



T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**BAĞIŞIKLIĞI BASKILANMIŞ KRESENT
İÇEREN GLOMERÜLONEFRİT TANILI
HASTALARDA HASTANEYE BAŞVURU
GEREKTİREN ENFEKSİYONLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE RİSK
FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ**

DR. ONUR KÜÇÜKKAYA

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2021

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**BAĞIŞIKLIĞI BASKILANMIŞ KRESENT
İÇEREN GLOMERÜLONEFRİT TANILI
HASTALARDA HASTANEYE BAŞVURU
GEREKTİREN ENFEKSİYONLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE RİSK
FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ**

DR. ONUR KÜÇÜKKAYA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. TANER ÇAMSARI

İZMİR-2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda ilgi ve desteklerini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini aktaran başta Ana Bilim Dalı Başkanlarımız Prof. Dr. Fatoş ÖNEN, Prof. Dr. Fırat BAYRAKTAR ve Prof. Dr. Fatih DEMİRKAN hocalarım ve üzerimde emeği olan tüm hocalarıma,

Tez çalışmam boyunca ve Nefroloji Bilim Dalında görev aldığım süre boyunca hem akademik anlamda bilgi birikimiyle hem de iletişim becerileri, sunum teknikleri konularında ve sosyal açıdan tecrübelerini aktaran, anlayışlılığını ve desteğini gösteren değerli tez danışmanım Prof. Dr. Taner ÇAMSARI hocama,

Uzmanlık eğitimim boyunca hekimlik bilgilerinden çok şey öğrendiğim, tez çalışmamda katkısı büyük olan, bilimsel bakış açısıyla ve iyi insan olma yolunda hayata bakış açısıyla bana yol gösteren hocam Prof. Dr. Ali ÇELİK'e,

Tezimin oluşum sürecinde ve yazımında katkısı olan, Nakil-Nefrit polikliniğinde birlikte çalıştığım saygıdeğer Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Dr. Serkan YILDIZ'a,

Tezimin planlamasından son aşamasına kadar akademik ve sosyal anlamda her an istediğimde ulaşabildiğim, pratik öneriyle ve yardımseverliğiyle katkı sunan Uzm. Dr. Hayri ÜSTÜN ARDA'ya,

Birlikte çalıştığım tüm Dokuz Eylül Tıp Fakültesi İç Hastalıkları araştırma görevlisi arkadaşlarıma, birlikte çalıştığım hemşire arkadaşlarıma, sekreterlere, personellere, kütüphane çalışanlarına ve tez dönemimde veri toplama aşamasında katkısı olan güvenlik görevlilerine,

Tezimin ilerlemesinde ve tamamlanmasında, bana güç veren ve her anlamda destek olan sevgili Dr. Merve TEKER'e,

Bugünlere gelmemde, yetişme sürecinde, eğitim ve öğretim hayatında ve hekim olma sürecinde her zaman yanımda olan, elde ettiğim ve edeceğim başarıları kendilerine borçlu olacağım canım AİLEME,

En içten teşekkürlerimle...

Dr. Onur KÜÇÜKKAYA

OCAK 2021, İZMİR

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	III
TABLO LİSTESİ	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
ÖZET.....	1
ÖZET (İNGİLİZCE)	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Böbreğin Yapısı ve İşlevi	7
2.2. Glomerulonefritler	8
2.3. Kresent İçeren Glomerülonefritler	11
2.3.1. Tarihçe	11
2.3.2. Kresent İçeren Glomerülonefritlerin Sınıflandırılması.....	11
2.3.3. Epidemiyoloji	13
2.3.4. Kresent Oluşum Mekanizması.....	14
2.3.5. Kresent İçeren Glomerülonefritlerin Alt Tipleri.....	17
2.3.5.1. Anti Glomerüler Bazal Membran Hastalığı (Tip 1).....	17
2.3.5.2. İmmün Kompleks İlişkili Glomerülonefritler (Tip 2).....	18
2.3.5.3. Pauci İmmün Glomerülonefritler (Tip 3).....	18
2.3.6. Kresent İçeren Glomerülonefritlerde Klinik Bulgular ve Tanı.....	20
2.3.7. Kresent İçeren Glomerülonefritlerde Tedavi	20
2.3.8. Kresent İçeren Glomerülonefritlerde Prognoz ve Komplikasyonlar	23
2.3.8.1. Charlson Eşlik Eden Hastalık İndeksi.....	24
2.3.8.2. Japon Vaskülit Aktivite Skoru	24
2.3.9. Enfeksiyöz Komplikasyonlar ve Hastalık Seyri	25

2.3.9.1. Böbrek Hasarında Enfeksiyon Oluşum Mekanizması	26
2.3.9.2. Enfeksiyon Belirteçleri	27
2.3.9.3. Bağışıklık baskılayıcı tedavi sonrası enfeksiyonu önleme tedavisi	29
2.3.9.4. Enfeksiyon yerleri ve etkenleri	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1 Hasta Seçimi.....	34
3.2 Tanımlamalar ve Verilerin Toplanması	35
3.3 İstatiksel Yöntemler	37
4. BULGULAR.....	38
4.1. Demografik, Klinik, Laboratuvar ve Patolojik Materyal Özellikleri	38
4.2. Bağışıklık Baskılayıcı Tedaviler ve Ek Tedavilerin Özellikleri	41
4.3. Tedavi Sonrası Meydana Gelen Enfeksiyonların Özellikleri.....	42
4.4. Bazı Değişkenlerin Enfeksiyon Varlığı ile İlişkisi.....	44
4.5. Bazı Değişkenlerin Ciddi Enfeksiyon Varlığı ile İlişkisi.....	45
4.6. Bazı Değişkenlerin İndüksiyon Dönemi Enfeksiyon Varlığı ile İlişkisi.....	47
4.7. Bazı Değişkenlerin İdame Dönemi Enfeksiyon Varlığı ile İlişkisi.....	49
4.8. Değişkenlerin Son Dönem Böbrek Yetmezliğine Gidişat ile İlişkisi.....	50
4.9. Değişkenlerin Mortalite ile İlişkisi.....	52
4.10. Değişkenlerin Enfeksiyon İlişkili Mortalite ile İlişkisi	54
4.11. Hızlı İlerleyen Glomerülonefrit Tiplerinin Klinik Özellikler ve Sonlanım Noktalarıyla İlişkisi	55
4.12. Enfeksiyon Yeri ve Tipinin Klinik Özellikler ve Sonlanımlarla İlişkisi.....	57
4.13. Mortalite belirleyicileri-ROC Analizi	58
5. TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇ	68
7. KAYNAKLAR	69

KISALTMALAR

ABH	Akut Böbrek Hasarı
KBH	Kronik Böbrek Hasarı
GN	Glomerülonefrit
HİGN	Hızlı İlerleyen Glomerülonefrit
BGH	Birincil Glomerüler Hastalıklar
TND	Türk Nefroloji Derneği
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GBM	Glomerüler Bazal Membran
MDH	Minimal Değişiklik Hastalığı
FSGS	Fokal Segmental Glomerüloskleroz
MN	Membranöz Nefropati
MPGN	Membranoproliferatif Glomerülonefrit
HÜS	Hemolitik Üremik Sendrom
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
IgAN	İmmünglobülin A Nefriti
APSGN	Akut Poststreptokoksik Glomerülonefrit
HSP	Henoch Schönlein Purpurası
anti-GBM	Anti-Glomerül Bazal Membran Antikoru
ANCA	Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor
c-ANCA	Sitoplazmik Anti-nötrofil Sitoplazmik Antikor
p-ANCA	Perinükleer Anti-nötrofil Sitoplazmik Antikor
ANA	Anti Nükleer Antikor
MPO	Miyeloperoksidaz
PR-3	Proteinaz 3 Spesifik Anti-nötrofil Sitoplazmik Antikor
GPA	Wegener Granülomatozisi (Granülomatoz polianjitis)
EGPA	Eozinofilik Granülomatöz Polianjit
MPAN	Mikroskopik Poliarterit
CYC	Siklofosamid
AZA	Azatiyopürin
MMF	Mikofonelat Mofetil

RTX	Rituksimab
KS	Kortikosteroid
TMP-SMX	Trimetoprim Sülfometoksazol
TKP	Toplum Kaynaklı Pnömoni
HKP	Hastane Kaynaklı Pnömoni
ÜSYE	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
ASYE	Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
GÜS	Genitoüriner Sistem Enfeksiyonu
GİS	Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonu
YDE	Yumuşak Doku Enfeksiyonu
KDE	Kan Dolaşımı Enfeksiyonu
WBC	Beyaz küre sayısı
CRP	C-Reaktif Protein
Hb	Hemoglobin
PCP	Pnömosistis Karinii Pnömonisi
HSV	Herpes Simpleks Virus
CMV	Sitomegalovirus
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi
DLCO	Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
İF	İmmünofloresan
İM	Işık Mikroskobu
SAPD	Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi
AIDS	Edinilmiş İmmun Yetmezlik Sendromu
BT	Bilgisayarlı Tomografi
USG	Ultrasonografi
MR	Manyetik Rezonans Görüntüleme
EUVAS	Avrupa Vaskülit Cemiyeti
EULAR	Avrupa Romatizmayı Önleme Organizasyonu
KDIGO	Kronik Böbrek Hastalığı Klinik Uygulama Kılavuzu
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
DEÜTFH	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

TABLO, ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ:

Tablo 1. HİGN güncel tipleri.....	11
Tablo 2. ANCA ilişkili vaskülitler ve antikor pozitiflik tipleri ve oranları.....	19
Tablo 3. Kresent içeren GN’lerde hastalık kötü seyriyle ilişkili etmenler.....	23
Tablo 4. Charlson eşlik eden hastalık indeksi.....	24
Tablo 5. Japon Vaskülit Aktivite Skoru.....	24
Tablo 6. Başlıca gözlenen enfeksiyon yerleri, bulgular ve tanı koyma yöntemleri.....	33
Tablo 7. Sürekli değişken özelliğindeki demografik, laboratuvar ve patolojik veriler.....	39
Tablo 8. Kategorik değişken olan demografik, klinik, laboratuvar ve patolojik veriler.....	40
Tablo 9. Bağışıklık baskılayıcı tedavi türleri, dozları ve ek tedaviler.....	42
Tablo 10. Enfeksiyon etkenleri ve sıklıkları.....	43
Tablo 11. Enfeksiyon varlığına göre anlamlı bulgular.....	45
Tablo 12. Ciddi enfeksiyon varlığına göre anlamlı bulgular.....	47
Tablo 13. İndüksiyon döneminde enfeksiyon varlığına göre anlamlı bulgular.....	48
Tablo 14. İdame döneminde enfeksiyon varlığına göre anlamlı bulgular.....	50
Tablo 15. SDBY gelişimine göre anlamlı bulgular.....	51
Tablo 16. Sağ kalımı belirleyen faktörlerin Cox regresyon analizi.....	52
Tablo 17. Mortalite gelişimine göre anlamlı bulgular.....	53
Tablo 18. Enfeksiyon kaynaklı mortalite gelişimine göre anlamlı bulgular	54
Tablo 19. Enfeksiyon ilişkili mortaliteyi belirleyen faktörlerin Cox regresyon analizi.....	55
Tablo 20. HİGN tiplerine göre değişkenlerin anlamlı bulguları.....	56
Tablo 21. Mortalite belirleyicileri-ROC analizi.....	58
Tablo 22. Enfeksiyon ilişkili mortalite belirleyicileri-ROC analizi.....	59

SEKİL LİSTESİ

Şekil 1. TND verilerine göre böbrek biyopsisiyle tanı konulan BGH'lerin yüzde dağılımı

Şekil 2. Glomerüller, tübüller, intersitisyum ve damarsal hastalıkların ortak sonucu:
SDBH

Şekil 3. Glomerülonefritlerde böbrek hasarlanmasının ortaya çıkış şekli

Şekil 4. HİGN Tipleri ve oluşum mekanizması ve immunfloresan boyama özellikleri

Şekil 5. Normal glomerülün ve kresentik glomerülün ışık mikroskopunda görünümü

Şekil 6. Kresent oluşumunun aşamaları

Şekil 7. ANCA ilişkili vaskülitlerde önerilen tedavi şeması

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Hastaların kresent içeren GN tipleri ve hastalık dağılımları

Grafik 2. Ciddi enfeksiyon ve SDBY varlığının mortalite üzerine karşılaştırmalı grafiği

Grafik 3. Genel mortalite ve enfeksiyon ilişkili mortalitenin karşılaştırmalı ROC eğrileri

ÖZET:

BAĞIŞIKLIĞI BASKILANMIŞ KRESENT İÇEREN GLOMERÜLONEFRİT TANILI HASTALARDA HASTANEYE BAŞVURU GEREKTİREN ENFEKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Onur KÜÇÜKKAYA

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Nefroloji Bilim Dalı 35340 Inciraltı/İZMİR

onur.kucukkaya@hotmail.com

Amaç: Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı tarafından takipli böbrek biyopsisi ile kresent içeren glomerülonefrit tanısı olan hastalarda, bağışıklık baskılayıcı tedavi sonrası meydana gelen enfeksiyonların saptanması, enfeksiyon odağı ve etkenlerin saptanması, laboratuvar bulguları, patoloji bulguları, hastaların tedaviye klinik yanıtları, tedavi farklılıklarının enfeksiyonlara olan etkisi ve enfeksiyonların klinik gidişata etkisinin incelenmesi ve güncel literatür verileri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamız retrospektif bir araştırma şeklinde tasarlanarak gerçekleştirildi. Araştırma grubunu; 18 yaş ve üzeri, böbrek biyopsisi merkezimizde elde edilmiş, biyopsi incelemesi ile kresent içeren glomerülonefrit tanısı almış, 123 hasta oluşturmuş olup; eksik verisi olmayan ve dışlama kriterleri sonrası 95 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırma grubunun demografik-klinik verileri, böbrek biyopsisinden elde edilen histopatolojik bulgular, hastaların aldıkları tedaviler ve tedavi sonrasında gelişen enfeksiyonlar ve ciddiyeti ile izlemdeki laboratuvar verileri kaydedilmiştir. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 24.0 paket programı kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 95 hastanın başlangıç klinik, laboratuvar, böbrek biyopsisinin patolojik özellikleri, meydana gelen enfeksiyonların özellikleri, böbrek ve genel sağ kalımı, tedaviye verdikleri yanıtlar ile ilişkilendirilerek değerlendirilmiştir. Literatür verilerine paralel olarak çalışmamızda; >2,5 üzerinde Charlson komorbidite indeksinin, tanı anında >2,84 mg/dl üzeri kreatinin değerinin, CKD-EPI'ye göre <23,5 mL/dk/1.73 m² altındaki eGFH değerinin ve birim zamandaki >441,7 mg/m² üzeri siklofosfamid dozunun enfeksiyonla

ilişkili mortalitenin belirlenmesinde önemli olduğu görülmüştür. Yaşın >53,5 üzeri olmasının, >2,5 üzerinde Charlson komorbidite indeksinin, tanı anında >2,84 mg/dl üzeri kreatinin değerinin, CKD-EPI'ye göre <23,5 mL/dk/1.73 m² altındaki eGFH değerinin, >2,64 gr/gün üzeri 24 saatlik idrar proteinüri değerinin, <3,04 gr/dl altındaki serum albümin değerinin ve birim zamandaki >441,7 mg/m² üzeri siklofosfamid dozunun mortalitenin belirlenmesinde önemli olduğu saptanmıştır. CKİ değerinin >4 üzeri olması, JVAS değerinin >5 üzeri olması, enfeksiyöz parametrelerden, ciddi enfeksiyon varlığı, alt solunum yolu enfeksiyonu varlığı ve mantar enfeksiyonu varlığı son dönem böbrek yetmezliği gelişenlerde anlamlı olarak fazla bulunmuştur.

Sonuç: Kresent içeren glomerülonefrit hastalarında, hastalığın kendisi ve bağışıklık baskılayıcı tedavi sonrası gelişen yan etkilerden olan enfeksiyonlar, hasta ve böbrek sağ kalımını etkilemektedir. Çalışmamızda, Charlson Komorbidite İndeksi'nin, Japon Vaskülit Aktivite Değeri'nin, albümin, eGFH, hemoglobin, kreatinin değerinin, proteinüri düzeyinin ve steroid kaynaklı diyabet gelişiminin ciddi enfeksiyon varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hastaların diyaliz ihtiyacı, steroid kaynaklı diyabet, son dönem böbrek yetmezliği, ciddi enfeksiyon, alt solunum yolu enfeksiyonu, mantar enfeksiyonu varlığı, steroid dozu ve birim vücut yüzey alanına düşen siklofosfamid dozu, çeşitli klinik sonuçlara göre hastalığın gidişatını öngörmeye değerli olabilir. Bağışıklık baskılayıcı tedavilerin yan etkilerini ortaya koyabilmek için, daha büyük hasta gruplarında uzun dönem yan etki ve güvenlik çalışmaları yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kresent içeren glomerülonefritler, Enfeksiyon, Immüsupresyon, Mortalite, Prognoz, Böbrek yetmezliği

ABSTRACT:

EVALUATION OF INFECTIONS REQUIRING HOSPITAL VISITS IN IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS WITH GLOMERULAR DISEASE CONTAINING CRESCENT AND DETERMINATION OF RELATED RISK FACTORS

Dr. Onur KÜÇÜKKAYA

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine

Nephrology Clinic 35340 İnciraltı/İZMİR

onur.kucukkaya@hotmail.com

Objectives: In this study, the patients who have been diagnosed with crescent-containing glomerulonephritis by kidney biopsy and being followed by Dokuz Eylül University Hospital Department of Nephrology, the detection of infections occurring after immunosuppressive therapy, the detection of infection focus and factors, laboratory findings, pathology findings, clinical responses of the patients to treatment, effects of treatment differences on infections and examining the effects of infections on the clinical course and comparing them with the current literature data, is aimed.

Method: The study is carried out and designed as a retrospective research. The research group consists of 123 patients at the age of 18 and older, who have been diagnosed with crescent-containing glomerulonephritis by kidney biopsy and whose biopsies are examined in our biopsy center; and also, after exclusion criteria 95 patients, who have no missing data, are included to this study. The demographic-clinical data of the study group, histopathological findings obtained from kidney biopsy, the treatments received by the patients, the infections that developed after the treatment and their severity and the laboratory data during the follow-up are registered. As evaluating the findings obtained from the study, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 24.0 package program was used for statistical analysis.

Results: The pathological characteristics of the initial clinical, laboratory and renal biopsy of the 95 patients, who are included in the study, are evaluated in relation to the characteristics of the infections, kidney and general survival with their responses to treatment. In the study which is parallel with the literature data, it is observed that the level of Charlson comorbidity index over >2,5, creatinine level over < 2,84 mg/dl in diagnosis, eGFR level under < 23,5 ml/min/

1,73 m² according to CKD-EPI, and a dose of cyclophosphamide over >441,7 mg/m² at a unit of time is important while determining infection-related mortality. It is detected that the age over >53,5, the level of Charlson comorbidity index over >2,5, the level of creatinine over >2,84 mg/dl in diagnosis, the level of eGFR under <23,5 ml/min/1,73 m² according to CKD-EPI, the level of 24 hours of urine proteinuria over >2,64 gr/day, the level of serum albumin under <3,04 gr/dl and a dose of cyclophosphamide over >441,7 mg/m² at a unit of time is important while determining infection-related mortality. The CKI level over >4 and the JVAS level over >5 through the infectious parameters, the presence of severe infection, the presence of lower respiratory tract infection and the presence of fungal infection were found to be significantly higher in patients with end-stage renal failure.

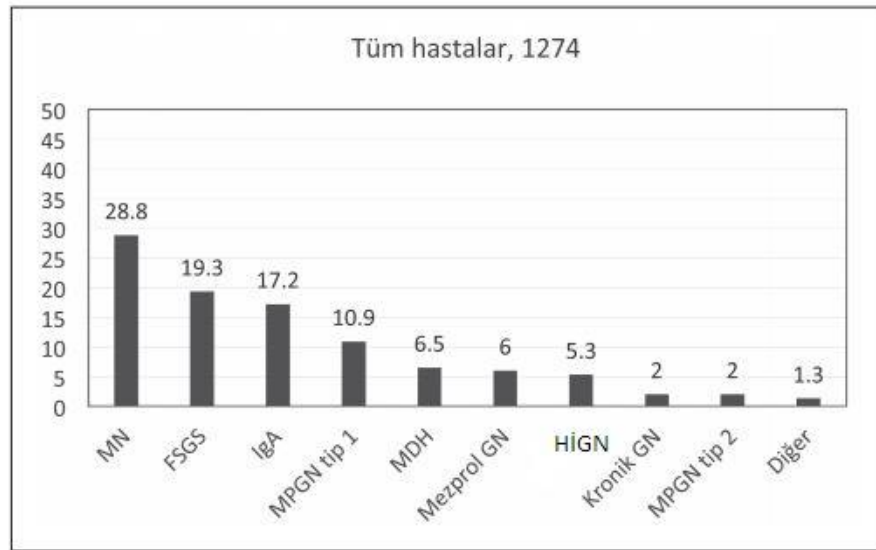
Conclusion: In patients with crescent-containing glomerulonephritis, the disease itself and side effects that developed after the immunosuppressive treatments, especially infections, are the main factors affecting the patient and kidney survival. In this study, it is revealed that accompanying Charlson comorbidity index, Japanese Vasculitis Activity Score, albumin, eGFH, haemoglobin, creatinine, proteinuria level, presence of steroid-induced diabetes are associated with the presence of severe infection. Presence of dialysis need, steroid-induced diabetes, end stage renal disease, severe infection, lower respiratory tract infection, fungal infection, steroid therapy dose and cyclophosphamide dose per unit body surface area, might be valuable in predicting the course of the disease according to the various clinical endpoints. Long-term side effects and safety studies should be conducted in larger groups of patients to reveal the side effects of immunosuppressive treatments.

Key words: Crescent-containing glomerulonephritis, Infection, Immunosuppression, Mortality, Prognosis, Kidney failure

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akut böbrek hasarı (ABH) saatler, günler ya da haftalar içerisinde meydana gelen toksinlerin birikmesi ve vücuttaki iç dengenin kaybı ile sonuçlanan, glomerüler filtrasyon hızındaki (GFH) azalma sonucu böbreğin işlevinde görülen hızlı kaybın oluşturduğu bir klinik durumdur.¹ Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbrek hastalığının nedeninden bağımsız olarak en az 3 ay süren, nesnel böbrek hasarı ve/veya GFH'nin 60 ml/dk/1,73 m²'nin altına inmesi veya böbrek nakil öyküsü olması şeklinde tanımlanır.² KBH, ülkemizde ve tüm dünyada yaygın olan önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Türk Nefroloji Derneği (TND) tarafından yapılan 'Türkiye'de Kronik Böbrek Hastalığı Sıklığı Araştırması (CREDIT)' sonuçlarına göre Türkiye'de erişkinlerde KBH oranı %15,7, GFH'si 60 ml/dk'nın altında olan hasta oranı ise %5,1 olarak bulunmuştur. Araştırmaya göre KBH'nin Türkiye'de 7,3 milyon erişkini etkilediği ve bunların yaklaşık 2,4 milyonunun GFH'sinin 60 ml/dk'nın altında olduğu düşünülmektedir.³

KBH'nin pek çok farklı nedeni mevcuttur. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Böbrek Verileri Kayıt Sistemi ve TND verilerine göre; birincil böbrek hastalıklarından birincil glomerülonefritler (BGH) 3. sırada yer alırken, ilk iki sırada diyabet ve hipertansiyona ikincil böbrek hastalığı yer almaktadır. Yeni hastalardaki ilk sıradaki etiyolojik neden diyabet (%36) iken; hipertansiyon (%29), glomerülonefrit (GN) (%6), polikistik böbrek hastalığı (%3), piyelonefrit (%2), amiloidoz (%1) diğer sebepleridir. Hastaların yaklaşık %14'ünde altta yatan hastalık bilinmemektedir. TND verilerine göre böbrek biyopsisiyle tanı konulan BGH'lerin yüzde dağılımında HİGN'lerin %5,3 oranında olduğunu bilinmektedir (Şekil-1).⁴



Şekil-1. TND verilerine göre böbrek biyopsisiyle tanı konulan BGH'lerin yüzde dağılımı

ABH ve KBH, ileri yaşlarda görülme sıklığı artan, komplikasyon ve ölüm oranları yüksek hastalıklardır. Tanı ve tedavideki gelişmelere karşın halen önemli bir hastalık ve ölüm nedenleri arasındadır. ABH olan hastalarda ölüm oranının, ABH olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu ve literatürde ölüm oranının %35-75 arasında değiştiği bildirilmiştir.^{5,6} Ölüm oranı, operasyon sonrası hastalarda %50-60, tıbbi sebebe bağlı olanlarda %30-50 ve yoğun bakım ünitesindeki hastalarda %75-90'dır. TND verilerine göre ABH'de ikinci en sık ölüm nedeni enfeksiyonlardır. Hem ABH'de hem KBH'de en sık ölüm nedeni halen kalp ve damar hastalıkları iken; bazı çalışmalarda en sık ölüm nedeni enfeksiyon olarak belirtilmiştir.⁷

Enfeksiyon, glomerüler hastalıkların kendilerinin veya glomerüler hastalıkları olan hastalarda bağışıklık baskılayıcı tedavilerin bilinen bir komplikasyonudur. Glomerüler hastalıklarda artmış enfeksiyon riskinin olası nedenleri, idrarda IgG ve kompleman faktör B, ve transferrin kaybından oluşur ve bunların tümü normal bir bağışıklık fonksiyonu için gereklidir.⁸ Yıllar önce enfeksiyon, nefrotik sendromlu hastalarda başlıca ölüm nedeniydi.⁹ GN remisyonunun artması ve antibiyotiklerin yaygın kullanımıyla birlikte enfeksiyona bağlı ölümler azaldı; ancak enfeksiyonlar hala önemli bir morbidite ve ölüm nedenidir.¹⁰ Hızlı ilerleyen glomerülonefritler (HİGN) ciddi bir glomerüler hasar sonucunda günler, haftalar veya aylar içinde ilerleyici böbrek fonksiyon kaybına yol açan ve hayatı tehdit eden bir GN alt tipidir.¹¹ HİGN hızla tedavi edilse de, tiplerine göre böbrek ve hasta sağ kalımı kötü olabilen bir hastalık grubudur. Enfeksiyonlar, HİGN hastalarında ölümün en sık sebebi olup, ölümün en sık sebebi olmaya devam etmesi beklenmektedir.¹² Sağ kalım üzerine bu hastalık grubunda çeşitli çalışmalar olsa da bağışıklık baskılayıcı tedavi sonrası meydana gelen enfeksiyonları, enfeksiyonların dağılımını ve verilen tedaviler ile dozların farklılığı nedeniyle meydana gelen enfeksiyonların hastalık ve sağ kalım üzerine olan etkilerini inceleyen çalışmalar sınırlıdır.

Çalışmamızda DEÜTFH Nefroloji Bilim Dalı'nda takip edilen böbrek biyopsisi ile kresent içeren GN tanısı olan hastalarda, bağışıklık baskılayıcı tedavi sonrası poliklinikte veya serviste tedavi verilen enfeksiyonların saptanması, enfeksiyon odağı, enfeksiyona neden olan mikroorganizmaların belirlenmesi, laboratuvar ve patoloji bulguları, hastaların tedaviye klinik yanıtları, tedavi farklılıklarının enfeksiyonlara etkisi ve enfeksiyonların klinik gidişata etkisi incelenerek güncel literatür verileri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Hastanın tanı anındaki yaşı, cinsiyeti, yandaş hastalık yükü, laboratuvar, patoloji bulguları, kresent içeren nefritin türü, bağışıklık baskılayıcı tedavi tipi ve dozu, enfeksiyonun tedavi yeri ile son dönem böbrek yetmezliğine gidiş, nüks-remisyon varlığı ve sağ kalım ile ilişkisi değerlendirilmesi planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbreğin Yapısı ve İşlevi

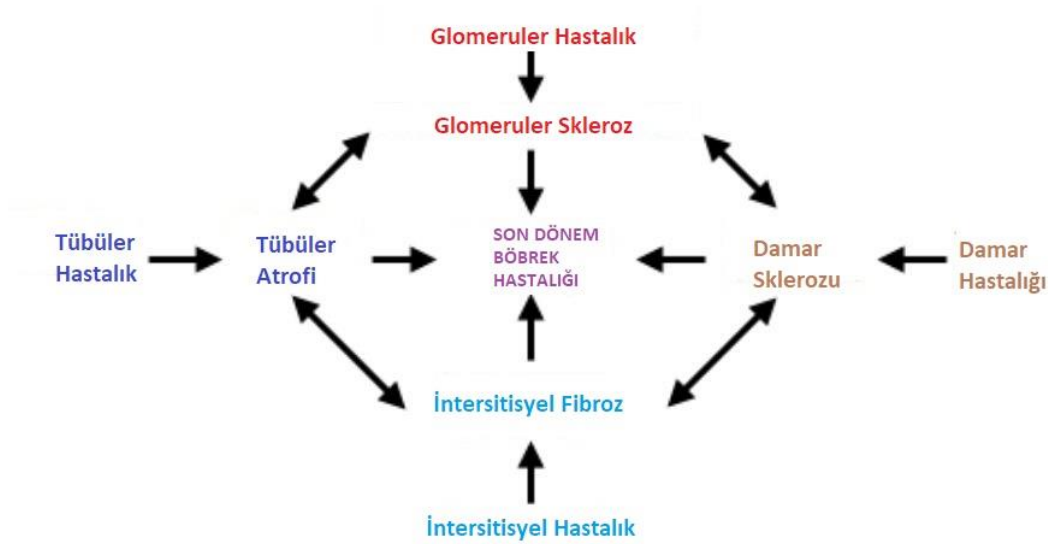
Erişkin bir bireyde, her bir böbrek yaklaşık 12-13 cm uzunluğunda, 2,5-3 cm kalınlığında ve 6-7 cm genişliğindedir. Ağırlıkları ortalama 120-170 gramdır.¹³ Periton arkasında yer alırlar. Böbreğin iki ana yapısı vardır. Bunlar iç tarafta yer alan ve hilusa yakın olan ‘medulla’, dış tarafta bulunan ‘kortekstir’. Korteks’in kalınlığı yaklaşık 1 cm’dir ve yaşlandıkça kalınlığı azalmaktadır. Böbreğin ortasında hilum adı verilen damar-sinir ağı ve mesaneye bağlanan aktarıcı bir kanal vardır. Sağdaki böbreğin parankim hacmi sol böbreğe göre daha azdır. Bunun öngörülebilir iki sebebi vardır. Birincisi, sol böbrek arterinin daha kısa ve aorta daha yakın olması, ikincisi ise sağ tarafta karaciğerin yerleşiminden ötürü muhtemel olarak sağ böbreğin yeterince büyümemesi olarak gösterilmiştir. Böbrek uzunluğu vücut boyu ile iyi ilişki gösterir ve yaş ilerledikçe parankimde incelmeye nedeniyle böbrek boyutları küçülür.¹³

Böbreğin yapısal bileşenleri nefronlar, toplayıcı kanallar ve damar sistemidir. Her böbrekte idrar oluşturma özelliği olan yaklaşık bir milyon nefron bulunur. Nefron sayısı embriyonik dönemde belirlenmiştir; doğumdan sonra yeni nefron oluşturulamaz ve kayıp bir nefron yerine yenisi getirilemez.¹⁴ Nefronlar başlıca iki kısımdan oluşur: Glomerül ve tübüler sistem. Glomerül; afferent arteriyol ile efferent arteriyol arasında bulunan özelleşmiş bir kapiller yumaktır. Glomerül, tübüler sistemin başlangıcı olan ve Bowman kapsülü denilen yapıya gömülü haldedir. Afferent arteriyol Bowman kapsülüne girdikten hemen sonra 3-5 adet dala ayrılır ve bu dallar glomerülün segmenter yapısını temsil eder. Bu dallar da karmaşık bir kapiller ağ olan glomerülü oluşturur. Afferent arteriyoller daha glomerülden ayrılmadan Bowman kapsülü içinde birleşerek efferent arteriyolu oluşturur ve kısa bir süre bu şekilde seyrettikten sonra Bowman kapsülünü terk eder. Bowman kapsülünün iç ve dış iki yaprağı ve bunlar arasında süzülen plazmanın toplandığı Bowman boşluğu bulunur.¹⁵ Afferent ve efferent arteriyol, duvarlarındaki düz kas hücreleri sayesinde çeşitli uyaranlara cevap vererek kasılma özelliği gösterirler. Ayrıca myojenik mekanizmalarla özellikle afferent arteriyol, kendiliğinden kasılma yeteneğine sahiptir.¹⁶

Yetişkinlerde normal bir glomerül boyutu yaklaşık 200 µm’dir. Glomerüllerin boyutu çeşitli sebeplerle büyüyebilir. Glomerüler hipertrofi, glomerüler hasara bağlı segmental veya global skleroz ile sonuçlanır. Glomerüller daha çok immünolojik nedenlerle; tübüller ve

intersitisyum ise daha çok inflamatuvar, iskemik ve toksik sebeplerle hasarlanmasına karşın, her birinin birbirleriyle olan ilişkisi bu hastalıkların son dönemini KBH ve son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) şeklinde benzer kılmaktadır (Şekil-2).

