



T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NEFROLOJİ BİLİM DALINDA 2016-2021 YILLARI ARASINDA
YAPILMIŞ BÖBREK BİYOPSİLERİNDEKİ PRİMER
GLOMERÜLOPATİLERİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. MEHMET ALİ BİLGİLİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN 2023



T.C

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NEFROLOJİ BİLİM DALINDA 2016-2021 YILLARI ARASINDA
YAPILMIŞ BÖBREK BİYOPSİLERİNDEKİ PRİMER
GLOMERÜLOPATİLERİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. Mehmet Ali BİLGİLİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hayriye SAYARLIOĞLU

SAMSUN-2023

TEŞEKKÜR

Bu çalışmamı yapmama vesile olan ve desteklerini her aşamada esirgemeyen tez danışmanım başta Sayın Prof. Dr. Hayriye SAYARLIOĞLU hocama;

Tez çalışmamda bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Melda Dilek, Prof. Dr. Bilge Can MEYDAN, Dr. Öğretim Üyesi Ercan Türkmen hocama;

Asistanlık dönemim boyunca eğitimimde büyük emeği olan başta Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Ramis ÇOLAK ve tüm öğretim üyelerimize

Her zaman desteğini yanımda hissettiğim aileme,

Her zaman birlikte çalıştığım değerli asistan, hemşire, sekreter arkadaşlarıma

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

BEYAN

“Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalında 2016-2021 yılları arasında yapılmış böbrek biyopsilerindeki primer glomerülopatilerin retrospektif incelenmesi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



ÖZET

Giriş ve Amaç: Primer glomerülonefritler, diyaliz ve transplantasyon gibi renal replasman tedavisi (RRT) gerektiren son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBH) önemli bir nedenidir. Tanısında böbrek biyopsisi altın standart yöntemdir. Bu çalışmada amacımız bölgemizde tanı almış primer glomerüler hastalıkların histopatolojik dağılımı ve başvuru klinik özelliklerini incelemektir.

Materyal ve Metod: Bu çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalında 2016-2021 yılları arasında biyopsi ile primer glomerüler hastalık tanısı almış 358 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Transplant böbrek biyopsileri çalışma dışında bırakılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda 358 hastanın 222 (%62)'si erkek 136 (%38)'sı kadındı. Yaş ortalaması $47,77 \pm 15,36$, en sık başvuru nedeni olarak nefrotik sendrom (%43.3) görülmüştür. Nefrotik sendromla başvuranlarda en sık histopatolojik tanı MGN (%52.3) olarak saptanmıştır. En sık görülen histopatolojik tanı olarak MGN (%29.3) saptanmıştır. Yaş dağılımına bakıldığında 18-40 yaş arasında en sık neden IgAN (%35.7), >65 yaş olanlarda en sık neden MGN (%50.9) olarak saptanmıştır. İleri yaş da kresentrik glomerülonefrit oranında ciddi artış görülmüştür.

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamız bölgemiz verilerini yansıtan sayı olarak en kapsamlı çalışmalar arasındadır. Elde ettiğimiz sonuçlar genel olarak ülkemiz ve dünya literatürüyle uyumludur ancak bölgesel ve ülkesel bazı farklılıklar içermektedir. Çalışmamızın sonucunda böbrek biyopsilerinin genelde semptomatik ve kreatinin seviyesi yüksek hasta grubuna yapıldığını göstermiştir. Bu nedenle böbrek biyopsi endikasyonlarının sadece nefroloji uzmanı olarak değil genel dahiliye ve aile hekimi uzmanı olarak da iyi bilinmesi ve hastaların semptomatik olmadan nefroloji kliniklerine gönderilmesi gerektiğini göstermiştir.

ABSTRACT

Introduction and Aim: Primary glomerulonephritis is an important cause of end-stage renal disease (ESRD) requiring renal replacement therapy (RRT) such as dialysis and transplantation. Kidney biopsy is the gold standard method for diagnosis. In this study, our aim is to examine the histopathological distribution and clinical features of primary glomerular diseases diagnosed in our region.

Materials and Methods: In this study, 358 patients diagnosed with primary glomerular disease by biopsy between 2016-2021 in Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Nephrology were retrospectively analyzed. Transplant kidney biopsies were excluded from the study.

Results: In our study, 222 (62%) of 358 patients were male and 136 (38%) were female. The mean age was 47.77 ± 15.36 years, and the most common reason for admission was nephrotic syndrome (43.3%). The most common histopathological diagnosis was MGN (52.3%) in patients presenting with nephrotic syndrome. The most common histopathological diagnosis was MGN (29.3%). Considering the age distribution, the most common cause was IgAN (35.7%) between the ages of 18-40, and the most common cause was MGN (50.9%) in those aged >65 years. There is a significant increase in the rate of crescentic glomerulonephritis in advanced age.

Discussion and Conclusion: Our study is among the most comprehensive studies reflecting the data of our region. The results we obtained are generally compatible with the literature of our country and the world, but there are some regional and national differences. As a result of our study, it has been shown that kidney biopsies are generally performed on symptomatic patients with high creatinine levels. For this reason, it has been shown that the indications for kidney biopsy should be well known not only as a nephrologist but also as a general internal medicine and family medicine specialist, and patients should be sent to nephrology clinics without being symptomatic.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
BEYAN	iii
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
TABLolar LİSTESİ.....	x
1-GİRİŞ.....	1
2-GENEL BİLGİLER	3
2.1 Primer Glomerülonefritler	3
2.1.1 Tanım-Etiyoloji.....	3
2.1.2 Epidemiyoloji.....	4
2.1.3 Patogenez	6
2.1.4 Histopatoloji.....	7
2.1.5 Klinik Başvuru	7
2.1.5.1 Nefrotik Sendrom.....	8
2.1.5.2 Akut Nefritik Sendrom.....	8
2.1.5.3 İzole Non-nefrotik Proteinüri.....	9
2.1.5.4 İzole Glomerüler Hematüri	9
2.1.5.5 Hızlı İlerleyen Glomerülonefrit.....	10
2.2 Primer Glomerülonefrit Tipleri.....	10
2.2.1 Ig A Nefropatisi	10
2.2.2 Membranöz Glomerülonefrit	11
2.2.3 Fokal Segmental Glomerüloskleroz.....	12
2.2.4 Minimal Değişiklik Hastalığı(MDH).....	14
2.2.5 Membranoproliferatif Glomerülonefrit.....	14
2.2.6 Akut Poststreptokoksik Glomerülonefrit	15
2.2.7 Kresentrik-Hızlı İlerleyen Glomerülonefrit	15
3-AMAÇ.....	17
4-MATERYAL METOD.....	18
4.2 Kullanılan Demografik Özellikler Laboratuar Parametreleri Ve Kayıt Edilen Özellikler	19
4.2.1 Demografik Özellikler	19
4.2.2 Fizik Muayene	19
4.2.3 Laboratuar Parametreleri.....	19

4.2.4.Biyopsi Endikasyonları	20
5-BULGULAR.....	22
6-TARTIŞMA.....	30
7-SONUÇ	37
8.KAYNAKLAR	39
9. EKLER	48
9.1.Etik Kurul Kararı	48
9.2.Çalışmanın Benzerlik Raporu	49



KISALTMALAR

ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
AİN	: Akut İnterstisyel Nefrit
ANCA	: Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor
Anti-GBM	: Anti-Glomerüler Bazal Membran
APY	: Akut Piyelonefrit
APSGN	: Akut Postenfeksiyöz Glomerülonefrit
ATN	: Akut Tübüler Nekroz
İF	: İmmunfloresan
DM	: Diyabetes Mellitus
DPGN	: Diffüz Proliferatif Glomerülonefrit
FSGS	: Fokal Segmental Glomerüloskleroz
HBV	: Hepatit B Virüs
HCV	: Hepatit C Virüs
HD	: Hemodiyaliz
HE	: Hematoksilen-Eozin
HSP	:Henoch-Schloein Purpurası
HÜS	: Hemolitik Üremik Sendrom
Ig	: İmmunglobulin
IgAN	: IgA Nefropatisi
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KresGN	: Kresentik Glomerülonefritler
LN	: Lupus Nefriti
MDH	: Minimal Değişim Hastalığı
MezPGN	: Mezangioproliferatif Glomerülonefrit

MGN	: Membranöz Glomerülonefrit
MPGN	: Membranoproliferatif Glomerülonefrit
NS	: Nefrotik Sendrom
NFS	: Nefritik Sendrom
NS+ABH	: Nefrotik Sendrom+ Akut böbrek hasarı
PAS	: Periodik Asit Schiff
PGH	: Primer Glomerüler Hastalıklar
PKBH	: Polikistik Böbrek Hastalığı
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SDBH	: Son Dönem Böbrek Hastalığı
TİH	: Tübülointerstisiyel Hastalıklar
TND	: Türk Nefroloji Derneği

TABLÖLAR LİSTESİ

- Tablo 1.** Türkiye’de Hemodiyaliz Tedavisi Gereken Yeni Tanı Almış SDBH Olanlarda Etiyolojik Nedenlerin Araştırılması
- Tablo 2.** Primer Glomerülonefritlerin Histopatolojik Tipleri
- Tablo 3.** Ülkemiz Ve Dünya Çalışmalarında Sıklıklara Göre Primer GN Ve Nefrotik Sendrom Nedenleri (7)
- Tablo 4.** Çalışmalara Göre Türkiye’deki Primer Glomerüler Hastalıkların Ve NS Nedenleri
- Tablo 5.** Primer Glomerülonefritlerin Klinik Başvurusu
- Tablo 6.** Fokal Segmental Glomerüloskleroz nedenleri
- Tablo 7.** Çalışmaya dahil edilme-dışlanma kriterleri
- Tablo 8.** Glomerülopatilerin yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı
- Tablo 9.** Biyopsilerin yıllara göre dağılımı
- Tablo 10.** Sistemik hastalıkların yüzdelik dağılımı
- Tablo 11.** Hastaların biyokimyasal değer tablosu
- Tablo 12.** Biyokimyasal Belirteçlerin Dağılımı
- Tablo 13.** Hastaların Başvuru Nedenleri
- Tablo 14.** Biyopsi Sonuçlarının Dağılımı
- Tablo 15.** Biyopsi tanılarının sonuç dağılımı
- Tablo 16.** Yıla Göre Biyopsi Endikasyonu (4)
- Tablo 17.** Türkiye’de Primer glomerüler hastalıkların yıllara göre değişimi (4)
- Tablo 18.** Türkiye’de 65 yaş üstü hastalarda histopatolojik tanı (118)

1-GİRİŞ

Glomerüllerdeki, akut ya da kronik seyreden inflamasyonun eşlik ettiği etkilenme ve hasarlanma hali glomerülonefrit olarak isimlendirilir. Glomerüler böbrek hastalıkları nefritik sendrom, nefrotik sendrom, akut böbrek yetmezliği ve kronik böbrek yetmezliği gibi klinik semptomatik durumlarla ortaya çıkabildiği gibi tamamen asemptomatik de olabilir ve sadece laboratuvar anormallikleriyle karşımıza gelebilir. Glomerüler böbrek hastalıklarında etiyolojik yelpaze oldukça geniştir. Sadece böbreği etkileyen hastalıklar (primer) olmakla birlikte böbrek sistemik hastalıkların seyri sırasında da sıklıkla etkilenmektedir (sekonder). Ancak etiyolojik neden çok açık olarak saptanmadığında altın standart olan böbrek biyopsisine başvurulmaktadır (1).

Böbrek hastalıkları içerisinde glomerüler hastalıklar önemli yer tutmaktadır. Primer glomerülonefritler, diyaliz ve transplantasyon gibi renal replasman tedavisi (RRT) gerektiren son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBH) önemli bir nedenidir. Sıklıkla genç erişkinleri etkiler ve bu gruptaki SDBH'nın en sık nedenidir (2). Ülkemizde 2021 yılında yayınlanan registry raporunda etiyolojisi bilinen nedenler arasında da diyabet ve hipertansiyondan sonra glomerülonefritler %5.7 ile üçüncü sıradadır (3). Aşağıda Tablo 1'de ülkemizde görülen HD gerektiren yeni tanı almış SDBH'larında etiyolojik nedenlerin yıllara göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 1. Türkiye'de Hemodiyaliz Tedavisi Gereken Yeni Tanı Almış SDBH Olanlarda Etiyolojik Nedenlerin Araştırılması

ETİYOLOJİ	1995	2001	2005	2010	2015	2018	2021
Diyabetes mellitus	15,3	21,9	27,5	34,9	41	36,8	39
Hipertansiyon/Nefroskleroz	9,2	14,8	24,2	27,2	26,5	30,5	24,1
Glomerülonefritler	28,1	19,3	9,9	7,5	7,5	5,3	5,7
Tübülointerstisyel nefrit	12,0	3,5	4,6	3,2	2,4	1,1	1,3
Obstrüktif üropati	7,6	7,1	5,7	-	1,0	1,2	1
Kistik böbrek hastalıkları	5,2	5,0	4,7	4,9	3,8	3,2	3
Bilinen diğer nedenler	4,4	4,3	6,4	11,2	6,8	7,1	9,1
Nedeni bilinmeyenler	18,2	23,8	19,3	14,7	11	15,2	14,2

Nispeten genç hasta grubunu etkileyen, zamanında tanı ve tedavi ile ilerlemesi engellenebilen veya yavaşlatılabilen glomerüler hastalıkların tanı ve tedavisi bu yönüyle de oldukça önemlidir. Değişik klinik ve laboratuvar bulgularla ortaya çıkan glomerüler hastalıkların ayırıcı tanısı da böbrek biyopsisi ile yapılmaktadır. Biyopsi genellikle girişimsel radyoloji kliniklerinde perkütan olarak uygulanmaktadır. Alınan doku örneğinin patolojik olarak özellikle ışık, immünfloresan ve elektron mikroskopik olarak incelenmesi önerilir.

Dünya'nın farklı ülkelerinde hatta aynı ülkenin farklı bölgelerinde biyopsi endikasyonlarında farklılıklar olduğu ve sonucunda da glomerüler hastalıkların sıklığı da değişkenlik gösterdiği bilinmektedir (4, 5). Bu çalışmada amacımız Ondokuz Mayıs Üniversitesinde böbrek biyopsisi yapılan ve primer glomerüler hastalık tanısı alan hastaların klinik ve histopatolojik özelliklerini incelemektir.

2-GENEL BİLGİLER

2.1 Primer Glomerülonefritler

2.1.1 Tanım-Etiyoloji

Böbrek glomerüllerinin ya da glomerüllerle birlikte böbreğin diğer kısımlarının immun aracılı inflamasyon veya hasarına glomerulonefrit (GN) denilmektedir (6, 7). Etiyolojik açıdan GN'ler primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (6, 8). Primer GN, akut ya da kronik enflamasyonla seyreden glomerüler hasarın, sekonder nedenlerinin (SLE, FMF, malignensi, ilaçlar kollajen doku hastalıkları, RA, amiloidoz, hepatit B, hepatit C, diyabetes mellitus vb.) dışlandığı ve ön planda böbreklerin etkilendiği hastalıklar olarak tanımlanır (9). Primer GN'lerde hasar glomerülde başlar ve direkt hasar glomerülde gerçekleşmektedir. Sekonder GN'lerde multisistemik hastalıklar ve etkenlerin bir organ tutulumu olarak glomerüler hasarın görüldüğü hastalıklardır (2, 9, 10). Primer glomerülonefritlerin histopatolojik tipleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Primer Glomerülonefritlerin Histopatolojik Tipleri

Primer Glomerülonefritler
Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS)
Ig A Nefropatisi (IgAN)
Membranöz Glomerülonefrit (MGN)
Minimal Değişiklik Hastalığı (MDH)
Membranoproliferatif Glomerülonefrit (MPGN)
Kresentik Glomerülonefrit (KresGN)
Diğer (Post Enfeksiyöz GN, CFHR5 Nefropatisi, C1q Nefropatisi, Diffüz Proliferatif GN)

Hastalarda ödem, proteinüri, hematüri ve böbrek yetmezliği görülebilir. Proteinüri, glomerülonefritlerin çok önemli bir bulgusudur ve miktarı çok farklılık göstermektedir. Hastalığın tedavisi ile sıklıkla gerilemektedir (11). Bazı türleri (MGN gibi) uzun süre remisyonda kalıp GFH düşüşüne neden olmadan seyrederken,

bazılarında ise (IgAN gibi) ılımlı ve görece yavaş olsa bile sonuç olarak çoğu erişkin dönemde kronikleşip böbrek fonksiyon bozukluğu yapabilir (12).

