN değeriendirildi ve bu vaka hepatit B enfeksiyonuna sekonderdi. Tüm MN hastalarının %70'i nefrotik sendrom ile başvurmuştu. Ortanca sistolik ve diyastolik kan basıncı değeri sırasıyla 133 mmHg (min:110, maks:210) ve 89 mmHg (min:70, maks:110) bulundu. Tüm vakaların %60'ında anti-PLA2R antikoru pozitifdi. Hastaların ortanca serum albumin değeri 24,0 g/L (min:19,8, maks:31,9), serum kreatinin düzeyi 0,69 mg/dL (min:0,46, maks:2,00) saptandı. Hastaların %80'ine RAS blokaj ve immünsupresif tedavi verildi. Hastaların %70'i en az 6 ay takibe devam etti ve %20'sinde tam remisyön, %20'sinde kısmi remisyön, %20'sinde tGFH'de %25'ten az azalma göröldü. Hanyu Zhu ve arkadaşlarının, Çin'de 2013-2016 yılları arasında MN teşhisi konulan 231 hasta ile yaptığı çalışmada hastaların %58,4'ü erkek, ortalama biyopsi yaşı 47,43±14,32 ve VKİ 25,87±4,75 kg/m² saptandı. Hastaların %5,1'i sekonder MN değeriendirildi ve bu vakaların hepsi viral hepatit enfeksiyonuna sekonderdi. Tüm hastaların %70,6'sı nefrotik sendrom ile başvurmuştu. Ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değeri sırasıyla 132,39±22,18 ve 81,85±12,21 mmHg'ydı. Tüm vakaların %74,9'unda anti-PLA2R antikoru pozitifdi. Hastaların başvuru anında ortalama serum albumin değeri 26,92±6,98 g/L, serum kreatinin düzeyi 0,84±0,27 mg/dL saptandı (103). Zhu ve arkadaşlarının çalışması ile bizim çalışmamızın sonuçları karşılaştırıldığında hastaların ortalama/ortanca yaş ve sistolik kan basıncı, başvuru anında nefrotik sendrom durumu ve sekonder MN etyolojisi verileri benzerdi. Bizim çalışmamızda MN vakalarının erkek cinsiyet oranı, ortanca VKİ, başvuru anında serum albumin ve kreatinin düzeyleri daha düşük bulundu. Ayrıca MN hastalarının serum albumin ve

kreatinin değerleri istatistiksel açıdan anlamlı düşük, tGFH değerleri ise yüksek saptandı. Sekonder MN oranı ve diyastolik kan basıncı ise daha yüksek saptandı. Literatürde prospektif MN takibi ile ilişkili çalışma azlığı dikkati çekti. Bu konuda bizim çalışmamız mevcut eksikliği doldurmak için yardımcı olmuştur.

Çalışmamızda FSGS hastalarının ortanca biyopsi yaşı 40 (min:21, maks:63) ve %85,7'si kadındı. Hastaların başvuru anında %42,9'u hipertansifti, %57,1'i nefrotik sendrom ile başvurmuştu. Ortanca serum kreatinin düzeyi 0,70 mg/dL (min:0,48, maks:1,44) ve proteinüri miktarı 6,35 g/gün'd. Hastaların %42,9'u RAS blokaj ve %100' immünsupresif tedavi aldı. Hastaların %85,7'si en az 6 ay takibe devam etti ve %42,8'inde tam remisyon, %14,3'nde kısmi remisyon, %14,3'nde tGFH'de %25'ten az azalma ve %14,3'nde tGFH'de %25'ten fazla azalma saptandı. Shaheera Shakeel ve arkadaşlarının, 2009-2012 yılları arasında Pakistan'da idiyopatik nefrotik sendrom ile başvurup FSGS tanısı alan 286 hasta ile yaptığı çalışmada hastaların ortalama biyopsi yaşı $30,6 \pm 12,02$ ve %65,2'si erkekti. Hastaların başvuru anında %30,4' hipertansifti. Ortalama serum kreatinin düzeyi $1,58 \pm 0,87$ mg/dL ve proteinüri miktarı $4,69 \pm 2,36$ g/gün saptandı (104). Shakeel ve arkadaşlarının çalışması ile bizim çalışmamız karşılaştırıldığında çalışmamızda ortalama/ortanca biyopsi yaşı ve kadın cinsiyet oranı daha yüksek bulundu. Bizim alışmamızda hastalarda başvuru anında hipertansiyon görülme sıklığı daha yüksekti. Çalışmamızda hastalarda saptanan proteinüri miktarı daha yüksek, serum kreatinin düzeyi ise daha düşüktü.

Çalışmamızda kresentik GN değerlendirilen hastaların %100' erkek, ortanca biyopsi yaşı 63 (min:20, maks:79) bulundu. Hastaların %60'ında MPO-ANCA, %20'sinde anti-GBM antikor pozitif. Hastaların ortanca serum albumin değeri 31,9 (min:26,6, maks:34,6), proteinüri miktarı 2,57 g/gün (min:0,97, maks:5,76), serum kreatinin düzeyi 4,42 (min:1,25, maks:6,04) ve tGFH değeri 13,4 (min:8,0, maks:82,0) saptandı. Shasha Chen ve arkadaşlarının, Çin'de 2003-2013 yılları arasında böbrek biyopsisi ile kresentik GN tanısı konulan 528 hasta ile yaptığı çalışmada hastaların %39,4' erkek ve ortalama biyopsi yaşı $37,6 \pm 16,4$ t. Hastaların %23,5'inde MPO-ANCA, %12,9'unda anti-GBM ve %4,5'inde PR3-ANCA antikor pozitif bulundu. Hastaların ortalama serum albumin değeri $29,3 \pm 6,2$ g/L, proteinüri miktarı 3,2 g/gün, serum kreatinin düzeyi $3,66 \pm 3,01$ ve tGFH değeri

