



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR TIP FAKÜLTESİ BOZYAKA SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ERİŞKİN NEFROTİK SENDROMLU OLGULARDA
STERİL PİYÜRİ’NİN VE HİPERÜRİSEMİ’NİN
BÖBREK SONLANIMLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Mustafa Ubay

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR/2022



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR TIP FAKÜLTESİ BOZYAKA SAğLIK UYGULAMA VE
ARAşTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ERİşKİN NEFROTİK SENDROMLU OLGULARDA
STERİL PİYÜRİ’NİN VE HİPERÜRİSEMİ’NİN BÖBREK
SONLANIMLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Mustafa UBAY

TEZ DANIşMANI

Prof. Dr. Erhan TATAR

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2022

TEŞEKKÜR

Öncelikle tezimin her aşamasında yanımda olan, planlanması, düzenlenmesi ve yazılmasında yardımlarını ve desteğini hep hissettiren, bizlerin iyi bir doktor ve iyi bir insan olarak yetişmesinde emeği olan tez danışmanım Prof. Dr. Erhan Tatar' a çok teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince bizlere hem insani hem de eğitim anlamında çok emeği geçmiş olan ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Oktay Bilgir' e, kliniğe geldiğim günden son günlerimize kadar bizlere kliniği sevdiren, aile ortamı gibi görmemizi sağlayan Prof. Dr. Arif Yüksel' e, akademik bakış açısı almamız için bizlere destek olan, emek harcayan Doç. Dr. Çiğdem Özkan'a, gerek bir abi gerek de bir hoca olarak hep yanımda olan Doç. Dr. İsmail Demir' e, birlikte çalışmaktan mutlu olduğum desteğini hiçbir zaman esirgemeyen abilerim Uz. Dr. Ayhan Kılıç ve Uz. Dr. Metin Akıncılar'a ve diğer uzmanlarımıza çok teşekkür ederim.

4 yıllık asistanlık hayatımda iyi günde kötü günde yanımda olan çok sevdiğim eşkıdemlerim Dr Merve Öz ve Dr Abdullah Seçmen'e, asistanlık sürecimin güzel geçmesine katkıları olan Anıl, Öykü, Ümit ve Okan' a, beraber çalıştığım diğer iç hastalıkları asistanı arkadaşlarıma,

İnsan sağlığı için çalışmanın bir ekip işi olduğunu gösteren ve desteklerini her zaman hissettiğim hemşire ve personel arkadaşlara çok teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde maddi manevi emeği olan her koşulda yanımda olan canım aileme, tez yazım sürecinde ve hayatımın her anında yanımda olan müstakbel eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr Mustafa UBAY İzmir 2022

İÇİNDEKİLER

TABLolar, GRAFİKLER.....	V
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET.....	VIII
ÖZET(ABSTRACT).....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.1.Nefrotik Sendrom.....	3
2.1.1.Tanım, insidans.....	3
2.1.2.Patofizyoloji-patogenez, Tanı	4
2.1.3 Primer Nefrotik Sendrom Nedenleri.....	8
2.1.3.1.Membranöz Nefropati (MN)	8
2.1.3.2.Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS).....	13
2.1.3.3.Minimal Değişiklik Hastalığı (MDH).....	16
2.1.3.4.Membranoproliferatif Glomerülonefrit(MPGN).....	19
2.1.3.5.IgA Nefropatisi(IgAN).....	23
2.1.4.Sekonder Nefrotik Sendrom Nedenleri.....	27
2.1.4.1.Diyabetik Nefropati.....	27
2.1.4.2.Renal Amiloidoz.....	33
2.1.4.3.SLE Nefriti.....	36
2.2.PİYÜRİ.....	40
2.3.HİPERÜRİSEMİ.....	41
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	44
3.1.ETİK KURUL ONAYI.....	44
4.İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	45
5.BULGULAR.....	45
6.TARTIŞMA	55
7.SONUÇ.....	58
8.KAYNAKLAR.....	59

