



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BİYOPSİ KANITLI GLOMERÜLONEFRİTLİ HASTALARDA TEDAVİ
VE PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. TUĞÇE AKDİŞ

ANTALYA, 2024



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BİYOPSİ KANITLI GLOMERÜLONEFRİTLİ HASTALARDA TEDAVİ
VE PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. TUĞÇE AKDİŞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ramazan ÇETİNKAYA

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

ANTALYA, 2024

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında; tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ramazan SARI olmak üzere bütün değerli öğretim üyelerine,

Tezimi hazırlamamda büyük desteğini aldığım, tez sürecinin her aşamasında sabırla ve nezaketle ilgilenen, saygıdeğer tez hocam Sayın Prof. Dr. Ramazan ÇETİNKAYA'ya,

Bugünlere gelmemi sağlayan, sevgileri ve sonsuz güvenleriyle her zaman yanımda olan kıymetli annem Ayhan AKDİŞ'e ve kıymetli babam Cengiz AKDİŞ'e,

Her zaman sevgilerini ve desteklerini hissettiğim canım ablam Tuba AKDİŞ'e ve canım kardeşim İbrahim Tuna AKDİŞ'e,

Asistanlık hayatım boyunca her zaman yanımda olan başta Kübra GÜLTEKİN, Ali Kaan AKIŞ olmak üzere tüm kıymetli arkadaşlarıma

En içten teşekkürlerimle ...



İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLOLAR DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. GLOMERÜLÜN ANATOMİ- FİZYOLOJİSİ VE GLÖMERÜLER HASTALIĞIN PATOLOJİSİ	2
2.2. GLOMERÜLER HASTALIKLARIN EPİDEMİYOLOJİSİ VE GENEL ÖZELLİKLERİ	3
2.3. GLOMERÜLER HASTALIKLARIN LABORATUVAR BULGULARI.....	3
2.4. GLOMERÜLER HASTALIKLARIN KLİNİK BULGULARI.....	4
2.5. GLOMERÜLONEFRİTLER	5
2.5.1 Primer Glomerülonefritler.....	6
2.5.2 Sekonder Glomerülonefritler.....	25
3. MATERYAL METOT	38
3.1 HASTA SEÇİMİ.....	38
3.2. DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	38
3.3. DIŞLAMA KRİTERLERİ	38
3.4 VERİ ANALİZİ	38
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA	87
6. SONUÇLAR	98
7. ÖZET.....	100
8. ABSTRACT	103
9.KAYNAKLAR	106
10. EKLER	117

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ACEİ	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokeri
ANCA	: Antinötrofil Sitoplazmik Antikorlar
BUN	: Kan Üre Azotu
CRP	: C-Reaktif Protein
DLCO	: Karbon Monoksit Difüzyon Kapasitesi
DM	: Diyabetes Mellitus (Şeker Hastalığı)
EGPA	: Eozinofilik Granüloatozis ile Polianjit
FSGS	: Fokal Segmental Glomerüloskleroz
GBM	: Glomerüler Bazal Membran
GN	: Glomerüloonefrit
GPA	: Granüloatozis ile Polianjit
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HPL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon (Yüksek Tansiyon)
IgAN	: IgA Nefropatisi
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MDH	: Minimal Değişiklik Hastalığı

MPA	: Mikroskopik Polianjit
MPGN	: Membranoproliferatif Glomerülo nefrit
PTH	: Paratiroid Hormonu
RAAS	: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
SDBH	: Son Dönem Böbrek Hastalığı
SGLT2	: Sodyum-Glukoz Kotransportör-2
SS	: Standart Sapma
SVO	: Serebrovasküler Olay
TGF-β1	: Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta 1

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1. HASTALIK TÜRLERİNİN DAĞILIMI	41
ŞEKİL 2. PROTEİNÜRİ 6. AY YANIT DURUMUNA GÖRE PROTEİNÜRİ ÖLÇÜMLERİ	52
ŞEKİL 3. PROTEİNÜRİ 6. AY YANIT DURUMUNA GÖRE LABORATUVAR DEĞERLERİ	56
ŞEKİL 4. PROTEİNÜRİ 6. AY YANIT DURUMUNA GÖRE GFR ÖLÇÜMLERİ (İKİLİ GRUP).....	62
5. PROTEİNÜRİ 6. AY YANIT DURUMUNA GÖRE PROTEİNÜRİ 6. AY-12. AY ÖLÇÜMLERİ (İKİLİ GRUP)	64
ŞEKİL 6. PROTEİNÜRİ 6. AY YANIT DURUMUNA GÖRE BUN ÖLÇÜMLERİ (İKİLİ GRUP).....	66
ŞEKİL 7. PROTEİNÜRİ 12. AY YANIT DURUMUNA GÖRE PROTEİNÜRİ ÖLÇÜMLERİ	72
ŞEKİL 8. PROTEİNÜRİ 12. AY YANIT DURUMUNA GÖRE BAZI LABORATUVAR DEĞERLERİ	76
ŞEKİL 9. PROTEİNÜRİ 12. AY YANIT DURUMUNA GÖRE PROTEİNÜRİ ÖLÇÜMLERİ (İKİLİ GRUP) .	81
ŞEKİL 10. PROTEİNÜRİ 6. AY YANIT DURUMUNA GÖRE BAZI LABORATUVAR DEĞERLERİ (İKİLİ GRUP)	86

TABLÖLAR DİZİNİ

TABLO 1. YAŞ VE CİNSİYET DAĞILIMI.....	40
TABLO 2. HASTALIK TÜRLERİNİN DAĞILIMI	40
TABLO 3. EK HASTALIKLARIN DAĞILIMI	42
TABLO 4. TEDAVİLERİN DAĞILIMI.....	43
TABLO 5. GFR ÖLÇÜMLERİ.....	44
TABLO 6. PROTEİNÜRİ ÖLÇÜMLERİ.....	45
TABLO 7. RRT VARLIĞI.....	45
TABLO 8. MORTALİTE DURUMU	46
TABLO 9. LABORATUVAR ÖLÇÜMLERİ	46
TABLO 10. PROTEİNÜRİ 6. AY YANIT DURUMUNA GÖRE YAŞ VE CİNSİYET	47
TABLO 11. PROTEİNÜRİ 6. AY YANIT DURUMUNA GÖRE HASTALIK TÜRLERİ.....	48
TABLO 12. PROTEİNÜRİ 6. AY YANIT DURUMUNA GÖRE EK HASTALIKLAR.....	49
TABLO 13. PROTEİNÜRİ 6. AY YANIT DURUMUNA GÖRE TEDAVİLER.....	50
TABLO 14. PROTEİNÜRİ 6. AY YANIT DURUMUNA GÖRE PROTEİNÜRİ ÖLÇÜMLERİ	52
TABLO 15. PROTEİNÜRİ 6. AY YANIT DURUMUNA GÖRE RRT VARLIĞI	53
TABLO 16. PROTEİNÜRİ 6. AY YANIT DURUMUNA GÖRE MORTALİTE DURUMU	54
TABLO 17. PROTEİNÜRİ 6. AY YANIT DURUMUNA GÖRE LABORATUVAR DEĞERLERİ.....	55
TABLO 18. PROTEİNÜRİ 6. AY YANIT DURUMUNA GÖRE YAŞ VE CİNSİYET (İKİLİ GRUP)	57
TABLO 19. PROTEİNÜRİ 6. AY YANIT DURUMUNA GÖRE HASTALIK TÜRLERİ (İKİLİ GRUP)	58
TABLO 20. PROTEİNÜRİ 6. AY YANIT DURUMUNA GÖRE EK HASTALIKLAR (İKİLİ GRUP)	59
TABLO 21. PROTEİNÜRİ 6. AY YANIT DURUMUNA GÖRE TEDAVİLER (İKİLİ GRUP)	60
TABLO 22. PROTEİNÜRİ 6. AY YANIT DURUMUNA GÖRE GFR ÖLÇÜMLERİ (İKİLİ GRUP)	61
TABLO 23. PROTEİNÜRİ 6. AY YANIT DURUMUNA GÖRE PROTEİNÜRİ ÖLÇÜMLERİ (İKİLİ GRUP).....	63
TABLO 24. PROTEİNÜRİ 6. AY YANIT DURUMUNA GÖRE RRT VARLIĞI (İKİLİ GRUP).....	64
TABLO 25. PROTEİNÜRİ 6. AY YANIT DURUMUNA GÖRE MORTALİTE DURUMU (İKİLİ GRUP)....	65
TABLO 26. PROTEİNÜRİ 6. AY YANIT DURUMUNA GÖRE LABORATUVAR DEĞERLERİ (İKİLİ GRUP)	

.....	66
TABLO 27. PROTEİNÜRİ 12. AY YANIT DURUMUNA GÖRE YAŞ VE CİNSİYET	67
TABLO 28. PROTEİNÜRİ 12. AY YANIT DURUMUNA GÖRE HASTALIK TÜRLERİ	68
TABLO 29. PROTEİNÜRİ 12. AY YANIT DURUMUNA GÖRE EK HASTALIKLAR	69
TABLO 30. PROTEİNÜRİ 12. AY YANIT DURUMUNA GÖRE TEDAVİLER	70
TABLO 31. PROTEİNÜRİ 12. AY YANIT DURUMUNA GÖRE PROTEİNÜRİ ÖLÇÜMLERİ	72
TABLO 32. PROTEİNÜRİ 12. AY YANIT DURUMUNA GÖRE RRT VARLIĞI	73
TABLO 33. PROTEİNÜRİ 12. AY YANIT DURUMUNA GÖRE MORTALİTE DURUMU	73
TABLO 34. PROTEİNÜRİ 12. AY YANIT DURUMUNA GÖRE LABORATUVAR DEĞERLERİ	75
TABLO 35. PROTEİNÜRİ 12. AY YANIT DURUMUNA GÖRE YAŞ VE CİNSİYET (İKİLİ GRUP)	77
TABLO 36. PROTEİNÜRİ 12. AY YANIT DURUMUNA GÖRE HASTALIK TÜRLERİ (İKİLİ GRUP)	77
TABLO 37. PROTEİNÜRİ 12. AY YANIT DURUMUNA GÖRE EK HASTALIKLAR (İKİLİ GRUP)	78
TABLO 38. PROTEİNÜRİ 12. AY YANIT DURUMUNA GÖRE TEDAVİLER (İKİLİ GRUP)	79
TABLO 39. PROTEİNÜRİ 12. AY YANIT DURUMUNA GÖRE PROTEİNÜRİ ÖLÇÜMLERİ (İKİLİ GRUP)	80
TABLO 40. PROTEİNÜRİ 12. AY YANIT DURUMUNA GÖRE RRT VARLIĞI (İKİLİ GRUP).....	82
TABLO 41. PROTEİNÜRİ 12. AY YANIT DURUMUNA GÖRE MORTALİTE DURUMU (İKİLİ GRUP)..	82
TABLO 42. PROTEİNÜRİ 12. AY YANIT DURUMUNA GÖRE LABORATUVAR DEĞERLERİ (İKİLİ GRUP)	83

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Nefritik ve nefrotik sendrom olarak da bilinen glomerüler hastalıklar böbrek hastalıklarının büyük bir kısmından sorumludur. Glomerüler hastalık asemptomatik olabildiği gibi ciddi mortalite ve morbidite sebeplerinden biri olan son dönem böbrek hastalığı gibi şiddetli şekillerde de görülebilir. Hastalık klinik olarak geniş bir aralıkta bulgu vermektedir. Son evre böbrek hastalığına kadar şiddetli şekillerde ortaya çıkan klinikte mortalite ve morbiditeye sebep olma olasılığı yüksektir. Etyolojide ise immünolojik olan veya olmayan, herediter olan veya olmayan çok çeşitli faktörler rol oynamaktadır.

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

Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı bölümünde perkütan böbrek biyopsisi ile tanı konmuş primer glomerülonefritli hastaların demografik özelliklerini, laboratuvar seyrini, kliniklerini ve aldıkları tedavilerin etkinliğini prospektif olarak incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Glomerülün Anatomi- Fizyolojisi ve Glömerüler Hastalığın Patolojisi

Böbrekler, fonksiyonel en küçük ünitesi olarak bilinen ve nefron adı verilen yapılardan oluşur. Her böbrekte ortalama 1 milyon adet nefron bulunur. Böbrekte üç çeşit nefron vardır: Süperfisiyal, jugstaglomerüler ve midkortikal nefronlar. Nefronlar iki kısımdan oluşur: Glomerül ve tübüler sistem. Glomerül; afferent arteriol ile efferent arteriol arasında olan özelleşmiş bir kapiller ağıdır. Glomerül, Bowman kapsülüne gömülü haldedir. Glomerüler kapillerler özelleşmiş kan damarları olup tek katlı ince endotel hücrelerinden oluşurlar. Bu endotel hücreleri glomerüler bazal membran (GBM) tarafından sarılmıştır. Glomerüler kapillerler mezangiuma (destek dokusuna) tutunmuş olup tüm bu yapılar glomerüler bazal membran tarafından sarılmıştır.

Bazal membranın dışında Bowman kapsülünün visseral yaprağı olan podosit adı verilen epitel hücreleri yer alır. Glomerüler kapillerler Bowman boşluğuna destek vererek çıkıntı şeklinde bu alana uzanmaktadır. Kapillerlerin duvarı içten dışa doğru sırası ile endotel hücresi, glomerüler bazal membran ve podosit katlarından oluşur. Bu yapı filtrasyon membranı olarak adlandırılır. Kapiller damarların içi tek sıralı endotel hücreleri ile döşeli olup bu hücreler büyük fenestralara (pencere) sahiptir. Endotel hücreleri çift kat hücre zarından oluşmaktadır ve fenestraları yaklaşık 50- 100 nm boyutundadır. Endotellerin yüzeyi negatif yüklü podokaliksin ve glikoproteinler ile kaplıdır. Glomerül bazal membranı, kapillerleri dıştan sarar. Bazal membranın dışında visseral epitel hücreleri yani podositler bulunur. Podositler kapiller damarları dıştan sararken, oluşan organize yapıda komşu podositler arasında da boşluk kalır. Bu aralığa filtrasyon aralığı adı verilir ve yaklaşık 30-40 nm genişliğindedir. Bu filtrasyon aralıkları slit diafram olarak bilinen proteinöz yapılarla örtülüdür. Bu aralıklarının etkili alanı 14nm^2 (3.7×3.7 nm) olup albumin 3,6 nm'lik çapıyla bu aralıktan ancak geçebilmektedir bundan dolayı da idrarda çok az miktarda albumin bulunur. Bu da filtrasyon membranının negatif yükünden kaynaklanmaktadır. Glomerüler filtrasyon bariyeri fenestralı endotelial hücreler, GBM ve slit diyaframdan oluşur ve bu üç

tabaka böbreğin plazmayı filtreleme fonksiyonunu sağlar. Bu üç tabakanın herhangi birinde oluşan bir problem proteinüriye yol açmaktadır [3].

2.2. Glomerüler Hastalıkların Epidemiyolojisi ve Genel Özellikleri

Glomerüler hastalık birçok kalıtsal ya da edinilmiş bozukluktan kaynaklanabilir. Asemptomatik idrar anormalliklerinden akut böbrek hasarına (AKI) ya da son dönem böbrek hastalığına kadar değişen şekillerde bulgu verebilir.

Glomerüler hastalık şüphesi olan hastalarda, özellikle de nefrotik sendromu olanlarda, altta yatan patolojiyi teşhis etmek için sıklıkla böbrek biyopsisi gerekir. Nadiren de olsa bazı hastalarda böbrek biyopsisi gerekmeden hastalık teşhisi yapılabilir. Aynı kişide tek bir glomerüler hastalık olabileceği gibi birden fazla glomerüler hastalık da olabilir (örneğin altta yatan diyabetik nefropati ve üzerine glomerülonefrit gibi). Glomerüler hastalıklar sekonder nedenlere bağlı olabileceği gibi primer olarak da görülebilir [4]. Primer glomerüler hastalıklar, son dönem böbrek hastalığının (SDBH) önemli sebeplerinden biridir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği (TND) 2021 yılı ortak raporunda glomerülonefritler (GN) hemodiyaliz hastalarının %3,31'inde, böbrek nakli hastalarının ise %13,65'inde SDBH sebebi olarak gösterilmiştir [1]. Fakat etiyolojisi hipertansiyon olarak bildirilen SDBH hastalarının önemli bir kısmının kronik GN hastaları olduğu düşünülmektedir [2].

2.3. Glomerüler Hastalıkların Laboratuvar Bulguları

Başvuruda tüm glomerülonefritli hastalarda TİT, tam kan sayımı ve serum biyokimyasal analizleri bakılır. Tanı konulan vakalarda ise GN etiyolojisine yönelik spesifik tetkikler ile de ayırıcı tanı planlanmalıdır.

- Serum Biyokimya Analizi: Kreatinin, glomeruler filtrasyon hızı, elektrolitler (sodyum -potasyum-klor-kalsiyum-fosfor...), bun, albumin, total protein, CRP, glukoz, lipid parametreleri, LDH değerlendirilmelidir [2].
- Tam idrar analizi: İdrar çubuğu ile kimyasal, semi-kantitatif proteinüri ölçülebilir.

İdrar çubuğu yalnızca albümine duyarlıdır; fakat düşük miktarlarda albuminüriyi saptama olasılığı yoktur. Tam idrar analizi mikroskopik inceleme ile tamamlanmalı; hematüri, lökositüri, silendirüri varlığına bakılmalıdır.

- 24 saat idrar analizi: İdrar toplanmaya başlanılan sabah uyandıktan sonra ilk idrar tuvalete, sonraki 24 saatteki idrar ise toplama kabına biriktirilir. Örneğin; sabah 8'den ertesi gün sabah 8 e veya sabah 9 dan ertesi gün sabah 9 a kadar. Kantitatif olarak 24 saatlik idrarda proteinüri bakılabilir.

Proteinüri: Kantitatif olarak 24 saatlik idrarda proteinüri veya iPKO ile bakılabilir. Sabah ilk idrar ya da erken idrar tercih edilir. Bunlara ek olarak ileri yaşlı hastalarda, paraproteinemilerin dışlanması için serum ve idrar immünelektroforezlerine de bakılır [2].

- Serolojik testler: Glomerulonefrit ön tanısına sahip tüm hastalarda viral hepatit (HBs Ag, anti-HBc IgG, antiHCV, anti-HIV) ek olarak otoimmün (ANA, ANA tarıma tanımlama ANCA, RF, serum C3 ve C4 analizleri) serolojilerine bakılır. Pulmoner-renal sendrom ayırıcı tanısında anti-GBM (anti glomerüler bazal membran) antikoruna bakılmasını önerilir. Gereklik halinde hastanın da klinik duruma göre ASO vb ek serolojiler istenebilir [2].
- Diğer analizler: Membranöz GN'li hastalarda hem tanı anında hem de takipte anti-PLA2R (anti-fosfolipaz A2 reseptörü) bakılır. Primer MN'de %70-80 oranında pozitiflik olduğu görülmektedir [2].

2.4. Glomerüler Hastalıkların Klinik Bulguları

- Asemptomatik İdrar Anomalileri (Asemptomatik hematüri ya da proteinüri): Hastada klinik olarak bulgu vermeyen ve genellikle rutin incelemeler sırasında rastlantısal olarak fark edilen subnefrotik düzeyde proteinüri veya hematüri olmasıdır [2].
- Akut böbrek hasarı: Böbrek fonksiyonlarının bozulmasıdır. Böbrek fonksiyonlarındaki aniden bozulma başvurusundaki asıl problem olabileceği gibi hastalık progresyonuna, ilaç etkisine (Nonsteroidal antiinflammatuar

ilaç, radyokontrast ajanlar, nefrotoksik ilaçlar vb.), dehidratasyona ya da renal ven trombozuna bağlı da ortaya çıkabilir [2].

- Kronik böbrek yetmezliği: Böbrek fonksiyonlarının hastalığın progresyonu, alınan ilaçlar gibi birçok faktöre bağlı olarak zaman içinde düşmesine bağlı olarak ortaya çıkar. İlk başvuru sebebi olabileceği gibi, hastalığın seyrine bağlı olarak ilerleyen zamanlardaki klinik de olabilir [2].
- Nefritik sendrom: 3.5 g/gün/1.73 m²(3500 mg/g)'den az proteinüri, hematüri, ödem, hipertansiyon, GFH'de azalma ile seyredir. Çoğunlukla post-enfeksiyöz GN'ler, IgA nefropatisi ya da Membranoproliferatif GN'de görülen klinik tablodur [2].
- Nefrotik sendrom: 3.5 g/gün/1.73 m² (iPKO 3500 mg/g) ve üzerinde proteinüriyle beraber ödem, hipoalbuminemi, hiperlipidemi ve lipidüri olmasıdır. Çoğunlukla Minimal değişiklik hastalığı, Membranöz nefropati ya da Fokal segmental glomerülosklerozda görülen klinik tablodur [2].
- Hızlı ilerleyen GN: Kısa zamanda böbrek fonksiyonlarında progresif bozulma ile seyredir. Proteinüri, oligüri ve zengin idrar sedimenti de GFH'deki progresif bozulmaya eşlik eder. Histopatolojik olarak kresentik GN (glomerüllerin en az %50'sinde kresent varlığı) diye bilinir. Primer glomerülonefritte ya da ANCA ilişkili vaskülit, Goodpasture sendromunda görülebilir [2].

2.5. Glomerülonefritler

Glomerülonefrit, glomerulus veya böbreğin diğer kısımlarında iltihaplanmaya sebep olan bir dizi bağışıklık aracılı bozukluğu içerir. Hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda glomerülonefrit patogeneğinde, kemik iliği kökenli enflamatuar hücrelerle böbreğe özgü hücreler arasında önemli etkileşim gösterilmiştir. Bu hücreler ile inflamasyona koordineli yanıtlarının aracıları arasındaki etkileşim mekanizmaları gösterilmektedir. Bu patofizyolojik olaylara karşın, glomerülonefrit tedavileri spesifik değildir. Bu nedenle glomerülonefrit, dünyada son dönem böbrek yetmezliğinin önemli nedenlerinden biridir [5].

Glomerülonefritler primer (etyolojisi bilinmeyen, ya da otoimmünitenin böbreğe

sınırlı bir tutulumu ile seyreden) ya da sekonder (otoimmün, enfeksiyöz, malign ya da metabolik hastalığa bağlı) olarak görülebilir [5].

2.5.1 Primer Glomerülonefritler

2.5.1.1. Membranöz Nefropati

Genel bilgiler

Membranöz Glomerülonefritte, glomerül bazal membran kalınlaşması veya subepitelyal immün kompleks birikimi görülür. Erişkin hastalarda non-diyabetik nefrotik sendromun en sık nedenidir [6]. Hastalık histopatolojik olarak subepitel alanda glomerül kapiller duvarda immunglobulin içeren birikimlerin varlığı ile karakterizedir. En sık 30-50 yaş arasında görülen membranöz nefropatide Erkek/kadın oranı 2:1'dir [7]. Membranöz GN heterojen bir hastalıktır, spesifik etyolojinin belli olmadığı primer form olguların %85'inde görülür. Sekonder membranöz nefropati nedenleri arasında kanserler (akciğer, meme), enfeksiyon (malarya, hepatit B, şistozomiyazis), otoimmün hastalıklar (sistemik lupus eritematozus), ilaçlar (penisilamin, kaptopril, NSAİİ), civa sayılabilir.

Patogenezi

Patogenezden sorumlu immün komplekslerin sistemik dolaşımdan ziyade, lokal olarak oluştuğu düşünülmektedir. Antijenler glomerül epitel hücresi veya podosite karşı oluşmaktadır bu nedenle mezengiyum ve subendotelyal alanda depolanma görülmez. Glomerül epitel hücrelerinde membran atak kompleksi C5b-9 ile hasar oluşur. Hastalığın primer formunda glomerüller podositlerde yüksek oranda görülen M-tipi fosfolipaz A2 reseptörü, transmembran reseptörü, (PLA2R), majör antijen (%70-80) olarak tanımlanmıştır. Dolaşımdaki PLA2R'ye karşı olan antikorların çoğunlukla IgG⁴ türündedir. Primer membranöz glomerülonefritli hastalarda anti-PLA2R otoantikorlarının özgüllüğü ve duyarlılığı yüksektir bu nedenle primer Membranöz GN'nin noninvaziv teşhisinde kullanılmaktadır [8].

Hastalığın patolojisinde intraglomerüler inflamatuvar hücrelerin artışı söz konusu ise sekonder sebepler (maligniteler dahil) ön planda düşünülmelidir. IgG

subtiplerinin boyanması tanıyı kolaylaştırır. Örneğin; Primer membranöz nefropatide IgG⁴ boyanması daha çok görülürken, sekonderlerde IgG¹⁻³ boyanmaları ön planda görülür. Elektron mikroskopik incelemesinde endotel hücrelerinde tübüloretiküler yapılar (lupus) ya da subendoteliyal veya mezangiyal elektron yoğun birikimler görülmesi sekonder membranöz nefropatiyi akla getirir [2].

Klinik Bulgular

Membranöz Glomerülonefritli hastaların hastane başvuru nedenlerinden yaklaşık %80'i non-selektif proteinüri veya nefrotik sendrom kliniğidir. Buna karşın bazılarında ise membranöz GN asemptomatik proteinüri ile bulgu verir. Hastaların %50'sinde mikroskopik hematüri görülürken makroskopik hematüri daha nadirdir. Ek olarak hastalarda şiddetli hiperlipidemi de saptanabilir. Hastalık gelişimi subepitelyal birikim veya buna bağlı podosit hasarı ilişkili olduğundan periferik ödem daha yavaş seyirlidir. Proteinüri miktarı değişkendir, subnefrotik düzeyden günde 20 g'a kadar geniş bir aralıkta seyredebilir Membranöz GN hastalarının %70'inin tanıda normotansiyon ve normal glomerüler filtrasyon hızı (GFH) olduğu görülür [9].

MGN'li hastaların %25'inde spontan komplet remisyon (0,3 g/gün altında proteinüri), %25'inde parsiyel remisyon (ilk değere göre %50'den fazla proteinüride azalma veya proteinüri 0.3-3.5 g/gün, normal GFR) gelişir. Vakaların %25'inde ise relapslarla seyreder ancak renal fonksiyonlar normaldir [9]. Hastaların %30'u 2-20 yıl içinde SDBY ilerlemekte ya da nefrotik sendrom komplikasyonlarına bağlı olarak hastalık mortal seyretmektedir [10]. SDBY gelişme sıklığı ilk 5 yıl %14, 10 yıl %35 ve 15 yılda %41'dir [11].

Tanı

Açıklanamayan proteinüri, periferik ödem, hipoalbuminemi gibi nefrotik sendrom kliniği ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda akla gelen ön tanılardan biri de membranöz GN'tir [12]. Işık mikroskopunda glomerüller tamamen normal olabilirken İmmüno Floresan mikroskopisinde, GBM boyunca yaygın bir granüler

IgG ya da C³ boyanma paterni görülmektedir. Bunlara karşın Elektron mikroskopunda GBM dış yüzeyinde subepitelyal birikimleri, podositin ayaksı çıkıntılarının silinmesi, ekstrasellüler matriks birikmesiyle GBM genişlemesi (spike oluşumları) görülür. Primer MGN’de subendotelyal birikim görülmemesine rağmen lupus ya da hepatit gibi etyolojilere sekonder olduğunda mezengiyal ya da subendotelyal depositler görülebilir.

Eskiden kesin tanı için böbrek biyopsisi yapılmaktayken, son dönemde hedef antijenlerin belirlenmesi ya da fosfolipaz A2 reseptörüne karşı antikorları gösteren serolojik testlerin özgüllüğü sebebiyle, böbrek biyopsisi için rölatif kontrendikasyon varlığında, tanıda serolojik yaklaşım tercih edilmektedir. Anti-PLA2R antikor titrelerinin seri değerlendirilmesi hem tanı hem de takipte faydalı olabilmektedir. Belli aralıklara bakılan anti-PLA2R titrelerinin azalması spontan remisyonu düşündürürken, antikor titresinde artış hastalık seyrinin progresif kötüleştiğini göstermektedir.

Sekonder MN nedenleri arasında maligniteler, enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve ilaçlar/toksinler gibi birçok faktör bulunmaktadır. MN araştırılan tüm hastalarda Anti nükleer antikor, RF, antidsDNA, Anti-Smith antikor, anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB antikorları incelenmelidir. (Lupus membranöz nefropatisi, Sjögren sendromu) Serum C3 ve C4 düzeyleri incelenmelidir. Hepatit B, C ve HIV için HBs Ag, anti-HBc IgG, antiHCV, anti-HIV gibi hepatit seroloji testlerine bakılmalıdır [2].

Membranöz GN’de kötü prognostik kriterler bulunmaktadır. Bunlar; HT, erkek cinsiyet, albumin <1.5 g/dl, ileri yaş, serum kreatinin yüksekliği, 6 ay boyunca 8 g/gün üzerinde proteinüri, biyopside fokal skleroz, tübülointerstisyel hasar varlığıdır. Yaş olarak ileri hastalarda (50 yaş üzerinde) ya da yüksek riskli hastalarda (yaş/klinik/laboratuvara göre) serum ve idrar immünfiksasyon elektroforezi, serum ve idrar protein elektroforezi, serum serbest kappa ve lambda düzeylerine bakılmalıdır. Bunlara ek olarak yaşlı hastalarda (50 yaş üzerinde) ya da yüksek riskli (yaş/klinik/laboratuvara göre) hastalarda kanser taraması da atlanmamalıdır. (Örneğin kadınlarda meme muayenesi, erkeklerde prostat muayenesi- PSA bakılması) [2].

Tüm Membranöz nefropatili hastalarda, şartlar uygunsa, serum anti-PRA2R antikorları ELİSA ile incelenmelidir. Pozitifliği membranöz nefropati varlığını belirtir. Bunlara ek olarak Anti-PRA2R antikorların varlığı sekonder sebepleri tamamıyla ekarte etmez. Bu sebeple Anti-PRA2R antikorların varlığında sekonder sebepler (örn. görüntüleme veya serolojik testler ile) araştırılmalıdır [2].

Tedavi

Primer MGN'de tedavi hastalık progresyonuna bağlı olarak değişmektedir; örneğin renal yetmezliğe ilerleme riski yüksek hastalarda daha agresif tedavi yaklaşımları tercih edilirken asemptomatik veya progresyonu stabil olan hastalarda destek tedavisi verilmektedir. Destek tedavisinde kan basıncı kontrolü ($<125/75$ mmHg), RAS blokajı, hiperkolesterolemide varsa statin tedavisi, diyetle tuzun ve proteinin kısıtlanması (<0.8 g/kg/gün), antikoagülasyon ve anti-ödem tedavisi önerilmektedir.