40,6±38,6 saptandı (105). Chen ve arkadaşlarının çalışması ile bizim çalışmamız karşılaştırıldığında erkek cinsiyet oranı bizim çalışmamızda belirgin baskın bulundu. Bizim çalışmamızda hastaların biyopsi sırasında yaşı daha yüksekti. Hastaların MPO-ANCA, anti-GBM antikor pozitiflik oranı bizim çalışmamızda daha yüksek bulundu. İki çalışmada hastaların ortalama/ortanca albumin değerleri uyumluydu, ortalama/ortanca proteinüri miktarı ise bizim çalışmamızda daha düşüktü. Bizim çalışmamızda ortanca serum kreatinin değerleri daha yüksek, tGFH ise daha düşük saptandı. Çalışmamızdaki yaş ortancasının, serum kreatinin değerinin daha yüksek oluşunun ve tGFH'nin daha düşük saptanmasının hastaların tarafımıza geç başvurusu veya sevki ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Bu nedenle hastaların rutin poliklinik kontrollerinde tam idrar tetkiki istenmesi ve sonuç değerlendirilirken protein ve eritrosit parametrelerine dikkat edilmesi gerektiği düşünüldü.

Çalışmamızda hipertansif nefropati hastalarının %85,7'si erkek ve hastaların ortanca yaşı 57 bulundu. Hastalarımızın ortanca sistolik kan basıncı 140 mmHg (min:100, maks:200) ve diyastolik kan basıncı 90 mmHg (min:60, maks:120) saptandı. Hastaların ortanca serum kreatinin düzeyi 1,80 mg/dL, tGFH değeri 37,0 mL/dk/1,73 m² ve proteinüri miktarı 3,19 g/gün bulundu. Hastaların ortanca 172 günlük takip sürecinde %28,6'sında SDBH gelişti. Shaoshan Liang ve arkadaşlarının, Çin'de 2003-2013 yılları arasında böbrek biyopsisi ile hipertansif nefroskleroz tanısı konulan 194 hasta ile yaptığı retrospektif çalışmada hastaların %82,4'ü erkek ve ortalama biyopsi yaşı 43,8 saptandı. Hastaların ortalama sistolik kan basıncı 195±37 mmHg ve diyastolik kan basıncı 126±26 mmHg bulundu. Hastaların ortanca serum kreatinin değeri 1,61 mg/dL, tGFH 49,6 mL/dk/1,73 m² ve proteinüri seviyesi 0,8 g/gün saptandı. Ortanca 3 yıllık takip sürecinde hastaların %18,6'sında SDBY gelişti (106). Liang ve arkadaşlarının çalışması ile bizim çalışmamız karşılaştırıldığında erkek cinsiyet baskınlığı benzerdi. Ortalama/ortanca sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerine bakıldığında ise bizim çalışmamızda daha düşük değerler saptandı. Hastaların ortalama/ortanca yaşları bizim çalışmamızda daha yüksek bulundu. Her iki çalışma ortalama/ortanca laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldığında ise bizim çalışmamızda hastaların serum kreatinin değerleri yüksek, tGFH düşük ve proteinüri düzeyi yüksekti. Ayrıca hastalarımızın takibinde SDBH görülme oranı diğer çalışmaya göre daha yüksek

bulundu. Bu durum bizim çalışmamızda hipertansif nefroskleroz grubuna dahil edilen hastaların %28,5'ine diyabetik nefropatinin eşlik etmesi ve hastaların tarafımıza geç başvurması veya sevk edilmesi ile ilişkilendirilebilir. Shaoshan Liang ve arkadaşlarının çalışmasında GN veya diyabetik nefropati gibi başka glomerüler hastalık bulgusu olan hastalar dışlanmıştı.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmaya MN grubundan 10 kişi (%15,9), MPGN grubundan 9 kişi (%14,3), IgAN grubundan 8 kişi (%12,7), FSGS grubundan 7 kişi (%11,1), kresentik glomerülonefrit grubundan 5 kişi (%7,9), hipertansif nefroskleroz grubundan 14 kişi (%22,2) ve diğer grubundan (diyabetik böbrek hastalığı, renal amiloidoz, MDH, malignite ilişkili glomerülonefrit, kronisite) 10 kişi (%15,9) olmak üzere toplam 63 kişi katıldı.

MN vakalarından 1 kişi hepatit B enfeksiyonuna sekonder, MPGN vakalarından 7 kişi enfeksiyona sekonder, FSGS vakalarından 1 kişi VUR'a sekonder, kresentik GN vakalarından 4 kişi pauci-immün nekrotizan GN'ye ve 1 kişi anti-GBM hastalığına sekonder GN değerlendirildi.

Tüm hastaların %41,3'ü primer GN, %58,7'si sekonder GN değerlendirildi.

Sekonder formlar dışlanarak primer GN olan hastalar değerlendirildiğinde MN grubundan 9 kişi (%34,6), IgAN grubundan 8 kişi (%30,8), FSGS grubundan 6 kişi (%23,1), MPGN grubundan 2 kişi (%7,7) ve diğer grubundan MDH olan 1 kişi (%3,8) saptandı. Primer glomerülonefritler arasında en sık tanı MN saptandı, bunu sırasıyla IgAN ve FSGS izledi.