Böbreğin idrar meydana getirerek yabancı maddelerin ve metabolik artıkların atılmasını sağlamanın yanı sıra kan basıncının ayarlanması ve dengede tutulması, birtakım hormonların ve vitaminlerin sentezi, glikoz sentezi, eritrosit yapımının sağlanması, asit-baz dengesinin sürdürülmesi, sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması gibi birden fazla görevi bulunmaktadır. Bu işlevlerde bozukluk diğer organ ve sistemleri etkileyerek yaşamsal işlevler açısından tehdit oluşturmaktadır.¹⁷



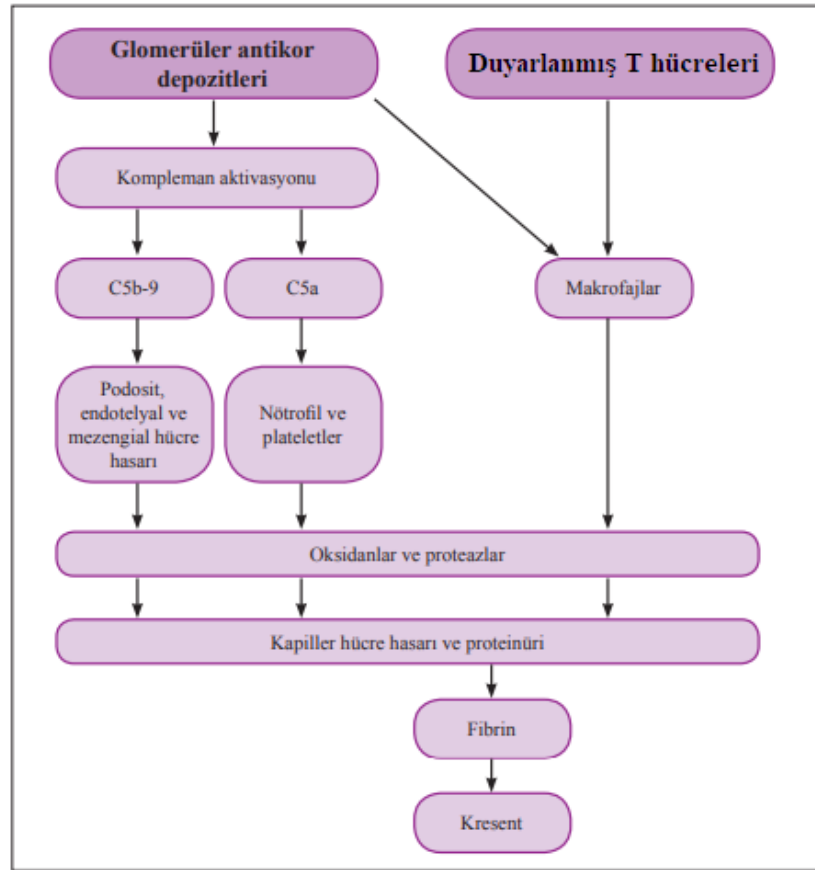
Şekil-2. Glomerüller, tübüller, intersitisyum ve damarsal hastalıkların ortak sonucu: SDBH

2.2. Glomerülonefritler

Birincil böbrek hastalıkları içerisinde GN, KBH'nin sık nedenlerindendir. Afferent arteriolün dallanması ile oluşturulan, mezengiyum ismi verilen yapısal kalıp ile desteklenen kapillerlerden oluşan glomerül, böbreğin öncelikli süzme birimi olup yapısal açıdan çeşitli kalıtsal ve edinsel nedenlerle etkilenmesi sonucunda GN oluşmaktadır. Klinik tablo semptomsuz olabilmekle birlikte idrar anormallikleri, nefritik ve nefrotik sendrom, HİGN ve SDBY şeklinde olabilir. Mevcut kanıtlar, GN'lerin çoğunun genetik etkenler tarafından şekillenen otoimmün bir yanıttan kaynaklandığını ortaya koymaktadır.¹⁸ Hepatit B, C, streptokok gibi enfeksiyonlar, ilaçlar, kanser ilişkili GN gibi örnekler dışında çoğunda hastalığı ortaya çıkarıcı neden belirlenememektedir.

Böbrek yangısına neden olan immün yanıt hem sıvısal (humoral) hem de hücreli immün yanıt bileşenleri içerir. T yardımcı 2 (Th2) aracılı humoral yanıt, B lenfositlerin etkinleşmesi ve plazma hücrelerine dönüşmesi aracılığı ile immünglobulin birikimi ve kompleman yolunun aktifleşmesine yol açar. Hücreli, T yardımcı 1 (Th1) veya T yardımcı 17 (Th17) aracılı immün yanıt ise hem dolaşımdaki mononükleer inflamatuvar hücrelerin (lenfositler ve makrofajlar) glomerüllere sızmasına hem de kresent oluşumuna sebep olur.¹⁸

Glomerülonefritlerde renal hasarlanma mekanizmaları inflamatuvar veya inflamatuvar olmayan yolla olabilir: İnflamatuvar olmayan tip; minimal değişiklik hastalığı (MDH), fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) ve membranöz nefropati (MN) gibi podositopatiler bu grup hasarlanmaya dahildir. Patolojik incelemede herhangi bir inflamasyona rastlanmaz ama glomerüler geçirgenlik ciddi düzeyde artmıştır. IL-13 gibi sitokinler, C3, C5b-9 kompleman yolu aktifleşmiştir ve bu moleküller, glomerüler bazal membranda kalınlaşmaya, podosit hasarına, programlı hücre ölümüne yol açar ve glomerüloskleroz tetiklenir. Albümin ve diğer proteinlere karşı geçirgenlikte artışa yol açarak fonksiyonel bozukluk ortaya çıkarmaktadır. Temel klinik özellikleri nefrotik düzeyde proteinüri veya görece az sayıda idrar sedimentidir. Bazı immün araçlar, inflamasyon olmadan nefrotik düzeyde proteinüri ile sonuçlanacak şekilde podosit fonksiyon bozukluğunu doğrudan tetikleyebilmektedir.^{18,19} İnflamatuvar tip; Poststreptokoksik glomerülonefrit (APSGN), membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN), lupus nefriti (SLE), IgA nefropatisi (IgAN), hemolitik üremik sendrom (HÜS) ve vaskülitler bu gruba örnektir. C5a gibi bazı kompleman bileşenleri aktifleşir ve sonuç olarak, antikor depolanması artar, polimorfonükleer lökositler (PML), nötrofiller, makrofajlar, monositler, trombositler ve T hücreleri artış gösterir. Bu hücreler, proteazlar ve oksidanları oluşturarak, fibrin depolanmasına yol açar, kapiller duvar hasarı yapar ve proteinüriye neden olur. Glomerüler endotelial ve mezengiyal hücreler immün hasara belirgin yanıt verirler, bu durum hücrelerde çoğalmaya ve belirgin patolojik değişikliklere yol açar. Bu durum tromboz, nekroz ve kresent oluşumu gibi başka anormallikleri tetikleyerek hasar oluşturmaktadır (Şekil-3).²⁰ En önemli klinik özellikleri başta hematüri olmak üzere, bazen lökositüri, idrarda yapısı bozulmuş eritrositler, değişken düzeyde proteinüri ve hastalığın ciddiyetine bağlı olarak normal veya düşük GFH'tır.^{18,19}



Şekil-3. Glomerülonefritlerde böbrek hasarlanmasının ortaya çıkış şekli

Hastaların aktif idrar sedimenti ile seyir gösteren inflamatuvar hasar mı yoksa proteinüri ve/veya sınırdaki hematüri ile karakterize inflamasyonsuz hasar mı geliştireceği glomerüler hasarın hangi hücreleri etkilediğine göre değişir. Glomerüler endotel ve mezengiyal hücreler, dolaşımdaki faktörlerden (örn. komplemanlar) veya inflamatuvar hücrelerden (örn., nötrofiller, makrofajlar ve T hücreleri) ayrılamayacağından, bu hücrelerdeki etkilenmeler tipik olarak inflamatuvar hasar şeklindedir. Buna karşılık, glomerüler epitel hücreleri (visseral ve pariyetal) dolaşımdan glomerüler bazal membran tarafından ayrılırlar. Bu nedenle, birincil olarak podositleri etkileyen glomerüler hasar, çoğunlukla dolaşımdaki inflamatuvar hücreleri aktiveleştiremez ve inflamatuvar olmayan tipte glomerülonefritler oluşur.¹⁸

GN, kendiliğinden oluşursa bu tip hastalıklar birincil GN olarak isimlendirilmektedir. Birincil GN'lerde genellikle sadece böbrek tutulumu vardır ve glomerüler süzme bariyerinde oluşan hasarlanmaya bağlı gelişir. İkincil sebeplerde bazı bakteriyel, viral veya paraziter enfeksiyonlar ve uyuşturucu kullanımı vardır. Bazı sistemik hastalıklarda da (SLE, vaskülitler, diyabet ve hipertansiyon vb.) böbrek tutulumu gelişirse, bu durum ikincil GN sayılır.

Fizyopatolojileri farklı olan GN'lerin teşhisi ve tedavi yanıtları da farklıdır. Bu nedenle doğru tanı konması ve uygun tedavi verilmesi gereklidir. Uygun tedavi alınmaz ise veya uygun tedaviye rağmen hastalık aktif seyreder ya da komplikasyonlar meydana gelirse KBH sonucu SDBY gelişebilir ve diyaliz tedavisi veya böbrek nakli gerektirebileceği önemli bir gerçektir.

2.3. Kresent İçeren Glomerülonefritler

2.3.1. Tarihçe

Kresent (yarımay) içeren GN, özel bir hastalık değildir ancak çok farklı nedenlerle ve patolojik mekanizmalarla oluşan ciddi glomerüler hasarın göstergesidir. Bu patolojik bulgu klinik olarak HİGN şeklinde karşımıza çıkar. HİGN ani başlayan, kendiliğinden iyileşmenin az olduğu, günler, haftalar veya aylar içerisinde hızla ilerleyerek SDBY ile sonuçlanabilen klinik bir sendromdur. 1914'te Volhard ve Fahr kresent içeren GN'i ciddi glomerüler hasar ve Bowman kapsül hücrelerinde ekstrakapiller çoğalma şeklinde tanımlamışlardır.²¹ Kresentik GN terimi ilk kez 1942'de Ellis tarafından tanımlanmıştır. O yıllarda bu durumun en önemli sebebinin poststreptokokal hastalıklar olduğuna inanılmıştır. 1948'de Davson ve ark., vaskülitli birçok hastada kresent içeren GN bulmuşlardır ve altta yatan en önemli nedenin vaskülitler olabileceğini belirtmişlerdir.²² Böbrek biyopsisi ve immünohistokimyanın gelişimiyle birçok çalışmacı kresentlerin farklı GN modellerinde ortaya çıkabileceğini göstermişlerdir.

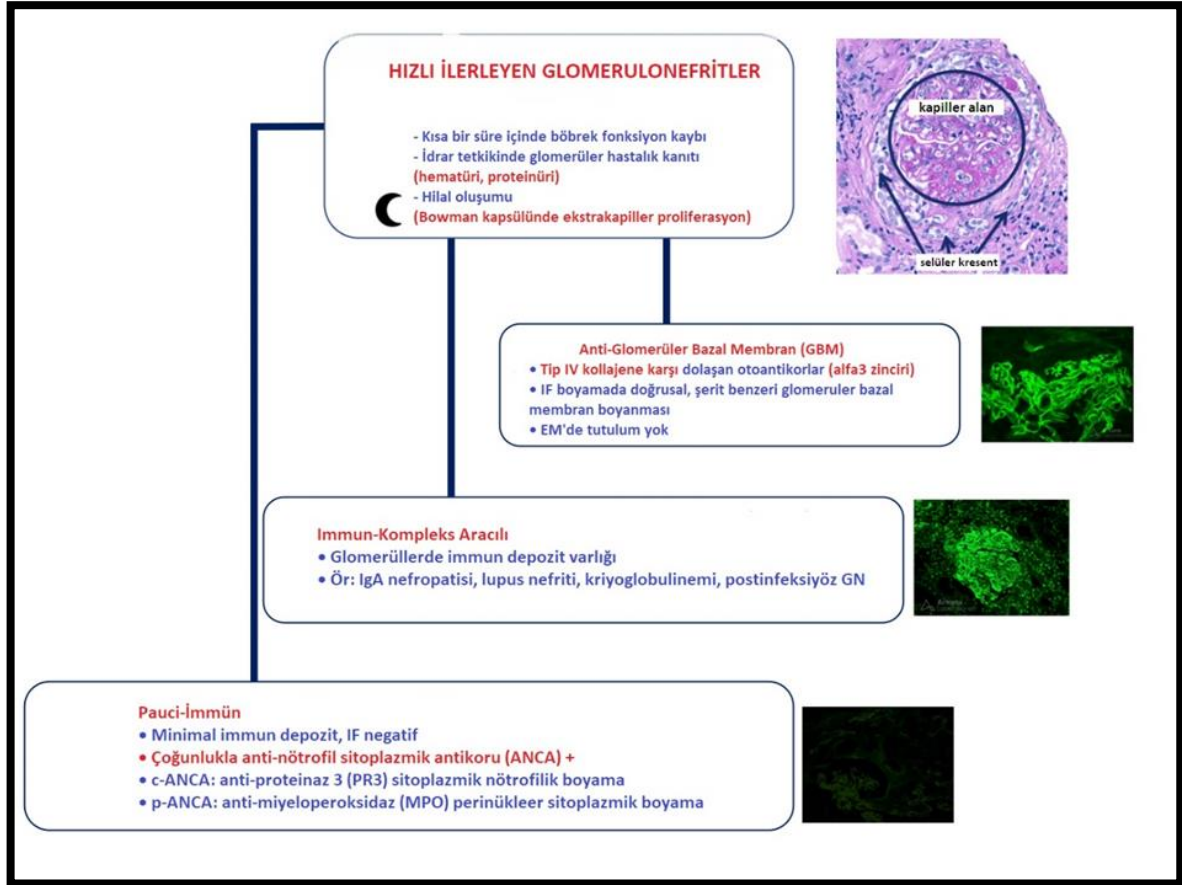
2.3.2. Kresent içeren Glomerülonefritlerin Sınıflandırılması

1970'lerde immünohistoloji, kresent içeren GN'nin glomerüler İF bulgularına göre üç ana gruba ayrılmasını sağlamıştır ve bu gruplama günümüzdeki sınıflamanın temelini oluşturmuştur.²³ Bu hastalık grupları: anti-glomerüler bazal membran antikor hastalığı (tip 1), immüno kompleks hastalıkları (tip 2) ve pauci-immün GN'dir (tip 3). Güncel sınıflamada seroloji ve İF mikroskop bulgularına göre ise 5 tipe ayrılır (Tablo-1).²⁴

Tip I	Anti-glomerüler bazal membran antikor hastalığı (anti-GBM)
Tip II	İmmün kompleks aracılı glomerülonefrit (Postenfeksiyöz, MPGN, Lupus nefriti, IgAN, Kriyoglobulinemi vb.)
Tip III	Pauci-immün tip kresentik glomerülonefrit (Çoğunlukla ANCA+)
Tip IV	Tip 1 ve tip 3'ün bir arada bulunmasıdır. (ANCA ve Anti-GBM pozitif)
Tip V	ANCA negatif pauci immün vaskülitler (Tüm HİGN'lerin %5'inden azını içerir.)

Tablo 1. HİGN güncel tipleri

Klinik tabloyu oluşturan böbrek hasarı belirtileri GN kliniği olup; bu klinik hematüri, idrarda eritrosit silendirleri, genellikle nefritik düzeyde proteinüri, hipertansiyon ve ödemdir. Glomerüler hasar hafifse kendiliğinden gerileyebilir ancak; genellikle günler, haftalar içerisinde ilerler ve sonunda şiddetli oligüri ortaya çıkar. Günümüzde HİGN'in bazı tiplerinde hastalık gidişatı iyi olmasına rağmen, SDBY'ye ilerleme oranı sıktır. Bu nedenle, böbrek işlevini korumak adına erken tanı ve agresif tedavi önemlidir.



Şekil-4. HİGN Tipleri ve oluşum mekanizması ve immunfloresan boyama özellikleri

Hastalara böbrek biyopsisi yapıldığında görülen klasik bulgu kresent oluşumudur. Patolojik incelemelerde glomerüllerin %50'sinden fazlasında kresent oluşumu gözlenir. Buna kresentik GN adı verilir.²⁵ Glomerüllerin %50'sinden azında kresent oluşumu mevcutsa buna da kresent içeren GN adı verilir. Patogenezde anti-GBM, immün komplekslerin birikimi ve ANCA gibi antikörlerin GBM'de hasara yol açması rol oynar (Şekil-4). Şiddetli hasar sonucunda Bowman boşluğunda pariyetal epitel hücreleri çoğalma gösterir. Bu bölgeye monosit ve makrofajların da göç etmesiyle kresentler oluşur. Parietal ve visseral epitel hücrelerinin ve makrofajların çoğalması fibrin birikimine yol açar. Bir süre sonra bu kresentler

fibröz hale gelir ve glomerüler süzölmeye engel olur.^{26,27} Kresentler içeriklerine göre sellüler, fibrosellüler ve fibröz olarak sınıflandırılmıştır.²⁸ Sellüler kresentlerde belirgin ekstrakapiller çoğalma izlenmekteyken, fibrosellüler kresentlerde ekstrakapiller çoğalma ve buna eşlik eden fibrozis vardır. Fibröz kresentlerin bulunduğu durumlarda kapiller yumağı saran fibrozis mevcuttur. Kresent yüzdesi hastalık gidişatıyla ilişkilidir. Fibröz kresent yüzdesi fazla olan hastalarda tedaviye yanıt daha düşüktür.²⁹ Glomerüllerin %50'sinden azında kresent mevcutsa ve dolunay bulgusu yoksa daha yavaş seyirlidir ve tedaviye yanıt alınabilir.²⁹ Kresent yüzdesi önemli olmakla birlikte tek bir kresent bile hastalık ve böbrek gidişatı açısından değerlidir.

2.3.3. Epidemiyoloji

Kresentik GN yeni hasta sayısı biyopsi çalışmalarında %2-5 olarak bulunmuştur. TND verilerine göre böbrek biyopsisiyle tanı konulan BGH'lerin yüzde dağılımında HİGN'lerin %5,3 oranında olduğunu bilinmektedir. Son çalışmaların çoğunda erkek / kadın oranı yaklaşık 1: 1'dir. Beyaz ırkta saptanma oranı siyah ırka göre daha fazladır (7:1). Hastaların çoğunda ortalama yaş 30'dur ve ikinci zirve altmış ile yetmişli yılların sonları arasındadır. Ancak hastalık sıklığı çocuk nüfusta çok nadir olmasına rağmen, 2 ila 92 yaş aralığında hastalık bildirilmiştir.³⁰ Yaşlı toplumlarda HİGN saptanma oranı üç kat daha fazladır.²¹ ANCA pozitif vaskülitlerde yılda bir milyon nüfus başına 5-10 yeni vaka görülür. Birleşik Krallık'ta sıklığın 100.000 kişi başına 2 vaka olduğu tahmin edilmektedir. İsveç'te, sıklığın 100.000 kişi başına 1 vaka olduğu tahmin edilmektedir. Durumun genel olarak nadir olmasına rağmen, olası bir çevresel nedeni düşündüren vaka kümeleri rapor edilmiştir; Lingaraj ve arkadaşları güney Hindistan'daki tek bir kurumda 3 ay içinde görülen, biyopsi ile kanıtlanmış 11 yeni anti-GBM hızlı ilerleyen glomerülonefrit vakasını "mini salgın" şeklinde tanımlamıştır.³¹

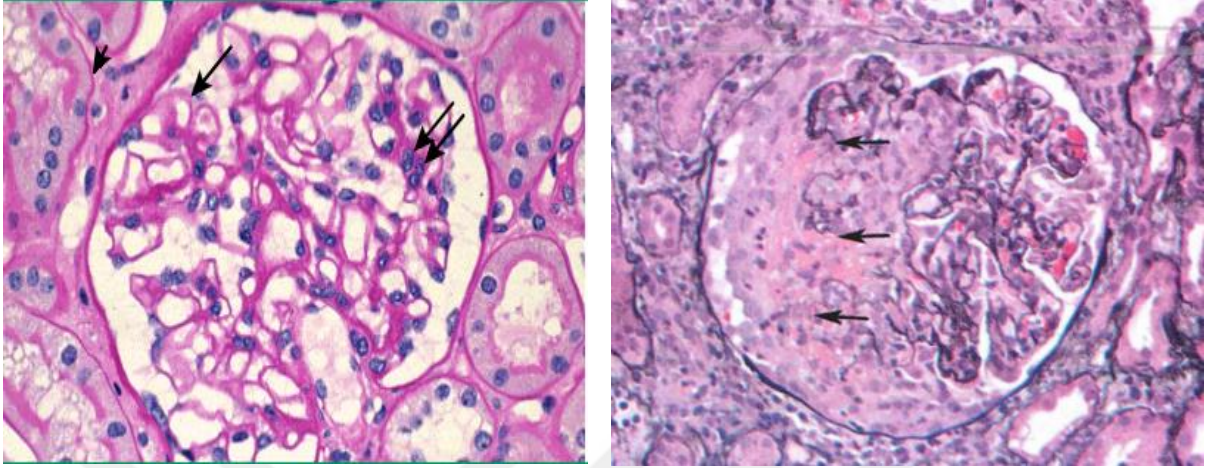
Anti-GBM hastalığı tüm HİGN'lerin %10 ila %15'i olup, 0.5-0.9/milyon/yıl yeni vaka görülür.³² Hafif bir erkek egemenliğine sahiptir (3:2). İmmün kompleks aracılı GN, tüm HİGN vakalarının %25 ila %30'unu oluşturur. Pauci-immün bozukluk: en yaygın görülen kresentik GN türü olup bu grubun %65 ila %70'ini oluşturur. Özellikle beyaz ırkta olan hastalar, tepe yaşı 60 ila 85 yıl olan hastaların çoğunda ANCA pozitifdir. IgAN erişkinlerde BGH'nin önde gelen nedenidir. Japonya gibi Kuzeydoğu Asya ülkelerinde BGH'li hastaların %45-50'sinde IgAN saptanmaktadır.³³ Benzer şekilde Avustralya'da ve bazı Avrupa ülkelerinde de en yaygın glomerülonefrittir.³⁴ Gelişmiş ülkelerde MPGN paterni gösteren GN sıklığı azalmaktadır. Yetişkinlerde ikincil GN'lerin ise en sık sebebi SLE nefritidir.³⁵

2.3.4. Kresent oluşum mekanizması

Kresent oluşumu glomerüler kapiller hasara karşı oluşmuş genel bir yanıttır. Kresent oluşumunda temel nokta GBM hasarıdır. Kresent oluşumuna neden olan hücreler konusunda farklı görüşler vardır. Bazı araştırıcılar kresent oluşumuna neden olan hücrelerin epitelyal hücreler olduğunu savunurken bazıları monosit kökenli olduğunu savunmaktadır. Hücre grubu altta yatan patolojiye göre de değişebilir. İmmünkompleks aracılı GN'de epitelyal hücreler çoğunlukta Bowman kapsülünün hasara uğradığı anti-GBM ve pauci immün kresentik glomerülo nefritte monosit hücre hakimiyeti bulunur. Elektron mikroskopisi kresent oluşumu ve GBM yıkımı arasındaki ilişkiyi ve kresentlerdeki fibrin varlığını gösterebilmektedir. Yapılan çalışmalarda sellüler kresentlerin ana hücre tipinin epitelyal hücreler olduğu gösterilmiştir ancak epitelyal hücrelere az sayıda monosit ve makrofajın eşlik ettiği bilinmektedir. Monosit ve makrofajlar olgun kresentlerin esas hücre tipi olmasa da kresent oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Deneysel hayvan çalışmalarda özellikle tip 1 ve tip 3 kresentik GN'de kresent oluşumu içinde çok sayıda makrofaj saptanmaktadır. Bowman kapsülünde sınırlı hasar bulunan immün kompleks tipi kresentik glomerülo nefritlerde ise kresent yapısını oluşturan hücreler epitelyal hücreler olarak saptanmıştır.

Kresent oluşumu konusundaki ilk hipotez ilk kez 1950'de Arnold Rich tarafından bahsedilmiştir. Bu araştırıcı Bowman boşluğundaki pıhtılı kanda bulunan epitelyal hücrelerin çoğalmasıyla kresent oluşumunun sağlandığını öne sürmüştür. Kresent oluşumunu engellemeye yönelik olarak yapılan, streptokinaz-doku plazminojen aktivatörü gibi moleküllerin kullanıldığı, deneysel hayvan çalışmalarda fibrinin kresent oluşum mekanizmasında önemli rol oynadığı belirgin olarak saptanmıştır. Fibrin, Bowman boşluğunda var olan epitelyal hücrelerin çoğalmasında önemli rol oynamaktadır ve bunu da doku iyileşmesinin bir parçası olarak yapmaktadır. Kresent oluşumunun engellenmesi glomerüler kapillerdeki hasarı azaltmamaktadır; çünkü kresent oluşumu glomerüler inflamasyona karşı oluşmuş bir yanıttır. Bowman boşluğunda fibrinin bulunması, pıhtılaşma faktörlerini de içeren plazma proteinlerinin Bowman boşluğuna geçişine neden olan glomerüler kapiller duvar hasarını işaret eder. Aktive olmuş makrofajlar ve epitelyal hücreler pıhtılaşmaya neden olan maddeler salgırlar; böylelikle proteinler pıhtılaşmaya ve tromboza neden olan yüzey molekülleriyle ilişkiye geçer ve fibrin oluşumu gerçekleşir. Bowman boşluğundaki fibrin, fibrin yıkım mekanizmalarıyla temizlenemez, damar trombüsü içinde kalan fibrin o bölgede kalıcı hale gelir ve kresent yapısının temel parçasını oluşturur (şekil-5). Bowman boşluğunda fibrinin

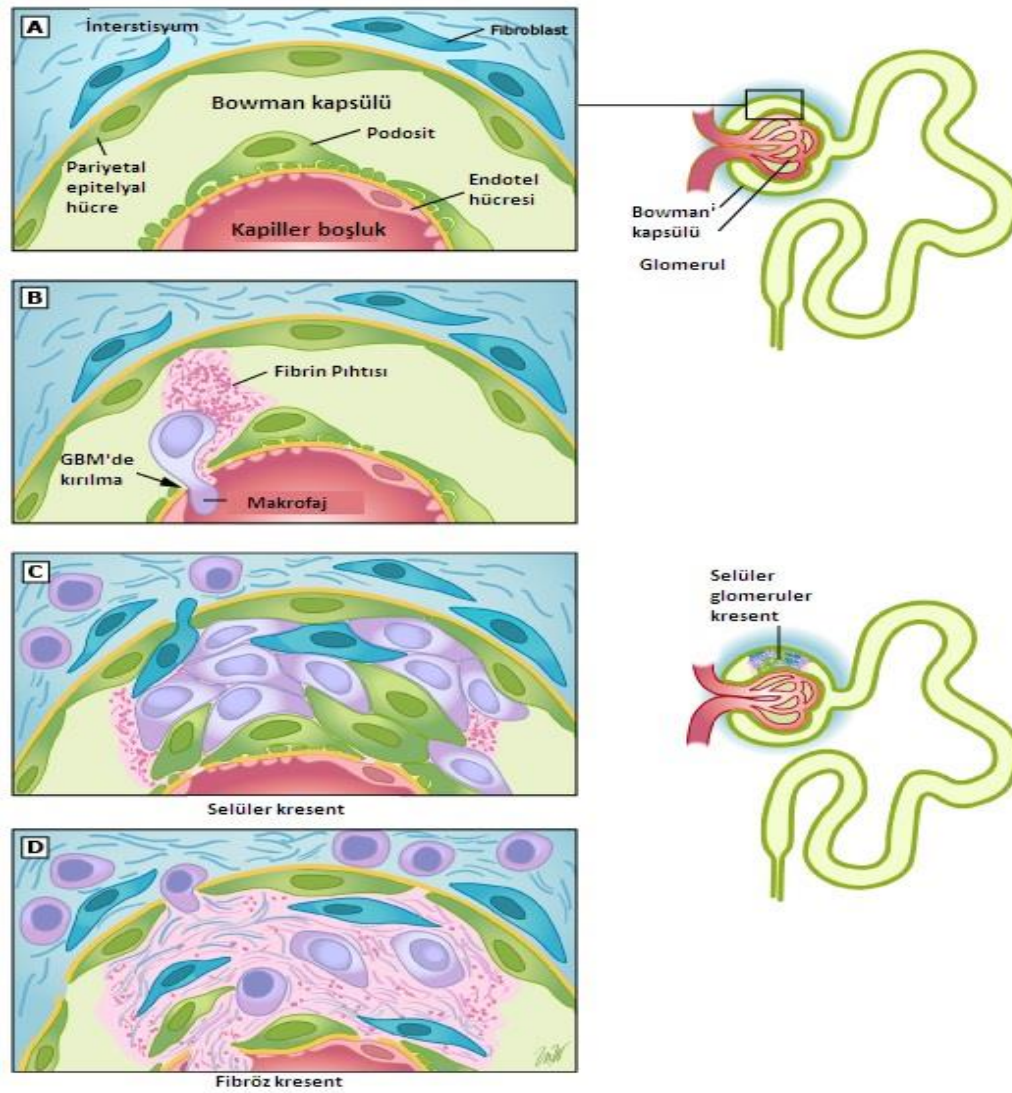
varlığı diğer inflamatuvar sistemleri aktifleştirir. Pıhtılaşma sistemi tarafından üretilen trombin, monosit ve trombositler üretilen sitokin ve büyüme faktörleri epidermal çoğalmayı uyarır.²⁵



Şekil-5. Solda normal bir glomerülün IM'da görünümü; Kılcal demet başına yalnızca 1 veya 2 hücre bulunur, kılcal lümenler açıktır, glomerüler kılcal duvarın kalınlığı (uzun ok) tübül bazal membranlarına (kısa ok) benzerdir ve mezangiyal hücreler ile mezangiyal matris demetin (oklar) orta veya sap bölgelerinde bulunur. Sağda ise kresentik glomerülün görünümü (Jones gümüş metanamin boyası); Normal glomerül yapılarının harabiyeti ve kapiller bölümlerin yırtılması ile nekroz alanlarına komşu idrar boşluğunu dolduran lökosit ve artmış hücrelerin yarımay şeklindeki yapısı (oklar).