Primer MGN hastalarında (anti-PLA2R test sonucundan bağımsız) şiddetli nefrotik sendrom kliniği (albümin <1.5 g/dl, refrakter ödem ya da tromboembolik olay) serum kreatinin düzeyi > 1.5 mg/dl, ya da GFR'de %25 azalma bulgularından iki ya da daha fazlası olan hastalar ilerleyici hastalık için çok yüksek risklidir. Bu hastalarda kontrendikasyon yoksa erken dönemde immunsupresif tedaviye önerilmektedir. Böbrek fonksiyon testleri normal olan, şiddetli nefrotik sendromu olmayan ya da asemptomatik olan primer Membranöz Glomerülonefritlilerde, üç ile altı ay destek tedavi verilir ve hastalar gözlenir. Gözlem sürecinde klinik progresyon gelişen hastalara immunsupresif tedavi başlanmalıdır.

Gözlem sürecinde;

- GFR'de %25'den fazla azalma, Süreç sonunda >8 g/dl proteinüri ya da kalıcı nefrotik sendrom (proteinüri > 3.5 g/gün, albümin < 3.5 g/dl), takipte anti-PLA2R düzeyi yüksek titrelerde devam etmesi gibi (Elisa ile >150 RU/ml) kriterlerinden iki veya daha fazlası olan hastalar yüksek progresyon riskli olarak kabul edilmeli ve bu hastalara immunsupresif tedavi önerilmelidir.

İzlemde;

- GFR’de gözlem sürecinde %25’ten az azalma, 4-8 g/gün proteinüri, Anti-PLA2R titreleri takipte <150 RU/ml veya %25’ten az artması görülen hastalar progresyon açısından riski orta olup immunsupresif tedavi için hasta bazında değerlendirilmelidir.

Düşük progresyon riskli hastalarda;

- Normal GFH, 4 g/günden az proteinüri, Anti-PLA2R titreleri pozitif olup takipte <50 RU/ml veya %25’ten fazla azalma olması gibi bulgulara sahip olup destek tedavisi ile takip edilebilir.

İmmunsupresif ilaç seçimi bazalde hastanın kliniğine göre yapılmaktadır. Böbrek fonksiyon testleri normal olanlarda rituksimab önerilmektedirken böbrek fonksiyonunda bozukluk olan hastalarda glukokortikoid ve sitotoksik ajan kombinasyonu tercih edilmektedir. Yüksek riskli hastalarda, tek ajan glükokortikoid tedavisi yeterli etkinliğe sahip olmadığından dolayı önerilmemektedir. Kreatinin > 3.5 mg/dl, GFR < 30 ml/dk, böbrek boyutları < 8 cm, böbrek biyopsisinde interstisyel fibrozis, tübüler atrofi ya da glomerüloskleroz saptanan yani ciddi böbrek hasarı bulunan MGN’ li hastalarda immunsupresif tedavinin etkili olmadığı görülmektedir. Bu hastalar mevcut tedavilerine ek olarak renal replasman tedavisi için değerlendirilmelidir [13, 14].

2.5.1.2. Membranoproliferatif Glomerülonefrit

Genel Bilgiler

Mezangiokapiller glomerülonefrit olarak da bilinen ve ışık mikroskopunda endokapiller proliferasyon, mezangial hiperselülarite, glomerüler kapiller duvarlar boyunca çift kontur oluşumu ile giden bir glomerüler hasardır. Bu durum çoğunlukla glomerüler alanın lobüler görünümüne neden olur [15].

Patogenezi

MPGN patogenezinde iki temel mekanizma belirlenmiştir. Birincisi kompleman

aktivasyonuna neden olan immün komplekslerin ya da monoklonal immünoglobülinlerin glomerüler mezangium ve kapiller duvar boyunca birikimidir. İkinci mekanizma alternatif kompleman yolunun düzensizliğini ve kalıcı aktivasyonudur. İmmün kompleks- monoklonal immünoglobülin aracılı MPGN; kronik enfeksiyonlara sekonder antijen-antikor immün komplekslerinin oluşması, otoimmün hastalıklara bağlı dolaşımdaki yüksek immün kompleks seviyeleri ya da monoklonal gamopatiler nedenli paraproteinemiye bağlı kalıcı antijenemi sonucu glomerüllerde immün komplekslerin birikiminden dolayıdır. İmmün kompleksler, klasik kompleman yolunun aktivasyonu sonucunda klasik veya terminal kompleman yolunun kompleman faktörlerinin mezangium ve kılcıl duvarlar boyunca birikmesini neden olur [16]. İmmünfloresan mikroskopide immünoglobülin ve kompleman boyanması görülür. Bu hastalar sekonder nedenler yani enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ya da monoklonal gamopati açısından da değerlendirilmelidir [15]. Otoimmün hastalıklardan SLE/sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu ya da romatoid artrit immün kompleks aracılı MPGN gelişimi ile alakalıdır. Ön planda Lupus nefriti düşünülen böbrek biyopsisinde “fullhouse” immünoglobülin (IgG, IgA ve IgM) boyanma modeli ile C3 ve C1q birikimleri, tübüler- vasküler birikimler ve endotel hücrelerinde tübüler retiküler inklüzyonlar bulunmaktadır [16].

İmmün kompleks aracılı MPGN, kompleman aracılı MPGN’ye göre daha sık görülür. Alternatif kompleman yolunda düzensizlik ya da kalıcı aktivasyon sonucu görülür. Kapiller duvar boyunca mezangiumda kompleman ürünlerinin birikimi bu MPGN’ ye neden olan temel mekanizmadır. İmmünfloresan mikroskopta kapiller duvar ve mezangiumda minimal veya hiç immünoglobülin boyanması görülmezken, parlak C3 boyanması C3 glomerülopatiyi destekler. Elektron mikroskopta ise; bu vakalar yoğun depozit hastalığı veya C3 glomerülonefrit olarak sınıflandırılabilir. Yoğun depozit hastalığı MPGN’nin az rastlanan bir formudur, insidansı diğerlerine göre daha nadirdir ve çocuklarda erişkinlere göre daha sık saptanır [17]. Elektron mikroskop incelemesinde elektron yoğun, osmofilik, sosis görünümlü depozitler GBM’nin lamina densasını kalınlaştırırken şeklini de değiştirir. MPGN’li hastaların neredeyse %80’inde C3 konvertazı stabilize eden C3 nefritik faktör adlı otoantikorlar dolaşımda

bulunmaktadır [18]. C3 glomerülonefriti, yoğun depozit hastalığının aksine erişkinlerde görülür. Ek olarak, sıklıkla bu hastalarda altta yatan monoklonal bir gammopati de bulunmaktadır. Bunun sebebi ise alternatif kompleman yolunun aşırı aktivasyonuna neden olan mutasyonlardan ya da kompleman düzenleyici proteinlere karşı oluşan otoantikordur [19].

C3 glomerülonefrit, CFHR1 (kompleman faktör H ile ilişkili protein 1) ile CFHR3 (kompleman faktör H ile ilişkili protein 3) hibrit geni üreten mutasyona ya da kompleman faktör H ile ilişkili protein 5 (CFHR5) genindeki mutasyonlara (CFHR5 nefropati) bağlı olarak kalıtsal hastalık formunda da görülebilir. Elektron mikroskobu incelemesinde, immün kompleks/monoklonal immünoglobülin aracılı MPGN'de görülenlere benzer birikimler saptanır, fakat yoğun depozit hastalığında görülen tipik sosis şekilli intramembranöz veya mezangial birikimler görülmez [19]. Kompleman aracılı MPGN tiplerinden C4 glomerülopati ise C4'ün glomerüler birikimiyle ilerleyen ve sıklık olarak az rastlanan bir hastalıktır. Bu hastalık patogenezinde alternatif kompleman yolunda konjenital ya da kazanılmış bir defekt olmamasına rağmen komplemanın lektin yolunda aşırı aktivasyon bulunmaktadır [16].

Klinik Bulgular ve Tanı

Klinik olarak MPGN diğer glomerülonefrit formlarına benzerdir. Hastalığı aktif olanların idrar sedimentinde tipik dismorfik eritrositlerin bulunduğu hematüri veya eritrosit silendirleri gözlenir. Bazı hasta popülasyonlarında ise değişken derecede proteinüri veya serum kreatininde yükselmenin eşlik ettiği idrar sediment bulgusu gözlenebilir. Hastalığın tanısı böbrek biyopsisiyle konulur. Hipokomplementemi bütün MPGN formlarında yaygındır. İmmün kompleks/monoklonal immünoglobülin aracılı MPGN'de tipik olarak normal ya da hafif derecede azalmış serum C3 konsantrasyonuna ek olarak düşük serum C4 konsantrasyonu saptanır. Kompleman aracılı MPGN'de ise düşük serum C3 ve normal C4 seviyeleri bulunur, fakat normal serum C3 seviyeleri kompleman aracılı MPGN'yi tamamen ekarte edemez. Bununla birlikte yoğun depozit hastalığı olan hastalarda parsiyel lipodistrofi veya hastaların fundoskopik muayenesinde drusen oluşumu saptanabilir [16].

MPGN tanısı konulurken ek hastalıklar ya da altta yatan etyolojiler araştırılmalıdır. Örneğin; Monoklonal gamopati MPGN'nin sık ve önemli nedenlerinden biridir. Bu sebeple, MPGN tanısı konulan hastalar altta yatan etyolojiler araştırılırken monoklonal gammopati açısından da tetkik edilmelidir. Mayo Clinic tarafından 6 yıllık bir sürede yapılan tek merkezli bir çalışmada, otoimmün süreç ya da kronik enfeksiyon olmaksızın MPGN'si olanların %41'inde idrar elektroforezi, serum elektroforezi ya da ikisi ile yapılan değerlendirmenin sonucunda monoklonal gammopati kanıtı bulunmuştur. Bu hastaların kemik iliği biyopsi sonuçlarında ise en sık görülen durum önemi belirsiz monoklonal gamopatiyken; belirlenen diğer sonuçlar lenfoplazmasitik lenfoma, düşük dereceli B hücreli lenfoma, kronik lenfositik lösemi ve multipl miyelom olarak görülmüştü [20].

Kronik viral enfeksiyonlar da örneğin hepatit C, hepatit B gibi MPGN'nin önemli nedenlerinden biridir. 1990'larda immün kompleks aracılı MPGN'nin önemli nedenlerinden biri olan hepatit C, günümüzde MPGN'ye sebep olan ana viral enfeksiyon olarak tanımlanmıştır. Kronik bakteriyel enfeksiyonlar (örn. apseler, endokardit ve şant nefriti), parazit enfeksiyonları ve mantar enfeksiyonları özellikle gelişmekte olan ülkelerde MPGN ile ilişkili kabul edilmiştir [16]. Otoimmün hastalıklardan SLE/sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu ya da romatoid artrit immün kompleks aracılı MPGN gelişimi ile alakalıdır. Ön planda Lupus nefriti düşünülen böbrek biyopsisinde "fullhouse" immünoglobülin (IgG, IgA ve IgM) boyanma modeli ile C3 ve C1q birikimleri, tübüler- vasküler birikimler ve endotel hücrelerinde tübüler retiküler inklüzyonlar bulunmaktadır [16]. Bu nedenle MPGN araştırılırken bu etyolojilere yönelik tetkikler de yapılmalıdır.

Tedavi

Hastalığın tedavisine yönelik ana prensip altta yatan nedenin belirlenmesine bağlıdır. İmmün kompleks aracılı MPGN'li hastaların büyük bir kısmında otoimmün hastalık, kronik enfeksiyon ya da monoklonal gamopati gibi altta yatan neden bulunmaktadır. MPGN'nin çözülmesi çoğunlukla birincil hastalığın başarılı tedavisine de bağlı olduğundan dolayı, bu tür hastalar MPGN'nin etyolojisine

yönelik tedavi edilmelidir [21].

İdiyopatik immün kompleks aracılı MPGN'li hastalarda;

Hafif hastalık (nefrotik düzeyde proteinürisi veya önemli düzeyde hematürisi olmayan ve normal böbrek fonksiyonu olan hastalar) durumunda yalnızca konservatif tedavi önerilmektedir. RAS blokajı (RAS inhibisyonu), kan basıncı kontrolü, dislipidemi tedavisi, diyetle sodyum ve protein kısıtlaması gibi destekleyici tedaviler verilir.

Aktif idrar sedimentine bakılmaksızın normal böbrek fonksiyonlu nefrotik sendromu olan hastalarda ise konservatif tedaviye ek olarak immüsupresif tedavi de verilmektedir. Başlangıç tedavisinde oral glukokortikoidler tercih edilmektedir fakat oral glukokortikoid alamayan ya da almak istemeyen hastalarda KNI'ler alternatif tedavi olarak tercih edilebilir.

Hızlı ilerleyen kresentik glomerülonefriti olmayan fakat anormal böbrek fonksiyonu olan hastalarda ise tedavi yaklaşımı böbrek yetmezliğinin ciddiyeti, renal biyopside aktif glomerülonefrit veya kronik değişiklikler olup olmamasına bağlı olarak değişir. tGFH ≥ 30 ml/dk ve 1,5 g/gün veya hızlı ilerleyen hastalık olmaksızın aktif yoğun depozit hastalığı ya da C3 glomerülonefrite sekonder anormal böbrek fonksiyonları durumunda başlangıç tedavisinde Mikofenolat mofetile ek olarak oral glukokortikoidle eş zamanlı destekleyici önlemlerle tedavi başlanır.

Hızlı ilerleyen glomerülonefriti olanlarda ise siklofosamid veya MMF ile kombinasyon halinde glukokortikoid tedavisi önerilir. Siklofosamid ve MMF arasındaki seçim ise doktor ve hasta tercihine göre belirlenir [21].

2.5.1.3. Fokal Segmental Glomerüloskleroz

Genel Bilgiler

Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), glomerüllerin bir kısmının sklerozu (fokal) ve etkilenen glomerülde kapiller yumağın ise yalnızca bir bölümünün tutulumu (segmental) ile bilinen bir hastalıktır [22]. Hastalık podosit hasarı ve

proteinüri ile karakterize olup progresif böbrek hasarına ya da son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilmektedir [23]. Patofizyolojisi tamamen netleştirilememesine rağmen hastalığın patogenezinde sistemik dolaşımda bulunan bir faktörün rol oynadığı düşünülmektedir [24]. Nefrotik sendrom vakaları yaklaşık %33'ünden primer FSGS nedenlidir [25]. Amerika Birleşik Devletleri'nde, SDBY'nin %4'ni oluşturmasının yanında nefrotik sendrom vakalarının en çok görülen nedenidir [26]. 20-25 yaş arası erkeklerde daha sık görülen FSGS hastalığı birincil, ikincil ya da genetik olarak sınıflandırılabilir [27].

Patogenezi

Primer FSGS de patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte bütün vakalarda primer glomerül lezyonu olarak etkilenen glomerül segmentinde visseral epitelyal zedelenme (ayrılma veya düzleşme) görülür. Primer FSGS'nin patogenezinin dolaşım faktörünün podosit üzerindeki toksik etkisi sorumludur. Bu dolaşım faktörlerinin varlığı, 1. Dolaşım faktörlerinin anneden çocuğa geçmesi nedeniyle çocukta geçici neonatal proteinüri olması, 2. Renal transplantasyon sonrasında gelişen nüks 3. Nakil sonrası nüks olan hastalarda plazmaferezle proteinürinin azaltılması ve 4. Histolojik değişikliklerin veya proteinürinin transplante edilen böbreğin yeniden SDBY gelişen hastalara reimplante edilmesiyle düzelmesi gibi bulgularıyla desteklenmektedir. IL-6 ailesinden kardiotrofin benzeri sitokin faktörü 1 (CLCF1), çeşitli mikroRNA molekülleri ya da Podositlerde artmış sinyal molekülü soluble ürokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptör (suPAR) dolaşım faktörlerinden bazılarıdır. FSGS'nin monogenik tipleri podositlerde yapısal genlerde değişikliklerle alakalı olup, bir kısmı hastalığın erken oluşmasına sebep olur. Afrika kökenli primer FSGS ve HIV ilişkili nefropatili bireylerde podositlerde eksprese edilen Apolipoprotein L-1 (APOL1) risk alellerinin prevalansı yüksek olması potansiyel podosit etkilerinin sebeplerindendir [28].

Sekonder FSGS, glomerül bazal membranı ilgilendiren başka glomerüler hastalıklardan, glomerül hipertrofisi ya da hiperfiltasyona adaptif bir yanıttan veya podositlerin toksik hasarlanmasından (ilaca ya da viral enfeksiyonlara sekonder) olabilir [29].

Hastalığın histolojik varyantlarının patolojik yorumları netleştirmek amacıyla 2000 yılında FSGS lezyonuyla spesifik olarak ilgilenen uluslararası böbrek patoloğları paneli Columbia Üniversitesi, New York'ta toplandı. 2014 yılında FSGS'nin Columbia Sınıflandırması yayınlanarak FSGS'yi tip, kollapsing, hücresel, perihiler ve başka türlü sınıflandırılmayan (NOS) morfolojik alt birimlerine ayırdı [30].

Tip Varyant

Proksimal tübülün orijinine yakın glomerülün uç kısmında oluşan epitel hücre hasarı ile köpüksü hücre birikimidir. İmmü floresan mikroskopi incelemesinde sklerotik lezyonun yanında mezangiumda IgM veya C3 için pozitif boyama görülebilir. Diğer FSGS varyantlarına karşın tip lezyonunda nefrotik sendrom kliniği daha sık görülür ve tip varyantı glukokortikoid tedavisine daha yanlıdır [22].

Kollapsing Varyant

Hastalık en az 1 glomerülde kollaps ve üzerini örten podosit hipertrofisi veya hiperplazisi ile tanımlanmakta olup bunlara sekonder diğer varyantlara benzeyen lezyonlar da görülmektedir. Sonuç olarak tek bir kollabe glomerül bulunması diğer varyantları ekarte ettirir. Kollapsing glomerülopati çoğunlukla global olmakla beraber bu bulgulara çoğunlukla hiyalin protein reabsorpsiyonu sebebiyle hipertrofiye uğramış tübüler epitelyal hücreler veya mikrokistlerin görüldüğü tübülointerstisyel hasarlar eşlik eder. Çoğunlukla ayaksı çıkıntıların diffüz kaybı görülür. Birçok olgunun temelini idiyopatik veya HIV enfeksiyonuna sekonder olduğu görülmektedir. Bunlara ek olarak hastalık siyahi bireylerde daha sık görülmektedir [31].

Hücresel Varyant

Glomerülü tıkayan segmental endokapiller hiperselüleritesi bulunan en az bir glomerülün bulunması ile tanınır. Diğer glomerüllerde ise FSGS NOS ile uyumlu bulgular görülebilir. Elektron mikroskop incelemesinde yaygın podosit ayaksı çıkıntıların silinmesi tipik bulgularındandır. Kollapsing ve tip varyantları

histolojik olarak ekarte edildikten sonra hücresel varyant tanısı koyulur [22].

Perihilar Varyant

Glomerüler vasküler kutupta segmental hiyalinoze (hiyalin birikimine) ek olarak skleroz lezyonları segmental lezyonlu glomerüllerin yarısından fazlasında görülür. Hiyalinozun komşu afferent arteriole kadar uzanabilmesine karşın visseral epitel hücre hiperplazisi nadir görülmektedir. Podosit kaybı belirgin olmasının yanında bowman kapsülüne yapışıklıklarla alakalı da olabilmektedir. Primer perihilar FSGS'nin belirli patolojik tanımları olmasına karşın tipik olarak perihilar özellikleri olan ikincil adaptif FSGS'de; podositler hafif ve fokal silinmişken, glomerüller çoğunlukla genişlemiştir. Glomerülomegali ile birlikte görülen perihilar varyant biyopsilerinde çoğunlukla; vücut geliştirme, obezite, soliter böbrek, oligomeganefroni ya da sistemik hipertansiyona ikincil adaptif FSGS gösterilmiştir [32].

NOS Varyant

Diğer 4 varyant özelliklerini karşılamayan vakalar FSGS NOS olarak betimlenir. Varyantın tanımlayıcı lezyonu, ekstrasellüler matriks tarafından glomerül kapillerin segmental obliterasyonu olarak kabul edilebilir. Endokapiller köpüksü hücreler, hiyalinoz, kapsüler adezyon veya parietal hücrelerin sklerotik lezyonlarla kaplanması diğer varyantlarla ortak bulgulardır. Değişken olmakla beraber ayaksız çıkıntıların silinmesi genellikle diffüzdür. Diğerlerine karşın NOS varyantında tubulointerstisyel skar derecesinin çoğunlukla daha kötü olmadığı saptanmıştır, bu durum NOS'un yalnızca diğer varyantların ileri bir aşaması olmadığını belirtmektedir. Birçok yetişkin ya da pediatrik primer FSGS vakasında NOS en yaygın varyant olarak görülmektedir. NOS varyantının genellikle ilk tanı anında belirlenmesine karşın; yapılan tekrar biyopsiler, diğer varyantların zamanla NOS'a dönüşebileceğini de kanıtlamıştır [32].

Tanı ve Klinik Bulgular

Nefrotik sendrom kliniği ve FSGS lezyonu olmasına rağmen ilaçlar, enfeksiyonlar, virüsler, genetik gibi sekonder FSGS için tanımlanabilir risk

faktörleri olmayan hastalar çoğunlukla primer FSGS'dir. Elektron mikroskopunda böbrek biyosisinde yaygın (≥ 80) ayaksı çıkıntıların silinmesi varsa hastada primer FSGS ön planda düşünülmelidir. Bunlara ek olarak, primer FSGS glukokortikoidler ya da bir kalsinörin inhibitörü (KNI) ile başlangıç immüsupresif tedaviye iyi yanıtlıyken genetik FSGS değildir. Bu hastalarda şartlar uygunsa FSGS'nin monogenik formlarını belirlemek için genetik test önerilir. Elektron mikroskopunda böbrek biyopsisinde segmental (< 80) ayaksı çıkıntıların silinmesi görülüyorsa hastada FSGS'nin genetik ya da sekonder nedenleri ön planda düşünülmelidir. Tanımlanabilir risk faktörleri ilaçlar, obezite, virüsler, reflü nefropatisi ya da azalmış böbrek kütlesi olanlarda sekonder FSGS tanısı düşünülebilir, ayrıca bu gruptaki hastalarda FSGS için genetik test yapılması önerilmemektedir. Sekonder FSGS için tanımlanabilir risk faktörü olmayanlarda ise şartlar uygunsa FSGS'nin monogenik formlarını tanımlamak amacıyla genetik test önerilir. Nefrotik sendrom kliniği olmamasına rağmen FSGS lezyonu olan hastalarda, ön planda sekonder ya da genetik nedenlere bağlı FSGS düşünülmelidir. Böbrek biyopsisinde elektron mikroskobu incelemesinde segmental (< 80) ayaksı çıkıntıların silinmesi görünüyorsa sekonder FSGS, genetik FSGS ya da nedeni bilinmeyen FSGS' den şüphelenilmelidir. Tanımlanabilir risk faktörleri (örn. ilaçlar, reflü nefropatisi, virüsler, obezite), olan hastalarda sekonder FSGS tanısı ön planda düşünülmelidir. Buna karşın sekonder FSGS için tanımlanabilir risk faktörü olmayan da ise monogenik FSGS formlarını taramak için genetik testler yapılmalıdır

Tedavi

Genetik ya da sekonder FSGS'li hastalarda tedavide; kan basıncı kontrolü, diyetle tuz kısıtlaması, ACEi /ARB ile renin-anjiyotensin sistemi (RAS) blokajı ve ek olarak fazla kilo-obezite şikâyeti olanlarda kilo kaybı önerilir. Bunlara karşın etiolojide bir ilaç ya da enfeksiyon varsa tedavi altta yatan nedene yöneliktir, mümkünse enfeksiyon tedavi edilmeli ya da ilaç kesmelidir [22].

Primer FSGS'de birinci basamak immüsupresif tedavide yüksek doz oral glukokortikoidler tercih edilir örn; prednizolon ile yüksek doz glukokortikoid tedavisi gibi. Tedavi günlük tek doz (1mg/kg maks:80 mg) ya da gün aşırı

2mg/kg dozunda (maks:120 mg) şeklindedir. Yüksek doz glukokortikoid tedavisine en az 4 hafta ve tam remisyon sağlanana kadar ya da maksimum 16 hafta boyunca (hangisi önce gerçekleşirse) devam edilir. Remisyona girmesi olası hastalarda 16 haftadan önce proteinüride belli bir oranda azalma görülür. Proteinürinin aynı seviyelerde devam ettiği ya da buna ek olarak steroid yan etkilerinin de ortaya çıktığı hastalarda 16 hafta boyunca yüksek doz glukokortikoid tedavisine devam edilmemelidir. Eğer tam remisyon erken saptanırsa yüksek doz glukokortikoid tedavisine 2 hafta daha devam edilmeli, glukokortikoid tedavisi daha fazla uzatılmamalıdır. Prednizon her 1-2 haftada bir 5 mg dozunda azaltarak tedavi 6 aya tamamlanır. Yüksek doz glukokortikoid tedavisiyle 8-12 hafta içerisinde kısmi remisyon (24 saatlik idrar tahlilinde proteinüri 0,3-3,5 g/gün olması ya da proteinürinin başlangıç seviyesine göre $\geq$ %50 azalması ya da $<3,5$ g/gün olması) sağlanırsa proteinürinin daha da azalması ya da tam remisyon sağlanıp sağlanamayacağından emin olmak için tedaviye 16 haftaya kadar devam edilmelidir. Daha sonrasında her 1-2 haftada prednizonu 5 mg dozunda azaltarak toplam 6 aya tamamlanmalıdır. Hastanın steroid-direnci kanıtlanırsa ya da hastada ciddi toksisite gelişirse steroidler tolere ettiği ölçüde hızlıca azaltılmalı, ek olarak KNİ gibi alternatif bir immünsupresyon tedavisi tercih edilmelidir [33].

Primer FSGS tedavisinde KNİ başlangıç dozu takrolimus için 0,05-0,1 mg/kg/gün iki eşit bölünmüş doz, siklosporin için 3-5 mg/kg/gün iki eşit bölünmüş doz şeklindedir. Terapötik etkiyi en yüksek etkinlikte sağlamak ve nefrotoksisiteyi en aza indirmek için hedef seviyeleri ölçülebilir. (Takrolimus hedef kan ilaç düzeyi: 5-10 ng/mL, siklosporin hedef kan ilaç düzeyi: 100-175 ng/mL,). Takrolimus ya da siklosporin alan hastayı KNİ dirençli kabul etmeden önce hedef kan ilaç düzeyini sağlayan dozlarda en az 6 ay boyunca tedavi verilmelidir. Kısmi ya da tam remisyon sağlanan hastalarda, relapsları azaltmak için takrolimus ya da siklosporin tedavisine en az 12 ay devam edilmelidir. Daha sonrasında ise takrolimus ya da siklosporinin dozu yavaş yavaş, tolere edilebilecek şekilde 6-12 ay süresince azaltılmalıdır. Steroide dirençli primer FSGS'si olan hastalarda tek başına glukokortikoid tedavisi ya da tedavi etmemek yerine takrolimus ya da siklosporinin $\geq$ 6 ay süresince verilmesi önerilir. Bu aşamada KNİ başlangıç dozu,

KNİ etkinliğini belirlemek için tedavi süresi ve total KNİ tedavi süresi yukarıda anlatıldığı şeklindedir. Dişeti hipertrofisi ya da tahmini GFH 30 mL/dk/1,73 m² altına düşmesi gibi yan etkiler oratya çıkarsa takrolimus ya da siklosporin tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir. KNİ'lere dirençli veya intoleransı olan yetişkinlerde ya da steroide dirençli primer FSGS'si olanlarda, yeniden biyopsi, alternatif tedavi (mikofenolat mofetil ve yüksek doz deksametazon, rituksimab ve ACTH) ya da bir klinik araştırmaya kaydolma düşünülmelidir [33].

2.5.1.4. Minimal Değişiklik Hastalığı

Genel Bilgiler

Çocuklarda %90 nefrotik sendromun nedeni minimal değişiklik hastalığı (MDH) olmasına karşın erişkinlerde bu oran %10-15' dir. Erişkinlerde idiyopatik nefrotik sendromun, membranöz GN ve FSGS'den sonra üçüncü sıradaki nedenidir [34]. MDH vakalarının çoğu primer yani idiyopatik olmasına karşın interferon, NSAİİ, lityum gibi bazı ilaçlar, alerji, Hodgkin lenfoma gibi bazı maligniteler, diğer glomerüler hastalıklar (IgA nefropatisi gibi), enfeksiyonlar veya başta otoimmün hastalıklar olmak üzere diğer hastalıklarla da beraber görülebilir [35].

Elektron mikroskop incelemesinde epitelyal ayaksı çıkıntılarda füzyon görülmesine karşın ışık mikroskop incelemesinde anormallik olmadığı görülür. Hastada klinik bulgular tipikse ya da hasta oral glukokortikoid tedavisine yanıtlıysa sıklıkla renal biyopsi önerilmez [35].

Patogenezi

Işık mikroskop incelemesinde MDH'nin histopatolojik görünümü tamamen normal olmasına karşın elektron mikroskop incelemesinde visseral epitelyal hücresi ayaksı çıkıntılarının kaybı görülür. Bu elektron mikroskopisinde MDH'de görülen tek anormalliktir. Bunlara ek olarak slit diyafram zarının bileşenlerinden biri olan nefrinin MDH'li hastalarda azaldığı tespit edilmiştir. İmmünfloresan incelemesinde, MDH'de immünoglobülin ya da kompleman birikimi gözlenmemesine karşın bazı araştırmacılar tarafından immünoglobülin M (IgM) boyaması ve mezangial proliferasyon tanımlanmıştır [36].

Primer MDH’de altta yatan sebep tam olarak bilinmemekle birlikte, yapılan çalışmalar T hücre işlev bozukluğunun glomerülde geçirgenlik faktörü sentezlenmesine neden olduğunu göstermektedir. Bu dolaşım faktörü, glomerüler kapiller duvarı doğrudan etkileyerek ayaksı çıkıntıların silinmesine ve proteinüriye sebep olmaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalar incelendiğinde geçirgenlik faktörlerinden birinin de T helper-2 hücrelerinden salınan sitokinlerden IL-13 olduğu görülür. CD20+ B hücre popülasyonunu tüketen kimerik monoklonal antikoru rituksimab ile yapılan çalışmaların sonucunda, glomerüler geçirgenlik faktörünün B hücreler tarafından düzenlenen veya stimüle edilen yollar aracılığıyla B ya da T hücreler tarafından üretilebileceğini düşündürmektedir. MDH’nin rituksimabla tedavisindeki bu sonuçlar, hastalığın patogeneğinde T hücrelerin yanında B hücrelerin de etkili olduğunu göstermektedir. Rituksimabın glukokortikoide yanıtı MDH’de etkili olup glukokortikoid dirençli hastalıkta etkili olmaması glukokortikoid duyarlılık ve direncinin farklı patolojik yolların göstergesi olduğunu göstermektedir [36].

Hastaların bir alt grubunda ise slit diyaframın bileşenlerinden biri olan nefrini hedef alan otoantikörlerin hastalık patogeneğine katkısı olduğu düşünülmektedir [36].

