

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**FIRAT ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE PERKÜTAN BÖBREK
BİYOPSİSİ YAPILAN HASTALARIN RETROSPEKTİF
İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Erdoğan ÖZDEMİR**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ramazan ULU**

**ELAZIĞ
2017**

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emir DÖNDER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Ramazan ULU

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

.....

TEŐEKKÖR

Öncelikle tez konusunun belirlenmesi ve çalışmanın yÖrÖtÖlmesinde yardım ve katkılarını esirgemeyen, tez danışmanım Sn. Yrd. Doç.Dr. Ramazan ULU'ya, Anabilim Dalı başkanı Sn. Prof. Dr. Emir DÖNDER'e, Sn. Prof. Dr. Ayhan DOĐUKAN ve öğretim görevlisi diğer hocalarıma, tezimin tÖm aşamalarında değerli görÖşlerini ve katkılarını esirgemeyen abim Uz. Dr. Erman ÖZDEMİR'e, gösterdiği fedakarlık ve anlayıştan ötürÖ hayat arkadaşım, sevgili eşim Dr. Hatice Ayře ÖZDEMİR'e, bugÖnlere gelmemde büyük emekleri olan sevgili annem, babam ve ablama, sonsuz teşekkÖrlerimi sunarım.

ÖZET

Bu çalışmada 2006-2016 yılları arasında yapılan böbrek biyopsilerinin klinik ve patolojik açıdan değerlendirilmesi, biyopsi sonuçları ve demografik veriler arasındaki ilişkilerin ortaya konması amaçlanmıştır.

2006-2016 yılları arasında kliniğimizde yapılan ve patoloji bölümümüz tarafından değerlendirilen biyopsiler retrospektif olarak incelemiştir. Her biyopsi ışık mikroskopisi ve immunfloresan boyama ile değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza yeterli verilerine ulaşılabilen toplam 200 adet biyopsi dahil edilmiştir. Olguların 103'ü (%51,5) erkek, 97'si (%48,5) kadındı. Tüm olguların 115'i (%57,5) kırk yaşından küçük, 72 tanesi (%36) kırk ile elli dokuz yaş arasında, 13 tanesi de (%6,5) altmış yaşından büyüktü. Ortalama biyopsi yaşı $38,8 \pm 14,1$ idi. En sık biyopsi yapılma yaş aralığı 115 biyopsi ile 18-40 yaş arası olurken, sonrasında en çok biyopsi yapılan yaş 41-60 yaş arası ve en düşük sayı 61 yaş üstündekilerde 13 biyopsiydi. Biyopsi yapılan 200 hastanın %6,5'inde (n=13) biyopsi materyali yetersiz olarak değerlendirilmiştir. Biyopsilerdeki ortalama glomerül sayısı ise $14,5 \pm 8,8$ 'dir. Hastanemizde en düşük biyopsi %5 ile ilk yıl (2006) yapılırken en yüksek biyopsi sayısı %16 ile 2010 yılında yapılmıştır. Kliniğimizde en sık biyopsi endikasyonunun nefrotik sendrom (% 57,5) olduğu görüldü. Nefrotik sendromu sırasıyla non-nefrotik proteinüri (%16), akut böbrek yetmezliği (%12,5), sistemik hastalığın böbrek tutulumu (%12,5), hematüri (%2,5), nefritik sendrom (%1,5) takip etmektedir. Çalışmamızda da en sık renal hastalık %63 ile primer glomerülonefritler saptandı. Primer glomerülonefritleri %27,5 ile sekonder glomerülonefritler takip etmekteydi. Primer glomerülonefritler içinde en sık fokal segmental glomerüloskleroz, sonrasında sırasıyla membranöz glomerülonefrit, membranoproliferatif glomerülonefrit, minimal değişiklik hastalığı, IgA nefropatisi saptanmıştır. Sekonder glomerülonefritlerde ise sırasıyla amiloidozis, lupus nefriti ve diyabetik nefropati saptandı. Biyopsi komplikasyonları ile üre, kreatinin, PT (INR) değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Komplikasyon görülenlerle görülmeyenler arasında yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Fırat Üniversitesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı'nda son 10 yıl içinde yapılan böbrek biyopsilerini retrospektif olarak incelediğimiz çalışmanın sonuçları,

literatürde uzun süreli, çok merkezli ve geniş biyopsi serilerini içeren çalışmalar ile uyumludur. Elde ettiğimiz bulgular böbrek biyopsi endikasyonu konulan olguların demografik ve klinik özellikleri dikkate alınarak, ülkemiz şartlarında bu hastalar hakkında ileriye dönük fikir yürütmemize katkıda bulunacaktır. Perkütan böbrek biyopsisi renal parenkimal hastalıkların tanısında, takip ve tedavisinde önemini korumaktadır.

Anahtar kelimeler: Böbrek biyopsisi, epidemiyoloji, glomerülonefrit.

ABSTRACT

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF KIDNEY BIOPSIES PERFORMED IN FIRAT UNIVERSITY HOSPITAL

The aim of this study was to investigate the relationship between histopathologic, clinical and demographic data in patients undergoing renal biopsy.

The biopsies conducted at Firat University Hospital, Department of Nephrology and interpreted by the Pathology Department of the same institute between 2006-2016 were retrospectively reviewed. All biopsies were evaluated by light and immunofluorescence microscopy.

A total of 200 biopsies were evaluated. 103 (%51,5) patients were male, 97 (%48,5) were female. 115 patients were under 40 years old, 72 of them between 40-59 years old and 13 of them were older than 60 years old. The mean biopsy age was $38,8 \pm 14,1$. Most biopsies were taken between the ages of 18 and 40 years, followed by 40-59 years and lowest frequency were in those older than 60 years of age. 13(%6,5) biopsies were interpreted as being inadequate. The mean glomerulus number was $14,5 \pm 8,8$. The fewest number of biopsies were taken in 2006 (%5). The highest number of biopsies were in 2010 (%16). Indications for biopsy were nephrotic syndrome (%57,5), followed by non- nephrotic proteinuria (%16), acute kidney failure (%12,5), kidney involvement in systemic disease (%12,5), hematuria (%2,5) and nephritic syndrome (%1,5), respectively. In our study, the most frequently diagnosed renal pathology was primary glomerulonephritis with %63. Secondary glomerulonephritis was %27,5. Focal segmental was the most frequent in primary glomerulonephritis. It was followed by membranous glomerulonephritis, membranoproliferative glomerulonephritis, minimal change disease and IgA nephropathy, respectively. Secondary glomerulonephritis was due to amyloidosis, lupus nephritis and diabetic nephropathy, respectively. There was no relationship between complications and urea, creatinine and PT(INR) levels. There was no significant difference between patients who had complications and those who did not.

The result of our study in which renal biopsies, performed during a 10 years period in Firat University Hospital was similar to other large, multicentered series

with long follow up. The demographic and clinical findings of our study will contribute to future renal biopsies in our country. Percutaneous kidney biopsy remains important in parenchymal renal disease

Key words: Kidney Biopsy Epidemiology, glomerulonephritis,



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Böbrek biyopsisi	2
1.1.1. Tarihçe	2
1.1.2. Endikasyonlar	2
1.1.2.1. Nefrotik Sendrom	3
1.1.2.2. Akut Böbrek Yetmezliği	3
1.1.2.3. Sistemik Hastalığın Böbrek Tutulumu	3
1.1.2.4. Transplant Disfonksiyonu	4
1.1.2.5. Non-nefrotik Proteinüri	4
1.1.2.6. İzole Mikroskopik Hematüri	5
1.1.2.7. Açıklanamayan Kronik Böbrek Yetmezliği	5
1.1.2.8. Ailesel Böbrek Hastalıkları	5
1.2. Biyopsinin Değeri	6
1.2.1. Biyopsinin Yeterliliği	6
1.2.2. Böbrek biyopsisi gerekli mi?	6
1.3. Biyopsi öncesi değerlendirme	6
1.4. Böbrek biyopsisi için kontrendikasyonlar	7
1.5. Biyopsi teknikleri	8
1.5.1. Perkütan böbrek biyopsisi	8
1.5.2. Transplant Biyopsisi	9
1.5.3. Biyopsi sonrası takip	9
1.5.4. Diğer yöntemler	10
1.6. Komplikasyonlar	10
1.6.1. Ağrı	10
1.6.2. Kanama	10

1.6.3. Arteriyo-venöz fistül	11
1.6.4. Diğer komplikasyonlar	11
1.6.4.1. Ölüm	11
1.7. Glomerüler hastalıklar	11
1.7.1. Tanım	11
1.8. Glomerüler hastalıkların klinik değerlendirmesi	12
1.8.1. Hikâye	12
1.8.2. Fizik muayene	13
1.8.3. Laboratuvar bulguları	13
1.8.4. Görüntüleme	13
1.8.5. Böbrek biyopsisi	14
1.8.6. Asemptomatik idrar anomalileri	14
1.8.7. Asemptomatik mikrohematüri	14
1.8.8. Asemptomatik non-nefrotik proteinüri	15
1.8.9. Makrohematüri	15
1.9. Nefrotik sendrom	15
1.9.1. Etiyoloji	16
1.9.2. Hipoalbüminemi	17
1.9.3. Ödem	17
1.9.4. Nefrotik sendromun diğer klinik sonuçları	18
1.10. Nefritik sendrom	18
1.10.1. Etiyoloji	19
1.10.2. Rapidly progresif glomerülonefrit	19
1.10.4. Progresif kronik böbrek hastalığı	20
1.11. Glomerülonefritlerin tedavisi	20
1.11.1. Genel prensipler	20
1.11.2. Hipertansiyon	20
1.11.3. Proteinüri	21
1.11.4. Hiperlipidemi	21
1.11.5. İmmünsüpresif tedavi	21
2. GEREÇ VE YÖNTEM	22
2.1. Çalışmaya dahil olma kriterleri	22
2.2. Çalışmaya dahil olmama kriterleri	22
2.3. İstatistiksel Yöntem	23

3. BULGULAR	24
4. TARTIŞMA	31
5. KAYNAKLAR	36
6. ÖZGEÇMİŞ	46



TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Erişkinlerde nefrotik sendrom ile prezente olan sık görülen glomerülonefritler	16
Tablo 2.	Nefrotik sendromda yaş ilişkili varyasyonlar	17
Tablo 3.	Nefrotik ve nefritik sendrom arasındaki farklar	19
Tablo 4.	Nefritik sendrom ile prezente olan sık görülen glomerüler hastalıklar	19
Tablo 5.	Demografik veriler	24
Tablo 6.	Yıllara göre biyopsi dağılımı	25
Tablo 7.	Yaşa göre biyopsi dağılımı	26
Tablo 8.	Endikasyonların histopatolojik tanılara göre dağılımı	26
Tablo 9.	Histopatolojik tip	27
Tablo 10.	Histopatolojik tanıların yıllara göre dağılımı	27
Tablo 11.	Histopatolojik tanıların Yaş, Cinsiyet, Komplikasyon ve GFH dağılımı	29
Tablo 12.	Laboratuvar bulgularının histopatolojik tanılara göre dağılımı	29
Tablo 13.	Laboratuvar bulgularının komplikasyon ile ilişkisi	30
Tablo 14.	Komplikasyon ile yaş ve cinsiyetin dağılımı	30

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. USG görüntüsü ile iğnenin alt pole girişi	9
Şekil 2. Yıllık biyopsi sayısı	25
Şekil 3. Histopatolojik tip	27
Şekil 4. Glomerülonefritlerin Yıllara Göre Dağılımı	28



KISALTMALAR LİSTESİ

AD	: Anabilim Dalı
ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ALT	: Alanin Amino Transferaz
ANCA	: Antinötrofil Sitoplazmik Antikoru
Anti-GMB	: Glomerul Bazal Membran Antikoru
APTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokeri
AST	: Aspartat Amino Transferaz
ATN	: Akut Tubüler Nekroz
BD	: Bilim Dalı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BUN	: Kan Üre Azotu
DM	: Diyabetes Mellitus
ENaC	: Epitelyal Sodyum Kanalı
FSGS	: Fokal Segmental Glomerüloskleroz
FÜH	: Fırat Üniversitesi Hastanesi
GFH	: Glomerul Filtrasyon Hızı
GIS	: Gastrointesitinal Sistem
GN	: Glomerülonefrit
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HIV	: Human İmmunodeficiency Virus
HSP	: Henoch Schönlein Purpurası
HT	: Hipertansiyon
IgAN	: İmmünglobilin A Nefropatisi
INR	: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	: Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein

MDH	: Minimal Değişiklik Hastalığı
MM	: Multiple Myelom
MN	: Membranöz Nefropati
MPGN	: Membranoproliferatif Glomerülonefrit
NS	: Nefrotik Sendrom
PSGN	: Post-Streptokoksik Glomerülonefrit
PT	: Protrombin Zamanı
PTT	: Parsiyel Tromboplastin Zamanı
RPGN	: Rapidly Progresif Glomerülonefrit
RCC	: Renal Hücreli Karsinom
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
TG	: Trigliserid
USG	: Ultrasonografi

1. GİRİŞ

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), dünyada ve ülkemizde epidemi halini almış önemli bir halk sağlığı sorunudur. Türkiye’de her geçen yıl KBH tanılı hasta sayısı katlanarak artmaktadır. (1). Akut böbrek hasarından farklı olarak KBH, nadiren onarılabilen ve kalıcı böbrek fonksiyon kaybına neden olan bir durumdur. Eğer KBH’ ye neden olan durum inaktif hale gelmezse, böbrek fonksiyonlarında yaşanan kaybın kendisi de böbreğe zarar vererek hastalığın ilerlemesine neden olur. Bu nedenle önlenabilir veya tedavi ile iyileştirilebilir nedenlerin erken saptanması büyük önem arz etmektedir.

Kronik böbrek hastalığı, geniş bir sistemik hastalıklar grubunun veya böbreğin intrinsik hastalıklarının böbreğe zarar vermesi sonucunda ortaya çıkar. Ülkemizde KBH’nın en önemli etiyolojik faktörleri arasında; diabetes mellitus ve hipertansiyondan sonra glomerülonefritler gelmektedir (2, 3).

Glomerülonefritler KBH ve son dönem böbrek yetmezliğinin, erken tanı ve etkin tedavi ile düzeltilebilen, sık nedenlerinden biridir. 2000 yılına kadar ülkemizde glomerülonefritler KBH’nın en sık nedeniyken günümüzde 3. sıklıkta yer almaktadır (3, 4).

Böbreğin parenkimal hastalıklarının kesin tanısı böbrek biyopsisi ile konulabilir. Minimal invaziv ve komplikasyon oranı düşük olması nedeniyle perkütan böbrek biyopsisi ilk tercih olarak günümüzde kolaylıkla uygulanmaktadır.