Elektron mikroskopik çalışmalarda kresentik GN hastalarında GBM'de oluşmuş olan boşluklar gösterilebilir. Bu boşluklar moleküler ve hücrel inflamatuvar araçların Bowman boşluğuna geçişini sağlayarak epitel çoğalmasını uyarmaktadır. Aktifleşmiş nötrofil ve monositlerin GBM ve Bowman kapsülündeki delinmeye sebep olduğu düşünülmektedir. Aktifleşmiş nötrofil ve monositlerden enzimler (elastaz, kollajenaz, proteinaz 3, katepsinler, myeloperoksidaz), oksijen radikalleri (superoksid, hidrojen peroksid), lipid yıkım ürünleri (eikanosidler, trombosit aktive edici faktör), sitokinler (interlökin 1, interlökin 6, interlökin 8, tümör nekrozis faktör alfa, transforming büyüme faktör beta [TGF- β]) salgılanır. Elastaz, katepsinler ve proteinaz 3, GBM yıkımına sebep olurken, antiproteinazların oksijen radikalleri tarafından işlevinin durdurulması, GBM'nin yıkımını kolaylaştırır. Meydana gelen sellüler kresentler, zaman içinde programlı hücre yıkımına giderler ya da fibroz-fibrosellüler kresent yapısına dönüşürler (Şekil-6). Bu süreçte kresent yapısındaki epitelyal hücrelerden ve glomerül etrafında bulunan fibroblastlardan kollajen yapımı gerçekleşir. Üretilen kollajen GBM'deki boşluklardan geçerek Bowman boşluğuna gelir.³⁶ Sonrasında epitelyal hücrelerden salgılanan fibronektin, kuvvetli bir fibroblast göç faktörüdür. Bu sayede kollajen üretimi ve fibrozis

uyarılmış olur. Epitelyal hücreler tarafından tip 4 kollajen, laminin, fibronektin, trombospondin; interstisyumdaki fibroblastlar tarafından tip1 ve tip3 gibi yapı bileşikleri üretilir. TGF- β , kollajen yapımını artırır, böylelikle fibrozisi artırır. Epitelyal kresentlerin fibröz kresentlere dönüşümünü artırır. Sonuç olarak Bowman aralığına yapısal bileşikler ve fibrin birikimiyle, aralık doldurulur ve kresent oluşur.



Şekil-6. Kresent oluşumu. Erken kresent oluşumunda, sitokinler ve büyüme faktörleri, pariyetal epitel hücrelerinin çoğalmasını başlatmak için GBM'i geçer. Nötrofiller ile makrofajlardan gelen proteazlardan ve oksidanlardan kaynaklanan hasara ikincil olarak GBM'de küçük kırılmalar oluşur; bu da makrofajın, çoğalabileceği Bowman boşluğuna girebilmesini sağlar. Glomerül çevresindeki inflamasyona ikincil olarak yine Bowman kapsülünde kırılmalar meydana gelir; bu da fibroblastların yanı sıra daha fazla inflamatuvar hücrenin girişine neden olur. Parietal ve visseral epitel hücrelerinin, makrofajların çoğalması, fibrin birikimi ile ilişkilidir. Fibrin süzülme duruncaya kadar glomerüler yumağı yavaşça tıkar. Son aşamada kresent fibrotik hale gelir. Daha az şiddetli durumlarda ise, glomerüler yumak tamamen eski haline dönebilir.

2.3.5. Kresent içeren Glomerülonefritlerin Alt Tipleri

2.3.5.1. Anti Glomerüler Bazal Membran Hastalığı (Tip 1)

Nadir görülen HİGN tipidir.³² GBM’de yer alan tip IV kollajenin $\alpha 3$ zincirine karşı gelişen IgG yapısındaki otoantikorlar hastalığın ortaya çıkışından sorumludur. Klinik olarak diğer HİGN’lere benzer şekilde nefritik sendrom tablosu ve günler-haftalar içinde sürekli böbrek yerine koyma tedavisi ihtiyacı ortaya çıkabilir. Halsizlik, ateş yüksekliği, eklem bulguları gibi sistemik bulgular da eşlik edebilir. Akciğer tutulumu olması durumunda Goodpasture hastalığı şeklinde isimlendirilir.³⁷ Otoantikorlar alveoler bazal membrana karşı da gelişmiştir. Akciğer tutulumu bulguları nefes darlığı, öksürük, kanlı balgam, akciğer grafisinde tutulum ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesindeki (DLCO) artıştır.³⁸ Hastalık genellikle iki şekilde görülür. Yirmili yaşlardaki genç erkeklerde böbrek ve akciğer tutulumunun birlikteliği fazla iken, altmışlı yaşlarda, kadın hastalarda ve tek başına böbrek tutulumu daha yüksektir.³⁹ Patolojik olarak IM’deki kresentik GN, İF incelemede GBM’de lineer dediğimiz çizgisel IgG birikimi saptanır. Radyoimmün test veya ELISA yöntemleri ile kanda ölçülebilen anti GBM antikoruna tanıda yardımcıdır. Ölçümlerin duyarlılığı %94-100, özgüllüğü ise %90-100’dür.⁴⁰

Tanıda böbrek biyopsisi yapılmalıdır. Bu hasta grubunun yaklaşık %30’unda eşlik eden ANCA pozitifliği de mevcuttur. Hem ANCA hem de anti-GBM pozitif olan hastaların (Tip 4 kresentik GN) gidişatlarının kötü olduğu, klinik olarak vaskülitten ziyade anti-GBM hastalığı gibi davrandığı ve ciddi böbrek yetmezliği ile başvuran hastalarda böbrek hasarının düzelme ihtimalinin daha düşük olduğu saptanmıştır.⁴¹

Tedavisiz kalındığında gidişatı son derece kötü olan anti-GBM hastalığında tedavi plazmaferezle birlikte yapılmış bağışıklık baskılayıcı tedavidir.⁴² Plazmaferez, mevcut anti-GBM antikorlarını temizlerken bağışıklık baskılayıcı ilaçlar da yeni antikor oluşumunu engeller. Hastalığın hızlı ilerleyici özelliği, tedavide geç kalınması durumunda ortaya çıkabilecek kalıcı böbrek hasarı ve ölüm riski nedeniyle, tanı doğrulanmasa bile güçlü klinik şüphe durumunda vakit kaybetmeden yüksek doz steroid ile plazmafereze başlanması önerilmiştir. Anti-GBM antikorları tedavi sırasında düzenli olarak izlenmeli ve anti-GBM antikorları negatif olana kadar (genellikle 10-14 gün) tedavi sürdürülmelidir. Tedavi sonrası özellikle akciğer tutulumu olanlarda akciğer enfeksiyonları gelişebilmekte olup bu nedenle hem tedavi başlama süresi hem de tedavi dozu ve yan etkilerin ortaya çıkması ile yönetimi açısından çok dikkatli olunmalıdır.

2.3.5.2. İmmün kompleks ilişkili HİGN (Tip 2)

Bu gruptaki hastalarda HİGN tipik klinik ve patolojik bulguları yanında glomerüllerde immün kompleks birikimi bulunmaktadır. Histolojik bulgular, serolojik testler ve hastanın öyküsü altta yatan hastalık için yol göstericidir. Altta yatan birincil hastalıklar arasında en sık görülenleri IgAN, APSGN, SLE nefriti, mikst kriyoglobülinemi, MPGN, infektif endokardit ilişkili GN, şant nefriti ve apse ile ilişkili GN olarak sayılabilir. IgAN’de; IgA antikoru, SLE nefritinde; IgG, IgA, IgM, C3 ve C1 q, APSGN’de; anti streptokokkal antikorlar birikir. Bu hastalıkların çoğunda kompleman düzeyleri düşük bulunurken IgAN’de genellikle normal kompleman düzeyleri vardır.⁴³ İmmünkompleks ilişkili kresentik GN’de, pauci immün kresentik GN ve anti GBM GN’ye göre genellikle daha az oranda kresent saptanır. Kresentler ciddi glomerüler hasarın göstergesidir; bu nedenle immünkompleks ilişkili kresentik GN diğer iki tipe göre daha az agresif seyreder.²⁵ Bu grup hastalıkların tedavisi altta yatan hastalığa göre değişmektedir. Enfeksiyonla ilişkili olan immün kompleks GN’lerde genellikle altta yatan hastalığın tedavisi önemliyken, diğer hastalıklarda steroid ve siklofosfamidi içeren bağışıklık baskılayıcı tedavilere ihtiyaç duyulur.

2.3.5.3. Pauci İmmün Glomerülonefritler (Tip 3)

Tüm HİGN’ler arasında en sık görülenidir.²⁵ Bu grup içerisinde güncel isimleriyle granülomatöz polianjit (GPA), mikroskopik polianjit, (MPAN) eozinofilik granülomatoz polianjit (EGPA) ve böbreğe sınırlı ANCA ilişkili vaskülit bulunur.⁴⁴ Bu hastalık grubunun da bulguları patolojik olarak kresent içeren GN olup diğer iki gruptan ayrılan özelliği İF incelemede herhangi bir birikim saptanmamasıdır. GPA’da MPAN’ın aksine biyopside granülom bulunabilir. GPA’da sistemik nekrotizan vaskülit, üst ve alt solunum yollarını etkileyen nekrotizan granülomatoz inflamasyon ve nekrotizan GN vardır. MPAN’da da nekrotizan GN’e ek olarak üst ve alt solunum yolu bulgularına rastlanabilir ama özellikle üst solunum yolu tutulumu GPA’ya göre daha az sıklıktadır.⁴⁴ Bu hastalıklarda üst solunum sistemi bulguları sinüzit, otit, nazal ülserler, kanlı ya da pürülan nazal akıntı, bazı hastalarda da burunda şekil bozukluğudur. Alt solunum sistemi bulguları olarak öksürük, nefes darlığı, kanlı balgam, plöretik vasıfta göğüs ağrısı, plevral sıvı ile karşılaşılabilir. Akciğer grafilerinde nodül, parankimal infiltrasyonlar, kavite, lenfadenopati saptanabilir. EGPA, astım, eozinofili ve küçük damarların nekrotizan vaskülit ile karakterizedir. EGPA’da böbrek tutulumu daha az (%20) görülmekte ve diğer hastalıklara göre daha hafif seyretmektedir.⁴⁵

Diğer vaskülitlerle benzer şekilde bu hastalıklarda da ateş, halsizlik, kilo kaybı gibi yapısal bulgular görülür. Artrit, cilt, göz, merkez sinir sistemi gibi böbrek dışı bulgular olabilir. Hastaların büyük bir kısmında ANCA pozitifliği saptanır (Tablo-2). c-ANCA antiproteinaz-3 antikorlarıyla ilişkili iken (PR3-ANCA), p-ANCA antimiyeeloperoksidaz antikorlarıyla ilişkilidir. (MPO-ANCA). GPA’da genellikle PR3-ANCA pozitifken, MPAN’da genelde MPO-ANCA pozitifdir.⁴⁶ Serum ANCA negatif olan fakat patolojik olarak pauci immün HİGN olan hastaların da klinik bulgular ve hastalık gidişatı açısından ANCA pozitif hastalardan belirgin farkı olmadığı düşünülmektedir. Fakat bu hastalarla ilgili veriler sınırlıdır.⁴⁷ Pauci-immün GN hastalarda %10’a yakın şekilde anti-GBM pozitifliği görülür. Bu durum tip 1 ve tip 3 ün bir arada bulunması ya da yeni şekliyle tip 4 tanımlamasına uymaktadır. ANCA pozitifliğinin inflamatuvar barsak hastalığı, otoimmün karaciğer hastalıkları, bağ dokusu hastalıkları, kanserler, ilaçlar ve enfeksiyonlarda da görülebileceği akılda tutulmalıdır.⁴⁸ Bu nedenle bu hastalıkların teşhisi biyopsi ile konulmalıdır. Genellikle böbrek biyopsisi yapılırsa da bazen cilt veya diğer lezyonlardan alınan biyopsi de tanı koydurabilir.

Laboratuvar bulguları normokrom normositer anemi, lökositoz, trombositoz, sedimentasyon ve CRP yüksekliği gibi özgül olmayan bulgulardır. Böbreğe sınırlı vaskülit diğer organ tutulumları olmadan böbrekte pauci immün tipte kresentik GN’ye yol açar. Bu hastalarda da genellikle MPO-ANCA olmak üzere ANCA pozitifliği saptanır (Tablo-2).⁴⁹

HASTALIK		MPO-ANCA PR ₃ -ANCA	ANCA +
ANCA ilişkili vaskülitler	Mikroskopik polianjit	MPO>PR ₃	90%
	Granülomatöz polianjit	PR ₃ (80-90%)>MPO	90%
	Böbrek tutulumu olmaksızın granülomatöz polianjit	PR ₃ >MPO	60%
	Eozinofilik granülomatöz polianjit	MPO>PR ₃	30-60%
	Böbreğe sınırlı vaskülit	MPO: 75-80%	90%
	Anti-GBM Hastalığı	MPO>PR ₃	10-40%

Tablo 2. ANCA ilişkili vaskülitler ve antikor tipleri ve pozitiflik oranları

2.3.6. Kresent İçeren Glomerülonefritlerde Klinik Bulgular ve Tanı

HİGN’de genellikle nefritik sendrom kliniği görülür. Akciğer kanaması ve anemi Goodpasture hastalığında sıktır. Artrit, cilt döküntüsü, plevral sıvı, perikardit ve daha nadiren serebrit, SLE nefriti seyrinde görülebilir. GPA’da solunum sistemi üzerinden en sık üst solunum yollarının tutulduğu ve vakalarda sinüzit önemli bir bulgu olarak yer almaktadır. Akciğerde kavite ve nodül de sıktır. Rinit, otitis media ve episklerit de sık görülür. MPAN’da cilt ülserleri, nodüller ve eklem ağrıları sıklıkla mevcuttur. EGPA için astım karakteristik özelliklerden biridir. Ayrıca sinüzit, deri ve akciğer tutulumu ve periferik sinir hasarı görülür.

Laboratuvar tetkikleri de bu hastalıkları birbirinden ayırmada faydalıdır. Anti-GBM antikorları tip 1 kresentik GN için tipiktir. Anti-nükleer antikor (ANA) anti-dsDNA ve düşük C3 ve C4 düzeyleri SLE nefritini düşündürür. Yüksek IgA, IgAN için anlamlı olabilir. ANCA antikorları, ANCA ile ilişkili vaskülitlerin büyük bir kısmında bulunur. Yine ANCA ilişkili vaskülitlerde lökositoz, trombositoz, CRP ve sedimentasyon yükseklikleri görülebilmektedir. Enfeksiyöz GN için kültürler, HIV, Hepatit B ve Hepatit C için serolojik çalışmalar gereklidir.

Perkütan böbrek biyopsisi kresent içeren GN tanısında ve tedavi kararını değerlendirmek amacıyla yapılan altın standart işlemidir. Ayırıcı tanıda IM sayesinde hastalıklar ve tipler arasında bazı ayrımlar yapabilir. İF değerlendirme yine ayırıcı tanıda yol göstericidir. Böbrek biyopsisinde tanısal açıdan en az 8 adet glomerül olması anlamlıdır. Böbrek biyopsi sonuçlarını her zaman klinik ve laboratuvar sonuçları ile birlikte değerlendirmek gerekir.⁵⁰ Patoloji uzmanları arasında tam bir fikir birliği olmasa da kresentik GN ifadesi için biyopside glomerülün %50’den fazlasının kresent içermesi gerekir. Kresent yüzdesi %10 ile 50 arası kresent içermesi de hastalık gidişatı açısından önemlidir. Yüzde 10’dan az kresent içeriyorsa kresentik GN ifadesi kullanılmamaktadır. Ancak 1 tane bile kresent içermesi kresent içeren GN tanısı ve hastalık gidişatı açısından için önem arz edebilir.⁵¹

2.3.7. Kresent İçeren Glomerülonefritlerde Tedavi

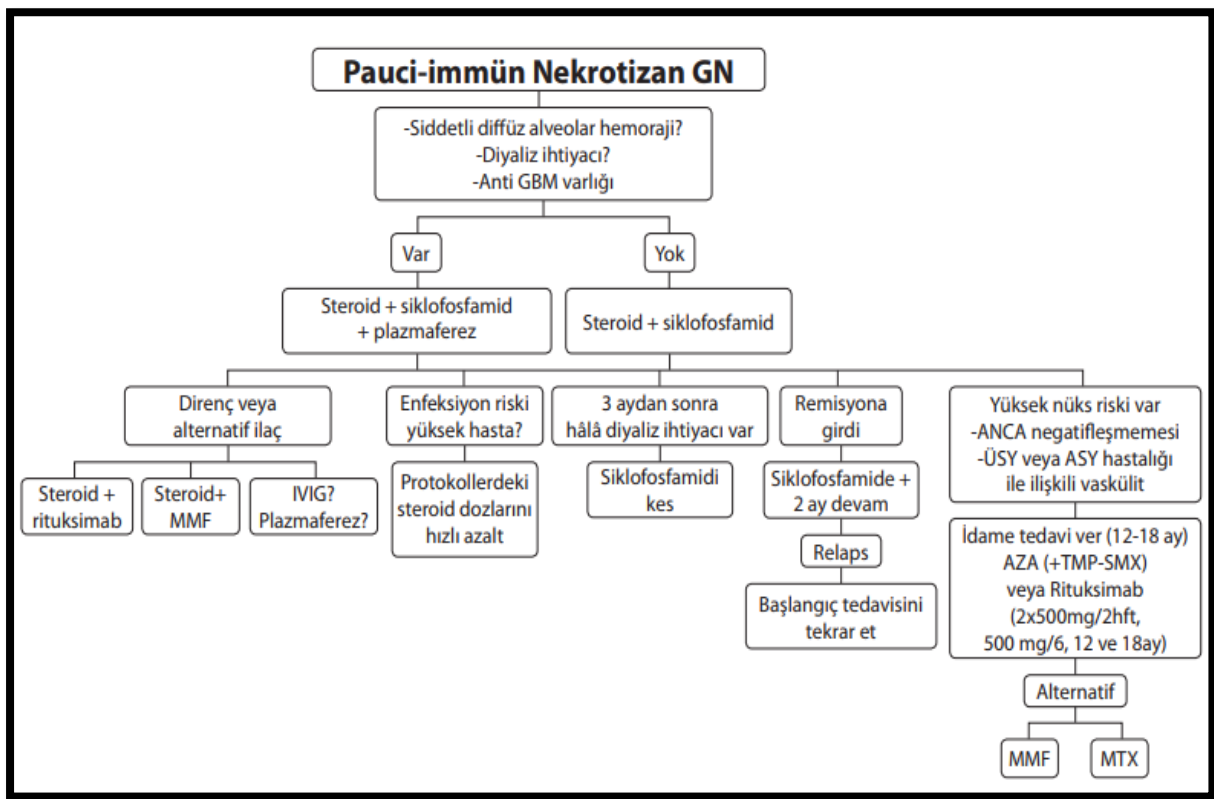
Glomerüler hasar oluşumundaki immün mekanizmalar göz önüne alındığında tedavinin ana basamağını bağışıklık baskılayıcı tedaviler oluşturmaktadır. Anti-GBM hastalığında başvuru anında, diyalize bağımlı olmayan ve yeterli bir böbrek biyopsi örneğinde %100 kresenti olmayan ve aktif hastalarda bağışıklık baskılayıcı tedavi önerilmektedir. Böbrek tutulumundan ve şiddetinden bağımsız olarak, anti-GBM antikor pozitifliği olan tüm akciğer

kanaması olan hastalara tedavi verilmelidir. Yine akciğer tutulumu olmayan ancak başvuru esnasında diyaliz tedavisi gereken hastalardan sadece seçilmiş hastalarda (ANCA pozitifliği olanlar, sistemik vaskülitin klinik bulgularına sahip olanlar veya akut hastalığa ait klinik ve patolojik bulguları olanlar) tedavi önerilmektedir.⁴ Tüm anti-GBM GN hastalarına başlangıç tedavi olarak plazma değişimi ile kortikosteroid (KS) ve siklofosfamid (CYC) verilmesini önerilmektedir. Plazma değişimi dolaşımdaki anti-GBM antikorlarını ve diğer molekülleri uzaklaştırırken, bağışıklık baskılayıcı ilaçlar yeni antikor oluşumunu azaltır. Anti-GBM GN'nin seyri çok hızlı olabileceği için, tanıdan büyük ölçüde şüpheleniliyorsa yüksek doz KS ile tedaviye başlanması önerilmektedir. Hastalarda tedavi öncesi enfeksiyon olmamalıdır veya uygun mikrop engelleyici bir tedavi verilmelidir.³² CYC tedavisini reddeden veya yan etkilerinden dolayı devam edemeyen hastalarda rituksimab (RTX) veya mikofonelat mofetil (MMF) verilebilir. Tedavinin ideal süresi net değildir. Klinik iyilik hali ve anti-GBM antikorlarının kaybolmasına göre belirlenir. Antikor oluşumunun durdurulması 6-9 ay kadar uzun sürebilir. Başlangıçta 3 aya kadar KS ve CYC kullanılması, sonrasında gerekliyse 6-9 ay kadar KS ve/veya Azatiyopürin (AZA) tedavisinin kullanılması önerilmektedir.⁴

Enfeksiyon ile ilişkili GN tedavisinde ilgili enfeksiyon hastalığının etkili şekilde tedavi edilmesi ve destek tedaviler ile seçilmiş vakalarda KS ve plazma değişimi yapılabilir. IgAN tedavi planlamasında klinik ve patolojik veriler önemlidir. Tedavi kararı verirken yüksek riskli hastaların seçilmesi ve tedavinin yol açabileceği yan etkilerin göz önüne alınması gereklidir. IgAN tedavisinde tüm hastalara kan basıncını düşürücü ve proteinüriyi engelleyici tedaviler önerilmelidir. Kresent bulunan ve hızlı, kötü seyreden IgAN hastalarına bağışıklık baskılayıcı tedavi verilebilmektedir.³² SLE nefritinde önerilen başlangıç tedavi CYC ve/veya MMF'tir. İdame tedavisi için AZA veya MMF verilebilir. Genç kadın hastalarda kısırlıktan çekinilmesi nedeniyle CYC kullanılmadığında hem başlangıç hem de idame tedavide RTX verilebilir.⁵²

ANCA ilişkili kresentik GN'de tedavi iyilik halinin sağlanması açısından yükleme ve idame olmak üzere iki aşamalıdır. Başlangıçta KS ve CYC birlikte önerilmektedir (Şekil-7). Genel yaklaşım 7-15 mg/kg/gün dozlarında ve 1 gram/günü aşmayacak şekilde 3 günlük yüksek doz KS tedavisi sonrası 1 mg/kg/gün dozunda (80 mg/gün dozu aşılmamalı) prednizolonun 4 hafta süreyle verilmesi önerilmektedir. Doz 12. hafta sonuna kadar 20 mg'ın altına düşülmemelidir. Şiddetli hastalığı olan hastalar (eGFH<50ml/dk veya akciğer kanaması olan) da dahil, enfeksiyon riski yüksek gruplarda (diyabetik, yaşlı, albümin düşüklüğü, düşük GFH vb.) bu riski azaltmak için tedavi dozları azaltılabilir.⁴ HİGN'de CYC damar yolundan

verilmelidir ve 15 mg/kg dozunda (doz 1 gramı aşmayacak şekilde) 2 hafta ara ile yapıldıktan sonra 3-4 haftalık aralıklarla en az 3-6 ay verilmesi önerilmektedir. 65 yaş üstü hastalara, CYC dozunun her uygulamada 500 mg olmak üzere toplamda en fazla 3 gr şeklinde verilmesi önerilmektedir. CYC verilemediği durumlarda ya da etkisiz ise RTX dört hafta süre ile 375 mg/m² /hafta veya 15 gün ara ile 2 doz şeklinde 1 gr verilebilir.⁴ Vakaların dörtte birinde nüks gelişebildiği için, AZA 1-2 mg/kg/gün ya da RTX ile idame tedavisi önerilmektedir. Bu hastalarda idame tedavi süresi KDIGO 2012 kılavuzuna göre en az 18 ay olmalıdır. Seçilmiş vakalarda siklosporin (CsA) gibi kalsinörin inhibitörleri verilebilmektedir.



Şekil-7. ANCA ilişkili vaskülitte önerilen tedavi şeması
(TMP-SMX: Trimetoprim-sulfametoksazol; MTX: Metotreksat)

Tedavilerin yan etkilerine uygun şekilde mikrop önleyici tedavilerin verilmesi gerekir. Anti-GBM hastalığında solunum yolu enfeksiyonları (örn. influenza), akciğer tutulumunu ve nüksü artırabilir. Bu nedenle tüm hastalarda solunum yolu enfeksiyonlarını önlenmeli ve var ise hızlıca tedavi edilmelidir.³²

2.3.8. Kresent İçeren Glomerülonefritlerde Hastalığın Seyri ve Komplikasyonlar

Günümüzde, erken tanı ve tedavi sonrası hastalık gidişatı, tedaviye bağlı yan etkilerinin iyi bilinmesi, tedavilerde meydana gelen gelişmeler hastalık gidişatını olumlu etkilemekte, sağ kalımı artırmaktadır. Hastanın başvuru anındaki serum kreatinin değeri, böbrek sağ kalımını göstermede önemli bir değer olmakla birlikte bu değerın yüksek olması böbrek sağ kalımı açısından bağımsız bir risk faktörüdür. İleri yaş, akciğer kanaması, yüksek Birmingham skoru, laboratuvar da anemi ve lökositoz varlığı ölümle ilişkili bulunmuştur. Kötü böbrek sonlanımında başvuru anındaki serum kreatinine ek olarak böbrek biyopsi bulguları da önemlidir (Tablo-3). Tip 2 kresentik GN’de glomerüllerin %80’in üzerinde kresent varlığı ve fibröz kresent varlığı böbrek sağ kalımını kötüleştirirken, %50’nin üzerinde normal glomerül varlığı iyi böbrek sağ kalımı ile ilişkilidir. ANCA ilişkili GN’lerde normal glomerül yüzdesinin %20’nin altında olduğu grupta böbrek sağ kalımının en kötü olduğu saptanmıştır.⁵³ Dolunay lezyonu olması hastaların diyalize girme riski açısından bağımsız belirleyicidir. Riski 2,6 kat arttırmaktadır.⁵¹ Patolojik kriterlerden tübüler atrofi, interstiyel fibrozis, sklerotik glomerül yüzdesi ve damar vaskülit olması kötü seyir ile ilişkili olabilmektedir.

HİGN nedeniyle takipli hastalarda çeşitli bağışıklık baskılayıcı tedaviler altında hastalık iyilik hali sağlanmaya çalışılırken; tedavi süresi uzadığında sağ kalımı en çok etkileyen komplikasyonların başında gelen enfektif komplikasyonlar nedeniyle fayda zarar gözetilerek tedavi doz ve süreleri düzenlenmelidir. Tedaviye rağmen SDBY gelişen hastalarda bağışıklık baskılayıcı tedavilerden mümkünse kaçınılmalıdır.

<i>Kötü Hastalık Seyriyle İlişkili Olabilecek Klinik, Laboratuvar ve Diğer Etmenler</i>	<i>Kötü Hastalık Seyriyle İlişkili Olabilecek Patolojik Etmenler</i>
İleri yaş	Tübüler atrofi derecesi
Tanı da serum kreatinin yüksekliği	İnterstiyel fibrozis derecesi
Akciğer kanaması	Kresent yüzdesi
Diyaliz bağımlılığı	Sklerotik glomerül yüzdesi
İleri Charlson komorbidite skoru	Damar vaskülit olması
İleri Birmingham vaskülit aktivite skoru	Kresentlerin fibröz olması
İleri Japon vaskülit aktivite skoru	Dolunay varlığı
ANCA ve/veya Anti-GBM pozitifliği (%10)	Yüksek kronisite skoru
Anemi, lökositoz	
Hipoalbuminemi	
Tedavi başlangıç süresi	
Enfeksiyonlar	

Tablo 3: Kresent içeren GN’lerde hastalık kötü seyriyle ilişkili etmenler

2.3.8.1. Charlson Eşlik Eden Hastalık İndeksi (CKİ):

CKİ, yandaş hastalıklardan kaynaklanan bir yıllık ölüm oranını göstermektedir. İndeks arttıkça ölüm oranı artmaktadır.⁵⁴ Toplam puan her bir yandaş hastalık durumunun birbirine eklenmesi ile elde edilir (Tablo 4). Kırk yaş üzerindeki her on yıl için bir puan eklenir. (50-59: 1 puan, 60-69: 2 puan gibi) CKİ 5'ten büyük olan vakalarda ölüm ve morbidite artmaktadır.⁵⁴ Birtakım enfeksiyonlarda CKİ ile ölüm arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.⁵⁵ Yine ANCA ilişkili GN'de yüksek CKİ ile böbrek sağ kalımı ve nüks arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.⁵⁶

Hastalık	Puan	Hastalık	Puan	Hastalık	Puan	Hastalık	Puan
Myokard infarktüsü Konjestif kalp yetmezliği Periferik damar hastalığı Serebrovasküler hastalık Demans Kronik akciğer hastalığı Bağ dokusu hastalığı Ülser Hafif karaciğer hastalığı Diyabet	1	Hemipleji Orta/ağır böbrek yetmezliği Diyabet (hedef organ hasarı+) Neoplazi Lösemi/lenfoma	2	Orta veya ağır karaciğer hastalığı	3	Metastatik solid tümör AIDS	6

Tablo 4. Charlson Eşlik Eden Hastalık İndeksi

2.3.8.2. Japon Vaskülit Aktivite Skoru

Japonya Sağlık, Çalışma ve Refah Bakanlığı Dirençli Vaskülit Sendromu Araştırma Komitesi tarafından önerilen Japon Vaskülit Aktivite Skoru (JVAS), hastalık aktivitesini, yaş, serum kreatinin, CRP ve akciğer tutulumu dahil olmak üzere 4 verinin toplam skoruyla değerlendirebilir (Tablo 5).⁵⁷ JVAS >5 puan olan ANCA ile ilişkili böbrek tutulumu olan hastaların daha yoğun bir şekilde tedavi edilmesi gerekebilir. Bu hasta gruplarında yoğun tedavi nedeniyle enfeksiyonlar daha sık gözlenebilmektedir.