Tanı ve Klinik Bulgular

1-12 yaş aralığında glukokortikoid tedavisine yanıtızsızlık durumu haricinde renal biyopsi gerekmemesine karşın erişkinlerde başlangıçta böbrek biyopsisi yapılması önerilir. MDH’yi diğer nefrotik sendrom formlarından ayırt etmek için kullanılabilecek spesifik laboratuvar bulguları bulunmamaktadır [37].

Hastalığın kliniğinde genellikle ani başlayan nefrotik sendrom bulguları ve ödem görülür. Protein kaybı genellikle selektif proteinüri olup albümin gibi daha küçük serum proteinlere sınırlıdır. Bunlara ek olarak özellikle çocuklarda asit ve plevral efüzyon görülme sıklığı yüksektir. Aşırı ödeme ikincil etkilenen cilt bölgesinde enfeksiyona yatkınlık ve ülserasyon gelişme riski de artar. Bunlara ek olarak barsaklarda ödem, ciddi albümin kaybı ve diyareye sebep olabilir. Çocuk hastalarda hepatomegali sıktır ve ağırlı olabilir. Hipertansiyon erişkin hastalarda

%30 görülmesine karşın çocuk hastalarda %14-21 oranlarında görülmektedir [38].

Olguların büyük bir kısmında MDH primer ya da idiyopatiktir, çoğunlukla tetikleyici bir neden bulunmaz, fakat bazen proteinüri ve ödem gelişiminden önce arı sokmasına bağlı alerjik reaksiyon, üst solunum yolu enfeksiyonu ya da NSAİİ gibi bir ilaç kullanımı görülebilir. Yaşlı ve uzun süreli NSAİİ kullanan kadınlarda çoğunlukla nefrotik düzeyde proteinüri ve buna ek olarak ABH tablosu görülebilir. Bu hastalarda ilaç kesildikten sonra çoğunlukla tam remisyona gözlenir. Altın, ampicilin, penisilamin ya da cıva maruziyeti de MDH'ye sebebiyet verebilir. Yapılan çalışmalarda MDH ile ilişkilendirilmiş bazı hastalıklar olduğu da görülmüştür örn; Hodgkin hastalığı [39].

MDH çoğunlukla sistemik bir enfeksiyonu ya da bir üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben ani başlangıçlı olarak, yaklaşık bir hafta içinde, nefrotik sendromun belirti veya bulgularıyla ortaya çıkar. Erişkin MDH'de mikroskopik hematüri yaygın görülür. Serum kreatinin değeri çocuklarda da erişkinlerde de ilk başvuru anında orta derecede yüksek (%30-40) görülebilir. Akut böbrek hasarı ise esasen erişkinlerde tanımlanan nadir görülen bir komplikasyondur. Tanımlanan kapsüllü mikroorganizmalarla enfeksiyon riskinde özellikle çocuk hastalarda daha belirgin olmak üzere artış görülür. Tüm bunlara ek olarak tromboemboli riskinde de artış söz konusudur [36].

Tedavi

MDH'li çocuk hastaların %30'u spontan remisyona girmesine karşın, günümüzde tüm çocuk hastalara steroid tedavisi önerilmektedir. Tek bir kür sonrasında remisyona giren hastalara steroid yanıtı, steroid doz azaltılması sonrası relaps görülen hastalara steroid bağımlı, doz azaltılması sonrası 6 ay içinde 2 ya da daha fazla relaps gösteren hastalara sık relaps gösteren, steroid tedavisine yanıt vermeyen hastalara ise steroid dirençli hastalar denilmektedir. Çocuk hastalara karşın erişkin hastalarda glukokortikoidlerle monoterapi ile %80-95 tam remisyona sağlamaktadır. MDH 'li olguların %50'sinde 4 hafta içinde yanıt alınsa bile, geri kalanlarda yanıt 21 haftaya kadar uzayabilir. Glukokortikoid tedavisi olarak oral prednizon 1 mg/kg dozundan (maksimum doz 80 mg/gün) başlanır [40]. Relapslar

yetişkin hastalarda daha nadir görülmesine karşın tedaviye daha dirençlidir. Glukokortikoid tedavisini tolere edemeyen veya glukokortikoid tedavisi kontrendike olan hastalarda, düşük doz GK'le KNİ ya da MMF alternatif tedavi seçeneği olarak tercih edilebilir [40].

2.5.1.5. IgA Nefropatisi

Genel Bilgiler ve Patogenezi

Dünyada en çok görülen glomerülonefrit IgA nefropatisidir [41]. Hastalık patogenezi multi-hit bir süreç olup çevresel ya da genetik faktörlerin etkisiyle oluşmaktadır. IgA nefropatili vakalardaki ana patogenez; galaktozdan yetersiz IgA1, menteşe bölgesi o-glikanlarına yönelik bir IgG tipi otoantikor ve C3'ten oluşan, dolaşımda veya glomerüllerdeki immün komplekslerdir. Hatalı glikozillenmiş IgA1 kalıtsal bir özelliktir [42]. Bu immün kompleksler nefritojenik olup direkt olarak glomerüler infiltrasyon veya mezangial proliferasyona sebep olur. Ek olarak sistemik ve lokal renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) ya da kompleman aktivasyonu da glomerüloskleroz ve tübülointerstisyel fibroze neden olmaktadır. Bu duruma ikincil olarak da renal fonksiyon kaybı gelişmektedir [41]. Tütün kullanımı veya HT, ön planda mikrovasküler hasar aracılığıyla hastalık ilerlemesine neden olmaktadır [43]. Obezite kaynaklı maladaptif hiperfiltrasyon hasarı ve glomerülomegali de hastalığın immün aracılı olmayan ilerlemesine katkıda bulunmaktadır [44].

IgAN immünflorasan incelemesinde IgA (özellikle de IgA1) baskın immün depozitlerin glomerülde varlığı izlenmektedir. Işık Mikroskopi incelemesinde ise görünüm, normale yakın morfolojiden selüler kresentlerin eşlik ettiği ciddi proliferatif glomerülonefrite ya da primer FSGS'ye benzer bir histolojiye kadar değişebilir. IgAN'da glomerüler histolojinin yüksek değişkenlik göstermesi, patologların kesin tanımlama yapmalarını ya da gözlemciler-arası farkın minimize edilmesini zorlaştırmaktadır. Sonuçların yenilenebilirliğini kolaylaştırmak için yapılan sınıflamalardan en önemlisi Oxford sınıflandırmasıdır [45].

2009 yılında yayınlanan IgAN'nin Oxford Sınıflandırması, klinik özelliklerden

bağımsız olarak SDBH'ye ilerleme riskini belirlemeye yardımcı dört histolojik özellik tanımladı. Bu özellikler sırası ile; mezangiyal hiperselülarite (M), endokapiller hiperselülarite (E), kapiler tutamın segmental sklerozu (S) ve tübüler atrofi/interstisyel fibrozis (T) olarak belirlendi. MEST skorunun; risk, son evre böbrek hastalığı ya da böbrek fonksiyonunda %50 düşüş için gereken süreyi tahmin etmede kullanılabileceği düşünülmüştür. Skor, kresent oluşumunun (C) renal prognoz üzerindeki etkisini hesaba katmak için MEST-C skoru olarak revize edildi. Patologun, klinisyene hasta risk sınıflandırmasında ve tedavide rehberlik etmesi için MEST-C skorunu oluşturan tüm özelliklerin varlığını ya da yokluğunu düzgün bir şekilde belirtmesi önemlidir [46].

Tanı ve Klinik Bulgular

IgA nefropatisi kliniği çok değişken şekillerde ortaya çıkabilir. Asemptomatik mikroskopik hematüriden hızlı ilerleyen glomerülonefrite (RPGN) kadar geniş bir aralığa sahiptir. Bununla beraber sıklıkla gözlenen iki klinik tablo asemptomatik hematüri ya da progresif böbrek hastalığıdır. Bunun dışında rekürren makroskopik hematüri, sinfaranjitik makroskopik hematüri ya da nefrotik sendrom daha nadir görülen klinik tablolarıdır [41, 47].

Bir ya da daha sık gros hematüri durumunda özellikle de bir üst solunum yolu enfeksiyonu ile beraberse, proteinüri ile ya da proteinüri olmaksızın kalıcı mikroskopik hematüri veya yavaş ilerleyen böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda IgAN akla getirilmelidir. IgAN tanısı için ise böbrek biyopsisi yapılmalıdır [48].

Tedavi

IgA nefropatisi tedavisinde ana başlangıç tedavisi olarak konservatif tedaviler tercih edilmektedir örn; sigara bırakma, RAAS blokajı ya da obezite kontrolü gibi. Tolere edilebilir maksimal konservatif tedaviye rağmen (RAAS blokajı veya HT varsa anti-HT ilaç) 1gr/gün proteinürisi olanlarda, GFR > 50 ml/dk ise altta yatan komorbiditeler ve olası yan etkiler de göz önünde bulundurularak 6 ay süreli steroid tedavisi verilmesi tercih edilebilir. Steroid dışında mikofenolat mofetil ile çelişkili sonuçlar elde edilmiş olup kılavuzlar kullanımını önermemektedir.

Rituksimab'ın proteinüri veya renal fonksiyonlar üzerinde faydası olmadığı için kullanılmamaktadır [41].

Balık yağı ise etkileri konusunda kesin veriler olmayan tedavi yöntemlerinden biridir. Balık yağının eikozapentaenoik asit, omega-3 yağ asitleri veya dokohekzaenoik asitten zengin olup platelet agregasyonu ve buna ek olarak inflamasyonu azaltarak renoprotektif etki edebileceği öne sürülmektedir. Toksisitesi olmaması nedeniyle RAAS blokajı ile optimal medikal tedaviye rağmen 1gr/gün üzeri proteinürisi olan hastalarda yüksek doz (günlük en az 3.3 gram) balık yağı tedaviye eklenebilir [49, 50].

IgA nefropatisi prognozuna bakıldığında hastaların %10-20'si 10 yıl, %25- 40'ı ise 20 yıl içerisinde SDBY'ye ilerleyecektir. Progresyonu belirleyen faktörler arasında HT, proteinürinin 1gr/gün üzeri olması ve kreatinin değerlerinin sürekli 1.25 mg/dl üzerinde olması vardır [51]. Bu nedenle primer IgAN tedavisi gören bütün vakalar tedaviye klinik yanıt açısından yakından izlenmelidir. tGFH ve serum kreatinin, idrar proteini atılımı (spot idrar protein-kreatinin oranı ya da 24 saatlik idrar protein toplama ile) ve her 2-3 ayda bir idrar tahlili görülmelidir. Bazı klinisyenler, immünsupresif tedavi alan hastalarda daha yakın izlem (örn. en az ayda bir) tercih etmektedir [52].

2.5.2 Sekonder Glomerülonefritler

2.5.2.1. Diyabetik Böbrek Hastalığı

Genel Bilgiler

Dünya çapında ve Amerika Birleşik Devletleri'nde son dönem böbrek hastalığının da kronik böbrek hastalığının da en sık nedenlerinden biri diyabettir. Son 20 yıla bakıldığında diyabetik böbrek hastalığının klinik bulgularının dağılımının değişmiş olduğu görülmekle birlikte KBH'si olan diyabetli hastalarda hastalığının klinik bulgularının dağılımı yaklaşık %32 oranında sabit kalmıştır (yaklaşık %25-30). Hastalarda azalmış tGFH prevalansı artmasına karşın kalıcı albuminüri prevalansı azalmaktadır [53].

Patogenezi

Diyabetik nefropatinin başlangıcı ve progresyonundan multifaktöriyel ve karmaşık bir patogeneze sorumludur. Genel olarak diyabetik nefropatinin patogenezi metabolik bozuklukları, hemodinamik anormallikleri ve anjiyotensin II hormon sentezini içeren anormal homeostazın sonucunu içermektedir. İleri glikasyon son ürünü oluşumu, RAS, transforme edici büyüme faktörü- $\beta 1$ 'in (TGF- $\beta 1$) aktivasyonu, protein kinaz C, bağ dokusu büyüme faktörü ya da mitojenle aktive olan protein kinaz veya reaktif oksijen radikalleri diyabetik nefropatinin oluşumu ve progresyonunda sorumlu olan yolaklardandır. Her yol, birden çok faktör ya da diğer yollarla etkileşime girerek hasar oluşumuna neden olur. Mediatorler veya yollar arasında birden çok etkileşim görülmektedir, mesela Nikotinamid adenin fosfat dehidrojenaz (NADPH) oksidazın, TGF- β 'yı arttırmasına karşın; TGF- β NADPH oksidazın aktivasyonu ile reaktif oksijen radikallerini arttırır. Anjiyotensin II oksidatif stres ile yaralanmaya sebebiyet verirken oksidatif stres RAS yoluyla yaralanmaya neden olur. Tüm bu örnekler doğrultusunda diyabetik nefropatinin moleküler insidansının veya kesin patojenik mekanizmasının tam olarak anlaşılmadığı söylenebilir. Her bir mekanizmanın diyabetik nefropatiyi tetiklemedeki etkisi net olarak belli değildir [54].

Tanı

Diyabetik nefropati patolojisinden endotel hasarı, GBM kalınlaşması, endotel veya mezangial genişleme bunlara ek olarak da nodüller, podosit kaybı sorumludur. Ayrıca diyabette klasik olmayan glomerüler lezyonlar ya da tubulointerstisyel hastalık dahil olmak üzere birçok farklı böbrek hastalığı olduğu görülmüştür. Bu sebeple "diyabetik böbrek hastalığı" azalmış tGFH, albuminüri veya her ikisinin varlığını ifade etmek için kullanılır; diyabetli bir kişide belirli bir böbrek hastalığı fenotipini belirtmez. Güncel çalışmalarda, diyabetik böbrek hastalığında albuminüri başlamadan veya gelişmeden önce de tGFH'de azalma ya da KBH'nin ileri evreleri görülmüştür. Bunlara ek olarak yapılan çalışmalarda tanıda ciddi albuminüri olmasına karşın tedavi ile albuminüride ileri derecede iyileşme sağlandığı görülmüştür. Diyabetik böbrek hastalığının en sık klinik anormallikleri kalıcı olarak yükselmiş idrar albumin atılımı veya kalıcı olarak

azalmış tGFH'dir. Erken belirtiler tipik olarak asemptomatik olması nedeniyle bulgular genellikle rutin, periyodik testlerde tespit edilir. Diyabetik böbrek hastalığı klinik bir tanıdır ve tanıyı doğrulamak için nadiren böbrek biyopsisi yapılır. Hastalarda ek başka bir tanıdan örneğin primer nefrotik sendrom gibi şüphelenildiği zaman böbrek biyopsisi yapılır. Diyabetik hastalarda böbrek biyopsisi endikasyonları arasında; normal böbrek fonksiyonu varken nefrotik düzeyde proteinüri saptanması, diyabetik retinopati yokken ya da diyabet öyküsü 5 yıldan azken nefrotik düzeyde proteinüri ya da böbrek yetmezliği saptanması, açıklanamayan mikroskopik hematüri ya da ABH saptanması veya stabil böbrek fonksiyonlarına sahip hastalarda aniden böbrek fonksiyonlarında kötüleşme saptanması görülebilir [55].

Tedavi

Bütün diyabetli hastalardaki genel yaklaşım, diyabetik böbrek hastalığına sahip olan hastalar için de geçerlidir. Hastalara kan basıncı, diyabet regülasyonu ve yaşam tarzı değişikliği önerilmektedir. Diyabetik böbrek veya ciddi şekilde artmış albuminürisi (≥ 300 mg/gün) olan tip 1 ya da tip 2 diyabetli hastalarda ARB ya da ACEİ içeren antihipertansif ile tedavi rejimi önerilmektedir. Anjiyotensin inhibisyonu almasına rağmen ciddi oranda artmış albuminürisi olan tip 2 diyabet hastalarında ise mevcut tedaviye ek olarak bir SGLT2 inhibitörü başlanması da önerilmektedir [55].

2.5.2.2. Pauci-immün Glomerülonefrit

Genel Bilgiler

İmmünofloresans ya da elektron mikroskopuyla çok az veya hiç immün depozitin olmadığı glomerülonefritleri tanımlar. Örn: Renal sınırlı vaskülit ve eozinofilik granümatöz polianjit (EGPA) (Churg Strauss sendromu, alerjik granümatozis ve anjitis), mikroskobik polianjit (MPA) ve granümatöz polianjit (GPA) gibi. Tamamı ANCA ile ilişkili olan bu hastalık grubu, çoğunluklu olarak küçük boyutlu arterleri tutmasının yanında böbrek histolojisi üzerinde de benzer patolojilere sahiptirler [56]. Klasik başlangıç yaşı MPA için 55-75, GPA için 45-

65 ve EGPA için 38-54 arasındadır. Her üç hastalıkta da erkek kadın oranı eşittir [57].

Patogenezi

İmmüno Floresans ya da elektron mikroskopunda çok az ya da hiç immün depozitin olmadığı glomerülo nefritlerin patogenezinin; yüzeylerinde bulunan, sitoplazmik antijenler (mieloperoksidaz ve proteinaz-3) sunan ve sitokin üreten nötrofiller sorumludur. Dolaşımdaki antinötrofil sitoplazmik otoantikorlar (ANCA) bu antijenlere bağlanarak nötrofillerde respiratuar patlamaya bunun sonucunda da vasküler hasara yol açarlar [58]. ANCA; pauci-immün GN tipleri olan mikroskopik polianjit (MPA), granülomatoz polianjit (GPA), eozinofilik granülomatoz polianjit (EGPA, Churg Strauss) ve izole böbrek tutulumlu vaskülit ile ilişkilidir [59]. Miyeloperoksidaz (MPO) ANCA pozitifliği, mikroskopik polianjit ve eozinofilik granülomatoz polianjitte sık görülmesine karşın proteinaz 3 (PR3) ANCA pozitifliği de GPA'da sık görülür [60].

ANCA ya mieloperoksidaz (MPO) ya da proteinaz 3 (PR3) için özgüllüklere sahiptir, neredeyse hiçbir zaman her ikisi için de pozitif olmaz. Renal sınırlı vaskülit olan ANCA pozitif hastaların büyük kısmında ya granülomatoz polianjit (GPA) ya da mikroskopik polianjit (MPA) gibi sistemik semptomlar bulunmaktadır [61]. ANCA negatif, renal sınırlı pauci-immün kresentik GN'si olan hastalar da bu spektrumun bir parçası olarak değerlendirilirler ve bu hastalar da benzer klinik özelliklere, böbrek biyopsi bulgularına ya da prognoza sahip olabilir. Bunun yanında, bir çalışma, ANCA-negatif pauci-immün kresentik glomerülo nefritin alternatif kompleman yolunun anormalliklerinden kaynaklanabileceğini de belirtilmiştir [62].

Tanı, Klinik ve Laboratuvar Bulguları

ANCA ilişkili vaskülitler çoğunlukla ateş, eklem ağrısı, yorgunluk, kilo kaybı, rinosinüzit, nefes darlığı, öksürük, idrar değişiklikleri, nörolojik işlev bozukluğu ya da purpura gibi spesifik olmayan çeşitli semptomlarla başvururlar. Hastalığın başlangıç süreci tahmin edilemediği gibi prodromal semptomlar günler, haftalar

ya da aylar boyunca sürebilir [63].

Mortalitenin en önemli belirteci olan böbrek hastalığı ANCA ilişkili vaskülitte de siktir. ANCA ilişkili vaskülit hastalarında, tGFH <50 mL/dak/1,73 m² olanlarda böbrek yetmezliği riski ya da 5 yılda ölüm riski %50'dir. Hastalığın tipik böbrek tutulum bulguları; günler ya da birkaç ay içinde böbrek fonksiyonunda hızlı bir azalmanın eşlik ettiği subnefrotik düzeyde proteinüri, mikroskobik hematüri veya hipertansiyonun görüldüğü hızlı ilerleyen bir glomerulonefrittir. Böbrek biyopsisinde spesifik olarak bir pauci-immün fokal nekrotizan kresentik glomerulonefrit görülür [64].

Mikroskopik polianjit (MPA) çoğunlukla küçük damarları (kapillerler, venüller ya da arteriyoller) tutan nekrotizan bir vaskülitir. Mikroskopik polianjit (MPA) li bireylerde böbrek tutulumunun yanında yaklaşık %50 oranında da pulmoner tutulum da görülür. Pulmoner tutulum geçici alveolar infiltrasyondan şiddetli pulmoner kanamaya kadar çok çeşitli bulgularla karşımıza çıkabilir. MPA lı hastaların yaklaşık %30'unda nörolojik tutulum vardır (örn periferik nöropati). Hastaların bazılarında ise purpura şeklinde cilt tutulumu görülür, bu lezyonlardan alınan cilt biyopsisi lökositoklastik vaskülit ile uyumludur. Granümatöz polianjit (GPA) çoğunlukla üst veya alt solunum yollarının tutulduğu nekrotizan granümatöz bir vaskülitir. Granümatöz polianjitli (GPA) hastaların yaklaşık %90'ında üst solunum yolu ve akciğer tutulmaktadır. Granümatöz polianjitin semptomları baş-boyun bölgesinde başlar ve paranasal sinüsler, nazal septum, oküler alan, oral mukoza, gırtlak, dış- orta- iç kulağa kadar geniş bir tutulum spektrumu tutabilir. Alt solunum yolunu tutan GPA'lı hastalarda pulmoner kanama en ciddi komplikasyonlardandır ve tedaviye rağmen yüksek mortalite insidansı ile ilişkilidir. GPA'lı hastaların %10-50'sinde periferik nöropati ya da purpura şeklinde cilt tutulumu görülmektedir [65]. Böbrek tutulumu GPA ve MPA gibi GPA' da da siktir.

Eozinofilik granümatöz polianjit (EGPA, Churg Strauss) kronik rinosinüzit, belirgin periferik kan eozinofilisi ve astım ile karakterize multisistemik bir hastalıktır [66]. Eozinofilik granümatöz polianjit hastalarının %90'ından fazlasında astım bulunmaktadır. EGPA'lı hastaların yaklaşık %48'inde de sinüzit,

rinit veya polipozis dahil kulak, burun, boğaz tutulumu olduğu görülmüştür. Buna karşın EGPA'lı hastalarda böbrek tutulumunun sıklığı değişiklik göstermektedir örn: EGPA'lı 383 hastadan oluşan bir çalışmada, hastaların %22'sinde böbrek tutulumu olduğu görülmüştür [67]. Eozinofilik granülomatoz polianjit hastaların %75'inde periferik nöropati görülmekle birlikte çoğunlukla mononöritis multiplaks şeklindedir. EGPA hastalarının yaklaşık %50'sinde deri tutulumu görülür; deri tutulumu subkutan nodüller, palpabl purpura, maküler ya da papüler eritematöz döküntüler şeklindedir [68]. EGPA'lı hastalarda ciddi belirtilerden biri olan kardiyak tutulum ölümlerin yaklaşık %50'sinden sorumludur. Kardiyak tutulumu olan EGPA'lı hastalar asemptomatik olabileceği gibi dirençli dispne, kardiyak ritim anormallikleri ya da kalp yetmezliği kliniği ile de başvurabilir [69].

Tedavi

MPA veya GPA'da böbrek biyopsi bulgularının şiddeti hastanın kliniğiyle paralellik göstermektedir. Böbrek biyopsisinde hafif fokal segmental glomerulonefrit görülen hastalarda asemptomatik hematüri ya da normal veya normale yakın böbrek fonksiyonu görülürken, biyopsilerinde nekrotizan ve kresentik GN görülen hastaların büyük bir kısmında ABH kliniği görülür [56]. Aktif GPA ya da MPA'sı olan neredeyse bütün hastalara immünsupresif tedavi önerilmektedir. Hastalar öncelikli olarak yaşamı tehdit eden hastalık ya da organ açısından değerlendirilir. Aktif GN'si olan hastalar yaşamı tehdit eden hastalık grubunda kabul edilir ve bu hastalarda indüksiyon tedavisinde ritüksimab ya da siklofosfamid ile kombinasyon glukokortikoid tedavisi önerilmektedir. İndüksiyon immünsupresif tedaviden sonra remisyonda kabul edilen hastaların büyük bir kısmında, remisyonun idamesi için ritüksimab tedavisini önerilir. Buna karşın hastaya özgü diğer faktörlere göre metotreksat, azatioprin, ya da mikofenolat gibi alternatif seçenekler de tercih edilebilir. Yeni tanı konulmuş MPA ya da GPA'lı hastalarda idame tedavisi çoğunlukla stabil remisyon sağlandıktan sonra 12-24 ay süreyle verilir [70].

EGPA'lı hastalarda başlangıç tedavisi hastalığın ciddiyetine göre belirlenir bu nedenle hastalığın şiddetli EGPA mı yoksa hafif EPGA mı olduğu belirlenmelidir. Şiddetli EGPA organ ya da yaşamı tehdit eden hastalık olarak tanımlanır örn aktif

glomerülonefrit gibi. Remisyon indüksiyonu için glukokortikoidlerle kombine ritüksimab ya da siklofosfamid rejimi önerilmektedir. Glukokortikoidler için tipik başlangıç dozu 0,5-1 mg/kg (maks 80 mg) prednizon eşdeğeridir. Şiddetli EGPA ya ek olarak kardiyak ya da merkezi sinir sistemi tutulumu olan hastalarda öncelikli tedavi seçeneği olarak siklofosfamid önerilmektedir. Ritüksimab ise gonadal toksisite açısından yüksek risk altında olan veya daha önce siklofosfamid tedavisi almış hastalar için ilk tercih edilen tedavidir. İndüksiyon için siklofosfamid alanlarda metotreksat, azatioprin ya da MMF ile idame tedavisi önerilmektedir. İndüksiyon için ritüksimab alan hastalarda ise idame tedavisi için her 4-6 ayda bir ritüksimab dozunu tekrarlamak önerilmektedir. İdame immünsupresif tedaviye 12-18 ay boyunca devam edilir [71].

2.5.2.3 Anti Glomerüler Bazal Membran Hastalığı Anti-GBM hastalığı (Goodpasture sendromu)

Genel Bilgiler ve Patogenezi

Nadir görülen bir küçük damar vaskülitisi olan GBM, böbreklerin ve akciğerlerin kapiller yataklarının bazal membranlarındaki otoantijeni hedef alan otoantikörlerin neden olduğu otoimmün bir hastalıktır [72]. Anti-GBM antikörleri için ana hedef alveollerde yüksek oranda görülen tip IV kollajenin alfa-3 zincirinin NC1 alanı ve GBM'dir. Anti-GBM hastalığı çoğunlukla idiyopatikdir buna karşın hastanın önceki böbrek ya da akciğer hasarı-hastalıkları, doğuştan veya edinilmiş bağışıklık bozuklukları anti-GBM hastalığına yatkınlık yarattığı düşünülmektedir. Nadiren ailesel anti-GBM hastalığı vakaları bildirilmiştir ve HLA-DR15, HLA-DR4 olan hastalarda artmış risk görülmesine karşın; HLA-DR1, HLA-DR7 olanlarda daha az risk görülmüş [73].

Hastalığın patolojik sürecinde IM'deki kresentik GN görülürken, İF incelemesinde GBM'de lineer çizgisel IgG birikimi saptanır. Tanıda yardımcı testlerden biri de radyoimmün test veya ELISA yöntemleri ile kanda ölçülebilen anti GBM antikörünün tespiti. Ölçümlerin özgüllüğü %90-100 duyarlılığı ise

%94-100'dür [74].

Tanı, Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Hastalar klinik olarak genellikle nefritik sendrom tablosunda gelir. Bunlara ek olarak ateş yüksekliği, halsizlik ve eklem bulguları gibi sistemik bulgular da görülebilir. Akciğer tutulumu olması halinde Goodpasture hastalığı şeklinde adlandırılır [75]. Hastalığın patogenezinin sorumlu otoantikorlar alveoler bazal membrana karşı da gelişmiştir. Akciğer tutulumu olan hastalar genellikle kanlı balgam, nefes darlığı, öksürük gibi semptomlarla başvurur ve yapılan tetkiklerde akciğer grafisinde tutulum ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesindeki (DLCO) artış görülür [76]. Hastalık genellikle iki formda karşımıza çıkar örneğin yirmili yaşlardaki genç erkeklerde akciğer ve böbrek tutulumunun birlikteliği fazla iken, altmışlı yaşlarda kadın hastalarda tek başına böbrek tutulumu daha yüksektir [77].

Tanıda böbrek biyopsisi yapılmalıdır. Bu grup hastaların yaklaşık %30'unda ANCA pozitifliği de mevcuttur. Hem ANCA hem de anti-GBM pozitif olan hastalarda (kresantik GN) progresin kötü olduğu veya ciddi böbrek yetmezliği ile başvuran hastalarda böbrek hasarının düzelme ihtimalinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Hızlı ilerleyen GN hastalarında idrar tahlilinde proteinüri, lökositüri ve hematuri görülebilir. İdrar sedimentinde eritrosit silendiri görülmesi GN için patognomiktir [78].

Tedavi

Tedavinin başlangıcında diyaliz gerektirecek kadar böbrek fonksiyon bozukluğu bulunuyorsa mevcut böbrek fonksiyonunun iyileşmesi nadirdir. Başvuru esnasında diyaliz ile tedavi edilen, yeterli böbrek biyopsisinde %100 kresantik ya da >%50 global sklerozu olan anti-GBM hastaları için plazmaferez ve immünsupresif tedavi önerilmektedir. Bağışıklık baskılayıcı ilaçlar yeni antikor oluşumunu engellerken plazmaferez de mevcut anti GBM antikorlarını temizler. Hastalığın hızlı ilerleyici özelliği, tedavide geç kalınması durumunda ortaya çıkabilecek kalıcı böbrek hasarı ya da ölüm riski nedeniyle, tanı doğrulanmasa bile güçlü klinik şüphe durumunda vakit kaybetmeden immünsupresif tedavi ile

plazmafereze başlanması önerilmiştir. İmmüsupresif tedavideyse ilk tercih olarak glukokortikoidlere ve siklofosfamid kombinasyonu önerilmektedir. Siklofosfamid tedavisini reddeden ya da ciddi yan etki nedeniyle siklofosfamid tedavisi kesilmesi gereken hastalarda alternatif ajan rituksimab ya da MMF tercih edilebilir. İki ardışık kontrolde saptanamayana kadar ilk altı hafta boyunca haftalık olarak anti-GBM antikor seviyeleri izlenmelidir. Sonrasında ise dört hafta boyunca iki haftada bir izlenmeli ve eğer kalıcı olarak tespit edilemezlerse seviyeleri altı ay boyunca ayda bir izlenmelidir. Ek olarak, nüks durumu nadir olmasına karşın hastada nüksü düşündüren klinik belirtiler mevcutsa antikor seviyeleri kontrol edilir. 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 [79-81].