2.1.2 Epidemiyoloji

Glomerülonefritlerin prevalansı coğrafi bölge, ırk, yaş, cinsiyet gibi birçok nedene bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir (13). Primer GN'lerin insidansı ayrıca, sosyoekonomik gelişmişlik düzeyi, sağlık sistemine erişim kolaylığı, sağlık taraması politikaları, böbrek biyopsi politikaları, yaşam tarzı, coğrafi konum, genetik ve beslenme durumundan etkilenebilmektedir.

Yapılan çalışmalarda erkeklerde görülme sıklığı, kadınlara göre daha fazladır (6). Genç erişkinlerde SDBH'nin en sık nedenidir (2). Yaşlılarda yıllar içinde primer GN görülme sıklığını artmıştır. Bunun nedeni olarak da yaşlı insanlarda renal biyopsi işleminin uygulanma sıklığının artması görülmektedir (2).

Türk Nefroloji Derneği (TND) ve T.C. Sağlık Bakanlığı'nın ortak yaptığı ve 2019'da paylaşılan raporda hemodiyaliz tedavisi alan vakaların yaklaşık %5.7'sinde, periton diyalizi yapan hastaların %11.8'inde, renal nakil yapılmış hastaların ise %20.3'ünde oluşmuş olan SDBY sebebi glomerülonefritler olarak görülmektedir (3) Dünya geneline bakıldığında Asya ve Avrupa'da en sık görülen primer GN halen IgA nefropatisidir. Membranöz glomerulonefrit (MGN) ise Avrupa'da en sık nefrotik sendrom (NS) nedeniyken, Brezilya ve ABD'de Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS), Çin, Japonya, Endonezya gibi ülkelerde ise Minimal Değişiklik Hastalığı (MDH) en sık NS sebebi olarak karşımıza çıkar (7).

Dünyada ve ülkemizde yapılan çalışmalarda en sık görülen Primer GN ve nefrotik sendrom nedenleri Tablo 3 ve Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Ülkemiz Ve Dünya Çalışmalarında Sıklıklara Göre Primer GN Ve Nefrotik Sendrom Nedenleri (7)

Ülke	İlmer Glomerüler Hastalıkların örölme yüzdeleri			S nedenlerinin görölme yüzdeleri		
	1.	2.	3.	1.	2.	3.
Türkiye	MGN (%28.8)	FSGS (%19.3)	IgAN (%17.2)	MGN (%43.2)	FSGS (%19.7)	MDH (%10.3)
İtalya	IgAN (%43.5)	MGN (%23.4)	FSGS (%13.1)	MGN (%44.1)	FSGS (%16.9)	MDH (%16.7)
İspanya	-	-	-	MGN	MDH	FSGS
İngiltere	IgAN (%38.8)	MGN (%29.4)	MDH (%9.8)	-	-	-
Çek Cumh.	IgAN (%34.5)	MDH (%12.5)	MezGN (%11.3)	IgAN*	MGN	FSGS
Japonya	IgAN (~%50)	-	-	MDH(% 40)	MGN (%35.6)	FSGS (%13)
Kuzey Kore	IgAN (%38.2)	MDH	MGN	MDH (%38.5)	MGN (%25.7)	IgAN (%11.1)
Çin	IgAN (%45.2)	MezGN (%25.6)	MGN (%9.9)	-	-	-
Brezilya	FSGS(% 29.7)	MGN (%20.7)	IgAN (%17.8)	-	-	-
A.B.D.**	FSGS	IgAN	MGN	FSGS	MGN	MDH

MezGN: Mezengioproliferatif Glomerülonefrit

*Çek Cumh.'de erişkinlerde görölün en sık nefrotik sendrom nedeni Ig A nefropatisidir. Tüm yaş gruplarında ise MDH ilk sırada Ig A nefropatisi ikinci sıradadır.

**Bu sonuçlar A.B.D'deki registry çalışması sonuçları değil, iki farklı çalışmanın sonuçlarının kombinasyonudur.

Tablo 4. Çalışmalara Göre Türkiye’deki Primer Glomerüler Hastalıkların Ve NS Nedenleri

	Yer	Yıl	Hasta sayısı	Süre (yıl)	En sık endikasyon	En sık tanı	En sık PGH	NS nin en sık sebebi
Altıparmak ve ark.(14)	İstanbul	2001	283	8	NS	-	MPGN	MGN
Danış ve ark.(15)	Diyarbakır	2005	84	4	**	-	MPGN	-
Ecder ve ark. (16)	İstanbul	2005	444*	5	NS	LN	IgAN	-
Sayarlıoğlu ve ark.(17)	Van	2005	129	6	Ağır proteinüri	MPGN	MPGN	-
Akın ve ark.(18)	Diyarbakır	2008	152	6	**	-	MGN	-
Soyoral ve ark.(19)	Van	2009	231	12	-	MPGN	MPGN	-
Hür ve ark.(20)	İzmir	2010	1702	12	NS	-	FSGS	Amiloidoz
Bayrak ve ark.(21)	İstanbul	2011	140	5	NS	FSGS	-	-
Usta ve ark.(22)	Bursa	2011	30*	5	NS	MGN	-	-
Pişkinpaşa ve ark.(23)	Ankara	2012	536*	10	NDP	-	MGN	-
Leyla Koç(24)	Trabzon	2012	113	8	NS	FSGS/MGN	FSGS/MGN	-
Gürel ve ark.(25)	Elazığ	2012	99	3	Proteinüri	MGN	-	MGN
Taşlı ve ark.(26)	İzmir	2012	607	7	NS	-	MGN	MGN
Yavuz ve ark.(27)	K.Maraş	2013	90	5	NFS	-	MPGN	MGN
Öztürk ve ark.(28)	Çok merk.	2014	1274	-	NS	-	MGN	MGN
Yılmaz ve ark. (29)	Aydın	2014	289	5	NS	MGN	-	MGN
Akarsu ve ark.(30)	İstanbul	2016	105	5	Miks NS	MGN	MGN	MGN
Tekin ve ark.(31)	İzmir	2018	222	4	-	MGN	-	-
Kayta ve ark(32)	Denizli	2018	346	10	NS	FSGS	FSGS	-
Şahin tez çalışma (33)	Samsun	2019	1778	10	NS	FSGS	FSGS	MGN
Aydın ve ark.(34)	Diyarbakır	2020	441	7	-	FSGS	FSGS-MGN	-
Tuğcu ve ark(35)	İstanbul	2021	532	10	NS	FSGS	FSGS	FSGS

*Biyopsi sayısı,**Hasta grubu sadece nefrotik sendromlu hastalardan oluşmaktadır.

2.1.3 Patogenezi

İmmünopatolojik, klinik ve deneysel veriler, çoğu GN tipinin immünolojik mekanizmalar yoluyla meydana geldiğini göstermektedir. Toksin maruziyeti, ilaç, enfeksiyon gibi çeşitli tetikleyici faktörler, ortak yollar üzerinden benzer immün yanıtlar oluşturarak GN’ye neden olurlar. GN’ye sebep olan immün yanıtın doğasını bireyin immünogenetik fenotipi belirler (7). GN’lerde hasar endotel, podositler ve GBM’nin meydana getirdiği filtrasyon membranındadır. Kompleman sisteminin aktifleşen 3 yolağı da bu hasarın meydana gelmesini sağlayabilir. Mannoza bağlayan

lektin yolağı IgA (dimerik formu), klasik yolak IgG ve IgM, alternatif yolak ise C3 komponentinin spontan hidrolizi aracılığı ile aktiveşebilir. Başka bir mekanizma da MHC Klas I moleküllerinin CD8 T hücrelerini uyarak sitotoksik T hücrelerine dönüştürmesi ve direk glomerüler hasar oluşturmastır. Kompleman sistemine sekonder meydana gelen membran atak kompleksi (MAK) membrana hasar vererek hücreyi lizise götürür. Bu mekanizmalar normalde sağlıklı glomerüllerde görülmez (36).

2.1.4 Histopatoloji

Primer GN'lere tanı konulmasında klinik bulgular, anamnez, laboratuvar sonuçlarının yanında asıl temeli böbrek biyopsileri oluşturmaktadır. Böbrek biyopsisi tanı konulması dışında; akut-kronik hasar ayrımını, prognozu ön görmeyi, tedavi modalitelerini belirlemeyi ve alternatif tedavi rejimlerinin geliştirilmesini sağlar (37, 38). Ayırıcı tanı için histopatolojik incelemede ışık mikroskopisi (IM) ve immünfloresan (İF) kullanılır. Elektron mikroskopisi (EM) ise zor vakalarda kesin tanı için kullanılmaktadır.(39, 40)

Histopatolojik incelemede glomerüler lezyonlarda tüm glomerüllerin %50 den fazla tutulması 'diffüz', %50'den daha az glomerül tutulması 'fokal' olarak tanımlanır. Glomerülün kendi içerisinde %50'den fazlası tutulmuş ise 'global', %50'den daha azı tutulursa 'segmental' olarak isimlendirilir. Glomerül hücrelerinde sayısal artış olması proliferatif olarak tanımlanmaktadır. Proliferasyon, mezangiumda (mezangial proliferasyon), kapiller duvarda (endokapiller hiperselülerite) ve ekstrakapiller bir alanda meydana gelebilir.(41) Ekstrakapiller proliferasyona kresent denir. Kresent; makrofajların, çoğalan epitel hücrelerinin ve fibroblastların Bowman boşluğundaki fibrinin birikmesi sonrası gelişen lezyonlardır. Kresent görülmesi glomerüler kapiller duvarda ciddi hasar olduğunu gösterir.(42)

2.1.5 Klinik Başvuru

Glomerülonefritler; çok farklı klinik tablolarla karşımıza çıkan tanısı için bir çok analizin yapıldığı ve böbrek biyopsisiyle genelde tanısı koyulan hastalıklardır (7). Çeşitli genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak asemptomatik idrar anomali, nefrotik sendrom, nefritik sendrom, hızlı ilerleyen glomerülonefrit, kronik glomerülonefrit şeklinde karşımıza çıkmaktadır.

Tablo 5. Primer Glomerülonefritlerin Klinik Başvurusu

Asemptomatik izole hematüri	Nefrotik sendrom	Nefritik sendrom
Mikroskopik hematüri	>3,5 gr/gün proteinüri	<3,5 gr/gün proteinüri
Dismorfik eritrositler	Hiperlipidemi	Hematüri(genelde makroskopik)
Proteinüri,ödem yok	Ödem	Ödem
Hipertansiyon yok	Hipoalbuminemi	Hipertansiyon
Normal GFH	Lipidüri	Oligüri
Asemptomatik izole non-nefrotik proteinüri	Kronik Glomerülonefrit	Hızlı ilerleyen Glomerülonefrit
<3,5 gr gün proteinüri	>3 gr/gün proteinüri	İlerleyici ani böbrek hasarı
Normal GFH	Hipertansiyon	< 3 gr/gün proteinüri
Ödem, hipoalbuminemi yok	Azalmış GFH	Hematüri
İdrarda proteinüri dışında anormallik yok	Genelde küçülmüş böbrek boyutları	Nedene göre vaskülit kliniği olabilmektedir.

2.1.5.1 Nefrotik Sendrom

NS, 3.5 g/gün ve üzerinde proteinüriyle birlikte hipoalbuminemi, ödem, hiperlipidemi ve lipidüri olması olarak tanımlanmaktadır. Nefrotik düzey (>3,5 gr/gün) proteinüri varlığı mutlaka glomerulonefrit yada glomerüler böbrek tutulum varlığını göstermesi nedeniyle önemlidir (43, 44). Nefrotik sendromun daha çok nedeni sekonderdir. En sık nedeni de diyabetes mellitustur. Sekonder sebeplerle açıklanamayan (DM, HT vb.) nefrotik sendromlarda böbrek biyopsi yapılması önerilir. NS nedeniyle biyopsi yapılan hastalarda genellikle FSGS, MDH veya MGN tanısı konulmaktadır.(7, 45)

2.1.5.2 Akut Nefritik Sendrom

Nefritik sendrom genelde ani başlayan glomerüler hematüri, ılımlı (3,5 gr/gün altında) proteinüri, hipertansiyon, ödem ve GFH de azalma ile karakterize durumdur. Bu tablo tüm yaş gruplarında görülebilmektedir. Neden olarak otoimmün, enfeksiyöz

ve hereditör olarak görülebilir. Temelde immünolojik bir sürece neden olan antijen-antikor reaksiyonu sonucu başlar. İM’de tipik olarak diffüz endokapiller proliferatif glomerülonefrit gözlemlenir. Endotel ve mezangial hücre proliferasyonu ile glomerüller inflamasyona bağlı glomerüller hipersellülarite görülür. Glomerüllerdeki hipersellülaritenin kapiller yumakları tıkanması nedeniyle GFH azalır. Böylece azotemi, ödem, hipertansiyon oluşur. İdrarın azalmasına bağlı oligüri görülmektedir. Endotel hasarı sonucunda da genelde 3,5 gr altında proteinüri ve makroskopik hematüri ortaya çıkar. Kontraendikasyon yoksa nefritik sendrom ile başvuran hastalara mutlaka biyopsi yapılmalıdır. Hastanın kliniği çoğunlukla altta yatan glomerüller hastalıklara ve nedenlere bağlı değişir. Primer glomerüller hastalıklardan İgAN, APSGN ve MPGN’de sık görülür. Bazen de HİGN ile başvuru olabilir. Bu durumda acil ve hızlı tedavi yapılmadığı durumlarda SDBH’ye ilerler (46).

2.1.5.3 İzole Non-nefrotik Proteinüri

Bu gruptaki hastalar diyabetes mellitus ve hipertansiyon gibi sistemik hastalığı bulunmayan, proteinüri dışında idrar anormalliği görülmeyen, böbrek fonksiyonları normal olan, ödem ve hipoalbuminemi görülmeyen hasta grubudur. Proteinüri miktarı 3,5 gr/gün altındadır. Çoğu hastada bu miktar 1 gr/gün ün altındadır. Minimal değişiklik hastalığı dışında tüm nefrotik sendrom yapan hastalıklar bu tabloyu yapabilmektedir. En sık görülen proteinüri tipi geçici proteinüridir. Erkeklerin %7 sinde kadınların %5 inde ortaya çıkabilmektedir (47). Oluşma mekanizması olarak anjiotensin-II ya da norepinefrin artışına bağlı geçirgenlik artışının olması düşünülmektedir (47, 48). Aşırı protein yapımı, tübüler ve glomerüller bozukluğa bağlı olacağı gibi emosyonel stres, aşırı kilo alımı, uyku apnesi, yüksek ateş, ağır egzersiz durumlarında geçici proteinüri görülebilmektedir (49-51). Glomerüller hastalıklardan ise ön planda FSGS, MGN ve İgAN’da görülebilir. Prognoz olarak daha iyi seyrettiği için çoğunlukla immunsupresif tedavi gereksinimi olmamaktadır (52).