Klinik Skor	Kreatinin (mg/dl)	Yaş	Akciğer tutulumu	Serum CRP (mg/dl)
0	<3	≤59	Yok	<2.6
1	3-6	60-69		2.6-10.0
2	≥6	≥70	Var	>10
3	Diyaliz			
Klinik Derecelendirme				Total
I				0-2
II				3-5
III				6-7
IV				8-9

Tablo 5. Japon Vaskülit Aktivite Skoru

2.3.9. Enfeksiyöz Komplikasyonlar ve Hastalık Seyri

HİGN tedavi ile kontrol altına alınabilen fakat kürün mümkün olmadığı ve bazı tipleri ataklarla gidebildiği için, hastalık başlangıcından itibaren hastalığın kendisine ve kullanılan güçlü bağışıklık baskılayıcı tedavilere ikincil yan etkiler görülür. Bu komplikasyonlar kalıcı fonksiyon bozukluğuna yola açabildiği gibi ölümcül de olabilmektedir. 2014 yılında yayınlanan HİGN kılavuzuna göre ve 2015'te EUVAS grubunun yayınladığı rapora göre HİGN'de saptanabilen en sık ölüm sebeplerinde ilk sırada enfeksiyonlar yer alır.¹² Bariyer bozukluğu özellikle üst solunum yolu tutulumu olan GPA vakalarında enfeksiyonlar için yatkınlık yaratıyor olabilirken verilen bağışıklık baskılayıcı tedaviler de enfeksiyonların sıklığının ve şiddetinin artmasına yol açabilir.⁵⁹ KS kullanımı ve lökopeniler ile enfeksiyon sıklığı artarken, CYC ve RTX'e ikincil hipogamaglobulinemiler de enfeksiyon sıklığının artmasına katkıda bulunur. Düşük GFH enfeksiyon artışına katkıda bulunur. En sık bakteriyel enfeksiyonlar ve yer olarak solunum yolu enfeksiyonları görülür.⁶⁰ Solunum yolu enfeksiyonlarından Pneumocystis carinii pnömonisi (PCP) gibi fırsatçı enfeksiyonlar da bağışıklık baskılayıcı tedavi alan hastalarda görülebilmektedir. SLE nefritinde PCP varlığı yüksek aktivite skoru ile ilişkili bulunmuştur.⁶¹ PCP daha çok CYC ile ilişkilendirilse de diğer tedavilerde de görülebilir. PCP'yi önlemek için TMP-SMX önerilmektedir.³² Herpes zoster öncelikli olmak üzere HİGN hastalarında viral enfeksiyonlar ve mantar enfeksiyonları da görülebilmektedir.⁶⁰ Sitopeniler CYC ve AZA tedavisinin sık görülen yan etkilerindendir ve bu yan etki, enfeksiyon ve hastane yatışına sebep olabilir. SLE nefritinde ve ANCA ilişkili vaskülitlerde yüksek hastalık aktivitesi de enfeksiyonlar için risk oluşturmaktadır. Yine SLE nefritinde hastane yatışının en sık sebebi hastalık alevlenmesi iken ikinci en sık sebebi enfeksiyonlardır.

Enfeksiyonlar diyaliz hastalarında kalp ve damar hastalıklarından sonra ikinci en sık ölüm nedenidir. Bu hastalarda enfeksiyonlara bağlı ölümler %12-38 oranındadır. Ölümlerin büyük bir çoğunluğuna sepsisemi neden olur.⁶² Bu hastalarda üremi ile ilişkili lenfosit ve granülosit fonksiyonlarında birçok bozukluk vardır.⁶³ Diyalize giren hastalarda pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları, batın içi enfeksiyonlar topluma göre 10 kat daha çok görülür. Akciğer dışı tüberkülozu diğer sık görülen enfeksiyonlardır.⁶² Üremik hastalarda enfeksiyonun klinik ve laboratuvar bulguları silik olabileceğinden tanı ve tedavisi zordur. Serum albumin düzeyi 3,5 g/dl veya daha az ise ve hematokrit düzeyi %29'dan daha düşükse enfeksiyonlara bağlı ölüm artar. Enfeksiyonlar ayrıca eritropoetin tedavisine de direnç oluşturabilir ve aneminin düzelmesini zorlaştırabilirler.

Üremik hastalarda bakteriyel enfeksiyonların sıklığının yanı sıra şiddeti de artmıştır. Üremik hastalarda bazal vücut ısısı düşüktür ve enfeksiyonlarda beklenen ateş yükselmesi daha azdır, hatta ateş hiç yükselmeyebilir. Hastalarda konak savunmasını etkileyen ileri yaş, diyabet, bağ dokusu hastalığı gibi kronik hastalıkların varlığı, bağışıklık baskılayıcı tedaviler gibi altta yatan hastalık ve durumların olması, yine bu hastalara diyaliz, böbrek nakli ve kan ürünü verilmesi uygulamaları gibi tedavi amaçlı girişimlerin uygulanması enfeksiyonlara duyarlılığı artırır. Beş milyondan fazla hastane taburculuğunu içeren bir çalışmada, hastaneden taburcu olduktan sonraki 90 gün içinde ölüm, ABH olan ve olmayan hastalarda sırasıyla %35 ve %13'tür. ABH hastalarında hastane içi ölümün başlıca nedenleri böbrek yetmezliğinin kendisinden ziyade enfeksiyon ve altta yatan hastalıktır. Pek çok çalışmada hastalık seyrini olumsuz yönde etkileyen en önemli etken olarak sepsis bulunmuştur.⁶⁴

Enfeksiyonlar ölümler dışında, sebep olduğu ek maliyet açısından da önemli bir sorun olarak karşımıza çıkar. Ek maliyetlerde ilk sırada hastanede yatış ve sonrasında kalış süresinin uzaması (ortalama 2-8 gün arası) ikinci sırada da antibiyotik tedavisi harcamaları yer alır.⁶⁵ Kesin ve net rakamlar olmamakla beraber, ABD'de yılda 2 milyondan fazla insanın hastane enfeksiyonlarına yakalandığı; 1992 yılında bunun 4,5 milyar dolardan fazla bir maliyet getirdiği bildirilmiştir. Bu nedenle enfeksiyonlara yol açan etmenlerin bilinmesi ve mümkünse önlenmesi, bu enfeksiyonların erken tanısı ve tedavisi maliyetleri azaltacaktır.

2.3.9.1. Böbrek Hasarında Enfeksiyon Oluşum Mekanizması

Böbrek hasarında yangısal yanıtta artışta birçok etmen rol oynamaktadır. Üremi varlığında bozulan nötrofil fonksiyonları, öncelikli olarak bakteriyel enfeksiyonların artmasına yol açar. Doğal immün yanıtta birincil olarak rol oynayan nötrofiller enfeksiyon alanına kemotaksis ile göç eder, istilacı mikroorganizmaları içine alır. Birtakım yıkıcı enzimler ve serbest oksijen radikalleri ile bu mikroorganizmaları öldürür. Böbrek hasarı olan hastalarda bozulmuş fagositoz ile ortaya çıkan enfeksiyon duyarlılığına, üremik toksinler, aşırı demir yükü, anemi ve bağışıklık baskılayıcı tedaviler katkıda bulunmaktadır. Üremide kronik olarak aktive edilmiş bağışıklık sistemi kronik olarak düşük düzeyde yangıya sebep olur. Bozulmuş T hücre yanıtı nedeniyle aşılarla yanıtın azalması da enfeksiyonlara açık hale getiren faktörlerdendir.⁶⁶ Nötrofillerin programlı olarak ölümü yangının kontrol edilmesi ve bitişinde önem arz etmektedir. Artmış programlı hücre ölümü immün yanıtta azalmaya yol açarken nötrofillerde programlı hücre ölümünün azalması, artmış yangısal durum ile ilişkilidir.

Üremik ortama ve asidoza bağı olarak nötrofilerin programlı hücre ölümlerinde gecikme olmaktadır. Böbrek hasarında, CRP (C-reaktif protein), IL-6 gibi yangısal molekülün atılımı azaldığından, bu moleküllerin kan seviyesinde artış olur. Oksidatif strese bağı sitokin üretimi de artar. Aşırı serbest radikal üretimi veya düşük antioksidan seviyeleri olduğunda ortaya çıkan oksidatif stres, endotel fonksiyon bozukluğu, yangı ve damar plak oluşumu gelişimine neden olur.⁶⁷ GFH'taki düşüklük ile paralel antioksidan sistemlerde ciddi bir bozulma oluşur.

Böbrek hasarı olan hastalarda sıvı yüklenmesine bağı damar sisteminde tıkanıklık gastrointestinal sistemin geçirgenliğinin değişmesine ve böylece lipopolisakkaritler ile bakteriler gibi endotoksinlerin birikmesine yol açabilir. Bu durum monositleri ve yangısal sitokinlerin salınımını uyarabilir. Böbrek hastalarında yandaş hastalıkların sık görülmesi metabolizmada artmış yıkım sürecine neden olur bu da yangıya zemin hazırlar. Genetik etmenler ve ateroskleroz, böbrek hasarı hastalarda yangı gelişimine zemin hazırlayan diğer etmenlerdendir. Sürekli böbrek yerine koyma tedavisi uygulanan hastalarda uyumsuz diyaliz zarları, diyaliz suyunun kalitesinin düşük olması ve zararlı maddelerin geri difüzyonu, endotoksinlere maruz kalmaya neden olabilir. Damar içi ya da periton içi kateter gibi yabancı cisimlerin biyofilmlerine bağı kronik ya da tekrarlayıcı enfeksiyon gelişimi riski artar.

2.3.9.2. Enfeksiyon Belirteçleri

Akut faz proteinleri, yangısal durumlar sırasında plazma seviyeleri CRP gibi artmış (pozitif akut faz proteinleri) veya albümin gibi azalmış (negatif akut faz proteinleri) proteinler olarak tanımlanır. Belirli bir hastada yangı varlığını ve/veya derecesini tanımlamak için bu proteinlerin seviyelerinin ölçümü sıklıkla kullanılır. Akut faz yanıtı, aylar ve yıllar boyunca devam edebilir ve kronikleşebilir. Bu tür kronik yangı durumlarında, CRP dahil olmak üzere pozitif akut faz proteinleri hafif ama kalıcı olarak artabilir, bu da kalp damar hastalık riskinde artışa sebep olur.⁶⁸ Akut faz yanıtının birçok faktörden etkilenmesinden dolayı, akut faz proteinleri enfeksiyon tanısı için yeterli değildir. Klinikte hastalığın aktivitesine bağı olarak yangının derecesini ve tedaviye verdiği yanıtı akut faz proteinlerinin değerlerindeki değişimleri takip edebiliriz.

KBH olan hastalarda enfeksiyon varlığını belirlemek için hangi belirteçlerin, hangi düzeyleri baz alınarak ölçülmesi gerektiği konusundan tam bir fikir birliği yoktur. Böbrek hasarı olan hastalarda klinik uygulamada sık kullanılan enfeksiyon ilişkili parametreler

özellikle ateş yüksekliği, CRP, prokalsitonin, ferritin artışı ve nötrofilik lökositozdur. Yaş, beslenme bozukluğu ve kronik hastalıklar ateş yanıtında azalmaya neden olur. KBH'li hastalarda ciddi enfeksiyon olmasına rağmen ateş yükselmeyebilir, lökositoz ve lokal enfeksiyon bulguları daha az olabilir.

CRP, yangı ve enfeksiyon durumunda kan düzeyi artan pozitif akut faz proteinidir. CRP'nin %90'ı hepatosit endoplasmik retikulumunda sentezlenir. Nispeten kısa yarı ömrü (19 saat) sebebiyle yangının bir göstergesi olarak, enfeksiyon ve antibiyotik tedavisinin takibinde kullanılır. CRP seviyelerinde çok küçük değişiklikler akut veya kronik yangı durumunun yokluğunda metabolik stresle de birlikte ortaya çıkabilir. CRP düzeyleri ayrıca, viral enfeksiyonlu hastalarda, genellikle bakteriyel enfeksiyonlu hastalarda görülen dereceye kadar olmasa da yükselebilir. Gerçekten normal veya klinik olarak zararsız olan CRP seviyesi bilinmemektedir. Plazma CRP seviyeleri böbrek yerine koyma tedavisinden etkilenmez. Ayrıca CRP üretimi bağışıklık baskılayıcı tedavi durumunda, KS veya CsA ile baskılanabilir. KBH'de bulunan bazal yangı süreci de KBH hastalarında CRP yüksekliği ile enfeksiyon tanı ve takibini zorlaştırmaktadır. Kronik yangı ve buna bağlı CRP yüksekliği, miyokard infarktüsü ve iskemik inme gibi komplikasyonlarla ilişkilidir.⁶⁹ Birçok KBH hastasında, özellikle sürekli böbrek yerine koyma tedavisi alan hastalarda, serum CRP seviyeleri sürekli olarak 5 ila 50 mg/L arasındadır, ancak geniş dalgalanma gösterebilirler. KBH hastalarında CRP <1 mg/L normal; 1-3 arası muhtemel artmış kardiyovasküler risk; 3-10 arası yüksek olasılıkla artmış kardiyovasküler risk mevcuttur. 10-50 arası değerler diyalize sürekli giren hastalarda sık görülür; >50 ise sıklıkla geçici olan akut yangı/enfeksiyon durumlarının olduğu beklenmektedir.⁷⁰ Sürekli böbrek yerine koyma tedavisi alan hastalarda morbidite ve yangı/beslenme ilişkisini ortaya koymaya yönelik yapılan bir çalışmada, CRP seviyelerindeki yükseklik ile hastaneye yatış arasında pozitif ilişki bulunmuştur.⁷¹ Yoğun bakım yatışında CRP değerinin > 10 mg/dl olması organ yetmezliği ve ölüm ile ilişkili bulunmuştur. Yine aynı çalışmada CRP'nin sürekli yüksek olmasının da kötü gidişat işareti olduğu saptanmıştır.⁷² Reny ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre YBÜ'ye yatıştan sonraki 4. güne ait CRP seviyelerinin ilk gün değerine göre 5 mg/dL'den fazla düşüş göstermesi iyileşmenin en önemli göstergesidir.⁷³

Prokalsitonin, kalsitonin hormonunun ön hormonudur ve bakteriyel bir enfeksiyonun varlığını belirlemeyi kolaylaştıracak yangısal bir belirteçtir. Serum seviyelerinde yükseklik enfeksiyonun yaygınlığı ile de ilişkilidir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda GFH'deki düşüşle

birlikte prokalsitonin atılımı azalarak beklenenden daha yüksek seviyede saptanabilmektedir. Bundan dolayı serum kreatinini 2 mg/dl ve üzerinde olan ABH'li hastalarda prokalsitonin kullanılması tartışmalıdır. 2004 yılında yapılan bir çalışmada ise, SAPD hastaları dışında, prokalsitonin düzeylerinin böbrek hastalıklarından veya tedavilerden önemli ölçüde etkilenmediği, ancak enfeksiyon varlığında belirgin şekilde yükseldiği, bu nedenle prokalsitoninin KBH hastalarında sistemik bakteriyel enfeksiyonların erken teşhisi için değerli bir belirteç olduğu belirtilmiştir.

Erişkinlerde normal lökosit sayısı (WBC) 4400-11000 /uL arasındadır ve ortalama %60'ı olgun nötrofildir. Lökositin 11000/uL üzerinde, mutlak nötrofil sayısının 7700/uL üzerinde olması nötrofilik lökositoz olarak adlandırılır. Nötrofilik lökositoz kemik iliğinde yapımın artmasına, kemik iliğinden salınımın hızlanmasına, kandan dokulara nötrofil geçişinin azalmasına ve nötrofillerin dolaşıma geçmesine bağlı görülür. Nötrofillerin çoğalması IL-3 ve GM-CSF tarafından uyarılır. GCSF tarafından olgunlaştırılır. Nötrofil yapımı yangı varlığında artar. Nötrofillerin kemik iliğinden salınımında; endotoksinler, glikokortikoidler, C5a gibi kemotaktikler, TNF-alfa gibi sitokinler rol oynamaktadır. Klinik olarak enfeksiyon ve akut ya da kronik yangı varlığında; KS, lityum, başta olmak üzere ilaç kullanımında, asplenide, sigara içiciliğinde; cerrahi, sıcak, egzersiz gibi stres varlığında, myeloproliferatif hastalıklarda, hematolojik olmayan kanserlerde, bazı genetik durumlarda nötrofili görülmektedir.⁷⁴ KBH'de nötrofil fonksiyonu bozulmakta ve böylece enfeksiyon ve sepsise duyarlılık artmaktadır.⁷⁵

2.3.9.3. Bağışıklık baskılayıcı tedavi sonrası enfeksiyonu önleme tedavisi

CMV ve HSV enfeksiyonunu önleme amaçlı bağışıklık baskılayıcı tedavi sonrası özellikle yüksek riskli gruplara asiklovir tedavisi başlanması önerilmektedir. Tedaviye ikincil böbrek hasarı riski olduğu unutulmamalıdır. TMP-SMX bağışıklık baskılayıcı tedavi alan hastalarda, solunum sistemi, idrar yolu ve karın içi enfeksiyonlarından korunmak için verilmelidir. Özellikle PCP'yi önlediğine dair birtakım çalışmalar bulunmaktadır ve özellikle Japonya'da HİGN kılavuzlarında genel sağ kalımı artırması nedeniyle önerilmiştir. İyi tolere edilmekle birlikte kemik iliği baskılanması veya böbrek fonksiyon bozukluğuna sebep olabilir. Oral nistatin ağız ve özofajeal kandidayı önleme amaçlı kullanılmaktadır. Kılavuzlarda 1-3 ay olarak önerilmekle birlikte Türkiye'de birçok merkezde bağışıklık baskılayıcı tedavi sonrası 3-6 ay kullanılmaktadır. Nistatin yerine mantar enfeksiyonlarının sık görüldüğü yerlerde oral flukanazol 3-6 ay süreyle kullanılabilir.⁷⁶

2.3.9.4. Enfeksiyon yerleri ve etkenleri

Bütün mikroorganizmalar enfeksiyona ve sepsise yol açabilir ancak daha çok eşlik eden hastalıkları olan vakalarda kendi mikrobiyotaları enfeksiyon oluşturabilmektedir. Hastaların yaklaşık üçte birinde sepsis esnasında kan kültürlerinde üreme olmaktadır.⁷⁷ En sık tanımlanan gram-pozitif bakteriyel patojenler *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Enterococcus spp.*; gram negatif patojenler *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.* ve *Acinetobacter spp.* şeklindedir.⁷⁸ Yine *Mycobacterium tuberculosis*, *Clostridium difficile* bağışıklık baskılayıcı tedavi ve verilen antibiyotiklere bağlı olarak sık görülmeye devam etmektedir. Türkiye de 2018'de YBÜ'de yapılan bir çalışmada vakaların %58,3'ünde kan kültüründe üreme olmuş ve bunların %78,7'si gram negatif, %15,5'i gram pozitif, %4,9'u mantar ve %0,7'si virüs olmuştur. En sık %33,7 oranında *Acinetobacter spp.* üremiş bunu *Pseudomonas spp.* ve *Klebsiella spp.* izlemiştir.⁷⁹

Toplum kaynaklı pnömoni (TKP) en sık görülen enfeksiyöz hastalıklardan birisidir ve ölümlerin ve sakatlıkların önemli bir nedenidir. Üç yıllık bir süre içinde 46.237 yaşlı hastanın izlendiği bir çalışmada, 65-69 yaş grubundakiler arasında TKP oranının %1,8 olduğu gösterilmiştir. 85 yaş üzerinde ise bu oran %5,2'dir. TKP'ye neden olan tipik bakteriyel patojenler arasında *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* yer alır.⁸⁰ Bununla birlikte yeni tanı teknolojilerinin ortaya çıkmasıyla viral nedenler, TKP'nin etyolojisinde en önemli etken olarak gösterilmiştir. TKP ile başvuran ve yatan hastalardan elde edilen en yaygın viral etkenler, insan rinovirüsü ve influenza'dır. Epidemiyolojik verilere göre, TKP'nin en sık görülen etkeni *S. pneumoniae*'dir. Tipik olmayan TKP etkenleri 2019 yılına kadar *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, Influenza A ve B, Rinovirüs, Respiratuvar sinsityal virus, Human metapneumovirus, Adenovirus 4 ve 7, Parainfluenzadır.⁸¹ Nozokomiyal pnömoni ya da hastane kaynaklı pnömoni (HKP) hastaneye yatış zamanında olmayan ve hastaneye yatırıldıktan 2 ya da daha fazla gün sonra klinik olarak ortaya çıkan alt solunum yolu enfeksiyonudur. Daha erken ortaya çıkan pnömoni toplum kaynaklı pnömoni olarak kabul edilmelidir. Ventilator ilişkili pnömoni, entübasyondan 48 saat sonra oluşan pnömoni olarak tanımlanır.⁸² HKP'nin yaygın görülen etkenleri: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, metisiline duyarlı *S. aureus* ve metisiline dirençli *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*'dir. *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Acinetobacter türleri* daha az görülen nedenlerdir. *Acinetobacter türleri* genellikle yoğun bakım ünitesindeki hastalarda etkindir.

Pnömoni tanısı için fizik muayenede raller veya perküsyonda matite bulunması ve şu durumlardan biri olmalıdır; hastanın pürülan balgam çıkarması veya balgamın niteliğinde değişiklik olması, kan kültüründe mikroorganizma üretilmesi, trakeal aspirat, bronşiyal fırçalama veya biyopsi ile elde edilen örnekte patojen saptanması ya da akciğer grafisinde yeni ortaya çıkan ilerleyici infiltrasyon, kavitasyon veya plevral sıvı saptanmasıdır. Ayrıca şu durumlardan birinin varlığı; solunum sekresyonlarından viral antijen saptanması veya virus izole edilmesi, patojene özgü IgM antikorların bir serum örneğinde, IgG'ye kıyasla dört kat artışın olması ve histopatolojik olarak pnömoni saptanması şeklindedir.

İdrar Yolu Enfeksiyonları (İYE) ileri yaştaki erişkinlerde en sık görülen bakteriyel enfeksiyondur. İdrar yollarında daralma, kateterizasyon ve ürolojik cerrahi girişim gibi işlemler, İYE gelişimi için önemli risk faktörleridir. Kateter ilişkili İYE'ye bağlı bakteriyemi için risk faktörleri; erkek cinsiyet, ileri yaş, altta yatan ürolojik hastalık ve kalıcı üriner kateterizasyonun varlığıdır.⁸³ Escherichia coli, akut toplum kökenli komplikasyonsuz enfeksiyonlarda izole edilen baskın üropatojen (% 80) olup, bunu Staphylococcus saprophyticus izler. Klebsiella, Enterobakter ve Proteus türleri ve Enterokoklar nadiren sistit ve piyelonefrite neden olmaktadır. Komplike İYE sıklığı giderek artmaktadır ve bu durumun hastane kaynaklı olduğu görülmüştür. En yaygın patojenler arasında Escherichia coli, Enterococci, Pseudomonas aeruginosa, kandida türleri ve Klebsiella pneumoniae bulunur. İYE tanısında idrar tahlili ve idrar kültürü kullanılmaktadır. İdrar tahlilinde nitrit ve/veya lökosit-esteraz pozitifliği bulunması bakteriüri varlığını gösterir. Semptomatik idrar yolu enfeksiyonu (kateter ilişkili), iki günden uzun süredir kateteri olan ve bu kateter enfeksiyon tarihinde hala takılı olan veya bir önceki gün çıkarılmış olan hastada, başka bir neden olmaksızın semptom ve bulgularından en az birinin olması; ateş, kostovertebral açısı hassasiyeti veya ağrı, suprapubik hassasiyet, dizüri, sıkışma hissi, sık idrara çıkma olması, kültürde ≥ 100.000 cfu/mL (en fazla 2 tür mikroorganizma) üreme olmasıdır. Kateter ilişkili olmayan idrar yolu enfeksiyonu ise enfeksiyon tarihinde iki günden uzun süredir kateteri olmayan hastada başka bir nedene bağlanamayan <65 yaş, ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), kostovertebral açısı hassasiyeti veya ağrı, suprapubik hassasiyet, sıkışma hissi, sık idrara çıkma, dizüri semptom ve bulgularından birinin olması, kültürde ≥ 100.000 cfu/mL (en fazla iki tür mikroorganizma) üreme olması şeklindedir. Üriner sistemin diğer enfeksiyonları için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır; ilgili taraftaki sıvı (idrara dışında) veya doku kültüründe mikroorganizma izole edilmesi, fizik muayenede, ameliyatta veya histopatolojik inceleme sırasında apse veya başka bir enfeksiyon bulgusu

saptanması, ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), ilgili tarafta lokalize ağrı veya hassasiyetten en az biri ve şu bulgulardan birinin olması: İlgili taraftan pürülan drenaj, kan kültüründe mikroorganizma izole edilmesi ve enfeksiyonun radyolojik belirtileridir (ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve radyonüklid inceleme sonuçlarını kapsar).

Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonu (YDE); cilt, ciltaltı yağ dokusu, fasya ve kas enfeksiyonlarını içeren, basit selülitte hızlı ilerleyen nekrotizan fasiite kadar farklı şekillerde ortaya çıkar. YDE klinik başvuru ve anatomik yerlerine göre; impetigo, folikülit, fronkül, karbonkül, erizipel, selülit, nekrotizan fasiit veya hemolitik streptokokal gangren (Fournier gangreni: skrotum veya perineal bölgede yerleşimli ise), piyomiyozit, dekübitüs ülseri enfeksiyonu, yanık enfeksiyonu, meme apsisi veya mastit, omfolit şeklindedir. Yumuşak doku enfeksiyonları, çok sayıda patojenik mikroorganizmadan kaynaklanabilir; En önemli patojenler *Staphylococcus aureus* (en sık), *Streptococcus pyogenes* tir. İmmun sistemi baskılanmış hastalar ve komplike YDE’de görülen etkenler: *Pseudomonas aeruginosa*, beta-hemolitik streptokoklar, *Enterococcus*’tur. Deri enfeksiyonu tanısı için pürülan drenaj, püstüller, veziküller bulunmalı ve ilgili bölgede lokalize ağrı veya hassasiyet, şişlik, kızarıklık, ısı artışından ikisi bulunmalıdır. Ayrıca ilgili bölgeden alınan aspirat veya drenajın kültüründe mikroorganizma izole edilmesi (mikroorganizma deri florası elemanlarından biri ise saf kültür halinde üremiş olmalıdır), kan kültüründe üreme olması, enfekte doku veya kanda pozitif antijen testi, patojene özgü tanıtıcı IgM antikor titresi veya IgG tipi antikorlarda dört kat artış olması tanı koydurucudur.

Primer kan dolaşımına ilişkin enfeksiyonlar (KDE) kan kültüründen patojen olduğu bilinen bir mikroorganizmanın izole edilmesi ve bu patojenin başka bir yerdeki enfeksiyon ile ilişkili olmaması durumudur. Ayrıca ateş, titreme veya hipotansiyondan biri ile cilt flora üyesi bir mikroorganizmanın (*Propionibacterium* spp., difteroidler, *Bacillus* spp., koagülaz negatif stafilokoklar, mikrokoklar) iki veya daha fazla kan kültüründe üremesi ve bu durumun vücudun başka bir bölgesindeki enfeksiyonla ilişkisi olmamasıdır. Bu durum enfeksiyon pencere zamanı içinde gerçekleşmelidir (pozitif kan kültürünün alındığı gün, bunun 3 gün öncesi ve 3 gün sonrasını kapsayan 7 günlük zaman içinde oluşmalıdır). Başka bir yerdeki enfeksiyonla ilişkili patojen kan kültüründe ürerse bu ‘ikincil KDE’ olarak kabul edilmelidir. Damar içi katetere bağlı bakteriyemi ise birincil KDE olarak ele alınır.

Diğer enfeksiyonlar kabaca kemik ve eklem, kardiyovasküler sistem, merkezi sinir sistemi, göz, kulak, boğaz ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarıdır.

Sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtına bağlı organ fonksiyon bozukluğu şeklinde tanımlanmıştır. Dikkatli bir öykü ve fizik bakı, enfeksiyon ve sepsis kaynağı hakkında ipuçları verebilir. Mikrobiyolojik incelemeler ve radyolojik yöntemler tanıda yol gösterici olabilir (Tablo 6). Sepsisli hastaların %50'sinde etken mikroorganizma saptanamaz ancak ampirik tedavi başlanır.⁸⁴ Candida ve Aspergillus dışında kontaminasyon olarak değerlendirilen mantarların bile bağıışıklığı baskılanmış hastalarda enfeksiyona yol açtığı bilinmektedir.⁸⁵

Enfeksiyon Bölgesi	Bulgular	Tanı yöntemi
Üst solunum yolu enfeksiyonu	Ateş, farinkste, sinüslerde yangı + eksüda ± şişlik ve lenfadenopati ve diğer fizik bakı bulguları	Aerobik kültür için boğaz sürüntüsü, paranazal sinüs BT
Alt solunum yolu enfeksiyonu	Ateş, öksürük, nefes darlığı, batıcı vasıfta göğüs ağrısı, konsolidasyon düşündüren dinleme bulguları	Solunum yolu viral panel testi, balgam kültürü, hızlı influenza testi, üriner antijen testi (pnömokok, lejyonella), korunmuş fırça veya bronkoalveoler lavaj kantitatif kültürü, Toraks BT
İdrar yolu ve genital sistem enfeksiyonları	Ateş, idrara sıkışma hissi, dizüri, alt karın ağrısı, vajinal akıntı kaşıntı, inkontinans, bulanık idrar, prostat hassasiyeti, fizik bakıda suprapubik ya da kostovertebral açı hassasiyeti	İdrar gram boyama ve kültürü, piyüri gösteren idrar mikroskopisi, endoservikal ve yüksek vajinal sürüntüler(seçici besiyerine) Pelvik USG
Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları	Ateş, fizik bakıda eritem, ödem, lenfanjit, selülit, ciltten ya da yaradan akıntı, ısı artışı ve ağrı	İltihap veya vezikül sıvısı kültürü, yara kültürü, cilt biyopsisi, abse kültürü, Yüzeyel USG / MR
Gastrointestinal sistem enfeksiyonları	Ateş, karın ağrısı, karında şişkinlik, ishal, bulantı kusma, palpasyonla hassasiyet,	Dışkı direkt bakısı, kültürü ve parazit incelemesi, Abdomen BT
Kateter enfeksiyonları	Ateş, Giriş yerinde kızarıklık, akıntı ya da ağrı fizik bakıda giriş bölgesinde hassasiyet	Kan kültürü (kateterden ve periferik bir bölgeden), kateter ucu kültürü (eğer çıkarıldıysa)
Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları	Ateş, bilinç bozukluğu, döküntü, fizik bakıda meningeal irritasyon bulguları	Beyin omurilik sıvısı mikroskopisi, protein, glikoz, kültür, bakteriyel antijen testi, Beyin BT / MR
Eklem enfeksiyonu	Ağrı, ısı artışı, hareket açıklığında azalma	Artrosentez sıvısından hücre sayımı, gram boyama ve kültür

Tablo 6. Başlıca gözlenen enfeksiyon yerleri, bulgular ve tanı koyma yöntemleri

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması, Dokuz Eylül Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak gerçekleştirilmiştir (Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Karar No: Onay 2020/06-41/09.03.2020 Dosya no: 5308-GOA). Etik Kurul onayı sonrası retrospektif olan araştırmamız için bütçe talebinde bulunulmamıştır. Araştırmamız tek merkezlidir. Hastaların böbrek biyopsi patoloji bilgileri, geçmiş klinik bilgilerinin yeniden gözden geçirilmesi ve tüm verilerin çalışma amacına uygun şekilde değerlendirilmesi için DEÜTFH'nin sırasıyla Nefroloji, Merkez Laboratuvarı, Patoloji ve Arşiv bölümlerinin ve hastane veri kayıt programı 'Probel' sisteminden yazılı olarak izinleri alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar DEÜTFH Nefroloji Bilim Dalı Glomerülonefrit Polikliniği'ne davet edilerek, önceden alınmış olan böbrek biyopsi materyallerinden histopatolojik, klinik, laboratuvar ve hastalık öyküsüne ilişkin bilgilerin kullanılması konusunda gönüllü bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Çalışmamızda böbrek biyopsisi ile kanıtlanmış kresent içeren GN tanısı olan hastalarda biyopsi yapıldığı sırada yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri başvuru anındaki şikayetleri, yandaş hastalıklarının sayısı, laboratuvar değişkenleri, aldıkları tedaviye klinik yanıtları, histopatolojik faktörlerin ve tedavi farklılıklarının bağışıklık baskılayıcı tedavi sonrası enfeksiyon geçirme üzerine etkisi ve bu faktörlerin enfeksiyon şiddeti üzerine etkisi araştırılmıştır. Ayrıca enfeksiyonların SDBY'ye gidiş, nüks ve sağ kalım üzerine etkisine bakılmış; hastalık ile enfeksiyon seyrini etkileyen kriterler güncel literatür ile karşılaştırılmıştır.

3.1. Hasta Seçimi

DEÜTFH Patoloji Ana bilim Dalı tarafından değerlendirilen böbrek biyopsileri sonucunda kresent içeren glomerülonefrit tanısı almış ve DEÜTFH Nefroloji Bilim Dalı tarafından etiyolojileri araştırılmış, Ocak 2007-Aralık 2019 tarihleri arasında poliklinikte ve serviste takip ve tedavi edilmiş olan 18 yaş ve üzeri 123 hastanın verilerine ulaşılmıştır. İzlemde veya öncesinde böbrek nakli olmuş 6 hasta, takip süresi yetersiz olan 13 hasta ve bağışıklık baskılayıcı tedavi almamış 9 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Toplamda 95 hasta incelenmiştir. Veriler hastaların kendisi, hasta dosyası, probel sisteminden alınmıştır. Hastalar üç gruba ayrılarak incelenmiştir. Bunlar bağışıklık baskılayıcı tedavi sonrası enfeksiyonu olmayan hastalar, ayaktan tedavi verilen enfeksiyonu olan hastalar (hafif enfeksiyon) ve serviste tedavi verilen enfeksiyonu olan hastalar (ciddi enfeksiyon) şeklindedir.

3.2. Tanımlamalar ve Verilerin Toplanması

Enfeksiyon tanısı alan hastalar için enfeksiyon tanısı, hastanın hastane başvurularında alınan hastanın öyküsü, fizik bakı, laboratuvar ve görüntüleme sonuçlarıyla beraber gerektiğinde ilgili branşlardan görüş istenerek konulmuştur. Bu bağlamda enfeksiyon yerine bağlı olarak gerektiğinde klinik mikrobiyoloji tarafından onaylanan kültür sonuçlarına bakılmıştır. Çeşitli enfeksiyöz klinik semptomları olan hastalara buna yönelik görüntüleme yöntemleri istenmişse bu görüntüleme yöntemlerinde enfeksiyon bulguları radyolog tarafından da doğrulanmışsa tanımlamaya dahil edilmişlerdir. Enfeksiyöz komplikasyonlar, sırasıyla bakteriyel, mantar veya viral bir enfeksiyonu tedavi etmek için antibiyotik, antimikotik ve antiviral tedavi gerektiren durumlar olarak tanımlanmıştır. Ciddi enfeksiyonu; klinik, biyokimyasal, radyolojik belirtilere ve mikroorganizma kültürlerine ek olarak enfeksiyöz yan etkilerin şiddetini tıbbi onkologlar tarafından oluşturulmuş olan ortak terminoloji kriterlerine (CTCAE) v5.0 göre tanımladık. Buna göre derece 3 ve üzeri durumları yani damar yolundan antibiyotik tedavisi gereken enfeksiyonu ciddi enfeksiyon şeklinde tanımladık. Serviste yatarak damar yolundan antibiyotik alan hastalar bu grupta değerlendirildi.

Kortikosteroidlere ek olarak kullanılan ilk bağışıklık baskılayıcı tedavi indüksiyon tedavisi (ortalama ilk 6 ay) olarak tanımladık. Takip sırasında kullanılan baskılayıcı tedavi, idame tedavi (genelde 6.-24. aylar arası) olarak tanımladık. Bütün hastalar mevcut laboratuvar, klinik, fizik muayene ve patoloji bulguları ile değerlendirilerek, KDIGO 2012 GN kılavuzu doğrultusunda hepsine aynı standart bağışıklık baskılayıcı tedavi protokolleri uygulanmıştır. Tedavi şekli, dozları, süresi bu kılavuza göre yapılmıştır. İlk tedavinin başlamasından sonra insülin veya kan şekerini düşürücü bir ajanın uygulanması gerektiğinde bu durum steroid kaynaklı diabetes mellitus şeklinde tanımlandı. Bağışıklık baskılayıcı tedavi sonrası profilaktik tedavi herhangi bir trimetoprim sülfametoksazol, antiviral (asiklovir) veya antifungal (nistatin) veya bilinen bir immün sistemi baskılanmış hastada enfeksiyonun önlenmesi için verilen bir profilaktik tedavi şeklinde tanımladık. SDBY, 1.73 m² başına eGFH <15 ml / dakika olması veya >3 ay boyunca böbrek yerine koyma tedavisi gerekmesi şeklinde tanımlandı. eGFH değeri CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formülüyle hesaplandı.

Her hasta için izlem başlangıç tarihi böbrek biyopsisinin yapıldığı an, enfeksiyon izlem başlangıç tarihi de bağışıklık baskılayıcı tedaviyi aldığı an kabul edilmiştir. Tanı sonrası 5 yıl ya da ölüm halinde tanıdan ölüm anına kadar olan süre takip süresi olarak kabul edilmiştir.

Demografik Veriler (Biyopsi Anında):

- Yaş
- Cinsiyet

Klinik Veriler (Biyopsi Anında veya tedavi başlangıcında):

- Akciğer tutulumu (Kanama bulgusu / direk grafi / bilgisayarlı tomografi ile)
- Charlson eşlik eden hastalık indeksi
- Japon Vaskülit aktivite skoru
- Kresent içeren GN tipi
- Antimikrobiyal profilaksi varlığı (TMP-SMX ve/veya Asiklovir ve/veya Nistatin)
- Bağışıklık baskılayıcı ilaç tipi
- Yüksek doz steroid tedavisi varlığı
- Plazma değişimi tedavisi varlığı

Biyokimyasal Veriler (Biyopsi Anında):

- Lökosit düzeyi
- CRP düzeyi
- Albumin düzeyi
- Hemoglobin düzeyi
- Serum kreatinin düzeyi
- eGFH (CKD-EPI)
- Proteinüri miktarı (g/gün)
- Hematüri varlığı
- Otoantikör pozitifliği

Patolojik incelemedeki veriler:

- Toplam glomerül sayısı,
- Kresent yüzdesi (%)
- Skleroz ve Nekroz oranları (%)
- Kresentlerin segmental veya tam çevresel (dolunay) oluşu
- Fibröz sellüler kresent oranı
- Tübüler atrofi
- İnterstisyel fibrozis
- Kronisite skoru

İzlemdeki Veriler:

- Enfeksiyon varlığı ve varsa atak sayısı
- Enfeksiyon şiddeti
- Enfeksiyon odağı ve varsa sorumlu olan mikrop türü ve etkeni
- Sürekli böbrek yerine koyma tedavisi ihtiyacı (Tanı sonrası ilk hafta)
- Son dönem böbrek yetmezliğine gidiş varlığı
- Tam iyileşme varlığı
- Nüks varlığı
- Enfeksiyon ilişkili ölüm oranı ve genel ölüm oranı

Tam iyileşme hali; İdrarda protein atılımı $<0,5$ g/gün ve buna eşlik eden normal serum kreatinin düzeyleri, diğer organlarda aktivite bulgusunun olmaması olarak tanımlandık. Nüksü ise 3,5 g/gün altındaki proteinürinin izlemde 3,5 g/günün üzerine çıkması ve serum kreatinin düzeyinin artması olarak tanımlandık.

3.3. İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken istatistiksel analiz için IBM SPSS 24.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programı kullanılmıştır. Laboratuvar tetkiklerinin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılan veriler ortalama $\pm$ standart sapma ile, normal dağılmayan veriler ortanca (en düşük-en yüksek) olarak bildirildi. Karşılaştırmalarda kategorik değişkenlerin birbirleriyle ilişkisini incelemek için ki-kare testi ve Fisher'in kesin testi, dikotom kategorik değişkenlerin sürekli değişkenlerle ilişkisini incelemek için Bağımsız örneklemelerde t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin analizi karekök, logaritma, ters işlem gibi sayısal işlemlerle normal dağılıma çevrilmesi çevrilemiyorsa Mann Whitney U testi, dikotom olmayan kategorik değişkenlerin sürekli değişkenlerle ilişkisini incelemek için one-way ANOVA (analysis of variance) testi ve onun nonparametrik karşılığı Kruskal Wallis testi ve sürekli değişkenlerin birbirleriyle ilişkisini incelemek için Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Verilerin sağ kalım ile ilişkisi Cox regresyon analizi ile ve kestirim noktaları ROC analizi ile belirlenmiştir. Analizlerde %95 güven aralığında %5 hata payı dikkate alınarak $p<0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve patolojik veri özellikleri

Çalışmada toplam 95 hastanın verileri analiz edildi. 95 hastanın yaş ortalamaları $46,2 \pm 16,3$ (18-81 arası) olup, hastaların %48,4'ü kadın (n=46) ve %51,6'ü erkekti (n=49). Hastaların klinik bulgularına bakıldığında %20'inde (n=19) akciğer tutulumu mevcuttu. Laboratuvar bulgularına bakıldığında %82,1 (n=78) hastada mikroskobik hematüri mevcuttu (Tablo 8).

Hastaların tanı anı laboratuvar değerleri incelendiğinde kan biyokimyası ortalama lökosit değeri $9,3 \pm 4,0 \times 10^3/\text{ul}$, CRP değeri $38,2 \pm 56,4$ mg/L, albumin değeri $3,37 \pm 0,6$ g/dl, hemoglobin değeri $10,5 \pm 1,8$ g/dl, CKD-EPI'ye göre hesaplanan ortanca eGFH değeri 43,2 ml/dk, ortalama kreatinin değeri $2,2 \pm 1,6$ mg/dl, 24 saatlik idrarda proteinüri değeri $3,1 \pm 4,3$ gr/gün bulundu (Tablo 7). Hastaların %28,4'ünde (n=27) nefrotik düzeyde, %71,6'sında (n=68) nefrotik düzeyde olmayan proteinüri vardı. Otoantikorların hepsi değerlendirildiğinde hastaların %65,3'ünde (n=62) anlamlı titrede otoantikor pozitifliği mevcuttu. Vakaların %28,4'ünde (n=27) ANA, %17,9'unda anti-ds DNA (n=17), %30,5'inde (n=29) p-ANCA, %22,1'inde (n=21) MPO-ANCA, %11,6'sında (n=11) c-ANCA, %10,5'inde (n=10) PR3-ANCA, %3,2'sinde (n=3) anti-GBM antikoruna saptandı.

Hastaların hastalık gidişatlarını öngörmek için eşlik eden yandaş hastalıklarından oluşturulmuş olan Charlson komorbidite indeksleri (CKİ) ve demografik, klinik, laboratuvar verileri baz alınarak hesaplanmış olan Japon vaskülit aktivite skorları (JVAS) incelendiğinde; ortanca CKİ değeri 1 (en düşük:0, en yüksek:9) idi. Hastaların %81,1'inin (n=77) CKİ skoru 4 ve 4'ten küçük olup %18,9 (n=18) CKİ skoru 4'ten büyüktü. Hastaların JVAS skorları hesaplanarak derecelendirildiğinde derece 1 ve derece 2 seviyesinde skoru olan hasta yüzdesi %82,1 (n=17), derece 3 ve derece 4 olan hasta yüzdesi %17,9 (n=78) idi (Tablo 8).

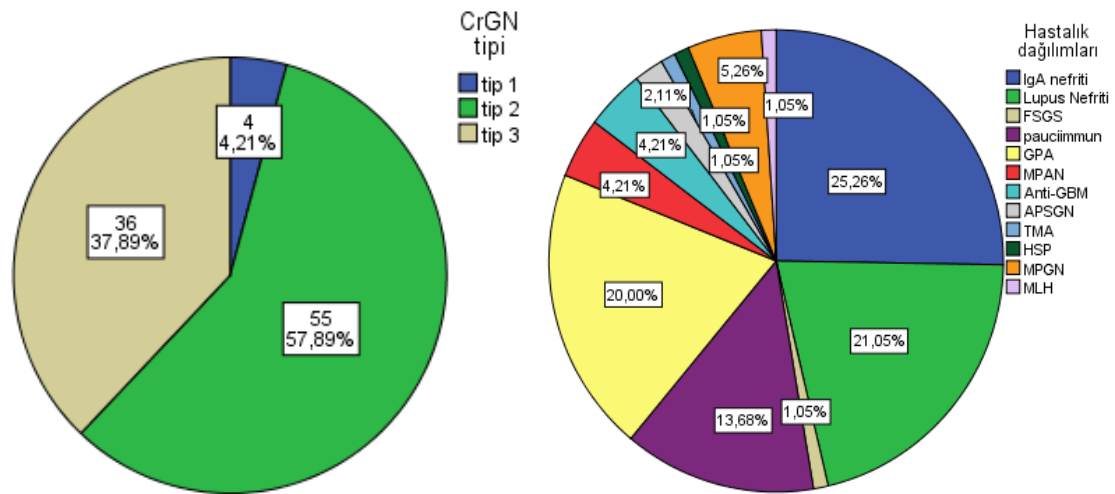
Hastaların biyopsilerinden elde edilen patolojik verilerine bakıldığında ortanca toplam glomerül sayısı 17 (6-58 arası), sağlam glomerül yüzdesi 40 (0-90 arası) ve toplam kresent yüzdesi 25 (1-100 arası) bulundu. Diğer patolojik özellikleri Tablo 7 ve Tablo 8 de verilmiştir.

Hastaların enfeksiyonların önlenmesi için uygulanan antimikrobiyal tedavilere bakıldığında %29'unun (n=27) herhangi bir antimikrobiyal profilaksi ya da kombinasyonlarını aldığı görüldü. Alt gruplarına baktığımızda hastaların %26,3'ünün (n=25) TMP-SMX, %23,2'nin (n=22) nistatin, %16,8'nin de (n=16) asiklovir profilaksisi aldığı görüldü.

Tablo 7. Sürekli değişken özelliğindeki demografik, laboratuvar ve patolojik veriler

Değişkenler (Birimi)	Ortalama±SS	Ortanca	(En düşük-En yüksek)
Demografik Veriler			
Yaş (yıl)	46,2±16,3	47	18-81
Charlson Komorbidite İndeksi	2,1±2,2	1	0-9
Laboratuvar Verileri			
Lökosit (10 ³ /μL) (N:4-10,3)	9,3±4,0	8,6	3,5-21,4
CRP (mg/L) (N:0,2-5)	38,2±56,4	10,4	0,2-236,1
Hemoglobin (g/dl) (E:13,5-17,5 K:12-16)	10,5±1,8	10,4	7,1-15,6
Albumin (g/dl) (N:3,5-5,2)	3,3±0,6	3,3	1,5-5,2
eGFH (ml/dk) (N:90-120)	54,7±39,6	43,2	6,0-136,0
Kreatinin (mg/dl) (N:0,5-1,2)	2,2±1,6	1,8	0,5-8,4
24 saatlik idrar protein (gr/gün) (N:0-0,15)	3,1±4,3	2,3	0,5-8,4
Patoloji Verileri			
Glomerül sayısı	19,7±10,2	17	6-58
Sağlam glomerül yüzdesi (%)	40,0±29,3	40	0-90
Total Kresent yüzdesi (%)	31,9±23,8	25	1-100
Fibröz kresent yüzdesi (%)	4,6±8,9	0	0-50
Fibrosellüler kresent yüzdesi (%)	27,2±21,7	20	0-93
Global skleroz yüzdesi (%)	16,3±19,0	8	0-70
Segmental skleroz yüzdesi (%)	4,7±7,6	0	0-35
Nekroz içeren glomerül yüzdesi (%)	10,0±15,2	4	0-63
Kronisite skoru	5,0±2,5	5	0-10

Kresent içeren GN tiplerine bakıldığında hastaların %4,2'sinde (n=4) tip 1 GN (anti-GBM hastalığı), %57,9'unda (n=55) tip 2 GN (immün kompleks aracılı GN) %37,9'unda (n=36) tip 3 GN (pauci-immün GN) saptandı. Tip 4 GN yoktu. Tip 5 GN ise 2 hastada görüldü. Tip 5 GN hastasının azlığı nedeniyle önceki sınıflamada tip 3 içerisinde olması nedeniyle değerlendirmede tip 3'e dahil edildi. Hastalık dağılımları ve tipleri Grafik 1'de gösterilmiştir.



Grafik 1. Hastaların kresent içeren GN tipleri (soldaki) ve hastalık dağılımları (sağdaki)
(FSGS:Fokal segmental glomerüloskleroz, APSGN:Akut postinfeksiyöz GN, TMA:Trombotik mikroanjiyopati, HSP:Henoch Schönlein Purpura, MPGN:Membranoproliferatif GN, MLH:Minimal lezyon hastalığı)

Tablo 8. Kategorik değişken olan demografik, klinik, laboratuvar ve patolojik veriler

Değişkenler (Birimi)	Sayı (n)	Oran (%)
<i>Demografik Veriler, Hastalık Yüğü ve Aktivitesi</i>		
<i>Cinsiyet</i>		
Erkek	49	51,6
Kadın	46	48,4
<i>JVAS değeri</i>		
≤ 5	78	82,1
> 5	17	17,9
<i>CKİ değeri</i>		
≤ 4	77	81,1
> 4	18	18,9
<i>Laboratuvar verileri</i>		
<i>Nefrotik düzeyde proteinüri</i>		
Var	27	28,4
Yok	68	71,6
<i>Hematüri</i>		
Var	78	82,1
Yok	17	17,9
<i>Otoantikör</i>		
Var	62	65,3
Yok	33	34,7
<i>Klinik Özellikleri</i>		
<i>Akciğer tutulumu</i>		
Var	19	20
Yok	76	80
<i>Antimikrobiyal Profilaksi</i>		
Var	27	29
Yok	66	71
<i>İlk hafta diyaliz ihtiyacı</i>		
Var	20	21,1
Yok	75	78,9
<i>Steroid kaynaklı diyabet</i>		
Var	11	11,6
Yok	84	88,4
<i>Tip 2 GN'lerden SLE nefriti ve IgA nefriti ve tip 3 GN</i>		
IgA nefriti	24	25,3
SLE nefriti	20	21,1
Tip 3 GN	36	53,6
<i>Patoloji Verileri</i>		
<i>Tübüler atrofi</i>		
Yok-Hafif	42	44,2
Orta-Şiddetli	53	55,8
<i>İntersitisyel Fibrozis</i>		
Yok-Hafif	41	43,2
Orta-Şiddetli	54	56,8
<i>Dolunay varlığı</i>		
Var	10	10,5
Yok	85	89,5

İstatistiksel analiz için hastalık bazında tip 1 GN (n=4), tip 2 GN’de olan ama Grafik 1’in sol tarafında görüldüğü gibi az sayıda olan bazı hastalıklar (5 MPGN, 2 APSGN, 1 FSGS, 1 MDH, 1 HSP, 1 TMA) çıkarılarak (n=11) geride sayıca fazla olan SLE nefriti (n=20), IgA nefriti (n=24), tip 3 GN’ler (n=36) şeklinde ayrıca 3 grup oluşturulmuş ve analiz yapılmıştır.

Yüksek doz steroid tedavi sonrası steroid kaynaklı diyabet hastaların %11,6’sında (n=11) gözlemlendi. Steroid tedavi dozu ile steroid kaynaklı diyabet gelişimi incelendiğinde steroid dozu yüksek olanlarda daha fazla steroid kaynaklı diyabet gözlenirken, istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmadı (p=0,319).

Hastaların ilk hafta sonunda %21,1’inde (n=20) diyaliz tedavisi ihtiyacı gelişti. SDBY gelişen hasta oranı %25,3, remisyon gelişen hasta oranı %62,1, nüks gelişen hasta oranı %21,1, mortalite gelişen hasta oranı %18,9, enfeksiyon ilişkili mortalite oranı %13,7 idi.

4.2. Hastaların almış olduğu bağışıklık baskılayıcı tedaviler ve ek tedavilerin özellikleri

Hastaların aldığı bağışıklık baskılayıcı tedavilerden indüksiyon döneminde aldığı tedaviler incelendiğinde %78,9’unun (n=75) damar yolundan düzenli aralıklarla CYC tedavisi aldığı saptandı. Geriye kalan 20 hastanın indüksiyon döneminde aldığı tedaviler çeşitli olup (AZA, RTX, MMF, CsA, 0,5-1 mg/kg KS) sayı azlığı nedeniyle istatistiksel analiz için bu tedavileri alan hastalar “diğerleri” şeklinde gruplandırıldı (Tablo 9). CYC tedavisi alanlarda tedavi süresince toplam dozun ortancası 4,5 gr (0,75-9,00 arası) ve birim zamanda birim vücut yüzey alanına (m²) düşen CYC dozu hesaplandığında ortalama doz 369,0±100,9 bulundu. İdame döneminde aldığı tedaviler incelendiğinde hastaların %57,9’u (n=44) azatiyopürin tedavisi almıştı. Geriye kalan 32 hastanın idame döneminde almakta olduğu tedaviler çeşitli olup (MMF, CsA, KS) her alt grubun sayı azlığı nedeniyle istatistiksel açıdan analiz edilmek üzere bu hasta grubu “diğerleri” şeklinde gruplandırıldı.

Yüksek doz steroid tedavisi alan hastaların oranı %63,2 (n=60) idi. Bu hastaların steroid dozları incelendiğinde ortanca steroid dozu 3 gr saptandı (0,75-3,00 arası). Hastaların hastalıklarına göre bir kısmı plazma değişimi tedavisi almış olup plazma değişimi yapılan hastaların yüzdesi %23,2 (n=22) saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların almış olduğu bağışıklık baskılayıcı tedavi türleri, dozları ve ek tedaviler

Bağışıklık Baskılayıcı Tedavi Türü ve Ek Tedaviler	Sayı (n)	Oran (%)
<i>Yüksek doz steroid tedavisi</i>		
Var	60	63,2
Yok	35	36,8
<i>İndüksiyon tedavisi</i>		
Siklofosfamid	75	78,9
Diğerleri	20	21,1
<i>İdame tedavi</i>		
Azatiyopürin	44	57,9
Diğerleri	32	42,1
<i>Plazma değişimi tedavisi</i>		
Var	22	23,2
Yok	73	76,8
<i>Bağışıklık Baskılayıcı Tedavi Dozları</i>	Ortanca/Ort.±SS	En düşük- En yüksek
Yüksek doz steroid tedavisi dozu (gr)	3	0,75-3
Toplam CYC dozu (gr)	4,5	0,75-9
Birim zamanda m ² başına düşen ortalama CYC dozu	369,0±100,9	-

4.3. Bağışıklık baskılayıcı tedavi sonrası meydana gelen enfeksiyonların özellikleri

Bağışıklık baskılayıcı tedavi sonrası 95 hastanın %71,6'sında (n=68) en az 1 enfeksiyon meydana geldi. Enfeksiyon gelişen hastalarda toplam 193 kez enfeksiyon atağı bulunmaktaydı. Hasta başına gelişen ortanca enfeksiyon sayısı 2,5 (1-8 arası) olup ortanca takip süresi 60 aydır. Poliklinikte tedavi edilen enfeksiyonlar, CTCAE v5.0'a göre derece 1 ve 2 yan etki grubunu içermekte olup buradaki enfeksiyonlar "hafif enfeksiyon" şeklinde tanımlanmıştı. Hafif enfeksiyon görülen hasta oranı %60'tı (n=57). Hasta başına gelişen ortanca hafif enfeksiyon sayısı 2 (1-6 arası) olup ortanca takip süresi 60 aydır. Hastanede serviste tedavi edilen enfeksiyonlar, CTCAE v5.0'a göre derece 3 ve 4 yan etki grubunu içermekte olup buradaki enfeksiyonlar "ciddi enfeksiyon" şeklinde tanımlanmıştı. Ciddi enfeksiyon görülen hasta oranı %35,8'di (n=34). Hasta başına gelişen ortanca ciddi enfeksiyon sayısı 1 (1-4 arası) olup ortanca takip süresi 60 aydır. Bağışıklık baskılayıcı tedavinin indüksiyon döneminde enfeksiyon görülen hasta oranı %50,5 (n=48), idame döneminde enfeksiyon görülen hasta oranı %47,1 (n=40), idame sonrası diğer dönemde enfeksiyon görülen hasta oranı %37,3'tü (n=22). İndüksiyon döneminde hasta başına gelişen ortanca enfeksiyon sayısı 1 (1-4 arası) olup idame döneminde 1 (1-5 arası) ve idame sonrası diğer dönemde 2 (1-4 arası) bulundu.

Enfeksiyon odakları incelendiğinde sıklığa göre sırasıyla %34,7'sinde ASYE (n=33) %33,7'sinde ÜSYE (n=32), %27,4'ünde (n=26) GÜS enfeksiyonu, %22,1'inde (n=21)

cilt/YDE, %16,8'inde (n=16) GİS enfeksiyonu ve %21,1'inde (n=20) diğer enfeksiyonlar (kan dolaşım enfeksiyonu, enfektif endokardit, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, kulak ve göz enfeksiyonları, batin içi enfeksiyonlar, kemik ve eklem enfeksiyonları) bulunmaktaydı. Klinik, laboratuvar, mikrobiyolojik veya radyolojik yöntemlerle saptanan enfeksiyon etkenlerine bakıldığında %62,8'i (n=61) bakteriyel, %22,6'sı (n=22) viral, %14,4'ü (n=14) mantar enfeksiyonu vardı. Mikroorganizmaların %16,4'ü (n=12) Herpes simpleks virüs (HSV), %16,4'ü (n=12) Candida albicans, %12,3'ü (n=9) Escherichia coli ve %8,2'si (n=6) Sitomegalovirüs (CMV) idi. Diğerleri tablo 10'da gösterilmiştir. 18 hastada (%18,9) ölüm gerçekleşmiş olup 13'ünde (%13,7) ölüm nedeni enfeksiyondu; bunların 10'u ASYE geri kalanları GÜS, YDE ve orbital mukor enfeksiyonuydu. Ölüme yol açan etkenlere bakıldığında 2'sinde aspergillus, 2'sinde CMV, 2'sinde acinetobacter baumannii, 1'inde pnömosistis karini, 1'inde HSV, 1'inde stenotrophomonas maltophilia, 1'inde mukor ve 1'inde candida vardı.

Tablo 10. Enfeksiyon etkenleri ve sıklıkları (* işaretli olanlar ölüme neden olan etkenler)

<i>Saptanan Etkenler</i>	<i>Sayı (n)</i>	<i>Yüzde (%)</i>
Herpes simpleks virüs*	12	16,4
Candida albicans*	12	16,4
Escherichia coli	9	12,3
Sitomegalovirüs*	6	8,2
Varisella zoster virüs	5	6,8
Pseudomonas aeruginosa	4	5,5
Klebsiella pneumoniae	3	4,1
Enterococcus faecalis	3	4,1
Karışık bakteri	3	4,1
Aspergillus fumigatus*	2	2,7
Acinetobacter baumannii*	2	2,7
Rhinovirüs	1	1,4
Human papilloma virüs	1	1,4
Streptococcus mutans	1	1,4
Entamoeba histolytica	1	1,4
Prevotella spp.	1	1,4
Enterobacter spp.	1	1,4
Pnömosistis karini*	1	1,4
Stenotrophomonas maltophilia*	1	1,4
Candida krusei	1	1,4
Candida glabrata	1	1,4
Mukor*	1	1,4
Mycobacterium tuberculosis	1	1,4

4.4. Bazı Değişkenlerin Enfeksiyon Varlığı ile İlişkisi

Hastaların demografik, klinik, laboratuvar özellikleri, patoloji verileri, aldığı tedavi verileri ile enfeksiyon varlığı ilişkisi değerlendirildi. Kadınlarda enfeksiyon gelişme sıklığı erkeklere göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($\chi^2=7,643$ $p=0,006$). Enfeksiyon gelişen hastalarda tanı anındaki ortalama albümin değeri, enfeksiyon gelişmeyenlere göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,006$, %95 GA [0,12] – [0,72]). Enfeksiyon gelişen hastalarda tanı anındaki ortalama hemoglobin değeri, enfeksiyon gelişmeyenlere göre daha düşük saptanmakla birlikte istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmadı ($p=0,087$). Tanı anındaki yaş, CKİ, ortalama lökosit değeri, CRP değeri, kreatinin değeri, 24 saatlik idrarda proteinüri değeri, ortanca eGFH değeri ile enfeksiyon varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Hastanın JVAS skorunun derece 1-2 olmasıyla derece 3-4 olması arasında enfeksiyon gelişimi açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Yine CKİ değerinin 4'ten büyük olmasıyla 4 ve 4'ten küçük olması arasında da enfeksiyon gelişimi açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Nefrotik düzeyde proteinüri varlığı olanlarda enfeksiyon varlığı daha sık gözlenmekle birlikte istatistiksel açıdan anlamlı değere ulaşmadı ($p=0,064$). Otoantikör varlığı, akciğer tutulumu, hematüri, ilk hafta HD ihtiyacı varlığı, steroid kaynaklı diyabet gelişimi ile enfeksiyon gelişimi arasında bir ilişki gözlenmedi. Antimikrobiyal profilaksi alımı ile enfeksiyon yokluğu arasında bir ilişki saptanmadı.