Perkütan böbrek biyopsisi tanısal, verilecek tedaviye bir kılavuz olması ya da var olan aktif veya kronik değişikliklerinin derecesini belirlemek gibi çeşitli nedenlerle yapılabilir. Aktivite ve kronisitenin derecesi, prognoz ve tedaviye yanıt olasılığının değerlendirilmesinde yardımcıdır. Önemli olan konu böbrek biyopsisinin klinik değerlendirmede tek başına kısıtlılıklarının olduğudur. Bunlar biyopsi materyali ile edilen dokunun mevcut klinik tablodan etkilenme derecesinin değişkenliği ve elde edilen glomerül sayısının yetersiz olması durumudur.

Bu nedenle biyopsi değerlendirilirken hastanın mevcut klinik ve diğer laboratuvar bulguları muhakkak göz önüne alınmalıdır.

Dünya genelinde yapılan çalışmalara göre böbrek biyopsisi sonuçlarında en sık karşılaşılan patoloji glomerülonefritlerdir (5). Türkiye’de yapılan çalışmalarda

farklı sonuçlar elde edilse de genel olarak en sık rastlanan patoloji yine primer glomerülonefritlerdir (6).

Glomerülonefritlerin histolojik tipleri coğrafi yerleşim, yaş ve etnik grup gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir (7, 8). Ülkemizin değişik bölgelerinde yapılan çalışmalarda da farklı sonuçlar elde edilmiştir (9, 10).

Yapmayı planladığımız bu çalışma ile bölgemizde perkütan böbrek biyopsisi endikasyonlarını, hangi yaş aralığında yapıldığını, cinsiyete göre dağılımını, patoloji sonuçlarında en sık hangi tanılara varıldığını, komplikasyon oranlarını, bu verilerin ülke geneli ve yurtdışı yayınlar ile karşılaştırmasını ve elde edilecek bilgiler ışığında gelecekte yapılması planlanan biyopsilere faydalı olabilecek bulgulara ulaşmayı amaçladık.

1.1. Böbrek biyopsisi

1.1.1.Tarihçe

Perkütan böbrek biyopsisi, patolojik değerlendirme amacıyla böbrekten doku elde etmek için en sık kullanılan yöntemdir.

Perkütan böbrek biyopsisi ilk olarak 1950’lerde Iversen, Brun ve Alwall tarafından tanımlanmıştır (11-13). Perkütan böbrek biyopsisi bu yıllarda oturur pozisyonda uygulanmıştır. Günümüzde gebeliğin ileri dönemleri dışında prone pozisyon uygulanmaktadır (13, 14). O dönemlerde başarı oranı %40 civarında iken ilerleyen dönemlerde, farklı yapıdaki biyopsi iğneleri kullanılarak, başarı oranı %96’lara çıkmıştır (15). Günümüzde biyopsilerde ultrasonografi kılavuz olarak kullanılmaya başlandıktan sonra hastaların %95’ine tanı konulmakta ve komplikasyon oranları %0,1’in altında görülmektedir (16).

1.1.2. Endikasyonlar

Dünya genelinde net olmamakla birlikte çeşitli endikasyonlar ile böbrek biyopsisi kullanılmaktadır. En sık görülen ve en çok kabul gören endikasyonlar; nefrotik sendrom, akut böbrek yetmezliği, sistemik hastalığın böbrek tutulumu, non-nefrotik proteinüri, izole mikroskobik hematüri, açıklanamayan böbrek hastalığı, ailesel hastalıklar ve transplant disfonksiyonu olarak sayılabilir (16).

1.1.2.1. Nefrotik Sendrom

Rutin klinik ve laboratuvar bulguları ile genelde nefrotik sendromun sekonder nedenleri aydınlatılabilir. Erişkinlerde belirgin sistemik hastalık olmadan gelişen nefrotik sendromu biyopsi olmadan açıklamak oldukça güçtür. Bir yaşından adolosa döneme kadar nefrotik sendrom minimal değişiklik lehine yorumlanıp biyopsi yapılmadan takip edilebilir (16). Çocukluk yaş grubunda böbrek biyopsisi daha atipik durumlara saklanmalıdır. Bu grupta mikroskobik hematüri, düşük kompleman seviyeleri, böbrek yetmezliği ve steroide yanıt vermeyen durumlarda biyopsi düşünülebilir (17, 18).

1.1.2.2. Akut Böbrek Yetmezliği

Akut böbrek yetmezliği (ABY) genelde altta yatan kronik böbrek hastalığı (KBH) olan durumlarda biyopsi gerektirmez. Obstürüksiyon, düşük renal perfüzyon ve akut tübüler nekroz genelde diğer tanısal yöntemler ile tanınabilir (16). Ancak küçük bir hasta grubunda tedavinin aciliyeti de göz önünde bulundurularak hızlı bir şekilde doğru tedaviye başlamak ve geri dönüşümsüz böbrek hasarını engelleyebilmek adına böbrek biyopsisi gerekebilir (16). Bu durum özellikle akut böbrek hasarı ile birlikte aktif üriner sedimenti olan ilaç ya da enfeksiyonun indüklediği akut interstisyel nefrit durumlarında geçerlidir (19-21).

1.1.2.3. Sistemik Hastalığın Böbrek Tutulumu

Diabetik hastalarda izole proteinüri, uzun süreli diyabet ve mikrovasküler komplikasyonların varlığı durumunda gelişen böbrek hasarında genelde biyopsi gerekmez. Ancak glomerüler hematüri ile birlikte proteinüri varlığı, retinopati ve nöropati yokluğu, beş yılı doldurmamış diyabet süresi, akut başlangıç veya karakteristik olmayan immün değişikliklerin varlığı gibi atipik durumlarda biyopsi endikedir (22-24).

Küçük damar vaskülit veya Goodpasture sendromu gibi durumlarda serolojik olarak yapılabilen antinötrofil sitoplazmik antikoru (ANCA), ve antiglomerüler bazal membran antikoru (anti-GBM) gibi noninvaziv serolojik testler ile tanı konulabilir. Yine biyopsi hastalığın aktivitesini ve verilecek tedaviye yanıt alma oranını

değerlendirme gibi nedenlerle ile yapılmalıdır. Bu durum özellikle gereksiz immünsüpresif tedaviden kaçınmada önemli faydalar sağlayabilir (25).

Lupus nefriti de yine noninvaziv yöntemler ile tanınabilir. Bunlar; spesifik otoantikörlerin varlığı, idrar protein atılımı, böbrek fonksiyon testleri ve idrar sediment anomalileridir. Bazı otörler sadece bu bulgular ile böbrek hasarının derecesinin belirlenebileceğini ve uygun immünsüpresif seçiminin yapılabileceğini savunsa da yine de böbrek biyopsisi altta yatan patolojik lezyonu, akut hasarın derecesini, kronik fibrozisin yaygınlığını objektif olarak sunmasında ötürü, kanıta dayalı tedavi için elzemdir (26, 27).

Viral enfeksiyon ilişkili nefropati aktif enfeksiyon varlığında beklenen glomerüler lezyon ile ilişkilendirilebilir ancak biyopsi ile virüs DNA veya RNA'sı insitu hibridizasyon yöntemi ile biyopsi dokusunda gösterilebilir (16).

Amiloidoz, sarkoidoz ve multiple myelom (MM) gibi diğer sistemik hastalıklar biyopsi ile tanınabilir. Ancak bu hastalıklar diğer noninvaziv yöntemler ile tanınabileceği için biyopsi rutin değildir. Sadece tanı konusunda şüphe veya böbrek hasarının derecesi ile tedavi seçeneğinde değişiklik düşünülüyorsa biyopsi yapılabilir (16).

1.1.2.4. Transplant Disfonksiyonu

Üreteral obstrüksiyon, üriner sepsis, renal arter stenozu veya toksik seviyede kalsinörin inhibitörü yokluğunda gelişen greft disfonksiyonunda biyopsi endikedir (28). Biyopsi erken dönemde akut rejeksiyon ile akut tübüler nekrozun ayırımında önemlidir. Daha ileri dönemlerde ise biyopsi, kronik allogreft nefropatisi de nevo glomerülonefrit ve kalsinörin toksisitesinin ayırıcı tansında yararlı bilgiler sağlar. İliak fossada yerleşimli olması nedeniyle ulaşımı kolaydır ve tekrarlayan biyopsiler yapılabilir. Bazı merkezlerde bu kolaylık nedeniyle subklinik rejeksiyonların belirlenmesi amacı ile rutin bir protokol haline gelmiştir (29, 30).

1.1.2.5. Non-nefrotik Proteinüri

Bu konudaki biyopsinin değeri tartışmalıdır. Minimal değişiklik hastalığı dışında tüm nefrotik sendrom nedenleri non nefrotik proteinüri ile seyredebilir. Bir gram üzerinde proteinürisi olanlar geleneksel olarak kan basıncı kontrolü ACE ve ARB'lerin tek veya kombine kullanımları ile kontrol edilebilir. Bu durumda biyopsi

prognostik bilgiler verebilir. Özellikle gelecekte yapılacak olan transplant sonrası nüks ihtimalinin hesaplanmasında ayırıcı tanı için biyopsi gerekebilir. Bu durumlarda biyopsi tedavi seçimi üzerine önemli bir etki bırakmayacaktır (16, 22).

1.1.2.6. İzole Mikroskopik Hematüri

Bu gruptaki hastalar öncelikle böbrek taşı veya 40 yaştan üzerinde ise ürotelyal malignite gibi yapısal anomaliler açısından değerlendirilmelidir. Yapısal anomali olmaması glomerüler kaynaklı olduğunun bir belirtisi olabilir. Biyopsi serilerinin %75'inde glomerüler bir lezyon mevcuttur. Tüm serilerde IgA nefropatisi en sık ve onu takip enden ince bazal membran hastalığı şeklinde sıralanmıştır. Bu grupta spesifik bir tedavi olmadığı ve prognozlarının genelde iyi olması nedeniyle nefrotik proteinüri, böbrek yetmezliği veya hipertansiyon olmadıkça biyopsi gerekmez (16, 31).

1.1.2.7. Açıklanamayan Kronik Böbrek Yetmezliği

Böbrek boyutları normal olan kronik böbrek yetmezliğinde nedeni belirlemek için biyopsi yapılabilir. Çünkü akut böbrek yetmezliğinin aksine klinik bulgular kronik durumda yeterince aydınlatıcı değildir. Yapılan çalışmalarda bu gruptaki hastaların %50'sinde neden ortaya konmuştur. Ancak böbrek boyutları 9 cm'nin altında ise hastalık ilerlemiş, glomerüloskleroz ve fibrozis gelişmiş ve biyopsi riski artmış olduğundan ötürü biyopsi genelde önerilmez. Ancak IgA nefropatisinde hastalık ilerlemiş olsa bile glomerüler IgA birikimi immünfloresan yöntemler ile gösterilebilir (31, 32).

1.1.2.8. Ailesel Böbrek Hastalıkları

Aile öyküsü olanda yapılacak olan biyopsi tanısal olabilir. Bir aile üyesine yapılacak olan biyopsi diğer aile üyeleri için gereksiz araştırmalardan korunma noktasında faydalı olur. Ancak zıt olarak beklenmeyen ailesel geçişi olan bir tanı ortaya çıkarsa diğer tüm aile üyeleri taramak gerekebilir (33, 34).

1.2. Biyopsinin Değeri

1.2.1. Biyopsinin Yeterliliği

Böbrek biyopsisinin değerlendirilmesinde tanısal nitelik taşıyıp taşımadığının en önemli göstergesi incelenen glomerül sayısıdır. Fokal bir hastalık olan FSGS'nin tanısında tek bir glomerülde sklerozun gösterilmesi ile tanı konulabilir ancak, nefrotik sendromlu veya minimal değişiklik hastalığı olan birinde FSGS'nin olmadığını söyleyebilmek için elde edilecek olan glomerül sayısı önem kazanır. Örneğin bir hastada %20 oranında glomerülde skleroz mevcutsa ve biyopsi ile 5 glomerül incelenmişse %35 oranında tüm glomerüllerin normal olduğu kanısına varılabilir ve FSGS tanısı gözden kaçabilir. Ancak aynı hastada 10 glomerül örneği incelenirse bu oran %10'a 20 glomerül incelenirse bu oran %1'in altına düşer. Bu nedenle biyopsi örneğinin yeterli olduğunu söyleyebilmek için 10–15 arası glomerül elde edilmesi gereklidir (19, 35).

1.2.2. Böbrek biyopsisi gerekli mi?

Renal biyopsinin rolü tartışmalı bir konu olmuştur. Sistemik hastalıklar ve ağır proteinüri dışında, böbrek biyopsisi hastalığın tanısında faydalı bilgiler sağlarken bu bilgiler genelde tedaviyi değiştirmemektedir. Son yapılan bir prospektif çalışmada böbrek biyopsisinin klinik tanıdan farklı olması oranı %50-60 arasında iken bu hastalarda biyopsi sonucuna göre tedaviyi değiştirme oranı %20-50 arasında bulunmuştur. Tedavisi değiştirilenlerin %80 i ağır proteinürisi veya akut tübüler nekrozu (ATN) olan vakalardan oluşmaktadır (16, 36).

1.3. Biyopsi öncesi değerlendirme

Biyopsi işleminin güvenli bir şekilde yapılabilmesi için işlemten önce dikkat edilmesi gereken hususlar vardır. Bunlar; hastanın her iki böbreğinin normal boyutlarda olması, idrarın steril olması, kan basıncının kontrol altında olması ve kanama diyatezinin olmamasıdır (19). İşlem öncesi hastanın antikoagülan kullanımı muhakkak sorgulanmalı ve işlemten önce kesilmelidir (37, 38).

İşlemten önce ultrasonografi (USG) ile böbreklerin boyutları ve önemli anatomik anomalileri belirlenebilir. USG ile tek böbrek, polikistik veya basit kistik böbrek, malpozisyon, küçük böbrekler ve hidronefroz tespit edilebilir.

Böbrek biyopsisi öncesi kanama zamanının önemi tartışmalı bir konudur. Bu konuda yapılmış herhangi bir prospektif çalışma yoktur. Ancak yapılan retrospektif çalışmalarda kanama zamanındaki uzamalar artmış kanama komplikasyonları ile birlikte. Yine perkütan yapılan karaciğer biyopsisinde yapılan prospektif bir çalışmada kanama zamanı uzamış vakalarda 5 kat artmış kanama ile ilişkili komplikasyonların olduğu gösterilmiştir (38).