2.1.5.4 İzole Glomerüller Hematüri

Hematüriyle başvuran hastalarda öncelikle benign nedenler (egzersiz, menstrüasyon, travma, seksüel aktivite, enfeksiyon, yenilen yiyecekler) ekarte edilmelidir. Dismorfik eritrositüri veya eritrosit silendireleri görülmesi, hematürinin yanında

proteinüri yada serum kreatininde artış görülmesi hematürinin glomerüllerden kaynaklandığını düşündürmektedir. Bu gruptaki hastalarda ise proteinüri, hipertansiyon ve ödemin görülmediği böbrek fonksiyonlarının normal olduğu idrarda sadece eritrositlerin görüldüğü hasta grubudur. Bu hastalarda diğer bulgular olmadığı için genelde biyopsi yapılmaz ve prognozu daha iyidir. Proteinüri eşlik etmeyen hematüriler renin-anjiyotensin-aldosteron (RAS) blokajına iyi cevap verirler. Glomerülden kaynaklanmayan hematürilerde ürolojik problemler akılda tutulmalıdır.(53)

2.1.5.5 Hızlı İlerleyen Glomerülonefrit

Hızlı ilerleyen glomerülonefrit (HİGN), haftalar hatta günler içinde ilerleyici ciddi böbrek fonksiyonu kaybı ile ortaya çıkan klinik bir sendromdur. Morfolojik olarak kresent oluşumu ile karakterizedir. Kresentik GN olarakta bilinen bu sendromun kliniğinde hematüri, eritrosit silendirleri ve 3,5 gr/gün altında proteinüri görülür. Kresent oluşumu, akut nefrit ile başvuran yaşlı erişkinlerde yaygın bir bulgudur ve sayısı prognozla ilişkilidir. İmmunfloresan boyamaya göre 5 tipi mevcuttur. Pauci-immun tip en sık görülenidir. Tipik örneği ANCA ilişkili vaskülitlerdir. İkinci görülen tipi Anti GBM antikor pozitifliği olan tipidir ve tipik örneği Good-Pasture sendromudur. Üçüncü tipi immunkompleks ilişkili olan tipidir. Ig A nefropatisi, post enfeksiyöz glomerülonefrit, lupus nefriti, immunkompleks aracılı MPGN verilebilir (54). 4.tip olarak hem ANCA hem Anti GBM pozitifliği olan tipidir. Bu tipte hem ANCA pozitif vaskülit özellikleri hem de başvuru sırasında Anti GBM özellikleri olan şiddetli böbrek hasarı ve akciğer kanamaları birlikte görülür (55). Beşinci tip olarak idiyopatik tip görülmektedir bu gruba hiç bir tanıma uymayan immunkompleks hastalığı ve ANCA negatif olan pauci-immun hastalığı girmektedir (56).

2.2 Primer Glomerülonefrit Tipleri

2.2.1 Ig A Nefropatisi

Tüm dünyada primer glomerülonefritlerin en sık görülen şekli İg A nefropatisidir (İgAN) (39, 57, 58). Hastalık prevelansı bölgesel olarak değişebilir; en sık olarak Asya'da görülürken; Amerika ve Avrupa'da orta sıklıkta, Afrika'da ise daha az sıklıkta görülür (59). Her yaşta ortaya çıkabilir ancak genellikle 20-30 yaşlarında daha sık görülmektedir (2, 60). Semptomu olmayan hematürili hastalarda yapılan

böbrek biyopsilerinde en sık saptanan GN'dir (7). Klinikte çok farklı başvuru şekilleri olabilmektedir. Asemptomatik mikroskobik hematüriden, makroskopik hematüriye, nefrotik ya da nefritik sendromdan HİGN'e kadar farklı şekillerde gözlenebilir (61).

IgAN genellikle nedeni bilinmez idiopattiktir. Bir çok enfeksiyon, malignite, kronik hastalığa bağılı gelişebilmektedir (62, 63). Genellikle prognozu iyi olsa da, hastaların yüzde 10-40'ında 20 yıl içerisinde SDBY görölmektedir (2, 64). Patolojik olarak İF mikroskop altında glomeröler mezengiyumda IgA birikmesi ile karakterizedir. Buna genellikle Ig G ve C3 depolamaları da eşlik etmektedir. IM de ekstrasellöler matrikste genişleme ile birlikte hafif-orta derecede mesengiyal hücre proliferasyonu görölmektedir. EM de mezengiyal immün depolanmalar saptanabilir (65-67). Kapiller duvar boyunca subendotelyal IgA birikimi kötü prognoz ile ilişkilidir (67).

2.2.2 Membranöz Glomerölonefrit

Membranöz GN (MGN), erişkinlerde nefrotik sendromun en sık sebepleri arasındadır (68-70). Genelde 40-60 yaş aralığında pik yapmaktadır. Patolojik incelemede IM ile glomeröl bazal membranında kalınlaşma, immünfloresan mikroskopide kapillerlerde IgG ve C3 birikimi, EM de subepitelyal depolanmalar ile ayaksı oluşumların füzyonu gözlemlenmektedir (71).

Sıklıkla primer (idiyopatik) olarak görölmektedir ancak ilaçlar (özellikle non-steroid antienflamatuvar ilaçlar), altın, civa , malignite (hematolojik maligniteler, akciğer kanseri, prostat ca), enfeksiyon (HBV, HCV, malarya, sifiliz) ve kollejen doku hastalıkları (Sjögren Sendromu, Sistemik Lupus Eritematozus) gibi ikincil nedenlere bağılı olarak da görölebilmektedir (68, 70).

Primer MGN hastalarının %80'e varan oranda podosit üzerinde anti-fosfolipaz A2 reseptör antikorları (PLA2R) görölmektedir. Bu nedenle tüm hastalarda bakılabiliyorsa serum anti-PLA2R antikorları bakılmalıdır. Pozitif olması hastalığın tanısını koydurmaktadır, ancak negatif olması primer MGN'yi ekarte ettirmemektedir. Anti- PLA2R titresi hastalık aktivitesi, prognozu ve tedaviye yanıtla ilişkilidir (72, 73). Anti-PLA2R negatif olan hastalarda tanı için daha fazla tetkik gerekmektedir. Bu alanda yeni antijenler veya biyobelirteçler tanımlanmaya başlanmış olup bu konularda çalışmalar devam etmektedir (74). Tanıya yardımcı

olmak için trombospondin tip-1 alan içeren 7A (THSD7A), nöral epidermal büyüme faktörü benzeri-1 (NELL-1) (NELL1), nöral hücre adezyon molekülü 1 (NCAM1), semaforin 3B (Sema3B), netrin G1 (NTNG1), protokadherin 7 (PCDH7), ekzostozin 1 ve 2 (EXT1/2), serin proteaz HTRA1 gibi antijen ve biyobelirteçler kullanılmaktadır. THSD7A, PLA2R ye benzer şekilde podositlerde eksprese edilen bir transmembran proteinidir (75, 76). THSD7A, primer MGN'li hastaların yaklaşık olarak yüzde 3'ünde ve anti-PLA2R negatif olan primer MGN vakalarının yüzde 10'unda sorumlu antijen olarak görülmektedir (77). NELL-1, PLA2R negatif primer MGN'lerin %16'sından sorumlu tutulmaktadır (78). Yapılan bir çalışmada NELL-1 ilişkili MGN'li hastaların üçte birinde eş zamanlı bir malignite görülmüştür (79).

Klinikte genellikle NS şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bazen nefrotik düzeyde olmayan proteinüri şeklinde de görülebilmektedir. Hastalık seyri sırasında spontan gerileyebilir (80). NS'da tromboembolizm görülme sıklığı artmış olup MGN'de bu sıklık daha da artmış görülmüştür. Serum albümin seviyesinin düşük olmasının tromboembolizm riskinde artış ile ilişkisi olduğu bulunmuştur (81).

2.2.3 Fokal Segmental Glomerüloskleroz

Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), birçok etiyolojik nedene bağlı olarak oluşan, podosit hasarının ve renal dokuda azalmanın görüldüğü, glomerüllerin bir bölümünde fokal ve etkilenen glomerülün bir bölümünde segmental skleroz ile kendini gösteren histolojik bir lezyon olarak tanımlanmaktadır. Bu lezyon birçok farklı mekanizmaya bağlı oluşabilmektedir. Hepsinin ortak noktası MDH gibi podositopati olmasıdır (82).

Nefrotik sendromun en önemli sebeplerinden biri olup primer GN'ler içinde erişkinlerde son dönem böbrek yetmezliği oluşumunun en sık görülen sebebidir (83).

FSGS daha sık olarak primer (idiopatik) olup daha az ihtimalle sekonder nedenlere bağlıdır. Sekonder nedenler malignite, enfeksiyon, ilaçlar, genetik faktörler olarak sıralanabilir. FSGS tanısı konulmuşsa sekonder nedenlerin mutlaka araştırılması önerilir (84-87). FSGS nedenleri aşağıda Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Fokal Segmental Glomerüloskleroz nedenleri

FSGS NEDENLERİ	
Primer FSGS	Dolaşımdaki podosit-toksik faktörler
Sekonder FSGS	Hiperfiltrasyona uyumsuz tepki -Azalmış nefron kütleşi --Oligomeganefroni --Düşük doğum ağırlığı -Tek taraflı renal agenezi -İleri obezite İlaçlar-Toksinler -Eroin -İnterferon -Lityum -Antrasiklinler -Bifosfonatlar -Anabolik steroidler -mTOR inh. -Kalsinörin inh. Virüsler -HIV -Parvovirüs B19 -CMV -Simian Virüs 40 -EBV Diğer Nedenler -Orak Hücre Anemisi -Fabry Hast. -Hemofagositik Send. -Trombotik Mikroanjiopati -G6PD eks.
Genetik FSGS	Yarık Diyafram Kompleksi Genlerindeki Mutasyonlar: NPSH1(Nefrin), NPSH2 (Podocin) Hücre İskeleti Genlerindeki Mutasyonlar: ARHGDIA, MYH9 (Epstein Sendromu, Fechtner Sendromu) Hücre Matriks Genlerindeki Mutasyonlar: COL4A3, COL4A4, COL4A5, LAMB2 (Pierson Sendromu) DNA Onarımı, Transkripsiyon Veya Nükleer Taşıma İle İlgili Genlerdeki Mutasyonlar:WT1 (Denys-Drash Sendromu, Frasier Sendromu), NUP93, XPO5 (Exportin 5) Hücre Sinyalleşmesinde Yer Alan Genlerdeki Mutasyonlar:PLCE1,TRCP6,KANK4 Lizozom Genlerindeki Mutasyonlar:SCARB2 (Eylem Miyoklonusu) Silya Genlerindeki Mutasyonlar: TTC21B

2.2.4 Minimal Değişiklik Hastalığı(MDH)

MDH, çocuklarda NS'nin (%90) en sık nedenidir (88, 89). Erişkinlerde %10-15 oranında görülmektedir (88). IM ile yapılan incelemelerde patolojik bulguya rastlanılmamış iken EM podositlerde silinme gözlemlenmiştir. Fakat bazı yayınlarda IM'de çok az da olsa mezengiumda fokal segmental bir belirginleşme olduğu gözlenmiştir (89).

2.2.5 Membranoproliferatif Glomerülonefrit

Membranoproliferatif GN (MPGN) genç erişkinler ve çocuklarda daha sık gözlenen bir glomerülonefrit tipidir. Erişkinlerde tedaviye rağmen 10 yıl içinde hastaların %60'a yakınında SDBY görülür (90).

Türk Nefroloji Derneği(TND) verilerine göre tüm erişkin idiyopatik NS biyopsilerin yaklaşık %13'ünde MPGN saptanır (7).

MPGN öncesinde EM bulguları ile 3 e ayrılmaktaydı ancak MPGN patogenezinin zaman geçtikçe daha iyi anlaşılmasıyla beraber bu sınıflamanın tipler arasında örtüşmeye neden olduğu için artık IF mikroskobiyeye bağlı sınıflama artık kullanılmaktadır.

1- İmmün kompleks/monoklonal immünoglobülin aracılı MPGN: İmmün kompleks aracılı MPGN, dolaşımdaki immün komplekslerden ve kronik antijenlerden kaynaklanmaktadır otoimmün hastalıklar (RA,SLE,Sjögren), kronik enfeksiyonlarda (HBV, HCV, şistozomiyaz, endokardit, abseler) görülmektedir. (91, 92). İmmünglobulin aracılı MPGN ise sıklıkla monoklonal gamopatilerde daha az sıklıkla kronik lenfosittik lösemi, renal hücreli karsinom, melanom, alfa-1 antitripsin eksikliği, non-hodgkin lenfoma da görülebilmektedir (93-95). Hastaların büyük çoğunluğunda altta yatan bir neden bulunmaktadır ancak çok az hasta da idiopatik olabilmektedir (96-98).

2- Kompleman aracılı MPGN: Kompleman aracılı MPGN immunkompleks aracılı MPGN ye göre daha az görülmektedir (97, 98). MPGN'nin bu tipi, komplemanın mezengium ve kapiller duvarda birikmesinden kaynaklanmaktadır. Glomerüllerde biriken komplemanın tipine göre C3 glomerülopati ve C4 glomerülopati olarak 2

gruba ayrılmaktadır. EM mikroskopisine göre ise C3 glomerülopati ve Dens Depozit Hastalığı olarak sınıflandırılmaktadır.

MPGN klinik olarak asemptomatikten nefritik sendroma, ciddi nefrotik düzey proteinüriye kadar çeşitli değişen kliniklerle başvurabilmektedir (90). Sekonder nedenlerin en sık neden olduğu glomerülonefrit tiplerindendir. Hipokomplementemi tüm MPGN tiplerinde sık olarak görülmektedir. (99-101)

2.2.6 Akut Poststreptokoksik Glomerülonefrit

Akut Poststreptokoksik Glomerülonefrit (APSGN) erişkinlerde nadir görülen çocukluk çağında ise sık görülen glomerülonefrittir (102). Tipik olarak APSGN hastalarında ödem, hematüri, hipertansiyon üçlüsünün olması beklenmektedir (102).

APSGN primer olarak klasik kompleman yolunun aktivasyonu ile oluşan doku hasarının olduğu bir immün kompleks hastalığıdır. Serumda komplemanın azalması ve glomerül bazal membranında granüler tarzda IgG ve kompleman birikimi gibi immünkompleks hastalığının karakteristik özellikleri görülür (103).

2.2.7 Kresentrik-Hızlı İlerleyen Glomerülonefrit

Kresentrik glomerülonefrit (KresGN-HİGN-RPGN) glomerülonefritlerin etiyolojik olarak bir tipi olmayıp bir klinik sendromdur. Oligüri, hızlı ilerleyen böbrek fonksiyonlarının azalması ve nefritik sendromun tipik laboratuvar bulguları ile kendini gösterir. Eğer tedavi edilmezse haftalar, aylar gibi kısa süreler içerisinde böbrek yetmezliğine bağlı ölüm ile karakterize olabilmektedir. HİGN ile ilişkili karakteristik histolojik bulgu kresentlerin olmasıdır. HİGN nekroz ve glomerül bazal membran kırılmaları ile oluşan şiddetli glomerül hasarı ve bunu takip eden parietal epitel proliferasyonu (kresentler) ile birliktelik gösterir (103).

Bazı tipleri böbreğe sınırlı iken bazı tipleri sistemik hastalıklarla birlikte olarak görülmektedir. Bu 5 tipin de ortak özelliği glomerüllerde gelişen şiddetli hasardır (103).