Patoloji verilerinden SDBY gidişle ilişkili olan kresent yüzdesi, fibröz kresent oranı, nekroz oranı ve ekstrakapiller proliferasyon sayısı, kronisite skoru, orta-şiddetli tubuler atrofi varlığı, orta-şiddetli intersitisyel fibrozis varlığı ve dolunay varlığı ile enfeksiyon varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Kresent içeren GN tipi ile enfeksiyon varlığı arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir. Hastalık bazında SLE nefriti, IgAN ve tip 3 HİGN birbirleriyle kıyaslandığında hastalık tipi ile enfeksiyon varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

İndüksiyon döneminde CYC tedavisi ile diğer tedaviler arasında, idame döneminde ise AZA ile diğer tedaviler arasında enfeksiyon varlığı açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Yine plazma değişimi tedavisi alımı ile enfeksiyon gelişimi açısından anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Yüksek steroid tedavisi alan ve enfeksiyon gelişen hastalarda ortanca yüksek doz steroid dozu 3 gr iken (0,75-3,00 arası), enfeksiyon gelişmeyenlerdeki yüksek doz steroid dozu 1,5 gr (0,75-3,00 arası), olup enfeksiyon gelişenlerde yüksek doz steroid dozu anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0,013$). CYC tedavisinin toplam dozu ve birim zamanda birim vücut

yüzey alanına düşen ortalama dozu ile enfeksiyon varlığı arasında ise anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Enfeksiyon gelişen hastalarda toplam sağ kalım süresi (ay) enfeksiyon gelişmeyenlere göre anlamlı şekilde düşük bulundu ($p=0,003$, %95 GA [9,4] – [46,1]). Enfeksiyon, ciddi enfeksiyon, indüksiyon ve idame dönemi enfeksiyon varlığı ve enfeksiyon tipleriyle nüks arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Tablo 11. Hastaların enfeksiyon varlığına göre anlamlı bulguları

Değişkenler	Enfeksiyon		p değeri
	Yok (n:27)	Var (n:68)	
<i>Cinsiyet</i>			
Erkek	20	29	0,006[^]
Kadın	7	39	
<i>Nefrotik düzeyde proteinüri</i>			
Var	4	23	0,064 [^]
Yok	23	45	
<i>Hemoglobin (g/dl)</i>	11,1±2,0	10,3±1,7	0,087*
<i>Albumin (g/dl)</i>	3,6±0,6	3,2±0,6	0,006*
<i>24 saatlik idrar proteini (gr/gün)</i>	2,5±2,4	3,3±4,9	0,44*
<i>Yüksek doz steroid tedavisi dozu (gr)</i>	1,5 (n:15)	3 (n:45)	0,013**
<i>Toplam sağ kalım süresi (ay)</i>	100,8±42,5	72,9±39,8	0,003*

(*Bağımsız gruplarda t testi, **Mann Whitney U testi, [^]Ki-Kare testi)

4.5. Bazı Değişkenlerin Ciddi Enfeksiyon Varlığı ile İlişkisi

Hastaların demografik, klinik, laboratuvar özellikleri, patoloji verileri, aldığı tedavi verileri ile ciddi enfeksiyon varlığı ilişkisi değerlendirildiğinde ciddi enfeksiyonu olanların ortalama yaşı 51,1±15,7 olup ciddi enfeksiyon görülmeyenlerin ortalama yaşı 43,5±16,1 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,028$ %95 GA [-14,4] – [-0,08]). Başka bir ifadeyle ciddi enfeksiyonu olan hastalar daha ileri yaşıydı. Cinsiyetler arasında ciddi enfeksiyon gelişme açısından anlamlı farklılık görülmedi. Ciddi enfeksiyonu olanların ortalama CKİ 3,5 olup (0-9 arası), ciddi enfeksiyon görülmeyenlerin ortalama CKİ 2 olup (0-5 arası), aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,003$). CKİ değerinin 4'ten büyük olmasıyla 4 ve 4'ten küçük olması arasında da ciddi enfeksiyon gelişimi açısından anlamlı fark saptandı ($\chi^2=9,213$, $p=0,002$). JVAS skorunun derece 1-2 olmasıyla (skor≤5) derece 3-4 olması (skor>5) arasında ciddi enfeksiyon gelişimi açısından da anlamlı bir fark saptandı ($\chi^2=4,78$, $p=0,029$). Ciddi enfeksiyonu olanlarda CKİ ve JVAS'ın daha yüksek olduğu görüldü.

Ciddi enfeksiyon gelişen hastalarda tanı anındaki ortalama albümin değeri, gelişmeyenlere göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,04$, %95 GA [0,01] – [0,58]). Ciddi enfeksiyon gelişen hastalarda ortalama hemogloblin değeri, gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0,005$, %95 GA [0,05] – [0,26]). Ciddi enfeksiyon gelişen hastalarda ortalama CRP değeri, gelişmeyenlere göre daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,079$). Ciddi enfeksiyon gelişen hastalarda ortalama kreatinin değeri, gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,004$, %95 GA [-1,4] – [-0,05]). Ciddi enfeksiyon gelişen hastalarda ortanca eGFH değeri, gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0,004$). Ciddi enfeksiyonu olan hastalarda ortalama 24 saatlik idrar protein değeri, gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,014$, %95 GA [-4,7] – [-0,08]) (Tablo 12). Tanı anı WBC değeri ile ciddi enfeksiyon arasında ilişki saptanmadı. Enfeksiyon atak sayısı ve ciddi enfeksiyon arasında ise anlamlı ilişki saptandı ($p=0,004$).

Nefrotik düzeyde proteinüri varlığı ile ciddi enfeksiyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu ($\chi^2=6,413$, $p=0,011$). Ayrıca steroid kaynaklı diyabet gelişimi ile ciddi enfeksiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p=0,001$). Otoantikör varlığı, akciğer tutulumu, hematüri, ilk hafta diyaliz ihtiyacı varlığı ile ciddi enfeksiyon gelişimi arasında bir ilişki gözlenmedi. Antimikrobiyal profilaksi alım varlığı ile ciddi enfeksiyon yokluğu arasında bir ilişki saptanmadı.

Patoloji verilerinden kresent yüzdesi, fibröz kresent oranı, nekroz oranı ve ekstrakapiller proliferasyon sayısı, kronisite skoru, orta-şiddetli tubuler atrofi varlığı, orta-şiddetli intersitisyel fibrozis varlığı ve dolunay varlığı ile ciddi enfeksiyon varlığı arasında bir ilişki saptanmadı. Tip 3 HİGN olan hastalarda tip 2 HİGN olanlara görece daha fazla oranda ciddi enfeksiyon olmasına karşın bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,091$). Yine hastalık bazında SLE nefriti, IgAN ve tip 3 HİGN, birbirleriyle kıyaslandığında bu 3 hastalık grubu ile ciddi enfeksiyon varlığı arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

İndüksiyon döneminde CYC ile diğer tedaviler arasında, idame döneminde AZA ile diğer tedaviler arasında, plazma değişimi tedavisi alanlarda ve yüksek doz steroid tedavisi alanlarda ciddi enfeksiyon açısından anlamlı fark görülmemiştir. CYC toplam ve birim zamanda birim vücut yüzey alanına düşen ortalama doz ve yüksek doz steroid dozu ile de anlamlı ilişki saptanmadı.

Ciddi enfeksiyon gelişen hastalarda toplam sağ kalım süresi (ay), gelişmeyenlere göre anlamlı şekilde düşük bulundu ($p=0,001$, %95 GA [13,1] – [50,5]).

Tablo 12. Hastaların ciddi enfeksiyon varlığına göre anlamlı bulguları

Değişkenler	Ciddi Enfeksiyon		p değeri
	Yok (n:61)	Var (n:34)	
<i>Yaş (yıl)</i>	43,5±16,1	51,1±15,7	0,028*
<i>CKİ değeri</i>	2	3,5	0,003**
<i>CKİ</i>			
≤4	55	22	0,002^
>4	6	12	
<i>JVAS</i>			
≤5	54	24	0,029^
>5	7	10	
<i>Hemoglobin (g/dl)</i>	10,2±1,5	9,6±1,2	0,005*
<i>Albumin (g/dl)</i>	3,4±0,6	3,1±0,6	0,04*
<i>Kreatinin (mg/dl)</i>	2,3±1,9	2,8±1,4	0,004*
<i>eGFH (ml/dk)</i>	70,0	27,0	0,004**
<i>CRP (mg/L)</i>	36,6±57,7	54,4±71,9	0,079*
<i>24 saatlik idrar proteini (gr/gün)</i>	2,4±2,6	3,1±2,5	0,014*
<i>Nefrotik düzeyde proteinüri</i>			
Var	12	15	0,011^
Yok	49	19	
<i>Steroid kaynaklı diyabet</i>			
Var	2	9	0,001^^
Yok	59	25	
<i>Kresent içeren nefrit tipi</i>			
Tip 2	40	15	0,091^
Tip 3	20	16	
<i>Enfeksiyon atak sayısı</i>	2 (n:34)	3 (n:34)	0,004**
<i>Toplam sağ kalım süresi (ay)</i>	92,3±34,0	60,4±48,1	0,001*

(*Bağımsız gruplarda t testi, **Mann Whitney U testi, ^Ki-Kare testi, ^^Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi)

4.6. Bazı Değişkenlerin İndüksiyon Döneminde Enfeksiyon Varlığı ile İlişkisi

Hastaların demografik, klinik, laboratuvar özellikleri, patoloji verileri, aldığı tedavi verileri ile indüksiyon dönemi enfeksiyon varlığı ilişkisi değerlendirildi. Cinsiyetler arasında farklılık saptanmadı. İndüksiyon döneminde enfeksiyon gelişen hastalar görece daha yaşlı olmasına karşın bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,058$). İndüksiyon döneminde enfeksiyon gelişen hastalarda, tanı anındaki ortalama albümin değeri, gelişmeyenlere göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,002$, %95 GA [0,16] – [0,69]). Tanı anı ortalama hemoglobin değeri, indüksiyon dönemi enfeksiyonu olanlarda anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,005$, %95 GA [0,32] – [1,8]). Ortanca CKİ değeri, indüksiyon dönemi enfeksiyonu olanlarda daha yüksek olmasına karşın anlamlı değildi ($p=0,068$). JVAS skorunun yüksek

olmasıyla indüksiyon dönemi enfeksiyon varlığı açısından anlamlı bir ilişki saptandı ($\chi^2=5,575$, $p=0,018$). Tanı anı ortalama lökosit değeri, CRP değeri, kreatinin değeri, 24 saatlik idrarda proteinüri değeri, nefrotik proteinüri varlığı ile indüksiyon dönemi enfeksiyon varlığı arasında bir ilişki saptanmadı. Ortanca eGFH değeri indüksiyon döneminde enfeksiyonu olanlarda daha düşük olmakla birlikte anlamlı değildi. Tanı anında otoantikör varlığı, akciğer tutulumu, hematüri, steroid kaynaklı diyabet gelişimi, ilk hafta diyaliz ihtiyacı varlığı ile indüksiyon döneminde enfeksiyon gelişimi arasında bir ilişki gözlenmedi. Antimikrobiyal profilaksi alım varlığı ile indüksiyon dönemi enfeksiyon yokluğu arasında bir ilişki saptanmadı.

Patoloji verilerinden kresent yüzdesi, nekroz oranı ve ekstrakapiller proliferasyon sayısı, kronisite skoru, orta-şiddetli tubuler atrofi varlığı, orta-şiddetli intersitisyel fibrozis varlığı ve dolunay varlığı ile indüksiyon dönemi enfeksiyon varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Fibrosellüler kresent oranı indüksiyon dönemi enfeksiyon gelişenlerde daha yüksek olmasına karşın istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,067$). Kresent içeren GN tipi ile indüksiyon dönemi enfeksiyon varlığı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Yine hastalık bazında SLE nefriti, IgAN ve tip 3 HİGN birbirleriyle kıyaslandığında hastalık tipi ile enfeksiyon varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

İndüksiyon döneminde CYC tedavisi ile diğer tedaviler arasında, plazma değişimi tedavisi alanlarda ve yüksek doz steroid tedavisi alanlarda indüksiyon döneminde enfeksiyon varlığı açısından farklılık görülmemiştir; fakat birim zamanda birim vücut yüzey alanına düşen ortalama CYC dozu ve yüksek doz steroid dozu ile bir ilişki olmamasına rağmen, ortalama toplam CYC dozu, indüksiyon döneminde enfeksiyon görülenlerde görülmeyenlere göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ($p=0,047$).

İndüksiyon döneminde enfeksiyon gelişen hastalarda toplam sağ kalım süresi (ay) gelişmeyenlere göre anlamlı şekilde düşük bulundu ($p=0,004$, %95 GA [8,3] – [41,4])

Tablo 13. Hastaların indüksiyon döneminde enfeksiyon varlığına göre anlamlı bulguları

Değişkenler	İndüksiyon Dönemi Enfeksiyon		p değeri
	Yok (n:47)	Var (n:48)	
JVAS			
≤5	43	35	0,018[^]
>5	4	13	
Hemoglobin (g/dl)	11,1±1,9	10,0±1,6	0,005*
Albumin (g/dl)	3,5±0,6	3,1±0,6	0,002*
CYC kümülatif toplam doz (gr)	6	4,5	0,047**
Toplam sağ kalım süresi (ay)	93,4±39,2	68,5±41,8	0,004*

(*Bağımsız gruplarda t testi, **Mann Whitney U testi, [^]Ki-Kare testi)

4.7. Bazı Değişkenlerin İdame Döneminde Enfeksiyon Varlığı ile İlişkisi

Hastaların demografik, klinik, laboratuvar özellikleri, patoloji verileri, aldığı tedavi verileri ile idame dönemi enfeksiyon varlığı ilişkisi değerlendirildi. Kadınlarda idame döneminde enfeksiyon gelişme sıklığı erkeklere göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($\chi^2=6,157$ $p=0,013$). İdame döneminde enfeksiyon gelişen hastalarda tanı anındaki ortalama albümin değeri, gelişmeyenlere göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,010$, %95 GA [0,09] – [0,65]). Yaş, CKİ, JVAS, tanı anındaki ortalama hemoglobin değeri, ortalama lökosit değeri, CRP değeri, kreatinin değeri, 24 saatlik idrarda proteinüri değeri, nefrotik proteinüri varlığı ve ortanca eGFH değeri ile idame dönemi enfeksiyon varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Otoantikor varlığında idame dönemi enfeksiyon gelişimi anlamlı olarak yüksek bulundu ($\chi^2=5,416$ $p=0,02$). Otoantikor cinsiyle (ANA, ANCA, anti-GBM) idame dönemi enfeksiyon gelişimi açısından bir ilişki gözlenmedi. Tanı anında akciğer tutulumu, hematüri, steroid kaynaklı diyabet gelişimi ile idame dönemi enfeksiyon gelişimi arasında bir ilişki gözlenmedi.

Patoloji bulgularına bakıldığında SDBY gidişle ilişkili olan toplam kresent yüzdesi, nekroz oranı ve ekstrakapiller proliferasyon sayısı, kronisite skoru, orta-şiddetli tubuler atrofi varlığı, orta-şiddetli intersitisyel fibrozis varlığı ve dolunay varlığı ile idame dönemi enfeksiyon varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Toplam fibrosellüler kresent oranı idame dönemi enfeksiyon gelişenlerde daha yüksek olmasına karşın istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,094$). Tip 3 HİGN olan hastalarda idame dönemi enfeksiyon varlığı tip 2 HİGN olan hastalara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($\chi^2=5,722$ $p=0,017$). Hastalık bazında SLE nefriti, IgAN ve tip 3 HİGN birbirleriyle kıyaslandığında hastalık tipi ile enfeksiyon varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

İndüksiyon döneminde CYC tedavisi alanlarda idame döneminde enfeksiyonların varlığı, diğer tedavileri alanlara göre anlamlı şekilde daha fazla saptanmıştır ($\chi^2=7,686$ $p=0,006$). İdame döneminde AZA ile diğer tedaviler arasında ise bu açıdan fark gözlenmemiştir. Yüksek doz steroid tedavisi alan hastalarda idame döneminde enfeksiyonlar, yüksek doz steroid tedavisi almayanlara göre anlamlı şekilde daha fazla saptanmıştır ($\chi^2=4,079$ $p=0,043$) (Tablo 14).

İdame döneminde enfeksiyon gelişen hastalarda ortalama toplam sağ kalım süresi (ay) gelişmeyenlere göre anlamlı şekilde düşük bulundu ($p=0,017$, %95 GA [3,7] – [36,5]).

Tablo 14. Tüm hastaların idame döneminde enfeksiyon varlığına göre anlamlı bulguları

Değişkenler	İdame Dönemi Enfeksiyon		p değeri
	Yok (n:45)	Var (n:40)	
<i>Cinsiyet</i>			
Erkek	29	15	0,013[^]
Kadın	16	25	
<i>Albumin (g/dl)</i>	3,6±0,5	3,2±0,7	0,010*
<i>Fibrosellüler kresent oranı (%)</i>	17	25	0,094**
<i>Otoantikör</i>			
Var	24	31	0,02[^]
Yok	21	9	
<i>Yüksek doz steroid varlığı</i>			
Var	23	29	0,043[^]
Yok	22	11	
<i>İndüksiyon tedavisi tipi</i>			
CYC	29	36	0,006[^]
Diğerleri	16	4	
<i>Kresent içeren nefrit tipi</i>			
Tip 2	31	18	0,017[^]
Tip 3	12	21	
<i>Toplam sağ kalım süresi (ay)</i>	96,0±38,9	75,8±36,8	0,017*

(*Bağımsız gruplarda t testi, **Mann Whitney U testi, [^]Ki-Kare testi)

4.8. Değişkenlerin Son Dönem Böbrek Yetmezliğine Gidişat ile İlişkisi

Hastaların demografik, klinik, laboratuvar özellikleri, patoloji verileri, aldığı tedavi verileri ve enfeksiyonlar ile SDBY ilişkisi değerlendirildi. SDBY gelişenlerin ortalama yaşı 56,1±15,9 olup SDBY gelişmeyenlerin yaşı 42,9±15,1 olup aradaki fark anlamlıydı (p<0,001). SDBY gelişen hastalar daha ileri yaşıydı. Cinsiyetler arasında farklılık görülmedi. SDBY gelişenlerin ortalama CKİ 5 olup (0-8 arası), gelişmeyenlerin CKİ 1 olup (0-9 arası), aradaki fark anlamlıydı (p<0,001). JVAS skorunun 5'ten büyük olmasıyla SDBY gelişimi açısından anlamlı bir fark saptandı ($\chi^2=22,529$, p=0,001) (Tablo 15).

SDBY gelişen hastalarda tanı anı ortalama hemoglobin değeri daha düşük, kreatinin değerleri daha yüksek, 24 saatlik idrar proteinüri miktarı daha fazla, akciğer tutulumu daha fazla, ilk hafta diyaliz ihtiyacı daha fazla, kresent oranı, fibrosellüler kresent oranı, nekroz oranı, ekstrakapiller proliferasyon sayısı, kronisite skoru daha fazlaydı. SDBY gelişenlerde orta-şiddetli tubuler atrofi, orta-şiddetli intersitisyel fibrozis daha fazlaydı. Tip 3 HİGN olan hastalarda tip 2 HİGN'e göre daha fazla SDBY gelişti (Tablo 15). İndüksiyon ve idame dönemi tedavi tipi ile SDBY gelişimi açısından fark yoktu. Ciddi enfeksiyon, ASYE ve mantar enfeksiyonu varlığında anlamlı şekilde daha fazla SDBY gelişimi saptanmıştır. Ciddi

enfeksiyon 5,8 kat, ASYE 3,8 kat, mantar enfeksiyonu 3,7 kat SDBY gelişim riskini artırmıştır. İndüksiyon döneminde enfeksiyon varlığında ve viral enfeksiyon varlığında daha fazla SDBY gelişmesine karşın istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 15).

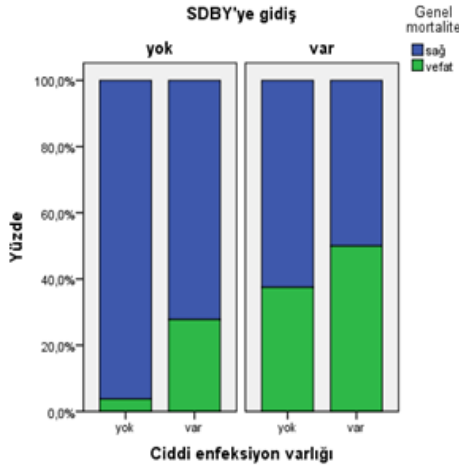
Tablo 15. Tüm hastaların SDBY gelişimine göre anlamlı bulguları

Değişkenler	SDBY		p değeri
	Yok (n:71)	Var (n:24)	
<i>Yaş (yıl)</i>	42,9±15,1	56,1±15,9	<0,001*
<i>CKİ değeri</i>	1	5	<0,001**
<i>Hemogloblin (g/dl)</i>	10,8±1,9	9,6±1,1	0,001*
<i>Kreatinin (mg/dl)</i>	1,6±1,1	3,8±1,8	<0,001*
<i>eGFH (ml/dk)</i>	57,0	15,5	<0,001**
<i>24 saatlik idrar proteini (gr/gün)</i>	2,7±4,3	4,2±4,4	0,034*
<i>Toplam kresent oranı (%)</i>	20	47	0,005**
<i>Fibrosellüler kresent oranı (%)</i>	16	38	0,004**
<i>Nekroz oranı (%)</i>	0	9	0,046**
<i>Ekstrakapiller proliferasyon sayısı</i>	3	6	0,019**
<i>Kronisite skoru</i>	4	7	0,001**
<i>Tubuler atrofi</i>			
Yok-Hafif	38	4	0,002^
Orta-Şiddetli	33	20	
<i>İntersitisyel Fibrozis</i>			
Yok-Hafif	36	5	0,011^
Orta-Şiddetli	35	19	
<i>Akciğer tutulumu</i>			
Var	9	10	0,006^^
Yok	62	14	
<i>İlk hafta diyaliz ihtiyacı</i>			
Var	7	13	<0,001^
Yok	64	11	
<i>JVAS</i>			
≤5	66	12	<0,001^^
>5	5	12	
<i>Kresent içeren nefrit tipi</i>			
Tip 2	40	15	0,029^
Tip 3	20	16	
<i>Ciddi enfeksiyon</i>			
Var	18	16	<0,001^
Yok	53	8	
<i>ASYE</i>			
Var	19	14	0,005^
Yok	52	10	
<i>Mantar enfeksiyonu</i>			
Var	7	7	0,04^^
Yok	64	17	
<i>Toplam sağ kalım süresi (ay)</i>	90,0±38,4	54,0±42,3	<0,001*

(*Bağımsız grupta t testi, **MWU testi, ^Ki-Kare testi, ^^Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi)

4.9. Değişkenlerin Mortalite ile İlişkisi

Hastaların demografik, klinik, laboratuvar özellikleri, patoloji verileri, aldığı tedavi verileri ve enfeksiyonlar ile mortalite ilişkisi değerlendirildi. Mortalite gelişenlerin ortalama yaşı $55,6 \pm 16,8$ olup mortalite gelişmeyenlerin yaşı $44,1 \pm 15,5$, aradaki fark anlamlıydı ($p=0,006$). Vefat eden hastalar daha ileri yaştaydı. Cinsiyetler arasında farklılık görülmedi. Mortalite gelişenlerin ortalama CKİ 5,5 olup (1-9 arası), gelişmeyenlerin ortalama CKİ 1 olup (0-6 arası), aradaki fark anlamlıydı ($p<0,001$). JVAS skorunun 5'ten büyük olmasıyla mortalite gelişimi açısından da anlamlı bir fark saptandı ($\chi^2=15,580$, $p<0,001$). Mortalite gelişen hastalarda tanı anındaki ortalama albümin değeri daha düşük, kreatinin değerleri daha yüksek, 24 saatlik idrar proteinüri daha fazla, ilk hafta diyaliz ihtiyacı daha fazla ve patolojide kronisite skoru daha fazlaydı. Mortalite gelişenlerde orta-şiddetli tubuler atrofi, orta-şiddetli intersitisyel fibrozis daha fazlaydı. Hastalık tipi, indüksiyon ve idame dönemi tedavi tipi ile mortalite gelişimi açısından fark yoktu; fakat yüksek doz steroid tedavisi alanlarda anlamlı şekilde daha fazla mortalite saptandı. Birim zamanda birim vücut yüzey alanına düşen ortalama CYC dozu mortalite varlığında anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,13$, % 95 GA [-123] – [-15]).



Tablo 16. Sağ kalımı belirleyen faktörlerin Cox regresyon analizi

Değişkenler	p	Exp(B)	95.0% GA Exp(B)	
			Düşük	Yüksek
CKİ	<0,001	1,760	1,365	2,269
Albumin	0,002	0,154	0,049	0,490
Ciddi enfeksiyon	0,004	8,174	1,922	34,759
CYC (m ²) dozu	0,002	1,009	1,003	1,014
Pulse steroid alımı	0,10	6,308	0,704	56,511

Grafik 2. (Solda) Ciddi enfeksiyon varlığının ve SDBY varlığının mortalite üzerine karşılaştırmalı grafiği (Grafik, durum başına vaka sayısı %100'e tamamlanarak oransal şekilde oluşturulmuştur.)

Genel sağ kalımı belirleyen faktörlerin Cox regresyon analizinde CKİ, albümin, ciddi enfeksiyon ve birim zamanda birim yüzey alanına düşen CYC dozu anlamlı saptandı (sırayla, $p<0,001$, $p=0,002$, $p=0,004$, $p=0,002$). Ciddi enfeksiyon varlığı 8,1 kat, albüminin 1 birim düşüşü 6,4 kat, CKİ'nin 1 birim artışı 1,7 kat mortalite riskini artırmaktadır (Tablo 16). SDBY, ciddi enfeksiyon, indüksiyon döneminde enfeksiyon, ASYE ve mantar enfeksiyonu, anlamlı şekilde mortalite gelişenlerde daha fazla saptanmıştır (Tablo 17). İdame döneminde

enfeksiyon, bakteriyel ve viral enfeksiyon ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Mortalite gelişenlerde, indüksiyon dönemi enfeksiyon atak sayısı anlamlı şekilde fazlaydı (Tablo 17).

Tablo 17. Tüm hastaların mortalite gelişimine göre anlamlı bulguları

Değişkenler	Genel Mortalite		p değeri
	Yok (n:77)	Var (n:18)	
<i>Yaş (yıl)</i>	44,1±15,5	55,6±16,8	0,006*
<i>CKİ değeri</i>	1	5,5	<0,001**
<i>Albumin (g/dl)</i>	3,4±0,6	3,0±0,5	0,035*
<i>Kreatinin (mg/dl)</i>	1,8±1,3	3,6±3,2	<0,001*
<i>eGFH (ml/dk)</i>	35,0	16,0	<0,001**
<i>24 saatlik idrar proteini (gr/gün)</i>	2,7±4,3	4,2±4,4	0,023*
<i>Kronisite skoru</i>	4	6	0,048**
<i>Tubuler atrofi</i>			
Yok-Hafif	39	3	0,009^
Orta-Şiddetli	38	15	
<i>İntersitisyel Fibrozis</i>			
Yok-Hafif	38	3	0,012^
Orta-Şiddetli	39	15	
<i>İlk hafta diyaliz ihtiyacı</i>			
Var	11	9	0,002^^
Yok	66	9	
<i>JVAS</i>			
≤5	69	9	<0,001^^
>5	8	9	
<i>Yüksek doz steroid tedavisi (pulse)</i>			
Var	45	15	0,049^
Yok	32	3	
<i>SDBY gelişimi</i>			
Var	13	11	<0,001^
Yok	64	7	
<i>Ciddi enfeksiyon</i>			
Var	21	13	<0,001^
Yok	56	5	
<i>İndüksiyon dönemi enfeksiyon</i>			
Var	34	14	0,01^
Yok	43	4	
<i>İndüksiyon dönemi enfeksiyon atak sayısı</i>	1	2	0,025**
<i>ASYE</i>			
Var	21	12	0,002^
Yok	56	6	
<i>Mantar enfeksiyonu</i>			
Var	8	6	0,023^^
Yok	69	12	
<i>Birim zamanda m² başına düşen CYC dozu</i>	352,3±93,7 (n:53)	421,3±107,3 (n:17)	0,013*
<i>Toplam sağ kalım süresi (ay) (n:53/17)</i>	90,6±37,1	39,3±38,3	<0,001*

(*Bağımsız gruplarda t testi, **MWU testi, ^Ki-Kare testi, ^^Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi)

4.10. Değişkenlerin Enfeksiyon Kaynaklı Mortalite ile İlişkisi

Enfeksiyon kaynaklı mortalite gelişiminde ileri yaş, yüksek CKİ ve JVAS, düşük Hb ve eGFH seviyesi, yüksek kreatinin, nefrotik proteinüri ve yüksek m² başına CYC dozu anlamlı saptanmıştır. Enfeksiyon kaynaklı mortalite gelişenlerde ilk hafta diyaliz ihtiyacı, steroid kaynaklı diyabet, orta-şiddetli tubuler atrofi varlığı ile global skleroz oranı daha fazlaydı.