Kanama riskinin kontrolünde birkaç yaklaşım mevcuttur. Birincisi tüm kanama riskini arttıran medikal tedavilerin işlemde önce kesilmesidir. Aspirin, klopidoğrel ve warfarin 7 gün, non steroid antiinflatuvar ve subkutan heparin 24 saat önce kesilmelidir. Bazı merkezlerde kanama zamanı 10 dk. üzerinde olan vakalarda işlemde 2-3 saat önce desmopressin 0,4ü/kg iv olarak yapılmaktadır. Diğer bazı merkezlerde kanama zamanı ne olursa olsun ciddi böbrek yetmezliği olan vakalarda (BUN>56mg/dl, kreatinin>3 mg/dl) rutin desmopressin uygulaması yapılmaktadır. Eğer biyopsi acil ise klopidoğrelind indüklediği platelet disfonksiyonunu ortadan kaldırmak için platelet transfüzyonu yapılabilir (16).

Yapılan bir diğer çalışmada düşük kanama riski olanlarda (GFH> 60 ml/dk., kan basıncı <140/90, koagülasyon testleri normal) rutin desmopressin uygulaması plaseboya göre azalmış hematoma formasyonu ile birlikte olduğu görülmüştür. Hematoma oluşma oranı plasebo grubunda %30, desmopressin grubunda %13 bulunmuştur. Bu çalışmada hematoma kliniğ olarak sessiz olduğu, makroskobik hematurisi ve kan transfüzyonu gereksinimi her iki grupta eşit olarak bulunmuştur. Ayrıca desmopressin ilişkili diğer yan etkiler (tromboz, hiponatremi) araştırılmadığı için düşük risk grubunda rutin desmopressin uygulaması önerilmemektedir (36-39).

1.4. Böbrek biyopsisi için kontrendikasyonlar

Majör kontrendikasyon kanama diatezidir. Eğer bozukluk düzeltilemiyorsa ve biyopsi muhakkak gerekiyorsa alternatif yöntemler denenebilir. Bunlar açık biyopsi, laparoskopik biyopsi ve transvenöz biyopsi teknikleridir. Hasta uyumu da bir diğer önemli durumdur. Eğer hastanın kooperasyonunda problem varsa, sedasyon veya genel anestezi diğer seçeneklerdir (16, 38).

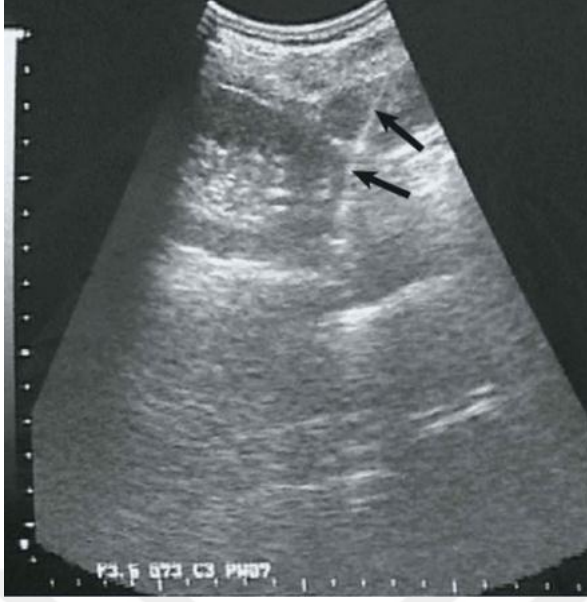
Böbrek biyopsisinin diğer kontraendikasyonları kontrolsüz hipertansiyon, üremi, obezite, multipl kistik böbrek, tek böbrek, akut pyelonefrit, perinefrik apse ve

renal neoplazmdır. Bu durumların hepsi rölatif kontrendikasyonlardır ve klinik durum ve biyopsi aciliyetine göre klinisyen karar verilmelidir (38-40).

1.5. Biyopsi teknikleri

1.5.1. Perkütan böbrek biyopsisi

Birçok merkezde perkütan böbrek biyopsisi USG kılavuzluğunda ve tek kullanımlık otomatik biyopsi iğneleri ile yapılmaktadır. Genelde 14-16 gauge iğneler tercih edilmektedir. İşlem öncesi premedikasyon veya sedasyon genelde gerekmez. Hasta prone pozisyonunda ve karının altına bir yastık yerleştirilir. USG ile biyopsinin yapılacağı böbreğin alt polünün yeri belirlenir. Tükenmez kalem ile biyopsi giriş noktası işaretlenir. Giriş bölgesi povidin iyodür solüsyonu ile sterilize edilir. Delikli steril bez ile diğer bölgeler kapatılır. %2 lidokain ile işaretlenen bölgeden girilerek cilt anestezisi sağlanır. Daha sonra USG probu steril bir kılıf ile sarılır. Steril USG jeli işaretlenen bölgeye uygulandıktan sonra 21 gauge iğne ile yaklaşık 10 cm girilerek renal kapsül ve perirenal bölgelere anestezik madde uygulaması yapılır. Daha sonra biyopsi iğnesi USG kılavuzluğunda böbrek korteksine ulaşacak kadar ilerletilir. Kortekse ulaşınca hastaya nefes alması söylenir ve böbrek alt polü biyopsi iğnesinin ulaşacağı noktaya gelince nefesini tutması istenir. Bu pozisyonda iğne hafifçe ilerletilerek böbreğin içine girilir (Şekil 1). Örnek alındıktan sonra iğne seri olarak çıkarılır ve hastaya nefes alıp vermeye devam etmesi söylenir. Genelde immünfloresan ve elektron mikroskopisi incelemesi için bu işlemin bir kez daha tekrar edilmesi gereklidir (16, 41, 42).



Şekil 1. USG görüntüsü ile iğnenin alt pole girişi. Oklar ile gösterilen bulanık beyaz çizgiler biyopsi iğnesini göstermekte.

1.5.2. Transplant Biyopsisi

Transplant biyopsisi ulaşım kolaylığı ve solunum ile hareketli olmaması nedeni ile daha kolaydır. USG kılavuzluğunda otomatik biyopsi iğneleri kullanılarak yapılabilir. Birçok hastada akut rejeksiyonun nedenini belirlemek için kullanılır. Amaç sadece akut rejeksiyonunun nedenini belirlemek olduğu için formalin ile fikse edilmiş örneğin ışık mikroskopisinde incelenmesi genellikle yeterlidir. Eğer vasküler bir rejeksiyondan şüphe ediliyorsa ayrıca immünfiksasyon için bir örnek daha alınabilir. Eğer rekürren veya de novo glomerulonefritten şüphe ediliyorsa elektron mikroskopisi için başka bir örnek daha alınır (43, 44).

1.5.3. Biyopsi sonrası takip

Hasta supin pozisyonunda en az 6-8 saatlik yatak istirahatine alınır. Kan basıncı, idrar rengi ve iğne giriş noktası yakın takip edilir. 6 saat sonra herhangi bir kanama bulgusu yoksa hasta bir müddet yatakta oturtulur ve daha sonra hareket etmesine müsaade edilir. Eğer görülen bir kanama olursa hasta kanama duruncaya kadar tekrar yatak istirahatine alınmalıdır (43).

Genelde tüm hastalar komplikasyonlar açısından gözlenmek üzere 24 saat hastanede gözetim altında tutulur. Çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalarda daha

erken yapılan taburculuk işlemlerinin artmış komplikasyonlar ile birlikte olduğu gösterilmiştir (44).

Yapılan bir çalışmada biyopsiden 1 saat sonra yapılacak olan renal USG nin kanama komplikasyonlarını tahmin etmede faydalı bilgiler sağlayabileceği gösterilmiştir. Hematomun yokluğu komplikasyonsuz bir gidişin göstergesidir. Ancak hematomun varlığı her zaman ciddi biyopsi komplikasyonu ile ilişkili değildir. Hematom varlığı %95 negatif prediktif ve %43 pozitif prediktif değer ile birlikte dir. Dolayısı ile rutin kullanıma girememiştir (16, 43).

1.5.4. Diğer yöntemler

Bu yöntemler transvenöz (transjugüler veya transfemoral) renal biyopsi, açık renal biyopsi ve laparoskopik renal biyopsi olarak sıralanabilir. Bu yöntemler genelde perkütan biyopsinin yapılamadığı durumlarda tercih edilirler. Her bir yöntem için ayrı uzmanlık gerektirdiği için merkezin imkanlarına göre uygun olan yöntem seçilebilir (16, 45).

1.6. Komplikasyonlar

1.6.1. Ağrı

Hastalar biyopsi sonrası anestezi maddenin etkisi geçtikten sonra iğne giriş bölgesinde kaçınılmaz olarak meydana gelecek olan künt ağrı hakkında önceden bilgilendirilmelidir. Bu ağrı genelde asetaminofen ve kodein kombinasyonları ile kolayca kontrol altına alınabilir. Eğer bu medikasyonlar ile kontrol altına alınamayan ağrı varsa ciddi kanama açısından hasta incelenmelidir (43, 46).

1.6.2. Kanama

Tüm renal biyopsilerden sonra bir miktar kana olması kaçınılmazdır. Biyopsiden sonra hemoglobinde ortalama 1 gr/dl düşüş olur. Eğer ciddi hematom oluşmuşsa bu hemen her zaman ciddi böğür ağrısı ile birlikte dir. Perirenal hematom ve makroskopik hematüri ortalama %3-4 oranında görülmektedir (47). Bu komplikasyonların tedavisi yatak istirahati ve koagülasyonun düzeltilmesidir. Transfüzyon gerektiren kanama oranı %0,9 dur. Eğer yatak istirahatine rağmen hipotansiyona neden olan kanama devam ediyorsa renal anjiyografi ile kanamanın yeri

belirlenip tedavi edilebilir. Anjyografik olarak müdahale gerektiren durumlar %0,6, cerrahi gerektiren durumlar ise %0,1 oranında görülmektedir (48).

1.6.3. Arteriyo-venöz fistül

Doppler USG veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile spesifik olarak bakıldığında %18 oranında biyopsi sonrası a-v fistül gelişimi tespit edilmiştir (16). Klinik olarak sessiz ve 2 yıl içinde genelde spontan rezolüsyona uğradıkları için rutin olarak araştırılmaz. Hastaların küçük bir grubunda makroskobik hematüri, hipertansiyon ve böbrek yetmezliğine neden olabilir. Tedavisinde embolizasyon uygulanır (49).

1.6.4. Diğer komplikasyonlar

Nadir olarak görülen diğer komplikasyonlar karaciğer, dalak, pankreas, bağırsak ve safra kesesine girilmesi, pnömotoraks, hemotoraks, karsinomun yayılması ve page kidney olarak tanımlanan, perirenal hematoma böbrek üzerine kompresyonu sonucu renin aracılı hipertansiyon olarak sayılabilir (16, 50).

1.6.4.1. Ölüm

Önceki biyopsi serilerine göre güncel biyopsi teknikleri ile son derece nadir görülmektedir. Özellikle ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrol edilemeyen hemoraji nedeni ile meydana gelebilir. Tüm serilerde ölüm oranı %0,02 olarak bildirilmiştir (51).

1.7. Glomerüler hastalıklar

1.7.1.Tanım

Glomerüler hastalıklar asemptomatik bireyde rutin medikal değerlendirmede hipertansiyon, ödem, hematüri veya proteinüri varlığı ile tespit edilebileceği gibi fulminan bir gidişle akut böbrek yetmezliği ve hayatı tehdit eden ekstrarenal hastalıkla birlikte olabilir. Dramatik prezantasyonlar nadirdir. Genelde asemptomatik idrar anomalileri ile birlikte ama bu durum non glomerüler kaynaklı anomalilerde olabilir. Glomerüler hastalıkların prezantasyonunu 6 farklı grupta inceleyebiliriz (52-54).

1-Aseptomatik idrar anomalisi: 150mg dan 3 grama kadar proteinüri, 2'den fazla dismorfik eritrositin idrar sedimentinde görülmesi olarak tanımlanabilir.

2-Makroskopik hematüri: Kahverengi-kırmızı, ağrısız ve pıhtı içermeyen idrar olarak tanımlanır., Genelde araya giren başka enfeksiyonlardan sonra oluşur. Ataklar arasında hematüri ile birlikte proteinüri varlığı da olabilir.

3- Nefrotik sendrom: Günlük 3,5gr. üzerinde proteinüri, hipoalbuminemi (< 3,5g/dl) ödem, hiperkolesterolemi ve lipidüri olarak tanımlanabilir.

4- Nefritik sendrom: Oligüri, hematüri, 3gr. altında proteinüri, ödem ve hipertansiyon ana bileşenleridir. Genellikle hızlı başlar ve kendini sınırlar.

5-Rapidly progresif glomerülonefrit: Günler veya haftalar içinde gelişen böbrek yetmezliği ile birlikte 3gr. altında proteinüri ve hematüri ile birlikte dir. Kan basıncı genelde normaldir ve vaskülitin diğer özelliklerini taşıyabilir.

6- Kronik glomerülonefrit: Hipertansiyon, böbrek yetmezliği, 3gr. üzerinde proteinüri ve küçük böbreklerin varlığı ile karakterizedir.

1.8. Glomerüler hastalıkların klinik değerlendirmesi

Amaç hikâye, fizik muayene ve diğer araştırmalar ile glomerüler olmayan hastalığı dışlamak, multisistem hastalığa dair kanıtları bulmak ve renal fonksiyonları saptamaktır.

1.8.1. Hikâye

Glomerüler hastalıkların birçoğu hastanın hekime bildirebileceği bir semptoma neden olmaz. Ancak spesifik sorular ile hipertansiyon, ödem, köpüklü idrar veya önceki rutin yapılan idrar analizinin incelenmesiyle ortaya konulabilir. Diyabet, hipertansiyon, amiloidoz, upus ve vaskülitler gibi glomerüler hastalıklar ile ilişkisi olan multisistemik hastalıkların varlığı sorgulanmalıdır. Aile hikayesi Alport gibi ailesel geçişi olan hastalıklar için ipucu verebilir (16). Morbid obezite FSGS ile ilişkili olabilir (55, 56). Hastadan dikkatli bir ilaç anamnezi alınmalıdır. Yakın dönemde geçirilen enfeksiyonlar hakkında bilgi elde edilmelidir. Malign hastalıkların ilk prezantasyonu böbrek bulguları ile olabilir. Akciğer, meme ve gastrointestinal karsinomlar membranöz nefropati ile seyredebilir. Hodgkin Hastalığı'nda minimal değişiklik, Non Hodgkin lenfomalarda membranoproliferatif

glomerülo nefrit ve renal hücreli karsinomda (RCC) amiloidoz ile birliktelik sıktır. Şüphelenilen vakalar malignite yönünden araştırılmalıdır (57-63).