TABLÖLAR

Tablo 2.1. Nefrotik Sendrom Nedenleri.....	6
Tablo 2.2. Diyabetik böbrek hastalığı için risk faktörleri.....	28
Tablo 2.3. Diyabetik böbrek hastalığı sınıflandırması.....	30
Tablo 2.4. Kronik böbrek hastalığında Diyabet regülasyon hedefleri.....	32
Tablo 2.5. Lupus nefritinde aktivite-kronisite göstergeleri.....	37
Tablo 2.6. ISN ve RPS Lupus Nefriti sınıflandırılması.....	38
Tablo 5.1. Tüm Hastaların tanı parametreleri.....	47
Tablo 5.2. Tüm Hastaların kontrol parametreleri.....	49
Tablo 5.3. Primer nefrotik sendromda klinik parametreler.....	52
Tablo 5.4. Sekonder nefrotik sendromda klinik parametreler.....	54

GRAFİKLER

Grafik 5.1. Primer Sekonder NS dağılımı.....	46
Grafik 5.2. Primer NS etiyoloji dağılımı.....	47
Grafik 5.3. Primer nefrotik sendromda tedaviye yanıt dağılımı.....	48
Grafik 5.4. Sekonder NS etiyoloji dağılımı.....	48
Grafik 5.5. Sekonder nefrotik sendromda tedaviye yanıt dağılımı.....	49
Grafik 5.6. Primer nefrotik sendromda tedavi yanıt ve tanı kreatinin ilişkisi.....	53
Grafik 5.7. Sekonder nefrotik sendromda tedavi yanıt ve yaş ilişkisi.....	55

KISALTMALAR

NS: Nefrotik Sendrom

GN: GlomerüloNefrit

MN: Membranöz Nefropati

FSGS: Fokal SegmentalGlomerüloSkleroz

MDH: Minimal Değişim Hastalığı (Minimal ChangeDisease: MCD)