Tablo 18. Tüm hastaların enfeksiyon kaynaklı mortalite gelişimine göre anlamlı bulguları

Değişkenler	Enfeksiyon kaynaklı Mortalite		p değeri
	Yok (n:82)	Var (n:13)	
<i>Yaş (yıl)</i>	44,8±15,4	55,1±19,3	0,034*
<i>CKİ değeri</i>	1	6	<0,001**
<i>Hemoglobin (g/dl)</i>	10,7±1,9	9,6±1,1	0,014*
<i>Kreatinin (mg/dl)</i>	2,0±1,5	3,3±1,6	<0,002*
<i>eGFH (ml/dk)</i>	38,5	14,0	0,001**
<i>Nefrotik proteinüri varlığı</i>			
Var	20	7	0,045^^
Yok	62	6	
<i>Global skleroz oranı (%)</i>	8	25	0,048**
<i>Tubuler atrofi</i>			
Yok-Hafif	40	2	0,024^
Orta-Şiddetli	42	11	
<i>İlk hafta diyaliz ihtiyacı</i>			
Var	13	7	0,005^^
Yok	69	6	
<i>JVAS</i>			
≤5	72	6	0,002^^
>5	10	7	
<i>Steroid kaynaklı diyabet</i>			
Var	7	4	0,041^^
Yok	75	9	
<i>SDBY gelişimi</i>			
Var	15	9	<0,001^^
Yok	67	4	
<i>Ciddi enfeksiyon</i>			
Var	22	12	<0,001'
Yok	60	1	
<i>İndüksiyon dönemi enfeksiyon</i>			
Var	35	13	<0,001'
Yok	47	0	
<i>İndüksiyon dönemi enfeksiyon atak sayısı</i>	1	2	0,025**
<i>ASYE</i>			
Var	22	11	<0,001^^
Yok	60	2	
<i>Mantar enfeksiyonu</i>			
Var	8	6	0,003^^
Yok	74	7	
<i>Birim zamanda m² başına düşen CYC dozu</i>	357,6±98,2 (n:57)	419,1±100,8 (n:13)	0,047*
<i>Toplam sağ kalım süresi (ay)</i>	90,1±36,2	22,3±29,3	<0,001*

(*Bağımsız gruptlarda t testi, **MWU testi, ^Ki-Kare testi, 'McNemar testi ^^Fisher'in olasılık testi)

Hastalık tipi ve idame dönemi tedavi tipi ile fark yoktu; fakat indüksiyon döneminde CYC alanlarda diğer tedavilere göre daha fazla enfeksiyon kaynaklı mortalite saptanmasına karşın anlamlı değildi ($p=0,063$). SDBY, ciddi enfeksiyon, indüksiyon döneminde enfeksiyon, ASYE ve mantar enfeksiyonu varlığında daha fazla enfeksiyon kaynaklı mortalite saptandı (Tablo 18). Antimikrobiyal profilaksi, idame döneminde enfeksiyon, bakteriyel ve viral enfeksiyonla ise anlamlı ilişki yoktu. Enfeksiyon kaynaklı mortalitesi olanlarda indüksiyon dönemi enfeksiyon atağı daha fazla idi ($p=0,025$). Enfeksiyon ilişkili mortaliteyi belirleyen faktörlerin Cox regresyon analizinde CKİ, albümin, ciddi enfeksiyon, birim zamanda birim yüzey alanına düşen CYC dozu ve SDBY anlamlı saptandı (Tablo 19) Ciddi enfeksiyon 16,4 kat, albüminin 1 birim düşüşü 4,8 kat, SDBY 4,2 kat, CKİ'nin 1 birim artışı 1,6 kat riski artırdı.

Tablo 19. Enfeksiyon ilişkili mortaliteyi belirleyen faktörlerin Cox regresyon analizi

Değişkenler	p	Exp(B)	95.0% GA Exp(B)	
			Düşük	Yüksek
CKİ	<0,001	1,659	1,249	2,204
Albumin	0,018	0,208	0,057	0,766
Ciddi enfeksiyon	0,013	16,447	1,823	148,409
CYC (m ²) dozu	0,002	1,010	1,003	1,016
SDBY	0,047	4,295	1,017	18,135
Steroid kaynaklı diyabet	0,260	2,931	0,451	19,074

4.11. HİGN Tiplerinin Klinik Özellikler ve Sonlanım Noktaları ile İlişkisi

Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile hastaların ortalama yaş, albümin, kreatinin hemoglobin, proteinüri değerleri, toplam sağ kalım süreleri ile HİGN tipleri birbirleriyle karşılaştırılmıştır. CRP, CKİ, kresent yüzdesi, fibrosellüler kresent yüzdesi, nekroz oranı, kronisite skoru, enfeksiyon atak sayısı ve indüksiyon dönemi enfeksiyon atak sayısı ve HİGN tipleri arasındaki farklılık ise Kruskal Wallis testi ile kıyaslanmıştır.

Levene testine göre varyansların türdeş dağıldığı yaş ($p=0,377$), albümin ($p=0,754$), sağ kalım süresi ($p=0,959$), hemoglobin ($p=0,435$ ve kreatinin ($p=0,420$) değerlerine post-hoc Bonferroni testi uygulanmış sonuçlar ve 3 gruba göre bonferroni düzeltmesi yapılmış olan p değerleri incelendiğinde; Tip 3 HİGN olanların yaş ortalamasının, SLE nefriti olanlara göre ($p<0,001$, %95 GA [9,05] – [28,74]) anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür. SLE nefriti olan hastaların albümin ortalamasının, IgAN'a göre ($p<0,007$, %95 GA [-1,03] – [-0,13]) anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür. Tip 3 HİGN olanların ortalama kreatinin, CRP,

CKİ değerinin, kresent, fibrosellüler kresent yüzdesinin, nekroz oranının ve toplam enfeksiyon sayısının SLE nefriti ve IgAN'a göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür. IgAN olan hastaların hemoglobin ortalamasının SLE nefriti ve tip 3 HİGN'e göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Proteinüride, indüksiyon dönemindeki enfeksiyon atak sayısında ve toplam sağ kalım süresinde ise gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 20).

Tablo 20. HİGN tiplerine göre değişkenlerin anlamlı bulguları

Değişkenler		IgAN	SLE Nefriti	Tip 3 HİGN	p
Yaş (yıl)	Sayı (n)	24	20	36	<0,001*
	Ort.	44,08	34,55	53,44	
	SS	16,24	13,73	13,49	
Albumin (g/dl)	Sayı (n)	24	20	36	0,006*
	Ort.	3,71	3,12	3,30	
	SS	0,66	0,59	0,57	
Kreatinin (mg/dl)	Sayı (n)	24	20	36	<0,001*
	Ort.	1,68	1,19	2,98	
	SS	1,05	0,98	1,77	
Hemoglobin (gr/dl)	Sayı (n)	24	20	36	<0,001*
	Ort.	11,90	10,03	9,82	
	SS	1,77	1,55	1,46	
CRP (mg/L)	Sayı (n)	24	20	36	<0,001^
	Ort. Sıra*	29,4	28,8	54,3	
	χ2^	23,348			
Toplam sağ kalım (ay)	Sayı (n)	24	20	36	0,796*
	Ort.	86,3	79,3	79,3	
	SS	39,7	41,9	43,8	
CKİ değeri	Sayı (n)	24	20	36	0,003^
	Ort. Sıra*	30,5	35,4	49,9	
	χ2^	11,857			
Kresent yüzdesi (%)	Sayı (n)	24	20	36	<0,001^
	Ort. Sıra*	32,4	25,7	54,0	
	χ2^	23,313			
Fibrosellüler kresent oranı (%)	Sayı (n)	24	20	36	<0,001^
	Ort. Sıra*	30,4	27,6	54,3	
	χ2^	23,337			
Nekroz oranı (%)	Sayı (n)	24	20	36	0,01^
	Ort. Sıra*	30,2	39,5	47,9	
	χ2^	9,302			
Enfeksiyon sayısı	Sayı (n)	14	16	27	0,006^
	Ort. Sıra*	18,6	27,4	35,3	
	χ2^	10,140			
İndüksiyon dönemi enfeksiyon sayısı	Sayı (n)	10	10	20	0,04^
	Ort. Sıra*	16,3	16,3	24,6	
	χ2^	6,451			

(*Tek yönlü varyans analizi (ANOVA), ^Kruskal Wallis testi, χ²: kıkare değeri, ort.sıra: ortalama sıra)

Kategorik değişkenlerdeki anlamlı farklara bakıldığında tip 3 HİGN ve IgAN olan hastaların daha çok erkek cinsiyetinde olduğu, SLE nefriti hastalarının ise %95'inin kadın olduğu görüldü. SLE nefriti hastalarının tamamının CKİ değeri 5'in altında iken tip 3 HİGN'in %30'unun IgAN'ın %4,1'inin CKİ değeri 5 ve üzerinde saptandı. Otoantikor pozitifliği, SLE nefriti olan hastalarda daha fazla görüldü. Bu grupta daha çok ANA pozitifliği vardı.

Tanı anında akciğer tutulumu SLE nefriti olan hastaların hiçbirinde görülmezken tip 3 HİGN olanların %38,8'inde IgAN'ların %4,1'inde tutulum mevcuttu. SLE nefriti olanlarda patolojide tubuler atrofi ve intersitisyel fibrozis daha çok hafif düzeyde iken diğer iki grupta görece daha fazla orta-ciddi düzeydeydi. Antimikrobiyal profilaksi daha çok tip 3 HİGN olan hastalara verildiği görüldü. Tip 3 HİGN olan hastalarda ilk hafta diyaliz ihtiyacı varlığı %36,1, yüksek doz steroid tedavisi varlığı %80,5, indüksiyon döneminde CYC alımı %100, plazma değişimi tedavisi varlığı %41,6 ile diğer iki gruba göre anlamlı şekilde fazlaydı. SDBY gelişimi tip 3 HİGN'de diğer 2 gruba göre anlamlı şekilde daha fazla görüldü. Tip 1 HİGN'de tip 2 ve tip 3 HİGN'e göre %50 üzeri kresent oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla bulundu ($p<0,001$). Mortalite oranı ise görece daha fazla olmasına rağmen anlamlı bulunmadı.

Cilt/YDE enfeksiyonların ve viral enfeksiyonların SLE nefritinde diğer 2 gruba göre daha fazla olduğu görüldü. Mantar enfeksiyonu daha çok tip 3 HİGN'de olmak üzere SLE nefriti olan hastalarda da mevcutken IgAN olan hastaların hiçbirinde görülmedi. Tanı anında hematüri varlığı, steroid kaynaklı diyabet gelişimi, idame döneminde azatiyopürin tedavisi varlığı, ÜSYE, ASYE, GÜS, bakteri enfeksiyonu varlığı, remisyon, nöks, enfeksiyon kaynaklı ve genel mortalite varlığı 3 grup arasında benzer şekildeydi ve istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamaktaydı.

4.12. Enfeksiyon Yerinin ve Tipinin Klinik Özellikler ve Sonlanım Noktalarıyla İlişkisi

Kadın cinsiyet, hematüri varlığı ve artmış yüksek doz steroid dozu daha sık bakteriyel enfeksiyonla ilişkiliydi ($\chi^2=10,215$, $p=0,001$) ($\chi^2=7,354$, $p=0,006$) ($p=0,22$). Kadın cinsiyet varlığında ve SLE nefriti olanlarda olanlarda daha sık viral enfeksiyon gözlendi ($\chi^2=6,773$, $p=0,009$) ($\chi^2=6,276$, $p=0,043$). 4'ten büyük CKİ, derece 3-4 JVAS varlığı, akciğer tutulumu olması ile mantar enfeksiyonu varlığı ilişkili bulundu ($p=0,23$), ($p=0,017$), ($p=0,031$).

4'ten büyük CKİ, derece 3-4 JVAS varlığı, düşük eGFH değeri, nefrotik düzeyde proteinüri varlığı ve steroid kaynaklı diyabet gelişimi ile ASYE varlığı ilişkili bulundu

($\chi^2=4,246$, $p=0,039$), ($\chi^2=5,299$, $p=0,021$), ($\chi^2=10,006$, $p=0,002$), ($p=0,045$). Kadın cinsiyet ile GÜS enfeksiyonu ve cilt/YDE enfeksiyonu ilişkili bulundu ($\chi^2=22,979$, $p<0,001$), ($\chi^2=8,324$, $p=0,004$). Derece 3-4 JVAS varlığı, tip 3 HİGN varlığı ile diğer bölgelerde enfeksiyon varlığı ilişkili bulundu ($p=0,044$) ($\chi^2=4,358$, $p=0,037$).

4.13. Mortalite Belirleyicileri-ROC Analizi

Yaş, CKİ, tanı anı kreatinin, eGFH, 24 saatlik idrar protein miktarı, albumin değerlerinin ve ortalama birim zamanda m^2 başına düşen CYC dozunun HİGN mortalitesini belirlemedeki etkinlikleri ROC eğrisi kullanılarak araştırıldı (Grafik 3). Yaşın $\geq 53,5$ olmasının mortalite üzerindeki duyarlılığı %58,8 özgüllüğü ise %71,7 olarak saptandı. Yaşın kestirim noktası belirlendiğinde enfeksiyon ilişkili mortalite üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,118$) (Tablo 21 ve Tablo 22).

CKİ değerinin $\geq 2,5$ olmasının mortalite üzerine duyarlılığı %76,5, özgüllüğü %77,4 enfeksiyon ilişkili mortalite üzerindeki duyarlılığı %76,9, özgüllüğü %78 saptandı ($p<0001$). Tanı anı kreatinin değerinin $\geq 2,84$ olmasının mortalite üzerindeki duyarlılığı %70,6, özgüllüğü %81,1 enfeksiyon ilişkili mortalite üzerindeki duyarlılığı %69,2, özgüllüğü %78,9 saptandı ($p<0001$). Tanı anı eGFH değerinin $\leq 23,5$ olmasının mortalite üzerindeki duyarlılığı %66,7, özgüllüğü %80,5 enfeksiyon ilişkili mortalite üzerindeki duyarlılığı %69,2, özgüllüğü %78 saptandı ($p<0001$).

Tablo 21. HİGN tanılı hastalarda mortalite belirleyicileri-ROC analizi

Risk Faktör	EAA (%95 GA)	Kestirim	p değeri	Duyarlılık	Özgüllük
Yaş	0,670 (0,514-0,825)	53,5	0.036	58,8	71,7
CKİ	0,849 (0,745-0,953)	2,5	<0.001	76,5	77,4
Kreatinin	0,776 (0,654-0,899)	2,84	<0.001	70,6	81,1
24 s idrar protein	0,704 (0,570-0,839)	2,64	0.012	76,5	64,2
eGFH	0,799 (0,697-0,901)	23,5	<0.001	66,7	80,5
Albumin	0,661 (0,523-0,799)	3,04	0.034	55,6	71,4
CYC m^2 dozu (mg)	0,693 (0,538-0,847)	441,7	0,017	52,9	83,0

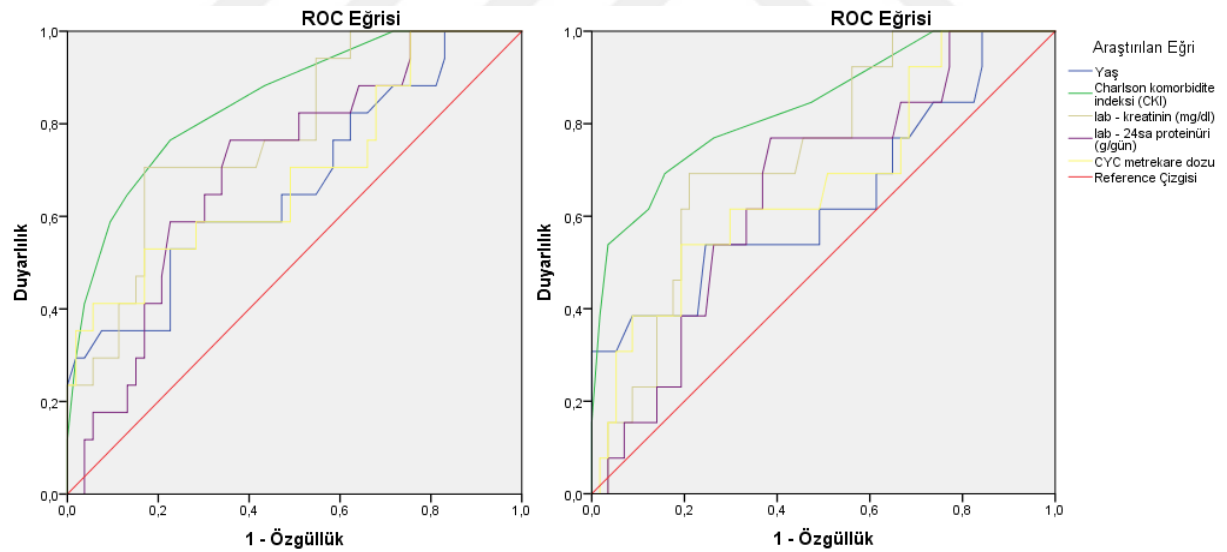
*EAA: Eğri Altında Kalan Alan **Albumin ve eGFH değerleri negatif yönde alınmıştır. GA: Güven aralığı

Tanı anı 24 saatlik idrar protein değerinin $\geq 2,64$ olmasının mortalite üzerindeki duyarlılığı %76,5, özgüllüğü %64,9 iken enfeksiyon ilişkili mortalite üzerindeki duyarlılığı ise kestirim noktasında anlamlı bulunmamıştır ($p=0,072$). Tanı anı albumin değerinin $\leq 3,04$ olmasının mortalite üzerindeki duyarlılığı %55,6, özgüllüğü %71,4 ve istatistiksel açıdan anlamlı ($p=0,034$) iken enfeksiyon ilişkili mortalite üzerindeki duyarlılığı ise kestirim noktasında anlamlı bulunmamıştır ($p=0,085$).

Tablo 22. HİGN tanılı hastalarda enfeksiyon ilişkili mortalite belirleyicileri-ROC analizi

Risk Faktör	EAA (%95 GA)	Kestirim	p değeri	Duyarlılık	Özgüllük
CKİ	0,846 (0,727-0,965)	2,5	<0.001	76,9	73,7
Kreatinin	0,764 (0,644-0,884)	2,84	<0.001	69,2	78,9
eGFH	0,788 (0,675-0,901)	23,5	<0.001	69,2	78
CYC m ² dozu (mg)	0,675 (0,509-0,842)	441,7	0,05	53,8	80,7

*EAA: Eğri Altında Kalan Alan **eGFH değeri negatif yönde alınmıştır. GA: Güven aralığı



Grafik 3. Genel mortalite (solda) ve enfeksiyon ilişkili mortalite'nin (sağda) karşılaştırmalı ROC eğrileri (Albumin ve eGFH değerleri negatif yönde anlamlı olduğu için grafikte gösterilmemiştir.)

Birim zamanda birim vücut yüzey alanına düşen CYC dozunun $\geq 441,7$ mg olmasının mortalite üzerindeki duyarlılığı %52,9, özgüllüğü %83 iken enfeksiyon ilişkili mortalite üzerindeki duyarlılığı %53,8 özgüllüğü %80,7 saptandı (Tablo 21 ve Tablo 22).

5. TARTIŞMA

Tedavi edilmeyen hızlı ilerleyen glomerülonefritlerin prognozu kötüdür ve ilk yıl ölüm oranı, tanı süreci ve tedavilerdeki gelişmelere rağmen özellikle ileri yaşta ve böbrek hasarı olan hastalarda yüksektir. Siklofosfamid ve kortikosteroidlerin eklenmesi, sırasıyla yaklaşık %82 ve %76 olan 1 ve 5 yıllık hayatta kalma oranları ile hastalık gidişatını önemli ölçüde iyileştirdi.⁸⁶ Bununla birlikte, özellikle tip 3 HİGN'de vaskülit aktivasyonundan daha çok bağışıklık baskılayıcı tedaviye ikincil gelişen enfeksiyonlar, erken dönemde ölümlerin ana nedeni haline gelmiştir.⁸⁷ Bu nedenle, enfeksiyon için risk faktörlerinin belirlenmesi büyük öneme sahiptir.

Kresentik glomerülonefrit tanısı için bazı çalışmalar %80 bazıları içinse %50'den fazla kresent varlığını ön koşul olarak kabul etmişlerdir. Özellikle bu gruptaki hastalarda tedavi şemaları mevcut olmasına karşın, daha az sayıda kresent varlığında bunun hastalık gidişatına etkisi ve ne yapılması gerektiği tartışmalıdır. Literatürdeki hastalık gidişatı ile ilgili çalışmaların çoğu kresentik glomerülonefrit tanımına göre tasarlanmış ve kresent oranı %50 veya %80 üzerindeki hastalar değerlendirilmiştir. Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak, bölümümüzde izlenen kresent oranından bağımsız olarak tüm kresent içeren glomerülonefritlerde bağışıklık baskılayıcı tedavi sonrası meydana gelen enfeksiyonlar saptanmış ve demografik, klinik, patolojik verilerin ve enfeksiyöz komplikasyonların böbrek ve hasta sağ kalımı üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Enfeksiyon gelişimi açısından yatkınlık yaratan faktörler incelendiğinde ANCA ilişkili vaskülitlerde bağışıklık baskılayıcı tedavi sonrası gelişen yan etkilerin değerlendirildiği bir çalışmada kadın cinsiyette daha fazla enfeksiyon olduğu tespit edilmiştir.⁸⁸ Çalışmamızda oransal olarak erkekler daha fazla olmasına karşın, bu çalışmadaki sonuçlarla uyumlu şekilde kadın cinsiyette istatistiksel anlamlı şekilde daha fazla enfeksiyon tespit edilmiştir. Çalışmamızda ciddi enfeksiyon açısından cinsiyetler arasında fark olmamasına karşın, poliklinikten tedavi edilen kadın hastalarda enfeksiyon varlığı daha fazla görülmüştür. Ayrıca hem indüksiyon dönemi hem de idame döneminde meydana gelen enfeksiyonlar daha çok kadın cinsiyette meydana gelmiş olup dönemler arasında cinsiyet farkı bulunmamıştır. Bu da kadınların kendi vücudunda meydana gelen değişimleri psiko-davranışsal olarak daha farkında olma ve bu nedenle daha sık mevcut şikayetlerini dile getirmelerinden kaynaklanabilir. Bligny ve ark. ile Aasarød ve ark. ve Harper ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmalarda ileri yaşın enfeksiyon gelişiminde önemli olduğu vurgulanmıştır.⁸⁹⁻⁹¹ Çalışmamızda ise yaşın ileri olması

enfeksiyon varlığıyla ilişkili bulunmazken ciddi enfeksiyon varlığı, SDBY gelişimi, genel mortalite ve enfeksiyon ilişkili mortalitede anlamlı bulunmuştur. Enfeksiyon varlığının ileri yaşla uyumlu gelmemesinin nedeninin öncelikli olarak hasta grubumuzun yaş ortalamasının görece düşük olmasından kaynaklanabilir. Hasta sayısının az olması da yaşın enfeksiyonlarla olan ilişkisini doğru değerlendirmemizi güçleştirmiş olabilir.

Çalışmamızda tanı anında düşük albümin değeri daha sık enfeksiyon varlığıyla ilişkili bulunmuştur. Yang ve ark.'nın yapmış olduğu kohort çalışmasında da tip 3 HİGN hastalarında benzer şekilde albümin düşüklüğü ile enfeksiyon varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.⁶⁰ Tanı anı CRP, WBC, hemoglobin, 24 saatlik idrarda proteinüri ve kreatinin değeriyle enfeksiyon varlığı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Charlier ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada kreatinin yüksekliği ile enfeksiyon varlığı ilişkili bulunmuştur. Ayrıca bir Japon çalışmasında tip 3 HİGN olan hastalarda akciğer tutulumu varlığı ile ciddi enfeksiyon ilişkili bulunmuştur. Bizde ise bu iki değişken ile enfeksiyon varlığı açısından fark görülmedi.

Mohammad ve ark.'nın 2017 yılında yaptıkları çalışmada tip 3 HİGN'e yol açan ANCA ilişkili vaskülitlerde ileri yaş, yüksek serum kreatinin seviyesi, düşük hemoglobin konsantrasyonunun ciddi enfeksiyonu olanlarda daha sık olduğu ve ciddi enfeksiyonu olanların böbrek sağ kalımı, genel sağ kalımının olmayanlara göre daha kötü olduğu sonucuna ulaşmıştır.⁹² Yine başka bir çalışmada ileri yaş ve 12 ay içinde ciddi enfeksiyon varlığı bizim çalışmamızla uyumlu şekilde ölümle ilişkili bulunmuştur.⁸⁸ Yine bu çalışmada ANCA pozitifliği, cinsiyet ve akciğer tutulumu ile ölüm arasında ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da bunlar arasında ölümle ilişki saptanmamıştır. Bunların dışında çalışmamızda ciddi enfeksiyona yatkınlık yaratan faktörler, düşük albümin seviyesi, yüksek 24 saatlik idrar protein seviyesi, >5'ten büyük JVAS değeri, >4'ten büyük CKİ değeridir. 2019 yılında Yamaguchi ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada da bizim çalışmamızla uyumlu şekilde düşük albümin seviyesi ile ciddi enfeksiyon arasında ilişki bulunmuştur.⁹³ McGregor ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada enfeksiyon atak sıklığı arttıkça ciddi enfeksiyon varlığı daha sık gözlenmektedir.⁸⁸ Bizim çalışmamızda da sonuçlar bu çalışmayla uyumludur. Ciddi enfeksiyonlar bu grup hastaların yönetiminde büyük endişe kaynağıdır. Çünkü yüksek sakatlık ve ölüm oranları bildirilmiştir. Böbrek tutulumu olan ANCA ilişkili vaskülitleri içeren RAVE çalışmasında BVAS derecesi ile ciddi enfeksiyon varlığının paralellik gösterdiği belirtilmiştir. MEPEX çalışmasında ise VDI (Vaskülit Hasar İndeksi) derecesinin ciddi enfeksiyon gelişimiyle bir ilişkisi gösterilememiştir.^{94,95} BVAS ve VDI birçok sistem ve organları içeren

ve fazla miktarda veriyle hesaplanan iki skordur. JVAS ise görece daha basit bir skorlama sistemi olup Japon kılavuzları kendi hastalarında bu skorlamanın kullanılmasını önermektedir. Bizim çalışmamızda da JVAS >5 ve üzeri saptanan hastalarda ciddi enfeksiyon varlığı, indüksiyon döneminde enfeksiyon varlığı, SDBY'ye gidiş, enfeksiyon ilişkili ölüm ve genel ölümlerde anlamlı şekilde farklılık bulunmuştur. Bu nedenle JVAS skorunun hesaplanması poliklinik şartlarında ve yoğun çalışılan kliniklerde ciddi enfeksiyon ve mortaliteyi öngörebilmesi bakımından BVAS'a göre daha pratik bir çözüm olabilir. Ayrıca BVAS değeri böbrek yetmezliği, proteinüri, hematüri varlığında otomatik olarak yüksek çıkmaktadır. Bu nedenle HİGN hastalarında BVAS skoru doğal olarak yüksek çıkabilir; bu da enfeksiyon gelişimine yatkınlığı ayırt etmeyi engelleyebilir.

Çalışmamızda enfeksiyon odaklarına baktığımızda en sık %34,7 oranla alt solunum yolu enfeksiyonu, onu %33,7 ile üst solunum yolu enfeksiyonları ve devamında genitoüriner sistem enfeksiyonları ve cilt/yumuşak doku enfeksiyonları izlemektedir. 2020 yılında Sadioglu ve ark.'nın tarafından yapılan primer glomerülonefritlerde enfeksiyon odaklarını ve sıklığını araştıran bir çalışmada alt solunum yolu enfeksiyonu %15,7, genitoüriner sistem enfeksiyonları %12,8, cilt/YDE enfeksiyonları %5 oranında saptanmıştır.⁹⁶ Bizim çalışmamızda da enfeksiyon odaklarının görülme sıklığı ve kendi içinde dağılımı bu çalışma ile benzerdir. Çalışmamızda yüksek CKİ, yüksek JVAS, tanı anında düşük eGFH olması, nefrotik düzeyde proteinüri varlığı ve steroid kaynaklı diyabet gelişimi ile alt solunum yolu enfeksiyonu varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. ASYE olanlarda SDBY'ye gidiş, remisyon yokluğu, enfeksiyonla ilişkili mortalite ve genel mortalitede anlamlı bir artış mevcuttur. Benzer bir çalışmada bizim verilerimizle uyumlu şekilde ASYE varlığı ve mortalite ile kötü hastalık gidişatı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.⁹⁷ Bu nedenle ASYE varlığını önlemek için bu HİGN hastalarında pnömokok ve influenza dahil olmak üzere aşılama programları oluşturulmalıdır.

Charlier ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada bağışıklık baskılayıcı tedaviler sonrası en sık görülen enfeksiyon tipi bakteriyel enfeksiyon olup 2.sıklıkla viral enfeksiyonlar ve sonrasında mantar enfeksiyonları gelmektedir. Yine Chen ve ark.'nin yapmış olduğu çalışmada GPA hastalarında tedavi sonrası en sık gelişen enfeksiyonlar bakteriyel enfeksiyonlardır.⁹⁸ Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde en sık %35,8 oranında bakteriyel enfeksiyon %23,2 viral ve %14,7 mantar enfeksiyonu saptanmıştır.

Booth ve ark.'nın yaptığı çalışmada CMV ve HSV enfeksiyonlarının ANCA ilişkili vaskülitlerde bağışıklık baskılayıcı tedaviler sonrası en sık görülen enfeksiyonlar olduğunu bildirmişlerdir. TMP-SMX profilaksisi verilmemesine rağmen Pnömösistis carinii enfeksiyonunun az olduğundan bahsetmişlerdir.⁹⁹ Bizim çalışmamızda da en sık enfeksiyon etkeni Booth ve ark.'nın yapmış olduğu çalışma verisine benzer şekilde ilk sıklıkla %16,4 oranıyla HSV ve Candida albicans'tır. Sonrasında sırasıyla Escherichia coli, CMV ve VZV saptanmıştır. Charlier ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada da benzer şekilde sistemik fırsatçı enfeksiyon olarak bu grupta en sık HSV sonrasında CMV ve candida ile toxoplazma olarak açıklamıştır.¹⁰⁰ Pnömösistis carinii enfeksiyonu çalışmamızda yalnızca %1,4 oranında saptanmıştır. Bu düşüklüğün muhtemel iki nedeni, öncelikle antimikrobiyal profilaksi varlığı ile enfeksiyon sıklığının azalması arasında anlamlı bir ilişki saptanamamış olmasına rağmen hastaların yaklaşık 1/3'üne antimikrobiyal profilaksi verilmiş olması ya da tetkik bağımlı mevcut olan enfeksiyonun izolasyonun görece daha zor yapılması olabilir. İngiltere merkezli yapılan bir kohort çalışmasında bu hastalık grubunda tedavi sonrası PCP yaklaşık 1/240 oranında düşük oranda gözlenmiştir. Bunun muhtemel sebebi olarak da indüksiyon tedavisi boyunca antimikrobiyal profilaksi verilmesi olarak açıklanmıştır.⁹¹

Antimikrobiyal profilaksi HİGN hastalarında rutin olarak kullanılmamaktadır.^{101,102} Bu konuda tam bir fikir birliği bulunmamakla birlikte bazı klinisyenler CD 4 +T hücre sayısına bakılmasını ve $<250-300/\text{mm}^3$ altında olanlara önleyici TMP-SMX verilmesini önermişlerdir.^{103,104} CMV'yi önlemek için profilaktik antiviral başlanması lökopeniye gidişi artırmakta ve mantar enfeksiyonunu önlemek için mantar ilacı başlanması da sadece yüksek riskli ciddi bağışıklığı baskılanmış hastalar dışında önerilmemektedir. Pnömokok ve influenza gibi canlı olmayan aşılarda yapılması bu hastalık grubunda önerilmektedir.¹⁰⁵ Antimikrobiyal profilaksi alımında enfeksiyon gelişimi açısından McGregor ve ark. anlamlı farklılık gözlememiştir. Bizim çalışmamızda da antimikrobiyal tedavi alanlar ve almayanlar arasında enfeksiyon gelişimi açısından fark bulunmamıştır. Hatta ciddi enfeksiyon gelişimi, böbrek sağ kalımı ve genel sağ kalım arasında da farklılık saptanmamıştır. Çeşitli kılavuzlarda da rutin olarak antimikrobiyal profilaksi başlanması konusunun genel sağ kalımdan ziyade böbrek sağ kalımına etkisi bu hastalık grubunda tartışmalıdır.¹² Bu da bu konuda ileride daha büyük toplulukta çalışmalar yapma gereksinimini ortaya koymaktadır.