1.8.2. Fizik muayene

Gode bırakan ödem nefrotik sendrom, kalp yetmezliğı ve sirozda tespit edilebilen bir bulgudur. Nefrotik sendromdaki ödemin ayrıcı tanısında sabah oluşın bífüssür ödem ipucu olabilir. Bu bulgu genelde kalp yetmezliğı ve sirozlu hastalarda olmaz. Ödem ilerlerse plevral efüzyon gelişir. Hipoalbünemi tırnakların doğal pembe renginin kaybolması ile ilişkilidir. Uzun süreli nefrotik sendromda hiperkolesteroleminin bulgusu olan ksantolesmalar görülebilir (16, 64).

1.8.3. Laboratuvar bulguları

Dikkatli incelenen idrar ve böbrek fonksiyon testleri en önemli laboratuvar bulgulardır. Dismorfik eritrositlerin varlığı ve proteinüri miktarı sınıflamada yardımcı olan bulgulardır (16).

Diğer birçok serolojik test tanıda yardımcı olabilir. Lupus için anti-dsDNA, Goodpasture için anti-glomerüler bazal membran antikoru, vaskülitler için ANCA lar, streptokok enfeksiyonları için ASO istenebilir (65). Serum ve idrar elektroforezi ile monoklonal hafif ve ağır zincirlerin varlığı tespit edilebilir. Bunlar myelom ilişkili Amiloidoz veya hafifi zincir depo hastalığının tanınmasını sağlar. Serolojik olarak viral belirteçler HBV, HCV ve HIV tespit edilebilir. Kompleman aktivasyonunu belirlemek için C3 ve C4 belirlenerek ayrıcı tanı spektrumu daraltılabilir (66, 67).

1.8.4. Görüntüleme

USG ile böbrek sayısı, boyutları ve anatomik yapısı hakkında detaylı bilgiler edinilir Nefrotik sendromda böbrekler genelde normal boyuttadır. Nefrotik sendromlu büyük böbrekler (>14 cm) genelde diyabetik nefropati, Amiloidoz, HIV enfeksiyonu ve akut ciddi seyirli nefrotik sendromda görülebilir. USG ile küçük böbreklerin varlığı (<9cm) genelde hadisenin kronik olduğunu düşündürür ve gereksiz invaziv işlemlerden ve agresif immünsüpresif tedavilerin verilmesinden koruyucudur (68-70).

1.8.5. Böbrek biyopsisi

Glomerüler hastalıkların tanısının konulmasında altın standarttır. Hem tanının konulmasında hem tedavinin belirlenmesinde faydalı bilgiler sağlar. Çocukluk çağında minimal değişiklik hastalığı, post streptokoksik glomerülonefrit, Goodpasture sendromu ve ANCA pozitif vaskülitler gibi eğer klinik ve laboratuvar bulguları ile tanı kuvvetle muhtemel ise biyopsi yapılmadan takip edilebilir. Bu vakalarda biyopsi küçük bir hasta grubunda ayırıcı tanı veya tedavi seçeneğinin belirlenmesi amacı ile yine de yapılabilir (16, 71).

1.8.6. Asemptomatik idrar anomalileri

Rutin değerlendirme sırasında tespit edilen mikroskobik hematüri veya proteinüri olarak tanımlanır. Asemptomatik idrar anomalileri genelde yaş ile birlikte artar. Çeşitli ülkelerde rutin olarak belirli yaş gruplarında glomerüler hastalıkların taranması amacı ile idrar tetkikleri incelenmesi yapılsa da bu amaçla kullanımı rutinde pek yaygın değildir (16, 72).

1.8.7. Asemptomatik mikrohematüri

Mikrohematüri; idrar sedimentinde 2'den fazla eritrositin görülmesi olarak tanımlanır (16). Glomerüler hastalıklardan IgA nefropatisi ve ince bazal membran hastalığının sık bir bulgusu olarak birlikte non glomerüler kaynaklı bir nedene bağlı olabilir. Eğer incelenen eritrositlerin %5'inden fazlasında akantosit görülüyorsa veya hematüriye proteinüri eşlik ediyorsa glomerüler kaynaklı olma ihtimali artar (72, 73).

Glomerüler kaynaklı olduğunu düşündürecek kanıtları olamayan vakalarda ürolojik değerlendirme yapılmalıdır (74). Hasta eğer 40 yaşın üzerinde ise ve hematüri persiste ediyorsa idrar yolu enfeksiyonu veya ürolitiazis lehine bulgu yok ise sistoskopi ile malignite açısından değerlendirme yapılmalıdır. Eğer tüm ürolojik değerlendirmeler normal ise kaynak glomerül olabilir ve bu durumda nedeni belirlemek için biyopsi yapılabilir. Ancak biyopsi bu durumda nadiren yapılır çünkü prognoz genelde mükemmeldir. Hastanın kan basıncı, böbrek fonksiyon testleri ve proteinüri miktarı (<0,5 gr) takip edilmeli ve bu parametrelerde bozulma tespit edilirse biyopsi düşünülmelidir (74-77).

1.8.8. Asemptomatik non-nefrotik proteinüri

24 saatlik idrarda protein atılımını 3,5 gr. altında olması veya spot idrarda protein kreatinin oranının 3gr. altında olması olarak tanımlanır. Non- nefrotik proteinüri glomerüler kaynaklı olabileceği gibi glomerül dışı nedenle oluşabileceği için glomerüler hastalıkları göstermede spesifitesi düşüktür. Myelomda görülen taşma proteinürisi, tübüler absorpsiyon bozukluklarında görülen tübüler proteinüri non nefrotik düzeyde proteinüri ile seyredebilir (16, 76).

Glomerüler kaynaklı non nefrotik proteinüriye örnek olarak fonksiyonel proteinüri ve ortostatik proteinüri verilebilir. Bu iki durumda da ileri inceleme gerekmez. Nefrotik sendromlu olan bazı vakalarda proteinüri miktarı 3,5 gramı geçmeyebilir. Bu durumda diğer nefrotik sendrom belirteçlerine göre kuvvetle nefrotik sendrom düşünülüyorsa biyopsi ile daha ileri araştırma gereklidir.

Eğer hastada mikrohematürinin eşlik ettiği 0,5-1gr/24 saat proteinüri varsa yine biyopsi ile ileri araştırma yapmak gereklidir (76, 78).

1.8.9. Makrohematüri

Epizodik, kahverengi ve pıhtı içermeyen ağrısız hematüri genelde glomerüler hastalıklarla ilişkilidir. Ayırıcı tanıda hemoglobinüri, myoglobinüri, porfiria, gıda boyaları (pancar tüketimi) ve ilaçlar (rifampin) araştırılmalıdır (16).

Genelde çocukluk ve genç erişkin yaş grubunda tespit edilir ve birçok vakada neden IgA nefropatisidir (77). İleri yaşta görülme sıklığı azalır. Eğer hematüriye ağrı eşlik ediyorsa (yan ağrısı) taş hastalığı ayırıcı tanıda düşünülmelidir (79). IgA nefropatisi genelde epizodiktir ve şikâyetin başlamasından 1-2 gün önce sıklıkla başlamış bir üst solunum yolu enfeksiyonu ile birlikte. Bu durum eğer 2-3 hafta önce geçirilmiş bir enfeksiyon ile ilişkili ise poststertokokal glomerülonefrit olma ihtimalini artırır (80, 81). Eğer hikâyede glomerüler hastalığın karakteristik bulguları yoksa tüm makroskobik hematüriler sistoskopi dahil ürolojik inceleme gerektirir (16, 82).

1.9. Nefrotik sendrom

Nefrotik sendrom glomerüler hastalıklar için patognomiktir. Klasik pentadı; 3,5gr/gün proteinüri, hipoalbuminemi (<3,5gr/dl), ödem, hiperlipidemi ve lipidüridir. Hastaların börek fonksiyon testleri genelde normaldir ancak uzamış durumlarda

böbrek yetmezliği eklenebilir. Bazı vakalarda kendini sınırlaması ve spesifik tedaviye mükemmel yanıt vermesine rağmen birçok vakada tekrarlayıcı bir karakter gösterir. Klasik pentad tüm vakalarda bir arada olmayabilir (16, 83).

1.9.1. Etiyoloji

Tablo 1.'de nefrotik sendromun majör nedenleri görülmektedir. Ödem ve hipoalbuminemi olmadan nefrotik düzeyde proteinüri benzer etiyolojilere sahiptir. Glomerüler hastalıklar ve görülme sıklığı yaşa göre değişmektedir (Tablo 2). Çocukluk grubunda daha sık olmak üzere tüm yaş gruplarında minimal değişiklik hastalığı en sık görülen glomerüler hastalıktır. Amerika'da yapılan çalışmalarda FSGS'nin prevalansı artmaktadır. Ancak Avrupa çalışmalarında böyle bir artıştan söz edilmemektedir (83-85).

Tablo 1. Erişkinlerde nefrotik sendrom ile prezente olan sık görülen glomerülonefritler

Hastalık	İlişkili durumlar	Serolojik testler
Minimal değişiklik hastalığı	Alerji, atopi, Hodgkin	Yok
	Siyahi ırk	Yok
Fokal segmental Glomerüloskleroz (FSGS)	HIV enfeksiyonu	HIV antikoru
	Heroin, pamidronate	Yok
	İdiopatik	Anti- PLA ₂ R antikoru
	Enfeksiyon : HBV, HCV	Anti HBsAg, anti HCV
	Lupus nefriti	Anti DNA antikoru
Membranöz nefropati (MN)	Maligniteler: Meme, akciğer, gastrointestinal sistem	Yok
	İlaçlar : Altın, NSAID	Yok
Membranoproliferatif GN	C4 Nefritik faktör	C3, C4 düşüklüğü
Dens depozit hastalığı	C3 Nefritik faktör	C3 düşük C4 normal
Kriyoglobulinemik MPGN	Hepatit C	Anti HCV, RF, C3, C4 düşüklüğü
Amiloidoz	Myelom	Plazma serbest hafif zincirleri, serum protein elektroforezi, immünelektroforez, CRP
	Romatoid artrit, bronşektazi	
Diyabetik nefropati	Diyabetik mikroanjyopatiler	Yok

Tablo 2. Nefrotik sendromda yaş ilişkili varyasyonlar

	Prevalans (%)				
	Çocuk (<15 yaş)	Genç erişkin		Orta – ileri yaş	
		Beyaz ırk	Siyah ırk	Beyaz ırk	Siyah ırk
Minimal değişiklik	78	23	15	21	16
FSGS	8	19	55	13	35
Membranöz	2	24	26	37	24
MPGN	6	13	0	4	2
Diğer	6	14	2	12	12
Amiloidoz	0	5	2	13	12

1.9.2. Hipoalbüminemi

İdrar ile protein kaybının bir sonucudur. Karaciğer bu durumda albümin sentezini arttırarak yanıt vermeye çalışır ancak nefrotik sendromda bu yanıt genelde yetersiz kalır ve hipoalbüminemi gelişir (86). Tırnaklarda meydana gelen beyaz çizgilenmeler hipoalbümineminin karakteristik bulgusudur (87). İdrardan kaybedilen proteinlerin ana belirleyicisi molekül ağırlığıdır. Büyük proteinler idrara çıkamazken küçükler kaybedilir. Protein dağılımında meydana gelen bu varyasyon hiperlipidemi ve hiperkoagülasyonunu temel mekanizmasını oluşturmaktadır (88).

1.9.3. Ödem

İki farklı mekanizma ile oluşmaktadır. İlki çocuklarda görülen hipoalbüminemi nedeniyle oluşan plazma onkotik basıncında azalma sonucunda Starling kuralları gereğince kapiller yatakta ekstraselüler alana sıvı çıkışı ile oluşur.

Önerilen diğer mekanizmada ise distal nefron segmentinde sodyum atılımındaki bozukluktur. Bu mekanizmada patogeneze ağır proteinüri neticesinde proteolitik enzimlerin epitelyal sodyum kanalını (ENaC) aktive etmesidir. Sonuç olarak total vücut sıvısı artar ve ödem gelişir (16, 88).

1.9.4. Nefrotik sendromun diğer klinik sonuçları

Bu başlık altında negatif nitrojen dengesi, hiperkoagülasyon, hiperlipidemi ve enfeksiyonlara yatkınlık olarak sayılabilir. Ayrıca D vitamini bağlayıcı globülin kaybı çok nadiren osteomalazi ve hiperparatiroidiye neden olabilir. Yine idrarda bakır, çinko ve demir kaybına bağlı bu minerallerin eksiklikleri gelişebilir.

Nefrotik sendromlu hastalar akut böbrek yetmezliği gelişimi açısından risk grubundadır. Volüm depleasyonu akut böbrek hasarı ve akut tübüler nekroz gelişimine yatkınlık sağlar. Ayrıca bu hastalarda kullanılacak olan ilaçlar akut böbrek yetmezliğine neden olabilir.

Minimal değişiklik hastalığı dışındaki diğer glomerülonefritler kronik böbrek hasarı gelişimi için risk taşırlar. Özellikle uzun süreli proteinüri kronik böbrek hasarını gelişmesinde en önemli risk faktörüdür. 5gr/gün üzerindeki proteinüri değerlerinde bu risk oldukça artmıştır (16, 88).

1.10. Nefritik sendrom

Nefrotik sendromda glomerüler hasar kapiller duvarda artmış protein geçirgenliği ile prezente olur. Zıt olarak nefritik sendromda glomerüler inflamasyon sonucu gelişen GFH'de azalma, non-nefrotik proteinüri, ödem, hipertansiyon ve hematüri ile seyreder.

Klasik nefritik sendrom prezantasyonu çocukluk çağında poststreptokoksik glomerülonefrit şeklindedir. Çocuklar hızlı gelişen oligüri, kilo alımı ve generalize ödem ile başvururlar. İdrarda dismorfik eritrositler ve non-nefrotik proteinüri görülür. Hipoalbümünemi beklenmez. Dolaşan volümün artması ile hipertansiyon ve plevral efüzyon görülebilir.

Nefritik ve nefrotik sendromun ayırt edilmesi klinik olarak zorluklar içerebilir. Nefrotik ve nefritik sendromlar arasındaki temel farklar Tablo 3'te belirtilmiştir (16).