Sekonder GN grubunda ise en sık tanı %37,8 oranı ile hipertansif nefrosklerozdu. Hipertansif nefrosklerozu olan hastalardan 4 kişinin (%28,5) böbrek biyopsisinde diyabetik nefropatisi mevcuttu. Hipertansif nefrosklerozu %18,9 oranı ile postenfeksiyöz GN ve %13,5 oranı ile kresentik GN (pauci-immün nekrotizan GN ve anti-GBM hastalığı) izledi. Böbrek biyopsisinde izole diyabetik nefropati görülen 1 kişi (%2,7) mevcuttu. Böbrek biyopsisinde hipertansif nefrosklerozu olan diyabetik nefropatili hastalar da dahil edildiğinde sekonder GN'ler arasında diyabetik nefropatisi olan 5 kişi (%13,5) saptandı. Amiloidoz ise 3 hastada (%8,1) saptandı.

Primer MN grubundan 6 hastanın (%66,7) anti-PLA2R antikoru pozitif. Kresentik GN grubundan 3 hastanın (%60) MPO-ANCA, 1 hastanın (%20) anti-GBM antikoru pozitif.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %66,7'si erkek, %33,3'ü kadındı. Erkek cinsiyet dominantı mevcuttu. Ortalama biyopsi yaşı $50,4 \pm 17$ (min:20, maks:79) ve VKİ ise $27,9 \pm 5,0$ kg/m² (min:16,7, maks:39,7) bulundu.

Primer GN değerlendirilen hastaların %53,8'i erkek, %46,2'si kadındı. Erkek cinsiyet dominantı mevcuttu. Ortanca biyopsi yaşı 43,5 (min:21, maks:77) ve VKİ $27,9$ kg/m² (min:20,1, maks:38,7) saptandı, %34,6'sında hipertansiyon, %3,8'inde DM hikayesi mevcuttu.

Çalışmamıza dahil olan hastaların biyopsi alt gruplarına göre demografik verileri incelendiğinde FSGS ve hipertansif nefroskleroz hastaları arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu. Hipertansif nefroskleroz daha çok erkek hastalarda FSGS ise daha çok kadın hastalarda görülmekteydi. Ayrıca subgruplar arasında hipertansiyon hikayesi açısından da anlamlı farklılık mevcuttu. Hipertansiyon hikayesi, hipertansif nefrosklerozda FSGS ve IgAN'ye göre daha fazla görülmekteydi.

Primer GN değerlendirilen hastaların, %73'ünün başvuru anındaki fizik muayenelerinde hipertansiyon mevcuttu; ortalanca sistolik kan basıncı 122,5 mmHg (min:100, maks:210), diyastolik kan basıncı 80 mmHg (min:60, maks:110) saptandı. Hastaların başvuru anında %57,6'sında nefrotik sendrom mevcuttu, ortalanca proteinüri miktarı 6,69 g/gün (min:0,87, maks:42,39), serum albumin değeri 26,5 g/L (min:15,0, maks:43,8) ve serum LDL-K düzeyi 201 mg/dL (min:65, maks:649) bulundu. Hastaların ortalanca serum kreatinin düzeyi 0,83 mg/dL (min:0,43, maks:3,69), tGFH değeri 97 mL/dk/1,73 m² (min:18, maks:148) ve kreatinin klirens değeri 111,6 mL/dk (min:26,6, maks:263,8) tespit edildi.

Çalışmamıza dahil olan hastaların biyopsi alt gruplarına göre laboratuvar verileri incelendiğinde serum albumin değeri MN grubunda hipertansif nefroskleroz grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düşük bulundu. Serum kreatinin değerleri kresentik GN ve hipertansif nefropati grubunda MN ve FSGS gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Bu veri ile uyumlu şekilde kresentik GN grubunun MN ve FSGS grubuna kıyasla tGFH'si istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Ayrıca hipertansif nefroskleroz grubunun tGFH'si MN grubuna göre

anlamalı düşük bulundu. MN grubunun serum LDL-K düzeyi ise hipertansif nefroskleroz grubuna kıyasla anlamalı yüksek saptandı.

Çalışmamızdaki subgrupların başvuru anında hipertansiyon saptanma oranları IgAN'de %100, MN'de %90, MPGN'de %88,9, hipertansif nefrosklerozda %85,7, kresentik GN'de %60, diğer grubunda %50 ve FSGS grubunda %42,9 saptandı. Çalışmamızdaki subgrupların başvuru anında nefrotik sendrom görülme oranları MN'de %70, FSGS'de %57,1, MPGN'de %55,6, diğer grubunda %50, kresentik GN'de %40, IgAN'de %25 ve hipertansif nefrosklerozda %14,3 bulundu.

Çalışmamızdaki subgrupların böbrek biyopsisinde nefroskleroz görülme oranları kresentik GN'de %100, hipertansif nefrosklerozda %92,9, IgAN'de %87,5, FSGS'de %85,7, MN'de %80, diğer grubunda %80 ve MPGN'de %77,8 bulundu.

Çalışmamıza dahil olan MN grubundaki hastaların %70'i ≥ 6 ay takibe devam etti. Hastaların %20'sinde tam remisyon, %20'sinde kısmi remisyon, %20'sinde tGFH'de %25'ten az azalma ve %10'unda tGFH'de %25'ten fazla azalma saptandı.

Çalışmamıza dahil olan FSGS grubundaki hastaların %85,7'si ≥ 6 ay takibe devam etti. Hastaların %42,8'inde tam remisyon, %14,3'ünde kısmi remisyon, %14,3'ünde tGFH'de %25'ten az azalma ve %14,3'ünde tGFH'de %25'ten fazla azalma saptandı.

Çalışmamıza dahil olan IgAN grubundaki hastaların %50'si ≥ 6 ay takibe devam etti. Hastaların %25'inde kısmi remisyon, %12,5'inde tam remisyon, %12,5'inde tGFH'de %25'ten fazla azalma görüldü.