McGregor ve ark.'nın 2015'te yaptıkları çalışmada bağışıklık baskılayıcı tedavi sonrası özellikle yüksek doz steroid tedavi almış olan hastalarda gözlenen bir durum olan steroid kaynaklı diyabet gelişen böbrek fonksiyonları normal ANCA ilişkili vaskülitlerde steroid kaynaklı diyabetin ciddi enfeksiyon varlığını öngördürtücü özellikle olduğunu saptamışlardır.⁸⁸ Çalışmamızda yüksek doz steroid tedavisi sonrası hastaların %11,5'inde steroid kaynaklı diyabet gelişmiştir. Bizim çalışmamızda da McGregor ve ark.'nın sonuçlarıyla uyumlu şekilde steroid kaynaklı diyabet gelişiminde daha sık ciddi enfeksiyon saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda steroid kaynaklı diyabet gelişiminde anlamlı şekilde daha sık ASYE varlığı, daha sık hastalık nüksü ve daha sık enfeksiyon ilişkili ölüm saptanmıştır. Steroid kaynaklı diyabet gelişimi olan HİGN hastalarını ciddi enfeksiyon gelişimi açısından ve alt solunum yolu enfeksiyonu gelişimi açısından yakın takip etmek ve enfeksiyonu önleyici tedbirleri daha sıkı almak önemlidir. Steroid kaynaklı diyabet gelişen HİGN hastalarında hastalık nüksü açısından dikkatli olunmalı, izlem ve tedavi planları gözden geçirilmelidir.

Kallenberg ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada enfeksiyonların hastalık nüksünü tetikleyebildiği gösterilmiştir. Ayrıca nüksü tedavi etmek için de yeniden bağışıklık baskılayıcı tedavinin kullanılması enfeksiyon riskini daha da artırmaktadır.¹⁰⁶ Çalışmamızda ise enfeksiyon gelişiminin nüks ile ilişkisi bulunmamıştır; fakat çalışmamızda enfeksiyon gelişiminin toplam sağ kalım süresini kısalttığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda genel mortalite oranı %18,9 ve enfeksiyon ilişkili mortalite oranı %13,6 bulunmuştur. Enfeksiyon ilişkili mortalitede vakaların %11,5'i ASYE kaynaklı ölümlerdir. Yang ve ark.'nın 2018 yılında yayımlanan kohort çalışmasında tip 3 HİGN olan hastalarda ortalama %11,7 oranında enfeksiyon ilişkili ölüm bildirilmiştir ve bu ölümlerin hepsi ASYE kaynaklıdır. Glockner ve ark. ile Rondeau ve ark.'nın yapmış olduğu HİGN hastalarını içeren çalışmalarda enfeksiyon kaynaklı ölümler çalışmamıza benzer şekilde %14 oranındadır. Flossmann ve ark.'nın ANCA ilişkili vaskülitlerde sağ kalımı araştırdığı çalışmada düşük hemoglobin seviyesinin ve yüksek WBC seviyesinin ölümle ilişkili olduğunu saptamışlardır.⁹⁷ Bizim çalışmamızda bu iki değişkenin genel mortalite ile ilişkisi ortaya koyulamamışken tanı anındaki hemoglobin seviyesinin düşük olmasının enfeksiyon ilişkili mortalitede anlamlı olduğunu ortaya koyuyoruz. Anemi, özellikle KBH tanılı hastalarda enfeksiyonlara yatkınlık oluşturmaktadır ve buna bağlı ölüm riskini artırmaktadır.¹⁰⁷ WBC seviyesi ile anlamlılık bulunmamasının muhtemel sebebi öncelikle hasta grubumuzun heterojen olması ve hasta sayısının az olması olabilir.

Bağıışıklık baskılayıcı tedaviler ile hastalık gidişatı iyileşmesine karşın; kresent içeren GN'lerde tedaviye hızla başlanmazsa böbrek ve hasta sağ kalımı azalmaktadır. Tedaviye hızla başlanan hastalarda erken dönemde enfeksiyonlar hastalığın kendisinden daha önemli bir problem yaratmaktadır. Bu hastaların önceden belirlenmesi, enfeksiyona yatkınlık yaratan etmenlerin bilinmesi, meydana gelen enfeksiyonların tiplerinin, dağılımının, etkenlerinin, SDBY'ye gidiş ve mortaliteye etkisinin bilinmesi enfeksiyonları öngörmeye ve önlemeye yönelik farkındalığımızı artıracaktır; bu da böbrek sağ kalımını ve hasta sağ kalımını olumlu yönde etkileyecektir. Japonya'da bağıışıklık baskılayıcı tedaviler sonrasında meydana gelen enfeksiyon ilişkili ölümler hastalık kaynaklı ölüm seviyelerine yaklaşmıştır. Bu nedenle remisyon sağlamada kortikosteroid ve siklofosfamid tedavisinin birlikte kullanıldığı şemalardansa yalnızca kortikosteroid bazlı tedavi şemaları ön plana çıkmaktadır.¹⁰⁸ Batı toplumlarında ise daha çok siklofosfamid bazlı tedavi şemaları tercih edilmektedir. Japon nüfusunun yaşlı olması da bağıışıklık baskılayıcı tedavi yan etkilerinin artmasında önemli bir unsurdur.⁵⁷ Bu nedenle Japon kılavuzları hasta 70 yaşının altında ise ya da yüksek hastalık aktivitesi varlığında siklofosfamid bazlı tedavi şemalarını önermektedir.¹⁰⁸

Iwabuchi ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada siklofosfamid ve kortikosteroid bazlı tedavi şemasının sadece kortikosteroid bazlı tedavi şemasına göre enfeksiyon ilişkili ölümü artırmadığı görülmüştür. Bu durum da yaşlı toplumda siklofosfamid dozunun azaltılarak verilmesi ile ilişkilendirilmiştir.¹⁰⁸ Bizim çalışmamızda da benzer şekilde indüksiyon döneminde siklofosfamid tedavisinin diğer tedavilere göre enfeksiyonla ilişkili ölümü anlamlı olarak artırmadığı saptanmıştır. Bu da hastalarımızda benzer şekilde yaşa göre, böbrek fonksiyonuna göre ve tedavi esnasında meydana gelen yan etkiler sonrası tedavi dozlarının yeniden ayarlanmasıyla ilişkili olabilir. RITUXVAS çalışmasında siklofosfamid ve rituksimab tedavisi ile enfeksiyöz komplikasyonlar değerlendirilmiş ve rituksimab kolunda daha fazla ciddi enfeksiyon saptanmıştır. Bunun da olası nedeninin rituksimab tedavisi alan hastaların tedavi seçiminde hastanın vaskülit hasar indeksinin yüksek olanların seçilmesi şeklinde açıklamışlardır.¹⁰⁹ İndüksiyon döneminde siklofosfamid ile diğer tedavileri kıyasladığımız, idame döneminde azatiyopürinle diğer tedavileri kıyasladığımız bizim çalışmamızda enfeksiyon varlığı, ciddi enfeksiyon varlığı, indüksiyon döneminde enfeksiyon varlığı, enfeksiyon ilişkili mortalite ve genel mortalitede tedavi kolları arasında bir farklılık görülmemiştir. Hasta sayımızın azlığı ve siklofosfamid ile azatiyopürin tedavisinin karşılaştırıldığı diğer tedavilerin heterojen olması, bu farklılığın oluşmasını gölgelemiş olabilir.

Rituksimab ve siklofosfamidin komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığı RAVE çalışmasında, ANCA ilişkili vaskülitli olan hastalarda yüksek doz steroid dozunun azaltılmasının enfeksiyon sıklığını azalttığı gösterilmiştir.⁹⁴ Bizim çalışmamızda da RAVE çalışmasına benzer şekilde yüksek doz steroid tedavisinin dozunun düşük olmasının enfeksiyon sıklığını azalttığı görülmüştür.

Çalışmamızda yaştan $>53,5$ üzeri olmasının, $>2,5$ üzerinde Charlson komorbidite indeksinin, tanı anında $>2,84$ mg/dl üzeri kreatinin değerinin, CKD-EPI'ye göre $<23,5$ mL/dk/1.73 m² altındaki eGFH değerinin, $>2,64$ gr/gün üzeri 24 saatlik idrar proteini değerinin, $<3,04$ gr/dl altındaki serum albümin değerinin ve birim zamandaki $>441,7$ mg/m² üzeri siklofosfamid dozunun mortalitenin belirlenmesinde önemli olduğu saptanmıştır. Yine $>2,5$ üzerinde Charlson komorbidite indeksinin, tanı anında $>2,84$ mg/dl üzeri kreatinin değerinin, CKD-EPI'ye göre $<23,5$ mL/dk/1.73 m² altındaki eGFH değerinin ve birim zamandaki $>441,7$ mg/m² üzeri siklofosfamid dozunun enfeksiyonla ilişkili mortalitede önemli olduğu görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda enfeksiyon varlığında toplam sağ kalım süresi anlamlı şekilde azalmıştır. Mukhtyar ve ark.'nın EULAR kılavuzunu geliştirmek için yapmış oldukları çalışmada yaşa ve böbrek fonksiyonuna göre siklofosfamid dozlamasını değiştirmek için tavsiyelerde bulunmuştur.¹¹⁰ Bu önerilere dikkat edilmesine karşın çalışmamızdaki mevcut enfeksiyöz yan etkiler göz önüne alındığında tedavi toksisitesinden kaynaklanan riskler gözden geçirilerek tedavilerin hastalara özel olarak uyarlanması için daha fazla çaba sarf edilmesi gerekmektedir. Ulusal Kansere Enstitüsü tarafından yapılmış olan yan etki rehberi (CTCAE) enfeksiyon tanımlamaları ve derecelendirmesi için kullanılabilir olmakla birlikte derecelendirmede hasta ilişkili yaşamsal bulgular ve laboratuvar değerlerini içermemektedir. Bu konuda da rehberlerin oluşturulması ve düzenlenmesi enfeksiyonların saptanmasında ilerideki çalışmalar için faydalı olabilir. Çalışmamızda tanımlanmış olan yukarıdaki etmenlerin, bu problemlerle başa çıkmak için bilinmesi ve mevcut risklere yönelik yeni tedavi bazlı çalışmaların tasarlanması, faydalı olacaktır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle tek merkezli bir çalışma olması, geriye dönük dosyalar ve hastane veri sistemi taranarak yapılmış bir çalışma olması nedeniyle verilerin doğruluğu o dönemde tutulan kayıtlara bağlıdır. Çalışma prensibinde meydana gelen olay ve araştırılan risk faktörleri tek bir zamana indirgenerek aynı anda incelenmiş olup neden sonuç ilişkisinin doğru saptanmasında bir kısıtlılık oluşturabilir. Çalışmamızda hasta sayısının az olması da sonuçların tutarlılığı ve genellenebilirliği açısından

kısıtlılıklardan birisidir. Yine hasta grubunun nefroloji polikliniğine başvuran hastalardan oluşmuş olması bu grup hastaların takibini yapan diğer branşlardaki hastaların varlığını göz ardı etme kısmında kısıtlılık sayılabilir. Bir diğer kısıtlılık bu grup hastalıklarda yatarak tedavi gerektiren enfeksiyonlar için yatış nedeninin hastalık aktivasyonu ya da meydana gelen enfeksiyonlar olup olmadığı noktasındaki belirsizliktir. Bu iki antitenin iç içe olabilmesi nedeniyle sonlanım noktasında nedensellik ilişkisi bakımından kafa karışıklığı yaratabilmektedir. Ayrıca enfeksiyonların belirlenmesinde birçok yöntem mevcut olup bu yöntemlere ulaşılabilirliği konusu ve yöntemlerin mevcut enfeksiyonları saptayamama gibi durumlar varken, birçok değişken veriye göre enfeksiyon tanısının konulması da öznelliğe neden olmuş olabilir ve doğru hastaların tespitinde kısmen sorunlara neden olmuş bir kısıtlılık olabilir. Çok farklı tedavi seçeneklerinin bulunması, çalışmaya alınan bütün hastaların tüm tedavilerinin toplam dozunun net bilinmemesi ve hasta sayısının az olması nedeniyle, enfeksiyon riskindeki farklılıkları ortaya koymak için özellikle indüksiyon ve idame dönemi tedavi tiplerinin kıyaslanması yapılamamıştır. Yine siklofosfamid bazlı tedavi başlanan hastaların hastalık aktivitesi daha yüksek olabilir ve buna bağlı olarak tek değişkende enfeksiyonlara yatkınlığı değerlendirmek zordur.

Yaşamı tehdit eden HİGN belirtilerinin hızlı şekilde kontrolünü sağlamak gerekliken bir yandan vakaları bağışıklık baskılayıcı tedavi nedeniyle ciddi bağışıklık baskılanma riskine maruz bırakmadan tedavi etmek arasında dengeyi kurmak kresent içeren glomerülonefritlerde önemlidir. Tedavi planlamalarında tedaviye yönelik protokolleri geliştirirken mevcut etkinliği koruyup güvenliği iyileştirmek, bir başka deyişle yan etkileri azaltmak, odak noktası olmalıdır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda HİGN hastalarında bağışıklık baskılayıcı tedavi sonrası en sık odak ASYE, en sık etken HSV ve Candida albicans saptandı. Tanı anında hastanın yaşı, albümin değeri ve yüksek doz steroid tedavisinin dozunun enfeksiyon gelişiminde, hastanın yaşı, CKİ, JVAS, albümin, eGFH, hemoglobin, kreatinin değeri, proteinüri, steroid kaynaklı diyabet gelişimi ve enfeksiyon atak sayısının ciddi enfeksiyon gelişiminde, JVAS, hemoglobin, albümin değerinin indüksiyon döneminde enfeksiyon gelişiminde, albümin, otoantikör pozitifliği, yüksek doz steroid tedavisi alımı ve indüksiyon döneminde CYC alımının, idame dönemde enfeksiyon gelişiminde değerli olabileceğini gösterdik. Hastanın yaşının, CKİ, JVAS, hemoglobin, kreatinin, eGFH değerinin, kresent yüzdesinin, fibrosellüler kresent yüzdesi, nekroz oranı, tubuler atrofi ve intersitisyel fibrozis derecesinin, kresent içeren GN tipinin, ciddi enfeksiyon, ASYE, mantar enfeksiyonunun, SDBY gelişiminde önemli olduğunu gösterdik. Çalışmamızda JVAS, ciddi enfeksiyon, indüksiyon döneminde enfeksiyon varlığı ve enfeksiyon atak sayısı, ASYE, mantar enfeksiyonu varlığı, yüksek doz steroid tedavisi alımı, ilk hafta diyaliz ihtiyacı ve SDBY varlığının hastalığın gidişatını öngörmede katkı sağlayabileceğini gösterdik. Yaşın $>53,5$ üzeri olmasının, $>2,5$ üzerinde CKİ'nin, tanı anında $>2,84$ mg/dl üzeri kreatinin değerinin, CKD-EPI'ye göre $<23,5$ mL/dk/1.73 m² altındaki eGFH değerinin, $>2,64$ gr/gün üzeri 24 saatlik idrar proteinüri değerinin, $<3,04$ gr/dl altındaki albümin değerinin ve birim zamandaki $>441,7$ mg/m² üzeri siklofosamid dozunun mortaliteye gidişte önemli olduğu saptanmıştır. Yine $>2,5$ üzerinde CKİ'nin, tanı anında $>2,84$ mg/dl üzeri kreatinin değerinin, CKD-EPI'ye göre $<23,5$ mL/dk/1.73 m² altındaki eGFH değerinin ve birim zamandaki $>441,7$ mg/m² üzeri siklofosamid dozunun enfeksiyonla ilişkili mortalitede önemli olduğu görülmüştür. Çalışmamız, hızlı ilerleyen GN hastalarında, komorbid durumların, tedavi stratejilerindeki değişikliklere rağmen hastalığın kendisinin ve bağışıklık baskılayıcı tedaviler sonrası gelişen yan etkilerden özellikle enfeksiyonların, hasta ve böbrek sağ kalımını etkileyen önemli bir durum olmaya devam ettiğini göstermiştir. Enfeksiyonlara bağlı mortaliteyi öngörmek ve önlemek için daha fazla sayıda hastanın bulunduğu, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Lameire N, Biesen VW, Vanholder R. *Epidemiology, Clinical Evaluation, and Prevention of Acute Renal Failure*. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ (Eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*. Philadelphia: Mosby, 2007: 979-1000.
2. KDIGO 2012 clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Kidney Inter. Suppl.* 3: 1; doi:10.1038/kisup.2012.73.
3. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, et al. A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey-the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(6):1862-1871.
4. *Primer Glomerüler Hastalıkların Tanı ve Tedavisi: Türk Nefroloji Derneği Ulusal Uzlaşı Raporu 2019:15*.
5. Weisbord SD, Palevsky PM. Acute renal failure in the intensive care unit. In: *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. Vol 27. Published by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York ...; 2006:262-273.
6. Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit care*. 2006;10(3):R73.
7. Brady HR, Brenner BM. *Acute Renal Failure*. In: Hauser K, Longo B, Jameson F (Eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th Ed. New York: Mv Graw Hill, 2005:1644-53.; 2005.
8. Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ. *Introduction to Glomerular Disease*. In *Comprehensive Clinical Nephrology*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2010. p. 184-98.
9. Arneil G. 164 children with nephrosis. *Lancet*. 1961;278(7212):1103-1110.
10. Wu HM, Tang J, Cao L, Sha ZH, et al. Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(4).
11. Andrassy K, Kuster S, Waldherr R, Ritz E. Rapidly progressive glomerulonephritis: Analysis of prevalence and clinical course. *Nephron*. 1991;59(2):206-212.
12. Arimura Y, Muso E, Fujimoto S, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for rapidly progressive glomerulonephritis 2014. *Clin Exp Nephrol*. 2016;20(3):322-341.
13. Kriz W, Kaissling B. Structural organization of the mammalian kidney. *kidney Physiol Pathophysiol*. 1992;3:587-654.
14. Kriz W, Bankir L, Bulger RE, et al. A standard nomenclature for structures of the kidney-The Renal Commission of the International Union of Physiological Sciences (IUPS). *Pflügers Arch Eur J Physiol*. 1988;411(1):113-120.
15. Silva FG, D'Agati VD, et al. *Renal Biopsy Interpretation*. Churchill Livingstone; 1997.
16. *Gray's Anatomy, 4 Edisyon, Editor Susan Standring, 2008 Churchill Livingstone Elsevier, Section 8 Chapter 74 1225-1242*.
17. Koeppen BM, Stanton BA. *Renal Physiology E-Book: Mosby Physiology Monograph Series*. Elsevier Health Sciences; 2012.

18. Couser WG, Johnson RJ. The etiology of glomerulonephritis: roles of infection and autoimmunity. *Kidney Int.* 2014;86(5):905-914.
19. Kitching AR, Hutton HL. The players: cells involved in glomerular disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(9):1664-1674.
20. *TND Böbrek Fizyopatolojisi Kitabı 2017 s 206 Prof. Dr. Turgay Arınsoy, Doç. Dr. Özkan Güngör, Doç. Dr. İsmail Koçyiğit.*
21. Pusey CD, Levy J. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. 2008;559–78.
22. Jannette JC. Crescentic glomerulonephritis. *Heptinstall's Pathol Kidney.* 1998:625-656.
23. Falk RJ, Jennette JC, Nachman PH. Primary Glomerular Disease. *Kidney 6th ed Brenner BM, Eds WB Saunders Company, Philadelphia.* 2000:1263-1349.
24. Sethi S, Zand L, De Vriese AS, et al. Complement activation in pauci-immune necrotizing and crescentic glomerulonephritis: results of a proteomic analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(suppl_1):i139-i145.
25. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2003;63(3):1164-1177.
26. Appel GB, Kaplan AA, Fervenza FC. Overview of the classification and treatment of rapidly progressive (crescentic) glomerulonephritis. 2017.
27. Atkins RC, Nikolic-Paterson DJ, Song Q, Lan H V, et al. *Modulators of Crescentic Glomerulonephritis1 PATHOGENESIS OF CRESCENT FORMATION.* Vol 7.; 1996.
28. Jennette JC, Falk RJ. Diagnosis and management of glomerular diseases. *Med Clin North Am.* 1997;81(3):653-677.
29. Baldwin DS, Neugarten J, Feiner HD, Gluck M, et al. The existence of a protracted course in crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1987;31(3):790-794.
30. Naik RH, Shawar SH. Rapidly Progressive Glomerulonephritis. StatPearls Publishing; 2020.
31. Lingaraj U, Mallappa SS, Neminah RE, et al. A “Mini-Epidemic” of anti-glomerular basement membrane disease: Clinical and epidemiological study. *Saudi J Kidney Dis Transplant.* 2017;28(5):1057.
32. Cattran DC, Feehally J, Cook HT, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(2):139-274.
33. Brack M, Schroeder C, Fooke M, et al. Nationwide and long-term survey of primary glomerulonephritis in Japan as observed in 1,850 biopsied cases. *Nephron.* 1999;82(3):205-213.
34. Briganti EM, Dowling J, Finlay M, et al. The incidence of biopsy-proven glomerulonephritis in Australia. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(7):1364-1367.
35. Chang JH, Kim DK, et al. Changing prevalence of glomerular diseases in Korean adults: a review of 20 years of experience. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(8):2406-2410.

36. Bonsib SM. Glomerular basement membrane discontinuities. Scanning electron microscopic study of acellular glomeruli. *Am J Pathol*. 1985;119(3):357.
37. Salama AD, Levy JB, et al.. Goodpasture's disease. *Lancet*. 2001;358(9285):917-920.
38. Cui Z, Zhao M, Xin G, Wang H. Characteristics and prognosis of Chinese patients with anti-glomerular basement membrane disease. *Nephron Clin Pract*. 2005;99(2):c49-c55.
39. Savage CO, Pusey CD, Bowman C, Rees AJ, et al. Antiglomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles 1980-4. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;292(6516):301-304.
40. Sinico RA, Radice A, Corace C, Sabadini E, et al. Anti-glomerular basement membrane antibodies in the diagnosis of Goodpasture syndrome: a comparison of different assays. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(2):397-401.
41. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, Dougan T, et al. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int*. 2004;66(4):1535-1540.
42. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med*. 2001;134(11):1033-1042.
43. Appel GB. Glomerular disorders. In: Goldman L, Ausiello D, eds. Cecil Textbook of Medicine. 22nd ed. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier; 2010. p.726-33.
44. Kitching AR, Anders H-J, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Prim*. 2020;6(1):71.
45. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. 2013.
46. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum Off J Am Coll Rheumatol*. 1999;42(3):421-430.
47. Eisenberger U, Fakhouri F, Vanhille P, et al. ANCA-negative pauci-immune renal vasculitis: histology and outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(7):1392-1399.
48. Locht H, Skogh T, Wiik A. Characterisation of autoantibodies to neutrophil granule constituents among patients with reactive arthritis, rheumatoid arthritis, and ulcerative colitis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(11):898-903.
49. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(10):3452-3462.
50. Appel G. Renal biopsy. How effective, what technique and how safe? *J Nephrol*. 1993;6:4.
51. Unlu M, Kiremitci S, Ensari A, et al. Pauci-immune necrotizing crescentic glomerulonephritis with crescentic and full moon extracapillary proliferation: Clinico-pathologic correlation and follow-up study. *Pathol - Res Pract*. 2013;209(2):75-82.

52. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-745.
53. Eksin MA, Hızlı İlerleyen Glomerülonefrit tanılı Hastaların Klinik Verilerinin ve Tedavilerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi Uzmanlık tezi 2019 syf 6.
54. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Clin Epidemiol*. 1987;40(5):373-383.
55. Lu KJ, Kearney LG, Ord M, Jones E, et al. Age adjusted Charlson Co-morbidity Index is an independent predictor of mortality over long-term follow-up in infective endocarditis. *Int J Cardiol*. 2013;168(6):5243-5248.
56. Ofer-Shiber S, Molad Y. Association of the Charlson comorbidity index with renal outcome and all-cause mortality in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(25).
57. Koyama A, Yamagata K, Makino H, et al. A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: Etiology, prognosis and treatment diversity. *Clin Exp Nephrol*. 2009;13(6):633-650. doi:10.1007/s10157-009-0201-7
58. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, et al. Birmingham vasculitis activity score (BVAS) Dim system necrotizing vasculitis. *QJM An Int J Med*. 1994;87(11):671-678.
59. Lamprecht P, Kerstein A, et al. Pathogenetic and clinical aspects of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitides. *Front Immunol*. 2018;9:680.
60. Yang L, Xie H, Liu Z, et al. Risk factors for infectious complications of ANCA-associated vasculitis: a cohort study. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):138.
61. Barber C, Gold WL, Fortin PR. Infections in the lupus patient: perspectives on prevention. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(4):358-365.
62. de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *Jama*. 2009;302(16):1782-1789.
63. Krediet RT, Boeschoten EW, Dekker FW. Are the high mortality rates in dialysis patients mainly due to cardiovascular causes? 2012.
64. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJM. Acute renal failure in intensive care units--causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality: a prospective, multicenter study. *Crit Care Med*. 1996;24(2):192-198.
65. T.C. Sayıştay Başkanlığı Performans Denetim Raporu: Hastane Enfeksiyonlarıyla Mücadele, 2007;31.
66. Litjens NHR, van Druningen CJ, Betjes MGH. Progressive loss of renal function is associated with activation and depletion of naive T lymphocytes. *Clin Immunol*. 2006;118(1):83-91.
67. Güven S, Böbrek Yetmezliği ile Hastanede Yatan Hastalarda Enfeksiyonların Dağılımı ve Klinik Seyri 2020 syf 16.

68. Menon V, Greene TOM, Wang X, et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;68(2):766-772.
69. Ridker PM, Cushman M, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997;336(14):973-979.
70. Kalantar-Zadeh K. Inflammatory marker mania in chronic kidney disease: pentraxins at the crossroad of universal soldiers of inflammation. 2007.
71. Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, Shyr Y, et. al. Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int.* 1999;55(5):1945-1951.
72. Lobo SMA, Lobo FRM, Bota DP, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest.* 2003;123(6):2043-2049.
73. Reny J-L, Vuagnat A, Ract C, Benoit M-O et al. Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients: value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables. *Crit Care Med.* 2002;30(3):529-535.
74. Dale DC, Welte K. Neutropenia and neutrophilia. *Williams Hematol.* 2001;8:939-950.
75. Heinzelmann M, Mercer-Jones MA, Passmore JC. Neutrophils and renal failure. *Am J kidney Dis.* 1999;34(2):384-399.
76. Ziakas PD, Kourbeti IS, Mylonakis E. Systemic antifungal prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis. *Clin Ther.* 2014;36(2):292-306.
77. Yılmaz N, Köse Ş, Ağuş N, Ece G ve ark. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar, antibiyotik duyarlılıkları ve nozokomiyal bakteriyemi etkenleri. *Ankem Derg.* 2010;24(1):12-19.
78. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama.* 2009;302(21):2323-2329.
79. Baykara N, Akalın H, Arslantaş MK, et al. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study. *Crit Care.* 2018;22(1):93.
80. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 2015;372(3):294.
81. Boersma WG, Daniels JMA, Löwenberg A, et al. Reliability of radiographic findings and the relation to etiologic agents in community-acquired pneumonia. *Respir Med.* 2006;100(5):926-932.
82. Metersky ML, Kalil AC. New guidelines for nosocomial pneumonia. *Curr Opin Pulm Med.* 2017;23(3):211-217.
83. Gould C V, Umscheid CA, Agarwal RK, Kuntz G, et al. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. 2017.
84. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014;42(8):1749-1755.

85. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent J-L. Candida bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med*. 2011;39(4):665-670.
86. Hilhorst M, Wilde B, van Paassen P, Winkens B, et al. Improved outcome in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis: a 30-year follow-up study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(2):373-379.
87. Kallenberg CGM. The diagnosis and classification of microscopic polyangiitis. *J Autoimmun*. 2014;48:90-93.
88. McGregor JG, Negrete-Lopez R, Poulton CJ, et al. Adverse events and infectious burden, microbes and temporal outline from immunosuppressive therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with native renal function. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(suppl_1):i171-i181.
89. Bligny D, Mahr A, Toumelin P Le, Mouthon L, et al. Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: a survival analysis based on 93 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2004;51(1):83-91.
90. Aasarød K, Iversen BM, Hammerstrøm J, Bostad L, et al. Wegener's granulomatosis: clinical course in 108 patients with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(5):611-618.
91. Harper L, Savage CO. ANCA-associated renal vasculitis at the end of the twentieth century—a disease of older patients. *Rheumatology*. 2005;44(4):495-501.
92. Mohammad AJ, Segelmark M, Smith R, et al. Severe infection in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J Rheumatol*. 2017;44(10):1468-1475.
93. Yamaguchi M, Katsuno T, Iwagaitu S, et al. Oral candidiasis is a significant predictor of subsequent severe infections during immunosuppressive therapy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):664.
94. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369:417-427.
95. Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(7):2180-2188.
96. Sadioglu RE, Eyupoglu S, Erdogmus S, et al. Infectious Complications in Patients with Primary Glomerulonephritis over 10 Years: A Single-Center Experience in Turkey. *Kidney Dis*. 7(1):48-57.
97. Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):488-494.
98. Chen Y-X, Yu H-J, Zhang W, et al. Analyzing fatal cases of Chinese patients with primary antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated renal vasculitis: a 10-year retrospective study. *Kidney Blood Press Res*. 2008;31(5):343-349.
99. Booth AD, Almond MK, Burns A, et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: A 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(4):776-784.

100. Charlier C, Henegar C, Launay O, et al. Risk factors for major infections in Wegener granulomatosis: analysis of 113 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):658-663.
101. Adu D, Pall A, Luqmani RA, et al. Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 1997;90(6):401-409.
102. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A randomized controlled trial. *Jama*. 2010;304(21):2381-2388.
103. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1771-1780.
104. Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: a prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2007;57(4):686-693.
105. Kronbichler A, Jayne DRW, Mayer G. Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(3):346-368.
106. Kallenberg CGM, Stegeman CA, Abdulahad WH, Heeringa P. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: new possibilities for intervention. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(6):1176-1187.
107. Kuragano T, Mizusaki K, Kimura T, Nakanishi T. Anemia Management Considering the Pathophysiology of Elderly Chronic Kidney Disease Patients. In: *CKD-Associated Complications: Progress in the Last Half Century*. Vol 198. Karger Publishers; 2019:135-143.
108. Iwabuchi M, Nakaya I, Tsuchiya Y, et al. Effects of cyclophosphamide on the prognosis of Japanese patients with renal vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive microscopic polyangiitis. *Clin Exp Nephrol*. 2016;20(5):712-719.
109. Jones RB, Cohen Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):211-220.
110. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):310-317.