GBM: Glomerüler Bazal Membran

MPGN: MembranoProliferatifGlomerülo Nefrit

RPGN: Rapidly Progresif Glomerülo Nefrit

IgAN: Immün globülin A Nefropatisi

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

RA: Romatoid Artrit

AIDS: Erişkin immün yetmezlik sendromu

HPF: High-PowerField

PLA2R: Fosfolipaz A2 reseptörü

RAAS: Renin anjiotensin aldosterone sistemi

THSD7A: 7 A içeren trombospondin tip 1 domain

ACEi: Anjiotensin Converting enzim inhibitörü

ARB: Anjiotensin reseptör blokörü

TND: Türk Nefroloji derneğinin

MAK: Membran atak kompleksi

KİAB: Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi

iPKO: İdrar protein kreatin oranı

NELL-1: Neuralepidermalgrowth like-1

CEA: Karsinoembriyogenik antijen

PSA: Prostat spesifik antijen

TMA: Trombotik mikro anjiopatiler

MMF: Mikofenolatmofetil

CFHR5: Kompleman faktör ilişkili protein 5

ABH/ABY: Akut böbrek hastalığı/yetmezliği

KBY/KBH: Kronik böbrek yetmezliği/hastalığı

GFR/GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

IgAN: İmmünglobülin A nefropatisi

pIgA: polimerik IgA

sIgA: sekretuar IgA

MALT: Mukoza ilişkili lenfoid doku

APSGN: Akut post streptokok glomerülonefrit

TRF-Budesonide: Hedefe yönelik oral Budesonid

DM: Diyabetes mellitus

DBH: Diyabetik böbrek hastalığı

SAA: Serum amiloid A

SLE: Sistemik lupus eritematozus

GK: Glukokortikoid

CYC: siklofosfamid

AZA: Azatiopürin

HCQ: Hidroksiklorokin

İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

SDBH/SDBY: Son dönem böbrek Hastalığı/Yetmezliği

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Böbrek hastalıklarında steril piyüri oldukça sık görülmektedir. Sıklıkla böbrek tübüler hastalıklarına eşlik etmektedir. Bununla birlikte steril piyürinin erişkin yaş grubu nefrotik sendromunda sıklığı bilinmemektedir. Bu durumun olgularda böbrek sonlanımlarıyla ilişkisi de bilinmemektedir. Hiperürisemi gerek genel popülasyonda gerekse böbrek hastalıklarında kötü kardiyovasküler ve böbrek sonlanmasıyla ilişkilendirilmektedir. Nefrotik sendromda hiperüriseminin etkisi ise tam olarak bilinmemektedir. Literatürde bu konuda yeterli çalışma yoktur. Bu çalışmada, erişkin nefrotik sendromlu olgularda, tanı anındaki steril piyüri ve hiperüriseminin sıklığını tespit etmek ve aynı zamanda böbrek sonlanımına etkisinin olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışma S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği'ne 2010-2021 yılları arasında başvuran ve böbrek biyopsisi yapılan olgular değerlendirmeye alındı. HBYS'den ve hasta dosyalarından, hastaların demografik verileri, laboratuvar sonuçları, tedavi protokolleri ve tedaviye yanıt bilgileri toplandı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri 18 yaş üstü olmak, nefrotik sendromu olması ve tanısal anlamda böbrek biyopsisi yapılmış olması olarak belirlendi. Hastalar primer nefrotik sendrom ve sekonder nefrotik sendrom olmak üzere iki gruba ayrıldı. Primer nefrotik sendromlu olgular tedaviye yanıt kriteri olarak KDİGO kılavuzuna göre değerlendirildi. Sekonder olgular ise yine KDİGO kılavuzuna göre kronik böbrek yetmezliğinde progresif seyreden ve seyretmeyen olarak iki gruba ayrıldı. Olguların aynı zamanda; serum ürik asit düzeyinin kadınlar için 6,0 mg/dl, erkekler için ise 7,0 mg/dl'nin üzerinde olması hiperürisemi olarak kabul edildi. Elde edilen veriler uygun istatistik yöntem ile değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirme ve veri yorumlanması için SPSS versiyon 26.0 kullanıldı.

BULGULAR: Çalışmamıza, N=106 hasta dahil edildi. Hastaların %59,4'ü (n=63) erkek, %40,6'sı (n=43) ise kadınlardan oluşmaktadır. Hastaların yaş ortalaması 49,4±15,5 (18-87) yıldır. Olguların, %72,6 (n=77)'sı primer nefrotik sendromken %27,4'ü (n=29) ise sekonder nefrotik sendromludur. Olguların 32 (%30,2)' sinde steril piyüri saptandı. Steril piyüri oranı primer nefrotik sendromda %32,5 (n=25), sekonder nefrotik sendromda ise %24,1 (n=7)' di (p=0,27). Steril piyüri kadınlarda

(n=23) erkeklere (n=9) göre anlamlı fazlaydı (%71,9 vs %28,1; $p<0.0001$). Olguların 54 (%51) 'ünde ise hiperürisemi tespit edildi. Hiperürisemik olgularda kadınlarla (n=26) erkekler (n=28) arasında anlamlı fark bulunmadı (%48,1 vs %51,9; $p=0.079$). Ortalama ürik asit düzeyi $6,80\pm1,77$ (1,44-10,60) mg/dl'di. Primer nefrotik sendromda hiperürisemi sıklığı %47,4 sekonder nefrotik sendromda ise %62,1'di ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,178$). Primer nefrotik sendromlu hastaların %62,3'ünde, sekonder nefrotik sendromluların ise %17,2' sinde izlemde tedaviye yanıt tespit edildi ve primer ve sekonder nefrotik sendromlular arasında tedaviye yanıt oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,0001$). Bütün hastalarda, piyüri olgularının varlığına göre değerlendirildiğinde tedaviye yanıt veren hastalarda piyüri sıklığı görece daha fazlaydı ama istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (%62,5 vs. %44,6; $p=0,09$). Primer nefrotik sendromda tedaviye yanıt piyürisi olanlarda görece daha fazlaydı ama istatistiksel olarak anlamlı değildi (%76 vs. %56; $p=0,08$). Sekonder nefrotik sendromda ise piyüri varlığında anlamlı fark saptanmadı ve oranlar oldukça birbirine yakındı ($p>0,05$).