Tablo 3. Nefrotik ve nefritik sendrom arasındaki farklar

Tipik özellikler	Nefrotik sendrom	Nefritik sendrom
Başlangıç	Sinsi	Hızlı
Ödem	++++	++
Kan basıncı	Normal	Artmış
Jugüler venöz basınç	Normal/düşük	Artmış
Proteinüri	++++	++
Hematüri	Olabilir/olmayabilir	+++
Eritrosit silendirleri	Yok	Var
Serum albümin	Düşük	Normal

1.10.1. Etiyoloji

Tablo 4’te nefritik sendrom ile seyreden glomerülonefrit tipleri listelenmiştir. Nefritik sendromda sınıflandırma nefrotik sendroma göre daha zordur. Çünkü nefritik sendromda bazı hastalıklar histolojik (IgA nefropatisi), bazı hastalıklar serolojik ve histolojik (ANCA ilişkili vaskülitler ve Lupus nefriti) ve bazı hastalıklarda etiyolojiye göre (postenfeksiyöz glomerülonefrit) sınıflandırılmıştır.

Tablo 4. Nefritik sendrom ile prezente olan sık görülen glomerüler hastalıklar

Hastalık	İlişkili durum	Serolojik test
Poststertokokal glomerülonefrit	Farenjit, impetigo	ASO, sterptolizin antikor
Diğer postenfeksiyöz glomerülonefritler		
Endokarditler	Kardiyak üfürüm	Kan kültürü, C3 düşüklüğü
Apseler	-	Kan kültürü, C3, C4 normal veya artmış
Şant	Tedavi edilmiş hidrosefali	Kan kültürü, C3 düşüklüğü
IgA nefropatisi	Üst solunum yolu ve gastrointestinal enfeksiyon	Serum IgA yüksekliği
Lupus nefriti	Lupusun diğer sistemik özellikleri	Antinükleer antikor, anti dsDNA, C3, C4 düşüklüğü

1.10.2. Rapidly progresif glomerülonefrit

Böbrek fonksiyon testlerinde günler veya haftalar içinde hızla gelişen bozulmayı tarifler. RPGN’nin histolojik karşılığı kresentik glomerülonefrit (89).

1.10.3. Etiyoloji

RPGN ile prezente olan glomerüler hastalıklar Goodpasture sendromu, vaskülitler (Wegener granülomatozu, mikroskopik polianjitis, pauci-immün kresentik glomerülonefrit), immün kompleks hastalıkları (SLE, PSGN, IgAN, HSP) ve endokarditler olarak sıralanabilir (16, 89).

1.10.4. Progresif kronik böbrek hastalığı

Birçok kronik glomerülonefritte hastaların %25'i ile %50'si yavaşça böbrek yetmezliğine doğru ilerler. Eğer hastada medikal yardım gerektirecek bir şikâyet oluşmamışsa hasta kliniğe hipertansiyon ve yerleşmiş böbrek yetmezliği ile başvurabilir. Birçok kronik glomerülonefritte böbrek boyutları küçük ancak düzgün ve simetrik yerleşimli olarak kalır. Bu dönemde renal biyopsi zordur ve tanısal materyal taşıma ihtimali düşüktür. Işık mikroskopisinde genellikle son dönem böbrek yetmezliği bulguları olan glomerüloskleroz ve tübülointersitisyel fibrozis hakimdir ve dolayısı ile bu dönemde biyopsi yapılması önerilmez (40, 90).

1.11. Glomerülonefritlerin tedavisi

1.11.1. Genel prensipler

Herhangi bir tedaviye başlamadan önce glomerülonefritin sekonder nedenleri araştırılmalıdır ve tespit edilebilirse spesifik tedavileri yapılmalıdır. Örneğin altta yatan enfeksiyonun veya tümörün tedavi edilmesi ile glomerülonefrit spontan regrese olur. Primer vakalarda spesifik tedavi ve destekleyici tedaviler birlikte ele alınmalıdır. Destekleyici tedaviler kan basıncının düzenlenmesi, proteinüri, ödem ve glomerülonefritin diğer klinik sonuçlarının kontrol altına alınmasıdır. Destekleyici tedaviler ile başarılı olunursa gereksiz immünsüpresif tedavi ve yan etkilerinden kurtulmuş olunur. Steroid duyarlı minimal değişiklik hastalığı ve IgA nefropatisinde destekleyici tedavi gerekmez (90-93).

1.11.2. Hipertansiyon

Hipertansiyonun tedavisi glomerülonefritin ilerlemesinin ve böbrek yetmezliğinin gelişmesinin engellenmesinde en önemli adımdır. En son Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) KBH raporunda proteinürlü

hastalarda(>1gr/gün) kan basıncı değerinin 130/80 mm/Hg nin altında tutulması önerilmektedir (90). Kan basıncı kontrolünde yüksek doz diüretik ve orta derece sodyum kısıtlaması tedavinin temelini oluşturur. ACE ve ARB'ler tercih edilecek diğer ajanlardır. Non dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri proteinürinin azaltılmasında ve kan basıncının kontrolünde etkilidir (94, 95).

1.11.3. Proteinüri

En son yapılan çalışmalarda proteinüri seviyesinin mümkünse 0,5gr/gün ün altına alınması hedeflenmelidir. Bu amaçla ACE inhibitörleri, ARB'ler ve kalsiyum kanal blokerleri kullanılabilir. Düşük proteinli diyet proteinürinin azaltılmasında etkilidir ancak malnütrisyonun engellenmesi için dikkatle uygulanmalıdır (96, 97).

1.11.4. Hiperlipidemi

Statin veya statin/ezetimib kombinasyonu 50 yaş üzeri tüm evre 3-5 KBH hastalarına önerilmektedir. Daha genç hastalar için statin tedavisi için diğer komorbid durumlar göz önüne alınmalıdır (koroner arter hastalığı, diyabet, stroke). Kolestiramin gibi safra asidi sekestranları LDL'yi düşürüp HDL'yi arttırsa da GIS intoleransı nedeniyle hasta uyumları oldukça düşüktür (16, 90).

1.11.5. İmmünsüpresif tedavi

Birçok glomerülonefritin spesifik tedavisinde en önemli ajanlar olarak immünsüpresifler yer almaktadır. Bu amaçla kullanılan immünsüpresifler; kortikosteroidler, azotiyopürin, siklofosamid, siklosporin, takrolimus, mikofenolat mofetil, sirolimus, everolimus ve rituksimab olarak sayılabilir.

İmmünsüpresif tedaviler verilirken hastada enfeksiyon durumu dışlanmalıdır. Tüberküloz ve HBV aktivasyonu bu tedaviler sırasında görülebilir (89, 98).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Fırat Üniversitesi Hastanesi Nefroloji kliniğinde 2006-2016 yılları arasında böbrek biyopsisi yapılmış olan ve dosya kayıtları Nefroloji Bilimdalı'nda bulunan 200 hasta üzerinde yapılmıştır. Çalışmamızda hasta dosyaları retrospektif olarak incelenerek,

- a) Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet ve özgeçmiş),
- b) Laboratuvar bulguları (tam idrar tahlili, idrarda 24 saatlik protein ölçümü, hemogram, üre, kreatinin, GFH, albümin, total protein, AST, ALT, sodyum, potasyum, kalsiyum, klor, trigliserid, HDL, LDL, PT, APTT, INR)
- c) Biyopsi endikasyonları
- d) Histopatolojik renal biyopsi sonuçları,
- e) Biyopsi sonrası komplikasyon gelişme durumu kaydedildi.

Böbrek biyopsileri Nefroloji ve girişimsel radyoloji tarafından USG eşliğinde otomatik biyopsi iğneleri kullanılarak yapıldı. Tüm olguların biyopsi örnekleri Fırat Üniversitesi Hastanesi (FÜH) Patoloji Ana Bilim Dalı tarafından değerlendirildi. Biyopsi örnekleri ışık mikroskopi ve immünfloresan yöntemiyle incelendi. Işık mikroskopi ile glomerüller, tübüller, interstisyum ve damarlar değerlendirildi. Glomerüllerde kresent, hyalinizasyon, skleroz, periglomeruler fibrozis oluşumu, tübüler atrofi, interstisyel fibrozis ve inflamasyon, damar duvar kalınlığı incelendi. İmmünfloresan yöntemi ile biyopsi örneklerinde IgG, IgA, IgM, C3, C1q ve fibrinojen varlığı değerlendirildi.

2.1. Çalışmaya dahil olma kriterleri

1. FÜH Nefroloji BD'da böbrek biyopsisi yapılmış yetişkin yaş grubu hastalar
2. Dosyası FÜH Nefroloji BD'da bulunup; dosyasında yeterli klinik, laboratuvar ve patolojik bilgiler kaydedilmiş hastalar

2.2. Çalışmaya dahil olmama kriterleri

1. Dosyalarından yeterli klinik, laboratuvar ve patolojik bilgilerine ulaşamayan olgular
2. Renal kitle nedeniyle yapılan biyopsiler
3. Çocukluk yaş grubu biyopsileri.

Hastaların biyopsi endikasyonları; nefritik sendrom, nefrotik sendrom, akut böbrek yetmezliği, proteinüri ve hematüri ve sistemik hastalığın böbrek tutulumu olarak belirlendi.

1)Non-nefrotik proteinüri: 150mg ile 3,5gr/24sa/1.73m² arasında tespit edilen proteinüri miktarı olarak tanımlandı.

2)İzole mikroskobik hematüri: Kişide üriner sistem hastalığını düşündüren herhangi bir klinik belirti olmaksızın genellikle taramalar sırasında veya başka bir sorun araştırılırken, idrarın mikroskobik incelenmesinde, saptanan her sahada 3 veya daha fazla eritrosit bulunması olarak tanımlandı.

3) Nefrotik sendrom: Günlük 3,5 gramdan fazla proteinürinin olduğu, hipoalbüminemi, ödem, hiperlipidemi ve lipidüri ile karakterize klinik tablo olarak tanımlandı.

4)Nefritik sendrom: Hematüri (glomerüler kaynaklı dismorfik eritrositler), azotemi, değişken derecelerde proteinüri, oligüri, ödem ve hipertansiyon ile karakterize klinik tablo olarak tanımlandı.

5)Akut böbrek yetmezliği tablosu: GFH'de kısa sürede (günler, haftalar) azalma ile karakterize klinik durum olarak belirlendi.

6)Sistemik hastalığın böbrek tutulumu: Noninvaziv yöntemlerle tanı konulamamış sistemik hastalık ve renal tutulum bulgusu olan klinik tablolar olarak tanımlandı.

2.3. İstatistiksel Yöntem

Çalışmanın istatistiksel analizleri R 3.2.1 paket programında yapılmıştır. Çalışmada yer alan sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle, kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, 3 ve daha fazla grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2006 – Aralık 2016 yılları arasında 10 yıllık süre boyunca Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı’nda böbrek biyopsisi yapılan ve elektronik arşiv sisteminden bilgilerine ulaşılabilen 217 hastanın dosyası incelendi. 17 hasta dosyalarında yeterli veriye ulaşılamadığı için çalışma dışı bırakıldı. Toplam 200 hasta çalışmaya dahil edildi.

Olguların 103'ü (%51,5) erkek, 97'si (%48,5) kadındı. Olguların biyopsi yapıldığı yıldaki yaşlarına göre en küçüğü 18, en büyüğü 75 yaşında olup genel yaş ortalaması $38,8 \pm 14,1$ yıl olarak saptandı. Kadın-erkek ortalama yaşları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,12$). Tüm olguların 115'i (%57,5) kırk yaşından küçük, 72 tanesi (%36) kırk ile elli dokuz yaş arasında, 13 tanesi de (%6,5) altmış yaşından büyüktü. Ortalama biyopsi yaşında yıllar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tüm biyopsiler incelendiğinde elde edilen en az glomerül sayısı 4, en çok glomerül sayısı ise yetmişti. Ortalama glomerül sayısı ise $14,5 \pm 8,8$ olarak hesaplandı.

Kliniğimizde böbrek biyopsisi yapılmış hastaların demografik verileri Tablo 5’de gösterilmiştir.

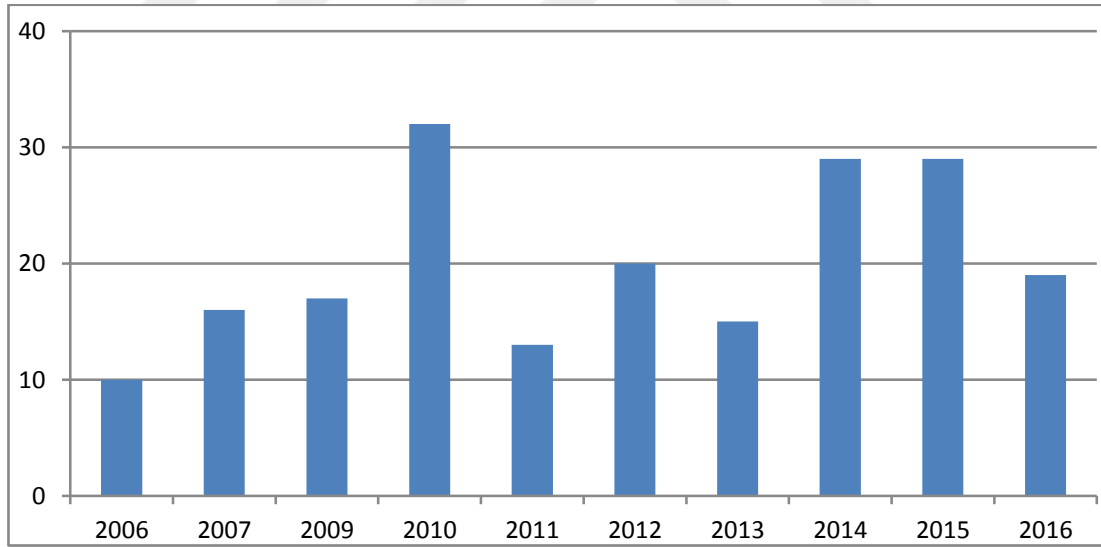
Tablo 5. Demografik veriler

	Ortalama $\pm$ Std.Sapma	Min.	Maks.
Yaş	$38,8 \pm 14,1$	18	75
Cinsiyet			
Erkek	103 (%51,5)		
Kadın	97 (%48,5)		

Hastanemizde en düşük biyopsi %5 ile ilk yıl (2006) yılında yapılırken en yüksek biyopsi sayısı %16 ile 2010 yılında yapılmıştır. Yıllara göre yapılan biyopsi sayıları Tablo 6 ve Şekil 2’de gösterilmiştir.