Çalışmamıza dahil olan MPGN grubundaki hastaların %22,2'si ≥ 6 ay takibe devam etti. Hastaların %11,1'inde tam remisyon ve %11,1'inde tGFH'de %25'ten az azalma görüldü. Hastaların %22,2'si ilk 6 ay içerisinde öldü.

Çalışmamıza dahil olan kresentik nefropati grubundaki hastalardan ≥ 6 ay takibe devam eden hasta olmadı. Hastaların ilk 6 ay içerisinde %60'ı öldü.

Çalışmamıza dahil olan hipertansif nefropati grubundaki hastalardan %50'si ≥ 6 ay takibe devam etti. Hastaların %21,4'ünde tGFH'de %25'ten az azalma, %14,3'ünde tGFH'de %25'ten fazla azalma ve %14,3'ünde SDBH görüldü.

Çalışmamıza dahil olan diğer grubundaki hastalardan %60'ı ≥ 6 ay takibe devam etti. Hastaların %30'unda tGFH'de %25'ten az azalma, %20'sinde SDBH, %10'unda (MDH olan 1 kişi) tam remisyon saptanırken hastaların %10'u ≥ 6 ay takipten sonra öldü.

Hastaların tedavi yanıtları, takip süreleri açısından bakılan istatistiksel analizlerinde anlamlı farklılık saptanmadı.

Sınırlayıcı Faktörler

Çalışmamız Koronavirüs 2019 pandemisi sırasında yapıldığı için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı'mıza başvuran hasta sayısı negatif etkilenmiştir. Ayrıca kronik hastaların pandemi sebebiyle rutin kontrollerine gelme oranı düşmüştür.

Geleceğe Dair Öneriler

Literatürde primer veya sekonder GN takibi açısından prospektif az sayıda çalışma olduğu görüldü. Örneklemin daha fazla olduğu, prospektif ve takip süresinin daha uzun olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Ateş K, Seyahi N, Koçyiğit İ. Türkiye 2021 Yılı Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu. Türk Nefroloji Derneği Yayınları. 2022. 33,92.
2. Cebeci E, Şumnu A. Primer Glomerüler Hastalıkların Tanı ve Tedavisi: Türk Nefroloji Derneği Ulusal Uzlaş Raporu. Öztürk S, editor. Ankara: Buluş Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri San. Tic.; 2019.
3. Altun B, Altunören O, Arınsoy T, Hür E, Koçak G, Öztürk S. Böbrek Fizyopatolojisi. 1st ed. Arınsoy T, Güngör Ö, Koçyiğit İ, editors. Böbrek Fizyopatolojisi. Ankara: Reaktif yayınevi; 2017. 1–222 p.
4. Radhakrishnan J. Glomerular disease: Evaluation and differential diagnosis in adults - UpToDate [Internet]. 2022 [cited 2022 Mar 6]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/glomerular-disease-evaluation-and-differential-diagnosis-in-adults?search=glomerulonephritis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
5. Lv JC, Zhang LX. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. Adv Exp Med Biol [Internet]. 2019 [cited 2023 Feb 25];1165:3–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31399958/>
6. Chadban SJ, Atkins RC. Glomerulonephritis. Lancet. 2005;365(9473):1797–806.
7. Whittier WL, Korbet SM. The kidney biopsy - UpToDate [Internet]. 2022 [cited 2022 Mar 6]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/the-kidney-biopsy?search=renal-biopsy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
8. Bandari J, Fuller TW, Turner RM, D'Agostino LA. Renal biopsy for medical renal disease: Indications and contraindications. Can J Urol. 2016;23(1):8121–6.

9. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, Busch J, Stokes B, Markowitz G, et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2007 May [cited 2022 Mar 6];2(3):445–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17699450/>
10. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal change disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(2):332–45.
11. Meyrier A, Radhakrishnan J. Minimal change disease: Etiology, clinical features, and diagnosis in adults - UpToDate [Internet]. 2022 [cited 2022 Mar 6]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/minimal-change-disease-etiology-clinical-features-and-diagnosis-in-adults?search=minimal
değişiklik
hastalığı&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&d
isplay_rank=2#H3174127220](https://www.uptodate.com/contents/minimal-change-disease-etiology-clinical-features-and-diagnosis-in-adults?search=minimal%20değişiklik%20hastalığı&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H3174127220)
12. Saha TC, Singh H. Minimal change disease: a review. South Med J [Internet]. 2006 Nov [cited 2022 Mar 6];99(11):1264–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17195422/>
13. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021;100(4):S1–276.
14. Fervenza FC, Sethi S. Focal segmental glomerulosclerosis: Epidemiology, classification, clinical features, and diagnosis - UpToDate [Internet]. 2021 [cited 2022 Mar 6]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/focal-
segmental-glomerulosclerosis-epidemiology-classification-clinical-features-
and-
diagnosis?search=fsgs&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_ty
pe=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/focal-segmental-glomerulosclerosis-epidemiology-classification-clinical-features-and-diagnosis?search=fsgs&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
15. Shabaka A, Ribera AT, Fernández-Juárez G. Focal Segmental Glomerulosclerosis: State-of-the-Art and Clinical Perspective. Nephron [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Mar 19];144(9):413–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32721952/>

16. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal Segmental Glomerulosclerosis. Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2017 [cited 2022 Mar 6];12(3):502–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28242845/>
17. De Vriese AS, Sethi S, Nath KA, Glassock RJ, Fervenza FC. Differentiating Primary, Genetic, and Secondary FSGS in Adults: A Clinicopathologic Approach. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2022 Mar 13];29(3):759. Available from: </pmc/articles/PMC5827609/>
18. Meliambro K, Schwartzman M, Cravedi P, Campbell KN. The Impact of Histologic Variants on FSGS Outcomes. Int Sch Res Not [Internet]. 2014 Oct 29 [cited 2022 Mar 13];2014:1–7. Available from: </pmc/articles/PMC4897537/>
19. Han MH, Kim YJ. Practical Application of Columbia Classification for Focal Segmental Glomerulosclerosis. Biomed Res Int [Internet]. 2016 [cited 2022 Mar 13];2016:1–7. Available from: </pmc/articles/PMC4876206/>
20. Stokes MB, D’Agati VD. Morphologic variants of focal segmental glomerulosclerosis and their significance. Adv Chronic Kidney Dis [Internet]. 2014 [cited 2022 Mar 14];21(5):400–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25168828/>
21. Couser WG. Primary Membranous Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2017 [cited 2022 Mar 19];12(6):983–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28550082/>
22. Lai WL, Yeh TH, Chen PM, Chan CK, Chiang WC, Chen YM, et al. Membranous nephropathy: a review on the pathogenesis, diagnosis, and treatment. J Formos Med Assoc [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2022 Apr 2];114(2):102–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25558821/>
23. Beck L, Salant DJ. Membranous nephropathy: Pathogenesis and etiology - UpToDate [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 2]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/membranous-nephropathy-pathogenesis-and-etiology?search=membranous>

nephropathy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1

24. Moroni G, Ponticelli C. Secondary Membranous Nephropathy. A Narrative Review. *Front Med* [Internet]. 2020 Dec 3 [cited 2022 Apr 2];7:1–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33344486/>
25. Ronco P, Beck L, Debiec H, Fervenza FC, Hou FF, Jha V, et al. Membranous nephropathy. *Nat Rev Dis Prim* 2021 71 [Internet]. 2021 Sep 30 [cited 2022 Apr 2];7(1):1–23. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-021-00303-z>
26. Beck L, Salant DJ. Membranous nephropathy: Clinical manifestations, pathology, and diagnosis - UpToDate [Internet]. 2020 [cited 2022 Apr 11]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/membranous-nephropathy-clinical-manifestations-pathology-and-diagnosis?search=membranous nephropathy&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/membranous-nephropathy-clinical-manifestations-pathology-and-diagnosis?search=membranous%20nephropathy&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3)
27. Keri KC, Blumenthal S, Kulkarni V, Beck L, Chongkraitatanakul T. Primary membranous nephropathy: comprehensive review and historical perspective. *Postgrad Med J* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 Apr 12];95(1119):23–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30683678/>
28. De Vriese AS, Wetzels JFM, Cattran DC. Membranous nephropathy: Treatment and prognosis - UpToDate [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 12]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/membranous-nephropathy-treatment-and-prognosis?search=membranöz nefropati&source=search_result&selectedTitle=2~143&usage_type=default&display_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/membranous-nephropathy-treatment-and-prognosis?search=membran%C3%B6se%20nephropati&source=search_result&selectedTitle=2~143&usage_type=default&display_rank=2)
29. Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017 [cited 2022 Apr 16];12(4):677–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28159829/>
30. McGrogan A, Franssen CFM, De Vries CS. The incidence of primary

- glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2011 Feb [cited 2022 Apr 16];26(2):414–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21068142/>
31. Barbour SJ, Espino-Hernandez G, Reich HN, Coppo R, Roberts ISD, Feehally J, et al. The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy. *Kidney Int* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Apr 16];89(1):167–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26759049/>
 32. Cheung CK, Barratt J. IgA nephropathy: Pathogenesis and etiology - UpToDate [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 17]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/iga-nephropathy-pathogenesis-and-etiology?search=iga
nephropati&source=search_result&selectedTitle=3~97&usage_type=default&
display_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/iga-nephropathy-pathogenesis-and-etiology?search=iga%20nephropati&source=search_result&selectedTitle=3~97&usage_type=default&display_rank=3)
 33. Rajasekaran A, Julian BA, Rizk D V. IgA Nephropathy: An Interesting Autoimmune Kidney Disease. *Am J Med Sci* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 May 8];361(2):176–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33309134/>
 34. Cheung CK, Barratt J. IgA nephropathy: Clinical features and diagnosis - UpToDate [Internet]. 2022 [cited 2022 May 8]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/iga-nephropathy-clinical-features-and-
diagnosis?search=iga
nephropati&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default
&display_rank=1#H2981497375](https://www.uptodate.com/contents/iga-nephropathy-clinical-features-and-diagnosis?search=iga%20nephropati&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2981497375)
 35. Hassler JR. IgA nephropathy: A brief review. *Semin Diagn Pathol* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 May 8];37(3):143–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32241578/>
 36. D’Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol* [Internet]. 2004 [cited 2022 May 8];24(3):179–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15156525/>

37. Cattran DC, Appel GB, Coppo R. IgA nephropathy: Treatment and prognosis - UpToDate [Internet]. 2022 [cited 2022 May 8]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/iga-nephropathy-treatment-and-prognosis?search=iga&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
38. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis--a new look at an old entity. N Engl J Med [Internet]. 2012 Mar 22 [cited 2022 May 19];366(12):1119–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22435371/>
39. Fervenza FC, Sethi S. Membranoproliferative glomerulonephritis: Classification, clinical features, and diagnosis - UpToDate [Internet]. 2022 [cited 2022 May 19]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/membranoproliferative-glomerulonephritis-classification-clinical-features-and-diagnosis?search=mpgn&source=search_result&selectedTitle=1~79&usage_type=default&display_rank=1#H1217072877
40. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. Semin Nephrol [Internet]. 2011 Jul [cited 2022 May 19];31(4):341–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21839367/>
41. Sethi S, Zand L, Leung N, Smith RJH, Jevremonic D, Herrmann SS, et al. Membranoproliferative Glomerulonephritis Secondary to Monoclonal Gammopathy. Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2010 May 1 [cited 2022 May 19];5(5):770. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20639811/>
42. Lionaki S, Gakiopoulou H, Boletis JN. Understanding the complement-mediated glomerular diseases: focus on membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathies. APMIS [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2022 May 31];124(9):725–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27356907/>
43. Smith RJH, Appel GB, Blom AM, Cook HT, D’Agati VD, Fakhouri F, et al.