2.5.2.4. Renal Amiloidoz

Genel Bilgiler, Patogenezi ve Tanı

Nadir görülen hastalıklardan biri olan amiloidoz, beta-tabaka formasyonundaki çözünemeyen proteinlerin hücre dışı alanda birikmesiyle oluşur. Amiloidozda birbirinden farklı yanlış katlanmış protein görülebilir ama ortak sonuç bu fibrillerin hücre dışı alanda birikimi ve organ disfonksiyonuna neden olmasıdır. Amiloidozun en sık alt tipleri AL (plazma hücre diskrazilerine bağlı) ve AA (kronik inflamatuvar süreçlere bağlı) 'dır. Böbrek AL ve AA tipi amiloidozlarda tutulumun en sık olduğu organlardan biridir. Amiloidoz tanısında altın standart tanı yöntemi amiloid birikiminin Kongo kırmızısı boyamasının ardından polarize ışık mikroskobunda yeşil çift kırılma izlenmesin gösterilmesidir. Biriken amiloid fibrilinin tipinin belirlenmesi ise seçilecek tedavinin belirlenmesinde önemlidir. Işık mikroskobunda PAS boyama yapıldığında amiloid fibrilleri interstisyel, glomerüler ya da vasküler alanda aselüler boyanma özellikleriyle dikkat çekerler. Mezengiumda fazla birikim ile giden amiloidoz tutulumu diyabetik nefropati lezyonlarında izlenen nodüllere benzer nodüller oluşturabilir. İnterstisyumda amiloid birikimi ise fibrozis benzeri görünüme sebep olabilir. İmmünofloresans boyama, AL tipi amiloidozun lambda ve kappa zincirlerini boyamada kullanılır.

İmmünfloresansın duyarlılığı düşük olup ileri tetkik yapılmasını gerektirebilir. Elektron mikroskopisinde ise rastgele dizilmiş, 7-11 nm boyutunda dallanmayan fibriller izlenir. Elektron mikroskopisi kullanılarak amiloidin alt tipini belirlemek mümkün değildir, bunun için kütle spektrometresi kullanılması daha uygundur [82].

Renal Amiloidoz Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Amiloidozda böbrek tutulumunun tanısı böbrek biyopsisinde dokuda amiloidin gösterilmesiyle konur. Buna karşın non-diyabetik, amiloidoz tanısını diğer dokulardan alan hastalarda 500 mg/gün ve üzeri albümin atılımı potansiyel renal amiloidozu göstermekte olup böbrek biyopsisi hastalık yönetimini değiştirmeyeceği için yapılmayabilir. Renal amiloidoz, asemptomatik ilerlemesi nedeniyle başlangıçta fark edilmesi zor bir hastalıktır. Bu nedenle amiloidoz hastalarının büyük bir kısmında tanı proteinürinin eşlik ettiği böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, otonomik disregülasyon veya nöropati gibi çoklu organ yetmezliği tabloları geliştikten sonra konulabilmektedir. Renal amiloidozda nefronun tutulan kısmına göre klinik değişmektedir. Amiloidozda tübüller, vasküler yapılardan biri veya birkaçı, glomerüller, interstisyum tutulabilir. Renal amiloidozda en sık tutulum yeri glomerüldür. Glomerülerde amiloid birikimi olan renal amiloidoz hastalarda klinik olarak sıvı yüklenmesi ve nefrotik sendromun eşlik ettiği proteinüri görülür. Tübülointerstisyum ya da damar yapılarında amiloid birikimi ile giden amiloidoz hastalarında ise klinik olarak minimal proteinüri ile beraber GFR düşüşü izlenmektedir. İzole tübül tutulumu nadir olmakla beraber tübül boyunca herhangi bir segment tutulabilir. Bu tutulumda ciddi elektrolit bozuklukları görülür. Amiloid birikimi sonucunda Fanconi sendromu veya nefrojenik diyabetes insipidus görülebilir. Amiloidozlar farklı patogenetik mekanizmalarla oluşabilir, kliniğe çok geniş spektrumda yansıyabilir ve seyir hızları farklı olabilir. Serum kan üre azotu (BUN) yüksekliği, idrarda albumin ve protein atılımının yüksekliği veya GFR düşüklüğü ile kreatinin seviyelerinin yüksekliği hastalığın hızlı ilerleyebileceğinin göstergelerindendir. Patolojik incelemelerde tübülointerstisyel fibrozis veya glomerüloskleroz oranlarının yüksekliği, fibrozisin geri dönüşsüz olmasından dolayı kalıcı hasar

miktarını ifade eder ve ilerlemiş hastalığın göstergesidir [82].

Tedavi

Renal amiloidoz tedavisinde AL amiloidozda klonal plazma hücrelerini hedefleyen kemoterapi ajanları kullanılır örn; steroidler, siklofosfamid gibi alkilleyici ajanlar ya da bortezomib gibi proteozom inhibitörleri. Tedavi seçenekleri arasında kemik iliği transplantasyonu (KİT) de bulunmaktadır [82]. AA tipi amiloidozda ise tedavi altta yatan inflamasyonun etkili bir şekilde baskılanması ile gerçekleşir. Böbreğin tedaviye yanıtı genellikle böbrek fonksiyonlarında %25'den az azalma ve proteinüride %50'den fazla azalma olarak tanımlanır [82, 83].

2.5.2.5. Lupus Nefriti

Genel Bilgiler, Patogenezi ve Tanı

SLE, sıklıkla böbreği tutan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık tüm yaş gruplarında kadınlarda daha sık görülür [84]. SLE'li hastaların yaklaşık %50 sinde Klinik olarak belirgin böbrek hastalığı görülür ve lupus nefriti olan hastaların %10 kadarında ise son dönem böbrek hastalığı gelişir [85]. SLE'nin sık görülen komplikasyonlarından biri olan lupus nefriti bir immün kompleks glomerülonefritidir. Sistemik lupusun etiyolojisi, apoptotik hücre tanıma ya da temizleme mekanizmalarındaki kusurlar sonucunda nükleer otoantijenlere karşı immün toleransı sağlayan mekanizmaları tehlikeye atan multifaktöriyel nedenlere (hormonal, genetik, çevresel faktörler) dayanmaktadır. Yapılan tetkiklerdeki antinükleer antikorların varlığı bu tolerans kaybının göstergesidir. Nötrofillerden salınan nükleik asitler, viral nükleik aside spesifik Toll benzeri reseptörler aracılığı ile doğal veya adaptif bağışıklığı aktive eder. Bundan dolayı sistemik lupus klinik olarak viral enfeksiyonlara benzer bulgu ve semptomlar ile karakterizedir. Viral enfeksiyondaki viral partiküller gibi lupusta da endojen nükleer partiküller IFN- α sinyalinin tetikler. Bunun sonucunda yardımcı T hücreleri, dendritik hücreler, B hücreleri ve plazma hücreleri anormal poliklonal otoimmünitede rol oynar. Lupus nefritinden dolaşımdaki immün komplekslerin

birikmesinin yanında intrarenal otoantijenlere antikor bağlanması da sorumludur. Renal immünopatoloji ilerledikçe üçüncül lenfoid doku oluşumu ya da lokal antikor üretimi de intrarenal kompleman aktivasyonuna neden olur [86]. Lupus nefritindeki glomerüler hasarın esas paterni anti-dsDNA antikorları nedeniyle oluşan immün komplekslerdir. Büyük bir kısmı DNA ve anti-dsDNA'dan oluşan bu immün kompleksler ek olarak C1q, kromatin, Sm, La (SS-B), Ro (SS-A), laminin, ubikuitin, GBM ile mezangium kısımlarını da kapsayan glomerüler elementleri içerebilir. İmmün kompleksler glomerülün mezangiumunda, subendotelyal veya subepitelyal kompartmanlarında bulunur [85].

Lupus Nefriti Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Lupus nefriti lökositüri, hücre silendirler- hafif proteinüri veya hematuri gibi klinik sunumlarla karakterize olabileceği gibi akut nefritik sendrom, aşikâr nefrotik sendrom ya da hızlı ilerleyen böbrek yetmezliğiyle de gelebilir [87]. Sistemik lupus eritematozusu olan hastalarda kalıcı hematüriyle birlikte aktif idrar sedimenti gelişmesi, hücre silendir- proteinüri görülmesi ya da giderek artan (günler haftalar içerisinde) serum kreatinin düzeyinin saptanması lupus nefritini düşündürmelidir. Düşük C3 ve C4 seviyelerine ek olarak yüksek anti-dsDNA titreleri ön planda aktif SLE'yi özellikle de lupus nefritini gösterir (87). Böbrek biyopsisi, aktif idrar sedimenti, bozulmuş renal fonksiyon ya da proteinüri miktarı 500 mg/gün düzeyinde ya da üzerinde ise düşünülebilir. Biyopsi, diğer alternatif nedenler dışlandıktan sonra steril piyüri, kalıcı hematuri ya da sebebi bilinmeyen böbrek yetmezliği durumunda da düşünülmelidir. Lupus nefritinin yayınlanan son patolojik sınıflandırması altı histolojik sınıf aktivite skoru, kronisite skoru ve "Full-house" immün birikim paterni ile tanımlanmıştır. Bu histolojik sınıflar minimal mezangial lupus nefriti (sınıf I), mezangial proliferatif lupus nefriti (sınıf II), fokal lupus nefriti (sınıf III), diffüz lupus nefriti (sınıf IV), lupus membranöz nefropati (sınıf V) ve ileri sklerozan lupus nefritinden (sınıf VI) oluşmaktadır [87].

Lupus Nefriti Tedavi

Hastalığın optimal etkin tedavisi, böbrek biyopsisindeki morfolojik bulguların

sınıflandırılmasına göre belirlenir. SLE hastalarının hepsine hem ultraviyole A hem de ultraviyole B'yi bloke eden, güneş koruma faktörü ≥ 55 olan güneş kremleri ve (kontraendikasyon yok ise) hidroksiklorokin ya da eşdeğer bir antimalaryal önerilmektedir. İmmüsupresif tedavi aktif fokal, diffüz lupus nefriti ya da lupus membranöz nefropatiyi tedavisinde kullanılırken minimal mezangial, mezangial proliferatif ya da ileri sklerozan lupus nefritini tedavi etmek için kullanılmaz. Yaygın ya da fokal lupus nefriti olanlarda indüksiyon tedavisinde glukokortikoidlerle kombinasyon halinde MMF ya da intravenöz siklofosamid tercih edilmektedir. İlk immüsupresif tedaviden sonra renal yanıt alınan hastalarda MMF ile idame tedavi tercih edilmektedir. Fokal ya da diffüz lupus nefriti olanlarda kan basıncı kontrolü, diyetle sodyum ve protein kısıtlaması, dislipidemi ve RAS inhibisyonu ile proteinürinin en aza indirilmesi gibi destekleyici tedaviler de önerilmektedir [88]. Saf lupus membranöz nefropatili hastalarda, hidroksiklorokin ve RAS blokajıyla kan basıncı kontrolüne ek immüsupresif tedavi konusunda tam bir fikir birliği sağlanamamıştır. Genel prensip olarak düşük seviyede proteinürisi olanlarda immüsupresif tedavinin endikasyonu SLE'nin ekstrarenal tutulum durumuna göre belirlenir. Bu hastaların takibinde proteinüri miktarında artış veya proteinüriye bağlı komplikasyon (ödem, tromboz veya dislipidemi) gelişmesi halinde immüsupresif tedavi düşünülmektedir. Nefrotik sendromu olan lupus nefritli hastalarda ise glukokortikoid tedavisi ile kombine başka bir immüsupresif ajan (MMF, KNİ, azatiyopürin, siklofosamid, rituksimab) önerilmektedir [86].

3. MATERYAL METOT

3.1 Hasta Seçimi

Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Hastanesindeki 01.01.2014 ile 20.09.2023 tarihleri arasında biyopsi kanıtlı glomerulonefrit tanılı hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalara ait hekim notları, hastaların dermografik özellikleri, laboratuvar değerleri ve tedavi verilerine hastanenin otomasyon sistemi ve hasta dosyaları aracılığı ile ulaşılmıştır.

3.2. Dahil Edilme Kriterleri

Taranan hastalar içinden 18 yaş ve üzeri, kronik böbrek hastalığı bulunan, verileri tam olan ve biyopsi kanıtlı glomerülonefriti olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir

3.3. Dışlama Kriterleri

Taranan hastalar içinden 18 yaşından küçük olan, biyopsi kanıtlı glomerülonefriti olmayan ve verileri eksik olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.4 Veri Analizi

Veriler IBM SPSS Statistics 25 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2017 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) ve minimum-maksimum değerleri ile sunulmuştur. Bağımsız iki grup analizlerinde normal dağılım gösteren verilerde Independent Samples T Test ve göstermeyen verilerde Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırmalarında ise Kruskal-Wallis H testten yararlanılmıştır. Kruskal Wallis H testin sonucuna göre ise, Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi çalıştırılmıştır. Bağımsız kategorik değişkenlerin analizinde ise Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, Fisher's Exact Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test,

Post Hoc Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

En genci 20, en yaşlısı 83 yaşında olan hastaların ortalama yaşı $44,66 \pm 15,48$ yıldır. Çalışmada yer alan hastaların %57'sini erkekler oluşturmaktadır (Tablo 1).

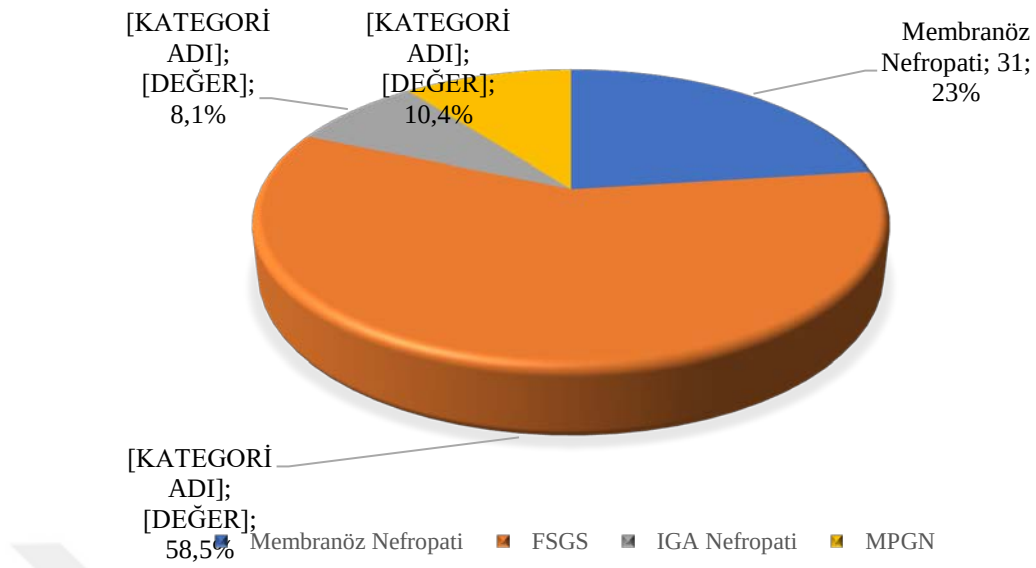
Tablo 1. Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

Değişkenler (n=135)	Ort $\pm$ SS	Med(IQR)	Min-Max
Yaş (Yıl)	44,66 $\pm$ 15,48	43(32-55)	20-83
	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet			
Erkek	77	57,0	
Kadın	58	43,0	

En sık görülen hastalık türü %58,5 ile FSGS olmuştur. Membranöz Nefropati %23 ile FSGS'yi takip etmektedir. MPGN'nin görülme sıklığı %10,4 iken, IGA Nefropati tanısı alan hastaların oranı %8,1 olarak ölçülmüştür (Tablo 2, Şekil 1).

Tablo 2. Hastalık Türlerinin Dağılımı

Değişkenler (n=135)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Hastalık Türleri		
Membranöz Nefropati	31	23,0
FSGS	79	58,5
IGA Nefropati	11	8,1
MPGN	14	10,4



Şekil 1. Hastalık Türlerinin Dağılımı

Bu hastalıklara eşlik eden ek hastalıklar Tablo 3'te görülmektedir. En sık görülen ek hastalıklar %60,7 ile HT ve %53,3 ile HPL'dir. KAH varlığı %25,9'luk bir orana sahiptir. DM tanısı olan hastaların oranı %20 iken, en nadir görülen hastalık olan SVO'nun aldığı oran %10,4'tür.

Tablo 3. Ek Hastalıkların Dağılımı

Değişkenler (n=135)	Sayı (n)	Yüzde (%)
DM		
Yok	108	80,0
Var	27	20,0
HT		
Yok	53	39,3
Var	82	60,7
HPL		
Yok	63	46,7
Var	72	53,3
KAH		
Yok	100	74,1
Var	35	25,9
SVO		
Yok	121	89,6
Var	14	10,4

Tablo 4’te hastaların aldıkları tedavilere ilişkin dağılımlar görülmektedir. En sık tercih edilen tedavi türü ACEİ veya ARB uygulamasıdır. Metilprednizolon kullanımı (%69,6) bir diğer sık tercih edilen tedavi türü olmuştur. Kalsinörih İnhi %39,3’lük bir orana sahipken, Steroi ve Siklofosfamid’in birlikte uygulandığı Ponticelli tedavisi %27,4 ve MMF ile Azatiopurin’in birlikte kullanımı %23’lük kullanım oranlarına ulaşmıştır. En az tercih edilen tedavi türü ise %17 ile Ritüksimab’tır.

Tablo 4. Tedavilerin Dağılımı

Değişkenler (n=135)	Sayı (n)	Yüzde (%)
ACEİ veya ARB		
Yok	22	16,3
Var	113	83,7
Metilprednizolon		
Yok	41	30,4
Var	94	69,6
Kalsinörih İnhi		
Yok	82	60,7
Var	53	39,3
MMF + Azatiopurin		
Yok	104	77,0
Var	31	23,0
Ponticelli (Steroid+Siklofosfamid)		
Yok	98	72,6
Var	37	27,4
Ritüksimab		
Yok	112	83,0
Var	23	17,0

GFR ölçüm sonuçlarının yer aldığı Tablo 5'e bakıldığında, zaman içerisinde düzenli bir düşüş görülmektedir. 0. ay ölçümünde ortalama $89,99 \pm 35,73$ ile en yüksek düzeyinde olan GFR, 12. ayda ortalama $84,3 \pm 37,11$ 'e kadar gerilemiştir. 6. ayda GFR'de %50'den fazla değişim görülen yalnızca 1 hasta (%0,7) olmuştur. 12. ayda ise bu sayı 6'ya, oran ise %4,4'e yükselmiştir.

Tablo 5. GFR Ölçümleri

Değişkenler (n=135)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
GFR			
0. Ay	89,99±35,73	100(63-117)	10-169
6. Ay	86,7±34,02	94(62-112)	11-157
12. Ay	84,3±37,11	90(58-116)	6-155
	Sayı (n)	Yüzde (%)	
GFR 6. Ay Değişim			
%50'den az	134	99,3	
%50'den fazla	1	0,7	
GFR 12. Ay Değişim			
%50'den az	129	95,6	
%50'den fazla	6	4,4	

Benzer şekilde Proteinüri ölçüm sonuçları Tablo 6'dadır. Yine düzenli bir düşüşün dikkat çektiği Proteinüri değerlerinde de, en yüksek değerin 0. ayda, en düşük değerin ise 12. ayda ölçüldüğü anlaşılmaktadır. Tablo 6'da ayrıca hastaların 6. ve 12. ayda Proteinüri'ye yönelik yanıt durumlarına ilişkin dağılımlar da yer almaktadır. Buna göre, 6. ayda yanıtız kategorisinde yer alan hastaların oranı %54,1 iken, bu oran 12. ayda %51,1'e düşmüştür. Tam yanıt oranı 6. ayda %21,5'dir. 12. ayda tam yanıt görülen hastaların oranı ise %31,9'a yükselmiştir. Kısmi yanıtta ise, 6. aya (%24,4) göre, 12. ayda (%17,0) bir düşüş olduğu görülmektedir.

Tablo 6. Proteinüri Ölçümleri

Değişkenler (n=135)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
Proteinüri			
0. Ay	5490,91±3946,8	4523(2022-7956)	103-19714
6. Ay	2780,81±2694,13	2035(810-4085)	31-12020
12. Ay	2649,58±3100,9	1200(367-3953)	24-11534
	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumu			
Yanıtsız	73	54,1	
Tam Yanıt	29	21,5	
Kısmi Yanıt	33	24,4	
Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumu			
Yanıtsız	69	51,1	
Tam Yanıt	43	31,9	
Kısmi Yanıt	23	17,0	

Hastaların %15,6'sında RRT varlığı bulunmaktadır (Tablo 7).

Tablo 7. RRT Varlığı

Değişkenler (n=135)	Sayı (n)	Yüzde (%)
RRT Varlığı		
Yok	114	84,4
Var	21	15,6

Hastaların %3,7 exitus olmuş, geriye kalan %96,3'lük bölüm ise sağ kalmıştır

(Tablo 8).

Tablo 8. Mortalite Durumu

Değişkenler (n=135)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Mortalite Durumu		
Sağ	130	96,3
Exitus	5	3,7

Tablo 9’da ise, çalışmaya katılan tüm hastaların laboratuvar ölçüm sonuçları yer almaktadır.

Tablo 9. Laboratuvar Ölçümleri

Değişkenler (n=135)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
GFR	70,25±44,78	79(30-106)	0,36-149
Kreatinin	19,98±41,42	1,06(0,8-2,47)	0,4-141
Proteinüri	4505,25±3737,36	3560(1331-6978)	68-19714
CRP	3,45±3,37	3(1-5)	0-26
Albumin	34,97±8,57	36(28-41)	16-51
Kalsiyum	8,82±0,85	9(8,07-9,51)	6,69-10,3
Fosfor	3,9±0,65	3,94(3,45-4,29)	2,2-5,4
BUN	20,93±11,05	18(12-27)	6-70
LDL	140,04±55,39	132(98-169)	46-331
PTH	59,76±47,71	43(32-71)	13-254
HBA1C %	5,72±0,95	5,5(5,1-6)	4,3-9,4

Tablo 10 ile Tablo 17 arasında kalan bölümde, hastaların Proteinüri’ye 6. ayda

verdikleri yanıt durumuna göre belirli parametrelerde farklılık ortaya çıkıp çıkmadığına ilişkin yapılan analizlerin sonuçları yer almaktadır. Hastalar bu bölümde “yanıtsız”, “tam yanıtli” ve “kısmi yanıtli” olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Tablo 10’a bakıldığında, bu 3 grubun yaş ve cinsiyet bağlamında istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık göstermediği anlaşılmaktadır ($p>0,05$).

Tablo 10. Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumuna Göre Yaş ve Cinsiyet

Değişkenler	Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumu				P
	Yanıtsız (n=73)	Tam (n=29)	Yanıtlı Kısmi (n=33)	Yanıtlı	
Yaş (yıl)	45(34-55)	37(29-49)	40(34-59)		0,164 ^k
Cinsiyet					0,622*
Erkek	41(56,2)	15(51,7)	21(63,6)		
Kadın	32(43,8)	14(48,3)	12(36,4)		

^kKruskal-Wallis H Test, *Med(IQR)*

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, *n(%)*.

Proteinüri 6. ay yanıt durumuna göre anlamlı farklılığın görülmediği bir diğer parametre hastalık türleri olmuştur ($p=0,436$). Tablo 11’de görülen hastalık türlerinin almış olduğu değerler her 3 hasta grubunda da benzerdir.

Tablo 11. Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumuna Göre Hastalık Türleri

Değişkenler	Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumu				p*
	Yanıtsız (n=73)	Tam Yanıtlı (n=29)	Kısmi (n=33)	Yanıtlı	
Hastalık Türleri					0,436
Membranöz Nefropati	18(24,7)	3(10,3)	10(30,3)		
FSGS	44(60,3)	18(62,1)	17(51,5)		
IGA Nefropati	5(6,8)	4(13,8)	2(6,1)		
MPGN	6(8,2)	4(13,8)	4(12,1)		

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher Freeman Halton Exact Test, n(%).

HT varlığı ($p<0,001$), HPL varlığı ($p=0,007$) ve KAH varlığı ($p=0,002$) Proteinüri 6. ay yanıt durumuna göre anlamlı farklılıkların görüldüğü ek hastalıklardır (Tablo 12). Anlamlı farklılığın görüldüğü bu hastalıklarda, farklılığın hangi hasta grupları arasında olduğunu anlamak amacıyla ileri analiz gerçekleştirilmiştir. Buna göre, 6. ayda Proteinüri değerlerine göre “tam yanıt” veren hastalarda, bu üç hastalık diğer iki yanıt durumuna göre daha az görülmektedir.

Tablo 12. Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumuna Göre Ek Hastalıklar

Değişkenler	Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumu				p*
	Yanıtsız (n=73)	Tam Yanıtlı (n=29)	Kısmi (n=33)	Yanıtlı	
DM					0,062
Yok	54(74)	27(93,1)	27(81,8)		
Var	19(26)	2(6,9)	6(18,2)		
HT					<0,001
Yok	23(31,5) ^a	22(75,9) ^b	8(24,2) ^a		
Var	50(68,5) ^a	7(24,1) ^b	25(75,8) ^a		
HPL					0,007
Yok	29(39,7) ^a	21(72,4) ^b	13(39,4) ^a		
Var	44(60,3) ^a	8(27,6) ^b	20(60,6) ^a		
KAH					0,002
Yok	49(67,1) ^a	28(96,6) ^b	23(69,7) ^a		
Var	24(32,9) ^a	1(3,4) ^b	10(30,3) ^a		
SVO					0,866
Yok	65(89)	27(93,1)	29(87,9)		
Var	8(11)	2(6,9)	4(12,1)		

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher Freeman Halton Exact Test, Yates Düzeltmesi, Post Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n(%).

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Proteinüri 6. ay yanıt durumuna göre anlamlı farklılığın görüldüğü tek tedavi türü Ritüksimab olmuştur (p=0,002). “Kısmi yanıt” saptanan hastalarda Ritüksimab tedavisi uygulamasının, diğer iki yanıt durumuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu anlaşılmaktadır. Tablo 13’te görülen diğer tedavi türleri ise yanıt durumuna göre anlamlı bir farklılık sergilememiştir (p>0,05).

Tablo 13. Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumuna Göre Tedaviler

Değişkenler	Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumu			p*
	Yanıtsız (n=73)	Tam Yanıtlı (n=29)	Kısmi Yanıtlı (n=33)	
ACEİ veya ARB				>0,999
Yok	12(16,4)	5(17,2)	5(15,2)	
Var	61(83,6)	24(82,8)	28(84,8)	
Metilprednizolon				0,087
Yok	28(38,4)	6(20,7)	7(21,2)	
Var	45(61,6)	23(79,3)	26(78,8)	
Kalsinörih İnhi				0,912
Yok	45(61,6)	18(62,1)	19(57,6)	
Var	28(38,4)	11(37,9)	14(42,4)	
MMF + Azatiopurin				0,369
Yok	55(75,3)	25(86,2)	24(72,7)	
Var	18(24,7)	4(13,8)	9(27,3)	
Ponticelli (Steroid+Siklofosfamid)				0,109
Yok	52(71,2)	25(86,2)	21(63,6)	
Var	21(28,8)	4(13,8)	12(36,4)	
Ritüksimab				0,002
Yok	63(86,3) ^a	28(96,6) ^a	21(63,6) ^b	
Var	10(13,7) ^a	1(3,4) ^a	12(36,4) ^b	

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher Freeman Halton Exact Test, Yates Düzeltmesi, Post Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n(%).

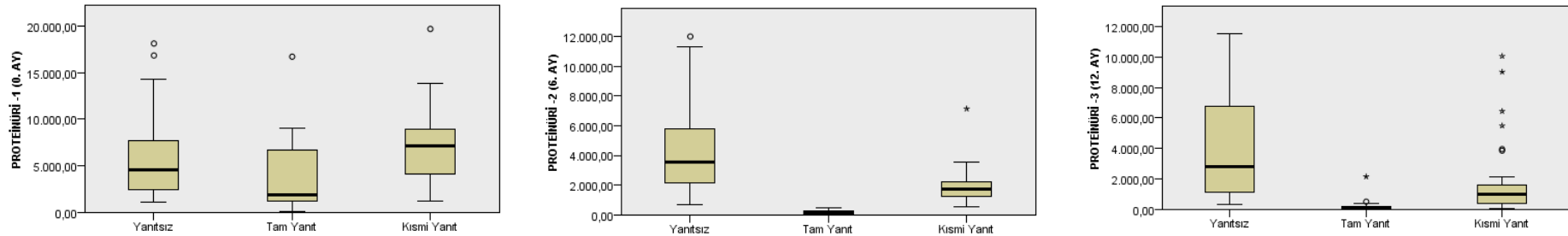
Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

6. ay Proteinüri yanıt durumuna göre Proteinüri ölçüm değerleri Tablo 14'te görülen tüm zaman dilimlerinde anlamlı şekilde farklılaşmaktadır ($p<0,001$). Anlamlı farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek amacıyla yapılan ileri analiz sonuçlarına göre, 0. ay Proteinüri ölçüm değerleri “tam yanıtlı” grupta hem “yanıtsız” grubuna göre ($p=0,023$), hem de “kısmi yanıtlı” grubuna göre ($p<0,001$) anlamlı şekilde düşük çıkmıştır. 6. ay ölçüm değerlerine bakıldığında, tam yanıt veren hastalarda Proteinüri değerlerinin diğer iki gruptaki hastalara göre ve kısmi yanıt veren hastalarda Proteinüri değerlerinin yanıt vermeyen hastalara göre anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Benzer durum, 12. ay Proteinüri değerleri için de geçerlidir. Şekil 2'den de anlaşılabacağı gibi, bu dönemde en yüksek Proteinüri değeri yanıtsız hastaların olduğu grupta ve en düşük Proteinüri değeri ise tam yanıtlı hastaların olduğu grupta ölçülmüştür.

Tablo 14. Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumuna Göre Proteinüri Ölçümleri

Değişkenler	Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumu			p^k	p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
	Yanıtız (n=73)	Tam Yanıtlı (n=29)	Kısmi Yanıtlı (n=33)				
Proteinüri							
0. Ay	4519(2395-7737)	1885(1200-6720)	7105(4087-8948)	<0,001	0,023	0,114	<0,001
6. Ay	3578(2126-5807)	113(76-270)	1760(1205-2192)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
12. Ay	2794(1125-6780)	115(60-207)	1019(413-1609)	<0,001	<0,001	0,002	<0,001

^kKruskal-Wallis H Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *Med(IQR)*, Post-hoc analiz sonuçlarının gösteriminde kullanılan rakamların karşılıkları şöyledir: 1: Yanıtız 2: Tam Yanıtlı 3: Kısmi Yanıtlı

**Şekil 2. Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumuna Göre Proteinüri Ölçümleri**

Proteinüri 6. ay yanıt durumuna göre RRT varlığı anlamlı şekilde farklılaşmaktadır ($p<0,001$, Tablo 15). İleri analiz sonuçları, bu farklılığın “yanıtsız” ve “tam yanıt” grupları arasında olduğunu göstermektedir. Buna göre, yanıtsız hastalarda RRT varlığı (%26), tam yanıt hastalarındaki RRT varlığına (%0) göre anlamlı şekilde yüksektir.