Tablo 6. Yıllara göre biyopsi dağılımı

Yıllar	Biyopsi Sayısı	Yüzde %
2006	10	5,0
2007	16	8,0
2009	17	8,5
2010	32	16,0
2011	13	6,5
2012	20	10,0
2013	15	7,5
2014	29	14,5
2015	29	14,5
2016	19	9,5
Toplam	200	100,0



Şekil 2. Yıllık biyopsi sayısı

En sık biyopsi yapılma yaş aralığı 115 biyopsi ile 18-40 yaş arası olurken, sonrasında en çok biyopsi yapılan yaş 41-60 yaş arası ve en düşük sayı 61 yaş üstündekilerde 13 biyopsiydi. Yaşa göre biyopsi dağılımı Tablo 7 de gösterilmiştir.

Tablo 7. Yaşa göre biyopsi dağılımı

Yaş	Biyopsi Sayısı	Yüzde %
18-40	115	57,5
41-60	72	36,0
61+	13	6,5

Kliniğimizde en sık biyopsi endikasyonunun nefrotik sendrom (% 57,5) olduğu görüldü. Nefrotik sendromu sırasıyla non-nefrotik proteinüri (%16), akut böbrek yetmezliği (%12,5), sistemik hastalığın böbrek tutulumu (%12,5), hematüri (%2,5), nefritik sendrom (%1,5) takip etmektedir. Daha az sıklıkla görülen histopatolojik sonuçlar olan; Amiloidoz, akut tubuler nekroz, lupus nefriti, hipertansif nefropati, diyabetik nefropati, DİĞER başlığı altında toplanmıştır. Biyopsilerden elde edilen histopatolojik tanıların dağılımı tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8. Endikasyonların histopatolojik tanılarına göre dağılımı

	Akut böbrek yetmezliği	Nefrotik Sendrom	Proteinuri	Sistemik Hast. Böbrek tutulumu	Hematüri	Nefritik Sendrom
FSGS	4 (%9,1)	27 (%61,4)	11 (%25)	1 (%2,3)	1 (%2,3)	0 (%0)
MPGN	5 (%20,8)	12 (%50)	5 (%20,8)	1 (%4,2)	0 (%0)	1 (%4,2)
MN	2 (%5,4)	32 (%86,5)	3 (%8,1)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
IgAN	2 (%12,5)	3 (%18,8)	6 (%37,5)	0 (%0)	3 (%18,8)	2 (%12,5)
MDH	0 (%0)	17 (%94,4)	1 (%5,6)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
DİĞER	12 (%20,3)	27 (%45,8)	6 (%10,2)	13 (%22,0)	1 (%1,7)	0 (%0)

Tablo 8 de görüldüğü gibi Akut böbrek yetmezliğiyle başvuran hastalarda en sık histopatolojik tanı MPGN (%20) ve sonrasında FSGS (%9,1) saptanmıştır.

Nefrotik sendromla başvuran hastalarda en sık tanı MN (%27,5) daha sonra sırasıyla FSGS (%22,5) ve MDH (%15) saptanmıştır.

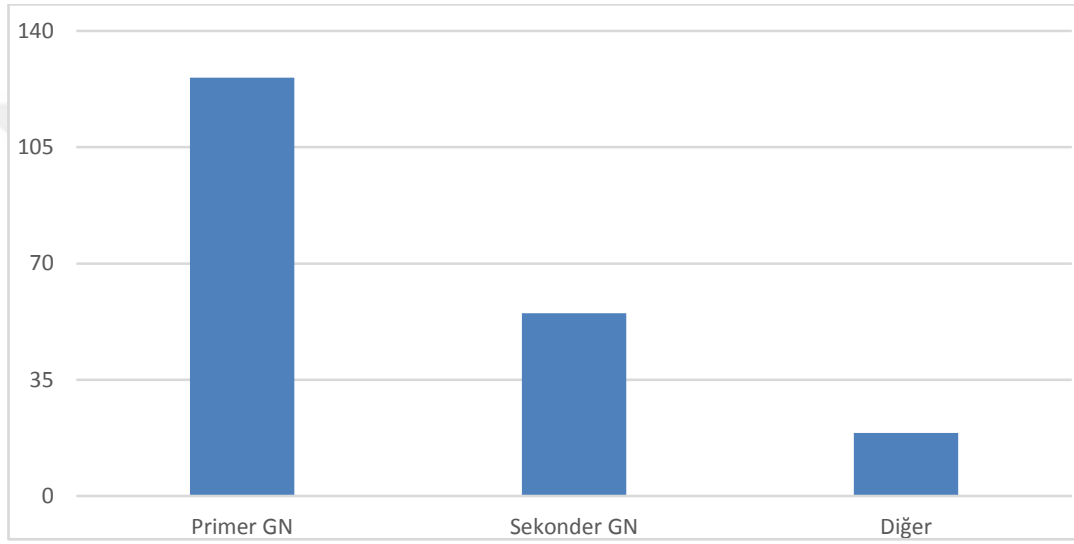
Non-nefrotik proteinüri endikasyonu ile yapılan biyopsilerde en sık FSGS (%34) sonrasında IgAN (%18) ve MPGN (%15) saptandı.

Biyopsi yapılan hastalar primer glomerülonefritler, sekonder glomerülonefritler ve diğer majör histopatolojik gruba ayrıldı. Biyopsi sonuçlarına göre majör histolojik gruplara bakıldığında (Tablo 9) en sık renal hastalık %63 ile

primer glomerülonefritlerdir. Primer GN'leri %27,5 ile sekonder GN'ler takip etmekteydi. Primer glomerülonefritlerde erkek cinsiyet oranı %60,2 iken sekonder glomerülonefritlerde bu oran %60,6'ydı (Şekil 3).

Tablo 9. Histopatolojik tip

	Biyopsi Sayısı	Yüzde %
Primer GN	126	63,0
GN Sekonder	55	27,5
Diğer	19	9,5

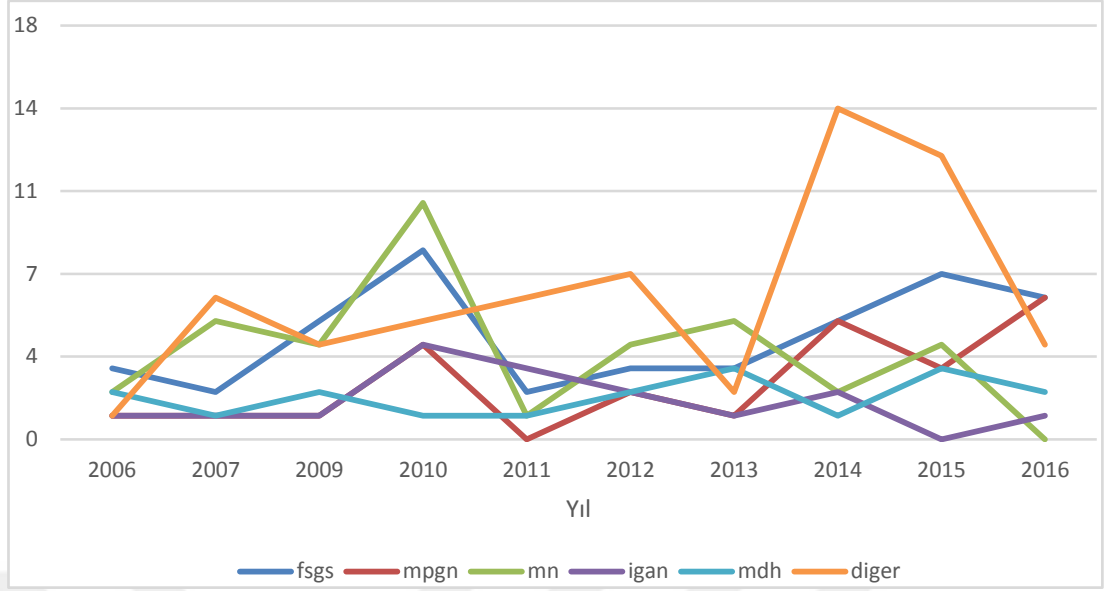


Şekil 3. Histopatolojik tip

Şekil 4 ve Tablo 10'da glomerülonefritlerin yıllara göre dağılımı görülmektedir. MN, FSGS 2010 yılında en sık görülürken, sekonder (diğer) glomerülonefritler 2014 yılında en sık görülmüştür. IgAN ise son yıllarda daha az tespit edilmektedir. On yıllık analiz sonuçlarının histopatolojik tanılara göre dağılımı Tablo 10'te özetlenmiştir

Tablo 10. Histopatolojik tanıların yıllara göre dağılımı

YIL	FSGS	MPGN	MN	IgAN	MDH	DİĞER
2006-2010	5 (%19,2)	2 (%7,7)	7 (%26,9)	2 (%7,7)	3 (%11,5)	7 (%26,9)
2010-2013	18 (%22,0)	7 (%8,5)	19 (%23,2)	10 (%12,2)	6 (%7,3)	22 (%26,8)
2013-2016	21 (%22,8)	15 (%16,3)	11 (%12,0)	4 (%4,3)	9 (%9,8)	32 (%34,8)



Şekil 4. Glomerülonefritlerin Yıllara Göre Dağılımı (vaka sayısı/yıl)

Histopatolojik tanıların Yaş, Cinsiyet, Komplikasyon ve GFH dağılımı istatistiksel olarak analiz edildi ve tablo 11’de özetlendi.

Yaş grupları arasında tanı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Kadınlarla erkekler arasında tanı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Komplikasyon görülenlerle görülmeyenler arasında tanı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yok ($p>0,05$).

GFH grupları arasında tanı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık var ($p=0,001$). Bu veri proliferatif glomerülonefritlerin (MPGN), beklenilen şekilde, GFH’de daha fazla azalmaya yol açmasına bağlıdır. MPGN dışlandığında tanı grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 11. Histopatolojik tanıların Yaş, Cinsiyet, Komplikasyon ve GFH dağılımı

		FSGS	MPGN	MN	IgAN	MDH	DiĞER
Yaş	18-40	24(%20,9)	15(%13,0)	15(%13,0)	14(%12,2)	9 (%7,8)	38(%33,0)
	41-60	19(%26,4)	8 (%11,1)	18(%25,0)	2 (%2,8)	6 (%8,3)	19(%26,4)
	61+	1 (%7,7)	1 (%7,7)	4 (%30,8)	0 (%)	3(%23,1)	4(%30,8)
Cinsiyet	Erkek	22(%21,4)	13(%12,6)	23(%22,3)	8 (%7,8)	13(%12,6)	24(%23,3)
	Kadın	22(%22,7)	11(%11,3)	14(%14,4)	8 (%8,2)	5 (%5,2)	37(%38,1)
Komplikasyon	Yok	42(%22,8)	21(%11,4)	36(%19,6)	18 (%7,6)	18 (%9,8)	53(%28,8)
	Var	2 (%12,5)	3 (%18,8)	1 (%6,3)	2 (%12,5)	0 (%)	8 (%50,0)
GFH	<30	6 (%16,7)	7 (%19,4)	2 (%5,6)	3 (%8,3)	0 (%)	18(%50,0)
	31-59	11(%29,7)	7 (%18,9)	2 (%5,4)	5 (%13,5)	2 (%5,4)	10(%27,0)
	60+	26(%20,8)	10 (%8,0)	33(%26,4)	8 (%6,4)	16(%12,8)	32(%25,6)

Laboratuvar bulgularının histopatolojik tanılarına göre dağılımı Tablo 12’de özetlenmiştir.

Histopatolojik tanı grupları arasında Total protein (T. protein), ve LDL bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Nefrotik sendromla seyreden FSGS, MN, MDH tanı gruplarında anlamlı olarak düşük total protein ve yüksek LDL değerleri saptanmıştır.

Tablo 12. Laboratuvar bulgularının histopatolojik tanılarına göre dağılımı

	FSGS	MPGN	MN	IgAN	MDH	DiĞER
T. PROTEİN	5,87±1,26	5,61±1,15	5,02±0,99	6,60±1,15	5,06±1,17	5,92±1,27
	5,85(3,3-8,9)	5,55(3,8-8,4)	4,7(3,0-7,7)	6,7(4,6-8,6)	4,90 (3,6-7,4)	5,90 (3,0-8,6)
ALBÜMİN	3,06±0,88	2,98±0,73	2,42±0,66	3,56±0,68	2,36±0,73	3,03±0,78
	3,15(1,5-4,9)	3,00(1,8-4,2)	2,4(1,1-4,2)	3,8(2,0-4,4)	2,25 (1,2-4,1)	2,90 (1,4-4,6)
LDL	172,3±80,8	170,29±87,23	216,2±77,8	137,31±58,3	244,7±97,7	139,0±65,1
	166,5(45-368)	163,0(41-462)	196,0 (75-418)	119,5 (60-312)	233,0 (88-401)	117,0 (42-352)
TG	214,3±127,3	189,4±98,64	268,7±156,1	156,8±99,1	220,2±83,1	171,2±81,0
	180,0	187,0	208,0	130,5	224,5	154,0
	(45-541)	(24-465)	(52-688)	(47-455)	(70-354)	(25-388)

Biyopsi komplikasyonları ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki değerlendirildi. Bu amaçla proteinüri, PTZ (INR), APTT, üre, kreatinin değerleriyle komplikasyon ilişkisi Tablo 13’te özetlenmiştir.

Komplikasyon görülenlerle görülmeyenler arasında proteinüri miktarı, PTZ (INR), üre, kreatinin düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 13. Laboratuvar bulgularının komplikasyon ile ilişkisi

	Komplikasyon		p
	Yok	Var	
Proteinüri	5502,3 ± 3746,9 4863 (50-17365)	4312,3 ± 2561,3 4150 (80-10791)	$p>0,05$
PTZ (INR)	12,04 ± 1,9 12,00 (9-23)	12,00 ± 0 1,93 12,00 (9-18)	$p>0,05$
Üre	53,93 ± 41,24 39,50 (3-263)	64,38 ± 39,65 41,00 (18-162)	$p>0,05$
Kreatinin	1,63 ± 1,98 1,00 (0,20-18,05)	2,31 ± 2,15 1,01 (0,6-7,00)	$p>0,05$

Yaş ve cinsiyet ile komplikasyon gelişmesi arasındaki ilişki tablo 14’te gösterilmiştir. Komplikasyon görülenlerle görülmeyenler arasında yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yok ($p>0,05$).

Tablo 14. Komplikasyon ile yaş ve cinsiyetin dağılımı

		Komplikasyon		p
		Yok	Var	
Yaş	18-40	108 (%93,9)	7 (%6,1)	$p>0,05$
	41-60	65 (%90,3)	7 (%9,7)	
	61+	11 (%84,6)	2 (%15,4)	
Cinsiyet	Erkek	96 (%93,2)	7 (%6,8)	$p>0,05$
	Kadın	88 (%90,7)	9 (%9,3)	

4. TARTIŞMA

Glomerülonefritler KBH ve son dönem böbrek yetmezliğinin, erken tanı ve etkin tedavi ile düzeltilebilen, sık nedenlerinden biridir. 2000 yılına kadar ülkemizde glomerülonefritler KBH'nın en sık nedeniyken günümüzde daha az sıklıkta karşımıza çıkmaktadır.