- C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease. Nat Rev Nephrol [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2022 May 31];15(3):129–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30692664/>
44. Kopel T, Salant DJ. C3 glomerulopathies: Dense deposit disease and C3 glomerulonephritis - UpToDate [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 1]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/c3-glomerulopathies-dense-deposit-disease-and-c3-glomerulonephritis?search=c3-glomerulonephritis&source=search_result&selectedTitle=1~36&usage_type=default&display_rank=1#H1269809310
 45. Sethi S, Fervenza FC. C4 glomerulopathy - UpToDate [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 1]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/c4-glomerulopathy?search=mpgn&topicRef=3055&source=see_link
 46. Fervenza FC, Sethi S. Membranoproliferative glomerulonephritis: Treatment and prognosis - UpToDate [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 3]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/membranoproliferative-glomerulonephritis-treatment-and-prognosis?search=mpgn&source=search_result&selectedTitle=2~79&usage_type=default&display_rank=2#H2804883185
 47. Amy K Mottl, Katherine R Tuttle. Diabetic kidney disease: Pathogenesis and epidemiology - UpToDate [Internet]. 2021 [cited 2022 Sep 6]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/diabetic-kidney-disease-pathogenesis-and-epidemiology?search=diabetic-nephropathy&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
 48. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Biomed Res Int [Internet]. 2021 [cited 2022 Sep 6];2021. Available from: [/pmc/articles/PMC8285185/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/348285185/)
 49. Mottl AK, Tuttle KL, Bakris GL. Diabetic kidney disease: Manifestations, evaluation, and diagnosis - UpToDate [Internet]. 2020 [cited 2022 Sep 6]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/diabetic-kidney-disease->

manifestations-evaluation-and-diagnosis?search=diabetic
nephropathy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default
&display_rank=1

50. Perkovic V, Badve S V, Bakris GL. Treatment of diabetic kidney disease - UpToDate [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 7]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-diabetic-kidney-disease?search=diabetic nephropathy&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-diabetic-kidney-disease?search=diabetic+nephropathy&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)
51. Schwartzman-Morris J, Putterman C. Gender Differences in the Pathogenesis and Outcome of Lupus and of Lupus Nephritis. Clin Dev Immunol [Internet]. 2012 [cited 2022 Sep 18];2012. Available from: [/pmc/articles/PMC3368358/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2368358/)
52. Bomback AS, Appel GB. Lupus nephritis: Diagnosis and classification - UpToDate [Internet]. 2021 [cited 2022 Sep 18]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/lupus-nephritis-diagnosis-and-classification/abstract/1,5-17>
53. Lech M, Anders HJ. The Pathogenesis of Lupus Nephritis. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2013 Sep [cited 2022 Sep 18];24(9):1357–66. Available from: [/pmc/articles/PMC3752952/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23752952/)
54. Gasparotto M, Gatto M, Binda V, Doria A, Moroni G. Lupus nephritis: clinical presentations and outcomes in the 21st century. Rheumatology (Oxford) [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Sep 18];59(Suppl 5):39–51. Available from: [/pmc/articles/PMC7751166/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/337751166/)
55. Falk RJ, Dall’Era M, Appel GB. Lupus nephritis: Initial and subsequent therapy for focal or diffuse lupus nephritis - UpToDate [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 18]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/lupus-nephritis-initial-and-subsequent-therapy-for-focal-or-diffuse-lupus-nephritis?search=lupus nephritis&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4](https://www.uptodate.com/contents/lupus-nephritis-initial-and-subsequent-therapy-for-focal-or-diffuse-lupus-nephritis?search=lupus+nephritis&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4)

56. Jazbeh S, Said A, Haddad RY, Hamad A, Lerma E V. Renal amyloidosis. Dis Mon [Internet]. 2014 [cited 2022 Sep 19];60(10):489–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25280992/>
57. Leung N, Appel GB. Renal amyloidosis - UpToDate [Internet]. 2019 [cited 2022 Sep 19]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/renal-amyloidosis?search=renal amyloidosis&source=search_result&selectedTitle=1~63&usage_type=default &display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/renal-amyloidosis?search=renal%20amyloidosis&source=search_result&selectedTitle=1~63&usage_type=default&display_rank=1)
58. Gupta N, Kaur H, Wajid S. Renal amyloidosis: an update on diagnosis and pathogenesis. Protoplasma [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Sep 19];257(5):1259–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32447467/>
59. Obici L, Merlini G. AA amyloidosis: basic knowledge, unmet needs and future treatments. Swiss Med Wkly [Internet]. 2012 May [cited 2022 Sep 19];142(MAY):1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22653707/>
60. Dispenzieri A. Treatment and prognosis of immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis and light and heavy chain deposition diseases - UpToDate [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 19]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-immunoglobulin-light-chain-al-amyloidosis-and-light-and-heavy-chain-deposition-diseases?sectionName=PROGNOSIS&search=renal amiloidoz&topicRef=3120&anchor=H863317&source=see_link#H863317](https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-immunoglobulin-light-chain-al-amyloidosis-and-light-and-heavy-chain-deposition-diseases?sectionName=PROGNOSIS&search=renal%20amiloidoz&topicRef=3120&anchor=H863317&source=see_link#H863317)
61. Gorevic PD. Treatment of AA (secondary) amyloidosis - UpToDate [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 19]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-aa-secondary-amyloidosis?search=renal amiloidoz&topicRef=3120&source=see_link#H105984589](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-aa-secondary-amyloidosis?search=renal%20amiloidoz&topicRef=3120&source=see_link#H105984589)
62. Falk RJ, Merkel PA, King TE. Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: Clinical manifestations and diagnosis - UpToDate