1-Anti-Glomerüler Bazal Membran Antikor Aracılı Kresentik Glomerülonefrit

Anti-Glomerüler Bazal Membran (Anti-GBM) antikor-aracılı kresentik glomerülonefrit, glomerül bazal membranında IgG'nin lineer birikmesi ve çoğu olguda olan C3 birikimi ile karakterize durumdur. Bu hastaların bir kısmında anti-

GBM antikorları, pulmoner alveoler bazal membrana da bağlanır ve böbrek yetmezliği ile birlikte pulmoner hemoraji klinik tabloya eklenmektedir. Bu grup hastalara Good Pasture sendromu denilmektedir. Anti-GBM antikorları serumda bu hastaların serumlarında bulunmaktadır ve tanıda yararlıdır (103)

2-İmmün Kompleks-Aracılı Kresentik Glomerülonefrit:

3-Pauci-İmmün Kresentik Glomerülonefrit

IF mikroskopi ve EM ile belirgin immün komplekslerin veya anti-GBM antikorlarının görülmemesi ile tanımlanmaktadır. Anti nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA) serumda tipik olarak bulunmaktadır. Wegener granülomatozisi ya da mikroskobik polianjiitis gibi sistemik vaskülitlerin bir komponenti olarak görülmektedir. (103).

4-Hem ANCA+ Hem Anti GBM+ Kresentik Glomerülonefrit

Bu tipte hem ANCA pozitif vaskülit özellikleri hem de başvuru sırasında Anti GBM özellikleri olan şiddetli böbrek hasarı ve akciğer kanamaları birlikte görülür (55).

5-İdiyopatik Tip Kresentrik Glomerülonefrit

Bu gruba hiç bir tanıma uymayan immunkompleks hastalığı ve ANCA negatif olan pauci-immun hastalığı girmektedir (56).

3-AMAÇ

Bu tez çalışmasında 01.01.2016-31.12.2021 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılan böbrek biyopsilerindeki primer glomerülopatilerin histopatolojik dağılımı ve hastaların başvuru klinik özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.



4-MATERYAL METOD

Araştırma öncesi Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan 23.08.22 tarihli (karar no:357) onay alınmıştır.

Ocak 2016-Aralık 2021 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalında tanı almış primer GN olarak takip ve tedavi edilen hastaların dosyaları hastane veri tabanı sistemi üzerinden retrospektif olarak taranmıştır. Hastaların demografik özellikleri, başvuru klinikleri, laboratuvar bulguları, böbrek biyopsi endikasyonları ve biyopsi bulguları hastane veri taban sistemi üzerinden hasta dosyalarından kaydedildi.

Hastanemizde belirtilen tarihler arasında yapılmış 1450 hasta taranmış ve bu biyopsiler arasında primer glomerülopati olarak klinik ve patoloji sonucuyla değerlendirilen 358 hasta çalışmamız dahil edildi.

Hastaların çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri aşağıda tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Çalışmaya dahil edilme-dışlanma kriterleri

DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	DIŞLANMA KRİTERLERİ
18 yaşından büyük olması	18 yaşından küçük olması
Hasta dosyalarından yeterli veriye ulaşılan hastalar	Hasta dosyalarından yeterli veriye ulaşılamayan hastalar
Biyopsi incelemesi ve klinik değerlendirme ile primer glomerülonefrit tanısı alan hastalar	Renal nakilli hastalar
	Sekonder nedenler

4.2 Kullanılan Demografik Özellikler Laboratuar Parametreleri Ve Kayıt Edilen Özellikler

4.2.1 Demografik Özellikler

Demografik özellik olarak hastaların yaş, cinsiyet, eski primer glomerüler hastalıkların olması ve sistemik hastalık varlığı tarandı. Sistemik hastalıklar diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, malignite ve sistemik diğer hastalıklar (hipotiroidi, sistemik vaskülit, kronik akciğer hastalıkları) olarak belirlendi.

4.2.2 Fizik Muayene

Fizik muayenelere bulguları hastaların poliklinikte kayıtlarından elde edildi.. Periferik ödemin olması ve olmaması şeklinde sınıflama yapıldı. Tansiyon sistolik ≥ 140 diyastolik ≥ 90 mm olması hipertansiyon olarak kabul edildi.

4.2.3 Laboratuar Parametreleri

-24 saatlik idrar protein(gr/gün)

-Spot idrar protein/kreatin oranı

-Hemoglobin

-Kreatinin

-Albumin

-Trigliserid,HDL,LDL

-Glukoz ve Hba1c

-Hbs Ag ve Anti HCV

-p-ANCA, c-ANCA

-Kompleman c3 c4

-Anti Nükleer Antikor(ANA)

-Anti ds dna

-Tam idrar tetkiki:Tam idrar tetkikinde protein ve eritrosit miktarına bakıldı. İdrar protein miktarı 0-150 arası 1, 150-300 arası 2, >300 olanlar 3 olarak kaydedildi.

4.2.4.Biyopsi Endikasyonları

Hastaların biyopsi endikasyonları nefrotik sendrom, nefritik sendrom, asemptomatik üriner anormali (izole proteinüri+ izole hematüri), akut böbrek yetmezliği ve nefrotik sendrom+ akut böbrek yetmezliği olarak 5 e ayrıldı.

Asemptomatik Üriner Anomali: Üriner sistem hastalığını düşündüren herhangi bir klinik belirti olmaksızın genellikle taramalar sırasında veya başka bir sorun araştırılırken, idrar tahlilinde saptanan izole nefrotik düzey olmayan proteinürinin yada mikroskobik yada makroskobik hematüri olması durumudur.

Nefrotik sendrom: Günlük 3,5 gram/gün ve üstünde proteinürinin görüldüğü, ödem, hiperlipidemi , hipoalbuminemi ve lipidüri ile karakterize klinik durum olarak tanımlanmıştır.

Nefritik sendrom: Glomerüler kaynaklı hematüri, azotemi, <3,5 gr/gün proteinüri, ödem, oligüri, GFH'da azalma ve HT ile karakterize klinik durum olarak tanımlanmıştır.

Akut böbrek yetmezliği- tablosu: Glomerüler filtrasyon hızında kısa sürede (günler, haftalar) azalma durumu olarak tanımlanmıştır.

Nefrotik sendrom+ akut böbrek yetmezliği: Nefrotik sendroma eşlik eden akut böbrek yetmezliği durumu olarak tanımlanmıştır.

4.2.5 Renal Biyopsi Sonuçları

Yapılan biyopsilerin hepsi ışık mikroskobu ve immunfloresan mikroskopi yöntemiyle incelenmiştir. İmmunfloresan mikroskopide tüm hastalarda Ig G, Ig A, Ig M, C3 ve C1q ile değerlendirilmiştir.

Biyopsilerde; örneklenen glomerül sayısına, toplam glomerüloskleroz sayısına, segmental ve global skleroz sayısına, immunfloresan boyanma özelliklerine, interstisyel fibrozis tübüler atrofi(IFTA) oranına bakıldı ve histopatolojik tanısı değerlendirildi.

Histopatolojik olarak primer glomerülofritler sınıflandırıldı.

1-Ig A Nefropatisi

2-Fokal Segmental Glomerüloskleroz

3-Membranöz Glomerülonefrit

4-Membranoproliferatif Glomerülonefrit(MPGN)

5-Kresentrik Glomerülonefrit

6-Minimal Change Hastalığı

7-Postenfeksiyöz Glomerülonefrit



5-BULGULAR

Hastaların biyopsi bilgileri ve başvuru laboratuvar ve klinik özellikleri hastane veri sistemi üzerinden alındı. Hastanemizde belirtilen tarihler arasında yapılmış 1450 hasta tarandı. Bu biyopsiler arasında primer glomerülopati olarak klinik ve patoloji sonucuyla değerlendirilenler olan toplamda 358 hasta tespit edildi.

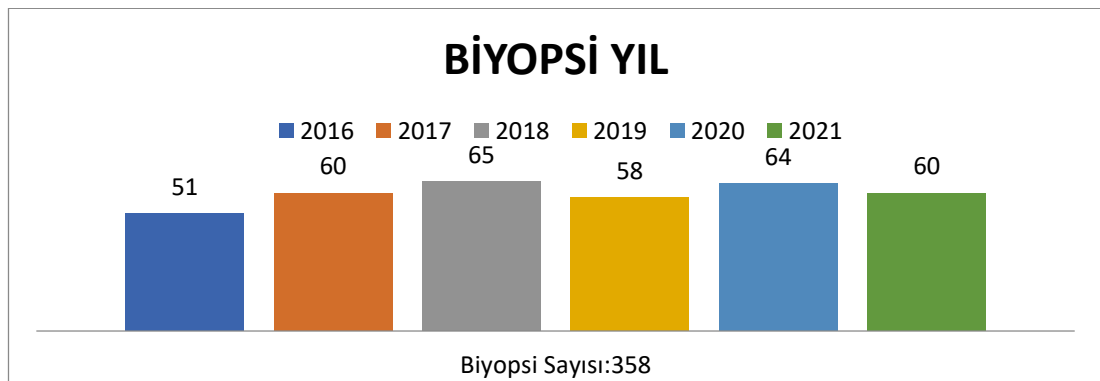
Tespit edilen 358 hastanın 222 (%62)'si erkek 136 (%38)'sı kadındı. Tablo 8'de glomerülopatilerin cinsiyet ve yaş dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 8. Glomerülopatilerin yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Sayı	Yaş Ort.	Yaş Dağılımı		
			18-40	40-65	>65
Erkek	222 (%62)	48,82±14,76 (20- 85)	68 (%30.6)	119 (%53.6)	35 (%15.8)
Kadın	136 (%38)	46,07±16,21 (20-82)	58 (%42.6)	58 (%42.6)	20 (%14.7)
Toplam	358 (%100)	47,77±15,36	126	177	55

Başvuran hastaların biyopsi yıllarına bakıldığında 2016 yılında 51, 2017 de 60, 2018 de 65, 2019 da 58, 2020 de 64 ve 2021 yılında 60 adet hasta saptandı. Tablo 9'da biyopsilerin yıllara göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 9. Biyopsilerin yıllara göre dağılımı



Hastaların yaş ortalaması 47,77±15,36 (20-85) ortalama olarak tespit edildi. Hastalar ayrıca 18-40, 40-65, >65 yaş olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Bu hastaların 126

(%35.2) sı 18-40 yaş arası, 177 (%49.4) sı 40-65 yaş arası, 55 (%15.4) tanesi ise ≥ 65 yaş olarak görüldü.

Erkeklerin ortalama yaşı $48,82 \pm 14,76$ (20-85) olarak değerlendirildi. 222 erkek hastanın yaş dağılımına bakıldığında 68'i (%30.6) 18-40 yaş, 119'u (%53.6) 40-65 yaş arası, 35'inin (%15.8) ≥ 65 yaş olduğu görüldü.

Başvuran kadınlardan ortalama yaşı $46,07 \pm 16,21$ (20-82) olarak tespit edildi. Kadınların yaş dağılımına bakıldığında 58'i (%42.65) 18-40 yaş, 58'i (%42.65) 40-65 yaş arası, 20'si (%14.7) ise ≥ 65 yaş olduğu görüldü.

Hastaların başvuru anındaki pretibial ödemlerine ve hematüri varlığına bakıldı. Tam idrar tetkikinde her alanda 3 den fazla eritrosit görülmesi hematüri olarak değerlendirildi. Başvuran hastaların 138'inde (%38,5) periferik ödem saptandı. Hastaların 209'unda (%58,5) hematüri gözlendi.

Başvuran hastaların sistemik hastalık açısından taramaları yapıldı. Hastaların başvuru anında olan hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, malignite, eski primer glomerüler hastalık olması, sistemik diğer hastalıklar (vaskülit, akciğer hastalıkları, hipotiroidi) olarak değerlendirildi. Hastaların %39.9 unda tanı anında hipertansiyon %8.9 unda diyabetes mellitus %8.1 inde kalp hastalığı %1.7 sinde malignite %6.7 sinde hiperlipidemi %5 inde eski tanı almış böbrek hastalığı ve %16.5 unda sistemik diğer hastalıkların olduğu görüldü. Tablo 10'da sistemik hastalıkların yüzdelik dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 10. Sistemik hastalıkların yüzdelik dağılımı

SİSTEMİK HASTALIK	Var	Yok
Hipertansiyon	143(%39.9)	215(%60.1)
Diyabetes mellitus	32(%8.9)	326(%91.1)
Koroner arter hastalığı	29(%8.1)	329(%91.9)
Malignite	6(%1.7)	352(%98,3)
Hiperlipidemi	24(%6.7)	334(%93.3)
Eski Böbrek Hastalığı (PGH)	18(%5)	340(%95)
Sistemik Diğer Hastalıklar (Vaskülitler, hipotiroidi, kronik akciğer hastalıkları vb.)	59(%16.5)	299(%83.5)

Hastaların laboratuvar değerleri incelendi. Tablo 11’de hastaların biyokimyasal değerleri gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastaların biyokimyasal değer tablosu

Değerler	Ortalama Standart Sapma	Değer+	Minimum	Maksimum
Glukoz	98,28±28,241		51	353
Hemoglobin	12,92±2,25		6,2	18
Kreatinin	1,8561±1,871		0,3	14,3
Albumin	3,29±0,92		1,17	5,07
24 h idrar protein(gr)	5,27±5		0,18	29,63
İdrar protein/kreatinin	4,94±4,40		0,09	21,59
Trigliserid	212,4±127,82		42	1277
HDL	49,69±16,97		20	108
LDL	149,58±73,04		33	425
Hba1c	5,65±0,8		3,6	9,6

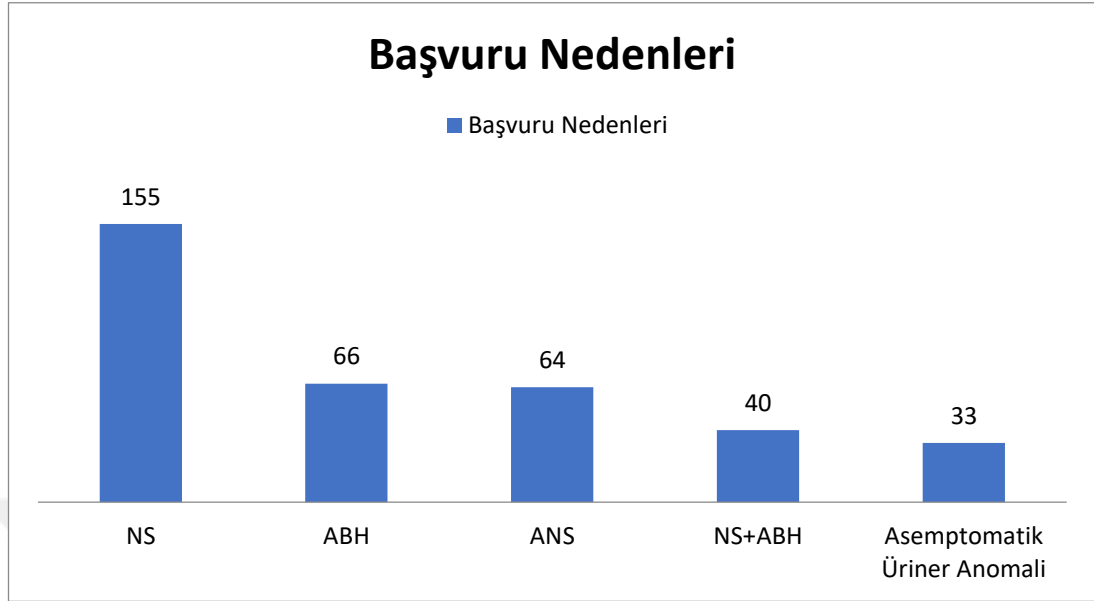
Hastaların hepatit markerlarına ve sistemik vaskülit panellerine bakıldı. Hastaların 3’ünde (%0,9) Hbs antijeni, 1’imde (%0,3) Anti Hcv antikor pozitif olarak saptandı. Kompleman c3 düzeyi 20 (%5,6) hastada yüksek 4 (%1,1) hastada düşük olarak saptandı. C4 düzeyi 3 (%0,8) hastada yüksek 7 (%2) hastada düşük olarak saptandı. ANCA paneline bakıldığında 16 (%4.5) hastada p-ANCA pozitifliği, 9 (%2,5) hastada c-ANCA pozitifliği saptandı. Anti nükleer antikor(ANA) 85’inde (%23.7) 1/100+, 23 (%6.4) hastada 1/320++, 10 (%2.8) hastada 1/1000+++ pozitif olarak saptandı. Anti ds dna hastaların 6’sında (%1.7) pozitif olarak saptandı. Tablo 12’de biyokimyasal belirteçlerin dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 12. Biyokimyasal Belirteçlerin Dağılımı