Glomerülonefritlerin kesin tanısı böbrek biyopsisi ile konulabilir bunun yanında perkütan böbrek biyopsisi; verilecek tedaviye bir kılavuz olması ya da var olan aktif veya kronik değişikliklerinin derecesini belirlemek amacı gibi çeşitli nedenlerle yapılabilir. Aktivite ve kronisitenin derecesi prognoz ve tedaviye yanıt olasılığının değerlendirilmesinde yardımcıdır.

Çalışmamız Fırat Üniversitesi Hastanesi Nefroloji kliniğinde 2006-2016 yılları arasında böbrek biyopsisi yapılmış olan ve dosya kayıtları Nefroloji BD.'da bulunan 200 hasta üzerinde yapılmıştır.

Yapmış olduğumuz bu çalışma ile bölgemizde perkütan böbrek biyopsisi endikasyonlarını, hangi yaş aralığında yapıldığını, cinsiyete göre dağılımını, patoloji sonuçlarında en sık hangi tanılara varıldığını, komplikasyon oranlarını, komplikasyonların laboratuvar bulguları, histopatolojik tanımlar ve demografik verilerle ilişkisini araştırıldı. Bu amaçla hasta dosyaları retrospektif olarak incelenerek, hastaların demografik verileri; yaş, cinsiyet ve özgeçmiş, laboratuvar bulguları; tam idrar tahlili, idrarda 24 saatlik protein ölçümü, hemogram, üre, kreatinin, GFH, albumin, total protein, AST, ALT, sodyum, potasyum, kalsiyum, klor, kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, PT, APTT, INR, biyopsi endikasyonları, histopatolojik tanımları, biyopsi sonrası komplikasyon gelişme durumu, kaydedildi.

Elde edilen veriler incelendiğinde; olguların 103'ü (%51,5) erkek, 97'si (%48,5) kadındı. Olguların biyopsi yapıldığı yıldaki yaşlarına göre en küçüğü 18, en büyüğü 75 yaşında olup genel yaş ortalaması $38,8 \pm 14,1$ yıl olarak saptandı. Kadın-erkek ortalama yaşları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,12$). Tüm olguların 115'i (%57,5) kırk yaşından küçük, 72 tanesi (%36) kırk ile elli dokuz yaş arasında, 13 tanesi de (%6,5) altmış yaşından büyüktü. Ortalama biyopsi yaşında yıllar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

En sık biyopsi yapılma yaş aralığı 115 biyopsi ile 18-40 yaş arası olurken, sonrasında en çok biyopsi yapılan yaş 41-60 yaş arası ve en düşük sayı 61 yaş

üstündekilerde 13 biyopsiydi. Bu Türkiye ve dünyadaki birçok çalışmaya yakın düzeydeydi (6,9,99-103). Sırbistan'da ortalama biyopsi yapılma yaşı 39, Çin ve Brezilya'da 35 olarak saptanmıştır (101-103). Çalışmamızda ortalama biyopsi yapılma yaşı 39 yaş saptandı. Ülkemizde yapılan büyük bir çalışmada, biyopsi yapılma yaşı yaklaşık 42 olarak saptanmıştır (99). Çalışmamızda da Türkiye ve Dünya ortalamasına yakın bulgular elde edilmiştir. Yılmaz T. Ve arkadaşlarının Aydın ili ve çevresinde yapmış olduğu bir çalışmada hastaların biyopsi yapıldığı yıldaki ortalama yaşı $50,8 \pm 16,1$ yıl saptanmıştır (100). Bu veri Türkiye ortalamasının çok üzerinde görünmektedir. Merkezler arasındaki bu farklılığın coğrafi bölgeler arasındaki kronik hastalıkların yaş dağılımındaki farklılık veya merkezin, biyopsi endikasyonları konusunda, yaklaşım farkından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Dünya genelinde yapılan çalışmalara göre böbrek biyopsisi sonuçlarında en sık karşılaşılan patoloji primer glomerülonefritlerdir (5). Türkiye'de yapılan çalışmalar dünyadaki çalışmalara göre farklı sonuçlar elde edilse de genel olarak en sık rastlanan patoloji primer glomerülonefritlerdir (6). Çalışmamızda da en sık renal hastalık %63 ile primer glomerülonefritler saptandı. Primer GN'leri %27,5 ile sekonder GN'ler takip etmekteydi. Primer glomerülonefritlerde erkek cinsiyet oranı %60,2 iken sekonder glomerülonefritlerde bu oran %60,6'ydı. Ülkemizde yapılan benzer bir çalışmada en sık karşılaşılan patolojik tanılar primer ve sekonder glomerülonefrit olarak saptanmış olup primer glomerülonefritlerden MN, FSGS, IgAN; ikincil glomerüler hastalıklardan amiloidozis, lupus nefriti ve diyabetik nefropati en sık nedenler olarak saptanmıştır (99). Çalışmamızda ise primer glomerülonefritler içinde en sık FSGS, sonrasında sırasıyla MN, MPGN, MDH, IgAN saptanmıştır. Sekonder glomerülonefritlerde ise sırasıyla amiloidozis, lupus nefriti ve diyabetik nefropati saptandı. Sekonder nedenlerde sıklık diğer çalışmalarla benzer iken primer nedenler içinde farklılığın nedeni; merkezimizin IgAN klinik ön tanısıyla takipli hastalara immünsüpresif tedavi endikasyonu olmadığına biyopsi önermemesi olabilir.

Çalışmamızda %22 görülme oranı ile FSGS en sık primer GN olarak saptandı. Arabistan'da böbrek biyopsilerinin incelendiği tek merkezli bir çalışmada en sık gözlenen histopatolojik tanı FSGS'dir (104). Amerika'da yapılan iki çalışmada ise zamanla MN tanısında azalmaya karşın, FSGS sıklığında artış tespit

edilmiştir (84, 105). Brazilya’da yapılmış çalışmada FSGS, nefrotik sendromlu hastalarda en sık rastlanan tanıdır ve son yıllarda subnefrotik proteinüride de sıklığı artmaktadır (106). İspanya ve Fransa’da da FSGS insidansında artma vardır (107). Bu değişim genetik, sosyoekonomik veya çevresel nedenlerle ya da obesiteyle ilişkili olabilir (16). Amerika’da tüm ırklarda FSGS sıklığının artması, genetik dışındaki faktörlerin bundan sorumlu olduğunu destekler (84).

Çeşitli çalışmalarla böbrek biyopsi endikasyonlarının sıklığı ve klinikopatolojik uyum araştırılmıştır. Kliniğimizde en sık biyopsi endikasyonunun nefrotik sendrom (% 57,5) olduğu görüldü. Nefrotik sendromu sırasıyla non-nefrotik proteinüri (%16), akut böbrek yetmezliği (%12,5), sistemik hastalığın böbrek tutulumu (%12,5), hematüri (%2,5), nefritik sendrom (%1,5) takip etmektedir. Ülkemizde yapılan benzer bir çalışmada en sık renal biyopsi endikasyonu %44,4 ile nefrotik sendrom olarak saptanmıştır. Erişkin ve yaşlı hastalar arasında biyopsi endikasyonlarının sıklığı açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Kadın ve erkek hastalar arasında biyopsi endikasyonları açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Her iki cinste de böbrek biyopsisi yapılmasını gerektiren en sık klinik durum nefrotik sendrom, ikinci sıklıkta non-nefrotik proteinüriydi.

Glomerülonefritlerin histolojik tipleri coğrafi yerleşim, yaş ve etnik grup gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir (7, 8). Ülkemizin değişik bölgelerinde yapılan çalışmalarda da farklı sonuçlar elde edilmiştir (9,10). Çalışmamızda 18-40 yaş, 40-60 yaş ve 60 yaş üstü olacak şekilde; üç farklı yaş grubu ile histopatolojik tanımlar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu veri ülkemizde ve dünyada yapılan çalışmalarla uyumludur (9, 99, 101, 103). İspanya’da 1994-1999 yılları arasında çocuk, yetişkin ve yaşlı hastaların dahil edildiği 7016 biyopsinin incelendiği çalışmada, her yaş grubunda en sık biyopsi endikasyonu NS’dir. İkinci sıklıkta erişkinlerde non-nefrotik proteinüri ve hematüri, yaşlılarda ise ABY nedeniyle biyopsi yapılmıştır. En az görülen biyopsi endikasyonu ise makroskopik hematüridir. Sonuçlar çalışmamız ile uyumludur (108).

Çalışmamızda böbrek biyopsisi yapılan hastaların %6,5’i 60 yaşından büyüktü. Bu hastalarda en sık biyopsi endikasyonu nefrotik sendromdu. Sık görülen diğer endikasyonlar ABY ve non-nefrotik proteinüriydi. Bulgular diğer yaş gruplarıyla, ABY dışında, benzerdi. Kingswood ve ark. ile Shin ve ark.’nın böbrek

biyopsisi yapılan yaşlı hastalarla ilgili çalışmalarında da benzer sonuçlar bildirilmiştir (109, 110). İspanya’da böbrek biyopsisi yapılan 65 yaşından büyük 210 hastanın incelendiği çalışmada ise, en sık biyopsi endikasyonunun ABY olduğu, NS’nin ikinci sıklıkta görüldüğü tespit edilmiştir (111).

Çalışmamızda biyopsi komplikasyonları ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki değerlendirildi ve anlamlı farklılık saptanmadı. Komplikasyon görülenlerle görülmeyenler arasında yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Biyopsi sonrası transfüzyon gerektirecek masif kanama ve başka major komplikasyon gelişmediği tespit edilmiştir. Biyopsi sonrası organ kaybı olmamıştır. Bu da ultrason eşliğinde yapılan renal biyopside komplikasyon oranının az olduğunu göstermektedir. Komplikasyon yönünden bulgularımız literatürde yapılmış çok sayıda çalışma ile uyumludur. Hastaların hiçbirinde biyopsi ile ilişkili enfeksiyon, ölüm gözlenmedi. Major ve minör komplikasyon oranı daha önceden bildirilen çalışmalar ile karşılaştırıldığında daha düşük tespit edildi (15, 19, 54, 112). Biyopsi öncesi renal yetersizlik oranı ile biyopsiye bağlı kanama komplikasyonu arasında korelasyon bildirilmiştir (15, 113). Ancak çalışmamızda komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında böbrek fonksiyonları açısından anlamlı fark saptanmadı. Elli yıl içinde yapılmış 9595 biyopsinin komplikasyon açısından değerlendirildiği bir çalışmada cerrahi veya radyolojik girişim ihtiyacı %0,3, biyopsiye bağlı ölüm ise %0,1’den az olduğu görülmüştür (104).

Çalışmamızda çeşitli endikasyonlarla böbrek biyopsisi yapılan 200 hastanın %6,5’inde spesifik tanıya ulaşılammıştır. Bunun nedenleri; olguların tamamına immunfloresan incelemenin uygulanmaması, hiçbir olguda elektron mikroskopunun kullanılmaması gibi teknik yetersizlikler ile bazı olgularda biyopsi örneğindeki glomerül sayısının yetersiz olmasıdır.

Sonuç olarak; FÜH Nefroloji Bilim Dalı’nda son 10 yıl içinde yapılan böbrek biyopsilerini retrospektif olarak incelediğimiz çalışmanın sonuçları, literatürde uzun süreli, çok merkezli ve geniş biyopsi serilerini içeren çalışmalar ile uyumludur. Elde ettiğimiz bulgular böbrek biyopsi endikasyonu konulan olguların demografik ve klinik özellikleri dikkate alınarak, ülkemiz şartlarında bu hastalar hakkında ileriye dönük fikir yürütmemize katkıda bulunacaktır. Böbrek biyopsisi,

primer ve sekonder glomerüler ve tubüler böbrek hastalıklarının tanılarının konulması, yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesi, prognozlarının belirlenmesi ve dökümente edilebilmesi için halen elimizdeki en önemli tanı araçlarından birini oluşturmaktadır.



5. KAYNAKLAR

1. Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N. Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon. İstanbul: Türk Nefroloji Derneği Yayınları, 2012.
2. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K. Türkiye’ de Nefroloji- Diyaliz ve Transplantasyon. İstanbul: Türk Nefroloji Derneği Yayınları, 2006.
3. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Nefroloji El Kitabı. 4. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2007.
4. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K. Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon. İstanbul: Türk Nefroloji Derneği Yayınları, 2000.
5. Fuiano G, Mazza G, Comi N, Caglioti A, De Nicola L, Iodice C, et al. Current indications for renal biopsy: a questionnaire-based survey. Am J Kidney Dis 2000; 35: 448-457.
6. Altıparmak MR, Pamuk GE, Pamuk ÖN. Primer glomerülonefritli olgularımızın özellikleri. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2001; 10: 249-253.
7. Iseki K, Miyasato F, Uehara H, Tokuyama K, Toma S, Nishime K, et al. Outcome study of renal biopsy patients in Okinawa, Japan. Kidney Int 2004; 66: 914-917.
8. Briganti EM, Dowling J, Finlay M. The incidence of biopsy-proven glomerulonephritis in Australia. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 1364-1367.
9. Ecder SA, Kılıçaslan I, Ecder T. Beş yüz on üç böbrek biyopsisinin klinikopatolojik açıdan değerlendirilmesi. İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi 2005; 68: 43-45.
10. Hayriye S, Reha E, Cevat T. Van ilindeki Glomerülonefritlerin Epidemiyolojisi: Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2005; 14: 23–25.
11. Iversen P, Brun C. Aspiration biopsy of the kidney. 1951. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 1778-1787.
12. Alwall N. Aspiration biopsy of the kidney, including i.a. a report of a case of amyloidosis diagnosed through aspiration biopsy of the kidney in 1944 and investigated at an autopsy in 1950. Acta Med Scand 1952; 143: 430-435.