- [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 21]. Available from:
<https://www.uptodate.com/contents/granulomatosis-with-polyangiitis-and-microscopic-polyangiitis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: Clinical manifestations and diagnosis&source=search>
63. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Jun 21];6(1). Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32855422/>
 64. Falk RJ, Merkel PA. Clinical spectrum of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies - UpToDate [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 21]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-spectrum-of-antineutrophil-cytoplasmic-autoantibodies?search=anca&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
 65. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Jun 21];75(1):124–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31358311/>
 66. Salvador F. ANCA associated vasculitis. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Jun 21];74:18–28. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32005600/>
 67. Binda V, Moroni G, Messa P. ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Nephrol* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Jun 21];31(2):197–208. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28560688/>
 68. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* [Internet]. 1992 [cited 2022 Jun 22];116(6):488–98. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1739240/>
 69. King TE. Clinical features and diagnosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) - UpToDate [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 22].

Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-eosinophilic-granulomatosis-with-polyangiitis-churg-strauss?search=egpa&source=search_result&selectedTitle=1~137&usage_type=default&display_rank=1#H5

70. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, Hamidou M, Viallard JF, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2013 Jan [cited 2022 Jun 22];65(1):270–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23044708/>
71. Sinico RA, Bottero P. Churg-Strauss angiitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2009 Jun [cited 2022 Jun 22];23(3):355–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19508943/>
72. Brucato A, Maestroni S, Masciocco G, Ammirati E, Bonacina E, Pedrotti P. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome. *G Ital Cardiol* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2022 Jun 22];16(9):493–500. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19593229/>
73. Merkel PA, Kaplan AA, Falk RJ. Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: Induction and maintenance therapy - UpToDate [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 22]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/granulomatosis-with-polyangiitis-and-microscopic-polyangiitis-induction-and-maintenance-therapy?search=gpa&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
74. King TE. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): Treatment and prognosis - UpToDate [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 22]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/eosinophilic-granulomatosis-with-polyangiitis-churg-strauss-treatment-and-prognosis?search=churg&source=search_result&selectedTitle=2~137&usage_type=default&display_rank=2

75. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2017 Jul 7 [cited 2022 Jun 8];12(7):1162. Available from: [/pmc/articles/PMC5498345/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22032242/)
76. Taylor DM, Yehia M, Simpson IJ, Thein H, Chang Y, de Zoysa JR. Anti-glomerular basement membrane disease in Auckland. Intern Med J [Internet]. 2012 Jun [cited 2022 Jun 8];42(6):672–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22032242/>
77. Jennette JC, Harrington JT, Kausz A, Narayan G, Ucci AA, Levey AS, et al. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. Kidney Int [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2022 Jun 8];63(3):1164–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12631105/>
78. Pusey CD, Segelmark M. Anti-GBM (Goodpasture) disease: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis - UpToDate [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 8]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/anti-gbm-goodpasture-disease-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=anti-gbm&source=search_result&selectedTitle=1~99&usage_type=default&display_rank=1
79. Phelps RG, Rees AJ. The HLA complex in Goodpasture's disease: a model for analyzing susceptibility to autoimmunity. Kidney Int [Internet]. 1999 [cited 2022 Jun 15];56(5):1638–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10571772/>
80. Gulati K, McAdoo SP. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. Rheum Dis Clin North Am [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Jun 15];44(4):651–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30274629/>
81. Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM). J Autoimmun [Internet]. 2014 [cited 2022 Jun 15];48–49:108–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24456936/>
82. Kaplan AA, Appel GB, Pusey CD. Anti-GBM (Goodpasture) disease:

- Treatment and prognosis - UpToDate [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 15]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/anti-gbm-goodpasture-disease-treatment-and-prognosis?search=anti gbm&source=search_result&selectedTitle=2~89&usage_type=default&display_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/anti-gbm-goodpasture-disease-treatment-and-prognosis?search=anti%20gbm&source=search_result&selectedTitle=2~89&usage_type=default&display_rank=2)
83. Niaudet P. Poststreptococcal glomerulonephritis - UpToDate [Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 23]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/poststreptococcal-glomerulonephritis?search=enfeksiyon ilişkili glomerülonefrit&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5](https://www.uptodate.com/contents/poststreptococcal-glomerulonephritis?search=enfeksiyon%20ilişkili%20glomer%20%20onefrit&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5)
84. Rodriguez-Iturbe B, Musser JM. The current state of poststreptococcal glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2008 Oct [cited 2022 Jun 23];19(10):1855–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18667731/>
85. Van De Voorde RG. Acute poststreptococcal glomerulonephritis: the most common acute glomerulonephritis. *Pediatr Rev* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2022 Jun 26];36(1):3–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25554106/>
86. Balasubramanian R, Marks SD. Post-infectious glomerulonephritis. *Paediatr Int Child Health* [Internet]. 2017 Sep 11 [cited 2022 Jun 26];37(4):240–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28891413/>
87. Satoskar AA, Parikh S V., Nadasdy T. Epidemiology, pathogenesis, treatment and outcomes of infection-associated glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Jun 26];16(1):32–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31399725/>
88. Nasr SH, Radhakrishnan J, D’Agati VD. Staphylococcus-associated glomerulonephritis in adults - UpToDate [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 20]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/staphylococcus-associated-glomerulonephritis-in-adults?search=infection related](https://www.uptodate.com/contents/staphylococcus-associated-glomerulonephritis-in-adults?search=infection%20related)

glomerulonephritis&source=search_result&selectedTitle=1~94&usage_type=default&display_rank=1#H944973866