Tablo 15. Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumuna Göre RRT Varlığı

Değişkenler	Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumu			p*
	Yanıtsız (n=73)	Tam Yanıt (n=29)	Kısmi Yanıt (n=33)	
RRT Varlığı				<0,001
Yok	54(74) ^a	29(100) ^b	31(93,9) ^{a,b}	
Var	19(26) ^a	0(0) ^b	2(6,1) ^{a,b}	

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher Freeman Halton Exact Test, Post Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n(%).

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Mortalite durumu ise anlamlı farklılığın görülmediği bir parametre olmuştur. Yanıtsız grupta %5,5 olan exitus durumu kısmi yanıt hastalarda %3 olarak gerçekleşmiş, tam yanıt hastalarda ise hiç gerçekleşmemiştir. Ancak bu farklılık, istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık değildir ($p=0,712$, Tablo 16).

Tablo 16. Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumuna Göre Mortalite Durumu

Değişkenler	Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumu			p*
	Yanıtsız (n=73)	Tam Yanıtlı (n=29)	Kısmi Yanıtlı (n=33)	
Mortalite Durumu				0,712
Sağ	69(94,5)	29(100)	32(97)	
Exitus	4(5,5)	0(0)	1(3)	

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher Freeman Halton Exact Test, n(%).

Tablo 17’de görülen laboratuvar değerleri arasında Proteinüri (p=0,001), Albumin (p=0,015), Kalsiyum (p=0,027), BUN (p=0,034), LDL (p=0,008) ve HBA1C% (p=0,046) parametreleri 6. ay Proteinüri değerlerine göre oluşan hastaların yanıt durumları gruplarında anlamlı farklılıklar göstermektedir. İleri analiz sonuçlarına göre, Proteinüri ve LDL parametreleri tam yanıtlı hastalarda diğer iki grupta yer alan hastalara göre daha düşük değerler almıştır. Albumin’de ise tam yanıt veren hastaların değerleri diğer iki gruba göre daha yüksektir. Anlamlı farklılığın görüldüğü diğer iki parametre olan BUN ve HBA1C%’de ise tam yanıtlı hastaların, yanıtsız hastalara göre daha düşük değerler aldığı anlaşılmıştır. Bu farklılıklar Şekil 3’te de gösterilmektedir.

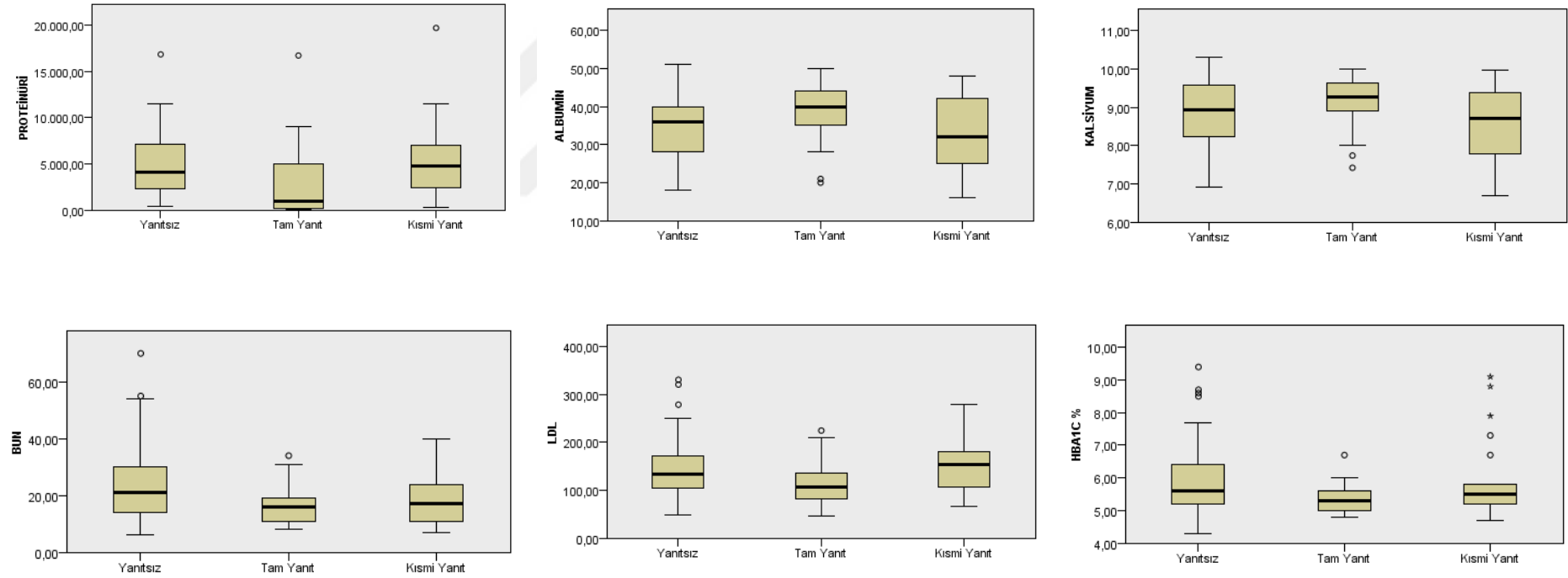
Tablo 17. Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumuna Göre Laboratuvar Değerleri

Değişkenler	Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumu			p^{K}	p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
	Yanıtsız (n=73)	Tam Yanıtlı (n=29)	Kısmi Yanıtlı (n=33)				
GFR	64(29-104)	97(76-120)	86(32-101)	0,123	-	-	-
Kreatinin	1,28(0,8-2,55)	0,9(0,73-1,08)	1,03(0,8-2,43)	0,340	-	-	-
Proteinüri	4140(2357-7132)	1006(150-5038)	4741(2405-6978)	0,001	0,003	>0,999	0,004
CRP	3(1-5)	2(1-3)	3(1-6)	0,160	-	-	-
Albumin	36(28-40)	40(35-44)	32(25-42)	0,015	0,026	>0,999	0,030
Kalsiyum	8,93(8,23-9,58)	9,27(8,9-9,63)	8,72(7,79-9,37)	0,027	0,429	0,259	0,022
Fosfor	3,87(3,4-4,2)	3,96(3,52-4,24)	4,16(3,49-4,63)	0,151	-	-	-
BUN	21(14-30)	16(11-19)	17(11-24)	0,034	0,046	0,314	>0,999
LDL	133(104-172)	107(83-137)	153(107-182)	0,008	0,016	>0,999	0,016
PTH	45(32-72)	41(28-75)	42(33-65)	0,547	-	-	-
HBA1C %	5,6(5,2-6,4)	5,3(5-5,6)	5,5(5,2-5,8)	0,046	0,039	>0,999	0,324

^KKruskal-Wallis H Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *Med(IQR)*

Post-hoc analiz sonuçlarının gösteriminde kullanılan rakamların karşılıkları şöyledir:

1: Yanıtsız, 2: Tam Yanıtlı, 3: Kısmi Yanıtlı



Şekil 3. Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumuna Göre Laboratuvar Değerleri

Yukarıda yapılan karşılaştırmalı analizlerin tamamı yine 6. ay Proteinüri esas alınarak ancak bu defa yanıt durumuna göre “yanıtsız” ve “yanıtlı” şeklinde iki gruba ayrılan hastalar üzerinde gerçekleştirilmiş ve Tablo 18 itibarıyla sonuçlar sunulmuştur. Yaş ($p=0,193$) ve cinsiyet ($p=0,824$) parametreleri iki grup açısından benzer bulunmuştur.

Tablo 18. Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumuna Göre Yaş ve Cinsiyet (İkili Grup)

Değişkenler	Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumu		p
	Yanıtsız (n=73)	Yanıtlı (n=62)	
Yaş (yıl)	45(34-55)	40(32-55)	0,193 ¹
Cinsiyet			0,824*
Erkek	41(56,2)	36(58,1)	
Kadın	32(43,8)	26(41,9)	

¹Mann Whitney U test, *Med(IQR)*

*Pearson Ki-Kare Test, *n(%)*.

Hastalık türleri, istatistiki açıdan yanıtsız hastalarda ve yanıtlı hastalarda herhangi bir anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,725$; Tablo 19).

Tablo 19. Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumuna Göre Hastalık Türleri (İkili Grup)

Değişkenler	Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumu		P
	Yanıtsız (n=73)	Yanıtlı (n=62)	
Hastalık Türleri			0,725*
Membranöz Nefropati	18(24,7)	13(21)	
FSGS	44(60,3)	35(56,5)	
IGA Nefropati	5(6,8)	6(9,7)	
MPGN	6(8,2)	8(12,9)	

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, $n(\%)$.

Yanıtsız hastalarda HT varlığı %68,5 olarak ölçülmüştür. Bu oran yanıtli hastalarda %51,6'dır. İki grup arasında anlamlı farklılığın görüldüğü HT varlığının, yanıtsız hastalarda daha yüksek oranlarda görüldüğü anlaşılmıştır ($p=0,045$). Tablo 20'de yer alan diğer ek hastalıklar ise iki grup için benzer dağılımlar sergilemiştir ($p>0,05$).

Tablo 20. Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumuna Göre Ek Hastalıklar (İkili Grup)

Değişkenler	Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumu		p*
	Yanıtsız (n=73)	Yanıtlı (n=62)	
DM			0,092
Yok	54(74)	54(87,1)	
Var	19(26)	8(12,9)	
HT			0,045
Yok	23(31,5)	30(48,4)	
Var	50(68,5)	32(51,6)	
HPL			0,114
Yok	29(39,7)	34(54,8)	
Var	44(60,3)	28(45,2)	
KAH			0,071
Yok	49(67,1)	51(82,3)	
Var	24(32,9)	11(17,7)	
SVO			>0,999
Yok	65(89)	56(90,3)	
Var	8(11)	6(9,7)	

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, n(%).

İki grup arasında anlamlı farklılığın görüldüğü tek tedavi türü Metilprednizolon (p=0,045) olmuştur. Yanıtlı hastalarda uygulanma oranı %79 olarak ölçülen söz konusu tedavi türü, yanıtsız hastaların %61,6'sında tercih edilmiştir. Diğer tedavilerin uygulanma oranları ise iki grup için istatistiki olarak benzer değerlerdedir (p>0,05; Tablo 21).

Tablo 21. Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumuna Göre Tedaviler (İkili Grup)

Değişkenler	Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumu		P*
	Yanıtsız (n=73)	Yanıtlı (n=62)	
ACEİ veya ARB			>0,999
Yok	12(16,4)	10(16,1)	
Var	61(83,6)	52(83,9)	
Metilprednizolon			0,045
Yok	28(38,4)	13(21)	
Var	45(61,6)	49(79)	
Kalsinörih İnhi			0,816
Yok	45(61,6)	37(59,7)	
Var	28(38,4)	25(40,3)	
MMF + Azatiopurin			0,762
Yok	55(75,3)	49(79)	
Var	18(24,7)	13(21)	
Ponticelli (Steroid+Siklofosfamid)			0,849
Yok	52(71,2)	46(74,2)	
Var	21(28,8)	16(25,8)	
Ritüksimab			0,374
Yok	63(86,3)	49(79)	
Var	10(13,7)	13(21)	

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, n(%).

GFR ölçümlerinin tamamında GFR değerlerinin yanıtı hastalarda anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmektedir. Söz konusu anlamlı farklılıklar Şekil 4'te de görülmektedir. Şekil 4a'da, iki grubun 0. aydaki GFR skorlarının Mann-Whitney

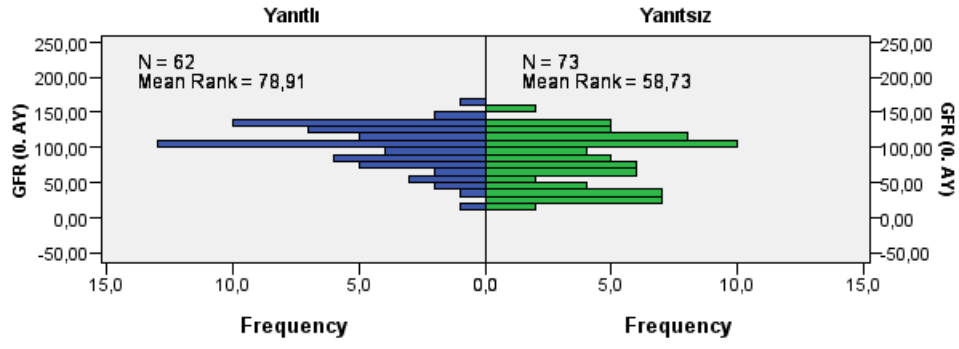
U testi dağılımları yer almaktadır. Grafiğin X eksenindeki değerler hasta sayısını, Y eksenindeki değerler ise 0. aydaki GFR'nin birleşik skorlarını ifade etmektedir. Grafikte yer alan “mean rank (sıra ortalaması)” ifadesi ise, Mann-Whitney U testinin iki grubu karşılaştırırken kullandığı temel parametredir. Bu test, tüm değerleri düşükten yükseğe olacak şekilde sıralar ve sonrasında iki grubu mean-rank parametresine göre karşılaştırır. Şekil 4b ve Şekil 4c’de ise iki grubun 6. ve 12. aydaki GFR değerleri görülmektedir.

Tablo 22. Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumuna Göre GFR Ölçümleri (İkili Grup)

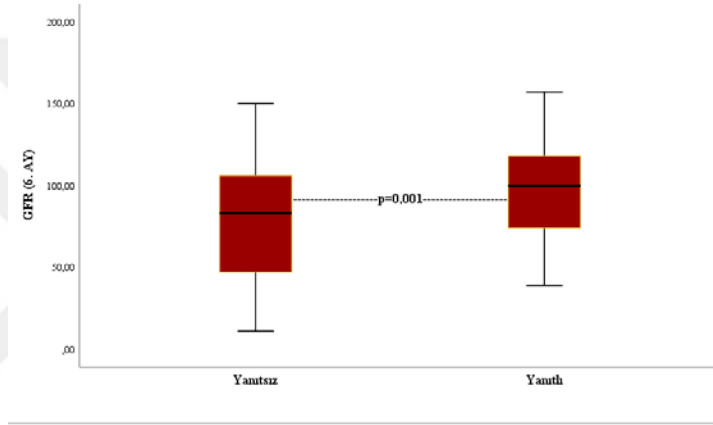
Değişkenler	Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumu		p
	Yanıtsız (n=73)	Yanıtlı (n=62)	
GFR			
0. Ay	85(48-111)	103(83-123)	0,003 ^u
6. Ay	78,11±36,67	96,82±27,62	0,001 ^t
12. Ay	72,11±39,62	98,66±28,01	<0,001 ^t

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

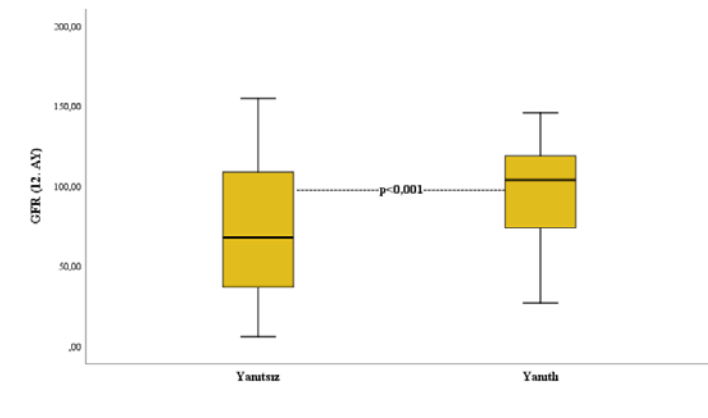
^tIndependent Samples T test, *Ort±SD*



a



b



c

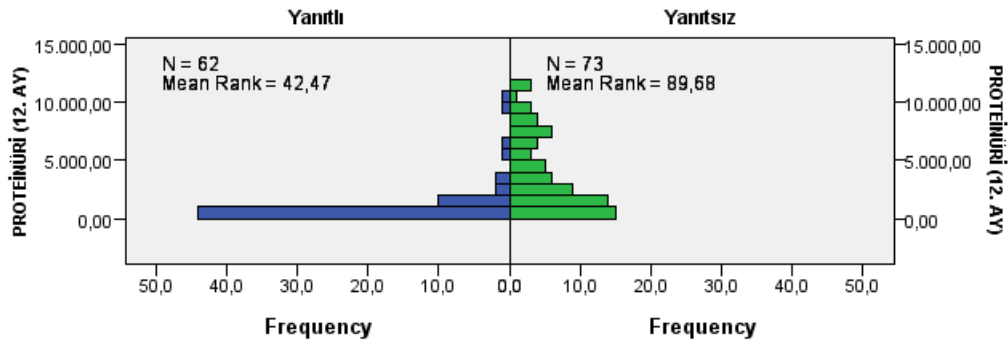
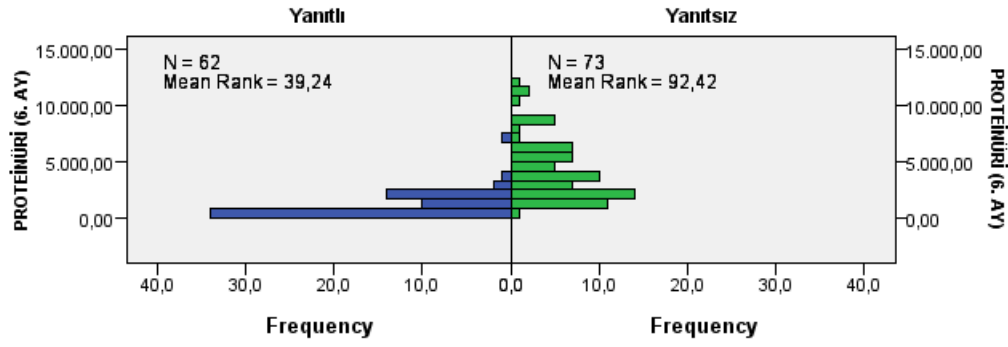
Şekil 4. Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumuna Göre GFR Ölçümleri (İkili Grup)

Tablo 23'te ise Proteinüri ölçümlerine ilişkin analiz sonuçları görülmektedir. 6. ay ($p<0,001$) ve 12. ay ($p<0,001$) ölçümlerinde yanıtı hastaların Proteinüri değerlerinin, yanıtı hastalara göre anlamlı şekilde düşük olduğu anlaşılmıştır (Şekil 5).

Tablo 23. Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumuna Göre Proteinüri Ölçümleri (İkili Grup)

Değişkenler	Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumu		p^u
	Yanıtı (n=73)	Yanıtı (n=62)	
Proteinüri			
0. Ay	4519(2395-7737)	5172,5(1800-8149)	0,805
6. Ay	3578(2126-5807)	679,5(124-1825)	<0,001
12. Ay	2794(1125-6780)	316,5(114-1100)	<0,001

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*



5. Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumuna Göre Proteinüri 6. Ay-12. Ay Ölçümleri (İkili Grup)

Yanıtssız grupta yer alan hastalarda RRT varlığı (%26), yanıtli grubunda yer alan hastalara (%3,2) göre anlamlı şekilde daha yüksektir ($p=0,001$; Tablo 24).

Tablo 24. Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumuna Göre RRT Varlığı (İkili Grup)

Değişkenler	Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumu		p*
	Yanıtssız (n=73)	Yanıtli (n=62)	
RRT Varlığı			0,001
Yok	54(74)	60(96,8)	
Var	19(26)	2(3,2)	

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, $n(\%)$.

Yanıtssız hastalarda %5,5 olan exitus durumu, yanıtli hastalarda %1,6 oranına

sahiptir. Tablo 25'te yer alan analiz sonuçlarına göre, iki grup arasında mortalite durumu bağlamında herhangi bir anlamlı farklılık söz konusu değildir ($p=0,374$).

Tablo 25. Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumuna Göre Mortalite Durumu (İkili Grup)

Değişkenler	Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumu		p*
	Yanıtsız (n=73)	Yanıtlı (n=62)	
Mortalite Durumu			0,374
Sağ	69(94,5)	61(98,4)	
Exitus	4(5,5)	1(1,6)	

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher Exact Test, $n(\%)$.

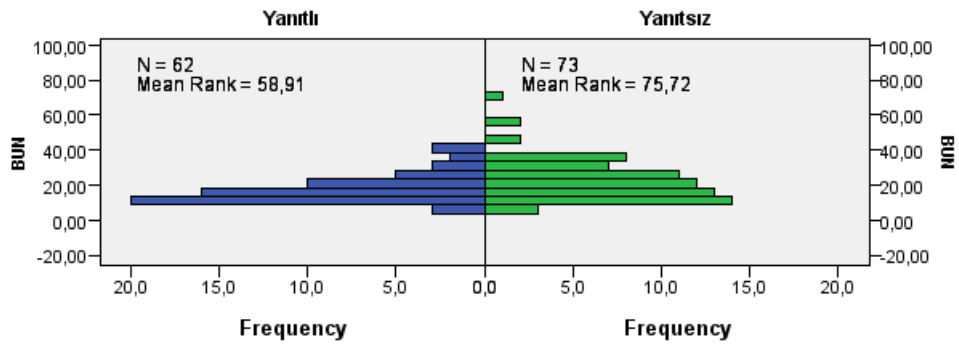
Proteinüri 6. Ay yanıt durumuna göre anlamlı farklılığın görüldüğü tek laboratuvar parametresi BUN olmuştur ($p=0,013$). Yanıtsız grupta 21(14-30) olarak ölçülen BUN ortanca değeri, yanıtli hastalarda anlamlı olarak daha düşük çıkmış ve 16,5(11-23) değerini almıştır (Şekil 6).

Tablo 26. Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumuna Göre Laboratuvar Değerleri (İkili Grup)

Değişkenler	Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumu		p
	Yanıtız (n=73)	Yanıtlı (n=62)	
GFR	64(29-104)	89,5(51-110)	0,130 ^u
Kreatinin	1,28(0,8-2,55)	0,96(0,8-2,43)	0,228 ^u
Proteinüri	4140(2357-7132)	3081,5(763-6880)	0,088 ^u
CRP	3(1-5)	2(1-5)	0,317 ^u
Albumin	36(28-40)	38(28-44)	0,189 ^u
Kalsiyum	8,93(8,23-9,58)	9(8-9,49)	0,812 ^u
Fosfor	3,82±0,65	4±0,64	0,104 ^t
BUN	21(14-30)	16,5(11-23)	0,013 ^u
LDL	145,55±56,42	133,55±53,89	0,211 ^t
PTH	45(32-72)	42(31-71)	0,278 ^u
HBA1C %	5,6(5,2-6,4)	5,4(5,1-5,7)	0,059 ^u

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

^tIndependent Samples T test, *Ort±SD*



Şekil 6. Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumuna Göre BUN Ölçümleri (İkili Grup)

Çalışmanın bu bölümünden itibaren, Proteinüri 12. ay değerleri temelinde yapılan analizlere yer verilecektir. Proteinüri 12. ay değerleri göz önüne alındığında, yanıt durumuna göre yaş ($p=0,365$) ve cinsiyet ($p=0,241$) parametrelerinin benzer olduğu saptanmıştır (Tablo 27).

Tablo 27. Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumuna Göre Yaş ve Cinsiyet

Değişkenler	Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumu					P
	Yanıtsız (n=69)	Tam (n=43)	Yanıtlı	Kısmi (n=23)	Yanıtlı	
Yaş (yıl)	43(34-55)	40(31-54)		47(35-62)		0,365 ^k
Cinsiyet						0,241*
Erkek	35(50,7)	26(60,5)		16(69,6)		
Kadın	34(49,3)	17(39,5)		7(30,4)		

^kKruskal-Wallis H Test, *Med(IQR)*

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, *n(%)*.

Proteinüri 12. ay yanıt durumuna göre anlamlı farklılığın belirlendiği ($p=0,035$) Hastalık Türleri parametresinde söz konusu anlamlı farklılığın hangi hastalık türlerinde olduğunu belirlemek amacıyla yapılan ileri analiz sonuçları, anlamlılığın IGA Nefropati hastalığında görüldüğünü ifade etmektedir. Buna göre, tam yanıtlı hastalarda IGA Nefropati varlığı (%16,3), yanıtsız hastaların olduğu gruba (%2,9) göre daha yüksektir (Tablo 28).

Tablo 28. Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumuna Göre Hastalık Türleri

Değişkenler	Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumu			p*
	Yanıtızsız (n=69)	Tam Yanıtlı (n=43)	Kısmi Yanıtlı (n=23)	
Hastalık Türleri				0,035
Membranöz Nefropati	16(23,2) ^a	6(14) ^a	9(39,1) ^a	
FSGS	42(60,9) ^a	25(58,1) ^a	12(52,2) ^a	
IGA Nefropati	2(2,9) ^a	7(16,3) ^b	2(8,7) ^{a,b}	
MPGN	9(13) ^a	5(11,6) ^a	0(0) ^a	

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher Freeman Halton Exact Test, Post Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n(%).

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Ek hastalıklar içerisinde, HT ($p<0,001$), HPL ($p=0,002$) ve KAH ($p=0,018$) Proteinüri 12. ay yanıt durumuna göre anlamlı farklılıkların görüldüğü hastalıklardır. HT varlığı yanıtızsız grupta diğer iki gruba göre daha yüksek değerler almıştır. HPL ve KAH ise yine yanıtızsız hastaların olduğu grupta, bu kez sadece tam yanıtlı hastaların olduğu gruba göre daha fazla görülmektedir (Tablo 29).

Tablo 29. Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumuna Göre Ek Hastalıklar

Değişkenler	Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumu			p*
	Yanıtsız (n=69)	Tam Yanıtlı (n=43)	Kısmi Yanıtlı (n=23)	
DM				0,089
Yok	52(75,4)	39(90,7)	17(73,9)	
Var	17(24,6)	4(9,3)	6(26,1)	
HT				<0,001
Yok	10(14,5) ^a	30(69,8) ^b	13(56,5) ^b	
Var	59(85,5) ^a	13(30,2) ^b	10(43,5) ^b	
HPL				0,002
Yok	23(33,3) ^a	29(67,4) ^b	11(47,8) ^{a,b}	
Var	46(66,7) ^a	14(32,6) ^b	12(52,2) ^{a,b}	
KAH				0,018
Yok	45(65,2) ^a	38(88,4) ^b	17(73,9) ^{a,b}	
Var	24(34,8) ^a	5(11,6) ^b	6(26,1) ^{a,b}	
SVO				0,602
Yok	60(87)	40(93)	21(91,3)	
Var	9(13)	3(7)	2(8,7)	

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher Freeman Halton Exact Test, Yates Düzeltmesi, Post Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n(%).

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Tablo 30’da yer alan analiz sonuçları, Kalsinörih İnş (p=0,019), MMF ile Azatiopurin’in birlikte kullanımı (p=0,001) ve Ponticelli (p=0,036) tedavilerinin kullanım oranlarının gruplar arasında anlamlı şekilde farklılaştığını ileri sürmektedir. Ancak yapılan ileri analizler sonucunda, Kalsinörih İnş ve Ponticelli tedavilerindeki anlamlılık kaybolmuştur. Sonuç olarak, anlamlı farklılığın

görüldüğü tek tedavi türü olan MMF ile Azatiopurin'in birlikte kullanımı yanıt-sız hastalarda (%31,9), kısmi yanıt-lı hastalara (%0) göre daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 30. Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumuna Göre Tedaviler

Değişkenler	Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumu			p*
	Yanıt-sız (n=69)	Tam Yanıt-lı (n=43)	Kısmi Yanıt-lı (n=23)	
ACEİ veya ARB				0,418
Yok	14(20,3)	6(14)	2(8,7)	
Var	55(79,7)	37(86)	21(91,3)	
Metilprednizolon				0,149
Yok	18(26,1)	12(27,9)	11(47,8)	
Var	51(73,9)	31(72,1)	12(52,2)	
Kalsinörih İn-h				0,019
Yok	34(49,3) ^a	31(72,1) ^a	17(73,9) ^a	
Var	35(50,7) ^a	12(27,9) ^a	6(26,1) ^a	
MMF + Azatiopurin				0,001
Yok	47(68,1) ^a	34(79,1) ^{a,b}	23(100) ^b	
Var	22(31,9) ^a	9(20,9) ^{a,b}	0(0) ^b	
Ponticelli (Steroid+Siklofosfamid)				0,036
Yok	47(68,1) ^a	37(86) ^a	14(60,9) ^a	
Var	22(31,9) ^a	6(14) ^a	9(39,1) ^a	
Ritüksimab				0,129
Yok	53(76,8)	39(90,7)	20(87)	
Var	16(23,2)	4(9,3)	3(13)	

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher Freeman Halton Exact Test, Yates Düzeltmesi, Post Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n(%). Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

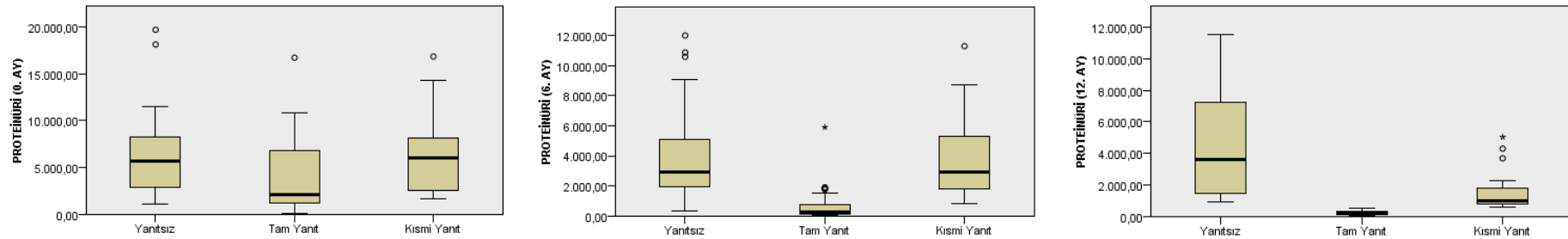
Proteinüri ölçümlerine ilişkin değerlerin tüm ölçüm zamanlarında Proteinüri 12. ay yanıt durumuna göre anlamlı farklılıkları gösterdiği anlaşılmaktadır. 0. ay ölçümlerinde tam yanıt veren hastalarda Proteinüri değerlerinin diğer iki gruba göre daha düşük olduğu görülmüştür. 6. ve 12. ay ölçümlerinde ise, Proteinüri değerleri tam yanıtlu grupta diğer iki gruba göre; kısmi yanıtlu grupta ise yanıtızsız gruba göre anlamlı olarak düşüktür (Tablo 31, Şekil 7).



Tablo 31. Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumuna Göre Proteinüri Ölçümleri

Değişkenler	Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumu			p^k	p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
	Yanıtız (n=69)	Tam Yanıtlı (n=43)	Kısmi Yanıtlı (n=23)				
Proteinüri							
0. Ay	5700(2900-8209)	2129(1200-6801)	5963(2395-8290)	0,001	0,001	>0,999	0,014
6. Ay	2928(1962-5100)	270(93-810)	2900(1730-6065)	<0,001	<0,001	>0,999	<0,001
12. Ay	3605(1482-7230)	168(86-343)	974(784-1794)	<0,001	<0,001	0,002	<0,001

^kKruskal-Wallis H Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *Med(IQR)*, Post-hoc analiz sonuçlarının gösteriminde kullanılan rakamların karşılıkları şöyledir: 1: Yanıtız 2: Tam Yanıtlı 3: Kısmi Yanıtlı

**Şekil 7. Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumuna Göre Proteinüri Ölçümleri**

Gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği anlaşılan RRT varlığının ($p<0,001$) hangi gruplar arasında farklılaştığını belirlemek amacıyla yapılan ileri analiz sonuçlarına göre, yanıtız hastalarda RRT varlığının (%27,5), tam yanıtız hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 32).