13. Kark RM, Muehrcke RC. Biopsy of kidney in prone position. *Lancet* 1954; 266: 1047-1049.
14. Lindheimer MD, Davison JM. Renal biopsy during pregnancy: 'to be or not to be?'. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 932-935.
15. Burstein DM, Korbet SM, Schwartz MM. The use of the automatic core biopsy system in percutaneous renal biopsies: A comparative study. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 545-552.
16. Richard JJ, John F, Jürgen F. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Fifth edition 2015: 71-190.
17. Visconti L, Cernaro V, Ricciardi CA et al. Renal biopsy: Still a landmark for the nephrologist *World J Nephrol*. 2016 Jul 6; 5(4): 321-327.
18. McGregor DO, Lynn KL, Bailey RR, Robson RA, Gardner J Clinical audit of the use of renal biopsy in the management of isolated microscopic hematuria. *Clin Nephrol* 1998; 49: 345-359.
19. Korbet SM. Percutaneous renal biopsy. *Semin Nephrol* 2002; 22:254-267.
20. Madaio MP. Renal biopsy. *Kidney Int* 1990; 38: 529-532.
21. Nass K, O'Neill WC. Bedside renal biopsy: ultrasound guidance by the nephrologist. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 955-958.
22. Cohen AH, Nast CC, Adler SG, Kopple JD. Clinical utility of kidney biopsies in the diagnosis and management of renal disease. *Am J Nephrol* 1989; 9: 309-312.
23. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 556-558.
24. Fioretto P, Steffes MW, Brown DM, Mauer SM. An overview of renal pathology in insulin-dependent diabetes mellitus in relationship to altered glomerular hemodynamics. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 549-558.

25. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 241-247.
26. Ponticelli C, Moroni G. Renal biopsy in lupus nephritis-what for, when and how often? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2452-2455.
27. Bajaj S, Albert L, Gladman DD, Urowitz MB, Hallett DC, Ritchie S. Serial renal biopsy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000; 27: 2822-2824.
28. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF, Cohen AH, Colvin RB, et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1993; 44: 411-414.
29. Poduval RD, Kadambi PV, Josephson MA, Cohn RA, Harland RC, Javaid B, et al. Implications of immunohistochemical detection of C4d along peritubular capillaries in late acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2005; 79: 228-230.
30. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55:713-723.
31. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 368: 2402- 2404.
32. Kropp KA, Shapiro RS, Jhunjhunwala JS: Role of renal biopsy in end stage renal failure. *Urology* 1978; 12: 631-634.
33. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, Busch J, Stokes B, Markowitz G, et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 445-445.
34. Bonilla-Felix M, Parra C, Dajani T, Ferris M, Swinford RD, Portman RJ, Verani R. Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 1999; 55: 1885-1890.
35. Kitterer D, Gürzing K, Segerer S, Alscher MD, Amann K, Braun N, Latus J. Diagnostic impact of percutaneous renal biopsy. *Clin Nephrol* 2015; 84: 311-315.

36. Simard-Meilleur MC, Troyanov S, Roy L, Dalai E, Brachemi S. Risk factors and timing of native kidney biopsy complications. *Nephron Extra* 2014; 4: 42-43.
37. Augusto JF, Lassalle V, Fillatre P, Perrotin D, Meziani F, Schenck-Dhif M, et al. Safety and diagnostic yield of renal biopsy in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1826-1835.
38. Peterson P, Hayes TE, Arkin CF, Bovill EG, Fairweather RB, Rock WA, et al. The preoperative bleeding time test lacks clinical benefit: College of American Pathologists' and American Society of Clinical Pathologists' position article. *Arch Surg* 1998; 133:134-138.
39. Lin WC, Yang Y, Wen YK, Chang CC. Outpatient versus inpatient renal biopsy: a retrospective study. *Clin Nephrol* 2006; 66: 17-21.
40. Hogan JJ, Mocanu M, Berns JS. The Native Kidney Biopsy: Update and Evidence for Best Practice. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 354-362.
41. Wiseman DA, Hawkins R, Numerow LM, Taub KJ. Percutaneous renal biopsy utilizing real time, ultrasonic guidance and a semiautomated biopsy device. *Kidney Int* 1990; 38: 347-352.
42. Maya ID, Maddela P, Barker J, Allon M. Percutaneous renal biopsy: comparison of blind and real-time ultrasound-guided technique. *Semin Dial* 2007; 20: 355-356.
43. Appel GB. Renal biopsy: How effective, what technique, and how safe. *J Nephrol* 1993; 6: 4-8.
44. Nicholson ML, Wheatley TJ, Doughman TM, White SA, Morgan JD, Veitch PS, Furness PN. A prospective randomized trial of three different sizes of core-cutting needle for renal transplant biopsy. *Kidney Int* 2000; 58: 390-391.
45. Thompson BC, Kingdon E, Johnston M, Tibballs J, Watkinson A, Jarmulowicz M, Transjugular kidney biopsy. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 651-656.
46. Madaio MP. Renal biopsy. *Kidney Int* 1990; 38: 529-534.
47. Corapi KM, Chen JL, Balk EM, Gordon CE. Bleeding complications of native kidney biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 62-65.

48. Katopodis KP, Katsios CG, Koliouisi EL, Nastos DS, Siamopoulos KC. Life-threatening hemorrhage from abdominal aorta following a percutaneous renal biopsy. *Clin Nephrol* 2006; 65: 446-447.
49. Murakami T, Takeda S, Kanazawa H, Ugajin A, Kijima S, Nakamura H, et al. Subclinical growth of an arteriovenous fistula associated with renal biopsy: a case report. *BMC Nephrol* 2016;17: 81-85.
50. Whitworth PW, Dyer RB. The "Page kidney" *Abdom Radiol (NY)*. 2017; 9: 1-3
51. Whittier WL, Korbet SM. Timing of complications in percutaneous renal biopsy. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:142-143.
52. Topham PS, Harper SJ, Furness PN. Glomerular disease as a cause of isolated microscopic haematuria. *QJM* 1994 ; 87 : 329-335.
53. Hanko JB, Mullan RN, O'Rourke DM, McNamee PT, Maxwell AP, Courtney AE, et al. The changing pattern of adult primary glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3050-3054.
54. Jennette JC, Falk RJ. Adult minimal change glomerulopathy with acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 432-437.
55. Praga M, Hernández E, Morales E, Campos AP, Valero MA, Martínez MA, León M. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1790-1798.
56. Kasiske BL, Crosson JT. Renal disease in patients with massive obesity. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1105-1109.
57. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995; 32: 45-46.
58. Uda H, Yokota A, Kobayashi K, Miyake T, Fushimi H, Maeda A, Saiki O. Two distinct clinical courses of renal involvement in rheumatoid patients with AA amyloidosis. *J Rheumatol* 2006; 33:1482-1485.
59. Kashtan CE. Alport syndrome. An inherited disorder of renal, ocular, and cochlear basement membranes. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 338-340.

60. Burstein DM, Korbet SM, Schwartz MM. Membranous glomerulonephritis and malignancy. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 5-7.
61. Hill PA, Goodman DG, Snyder RD. Nephrotic syndrome associated with carcinoma of the breast. *Clin Nephrol* 2003; 60: 437-441.
62. Pras M, Franklin EC, Shibolet S, Frangione B. Amyloidosis associated with renal cell carcinoma of the AA type. *Am J Med* 1982; 73: 426-430.
63. 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. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 84-86.
64. Humphreys MH. Mechanisms and management of nephrotic edema. *Kidney Int* 1994; 45: 266-269.
65. Howard AD, Moore J, Gouge SF, Lockard JW, Melton KD, Paulson WD, Tietjen DP. Routine serologic tests in the differential diagnosis of the adult nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 24-25.
66. Hebert LA, Cosio FG, Neff JC. Diagnostic significance of hypocomplementemia. *Kidney Int* 1991; 39: 811-815.
67. Nowrousian MR, Brandhorst D, Sammet C, Kellert M, Daniels R, Schuett P, et al. Serum free light chain analysis and urine immunofixation electrophoresis in patients with multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 8706-8709.
68. Moghazi S, Jones E, Schroeppe J, Arya K, McClellan W, Hennigar RA, O'Neill WC. Correlation of renal histopathology with sonographic findings. *Kidney Int* 2005; 67: 1515-1525.
69. Tuttle KR, Bruton JL, Perusek MC, Lancaster JL, Kopp DT, DeFronzo RA. Effect of strict glycemic control on renal hemodynamic response to amino acids and renal enlargement in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991; 324:1626-1627.
70. Gardenswartz MH, Lerner CW, Seligson GR, Zabetakis PM, Rotterdam H, Tapper ML, et al. Renal disease in patients with AIDS: a clinicopathologic study. *Clin Nephrol* 1984; 21:197-198.

71. Haas M, Eustace JA. Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: a study of 126 cases. *Kidney Int* 2004; 65: 2145-2152.
72. Mariani AJ, Mariani MC, Macchioni C, Stams UK, Hariharan A, Moriera A. The significance of adult hematuria: 1,000 hematuria evaluations including a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. *J Urol* 1989; 141: 350-358.
73. Köhler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia-a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int* 1991; 40: 115-120.
74. Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy-part II: patient evaluation, cytology, voided markers, imaging, cystoscopy, nephrology evaluation, and follow-up. *Urology* 2001; 57: 604-610.
75. Grossfeld GD, Wolf JS, Litwan MS. Asymptomatic microscopic hematuria in adults: summary of the AUA best practice policy recommendations. *Am Fam Physician* 2001; 63: 1145-1149.
76. Hall CL, Bradley R, Kerr A, Attoti R, Peat D. Clinical value of renal biopsy in patients with asymptomatic microscopic hematuria with and without low-grade proteinuria. *Clin Nephrol* 2004; 62: 267-272.
77. Szeto CC, Lai FM, To KF, Wong TY, Chow KM, Choi PC. The natural history of immunoglobulin a nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *Am J Med* 2001; 110: 434-437.
78. Smith ER, Cai MM, McMahon LP, Wright DA, Holt SG. The value of simultaneous measurements of urinary albumin and total protein in proteinuric patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1534-1537.
79. Cohen RA, Brown RS. Clinical practice. Microscopic hematuria. *N Engl J Med* 2003; 348: 2330-2333.
80. Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2002; 347: 738-741.
81. Nissenson AR, Baraff LJ, Fine RN, Knutson DW. Poststreptococcal acute glomerulonephritis: fact and controversy. *Ann Intern Med* 1979; 91: 76-77.

82. Rodgers M, Nixon J, Hempel S. Diagnostic tests and algorithms used in the investigation of haematuria: systematic reviews and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006; 10: 3-5.
83. Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R, Spanish Registry of Glomerulonephritis. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* 2004; 66: 898-892.
84. Braden GL, Mulhern JG, O'Shea MH. Changing incidence of glomerular diseases in adults. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 878-880.
85. Heaf J. The Danish Renal Biopsy Register. *Kidney Int* 2004; 66: 895-897.
86. Moshage HJ, Janssen JA, Franssen JH. Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *J Clin Invest* 1987; 79: 1635-1637.
87. Schwartz RA, Charles EV. Muehrcke's lines of the fingernails." *Archives of internal medicine* 1979; 139: 242-242.
88. Crew RJ, Radhakrishnan J, Appel G. Complications of the nephrotic syndrome and their treatment. *Clin Nephrol* 2004; 62: 245-259.
89. Couser WG. Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. *Am J Kidney Dis* 1988; 11: 449-453.
90. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 5-9.
91. Sarasin FP, Schifferli JA: Prophylactic oral anticoagulation in nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 1994; 45: 578-585.
92. Klahr S, Levey AS, Beck GJ. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease: Modification of diet in renal disease study group. *N Engl J Med* 1994; 330: 877-884.
93. KDIGO: Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Kidney Int* 2013; 3: 141-150.

94. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
95. Jafar TH, Schmid CH, Landa M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease: A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87.
96. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006; 116: 288-296.
97. Maroni BJ, Staffeld C, Young VR. Mechanisms permitting nephrotic patients to achieve nitrogen equilibrium with a protein-restricted diet. *J Clin Invest* 1997; 99: 2479-2487.
98. Ogi M, Yokoyama H, Tomosugi N. Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 427-436.
99. Dede F, Akoğlu H, Doğru F. Böbrek Biyopsilerinin Klinikopatolojik Değerlendirmesi: Tek Merkez Deneyimi. *Türk Neph Dial Transpl* 2012; 21: 167-172.
100. Yılmaz T. 2008–2012 Yılları arasında böbrek biyopsisi yapılan olgularımızın retrospektif değerlendirilmesi. *Tıpta Uzmanlık Tezi Aydın: Adnan Menderes Ün. İç Hast AD*, 2013.
101. Zhou F, Shen H, Chen M. The renal histopathological spectrum of patients with nephrotic syndrome: an analysis of 1523 patients in a single Chinese centre. *Nephrol Dial Transpl* 2011; 26: 3993–3997.
102. Okpechi I, Swanepoel C, Duffield M. Patterns of renal disease in Cape Town South Africa: a 10-year review of a single-centre renal biopsy database. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1853–1861.
103. Radomir N, Pavlovic S, Stojkovic D. Renal biopsy registry from a single centre in Serbia: 20 years of experience. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 877–885.
104. Mitwalli AH, Al Wakeel JS, Al Mohaya SS. Pattern of glomerular disease in Saudi Arabia. *Am J Kidney Dis* 1996; 27:797-802.

105. Haas M, Meehan SM, Karrison TG. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 621-631.
106. Bahiense-Oliveira M, Saldanha LB, Mota EL. Primary glomerular diseases in Brazil (1979-1999): is the frequency of focal and segmental glomerulosclerosis increasing? *Clin Nephrol* 2004; 61: 90-97.
107. Simon P, Ramee MP, Autuly V. Epidemiology of primary glomerular diseases in a French region. Variations according to period and age. *Kidney Int* 1994; 46:1192-1198.
108. Rivera F, Lopez-Gomez JM, Perez-Garcia R representing the Spanish Registry of Glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1594-1602.
109. Kingswood JC, Banks RA, Tribe CR. Renal biopsy in the elderly: clinicopathological correlations in 143 patients. *Clin Nephrol* 1984; 22: 183-187.
110. Shin JH, Pvo HJ, Kwon YJ. Renal biopsy in elderly patients: clinicopathological correlations in 117 Korean patients. *Clin Nephrol* 2001; 56: 19-26.
111. Abrass CK. Renal Biopsy in the Elderly. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 544-546.
112. Tang S, Li H.C.J, Lui SL. Free hand, ultrasound-guided percutaneous renal biopsy: experience from a single operator. *European Journal of Radiology* 2002; 41: 65-69.
113. Winkelmayr WC, Levin R, Avorn J. Chronic kidney disease as a risk factor for bleeding complications after coronary artery bypass surgery. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 84-89.

6. ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Elâzığ' da tamamladım. 2012 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2012-2013 yılları arası Elâzığ Karakoçan Devlet Hastanesi'nde pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2013 yılında İstanbul Dr. Lütfi Kırdar Eğitim Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalıştım.2013 yılı ağustos ayından itibaren Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım, halen devam etmekteyim.