Belirteç	Hasta Sayısı
Hbs Ag+	3 (%0.9)
Anti HCV+	1 (%0.3)
C3 Düzeyi	20 (%5.6) yüksek 4 (%1.1) düşük
C4 Düzeyi	3 (%0.8) yüksek 7 (%2) düşük
p-ANCA+	16 (%4.5) pozitif
c-ANCA+	9 (%2.5) pozitif
ANA	85 (%23.7) 1/100+ 23 (%6.4) 1/320++ 10 (%2.8) 1/1000+++
Anti ds dna+	6 (%1.7)

Hastaların başvuru nedenlerine bakıldığında başvuru yapan 358 hastanın 155'i (%43.3) nefrotik sendrom, 64 (%17,9) tanesi akut nefritik sendrom, 66 (%18,4) tanesi akut böbrek hasarı, 40 (%11,2) tanesi nefrotik sendrom+ akut böbrek hasarı ve 33 (%9,2) hasta asemptomatik üriner anomali ile başvurdu. Asemptomatik üriner anomali ise izole proteinüri ve izole hematüri olarak ikiye ayrıldı. 33 hastanın 27 si izole proteinüri, 6'sı izole hematüri ile başvurdu. Aşağıda Tablo 13'de başvuru nedenlerinin dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 13. Hastaların Başvuru Nedenleri



Başvuru nedenlerinin histopatolojik dağılımı yapıldığında;

Nefrotik sendromla başvuran hastaların tanı dağılımına bakıldığında %52.3'ünde MGN, %23.2'sinde FSGS, %12.9 unda IgAN, %5,8 inde MPGN, %3,2 sinde MDH ve %1,3'ünde KresGN ve post enfeksiyöz GN saptanmıştır.

Nefritik sendromla başvuran hastalara bakıldığında en sık tanı %48,4 IgAN, onu %25 ile FSGS, %12,5 MGN, %7,8 ile MPGN, %4,7 ile KresGN ve %1,6 ile MDH takip etmiştir.

Asemptomatik üriner anomaliyle başvuran hastaların tanı dağılımına bakıldığında %51,5'u FSGS, %30,3'ünde IgAN, %9,1 inde MDH, %3'ünde MGN, %3'ünde KresGN, %3 ünde MPGN saptandı. Asemptomatik üriner anomali izole proteinüri ve izole hematüri olarak ikiye ayrılmış olup izole proteinüriyle başvuran hastaların %66,7'sinde FSGS, %22,2'sinde IgAN, %7,4 ünde MDH, %3,7 sinde MGN saptandı. İzole hematüri ile başvuran hastanın %50 sinde IgAN, birbirine eşit %16.6 oranında MPGN, MDH, KresGN görüldü.

Akut böbrek hasarı ile başvuran hastaların %40,9'unda KresGN, %37,9'unda IgAN, %12,1 inde FSGS, %6,1'inde MGN, %1,5'unda MPGN ve %1,5'unda post enfeksiyöz glomerülonefrit saptandı.

Nefrotik sendrom+ akut böbrek hasarı ile başvuran hastalar incelendiğinde %40'ında IgAN, %25'inde MGN, %17,5 unda FSGS, %7,5'unda MPGN, %5'inde KresGN, %2,5'unda MDH ve %2,5 unda post enfeksiyöz glomerülonefrit saptandı. Hastaların başvuru nedenlerinin histopatolojik tanı dağılımı aşağıda tablo 5.8 de gösterilmiştir.

5.6 Böbrek Biyopsi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

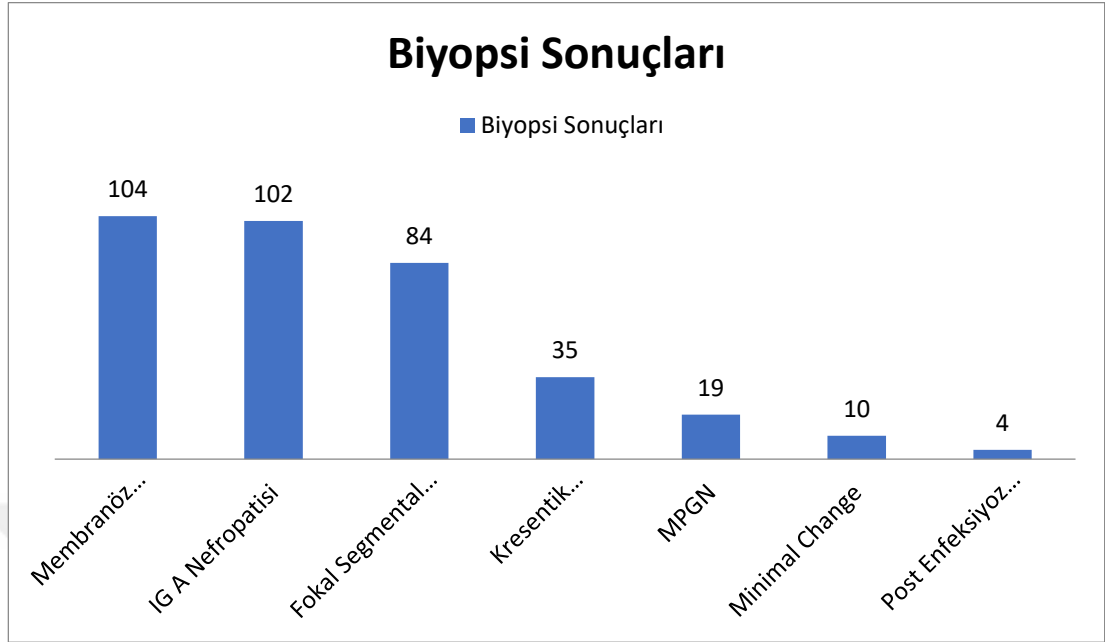
Araştırmamızda biyopsilerdeki örnek glomerül sayısı, global ve segmental skleroz sayıları, immunfloresan boyanma durumu, interstisyel fibrozis tubüler atrofi (IFTA) yüzdeleri değerlendirildi.

Biyopsilerde örnek glomerül sayısı ortalama $28,4 \pm 15,768$ görülen glomerül sayısı (2-220) arası olarak görüldü. Total glomerüler skleroz ortalama $12,17 \pm 10,08$ görülen glomerül sayısı (0-60) arası saptandı. Global skleroz ortalama $6,11 \pm 5,6$ görülen glomerül sayısı (0-30) arası olarak görülmüştür. Segmental skleroz ortalama $6,06 \pm 6,31$ görülen glomerül sayısı (0-42) arası saptandı. İFTA oranı ortalama $26,23 \pm 18,78$ oran aralığı (%0-90) arası olarak değerlendirilmiştir.

İmmunfloresan boyanma özelliklerine bakıldığında hastaların 138 (%38,5) inde Ig G, 163(%45.5) hastada Ig A boyanma, hastaların 121'inde (%33,8) Ig M boyanma, 235 (%65,6) hastada C3 boyanma, 51(%14,2) hastada C1q boyanma gözlemlendi.

Biyopsilerin tanılara göre dağılımına bakıldığında en sık 104 (%29.1) hasta ile membranöz glomerülonefrit görülmüş olup, onu sırasıyla 102 (%28.5) hasta ile Ig A Nefropatisi, 84(%23.5) hasta ile Fokal Segmental Glomerüloskleroz(FSGS), 35 (%9.8) hasta ile kresentik glomerülonefrit, 19 (%5.3) hasta ile MPGN, 10 (%2.8) hasta ile Minimal Change hastalığı, 4 (%1.1) hasta ile post enfeksiyöz glomerülonefrit takip etti. Biyopsi sonuçlarının dağılımı Tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 14. Biyopsi Sonuçlarının Dağılımı



Primer glomerüler hastalıkların geliş tanılarına bakıldığında;

İg A Nefropati tanısı alan 102 hastanın %37.3 akut nefritik sendrom ile %24.5 akut böbrek hasarı, %19.6'sı nefrotik sendrom ile 16 hasta nefrotik sendrom+ akut böbrek hasarı ile, 10 hasta asemptomatik üriner anomaliyle başvurduğu görüldü.

Fokal Segmental Glomerüloskleroz tanısı alan 84 hastadan 36'sı (%42.9) nefrotik sendrom ile 33'ü (%39.3) akut nefritik sendrom ile 8 hasta akut böbrek hasarı ve 7 hasta nefrotik sendrom+ akut böbrek hasarı ile başvurdu.

Membranöz Glomerülonefrit tanısı alan 104 hasta incelendiğinde 81 (%77.9) hasta nefrotik sendrom ile 10 (%9.6) hasta nefrotik sendrom+ akut böbrek hasarı ile 9(%8.7) hasta akut nefritik sendrom ile 4 (%3.8) hasta ise akut böbrek hasarı ile başvurdu.

Membranoproliferatif Glomerülonefrit tanısı alan 19 hasta incelendiğinde 9 (%47.3) hastanın nefrotik sendrom ile, 5 (%26.3) hastanın nefritik sendrom ile, 3 (%15.7) hasta nefrotik sendrom+ akut böbrek hasarı ile, 1 (%5.2) er hasta ise akut böbrek hasarı ve asemptomatik üriner anomaliyle başvurdu..

Kresentik Glomerülonefrit tanısı alan 35 hasta incelendiğinde 27 (%77.1) hastanın akut böbrek hasarı ile 3 (%8.6) akut nefritik sendrom ile 2 (%5.8) hasta nefrotik sendrom 2 (%5.8) hasta nefrotik sendrom+ akut böbrek hasarı ile 1 (%2.8) hasta ise asemptomatik üriner anomaliyle başvurmuştu.

Minimal Değişiklik Hastalığı tanısı alan 10 hasta incelendiğinde 5 (%50) hasta nefrotik sendrom ile 3 (%30) hasta asemptomatik üriner anomaliyle, 1 (%25) hasta akut nefritik sendrom ile 1 (%25) hastanın da nefrotik sendrom+ akut böbrek hasarı ile başvurduğu gözlemlendi.

Post Enfeksiyöz Glomerülonefrit tanısı alan 4 hasta incelendiğinde 2 (%50) hastanın nefrotik sendrom, 1 (%25) hasta akut böbrek hasarı ve 1 (%25) hastanın da nefrotik sendrom+ akut böbrek hasarı ile başvurduğu gözlemlendi.

Biyopsi tanılarının sonuç dağılımı tablo 15’de gösterilmiştir.

Tablo 15. Biyopsi tanılarının sonuç dağılımı

		Biyopsi tanı					
Biyopsi Sonuç		NS	Nefritik Send.	AÜA	ABH	NS+ABH	TOPLAM
	IG AN	20	31	10	25	16	102
	FSGS	36	16	17	8	7	84
	MGN	81	8	1	4	10	104
	MPGN	9	5	1	1	3	19
	KRES GN	2	3	1	27	2	35
	MDH	5	1	3	0	1	10
	POST ENF GN	2	0	0	1	1	4
	TOPLAM	155	64	33	66	40	358

6-TARTIŞMA

Primer glomerülonefritler (PGN); etiyolojileri net ortaya koyulmasa da daha sıklıkla immün mekanizmaların sorumlu tutulduğu, glomerüllerin ve bazen de glomerüllerle birlikte böbreğin diğer kısımlarının inflamasyon veya hasarına verilen isimdir (6, 7). Glomerülonefritler SDBY'nin hipertansiyon ve diyabet ile birlikte en önemli nedenlerindendir (7, 104). Böbrek biyopsisi glomerüler ve diğer böbrek hastalıklarının tanısında altın standart tanı yöntemi kabul edilmektedir. Böbrek biyopsileri tanı koymanın yanında tedavinin ne olacağı ve nasıl olacağını da belirlemektedir.

Primer glomerülopatilerin dağılımı biyopsi yapan merkezin biyopsi endikasyonuna, ülkenin veya bölgenin coğrafi konumuna, biyopsi yaşına, ırka bağlı olarak değişiklik göstermektedir (9, 10).

Bu çalışmada amacımız Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Kliniğinde istenmiş olan 2016-2021 yılları arasında yapılmış nativ böbrek biyopsilerinde primer glomerülopatilerin histopatolojik dağılımı ile hastaların demografik ve klinik özellikleri incelenmesidir. Bu çalışmada 1450 biyopsi incelenmiş 358 inde primer glomerülopati saptanmıştır.

Primer glomerülopati saptanan hastaların cinsiyet oranına bakıldığında tespit edilen 358 hastanın 222'si (%62) erkek 136'sı (%38) kadındı. Almanya'da 2019 yılında yapılan bir çalışmada primer glomerülopati gözlenen erkek oranı %65 kadın oranı %35 olarak görülmektedir (105). Kahramanmaraş ilimizde 2013 yılında yapılan Yavuz ve arkadaşlarının çalışmasında %51.1 erkek %48.9 kadın görülmüştür (106). TSN-GOLD un 2022 yılı raporunda 3858 hastanın retrospektif taranmasında bu oran erkek %56.4 kadın %44.6 şeklinde görülmüş olup erkeklerde daha sık görülmüş çalışmamızla benzer özellik göstermektedir (4).

Çalışmamızda tespit edilen hastaların yaş ortalamasına bakıldığında başvuran hastaların yaşları ortalama olarak $47,77 \pm 15,36$ tespit edildi. Başvuran erkeklerin ortalama yaşı $48,82 \pm 14,76$ olarak değerlendirildi. Başvuran kadınların ortalama yaşı $46,07 \pm 16,21$ olarak tespit edildi. Hastanemizde daha önce 2008-2018 arasında yapılan çalışmada yaş ortalaması $44,1 \pm 15,0$ olarak görülmüştür (33). TSN-GOLD 2022 raporunda 2017 sonrasında 44 ± 15 yaş saptanmıştır (4). Haydarpaşa Numune'

de 2021 yılında yapılan sekonder nedenlerinde bulunduğu çalışmada 41.3 ± 12.8 görüldü (35). Pakistan da 2017 de sekonder nedenlerin içinde olduğu çalışmada 38 ± 15.26 görülmüştür (107). Amerika-Kanada da ortaklaşa yapılan 10 merkez üzerinden yapılan çalışmada ortalama yaş 49 olarak saptanmıştır (108). Almanya’da yapılan çalışmada ise ortalama yaş $50 \pm 17,5$ olarak görülmüştür (105). Ortalama yaş ülkemiz veri ortalamalarından görece yaşlı, 65 yaş üstü hasta oranı da daha fazla görülmüş olup hastanemizde yaşlı hasta popülasyonunda da böbrek biyopsisi yapıldığını göstermektedir. Dünyada yapılan çalışmalarda ise biyopsi yapılan bölgeye, biyopsi endikasyonlarına göre yaş dağılımı ciddi farklılık göstermektedir.