Tablo 32. Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumuna Göre RRT Varlığı

Değişkenler	Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumu			p*
	Yanıtız (n=69)	Tam Yanıtız (n=43)	Kısmi Yanıtız (n=23)	
RRT Varlığı				<0,001
Yok	50(72,5) ^a	43(100) ^b	21(91,3) ^{a,b}	
Var	19(27,5) ^a	0(0) ^b	2(8,7) ^{a,b}	

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher Freeman Halton Exact Test, Post Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n(%).

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Mortalite durumu, 12. ay Proteinüri değerine göre oluşturulan 3 grup için istatistiksel açıdan benzerlik göstermektedir ($p=0,309$).

Tablo 33. Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumuna Göre Mortalite Durumu

Değişkenler	Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumu			p*
	Yanıtız (n=69)	Tam Yanıtız (n=43)	Kısmi Yanıtız (n=23)	
Mortalite Durumu				0,309
Sağ	65(94,2)	43(100)	22(95,7)	
Exitus	4(5,8)	0(0)	1(4,3)	

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher Freeman Halton Exact Test, n(%).

Tablo 34’te yer alan laboratuvar değerleri içinde Proteinüri ($p<0,001$), Albumin ($p=0,005$), Kalsiyum ($p=0,045$), Fosfor ($p=0,001$), LDL ($p=0,008$) ve HBA1C% ($p=0,020$) parametleri gruplar arasında anlamlı farklılıkların görüldüğü parametrelerdir. Bunlar arasında, Proteinüri, LDL ve HBA1C% parametrelerinde tam yanıtlı hastaların değerleri yanıtız gruptaki hastalara göre anlamlı şekilde düşüktür. Albumin ve Kalsiyum parametrelerinde ise yanıtız grubunda yer alan hastaların değerleri tam yanıtlı hastaların değerlerine göre düşüktür. Anlamlı farklılığın görüldüğü bir diğer parametre olan Fosfor’da ise, kısmi yanıtlı hastaların değeri hem tam yanıtlı hastalara göre, hem de yanıtız hastalara göre daha düşük çıkmıştır (şekil 8).



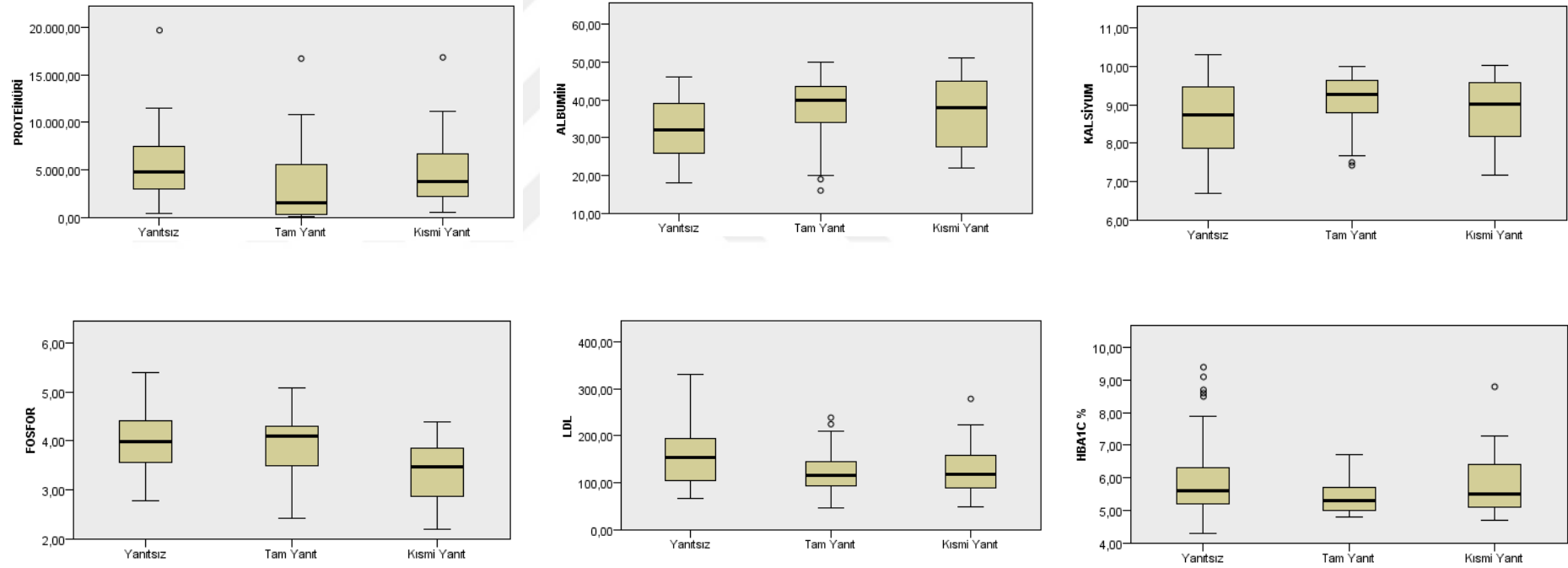
Tablo 34. Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumuna Göre Laboratuvar Değerleri

Değişkenler	Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumu			p^k	p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
	Yanıtsız (n=69)	Tam Yanıtlı (n=43)	Kısmi Yanıtlı (n=23)				
GFR	61(29-101)	97(67-120)	74(13-96)	0,080	-	-	-
Kreatinin	1,29(0,81-2,55)	0,9(0,7-2,43)	1,2(0,8-4,6)	0,200	-	-	-
Proteinüri	4829(2970-7430)	1495(259-6145)	3779(2100-7300)	<0,001	<0,001	>0,999	0,080
CRP	4(2-5)	2(1-4)	3(0-6)	0,077	-	-	-
Albumin	32(26-39)	40(34-44)	38(27-45)	0,005	0,006	0,138	>0,999
Kalsiyum	8,73(7,86-9,47)	9,27(8,7-9,63)	9,02(8,12-9,79)	0,045	0,043	0,668	>0,999
Fosfor	3,99(3,57-4,42)	4,09(3,47-4,3)	3,48(2,84-3,91)	0,001	>0,999	0,001	0,007
BUN	21(14-30)	17(11-23)	16(11-25)	0,065	-	-	-
LDL	153(104-195)	116(93-147)	118(88-159)	0,008	0,008	0,241	>0,999
PTH	47(33-74)	36(30-70)	46(27-63)	0,082	-	-	-
HBA1C %	5,6(5,2-6,3)	5,3(5-5,7)	5,5(5-6,4)	0,020	0,015	>0,999	0,494

^kKruskal-Wallis H Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *Med(IQR)*

Post-hoc analiz sonuçlarının gösteriminde kullanılan rakamların karşılıkları şöyledir:

1: Yanıtsız, 2: Tam Yanıtlı, 3: Kısmi Yanıtlı



Şekil 8. Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumuna Göre Bazı Laboratuvar Değerleri

Son olarak, çalışmada yer alan parametreler 12. ay Proteinüri değerleri esas alınarak hastaların yanıtı ve yanıtı olmayan olarak iki gruba ayrıldığı araştırma tasarımında analiz edilmiş ve sonuçlar Tablo 35'ten itibaren sunulmuştur. Yaş ($p=0,778$) ve cinsiyet ($p=0,130$) söz konusu iki grupta istatistiksel anlamla herhangi bir farklılık göstermemiştir (Tablo 35).

Tablo 35. Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumuna Göre Yaş ve Cinsiyet (İkili Grup)

Değişkenler	Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumu		p
	Yanıtı olmayan (n=69)	Yanıtı olan (n=66)	
Yaş (yıl)	45,03±15,16	44,27±15,92	0,778 ¹
Cinsiyet			0,130*
Erkek	35(50,7)	42(63,6)	
Kadın	34(49,3)	24(36,4)	

¹Independent Samples T test, Ort±SD, *Pearson Ki-Kare Test, n(%).

İki grup arasında hastalık türleri parametresi kapsamında da herhangi bir farklılık söz konusu değildir ($p=0,100$; Tablo 36).

Tablo 36. Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumuna Göre Hastalık Türleri (İkili Grup)

Değişkenler	Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumu		p
	Yanıtı olmayan (n=69)	Yanıtı olan (n=66)	
Hastalık Türleri			0,100*
Membranöz Nefropati	16(23,2)	15(22,7)	
FSGS	42(60,9)	37(56,1)	
IGA Nefropati	2(2,9)	9(13,6)	
MPGN	9(13)	5(7,6)	

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, n(%).

HT ($p<0,001$), HPL ($p=0,001$) ve KAH ($p=0,027$) yanıtız grupta yer alan hastalarda, yanıtız gruptaki hastalara göre anlamlı şekilde daha fazla görölmektedir. Tablo 37’de yer alan diğır hastalıklar ise iki grup için benzer dağılımlar sergilemiştir.

Tablo 37. Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumuna Göre Ek Hastalıklar (İkili Grup)

Değişkenler	Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumu		p*
	Yanıtız (n=69)	Yanıtız (n=66)	
DM			0,245
Yok	52(75,4)	56(84,8)	
Var	17(24,6)	10(15,2)	
HT			<0,001
Yok	10(14,5)	43(65,2)	
Var	59(85,5)	23(34,8)	
HPL			0,001
Yok	23(33,3)	40(60,6)	
Var	46(66,7)	26(39,4)	
KAH			0,027
Yok	45(65,2)	55(83,3)	
Var	24(34,8)	11(16,7)	
SVO			0,448
Yok	60(87)	61(92,4)	
Var	9(13)	5(7,6)	

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, n(%).

Proteinüri 12. ay değırlerine göre yanıtız grupta yer alan hastalarda Kalsinörih İnı. ($p=0,009$) ve MMF ile Azatiopurin’in birlikte kullanımı ($p=0,021$) tedavileri yanıtız gruba göre anlamlı şekilde daha yüksek görölmüştür (Tablo 38). Tabloda yer alan

diğer tedavilerin kullanım sıklıklarına bakıldığında, iki grup arasında anlamlı bir farklılık olmadığı anlaşılmıştır ($p>0,05$).

Tablo 38. Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumuna Göre Tedaviler (İkili Grup)

Değişkenler	Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumu		p*
	Yanıtsız (n=69)	Yanıtli (n=66)	
ACEİ veya ARB			0,293
Yok	14(20,3)	8(12,1)	
Var	55(79,7)	58(87,9)	
Metilprednizolon			0,358
Yok	18(26,1)	23(34,8)	
Var	51(73,9)	43(65,2)	
Kalsinörih İnhi			0,009
Yok	34(49,3)	48(72,7)	
Var	35(50,7)	18(27,3)	
MMF + Azatiopurin			0,021
Yok	47(68,1)	57(86,4)	
Var	22(31,9)	9(13,6)	
Ponticelli (Steroid+Siklofosfamid)			0,318
Yok	47(68,1)	51(77,3)	
Var	22(31,9)	15(22,7)	
Ritüksimab			0,086
Yok	53(76,8)	59(89,4)	
Var	16(23,2)	7(10,6)	

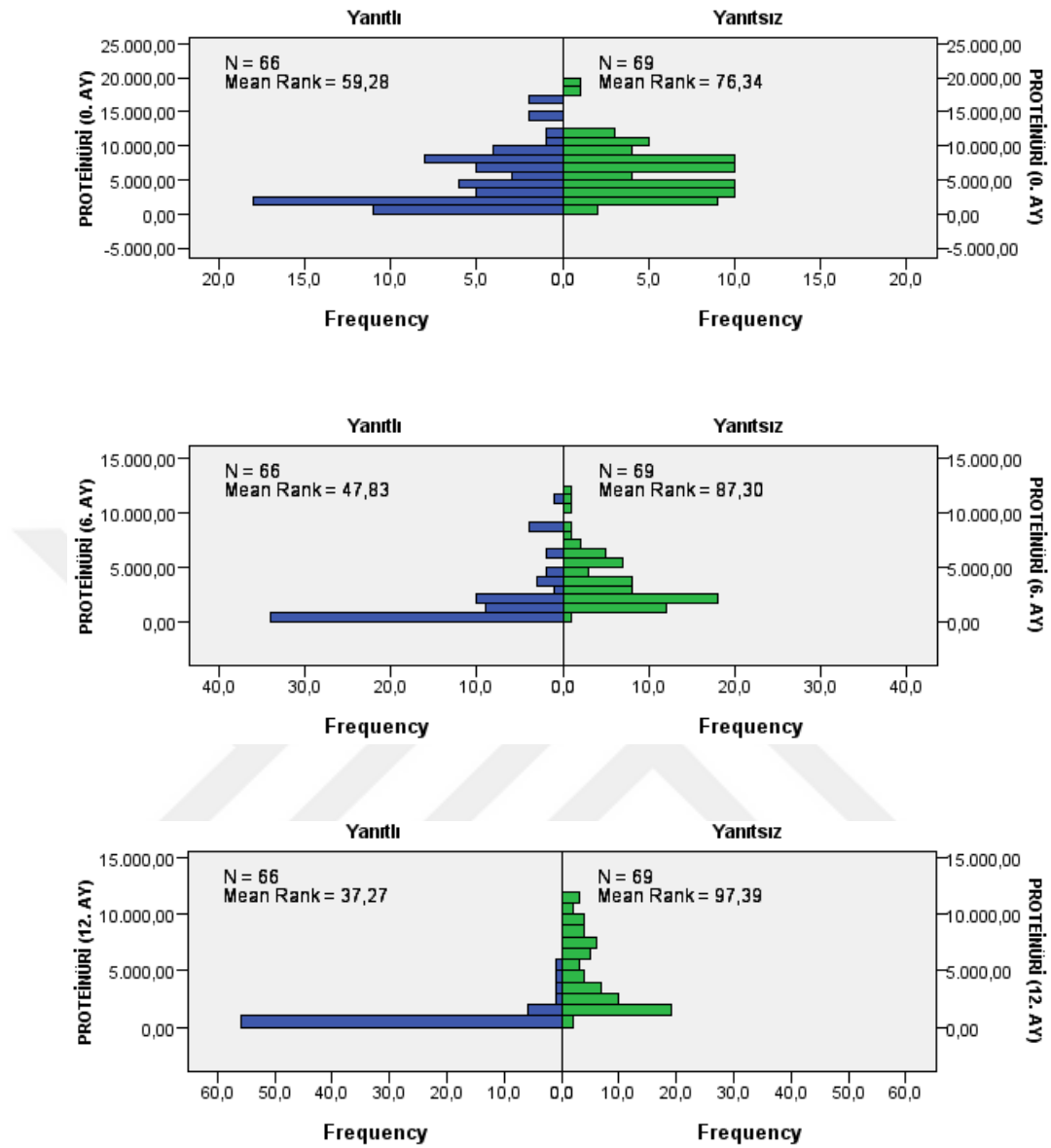
*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, $n(\%)$.

Proteinüri'nin tüm ölçüm zamanlarındaki değerleri, yanıtlu grupta yanıtssız gruba göre anlamlı şekilde düşük çıkmıştır (Tablo 39, Şekil 9).

Tablo 39. Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumuna Göre Proteinüri Ölçümleri (İkili Grup)

Değişkenler	Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumu		p ^u
	Yanıtssız (n=69)	Yanıtlu (n=66)	
Proteinüri			
0. Ay	5700(2900-8209)	3627(1489-7623)	0,011
6. Ay	2928(1962-5100)	811(138-2116)	<0,001
12. Ay	3605(1482-7230)	355(115-830)	<0,001

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*



Şekil 9. Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumuna Göre Proteinüri Ölçümleri (İkili Grup)

Anlamli farklılığın görüldüğü RRT varlığı, yanıtız grupta (%27,5) yanıtli gruba (%3) göre daha yüksek bir görölme sıklığına sahiptir (Tablo 40).

Tablo 40. Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumuna Göre RRT Varlığı (İkili Grup)

Değişkenler	Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumu		p*
	Yanıtsız (n=69)	Yanıtli (n=66)	
RRT Varlığı			<0,001
Yok	50(72,5)	64(97)	
Var	19(27,5)	2(3)	

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, n(%).

Proteinüri 12. ay değerine göre yanıtsız hastaların oluşturduğu grupta exitus oranı %5,8'dir. Bu oran, yanıtli grupta %1,5 olarak ölçülmüştür. İki oran arasında istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık yoktur (p=0,366; Tablo 41).

Tablo 41. Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumuna Göre Mortalite Durumu (İkili Grup)

Değişkenler	Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumu		p*
	Yanıtsız (n=69)	Yanıtli (n=66)	
Mortalite Durumu			0,366
Sağ	65(94,2)	65(98,5)	
Exitus	4(5,8)	1(1,5)	

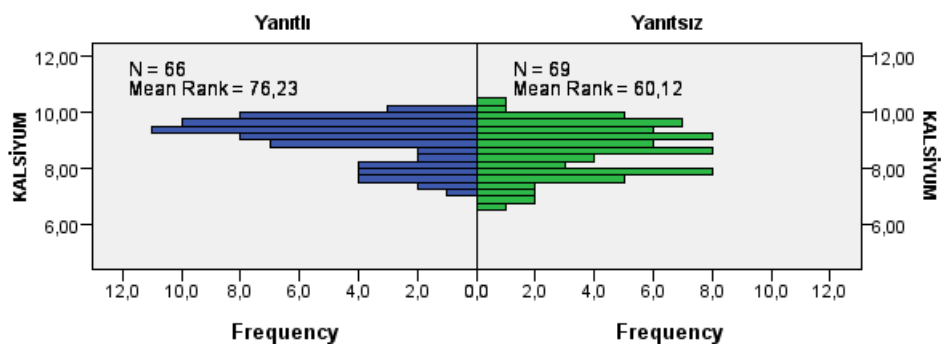
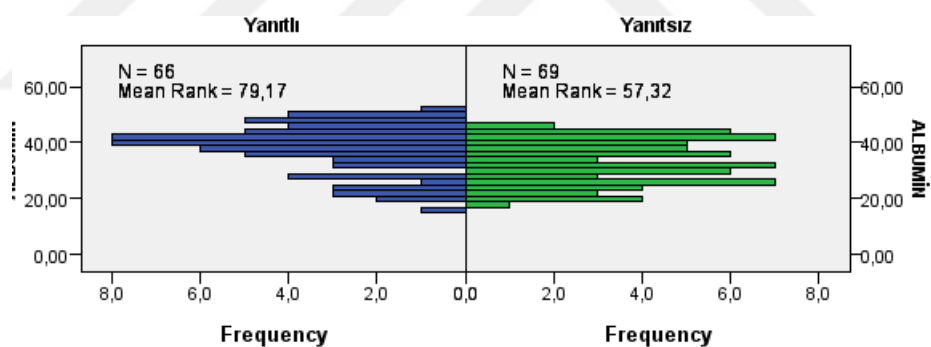
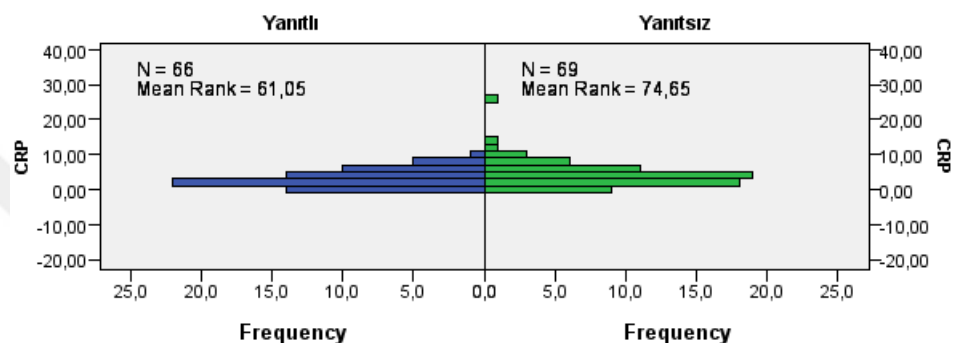
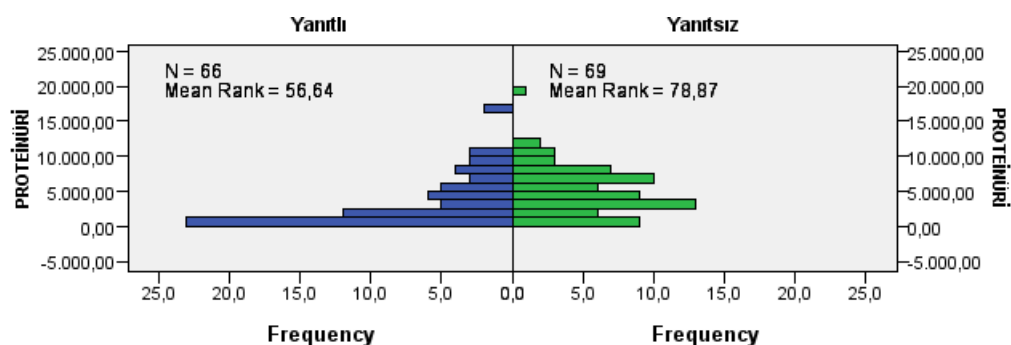
*Pearson Ki-Kare Test, Fisher Exact Test, n(%).

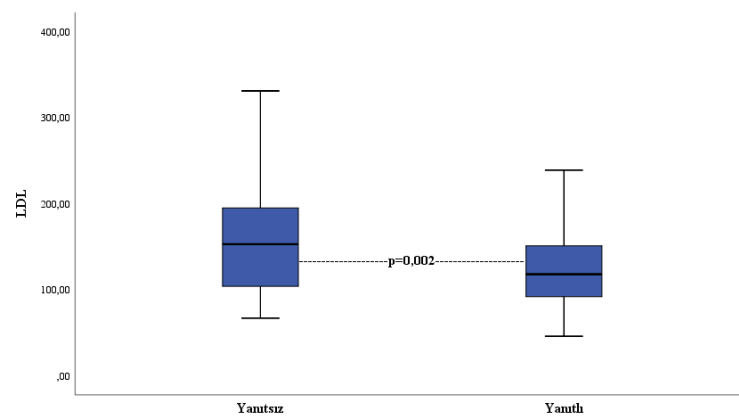
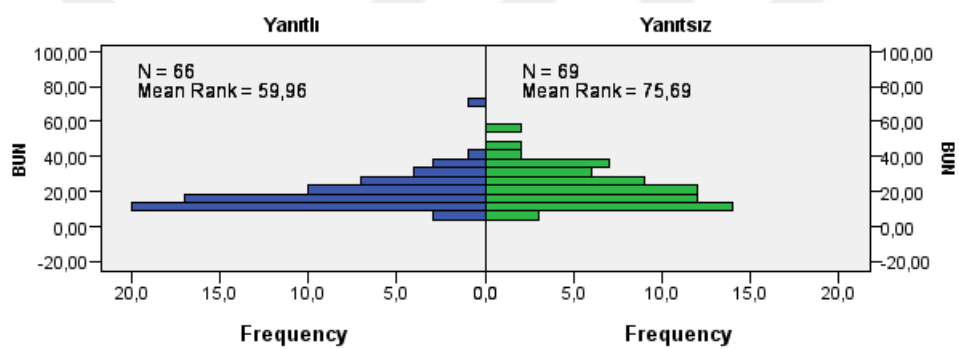
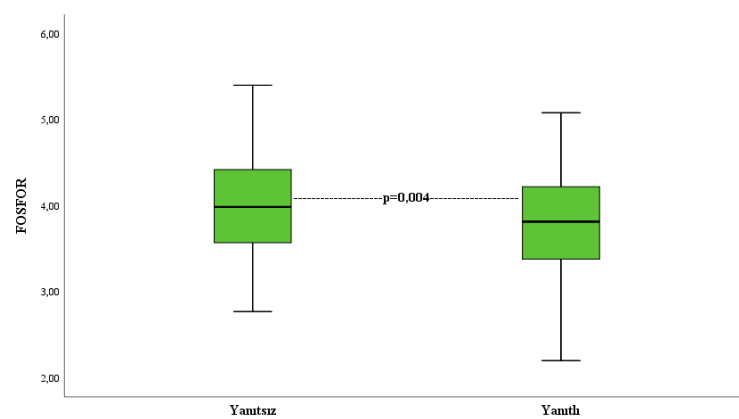
Tablo 42'de yer alan laboratuvar parametrelerine ilişkin analiz sonuçlarına bakıldığında, GFR (p=0,099) ve Kreatinin (p=0,152) haricinde kalan tüm parametrelerde iki grup arasında anlamlı farklılıkların görüldüğü anlaşılmaktadır. Anlamlı farklılığın belirlendiği laboratuvar parametrelerinden Albumin ve Kalsiyum'un yanıtsız grupta, yanıtli hastalara göre daha düşük değerler aldığı görülmektedir. Geriye kalan parametrelerde ise yanıtli grupta yer alan hastaların aldığı değerler, yanıtsız hastalara göre daha düşüktür (Şekil 10).

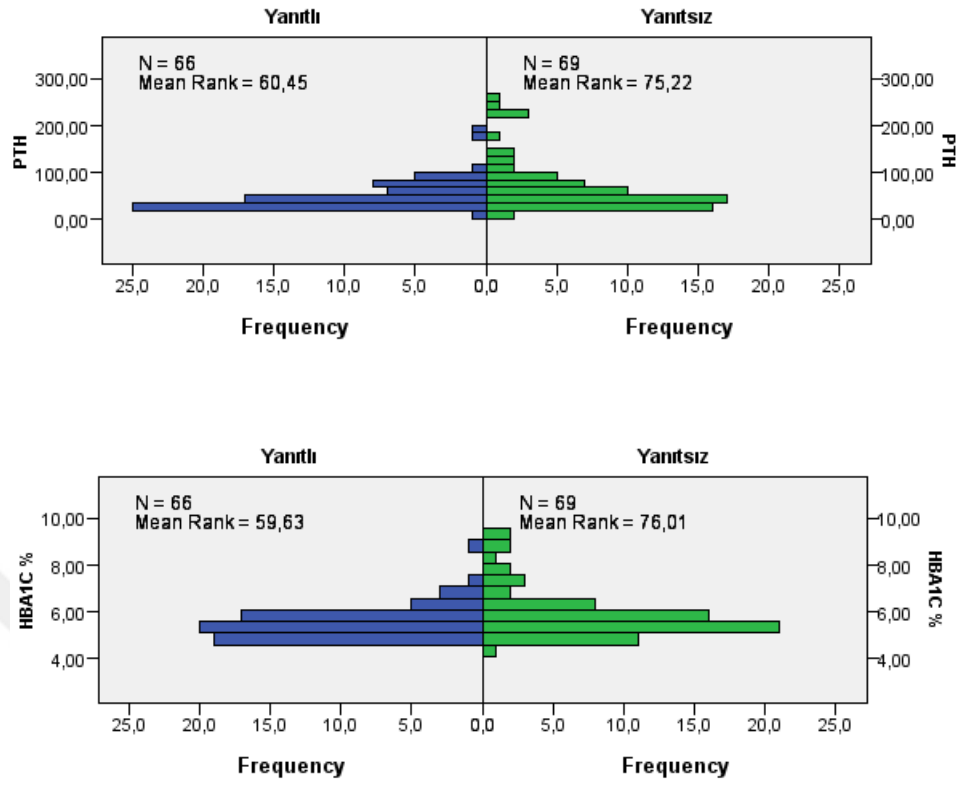
Tablo 42. Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumuna Göre Laboratuvar Değerleri (İkili Grup)

Değişkenler	Proteinüri 12. Ay Yanıt Durumu		p
	Yanıtsız (n=69)	Yanıtlı (n=66)	
GFR	61(29-101)	89,5(44-110)	0,099 ^u
Kreatinin	1,29(0,81-2,55)	0,96(0,7-2,43)	0,152 ^u
Proteinüri	4829(2970-7430)	2200(552-6145)	0,001 ^u
CRP	4(2-5)	2(1-4)	0,042 ^u
Albumin	32(26-39)	39(32-44)	0,001 ^u
Kalsiyum	8,73(7,86-9,47)	9,22(8,37-9,63)	0,017 ^u
Fosfor	4,06±0,63	3,74±0,63	0,004 ^t
BUN	21(14-30)	16,5(11-23)	0,019 ^u
LDL	154,36±58,95	125,06±47,37	0,002 ^t
PTH	47(33-74)	41(29-63)	0,028 ^u
HBA1C %	5,6(5,2-6,3)	5,35(5-5,7)	0,015 ^u

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*^tIndependent Samples T test, *Ort±SD*







Şekil 10. Proteinüri 6. Ay Yanıt Durumuna Göre Bazı Laboratuvar Değerleri (İkili Grup)

5. TARTIŞMA

Glomerülonefrit, böbreklerin glomerüllerinin inflamasyonu ile karakterize edilen ve böbrek fonksiyonlarını ciddi şekilde etkileyebilen bir hastalık grubudur. Glomerüller, böbreklerde kanın filtre edilmesinden sorumlu olan minik kan damarı yumaklarıdır ve bunların inflamasyonu, proteinüri (idrarda protein kaybı) ve hematüri (idrarda kan bulunması) gibi belirtilerle sonuçlanabilir [89]. Ayrıca glomerülonefrit, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir [90]. Glomerülonefritler, akut ve kronik olmak üzere iki ana gruba ayrılabilir ve birçok farklı etyolojik faktöre bağlı olarak gelişebilir [91].

Glomerülonefritler, dünya genelinde önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir [92]. Akut glomerülonefrit formları, hızlı bir şekilde böbrek fonksiyonlarının kaybına neden olabilirken, kronik glomerülonefrit formları yavaş yavaş ilerleyerek son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) yol açabilir. Böbrek yetmezliği, diyaliz veya böbrek nakli gibi ileri tedavi yöntemlerini gerektirir ve bu durum hastalar için yaşam kalitesinin ciddi şekilde düşmesi ve sağlık sistemi üzerinde büyük bir ekonomik yük anlamına gelir [93]. Proteinüri ve hematüri gibi klinik belirtiler, hastalığın erken dönemde tespit edilmesine yardımcı olurken, tedavi sürecinin etkin bir şekilde yönetilmesi açısından da kritik öneme sahiptir.

Dünya genelinde glomerülonefritin insidansı ve prevalansı ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalara göre, glomerülonefrit insidansı yıllık 0.5-2.5 vakadır (her 100,000 kişi başına). Gelişmekte olan ülkelere ise enfeksiyon hastalıklarının yaygınlığı ve sağlık hizmetlerine erişim konusundaki zorluklar nedeniyle daha yüksek insidans oranları bildirilmiştir [92].