89. Satoskar AA, Suleiman S, Ayoub I, Hemminger J, Parikh S, Brodsky S V., et al. Staphylococcus Infection–Associated GN – Spectrum of IgA Staining and Prevalence of ANCA in a Single-Center Cohort. Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Sep 20];12(1):39–49. Available from: /pmc/articles/PMC5220658/
90. Radhakrishnan J. Kidney disease in the setting of infective endocarditis or an infected ventriculoatrial shunt - Uptodate [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 20]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/kidney-disease-in-the-setting-of-infective-endocarditis-or-an-infected-ventriculoatrial-shunt?search=infection related glomerulonephritis&topicRef=86317&source=see_link](https://www.uptodate.com/contents/kidney-disease-in-the-setting-of-infective-endocarditis-or-an-infected-ventriculoatrial-shunt?search=infection%20related%20glomerulonephritis&topicRef=86317&source=see_link)
91. Boils CL, Nasr SH, Walker PD, Couser WG, Larsen CP. Update on endocarditis-associated glomerulonephritis. Kidney Int [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2022 Sep 20];87(6):1241–9. Available from: /pmc/articles/PMC4455140/
92. Satoskar AA, Parikh S V., Nadasdy T. Epidemiology, pathogenesis, treatment and outcomes of infection-associated glomerulonephritis. Nat Rev Nephrol [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Sep 20];16(1):32–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31399725/>
93. Clinical features, diagnosis, and treatment of hypertensive nephrosclerosis - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Dec 20]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-treatment-of-hypertensive-nephrosclerosis?search=hipertansif nefroskleroz&source=search_result&selectedTitle=1~32&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-treatment-of-hypertensive-nephrosclerosis?search=hipertansif%20nefroskleroz&source=search_result&selectedTitle=1~32&usage_type=default&display_rank=1)
94. Seccia TM, Caroccia B, Calo LA. Hypertensive nephropathy. Moving from classic to emerging pathogenetic mechanisms. J Hypertens [Internet]. 2017 [cited 2022 Dec 20];35(2):205–12. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27782909/>

95. Hommos MS, Glassock RJ, Rule AD. Structural and Functional Changes in Human Kidneys with Healthy Aging. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2022 Dec 21];28(10):2838. Available from: [/pmc/articles/PMC5619977/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27782909/)
96. Ozturk S, Sumnu A, Seyahi N, Gullulu M, Sipahioglu M, Artan S, et al. Demographic and clinical characteristics of primary glomerular diseases in Turkey. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2023 Feb 21];46(12):2347–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25269407/>
97. Turkmen A, Sumnu A, Cebeci E, Yazici H, Eren N, Seyahi N, et al. Epidemiological features of primary glomerular disease in Turkey: a multicenter study by the Turkish Society of Nephrology Glomerular Diseases Working Group. *BMC Nephrol* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Dec 26];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33189135/>
98. Gül CB, Küçük M, Öztürk S, Demir E, Eren N, Şumnu A, et al. Trends of primary glomerular disease in Turkey: TSN-GOLD registry report. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 Feb 26];54(9):2285–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35107695/>
99. Woo KT, Chan CM, Lim C, Choo J, Chin YM, Teng EWL, et al. A Global Evolutionary Trend of the Frequency of Primary Glomerulonephritis over the Past Four Decades. *Kidney Dis* [Internet]. 2019 [cited 2022 Dec 26];5(4):247. Available from: [/pmc/articles/PMC6873074/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33189135/)
100. Mesquita M, Fosso C, Bakoto Sol E, Libertalis M, Corazza F, Vanden Houte K, et al. Renal biopsy findings in Belgium: a retrospective single center analysis. *Acta Clin Belg* [Internet]. 2011 [cited 2023 Feb 22];66(2):104–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21630606/>
101. Jegatheesan D, Nath K, Reyaldean R, Sivasuthan G, John GT, Francis L, et al. Epidemiology of biopsy-proven glomerulonephritis in Queensland adults. *Nephrology (Carlton)* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Dec 26];21(1):28–34.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26154936/>

102. Mohd R, Kazmin NEM, Cader RA, Shukor NA, Wong YP, Shah SA, et al. Long term outcome of immunoglobulin A (IgA) nephropathy: A single center experience. PLoS One [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 Dec 26];16(4). Available from: [/pmc/articles/PMC8031432/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/348031432/)
103. Zhu H, Han Q, Zhang D, Wang Y, Gao J, Yang X, et al. The clinicopathological features of patients with membranous nephropathy. Int J Nephrol Renovasc Dis [Internet]. 2018 [cited 2022 Dec 27];11:33–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29403303/>
104. Shakeel S, Mubarak M, Kazi JI, Jafry N, Ahmed E. Frequency and clinicopathological characteristics of variants of primary focal segmental glomerulosclerosis in adults presenting with nephrotic syndrome. J Nephropathol [Internet]. 2013 [cited 2022 Dec 27];2(1):28–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24475423/>
105. Chen S, Tang Z, Xiang H, Li X, Chen H, Zhang H, et al. Etiology and Outcome of Crescentic Glomerulonephritis From a Single Center in China: A 10-Year Review. Am J Kidney Dis [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2022 Dec 30];67(3):376–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26388283/>
106. Liang S, Le W, Liang D, Chen H, Xu F, Chen H, et al. Clinico-pathological characteristics and outcomes of patients with biopsy-proven hypertensive nephrosclerosis: A retrospective cohort study. BMC Nephrol [Internet]. 2016;17(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-016-0254-2>