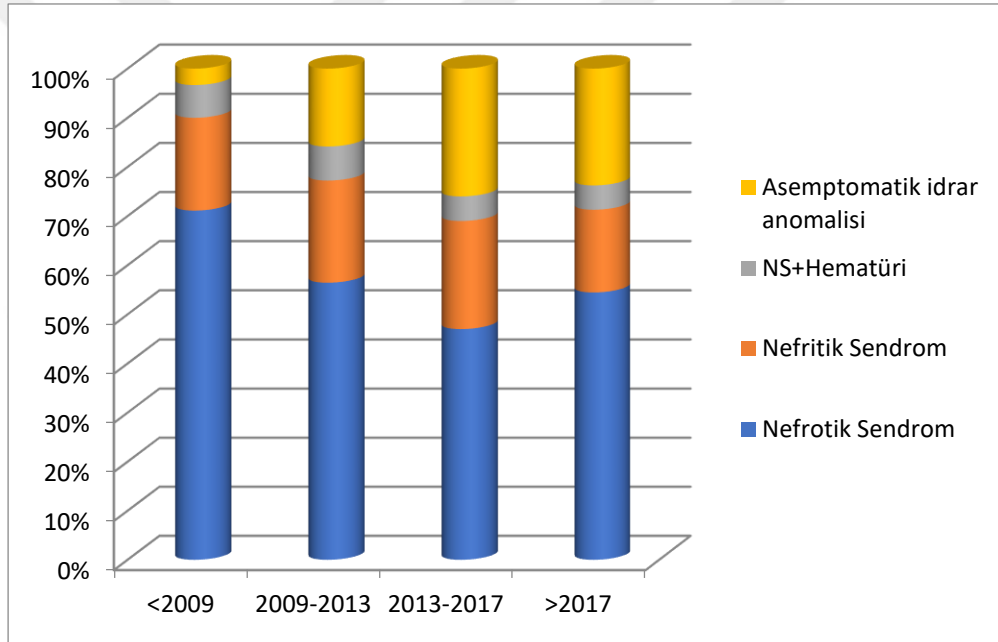
Biyopsi anında bakılan kreatinin değerleri incelendiğinde ortalama $1,8561 \pm 1,871$ görülmüştür. TSN-GOLD 2022 raporunda kreatinin ortalaması tüm dönemlerde 1 olarak görülmüştür. Öztürk ve arkadaşlarının 2014 yılındaki çalışmasında 1.35 ± 1.21 , Akarsu ve arkadaşlarının çalışmasında $1,28 \pm 1,22$ saptanmıştır. Hastanemizde daha önce yapılan primer ve sekonder nedenlerinde içinde bulunduğu çalışmada ise $2,29 \pm 2,25$ olarak saptanmıştır. Hastanemizde yapılan çalışmalardaki başvuru anındaki kreatinin değerleri Türkiye ortalamasından yüksek saptanmıştır. Bunun nedeni olarak klinisyenlerin biyopsi kararı yaklaşımlarının farklı olması ve dış merkezden hastanemize yönlendirilen hastaların yönlendirilme sürecindeki gecikmeden kaynaklı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda başvuru nedenlerine bakıldığında başvuru yapan 358 hastanın 155’i (%43.3) nefrotik sendrom, 64 (%17,9) tanesi akut nefritik sendrom, 66 (%18,4) tanesi akut böbrek hasarı, 40 (%11,2) tanesi nefrotik sendrom+ akut böbrek hasarı ve 33 (%9,2) hasta asemptomatik üriner anomali ile başvurdu.

Ülkemizde yapılan çoğu çalışmada en sık biyopsi nedeni olarak nefrotik sendrom olarak görülmektedir (14, 16, 26, 29, 33, 35). Çalışmamızda bu yönüyle dünya ve ülkemiz verileriyle uyumludur. 2016 da Akarsu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en sık biyopsi nedeni nefrotik sendrom ikinci en sık neden izole proteinüri üçüncü en sık neden olarak akut böbrek yetmezliği görülmektedir (30). TNS-GOLD 2022 raporuna 1994-2019 arası yapılan biyopsilerin değerlendirildiği çalışmada her dönemde nefrotik sendrom en sık biyopsi nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (4). Bu çalışmada en sık ikinci neden 2017 sonrasında asemptomatik üriner anomali görülmüş üçüncü en sık nefritik sendrom olarak görülmüştür. Brezilya’da Polito ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en sık biyopsi nedeni NS, ikinci en sık

asemptomatik idrar anomalisi üçüncü olarak akut böbrek yetmezliği olarak görülmektedir (109). Çalışmamızda nefritik sendrom oranı benzer olup, asemptomatik üriner anomali oranı düşük olarak saptanmıştır. Bunun nedeni olarak çalışmamızın yaş ortalamasının daha yüksek olması, 65 yaş üstü hasta oranımızın daha fazla olması, klinisyenlerin asemptomatik hastaya biyopsi endikasyon konusundaki farklı düşünceleri ve tarafımıza yönlendirilen hastaların daha çok klinik semptomlar açığa çıktıktan sonra tarafımıza yönlendirilmesi olarak düşünülmüştür. Türk Nefroloji Derneği'nin Türkiye'de yıllara göre biyopsi endikasyonları aşağıda Tablo 16'da gösterilmiştir. Ancak yapılan çalışmada akut böbrek hasarı ayrı bir kategori olarak değerlendirilmemiştir.

Tablo 16. Yıla Göre Biyopsi Endikasyonu (4)



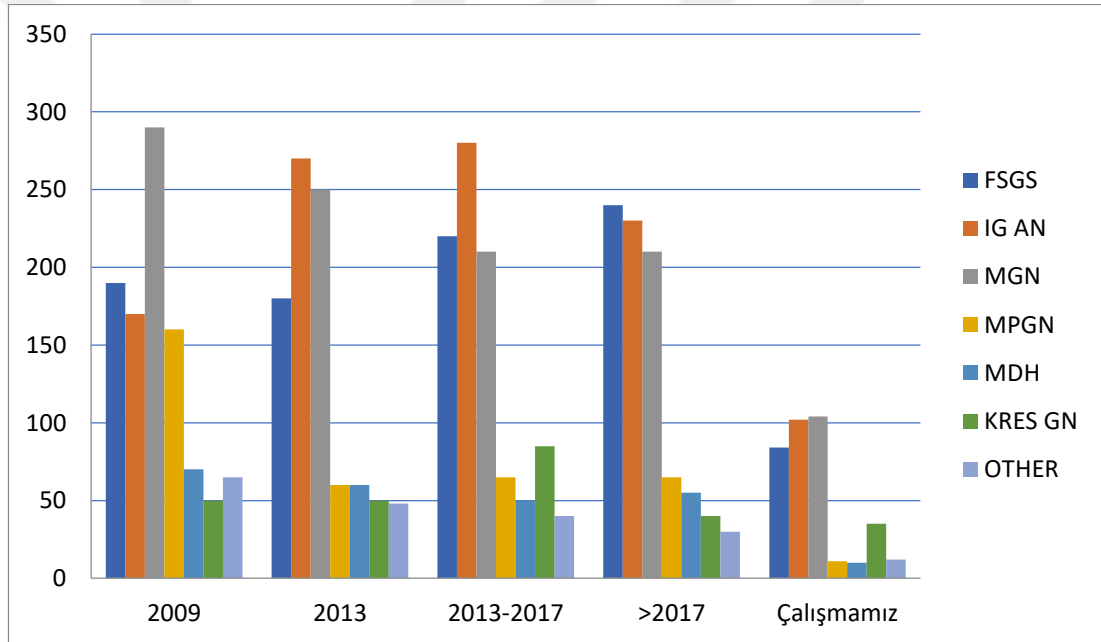
Çalışmamızda biyopsilerin tanılara göre dağılımına bakıldığında en sık 104 (%29.1) hasta ile MGN onu sırasıyla 102 (%28.5) hasta ile IgAN, 84 (%23.5) hasta ile FSGS, 35 (%9.8) hasta ile KresGN, 19 (%5,3) hasta ile MPGN, 10(%2.8) hasta ile MDH, 4 (%1.1) hasta ile post enfeksiyöz glomerülonefrit takip etti.

Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında 2009 öncesi yapılan çalışmalarda en sık primer glomerulopati nedeni olarak MPGN'nin ön plana çıktığı görülmektedir.(14, 15, 17, 19, 106) 2009 ve sonrasında daha çok MGN, IgAN ve FSGS öne çıktığı görülmektedir (4). Bunun nedeni olarak enfeksiyonla daha iyi mücadele edilmesi,

böbrek biyopsi yapılma sıklığının artması, en önemlisi de nefropatolojik deneyimin artması verilebilir.

TSN-GOLD 2022 raporunda Türkiye’de yapılmış 1994-2019 arasında primer glomerüler hastalık tanısı alan 3858 hastalık çalışmada yıllara bağlı primer glomerüler hastalıkların değişimi gösterilmiştir. Total olarak değerlendirildiğinde IgAN (%25.7) en sık primer glomerülopati olarak öne çıkmıştır. 2017 sonrasında FSGS (%26.8) ve IgAN (%26.7) olarak birbirine yakın oranlarda üçüncü en sık olarak MGN (%24.5) olarak görüldü (4). Tablo 17’de ülkemizde primer glomerülopatilerin yıla göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 17. Türkiye’de Primer glomerüler hastalıkların yıllara göre değişimi (4)



İstanbul Haydarpaşa Numune hastanesinde Tuğcu ve arkadaşlarının yaptığı 10 yıllık retrospektif çalışmada en sık FSGS (30.2%), IgAN (21.5%), MGN (16.6%), KresGN (10.2%), MDH (7.5%), MPGN (6.4%) oranında saptanmıştır.(35)

Çalışmamız son yıllarda ülkemizde yapılmış çalışmalarla benzerlik göstermektedir. FSGS, MGN, IgAN oranları ülkemizde yapılan çalışmalarda olduğu gibi birbirine yakındır (28, 30, 31, 34).

Yurtdışında yapılan çalışmalarda Almanya’da 1990-2013 yılları arasını retrospektif kapsayan çalışmada IgAN en sık (%34.7) onu sırasıyla KresGN (%18.7) ve MGN (%14.7) takip etmiştir (105). Çin’de 10877 hasta üzerinde yapılan primer ve

sekonder nedenlerin incelendiği retrospektif çalışmada en sık görülen primer glomerülopatiler sırasıyla IgAN (%50) MGN (%16.8) MPGN (%15.9) MDH(%8.1) olarak görülmüştür.(110) Aynı şekilde Japonya, Almanya, Çek cumhuriyeti, Çin, Tayvan, İngiltere’de yapılan çalışmalarda IgAN en sık neden olarak görülmektedir.(105, 111-115)

Amerika’da yapılan 41.527 hastanın tarandığı çoklu merkezli primer ve sekonder glomerulonefrit nedenlerinin tarandığı çalışmada Amerika ve Kanada da tüm nedenler arasında en sık glomerülopati nedeni primer/sekonder ayrımı yapılmadan en sık FSGS (%19.1) onu IgAN (%11.8) ve MGN takip etmiştir (108).

Pakistan’da Asya ve Afrika datalarıyla yapılan çalışmada en sık primer glomerülopati nedeni FSGS ikinci en sık MGN olarak saptanmıştır. Diğer bazı çalışmalarda da FSGS en sık neden olarak görülmektedir (107, 108, 116, 117).

Bu farklılıkların nedeni olarak genetik ve çevresel faktörlerin farklı olması, coğrafi konum farklılıkları, kronik hastalık görülme sıklığının, malignite görülme oranlarının, yemek alışkanlıklarının ve sosyokültürel düzeyin farklı olması verilebilir.

Genç erişkin 18-40 yaş arası hastalarda ise toplam 126 hasta tespit edildi. 45 (%35.7) hastada IgAN, 38(%30.2) hastada FSGS, 17(%13.5) hastada MGN saptandı. Kadınlarda 23 (%39.7) hastada FSGS en sık neden olarak görülürken erkeklerde 32 (%47.1) hasta ile IgAN en sık neden olarak görüldü.

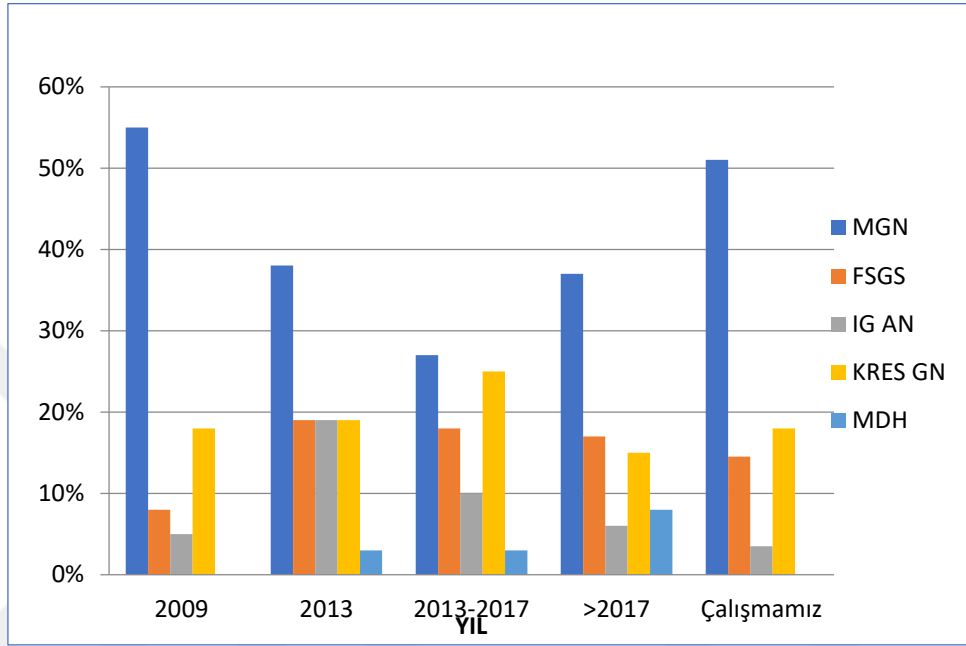
Dünyada yapılan çalışmalara bakıldığında İngiltere’de yapılan bir çalışmada 45 yaş altı genç erişkinlerde en sık neden olarak IgAN görülmektedir (114). Zhou ve arkadaşlarının Çin’de yaptığı çalışmada 65 yaş üstü hariç diğer tüm yaş grupların en sık görülen glomerülopati IgAN olarak görülmüştür.(110)

Çalışmamızın verileri literatürle uyumludur.

Çalışmamızda 65 yaş üstü 55 (%15,4) hasta saptandı. Bunlardan 35’i (%63.7) erkek 20’si (%36.3) kadındı. Toplamda 55 hastanın 28’inde (%50.9) MGN en sık neden olarak görülürken 10 hastada KresGN (%18.2), 8 (%14.5) hastada FSGS saptandı. 65 yaş üstü hastalarda erkeklerde 17 (%48.6) hasta ile MGN en sık, kadınlarda da 11 (%55) hasta ile MGN en sık neden olarak saptandı.

TSN-GOLD 2022 raporunda ülkemiz genelinde 65 yaş üstü görülen en sık neden MGN (%40) ikinci en sık KresGN (%23.2), üçüncü en sık FSGS (%15.2) olarak saptanmıştır (4). Tablo 18’de Türkiye’de 65 yaş üstü hastaların tanıların yıllara göre değişimi gösterilmiştir.

Tablo 18. Türkiye’de 65 yaş üstü hastalarda histopatolojik tanı (118)



2014 yılında Öztürk ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yaş sınır değeri 60 olarak alınmış. 60 yaş üstünde en sık görülen neden %44 ile MGN onu %12.6 ile KresGN %12 ile FSGS takip etmektedir.(28)

Ülkemizde yapılan bir çok çalışmada yaş sınır değerleri farklı olsa da genel olarak 40 yaş ve üzerinde MGN ön plana çıkmaktadır.(29-31)

Dünya’da yapılan çalışmalara bakıldığında Çin’de yapılan bir çalışmada yaş sınırı 60 olarak alınmış. 60 yaş üstünde en sık görülen primer glomerülopati MGN olarak görülmüştür (119). Çin’de yapılan başka bir çalışmada 65 yaş üstünde en sık görülen primer glomerülopati MGN olarak saptanmıştır (110). İngiltere’de yapılan çalışmada 65 yaş üzeri en sık primer glomerülopati nedeni MGN olarak görülmüştür (114).