Bu çalışmanın amacı, biyopsi ile kanıtlanmış glomerülonefritli hastalarda tedavi ve prognozu etkileyen faktörlerin incelenmesidir. Çalışmada, glomerülonefritli hastaların klinik, laboratuvar ve histolojik verileri değerlendirilerek, hastalığın seyri ve tedaviye yanıt üzerindeki etkileri ortaya konacaktır. Bu bulgular, glomerülonefrit tedavi protokollerinin optimize edilmesine ve hasta sonuçlarının iyileştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızda, hastaların yaş ortalaması $44,66 \pm 15,48$ yıl olup, en genç hasta 20, en yaşlı hasta ise 83 yaşındadır. Erkek hastaların oranı %57'dir. Aydın ve ark'nın [94] tarafından yapılan bir çalışmada, Türkiye'de glomerülonefrit tanısı alan hastaların yaş ortalaması $47,9 \pm 16,7$ yıl olarak bulunmuş ve hastaların %44'ü kadındır. Lionaki ve ark'nın [90] çalışmasında, glomerülonefrit hastalarının yaş ortalaması 50.5 yıl olarak bildirilmiş ve bu hastaların %60'ı erkek olarak rapor edilmiştir. Baud ve ark'nın (2023) tarafından yapılan bir araştırmada, yetişkin IgA vaskülit hastalarında erkeklerin kadınlara göre daha yüksek oranda glomerülonefrit tanısı aldığı belirtilmiştir. Ayrıca, Yan ve ark'nın [95] çalışmasında, primer glomerülonefritli hastaların yaş ortalaması 41.39 yıl olarak bildirilmiş ve erkek/kadın oranı 1.53:1 olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki demografik özelliklerin mevcut literatürdeki bulgularla büyük ölçüde uyumlu olduğu ve glomerülonefrit hastalarının demografik özelliklerinin genel olarak benzer olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda, en sık görülen hastalık türü %58,5 ile fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) olmuştur. Membranöz Nefropati %23 ile FSGS'yi takip etmektedir. Membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN) %10,4 oranında görülürken, IgA Nefropati tanısı alan hastaların oranı %8,1 olarak ölçülmüştür. Bu bulgular, literatürde rapor edilen diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında, çeşitli farklılıklar ve benzerlikler göstermektedir. Örneğin, Jordanova ve ark'nın [95] tarafından yapılan bir çalışmada, FSGS %34,8, membranöz nefropati %21,3, MPGN %12,6 ve IgA nefropati %7,3 oranında rapor edilmiştir. Benzer şekilde, Ekrikpo ve ark'nın [96] çalışmasında, Afrika'daki glomerülonefrit tanısı alan hastalar arasında FSGS %26,1, membranöz nefropati %8,4, MPGN %6,4 ve IgA nefropati %2,6 oranında rapor edilmiştir. Sultan ve ark'nın [97] çalışmasında ise Pakistan'da FSGS %13, membranöz nefropati %15,4, MPGN %13,6 ve IgA nefropati %16 oranında rapor edilmiştir. Genel olarak, çalışmamızdaki glomerülonefrit türlerinin prevalans dağılımı literatürdeki çeşitli çalışmalarla karşılaştırıldığında, FSGS'nin en sık görülen tür olduğu ve bunu sırasıyla membranöz nefropati, MPGN ve IgA nefropatinin takip ettiği görülmektedir. Çalışmalardaki oransal farklılıklar, coğrafi bölge, çalışma popülasyonu ve metodolojik farklılıklardan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, en sık görülen ek hastalıklar %60,7 ile hipertansiyon (HT) ve %53,3

ile hiperlipidemi (HPL) olmuştur. Koroner arter hastalığı (KAH) varlığı %25,9'luk bir orana sahiptir. Diyabet (DM) tanısı olan hastaların oranı %20 iken, en nadir görülen hastalık olan serebrovasküler olay (SVO) oranı %10,4'tür. Bu bulgular, literatürde rapor edilen diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında benzerlikler göstermektedir. Örneğin, Sultan ve ark'nın [97] çalışmasında Pakistan'da biyopsi ile kanıtlanmış böbrek hastalıkları arasında HT %65, HPL %50, KAH %30, DM %25 ve SVO %12 oranında rapor edilmiştir. Bu çalışmada HT ve DM oranları daha yüksektir, ancak SVO oranı çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Moroni ve ark'nın [98] çalışmasında, Avrupa'daki glomerülonefrit hastalarında HT %54, HPL %45, KAH %22, DM %18 ve SVO %6 oranında rapor edilmiştir. Bu çalışmada da HT ve HPL oranları çalışmamızla uyumludur. Genel olarak, çalışmamızdaki ek hastalıkların prevalansı literatürdeki çeşitli çalışmalarla büyük ölçüde uyumlu olup, glomerülonefrit hastalarında hipertansiyon ve hiperlipideminin en sık görülen ek hastalıklar olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, en sık tercih edilen tedavi türü ACEİ veya ARB uygulaması olmuştur. Metilprednizolon kullanımı %69,6, kalsinörin inhibitörleri %39,3, steroid ve siklofosfamidin birlikte uygulandığı Ponticelli tedavisi %27,4, MMF ile azatiopurin kullanımı %23 ve ritüksimab %17 oranında tercih edilmiştir. Fanouriakis ve ark'nın [98] tarafından yapılan bir çalışmada, glomerülonefrit tedavisinde metilprednizolon, MMF, kalsinörin inhibitörleri ve ritüksimab sıklıkla kullanılan tedavi seçenekleri olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada, kalsinörin inhibitörleri ve ritüksimab kullanımı çalışmamızla uyumludur. Rojas-Rivera ve ark'nın [99] çalışmasında, ritüksimab'ın idiyopatik membranöz nefropati tedavisinde diğer tedavi yöntemlerine göre daha etkili ve güvenli olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada da ritüksimab, kalsinörin inhibitörleri ve siklofosfamid gibi ilaçların kullanımı karşılaştırılmıştır. O'Shaughnessy ve ark'nın [100] çalışmasında ise, hastalarda ilk sırada tedavi olarak siklofosfamid veya kalsinörin inhibitörleri kullanımı önerilmektedir. Kortikosteroid monoterapisi ve ritüksimab kullanımı da yaygındır. Genel olarak, çalışmamızdaki tedavi dağılımları literatürdeki çeşitli çalışmalarla büyük ölçüde uyumlu olup, glomerülonefrit tedavisinde ACEİ veya ARB, metilprednizolon ve ritüksimab gibi ilaçların sıkça kullanıldığını göstermektedir.

Çalışmamızda, hastaların %15,6'sında renal replasman tedavisi (RRT) bulunmaktadır. Sultan ve ark'nın [97] çalışmasında RRT oranı %12,8 olarak rapor edilmiştir. Fanouriakis ve ark'nın [98] çalışmasında, Avrupa'daki glomerülonefrit hastalarında RRT oranının %16,6 olduğu bildirilmiştir. Bu literatür incelemesi, çalışmamızdaki RRT oranının mevcut literatürdeki bulgularla büyük ölçüde uyumlu olduğunu ve glomerülonefrit hastalarında RRT'nin önemli bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, mortalite oranı %3,7 olarak saptanmıştır. Janphram ve Kitiyakara [101] tarafından yapılan bir çalışmada, Tayland'da glomerülonefrit tanısı alan hastalar arasında genel mortalite oranı %13 olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada, lupus nefriti en yüksek ölüm oranına sahipken, IgA nefropatisi en düşük ölüm oranına sahiptir. Ni ve ark'nın [102] çalışmasında, ANCA-ilişkili glomerülonefrit hastalarında ilk 6 ayda mortalite oranı %11,4 olarak bildirilmiştir. Bu çalışma, yaşlı hastalarda ve yüksek hastalık aktivitesine sahip olanlarda daha yüksek ölüm oranları bildirmiştir. Avustralya ve Yeni Zelanda'dan elde edilen verileri inceleyen bir çalışmada, membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN) hastalarında beş yıllık diyalizde sağkalım oranı %59, transplantasyon sonrası ise %93 olarak bulunmuştur. Ancak, MPGN hastalarında diğer GN türlerine kıyasla daha yüksek hastalık nüksü nedeniyle allograft sağkalım oranları daha düşük bulunmuştur [103]. Kore Nefroloji Derneği'nden elde edilen veriler, histolojik olarak doğrulanmış GN'li hemodiyaliz hastalarında beş yıllık mortalite oranının %8,4 olduğunu göstermiştir. Bu oran, diyabetik nefropati ve hipertansif nefrosklerozlu hastalardan anlamlı olarak daha düşüktür [104]. İspanya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada, primer GN'li periton diyalizi hastalarının beş yıllık sağkalım oranı %63,7 olarak bulunmuştur. GN hastaları, diğer böbrek hastalıklarına sahip hastalara kıyasla daha az komorbidite ve daha iyi genel sağlık durumu göstererek anlamlı derecede daha iyi sağkalım oranlarına sahip olmuştur [105]. MPO-ANCA GN hastalarında, kötü böbrek fonksiyonu ve düşük hemoglobin seviyeleri SDBY'yi öngören faktörler olarak belirlenmiştir. Ayrıca, ileri yaş ve yüksek idrar kırmızı kan hücresi sayısı, tüm nedenlere bağlı mortalite riskini artıran faktörler olarak bulunmuştur [106]. Glomerülonefrit hastalarında sağkalım oranları, GN türüne, tedavi yöntemlerine ve mevcut komorbiditelere göre önemli ölçüde değişiklik göstermektedir. GN hastaları,

diyabetik nefropati gibi diğer primer böbrek hastalıklarına sahip hastalara kıyasla genellikle daha iyi sağkalım oranlarına sahiptir.

Çalışmamızda, cinsiyete ve yaşa göre 6. ve 12. ayda proteinüri yanıtında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulgu, literatürdeki benzer çalışmalarla karşılaştırıldığında uyumlu görünmektedir. Kapsia ve ark'nın [107] çalışmasında, proliferatif lupus nefriti hastalarında proteinüri seviyelerinin tedavi yanıtı ve renal sonuçlarla ilişkisi incelenmiş ve proteinüri yanıtlarının cinsiyet ve yaşa göre farklılık göstermediği bildirilmiştir. Bu çalışmada, proteinüri seviyeleri tedavi yanıtını öngören önemli bir faktör olarak vurgulanmıştır. Caravaca-Fontán ve ark'nın [108] çalışmasında, C3 glomerülopati hastalarında proteinüri değişimi ve böbrek sonuçları arasındaki ilişki incelenmiş ve proteinüri seviyelerinin zamanla değişiminin, böbrek yetmezliği riskini anlamlı derecede etkilediği bulunmuştur. Ancak, cinsiyet ve yaşa göre proteinüri yanıtında belirgin bir farklılık rapor edilmemiştir. Ban ve ark'nın [109] çalışmasında, fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) hastalarında tedavi yanıtını öngören faktörler incelenmiş ve proteinüri seviyelerinin tedavi yanıtı üzerinde önemli bir etkisi olduğu belirtilmiştir. Ancak, cinsiyet ve yaşın proteinüri yanıtı üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır. Bu literatür incelemesi, çalışmamızdaki bulguların mevcut literatürle uyumlu olduğunu ve proteinüri yanıtında cinsiyet ve yaş faktörlerinin anlamlı bir farklılık yaratmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda, hastalık türlerine (FSGS, MPGN, IgA Nefriti, Membranöz Nefropati) göre 6. ve 12. ayda proteinüri yanıtında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Tampe ve ark'nın [110] çalışmasında, ANCA-ilişkili glomerülonefrit (ANCA GN) hastalarında proteinüri düzeylerinin böbrek fonksiyonları ve histopatolojik özelliklerle ilişkisi incelenmiştir. Bu çalışmada, proteinüri düzeylerinin hastalığın ilerlemesiyle ilişkili olduğu ancak farklı ANCA GN türleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığı rapor edilmiştir. Zhang ve ark'nın [111] çalışmasında, transplant glomerülopatisi olan hastalarda proteinüri ve allogreft sağkalımı arasındaki ilişki incelenmiş ve yüksek proteinüri düzeylerinin kötü greft sağkalımı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ancak, proteinüri yanıtları açısından farklı GN türleri arasında belirgin bir fark bildirilmemiştir. Caravaca-Fontán ve ark'nın [108] çalışmasında, C3 glomerülopatisi hastalarında proteinüri değişimi ve böbrek

sonuçları arasındaki ilişki incelenmiş ve proteinüri düzeylerindeki değişimin böbrek yetmezliği riskiyle güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur. Farklı GN türleri arasında proteinüri yanıtları açısından belirgin bir fark rapor edilmemiştir. Bu literatür incelemesi, çalışmamızdaki bulguların mevcut literatürle uyumlu olduğunu ve farklı glomerülonefrit türleri arasında proteinüri yanıtında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda, hipertansiyon, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda 6. ve 12. ayda proteinüri düzelen (yanıtlı) ve proteinüri düzelmeyen (yanıtsız) gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Yanıtsız grupta bu hastalıkların daha yaygın olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Bu bulgular, literatürdeki benzer çalışmalarla karşılaştırıldığında uyum göstermektedir. Funakubo ve ark'nın [112] çalışmasında, koroner arter hastalığı olan hastalarda proteinüri varlığı ve uzun dönem prognoz arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmada, hipertansiyon ve diabetes mellitusun proteinüri varlığı ile ilişkili olduğu ve proteinüri varlığı olan hastalarda kardiyovasküler ölüm oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bazzi ve ark'nın [113] çalışmasında, glomerülonefrit hastalarında hipertansiyonun, tübülointerstisyel hasar ve glomerüler hasar ile ilişkisi incelenmiştir. Bu çalışmada, hipertansiyonun glomerüler ve tübülointerstisyel hasarın daha şiddetli olduğu ve proteinüri seviyelerinin hipertansif hastalarda daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Liu ve ark'nın (2023) çalışmasında, IgA nefropatisi olan hastalarda dislipidemi ve proteinüri arasındaki ilişki incelenmiş ve dislipidemisi olan hastaların daha yüksek proteinüri seviyelerine ve daha kötü renal sonuçlara sahip olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada, dislipidemi grubunda daha yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncı, serum kreatinin ve ürik asit seviyeleri rapor edilmiştir [114]. Bu literatür incelemesi, çalışmamızdaki bulguların mevcut literatürle uyumlu olduğunu ve hipertansiyon, hiperlipidemi ve KAH'nin proteinüri yanıtı üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, hastalık türlerine göre proteinüri yanıtında tedavi türlerinin etkisi değerlendirilmiştir. 6. ayda proteinüri yanıt durumuna göre anlamlı farklılığın görüldüğü tedavi türü Ritüksimab ve metilprednizolon olmuştur. 12. Ayda ise MMF ile Azatiopurin'in birlikte kullanımı yanıtsız hastalarda (%31,9), kısmi yanıtlı

hastalara (%0) göre daha yüksek bulunmuştur. Fanouriakis ve ark'nın [98] çalışmasında, MMF, azatiopurin ve metilprednizolonun kullanımı üzerine yapılan güncellemeler incelenmiştir. Bu çalışmada, aktif proliferatif LN'de başlangıç tedavisi olarak MMF ve metilprednizolonun önerildiği ve non-responding (yanıtsız) hastalarda ritüksimabın önerildiği belirtilmiştir. Bu çalışma, çalışmamızda MMF ve azatiopurin kombinasyonunun yanıtsız hastalarda daha yaygın kullanıldığı bulgusunu desteklemektedir. Roccatello ve ark'nın [115] çalışmasında, ritüksimab ve metilprednizolonun etkinliği ve güvenliği incelenmiştir. Çalışma, ritüksimabın tedavide etkili olduğunu ve tedaviye yanıt veren hastalarda proteinüri düzeylerinin anlamlı derecede azaldığını göstermiştir. Ceruti ve ark'nın [116] çalışmasında, ritüksimabın uzun dönem klinik sonuçları incelenmiş ve etkili bir tedavi seçeneği olduğu belirtilmiştir. Elde edilen veriler, çalışmamızdaki bulguların mevcut literatürle uyumlu olduğunu ve MMF, azatiopurin, ritüksimab ve metilprednizolon kombinasyonlarının proteinüri yanıtında etkili olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, GFR'nin 6. ve 12. ayda proteinüri yanıtsız grupta, proteinüri yanıtlu gruba göre daha düşük olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Marques ve ark'nın [117] çalışmasında, glomerüler hastalığı olan hastalarda proteinüri azalmasının GFR düşüşü üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, proteinüri azalmasının, uzun dönem GFR düşüşünü yavaşlattığı ve renal prognozu iyileştirdiği bulunmuştur. Inker ve ark'nın [118] çalışmasında, IgA nefropatisi olan hastalarda tedavi etkilerinin erken dönemde proteinüri değişimi ve GFR eğimi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bu meta-analiz çalışmasında, proteinüri değişiminin GFR eğimi üzerindeki etkilerinin tedavi yanıtını öngörmeye önemli olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda da proteinüri yanıtının GFR üzerindeki etkisi göz önüne alındığında, bu bulgu literatürle uyumludur. Pelletier ve ark'nın [119] çalışmasında, diyabetik nefropati olan hastalarda proteinüri ve GFR düşüşü arasındaki ilişki incelenmiş ve yüksek proteinüri seviyelerinin daha hızlı GFR düşüşü ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışma, proteinüri yanıtının GFR üzerindeki etkisini desteklemekte ve çalışmamızın bulgularıyla uyumlu olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, proteinüri yanıt durumuna göre hastaların mortalite oranları

incelenmiştir. 6. ve 12. aylarda proteinüri yanıtız grup ile proteinüri yanıtılı grup arasında mortalite açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu, proteinüri yanıt durumunun mortalite üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını göstermektedir. Literatürde de benzer bulgular mevcuttur. Chang ve ark'nın [120] çalışmasında, idrar protein/kreatinin oranı (uPCR) ve idrar albümin/kreatinin oranı (uACR) ile tüm nedenlere bağı mortalite arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Yüksek proteinüri seviyeleri, daha yüksek mortalite riski ile ilişkilidir. Ancak, bu çalışma proteinüri yanıt durumuna göre mortalite farklılıklarını spesifik olarak incelememiştir. Hishida ve ark'nın [121] çalışmasında ise düşük proteinüri seviyelerinin daha yüksek mortalite riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu, proteinüri seviyelerinin genel sağık durumu ve böbrek fonksiyonları ile ilişkili olduğunu ve dolayısıyla mortaliteyi etkilediğini göstermektedir. Çalışmamızda proteinüri yanıt durumuna göre mortalite farklılığı bulunmaması, proteinüri seviyelerinin tek başına yeterli bir belirteç olmayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, Nagai ve ark'nın [122] çalışmasında, geçici dipstick-proteinüri ve genel popülasyonda mortalite riski arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmada, geçici proteinürinin kardiyovasküler mortalite riskini artırdığı belirtilmiştir. Ancak, proteinüri yanıt durumuna göre genel mortalite üzerinde belirgin bir fark bildirilmemiştir. Çalışmamızda, proteinüri yanıt durumuna göre mortalite açısından anlamlı bir fark bulunmaması, literatürdeki bazı çalışmalarla uyumlu olup, proteinüri yanıtının tek başına mortaliteyi öngörmede yeterli olmayabileceğini göstermektedir. Ancak, genel olarak proteinüri seviyelerinin yüksek olduğu hastalarda daha yüksek mortalite riski bildirilmiş olup, proteinüri yanıtının daha uzun vadeli ve geniş kapsamlı çalışmalarda daha detaylı incelenmesi gerektiğı anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda, proteinüri yanıt durumuna göre 6. ve 12. ay laboratuvar değerleri incelenmiş ve belirli parametrelerde anlamlı farklılıklar saptanmıştır. 6. ayda, yanıtız grupta BUN değeri, yanıtılı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Diğer laboratuvar parametrelerinde (GFR, kreatinin, proteinüri, CRP, albumin, kalsiyum, fosfor, LDL, PTH, HBA1C) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. 12. ayda, yanıtız grupta proteinüri, CRP, BUN, fosfor ve LDL seviyeleri anlamlı derecede yüksek, GFR, albumin, kalsiyum ve PTH seviyeleri ise anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Kreatinin ve HBA1C

değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ruggiero ve ark. [123] çalışmasında, tedavi sonrasında takiplerde CRP seviyelerini düşürdüğü ve inflamasyonun azaldığı bulunmuştur. Bu çalışma, çalışmamızda yüksek CRP seviyelerinin yanıtız grupta daha yaygın olduğu bulgusunu desteklemektedir. Kim ve ark. [124] çalışmasında, proteinüri varlığının serum fosfat düzeylerini artırdığı ve fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23) aktivitesini azalttığı bildirilmiştir. Bu çalışma, çalışmamızda yanıtız grupta yüksek fosfor seviyelerinin daha yaygın olduğunu ve bu grubun böbrek fonksiyonlarının daha kötü olduğunu göstermektedir. Ayrıca, Jung ve ark. [125] çalışmasında, proteinüri ve serum fosfat düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiş ve proteinüri seviyelerinin serum fosfat düzeylerini artırdığı ve böbrek fonksiyonlarının ilerlemesiyle ilişkilendirildiği bulunmuştur. Garneata ve ark. [126] çalışmasında, ileri evre diyabetik böbrek hastalığı olan hastalarda düşük protein diyetinin ve ketoanalogların PTH seviyelerini anlamlı derecede düşürdüğü bildirilmiştir. Bu bulgu, çalışmamızda yanıtız grupta düşük PTH seviyelerinin daha yaygın olduğu bulgusunu desteklemektedir. Banerjee ve ark. [127] çalışmasında, HBA1C düzeylerinin proteinüri ile ilişkili olduğu ve remisyon döneminde düşük HBA1C seviyelerinin görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda, yanıtız grupta HBA1C seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemesi, bu bulguyla uyumludur. Bu literatür incelemesi, çalışmamızdaki bulguların mevcut literatürle uyumlu olduğunu ve proteinüri yanıt durumunun laboratuvar değerleri üzerinde anlamlı etkiler yarattığını göstermektedir. Yüksek proteinüri seviyeleri, yanıtız grupta daha düşük GFR ve yüksek BUN, CRP, fosfor ve LDL ile ilişkilidir. Bu, proteinüri kontrolünün böbrek fonksiyonlarının korunmasında kritik bir rol oynadığını vurgulamaktadır.

Sonuç olarak bu çalışmamızda yüksek proteinüri seviyelerine sahip olan hastalarda tedavi yanıtının daha düşük olduğunu, bu hastaların hastalık progresyonlarının daha kötü gittiğini (örneğin; daha düşük GFH seviyesine ve yüksek BUN, CRP, fosfor seviyelerine sahip olmaları gibi...) ve proteinüri kontrolünün böbrek fonksiyonlarının korunmasında kritik bir rol oynadığını belirledik.

Hipertansiyon, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi ek hastalıkların tedavi yanıtız grupta daha yaygın bulunduğunu, bu ek hastalıkların tedavi yanıtında

veya hastalık progresyonunda etkisi olduğunu saptadır.

Bunlara ek olarak 6. ayda, proteinüri yanıt durumuna göre anlamlı farklılığın görüldüğü tedavi türünün Ritüksimab ve metilprednizolon olduğunu belirledik. Buna karşın, 12. ayda MMF ile Azatiopurin'in birlikte kullanımının yanıtızsız hastalarda (%31,9), kısmi yanıtı hastalara (%0) göre daha yüksek olduğunu saptadık.

Çalışmanın Limitasyonları

Çalışmamızın sonuçları önemli bulgular sunmakla birlikte, bazı sınırlamalar göz önünde bulundurulmalıdır:

Hasta Sayısı ve Takip Süresi: Çalışmamızda hasta sayısı sınırlıdır ve bu durum, sonuçların genelleştirilebilirliğini azaltabilir. Daha büyük ölçekli ve uzun süreli takip çalışmaları, sonuçların daha sağlam ve güvenilir olmasını sağlayacaktır.

Retrospektif Tasarım: Çalışmamız retrospektif bir tasarıma sahiptir. Bu tür çalışmalarda verilerin geriye dönük olarak incelenmesi, bazı önemli verilerin eksik veya hatalı olma riskini artırabilir. Prospektif çalışmalarda verilerin daha sistematik ve düzenli bir şekilde toplanması sağlanabilir.

Tedavi Rejimi Değişkenliği: Çalışmaya dahil edilen hastalar farklı tedavi rejimlerine tabi tutulmuş olabilirler. Bu durum, tedavi sonuçlarının karşılaştırılmasını ve yorumlanmasını zorlaştırabilir. Tedavi rejimlerinin standartlaştırılması, sonuçların daha net bir şekilde yorumlanmasını sağlayabilir.

Hasta Uyumu ve Tedaviye Adherence: Hastaların tedaviye uyumu ve ilaçları düzenli olarak kullanıp kullanmadıkları hakkında detaylı bilgiye sahip değiliz. Tedaviye düşük uyum, tedavi sonuçlarını olumsuz yönde etkileyebilir ve bu durum, yanıtı ve yanıtızsız gruplar arasındaki farklılıkları etkileyebilir.

Klinik ve Laboratuvar Değişkenlerin Çeşitliliği: Çalışmamızda kullanılan klinik ve laboratuvar değişkenlerin çeşitliliği, sonuçların yorumlanmasında karışıklık yaratabilir. Daha homojen hasta grupları üzerinde yapılan çalışmalar, daha net ve anlamlı sonuçlar sağlayabilir.

Tek Merkezli Çalışma: Çalışmamız tek bir merkezde yürütülmüştür. Bu da sonuçların farklı coğrafi bölgeler ve sağlık hizmetleri ortamlarına genelleştirilmesini sınırlayabilir. Çok merkezli çalışmalar, farklı hasta popülasyonlarında benzer sonuçların elde edilip edilmediğini değerlendirmek için önemlidir.

Bu sınırlamalar göz önünde bulundurularak, çalışmamızın sonuçları dikkatle yorumlanmalı ve daha fazla araştırma ile desteklenmelidir.



6. SONUÇLAR

Biyopsi Kanıtlı Glomerülonefritli Hastalarda Tedavi ve Prognozu Etkileyen Faktörlerin Araştırılması, konulu çalışmanın sonuçları;

1-Demografik Veriler: En genci 20, en yaşlısı 83 yaşında olan hastaların ortalama yaşı $44,66 \pm 15,48$ yıldır. Çalışmada yer alan hastaların %57'sini erkekler oluşturmaktadır.

2-En Sık Görülen Hastalık Türleri: En sık görülen hastalık türü %58,5 ile FSGS olmuştur. Membranöz Nefropati %23 ile FSGS'yi takip etmektedir. MPGN'nin görülme sıklığı %10,4 iken, IgA Nefropati tanısı alan hastaların oranı %8,1 olarak ölçülmüştür.

3-Proteinüri Yanıt Durumu ve GFR: 6. ve 12. aylarda proteinüri düzelmeyen (yanıtsız) grupta GFR, proteinüri düzelen (yanıtlı) gruba göre daha düşük bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

4-Mortalite: Proteinüri yanıt durumuna göre 6. ve 12. aylarda mortalite açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

5-Tedavi Yanıtı: 12. ayda, MMF ile Azatiopurin'in birlikte kullanımı yanıtsız hastalarda (%31,9), kısmi yanıtlı hastalara (%0) göre daha yüksek bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. 6. ayda, proteinüri yanıt durumuna göre anlamlı farklılığın görüldüğü tedavi türü Ritüksimab ve metilprednizolon olmuştur.

6- Laboratuvar Değerleri (6. Ay): Yanıtsız grupta BUN değeri, yanıtlı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Diğer parametrelerde (GFR, kreatinin, proteinüri, CRP, albumin, kalsiyum, fosfor, LDL, PTH, HBA1C) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

7- Laboratuvar Değerleri (12. Ay): Yanıtsız grupta proteinüri, CRP, BUN, fosfor ve LDL seviyeleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yanıtsız grupta GFR, albumin, kalsiyum ve PTH seviyeleri ise anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Kreatinin ve HBA1C değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir

fark saptanmamıştır.

8-Ek Hastalıklar: Hipertansiyon, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi ek hastalıklar, yanıtız grupta proteinüri yanıtı gruba göre daha yaygın bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

9- Yaş ve Cinsiyetin Proteinüri Yanıtı Üzerindeki Etkisi: Yaş ve cinsiyet açısından 6. ve 12. ayda proteinüri yanıtı ve yanıtız gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Bu sonuçlar, proteinüri yanıt durumunun böbrek fonksiyonları ve laboratuvar parametreleri üzerinde önemli etkileri olduğunu göstermektedir. Proteinüri kontrolünün böbrek fonksiyonlarının korunmasında kritik bir rol oynadığı ve bu hastaların tedavi planlamasında dikkate alınması gerektiği anlaşılmaktadır.