Çalışmamızda çıkan bu sonuçlar literatürle uyumlu olarak görülmektedir.

Primer glomerüler hastalıkların klinik başvuru/biyopsi tanı eşleşmesi değerlendirildiğinde nefrotik sendromla başvuran hastaların tanı dağılımına

bakıldığında en sık %52.3'ünde MGN, %23.2'sinde FSGS, %12.9 unda IgAN, %5,8 inde MPGN, %3,2 sinde MDH ve %1,3'ünde KresGN ve post enfeksiyöz GN saptanmıştır.

Ülkemiz ve dünya verileri incelendiğinde genel olarak nefrotik sendromla başvuran hastalarda en sık tanı olarak MGN ön plana çıkmaktadır. Çalışmamızda bu verilerle uyumludur (28, 30, 33, 120-123). Amerika'da bazı çalışmalarda en sık tanı olarak FSGS görülmektedir (124, 125). Japonya ve Güney Kore'de yapılan bazı çalışmalarda ise MDH en sık tanı olarak görülmektedir (126, 127). Bu farklılıklar coğrafi konuma, biyopsi yaş ortalamasına, ülkelerin biyopsi endikasyonlarının farklı olmasıyla açıklanabilir.

Nefritik sendromla başvuran hastalara bakıldığında en sık tanı %48,4 IgAN, onu %25 ile FSGS, %12,5 MGN, %7,8 ile MPGN, %4,7 ile KresGN ve %1,6 ile MDH takip etmiştir.

Nefritik sendrom ile başvuran hastalarda en sık tanı olarak çalışmamızda IgAN görülmüş olup ülkemizde yapılan Taşlı ve arkadaşlarının yaptığı ve hastanemizde daha önce yapılan çalışmayla uyumludur (26, 33). İtalya'da Gesualdo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da en sık neden olarak IgAN görülmektedir (121).

Özetle çalışmamız son yıllarda yapılan çalışmaların verileriyle genel anlamda benzer olup ülkesel ve bölgesel anlamda ise bazı farklılıklar gösterebilmektedir. Bunun nedeni olarak genetik ve çevresel faktörlerin farklı olması, coğrafi konum farklılıkları, kronik hastalık görülme sıklığının, malignite görülme oranlarının ve yemek alışkanlıklarının farklı olması verilebilir. Çalışmamızda MGN'nin yüksek çıkmasının bir diğer nedeni de biyopsi yapılan hastaların yaş ortalamasının görece daha yaşlı olması ve bazı hastalarda primer sekonder ayrımının tam yapılamaması ve bu hastaların da primer kategorisinde sayılması olabilir. Ayrıca asemptomatik idrar anomali ile başvuran hasta oranının az olması hastanemize hastaların daha çok semptomatik olarak geldiğini ve asemptomatik hastalarda biyopsi görüş farklılıklarına bağlanmıştır.

7-SONUÇ

- 1- Böbrek biyopsisi böbrek hastalıklarının tanısında en önemli yöntemdir.
- 2-Primer glomerülopati tanısı alan hasta sayılarının yıllar içinde benzer olduğu görüldü.
- 3-PGH tanısı alan hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında erkeklerde daha sık görülmüştür ve literatürle uyumludur.
- 4-PGH tanısı alan hastaların yaş ortalaması $47,77 \pm 15,36$ olarak ölçüldü. >65 yaş hasta oranı %14 görülmüş olup ülkemizde yapılan diğer çalışmalardan yüksektir. Bu tarafımızda yaşlı popülasyona da biyopsinin yapıldığını düşündürmüştür.
- 5-Çalışmamızın kreatinin ortalaması Türkiye ortalamasının üstünde görülmüş olup bu çalışmamızda yaşlı popülasyonun görece daha fazla olmasına ve dış merkezlerden tarafımıza yönlendirilen hastaların gönderilmesindeki gecikmeye bağlanmıştır.
- 6-En sık başvuru nedeni olarak sırasıyla nefrotik sendrom (%43.3) görülmüş olup dünya literatürüyle uyumludur. Asemptomatik üriner anomali oranı çalışmamızda düşük bulunmuş olup bunun nedeni olarak başvuran hastaların genel olarak semptomlar ortaya çıktıktan sonra tarafımıza yönlendirilmesi ve tarafımızda asemptomatik hastalara biyopsi kararında klinik yaklaşımın farklılığından kaynaklanabilir.
- 7-Çalışmamızda en sık görülen ilk 3 histopatolojik tanı sırasıyla MGN, IgAN, FSGS olarak birbirine yakın oranlarda görülmüş olup MGN'nin en sık tanı olarak görülmesinin nedeni olarak; 65 yaş üstü hastaların daha yüksek oranda görülmesi, ve bazı hastalarda primer-sekonder ayrımının tam yapılamaması olarak düşünülmüştür.
- 8-Yaş gruplarına göre dağılımda 18-40 yaş genç erişkin hastalarda en sık neden IgAN, 65 yaş ve üzerinde en sık neden MGN olarak saptanmış olup Türkiye ve dünya literatürüyle uyumludur.
- 9-Başvuru nedeni histopatolojik tanı eşleştirmesine bakıldığında en sık neden olan nefrotik sendrom ile başvuran hastalarda en sık tanı MGN, nefritik sendrom ile

başvuranlarda IgAN, akut böbrek hasarı ile başvuranlarda ise en sık KresGN görülmüştür. Bu sonuçlarda ülkemiz ve dünya literatürüyle uyumludur.

10-Çalışmamızın kısıtlılığı:

Biyopsi tanısı aldıktan sonra primer-sekonder ayrımlarının bazı hastalarda yeterli yapılamaması

Elektron mikroskopi yapılamaması



8.KAYNAKLAR

1. Najafian B, Lusco MA, Alpers CE, Fogo AB. Approach to Kidney Biopsy: Core Curriculum 2022. American Journal of Kidney Diseases. 2022.
2. Neild GH. Primary renal disease in young adults with renal failure. Nephrology Dialysis Transplantation. 2010;25(4):1025-32.
3. Seyahi N, Ateş K, Süleymanlar G. Current Status of Renal Replacement Therapy in Turkey: A Summary of the 2019 Turkish Society of Nephrology Registry Report. Turkish journal of nephrology (Online). 2021;30(2):105-11.
4. Gül CB, Küçük M, Öztürk S, Demir E, Eren N, Şumnu A, et al. Trends of primary glomerular disease in Turkey: TSN-GOLD registry report. International Urology and Nephrology. 2022;1-10.
5. Yang Y, Zhang Z, Zhuo L, Chen D-P, Li W-G. The spectrum of biopsy-proven glomerular disease in China: a systematic review. Chinese medical journal. 2018;131(06):731-5.
6. Chadban SJ, Atkins RC. Glomerulonephritis. The Lancet. 2005;365(9473):1797-806.
7. Öztürk S. Primer Glomerüler Hastalıkların Tanı ve Tedavisi: Türk Nefroloji Derneği Ulusal Uzlaş Raporu. 2019.
8. Segelmark M, Hellmark T. Autoimmune kidney diseases. Autoimmunity reviews. 2010;9(5):A366-A71.
9. Wetmore JB, Guo H, Liu J, Collins AJ, Gilbertson DT. The incidence, prevalence, and outcomes of glomerulonephritis derived from a large retrospective analysis. Kidney international. 2016;90(4):853-60.
10. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. Nephrology Dialysis Transplantation. 2011;26(2):414-30.
11. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. Türkiye 2015 Yılı Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu. Ankara: Türk Nefroloji Derneği Yayınları. 2016:51-60.
12. Johnson J, Feehally J. Textbook of Comprehensive Clinical Nephrology. Harcourt Publishers Limited, Barcelona. 2000;20:1-8.
13. Mubarak M, Kazi JI, Naqvi R, Ahmed E, Akhter F, Naqvi SA, et al. Pattern of renal diseases observed in native renal biopsies in adults in a single centre in Pakistan. Nephrology. 2011;16(1):87-92.
14. Altıparmak M, Pamuk G, Pamuk O. Features of our patients with primary glomerulonephritis. Turk Nephrol Dial Transpl. 2001;10(4):249-53.
15. Danis R, Ozmen S, Parmaksiz E, Yazanel O. The Retrospective Analysis of 84 Patients With Nephrotic Syndrome. TURKISH NEPHROLOGY DIALYSIS AND TRANSPLANTATION JOURNAL. 2005;14(3):119-22.
16. ECDER SA, KILIÇASLAN İ, ECDER T, TÜRKMEN A, ÖZAĞARI A, UYSAL V, et al. BEŞYÜZ ONÜÇ BÖBREK BİYOPSİSİNİN

KLİNİKOPATOLOJİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ. Journal of Istanbul Faculty of Medicine. 2005;68(2):43-5.

17. Sayarlıoğlu H, Erkoç R, Topal C, Doğan E, Özen S, Bayram İ, et al. Epidemiology of glomerulonephritis in the City of Van: Pathological findings of 129 cases. Turk Nephrol Dial Transpl. 2005;14(1):23-5.
18. AKIN D, ÖZMEN Ş, DANIŞ R. 2001-2007 döneminde nefrotik sendromlu 52 hastanın analizi. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi. 2008;17(2):74-6.
19. Usul Soyoral Y, Beğenik H, Bulut G, Özen S, Erkoç R. Van Yöresinde Glomerulonefritlerin Epidemiyolojisi; 2009 Güncellemesi. Van Tıp Dergisi.17(1):12-5.
20. Hur E, Taskin H, Bozkurt D, Sarsik B, Sen S, Ertlav M, et al. Adult native renal biopsy experience of Ege University for 12 consecutive years. BANTAO Journal. 2010;8(1):22-9.
21. BAYRAK A, ÖZGÜMÜŞ T, KAHRAMAN M, TÜRKMEN F, ERİŞKON E, GUMRUKCU G, et al. Beş yıllık perkutan böbrek biopsilerimizin klinikopatolojik açıdan değerlendirilmesi. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi. 2011;51(3):94-9.
22. Mehmet U, GÜL CB, YILDIZ A, KILIÇARSLAN İ, ERSOY A. İkinci basamak bir hastanede renal biyopsi deneyimi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2011;37(3):113-5.
23. Piskinpasa S, Dede F, Akoglu H. Clinicopathological evaluation of the kidney biopsies: our center's experience. Turk Neph Dial Transpl. 2012;21:167-72.
24. Koç L. 2002-2010 yılları arasında Farabi Hastanesinde erişkin hastalarda uygulanmış olan böbrek biyopsilerinde gözlenen glomerulonefritlerin dağılımı.
25. GÜREL A, AYGİN B, DÜZENCİ D, AKPOLAT N, ÇELİKER H, DOĞUKAN A. Nefroloji Kliniğimizin Üç Yıllık Dönemde Erişkinlerde Ultrason Yardımlı Perkutan Böbrek Biyopsisi Deneyimi: Klinikopatolojik Bir Değerlendirme. FU Sağ Bil Tıp Derg. 2012;26:107-9.
26. TAŞLI F, ŞAHİN T, TANRISEV M, ÖZKÖK G, CİRİT M, ÇOLAK H, et al. Böbrek hastalıkları tanısında böbrek biyopsileriyle alınan sonuçlar. İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi. 2012;22(3):133-8.
27. Yavuz YC, Sayarlıoğlu H, Altunören O, Doğan E, Bakariş S, Uçar MA. Kahramanmaraş İlindeki Glomerulonefritlerin Klinikopatolojik Değerlendirilmesi. Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tıp Bulteni. 2013;51(2).
28. Ozturk S, Sumnu A, Seyahi N, Gullulu M, Sipahioğlu M, Artan S, et al. Demographic and clinical characteristics of primary glomerular diseases in Turkey. International urology and nephrology. 2014;46(12):2347-55.
29. Yılmaz O. 2010-2017 yılları arasında böbrek biyopsisi yapılan hastalarımızın retrospektif incelenmesi.
30. Akarsu O, Aytug F, Yavuz A, Parmaksiz E, Mese M, Bakir EA, et al. Clinical Evaluation of Patients Who Underwent Renal Biopsy at Our Nephrology

31. Tekin E, Diniz G, Karadeniz T, Akar H, Yavaşcan Ö. Histopathological profile of kidney biopsies: Single center, four years experience. The Journal of Tepecik Education and Research Hospital. 2018;28(3):181-6.
32. Kayta Y. 2008-2017 yılları arasında böbrek biyopsisi yapılan hastaların retrospektif incelenmesi. 2018.
33. Koç Şahin Seda, Ondokuz Mayıs üniversitesi tıbbi patoloji anabilim dalında incelenmiş medikal böbrek biyopsilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi, Ondokuz Mayıs üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Tıpta uzmanlık tezi, Samsun 2019.
34. AYDIN E, AYDIN FY, YILMAZ ED, ALABALIK U. Böbrek Biyopsilerinin Histopatolojik Değerlendirilmesi: Tek Merkez Yedi Yıllık Deneyim. Dicle Tıp Dergisi. 2020;47(2):417-22.
35. Tuğcu M, Kasapoğlu U, Şahin G, Apaydın S, Gümrükçü G. Evaluation of kidney biopsies in adults; 10 years single-center experience. Haydarpaşa Numune Medical Journal. 2021;61(1):84.
36. Dickinson BL. Unraveling the immunopathogenesis of glomerular disease. Clinical Immunology. 2016;169:89-97.
37. Walker PD. The renal biopsy. Archives of pathology & laboratory medicine. 2009;133(2):181-8.
38. Pirani CL. Evaluation of kidney biopsy specimens. Renal pathology with clinical and functional correlation. 1994:85-115.
39. Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides. The Lancet. 2016;387(10032):2036-48.
40. Kaartinen K, Safa A, Kotha S, Ratti G, Meri S, editors. Complement dysregulation in glomerulonephritis. Seminars in immunology; 2019: Elsevier.
41. Fogo AB, Kashgarian M. Diagnostic Atlas of Renal Pathology E-Book: Elsevier Health Sciences; 2021.
42. Kambham N. Crescentic Glomerulonephritis: an update on Pauci-immune and Anti-GBM diseases. Advances in anatomic pathology. 2012;19(2):111-24.
43. Falk RJ. Primary glomerular disease. Brenner & Rector's The Kidney. 2004.
44. Ponticelli C, Glasscock RJ. Treatment of primary glomerulonephritis: Oxford University Press; 2019.
45. Richards N, Darby S, Howie A, Adu D, Michael J. Knowledge of renal histology alters patient management in over 40% of cases. Nephrology Dialysis Transplantation. 1994;9(9):1255-9.
46. Vinen C, Oliveira D. Acute glomerulonephritis. Postgraduate medical journal. 2003;79(930):206-13.
47. Robinson RR. Isolated proteinuria in asymptomatic patients. Kidney international. 1980;18(3):395-406.

48. Poortmans JR, Brauman H, Staroukine M, Verniory A, Decaestecker C, Leclercq R. Indirect evidence of glomerular/tubular mixed-type postexercise proteinuria in healthy humans. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1988;254(2):F277-F83.
49. Johnson RJ, Feehally J, Floege J. *Comprehensive clinical nephrology E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2014.
50. Cohen AH, Nast CC, Adler SG, Kopple JD. Clinical utility of kidney biopsies in the diagnosis and management of renal disease. *American journal of nephrology*. 1989;9(4):309-15.
51. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine, 19e*: Mcgraw-hill New York, NY, USA.; 2015.
52. Yamagata K, Yamagata Y, Kobayashi M, Koyama A. A long-term follow-up study of asymptomatic hematuria and/or proteinuria in adults. *Clinical nephrology*. 1996;45(5):281-8.
53. Schramek P, Georgopoulos M, Schuster F, Porpaczy P, Maier M. Value of urinary erythrocyte morphology in assessment of symptomless microhaematuria. *The Lancet*. 1989;334(8675):1316-9.
54. Moroni G, Ponticelli C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(7):723-9.
55. McAdoo SP, Tanna A, Hrušková Z, Holm L, Weiner M, Arulkumaran N, et al. Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients. *Kidney international*. 2017;92(3):693-702.
56. Angangco R, Thiru S, Esnault V, Short A, Lockwood C, Oliveira D. Does truly 'idiopathic' crescentic glomerulonephritis exist? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1994;9(6):630-6.
57. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(25):2402-14.
58. Barratt J, Feehally J. IgA nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16(7):2088-97.
59. Levy M, Berger J. Worldwide perspective of IgA nephropathy. *American Journal of kidney diseases*. 1988;12(5):340-7.
60. Braden GL, Mulhern JG, O'Shea MH, Nash SV, Ucci Jr AA, Germain MJ. Changing incidence of glomerular diseases in adults. *American journal of kidney diseases*. 2000;35(5):878-83.
61. Cheungpasitporn W, Nasr SH, Thongprayoon C, Mao MA, Qian Q. Primary IgA nephropathy in elderly patients. *Nephrology*. 2015;20(6):419-25.
62. Russell MW, Mestecky J, Julian BA, Galla JH. IgA-associated renal diseases: antibodies to environmental antigens in sera and deposition of immunoglobulins and antigens in glomeruli. *Journal of clinical immunology*. 1986;6(1):74-86.
63. Satoskar AA, Nadasdy G, Plaza JA, Sedmak D, Shidham G, Hebert L, et al. *Staphylococcus* infection-associated glomerulonephritis mimicking IgA

- nephropathy. Clinical journal of the American Society of Nephrology. 2006;1(6):1179-86.
64. D'Amico G, editor Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. Seminars in nephrology; 2004: Elsevier.
 65. Cattran DC, Feehally J, Cook HT, Liu ZH, Fervenza FC, Mezzano SA, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. Kidney International Supplements. 2012;2(2):139-274.
 66. Topham P, Harper S, Furness P, Harris K, Walls J, Feehally J. Glomerular disease as a cause of isolated microscopic haematuria. QJM: An International Journal of Medicine. 1994;87(6):329-35.
 67. Bellur SS, Troyanov S, Cook HT, Roberts IS. Immunostaining findings in IgA nephropathy: correlation with histology and clinical outcome in the Oxford classification patient cohort. Nephrology Dialysis Transplantation. 2011;26(8):2533-6.
 68. Zeng C-H, Chen H-m, Wang R-S, Chen Y, Zhang S-H, Liu L, et al. Etiology and clinical characteristics of membranous nephropathy in Chinese patients. American journal of kidney diseases. 2008;52(4):691-8.
 69. Stahl D, Venetz JP, Lacroix-Desmazes S, Rondeau E, Bonnin E, Kazatchkine M, et al. Idiopathic membranous glomerulonephritis is associated with altered patterns of self-reactive IgM and IgG antibody repertoires. Scandinavian Journal of Immunology. 2001;54(5):534-42.
 70. Glassock RJ, editor Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. Seminars in nephrology; 2003: Elsevier.
 71. Bomback AS, Fervenza FC. Membranous nephropathy: approaches to treatment. American journal of nephrology. 2018;47(1):30-42.
 72. Fresquet M, Jowitt TA, Gummadova J, Collins R, O'Cualain R, McKenzie EA, et al. Identification of a major epitope recognized by PLA2R autoantibodies in primary membranous nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology. 2015;26(2):302-13.
 73. Netti GS, Ranieri E. Anti-phospholipase A2 receptor (anti-PLA2R) antibodies and idiopathic membranous nephropathy: Which role in diagnosis and prognosis of this disease? Giornale Italiano di Nefrologia: Organo Ufficiale Della Societa Italiana di Nefrologia. 2014;31(3).
 74. Caza TN, Al-Rabadi LF, Beck Jr LH. How Times Have Changed! A Cornucopia of Antigens for Membranous Nephropathy. Frontiers in Immunology. 2021;5053.
 75. Tomas NM, Beck Jr LH, Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. New England Journal of Medicine. 2014;371(24):2277-87.
 76. Gödel M, Grahammer F, Huber TB. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med. 2015;372(11):1073.

77. Ren S, Wu C, Zhang Y, Wang AY, Li G, Wang L, et al. An update on clinical significance of use of THSD7A in diagnosing idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of THSD7A in IMN. *Renal failure*. 2018;40(1):306-13.
78. Sethi S, Debiec H, Madden B, Charlesworth MC, Morelle J, Gross L, et al. Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy. *Kidney International*. 2020;97(1):163-74.
79. Caza TN, Hassen SI, Dvanajscak Z, Kuperman M, Edmondson R, Herzog C, et al. NELL1 is a target antigen in malignancy-associated membranous nephropathy. *Kidney international*. 2021;99(4):967-76.
80. Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, Ariza F, Carreño A, Vigil A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;21(4):697-704.
81. Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O, Levin A, Hladunewich MA, Nachman PH, et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney international*. 2012;81(2):190-5.
82. Sethi S, Glassock RJ, Fervenza FC. Focal segmental glomerulosclerosis: towards a better understanding for the practicing nephrologist. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015;30(3):375-84.
83. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, Greene TH, Radeva MK, Gassman JJ, et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney international*. 2011;80(8):868-78.
84. Herlitz LC, Markowitz GS, Farris AB, Schwimmer JA, Stokes MB, Kunis C, et al. Development of focal segmental glomerulosclerosis after anabolic steroid abuse. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;21(1):163-72.
85. Mohamed N, Goldstein J, Schiff J, John R. Collapsing glomerulopathy following anthracycline therapy. *American journal of kidney diseases*. 2013;61(5):778-81.
86. Kaplan JM, H Kim S, North KN, Rennke H, A Correia L, Tong H-Q, et al. Mutations in ACTN4, encoding α -actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nature genetics*. 2000;24(3):251-6.
87. Coroneos E, Petrusevska G, Varghese F, Truong LD. Focal segmental glomerulosclerosis with acute renal failure associated with α -interferon therapy. *American journal of kidney diseases*. 1996;28(6):888-92.
88. Cameron JS. The nephrotic syndrome and its complications. *American Journal of Kidney Diseases*. 1987;10(3):157-71.
89. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, Busch J, Stokes B, Markowitz G, et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;2(3):445-53.
90. Glassock RJ, Lee G, Ponticelli C, Glassock R. Immunoglobulin A nephropathy. Treatment of primary glomerulonephritis. 2009;2:313-74.

91. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, Fidler ME, Sethi S, Leung N, et al. Fibrillary glomerulonephritis: a report of 66 cases from a single institution. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2011;6(4):775.
92. Nasr SH, Fogo AB. New developments in the diagnosis of fibrillary glomerulonephritis. *Kidney international*. 2019;96(3):581-92.
93. Rault R, Holley JL, Banner BF, El-Shahawy M. Glomerulonephritis and non-Hodgkin's lymphoma: a report of two cases and review of the literature. *American journal of kidney diseases*. 1992;20(1):84-9.
94. Sethi S, Theis JD, Vrana JA, Fervenza FC, Sethi A, Qian Q, et al. Laser microdissection and proteomic analysis of amyloidosis, cryoglobulinemic GN, fibrillary GN, and immunotactoid glomerulopathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2013;8(6):915.
95. Ahmed M, Solangi K, Abbi R, Adler S. Nephrotic syndrome, renal failure, and renal malignancy: an unusual tumor-associated glomerulonephritis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1997;8(5):848-52.
96. Glasscock RJ, Bargman JM, Palmer BF, Samaniego M, Fervenza FC. Nephrology quiz and questionnaire: 2009. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(6):1141-60.
97. Sethi S, Fervenza FC, editors. *Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification*. Seminars in nephrology; 2011: Elsevier.
98. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Nasr SH, Leung N, Vrana J, et al. Proliferative glomerulonephritis secondary to dysfunction of the alternative pathway of complement. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;6(5):1009-17.
99. Cameron JS, Turner DR, Heaton J, Williams DG, Ogg CS, Chantler C, et al. Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis: Comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis. *The American journal of medicine*. 1983;74(2):175-92.
100. Strife C, Jackson E, McAdams A. Type III membranoproliferative glomerulonephritis: long-term clinical and morphologic evaluation. *Clinical nephrology*. 1984;21(6):323-34.
101. Nasr SH, Valeri AM, Appel GB, Sherwinter J, Stokes MB, Said SM, et al. Dense deposit disease: clinicopathologic study of 32 pediatric and adult patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2009;4(1):22.
102. Eison TM, Ault BH, Jones DP, Chesney RW, Wyatt RJ. Post-streptococcal acute glomerulonephritis in children: clinical features and pathogenesis. *Pediatric Nephrology*. 2011;26(2):165-80.
103. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins basic pathology e-book*: Elsevier Health Sciences; 2017.
104. Tune BM, Mendoza SA. Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: regimens and outcomes in children and adults. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1997;8(5):824-32.

105. Zink CM, Ernst S, Riehl J, Helmchen U, Gröne H-J, Floege J, et al. Trends of renal diseases in Germany: review of a regional renal biopsy database from 1990 to 2013. *Clinical Kidney Journal*. 2019;12(6):795-800.
106. Yavuz YC, Sayarlioglu H, Altunoren O, Dogan E, Bakaris S, Ucar MA. Clinicopathological evaluation of glomerulonephritis in the city of Kahramanmaras/Kahramanmaras ilindeki Glomerulonefritlerin Klinikopatolojik Degerlendirilmesi. *The Medical Bulletin of Haseki*. 2013;51(2):66-70.
107. Imtiaz S, Drohlia MF, Nasir K, Salman B, Ahmad A. Analysis of renal diseases detected in renal biopsies of adult patients: a single-center experience. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2017;28(2):368.
108. O'Shaughnessy MM, Hogan SL, Thompson BD, Coppo R, Fogo AB, Jennette JC. Glomerular disease frequencies by race, sex and region: results from the International Kidney Biopsy Survey. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018;33(4):661-9.
109. Polito MG, De Moura LAR, Kirsztajn GM. An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9617 native kidney biopsies. *Nephrology dialysis transplantation*. 2010;25(2):490-6.
110. Zhou Q, Yang X, Wang M, Wang H, Zhao J, Bi Y, et al. Changes in the diagnosis of glomerular diseases in east China: a 15-year renal biopsy study. *Renal failure*. 2018;40(1):657-64.
111. Woo KT, Chan CM, Lim C, Choo J, Chin YM, Teng EWL, et al. A global evolutionary trend of the frequency of primary glomerulonephritis over the past four decades. *Kidney Diseases*. 2019;5(4):247-58.
112. Chiu H-F, Chen H-c, Lu K-C, Shu K-H. Distribution of glomerular diseases in Taiwan: preliminary report of National Renal Biopsy Registry—publication on behalf of Taiwan Society of Nephrology. *BMC nephrology*. 2018;19(1):1-10.
113. Rychlík I, Jančová E, Tesař V, Kolský A, Lácha J, Stejskal J, et al. The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994–2000. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004;19(12):3040-9.
114. Hanko JB, Mullan RN, O'Rourke DM, McNamee PT, Maxwell AP, Courtney AE. The changing pattern of adult primary glomerular disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009;24(10):3050-4.
115. Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito T, Kohda Y, Nishi S, et al. Japan Renal Biopsy Registry: the first nationwide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. *Clinical and experimental nephrology*. 2011;15(4):493-503.
116. Sim JJ, Batech M, Hever A, Harrison TN, Avelar T, Kanter MH, et al. Distribution of biopsy-proven presumed primary glomerulonephropathies in 2000-2011 among a racially and ethnically diverse US population. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016;68(4):533-44.
117. Daneshpajouhnejad P, Behzadi E, Amoushahi S, Aghabozorgi A, Farmani A, Hosseini S-M, et al. A six-year survey of the spectrum of renal disorders on

- native kidney biopsy results in Central Iran and a review of literature. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2018;29(3):658.
118. Gül CB, Küçük M, Öztürk S, Demir E, Eren N, Şumnu A, et al. Trends of primary glomerular disease in Turkey: TSN-GOLD registry report. *International Urology and Nephrology*. 2022;54(9):2285-94.
 119. Chen Y, Li P, Cui C, Yuan A, Zhang K, Yu C. Biopsy-proven kidney diseases in the elderly: clinical characteristics, renal histopathological spectrum and prognostic factors. *Journal of International Medical Research*. 2016;44(5):1092-102.
 120. Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R. Frequency of renal pathology in Spain 1994–1999. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002;17(9):1594-602.
 121. Gesualdo L, Di Palma AM, Morrone LF, Strippoli GF, Schena FP. The Italian experience of the national registry of renal biopsies. *Kidney international*. 2004;66(3):890-4.
 122. Brkovic V, Milinkovic M, Kravljaca M, Lausevic M, Basta-Jovanovic G, Marković-Lipkovski J, et al. Does the pathohistological pattern of renal biopsy change during time? *Pathology-Research and Practice*. 2018;214(10):1632-7.
 123. Horvatic I, Tisljar M, Bulimbasic S, Bozic B, Galesic Ljubanovic D, Galesic K. Epidemiologic data of adult native biopsy-proven renal diseases in Croatia. *International urology and nephrology*. 2013;45(6):1577-87.
 124. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976–1979 and 1995–1997. *American Journal of Kidney Diseases*. 1997;30(5):621-31.
 125. Nair R, Walker P. Is IgA nephropathy the commonest primary glomerulopathy among young adults in the USA? *Kidney international*. 2006;69(8):1455-8.
 126. Sugiyama H. Committee for Standardization of renal pathological diagnosis and working group for renal biopsy database, Japanese society of nephrology, Tokyo, Japan: Japan renal biopsy registry: Japan renal biopsy registry: the first nationwide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2011;15:493-503.
 127. Chang JH, Kim DK, Kim HW, Park SY, Yoo T-H, Kim BS, et al. Changing prevalence of glomerular diseases in Korean adults: a review of 20 years of experience. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009;24(8):2406-10.

9. EKLER

9.1.Etik Kurul Kararı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/ 500 -563

02.09.2022

Sayın Prof.Dr Hayriye SAYARLIOĞLU

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz 2016-2022 Yılları Arasında Hastanemizde Yapılmış Böbrek Biyopsilerinde Primer Glomerülopatilerin Dağılımı başlıklı OMÜ KAEK 2022/357 Karar nolu Patoloji çalışması+Dosya taraması nitelikli araştırma projeniz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre 06.07.2022 tarihli Etik Kurulumuzda incelenmiş etik açıdan uygun bulunmuştur. Ancak araştırmanın yapılacağı yerlerdeki ilgili kurumlardan izin yazısı alınmadığından ilgili kurumlardan izin yazısı alınıp, tarafımıza bildirilmesinden sonra başlanmasına oy birliği ile karar verilmiştir

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof.Dr.Ramiz ÇOLAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

9.2.Çalışmanın Benzerlik Raporu

MALİ

ORJİNALLIK RAPORU

% 8	% 8	% 1	% 0
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 3
2	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	% 2
3	link.springer.com İnternet Kaynağı	% 1
4	demo3.pleksus.com.tr İnternet Kaynağı	% 1
5	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<% 1
6	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
7	www.slideshare.net İnternet Kaynağı	<% 1
8	jag.journalagent.com İnternet Kaynağı	<% 1
9	www.yildontanju.com İnternet Kaynağı	<% 1