7. ÖZET

Amaç: Nefritik ve nefrotik sendrom olarak da bilinen glomerüler hastalıklar böbrek hastalıklarının büyük bir kısmından sorumludur. Glomerüler hastalık asemptomatik olabildiği gibi ciddi mortalite ve morbidite sebeplerinden biri olan son dönem böbrek hastalığı gibi şiddetli şekillerde de görülebilir. Hastalık klinik olarak geniş bir aralıkta bulgu vermektedir. Son evre böbrek hastalığına kadar şiddetli şekillerde ortaya çıkan kliniğin mortalite ve morbiditeye sebep olma olasılığı yüksektir. Etiyolojide ise immünolojik olan veya olmayan, hereditör olan veya olmayan çok çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Primer glomerüler hastalıklar, son dönem böbrek hastalığının (SDBH) önemli sebeplerinden biridir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği (TND) 2021 yılı ortak raporunda glomerülonefritler (GN) hemodiyaliz hastalarının %3,31’inde, böbrek nakli hastalarının ise %13,65’inde SDBH sebebi olarak gösterilmiştir [1]. Fakat etiyolojisi hipertansiyon olarak bildirilen SDBH hastalarının önemli bir kısmının kronik GN hastaları olduğu düşünülmektedir [2]. Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı bölümünde perkütan böbrek biyopsisi ile tanı konmuş primer glomerülonefritli hastaların demografik özelliklerini, laboratuvar seyrini, kliniklerini ve aldıkları tedavilerin etkinliğini prospektif olarak incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Hastanesindeki 01.01.2014 ile 20.09.2023 tarihleri arasında biyopsi kanıtlı glomerulonefrit tanılı hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalara ait hekim notları, hastaların dermografik özellikleri, laboratuvar değerleri ve tedavi verilerine hastanenin otomasyon sistemi ve hasta dosyaları aracılığı ile ulaşılmıştır. Taranan hastalar içinden 18 yaş ve üzeri, kronik böbrek hastalığı bulunan, verileri tam olan ve biyopsi kanıtlı glomerülonefriti olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Taranan hastalar içinden 18 yaşından küçük olan, biyopsi kanıtlı glomerülonefriti olmayan ve verileri eksik olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Veriler IBM SPSS Statistics 25 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2017 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma

(SS), medyan (IQR 25-75) ve minimum-maksimum değerleri ile sunulmuştur. Bağımsız iki grup analizlerinde normal dağılım gösteren verilerde Independent Samples T Test ve göstermeyen verilerde Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırmalarında ise Kruskal-Wallis H testten yararlanılmıştır. Kruskal Wallis H testin sonucuna göre ise, Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi çalıştırılmıştır. Bağımsız kategorik değişkenlerin analizinde ise Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, Fisher's Exact Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post Hoc Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda demografik verilere bakıldığında en genci 20, en yaşlısı 83 yaşında olan hastaların ortalama yaşının $44,66 \pm 15,48$ yıl olduğu ve çalışmada yer alan hastaların %57'sini erkeklerin oluşturduğu görüldü. En sık görülen hastalık türü %58,5 ile FSGS oldu. Sırası ile Membranöz Nefropati %23, MPGN %10,4 ve IgA Nefropati %8,1 ile FSGS'yi takip etmekte idi. 6. Ve 12. aydaki Proteinüri Yanıt Durumu ve GFR karşılaştırıldığında ise 6. ve 12. aylarda proteinüri düzelmeyen (yanıtsız) grupta GFR, proteinüri düzelen (yanıtlı) gruba göre daha düşük bulundu, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Buna karşın proteinüri yanıt durumuna göre 6. ve 12. aylarda mortalite açısından anlamlı bir fark bulunamadı. Tedavi yanıtı incelendiğinde 12. ayda, MMF ile Azatiopurin'in birlikte kullanımı yanıtsız hastalarda (%31,9), kısmi yanıtlı hastalara (%0) göre daha yüksek bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Buna karşın, 6. ayda, proteinüri yanıt durumuna göre anlamlı farklılığın görüldüğü tedavi türünün Ritüksimab ve metilprednizolon olduğu görüldü. 6. Aydaki laboratuvar değerleri incelendiğinde yanıtsız grupta BUN değeri, yanıtlı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmasına rağmen Diğer parametrelerde (GFR, kreatinin, proteinüri, CRP, albumin, kalsiyum, fosfor, LDL, PTH, HbA1C) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı. 12. Aydaki Laboratuvar Değerlerine bakıldığında yanıtsız grupta proteinüri, CRP, BUN, fosfor ve LDL seviyeleri anlamlı derecede yüksek bulunmasına ek olarak yanıtsız grupta GFR, albumin, kalsiyum ve PTH seviyeleri ise anlamlı derecede düşük bulundu. Kreatinin ve HbA1C değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak

anlamalı bir fark saptanamadı. Ek Hastalıklar değerlendirildiğinde ise hipertansiyon, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi ek hastalıklar, yanıtız grupta proteinüri yanıtılı gruba göre daha yaygın olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamalı idi. Yaş ve cinsiyet açısından 6. ve 12. ayda proteinüri yanıtılı ve yanıtız gruplar arasında istatistiksel olarak anlamalı bir fark saptanamadı.

Bu sonuçlar, proteinüri yanıt durumunun böbrek fonksiyonları ve laboratuvar parametreleri üzerinde önemli etkileri olduğunu göstermektedir. Proteinüri kontrolünün böbrek fonksiyonlarının korunmasında kritik bir rol oynadığı ve bu hastaların tedavi planlamasında dikkate alınması gerektiği anlaşılmaktadır.



8. ABSTRACT

Purpose: Glomerular diseases, also known as nephritic and nephrotic syndrome, are responsible for the majority of kidney diseases. Glomerular disease can be asymptomatic or can be seen in severe forms such as end-stage renal disease, which is one of the serious causes of mortality and morbidity. The disease presents a wide range of clinical symptoms. The disease, which occurs in severe forms up to end-stage renal disease, is likely to cause mortality and morbidity. A wide variety of factors, immunological or non-immunological, hereditary or not, play a role in etiology. Primary glomerular diseases are one of the important causes of end-stage renal disease (ESRD). In the 2021 joint report of the Ministry of Health of the Republic of Turkey and the Turkish Nephrology Association (TND), glomerulonephritis (GN) was shown to be the cause of ESRD in 3.31% of hemodialysis patients and 13.65% of kidney transplant patients [1]. However, a significant portion of ESRD patients whose etiology is reported as hypertension are thought to be chronic GN patients [2]. In this study, we aimed to prospectively examine the demographic characteristics, laboratory course, clinics, and effectiveness of the treatments of patients with primary glomerulonephritis diagnosed by percutaneous kidney biopsy at Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Nephrology.

Materials and Methods: In our study, patients diagnosed with biopsy-proven glomerulonephritis at Akdeniz University Hospital between 01.01.2014 and

20.09.2023 were retrospectively examined. Physician notes, dermatographic characteristics, laboratory values and treatment data of the patients were accessed through the hospital's automation system and patient files. Among the patients screened, patients who were 18 years of age or older, had chronic kidney disease, had complete data, and had biopsy-proven glomerulonephritis were included in the study. Among the screened patients, those who were younger than 18 years of age, did not have biopsy-proven glomerulonephritis, and had missing data were not included in the study. Data IBM SPSS Statistics 25 © Copyright SPSS Inc. Analyzed using 1989, 2017 software. The suitability of continuous variables to normal distribution was examined with the Kolmogorov Smirnov test. Categorical variables included in the study are presented with frequency (n) and percentage (%), and continuous variables are presented with mean±standard deviation (SD), median (IQR 25-75) and minimum and maximum values. In two independent group analyses, Independent Samples T Test was used for data showing normal distribution and Mann Whitney U Test was used for data that did not. Kruskal-Wallis H test was used for comparisons of more than two independent groups that did not show normal distribution. According to the results of the Kruskal Wallis H test, Post-Hoc Bonferroni correction was run. In the analysis of independent categorical variables, Pearson Chi-Square Test, Yates Correction, Fisher's Exact Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post Hoc Bonferroni correction were used. In the study, the statistical significance level was accepted as 0.05.

Conclusion: When we look at the demographic data in our study, it was seen that the mean age of the patients was 44.66 ± 15.48 years, the youngest being 20 years old and the oldest being 83 years old, and 57% of the patients in the study were men. The most common disease type was FSGS with 58.5%. Membranous Nephropathy followed FSGS with 23%, MPGN with 10.4% and IgA Nephropathy with 8.1%, respectively. When the Proteinuria Response Status and GFR at the 6th and 12th months were compared, the GFR in the group whose proteinuria did not improve (non-response) at the 6th and 12th months was found to be lower than the group whose proteinuria improved (responsive), this difference was statistically significant. However, no significant difference was found in terms of mortality at 6 and 12 months depending on proteinuria response status. When treatment response was

examined, at the 12th month, the combined use of MMF and Azathioprine was found to be higher in unresponsive patients (31.9%) than in partial response patients (0%). This difference was statistically significant. On the other hand, at the 6th month, the treatment type that showed a significant difference according to proteinuria response status was Rituximab and methylprednisolone. When the laboratory values at the 6th month were examined, although the BUN value was found to be significantly higher in the non-responsive group compared to the responsive group, no statistically significant difference was detected between the groups in other parameters (GFR, creatinine, proteinuria, CRP, albumin, calcium, phosphorus, LDL, PTH, HBA1C). When the Laboratory Values at the 12th Month were examined, proteinuria, CRP, BUN, phosphorus and LDL levels were found to be significantly higher in the non-responsive group, and GFR, albumin, calcium and PTH levels were found to be significantly lower in the non-responsive group. No statistically significant difference was detected between the groups in creatinine and HBA1C values. No statistically significant difference was detected between the groups in creatinine and HBA1C values. When comorbidities were evaluated, comorbidities such as hypertension, hyperlipidemia and coronary artery disease (CAD) were seen to be more common in the unresponsive group than in the proteinuria-responsive group, and this difference was statistically significant. No statistically significant difference could be detected between the proteinuria responsive and unresponsive groups at the 6th and 12th months in terms of age and gender.

These results indicate that proteinuria response status has significant effects on renal function and laboratory parameters. It is understood that proteinuria control plays a critical role in preserving renal function and should be taken into account in the treatment planning of these patients.



9.KAYNAKLAR

1. Ateş K, S.N., Koçyiğit İ., *Türkiye 2021 Yılı Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu. Türk Nefroloji Derneği Yayınları. 2022. 33,92.*
2. Öztürk, S., *Primer Glomerüler Hastalıkların Tanı ve Tedavisi: Türk Nefroloji*

Derneği Ulusal Uzlaşı Raporu. 2019.

3. Altun B, A.O., Arınsoy T, Hür E, Koçak G, Özürk S. , *Böbrek Fizyopatolojisi. 1st ed. Arınsoy T, Güngör Ö, Koçyiğit İ, editors. Böbrek Fizyopatolojisi. Ankara: Reaktif yayınevi; 2017. 1–222 p.*
4. Radhakrishnan, J., et al., *Glomerular disease: Evaluation and differential diagnosis in adults.* UpToDate, Post, TW (Ed). Waltham, MA: UpToDate, 2023.
5. Chadban, S.J. and R.C. Atkins, *Glomerulonephritis.* The Lancet, 2005. **365**(9473): p. 1797-1806.
6. Alok, A. and A. Yadav, *Membranous nephropathy,* in *StatPearls [Internet].* 2022, StatPearls Publishing.
7. Şenel, S. and H. Taşkapan, *MEMBRANOUS NEPHROPATHY.* J Int Med Sci, 2006. **2**.
8. Beck, L.H. and S. DJ, *Membranous nephropathy: Pathogenesis and etiology.* Retrieved May, 2023. **26**(2023): p. 1-143.
9. Jameson, J.L., et al., *Harrison's principles of internal medicine.* (No Title), 2018.
10. Kumar, V., A.K. Abbas, and J.C. Aster, *Robbins Basic Pathology: Robbins Basic Pathology E-Book.* 2017: Elsevier Health Sciences.
11. Abeera Mansur and D.H.a.M.C. MD Consultant Nephrologist, Pakistan; Nephrologist, CHI Health Good Samaritan of Kearney, Nebraska, *Membranous Glomerulonephritis.* Apr 22, 2022.
12. Couser, W.G., *Primary membranous nephropathy.* Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2017. **12**(6): p. 983-997.
13. van den Brand, J.A., J.M. Hofstra, and J.F. Wetzels, *Prognostic value of risk score and urinary markers in idiopathic membranous nephropathy.* Clinical journal of the American Society of Nephrology, 2012. **7**(8): p. 1242-1248.
14. Raza, A. and S. Aggarwal, *Membranous Glomerulonephritis.* 2018.
15. Fervenza, F.C. and S. Sethi, *Membranoproliferative glomerulonephritis: classification, clinical features, and diagnosis.* 2020.
16. Sethi, S. and F.C. Fervenza, *Membranoproliferative glomerulonephritis—a new look at an old entity.* New England Journal of Medicine, 2012. **366**(12): p. 1119-1131.
17. Lionaki, S., H. Gakiopoulou, and J.N. Boletis, *Understanding the complement-mediated glomerular diseases: focus on membranoproliferative*

- glomerulonephritis and C3 glomerulopathies*. APMIS, 2016. **124**(9): p. 725-735.
18. Smith, R.J., et al., *C3 glomerulopathy—understanding a rare complement-driven renal disease*. Nature reviews nephrology, 2019. **15**(3): p. 129-143.
 19. Kopel, T. and D.J. Salant, *C3 glomerulopathies: Dense deposit disease and C3 glomerulonephritis*. UpToDate. Weltham, MA, 2018.
 20. Sethi, S., et al., *Membranoproliferative glomerulonephritis secondary to monoclonal gammopathy*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2010. **5**(5): p. 770-782.
 21. Sethi, S., et al., *C3 glomerulonephritis: clinicopathological findings, complement abnormalities, glomerular proteomic profile, treatment, and follow-up*. Kidney international, 2012. **82**(4): p. 465-473.
 22. Sethi, S., R.J. Glassock, and F.C. Fervenza, *Focal segmental glomerulosclerosis: towards a better understanding for the practicing nephrologist*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2015. **30**(3): p. 375-384.
 23. Woo, K., et al., *Increasing incidence of focal segmental glomerulosclerosis*. Clinical nephrology, 2005. **64**(1): p. 78-79.
 24. Gbadegesin, R., et al., *Pathogenesis and therapy of focal segmental glomerulosclerosis: an update*. Pediatric nephrology, 2011. **26**: p. 1001-1015.
 25. Reidy, K. and F.J. Kaskel, *Pathophysiology of focal segmental glomerulosclerosis*. Pediatric Nephrology, 2007. **22**(3): p. 350-354.
 26. D'Agati, V.D., F.J. Kaskel, and R.J. Falk, *Focal segmental glomerulosclerosis*. New England Journal of Medicine, 2011. **365**(25): p. 2398-2411.
 27. Fogo, A.B., *Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis*. Nature Reviews Nephrology, 2015. **11**(2): p. 76-87.
 28. Meyrier, A., *Mechanisms of disease: focal segmental glomerulosclerosis*. Nature clinical practice Nephrology, 2005. **1**(1): p. 44-54.
 29. Rosenberg, A.Z. and J.B. Kopp, *Focal segmental glomerulosclerosis*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2017. **12**(3): p. 502-517.
 30. Meliambro, K., et al., *The impact of histologic variants on FSGS outcomes*. International scholarly research notices, 2014. **2014**(1): p. 913690.
 31. Han, M.-H. and Y.-J. Kim, *Practical application of Columbia classification for focal segmental glomerulosclerosis*. BioMed research international, 2016. **2016**(1): p. 9375753.

32. Stokes, M.B. and V.D. D'Agati, *Morphologic variants of focal segmental glomerulosclerosis and their significance*. Advances in chronic kidney disease, 2014. **21**(5): p. 400-407.
33. Rovin, B.H., et al., *KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases*. Kidney international, 2021. **100**(4): p. S1-S276.
34. Vivarelli, M., et al., *Minimal change disease*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2017. **12**(2): p. 332-345.
35. Cameron, J.S., *The nephrotic syndrome and its complications*. American Journal of Kidney Diseases, 1987. **10**(3): p. 157-171.
36. Meyrier, A., J. Radhakrishnan, and F.C. Fervenza, *Minimal change disease: Etiology, clinical features, and diagnosis in adults*. & Fervenza, FC (Ed.), UpToDate. Acessado em: setembro, 2022.
37. Stokes, M.B., et al., *Glomerular tip lesion: a distinct entity within the minimal change disease/focal segmental glomerulosclerosis spectrum*. Kidney international, 2004. **65**(5): p. 1690-1702.
38. Waldman, M., et al., *Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2007. **2**(3): p. 445-453.
39. Saha, T.C. and H. Singh, *Minimal change disease: a review*. Southern medical journal, 2006. **99**(11): p. 1264-1270.
40. Meyrier, A., J. Radhakrishnan, and F.C. Fervenza, *Minimal change disease: treatment in adults*.
41. Rodrigues, J.C., M. Haas, and H.N. Reich, *IgA nephropathy*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2017. **12**(4): p. 677-686.
42. Kiryluk, K., et al., *Aberrant glycosylation of IgA1 is inherited in both pediatric IgA nephropathy and Henoch–Schönlein purpura nephritis*. Kidney international, 2011. **80**(1): p. 79-87.
43. Yamamoto, R., et al., *Cigarette smoking and progression of IgA nephropathy*. American Journal of Kidney Diseases, 2010. **56**(2): p. 313-324.
44. Kataoka, H., et al., *Maximal glomerular diameter as a 10-year prognostic indicator for IgA nephropathy*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2011. **26**(12): p. 3937-3943.
45. Roberts, I.S., *Pathology of IgA nephropathy*. Nature Reviews Nephrology, 2014. **10**(8): p. 445-454.
46. Hassler, J.R. *IgA nephropathy: a brief review*. in *Seminars in diagnostic*

pathology. 2020. Elsevier.

47. Lai, K.N., et al., *An overlapping syndrome of IgA nephropathy and lipoid nephrosis*. American journal of clinical pathology, 1986. **86**(6): p. 716-723.
48. Yeo, S.C., C.K. Cheung, and J. Barratt, *New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy*. Pediatric Nephrology, 2018. **33**: p. 763-777.
49. Hartono, C. and T. Muthukumar, *Treating IgA nephropathy: quid novi?* Discovery Medicine, 2014. **17**(93): p. 131-138.
50. Lerma, E.V., M.A. Sparks, and J. Topf, *Nephrology Secrets E-Book*. 2018: Elsevier Health Sciences.
51. Berthoux, F., et al., *Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy*. Journal of the American Society of Nephrology, 2011. **22**(4): p. 752-761.
52. Coppo, R., *Treatment of IgA nephropathy: Recent advances and prospects*. Nephrologie & therapeutique, 2018. **14**: p. S13-S21.
53. Mottl, A.K. and K. Tuttle, *Diabetic kidney disease: Pathogenesis and epidemiology*. 2019, UpToDate.
54. Samsu, N., *Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment*. BioMed research international, 2021. **2021**(1): p. 1497449.
55. Mottl, A.K., K.R. Tuttle, and G. Bakris, *Diabetic kidney disease: Manifestations, evaluation, and diagnosis*. UpToDate, Waltham, MA.(Accessed on November 27 Dec 2021), 2020.
56. Falk, R.J., et al., *Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: Clinical manifestations and diagnosis*. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc, 2020.
57. Kitching, A.R., et al., *ANCA-associated vasculitis*. Nature reviews Disease primers, 2020. **6**(1): p. 71.
58. Kallenberg, C.G., *Pathogenesis of ANCA-associated vasculitides*. Annals of the rheumatic diseases, 2011. **70**(Suppl 1): p. i59-i63.
59. Seo, P. and J.H. Stone, *The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides*. The American journal of medicine, 2004. **117**(1): p. 39-50.
60. Hoffman, G.S. and U. Specks, *Antineutrophil cytoplasmic antibodies*. Bulletin on the Rheumatic Diseases, 1998. **47**(6): p. 5.
61. WOODWORTH, T.G., et al., *Severe glomerulonephritis with late emergence of classic Wegener's granulomatosis: report of 4 cases and review of the literature*. Medicine, 1987. **66**(3): p. 181-191.

62. Sethi, S., et al., *Complement activation in pauci-immune necrotizing and crescentic glomerulonephritis: results of a proteomic analysis*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2017. **32**(suppl_1): p. i139-i145.
63. Salvador, F., *ANCA associated vasculitis*. European Journal of Internal Medicine, 2020. **74**: p. 18-28.
64. Geetha, D. and J.A. Jefferson, *ANCA-associated vasculitis: core curriculum 2020*. American Journal of Kidney Diseases, 2020. **75**(1): p. 124-137.
65. Binda, V., G. Moroni, and P. Messa, *ANCA-associated vasculitis with renal involvement*. Journal of nephrology, 2018. **31**(2): p. 197-208.
66. Talmadge, E. and J. King, *Clinical features and diagnosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss)*. 2022, UpTo-Date.
67. Comarmond, C., et al., *Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort*. Arthritis & Rheumatism, 2013. **65**(1): p. 270-281.
68. Sinico, R.A. and P. Bottero, *Churg–Strauss angiitis*. Best practice & research Clinical rheumatology, 2009. **23**(3): p. 355-366.
69. Brucato, A., et al., *Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome*. Giornale Italiano di Cardiologia (2006), 2015. **16**(9): p. 493-500.
70. Merkel, P.A., et al., *Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: induction and maintenance therapy*. UpToDate. Waltham: UpToDate Inc, 2020.
71. King, T., *Epidemiology, pathogenesis, and pathology of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss)*. 2019, UpToDate.
72. McAdoo, S.P. and C.D. Pusey, *Anti-glomerular basement membrane disease*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2017. **12**(7): p. 1162-1172.
73. Phelps, R.G. and A.J. Rees, *The HLA complex in Goodpasture's disease: a model for analyzing susceptibility to autoimmunity*. Kidney international, 1999. **56**(5): p. 1638-1653.
74. Sinico, R.A., et al., *Anti-glomerular basement membrane antibodies in the diagnosis of Goodpasture syndrome: a comparison of different assays*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2006. **21**(2): p. 397-401.
75. Salama, A.D., et al., *Goodpasture's disease*. The Lancet, 2001. **358**(9285): p. 917-920.
76. Cui, Z., et al., *Characteristics and prognosis of Chinese patients with anti-*

- glomerular basement membrane disease*. Nephron Clinical Practice, 2005. **99**(2): p. c49-c55.
77. Savage, C., et al., *Antiglomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles 1980-4*. Br Med J (Clin Res Ed), 1986. **292**(6516): p. 301-304.
 78. Levy, J.B., et al., *Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies*. Kidney international, 2004. **66**(4): p. 1535-1540.
 79. Kaplan, A.A., et al., *Anti-GBM (Goodpasture) disease: treatment and prognosis*. Plasmapheresis Plus Immunosuppressive erapy, 2007.
 80. Lo, J.M., F. Rivera, and S.R.o. *Glomerulonephritis, Renal biopsy findings in acute renal failure in the cohort of patients in the Spanish Registry of Glomerulonephritis*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2008. **3**(3): p. 674-681.
 81. Hellmark, T. and M. Segelmark, *Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM)*. Journal of autoimmunity, 2014. **48**: p. 108-112.
 82. Kidd, J. and D.E. Carl, *Renal amyloidosis*. Current problems in cancer, 2016. **40**(5-6): p. 209-219.
 83. Westermarck, G.T., M. Fändrich, and P. Westermarck, *AA amyloidosis: pathogenesis and targeted therapy*. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, 2015. **10**(1): p. 321-344.
 84. Schwartzman-Morris, J. and C. Putterman, *Gender differences in the pathogenesis and outcome of lupus and of lupus nephritis*. Journal of Immunology Research, 2012. **2012**(1): p. 604892.
 85. Wadhwani, S., D. Jayne, and B.H. Rovin, *Lupus nephritis*. Comprehensive clinical nephrology, 2018: p. 306-319.
 86. Lech, M. and H.-J. Anders, *The pathogenesis of lupus nephritis*. Journal of the American Society of Nephrology, 2013. **24**(9): p. 1357-1366.
 87. Gasparotto, M., et al., *Lupus nephritis: clinical presentations and outcomes in the 21st century*. Rheumatology, 2020. **59**(Supplement_5): p. v39-v51.
 88. Falk, R.J., et al., *Lupus nephritis: Initial and subsequent therapy for focal or diffuse lupus nephritis*.
 89. Chen, Y., et al., *Prognosis and its risk factors in ANCA-associated glomerulonephritis patients treated with initial renal replacement therapy*. Zhonghua yi xue za zhi, 2018. **98**(4): p. 274-279.
 90. Lionaki, S., et al., *P0438 PREDICTORS OF TREATMENT RESPONSE AND*

LONG-TERM OUTCOME IN PATIENTS WITH PAUCI-IMMUNE GLOMERULONEPHRITIS AND SEVERE RENAL DYSFUNCTION AT DIAGNOSIS. Nephrology Dialysis Transplantation, 2020. **35**(Supplement_3): p. gfaa142. P0438.

91. Kaplan-Pavlovčič, S., et al., *Clinical prognostic factors of renal outcome in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated glomerulonephritis in elderly patients.* Nephrology Dialysis Transplantation, 2003. **18**(suppl_5): p. v5-v7.
92. Laurens, W., et al., *Epidemiology of native kidney disease in Flanders: results from the FCGG kidney biopsy registry.* Clinical Kidney Journal, 2022. **15**(7): p. 1361-1372.
93. Schmitt, H., et al., *Long-term prognosis of membranoproliferative glomerulonephritis type I: significance of clinical and morphological parameters: an investigation of 220 cases.* Nephron, 1990. **55**(3): p. 242-250.
94. Aydin, Z., et al., *Demographic, clinical and laboratory characteristics of rapidly progressive glomerulonephritis in Turkey: Turkish Society of Nephrology-Glomerular Diseases (TSN-GOLD) Working Group.* Clinical and experimental nephrology, 2021. **25**: p. 173-183.
95. Li, Y., et al., *Epidemiological characteristics and pathological changes of primary glomerular diseases.* PLoS One, 2022. **17**(8): p. e0272237.
96. Ekrikpo, U.E., et al., *Prevalence and distribution of primary glomerular diseases in Africa: a systematic review and meta-analysis of observational studies.* Pan African Medical Journal, 2023. **45**(1).
97. Abbasi, M.S.R., et al., *Pattern of Biopsy-Proven Renal Dysfunction in Pakistan: A Single Center Experience.*
98. Fanouriakis, A., et al., *2019 update of the joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis.* Annals of the rheumatic diseases, 2020. **79**(6): p. 713-723.
99. Rojas-Rivera, J.E., S. Carriazo, and A. Ortiz, *Treatment of idiopathic membranous nephropathy in adults: KDIGO 2012, cyclophosphamide and cyclosporine A are out, rituximab is the new normal.* Clinical kidney journal, 2019. **12**(5): p. 629-638.
100. O'Shaughnessy, M.M., et al., *Treatment Patterns Among Adults and Children With Membranous Nephropathy in the Cure Glomerulonephropathy Network (CureGN).* Kidney Int Rep, 2019. **4**(12): p. 1725-1734.
101. Janphram, C. and C. Kitiyakara, *P0468 RENAL OUTCOME AND MORTALITY OF GLOMERULONEPHRITIS IN A THAI TERTIARY CARE*

- CENTER. Nephrology Dialysis Transplantation, 2020. **35**(Supplement_3): p. gfaa142. P0468.
102. Ni, A., et al., *The risk factors for early mortality and end-stage renal disease in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis: experiences from a single center.* Clin Exp Med, 2021. **21**(3): p. 389-397.
 103. Wilson, G.J., et al., *Long-term outcomes of patients with end-stage kidney disease due to membranoproliferative glomerulonephritis: an ANZDATA registry study.* BMC nephrology, 2019. **20**: p. 1-9.
 104. Kim, H.Y. and J.H. Lee, *P1518 5 YEAR ALL-CAUSE MORTALITY ACCORDING TO PRIMARY RENAL DISEASE IN HEMODIALYSIS PATIENTS.* Nephrology Dialysis Transplantation, 2020. **35**(Supplement_3): p. gfaa142. P1518.
 105. Cuevas, M.D., et al., *Peritoneal dialysis in incident patients with primary glomerulonephritis. Results of a 20-year multicenter registry study.* Nefrología (English Edition), 2021. **41**(1): p. 53-61.
 106. Ge, Y., et al., *Risk factors affecting renal function and survival of patients with myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis.* Clinical Nephrology, 2020. **94**(2): p. 78.
 107. Kapsia, E., et al., *Predictors of early response, flares, and long-term adverse renal outcomes in proliferative lupus nephritis: a 100-month median follow-up of an inception cohort.* Journal of Clinical Medicine, 2022. **11**(17): p. 5017.
 108. Caravaca-Fontan, F., et al., *Validation of a histologic scoring index for C3 glomerulopathy.* American Journal of Kidney Diseases, 2021. **77**(5): p. 684-695. e1.
 109. Ban, H., et al., *Amount and selectivity of proteinuria may predict the treatment response in post-transplant recurrence of focal segmental glomerulosclerosis: a single-center retrospective study.* Pediatric Nephrology, 2021. **36**: p. 2433-2442.
 110. Tampe, D., et al., *Proteinuria indicates decreased normal glomeruli in ANCA-associated glomerulonephritis independent of systemic disease activity.* Journal of Clinical Medicine, 2021. **10**(7): p. 1538.
 111. Zhang, Q., et al., *The relationship between proteinuria and allograft survival in patients with transplant glomerulopathy: a retrospective single-center cohort study.* Transplant International, 2021. **34**(2): p. 259-271.
 112. Funakubo, H., et al., *Impact of proteinuria on long-term prognosis in patients with coronary artery disease.* Journal of Cardiovascular Medicine, 2023. **24**(12): p. 900-905.

113. Bazzi, C., et al., *High blood pressure is associated with tubulointerstitial damage along with glomerular damage in glomerulonephritis. A large cohort study.* Journal of Clinical Medicine, 2020. **9**(6): p. 1656.
114. Liu, S., et al., *Clinicopathological characteristics and outcomes of immunoglobulin A nephropathy with different types of dyslipidemia: a retrospective single-center study.* Kidney and Blood Pressure Research, 2023. **48**(1): p. 186-193.
115. Roccatello, D., et al., *A prospective study on long-term clinical outcomes of patients with lupus nephritis treated with an intensified B-cell depletion protocol without maintenance therapy.* Kidney International Reports, 2021. **6**(4): p. 1081-1087.
116. Ceruti, C., et al., *# 5363 LONG-TERM CLINICAL OUTCOMES OF PATIENTS WITH LUPUS NEPHRITIS TREATED WITH AN INTENSIFIED B-CELL DEPLETION PROTOCOL WITHOUT MAINTENANCE THERAPY.* Nephrology Dialysis Transplantation, 2023. **38**(Supplement_1): p. gfad063c_5363.
117. Marques, F., et al., *Impact of early proteinuria reduction in glomerular disease and decline of kidney function: A Retrospective Cohort.* Journal of Clinical Medicine, 2022. **11**(19): p. 5968.
118. Inker, L.A., et al., *Association of treatment effects on early change in urine protein and treatment effects on GFR slope in IgA nephropathy: an individual participant meta-analysis.* American Journal of Kidney Diseases, 2021. **78**(3): p. 340-349. e1.
119. Pelletier, K., et al., *Clinical value of complement activation biomarkers in overt diabetic nephropathy.* Kidney International Reports, 2019. **4**(6): p. 797-805.
120. Chang, D.R., et al., *The ratio and difference of urine protein-to-creatinine ratio and albumin-to-creatinine ratio facilitate risk prediction of all-cause mortality.* Scientific Reports, 2021. **11**(1): p. 7851.
121. Hishida, M., et al., *Lower levels of proteinuria are associated with elevated mortality in incident dialysis patients.* PloS one, 2019. **14**(12): p. e0226866.
122. Nagai, K., et al., *Cause-specific mortality in the general population with transient dipstick-proteinuria.* PLoS One, 2019. **14**(10): p. e0223005.
123. Ruggiero, B., et al., *Effects of sevelamer carbonate in patients with CKD and proteinuria: the ANSWER randomized trial.* American Journal of Kidney Diseases, 2019. **74**(3): p. 338-350.
124. Kim, H., et al., *The effect of interactions between proteinuria, activity of fibroblast growth factor 23 and serum phosphate on renal progression in patients with chronic kidney disease: a result from the KoreaN cohort study*

- for Outcome in patients With Chronic Kidney Disease study*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2020. **35**(3): p. 438-446.
125. Jung, J.Y., et al., *Mediation of the relationship between proteinuria and serum phosphate: Insight from the KNOW-CKD study*. PloS one, 2020. **15**(6): p. e0235077.
 126. Garneata, L., et al., *MO580 HYPOPROTEIC DIET SUPPLEMENTED WITH KETOANALOGUES IN PATIENTS WITH ADVANCED DIABETIC KIDNEY DISEASE—EFFECTS ON MINERAL BONE DISORDERS*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2021. **36**(Supplement_1): p. gfab086. 0018.
 127. Banerjee, S., et al., *Free vitamin D levels in steroid-sensitive nephrotic syndrome and healthy controls*. Pediatric Nephrology, 2020. **35**: p. 447-454.



10. EKLER