Bütün olgular ele alındığında hiperürisemi varlığı incelendiğinde, olguların %51' inde hiperürisemi tespit edildi. Hiperürisemisi olanlarda (n=53) GFH daha düşük ($54,4\pm31,0$ vs. $72,67\pm35,5$ ml/dk.; $p=0.007$) ve steril piyüri oranları ise daha fazlaydı (%38,9 vs. %19,6; $p=0,03$). Gruplar arasında tedaviye yanıtta hiperürisemi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Bu durum primer ve sekonder gruplar arasında devam etmekteydi ($p>0,05$).

SONUÇ: Steril piyüri erişkin nefrotik sendromlu olguların üçte birinde görülmektedir. Steril piyüri varlığı özellikle primer nefrotik sendromda tedaviye yanıtı öngörmede önemli bilgiler verebilmektedir. Bu konunun neden sonuç ilişkisini ortaya koymak için geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır. Erişkin nefrotik sendromlu olguların yarısında hiperürisemi tespit ettik. Bu durum böbrek yetmezliğinin şiddetiyle ilişkilidir. Aynı zamanda hiperürisemik olgularda steril piyüri daha fazlaydı. Bu durum bu olgularda böbrek yetmezliğinin şiddeti ve kadın cinsiyet ile ilişkili olabilir.

Anahtar Sözcükler: Piyüri, hiperürisemi, nefrotik sendrom

ABSTRACT

Introduction and Aim: Sterile pyuria is quite common in kidney diseases. It often accompanies renal tubular diseases. However, the frequency of sterile pyuria in adult nephrotic syndrome is unknown. The relationship of this condition to renal outcomes in the cases is also unknown. Hyperuricemia is associated with poor cardiovascular and renal outcomes both in the general population and in renal diseases. The effect of hyperuricemia in nephrotic syndrome is not known exactly. There are not enough studies on this subject in the literature. In this study, we aimed to determine the frequency of sterile pyuria and hyperuricemia at the time of diagnosis in adult patients with nephrotic syndrome and also to evaluate whether it has an effect on renal outcome.

Materials and Methods: This study was carried out by the cases who applied to S.B.U. Izmir Faculty of Medicine Bozyaka Training and Research Hospital Nephrology Clinic between 2010-2021 and underwent kidney biopsy were evaluated. Demographic data of patients, laboratory results, treatment protocols and response to treatment were collected from HBYS and patient files. Inclusion criteria were determined as being over 18 years old, having nephrotic syndrome, and having had a diagnostic kidney biopsy. The patients were divided into two groups as primary nephrotic syndrome and secondary nephrotic syndrome. Cases with primary nephrotic syndrome were evaluated according to the KDIGO guideline as a treatment response criterion. Secondary cases, on the other hand, were divided into two groups as progressive and non-progressive in chronic renal failure according to the KDIGO guideline. At the same time, the cases; a serum uric acid level above 6,0 mg/dl for women and 7,0 mg/dl for men was considered as hyperuricemia. The obtained data were evaluated with the appropriate statistical method. SPSS version 26.0 was used for statistical evaluation and data interpretation.

Results: N=106 patients were included in our study. 59.4% (n=63) of the patients were male and 40.6% (n=43) were female. The mean age of the patients was 49.4 ± 15.5 (18-87) years. While 72.6% (n=77) of the cases had primary nephrotic syndrome, 27.4% (n=29) had secondary nephrotic syndrome. Sterile pyuria was detected in 32 (30.2%) of the cases. The rate of sterile pyuria was 32.5% (n=25) in primary nephrotic syndrome and 24.1% (n=7) in secondary nephrotic syndrome ($p=0.27$). Sterile pyuria was significantly higher in women (n=23) than in men (n=9) (71.9% vs. 28.1%; $p<0.0001$). Hyperuricemia was detected in 54 (51%) of the cases, and no significant difference was found in hyperuricemia in women (n=26) compared to men (n=28) (48.1% vs 51.9%; $p=0.079$). The mean uric acid level was 6.80 ± 1.77 (1.44-10.60) mg/dl. The frequency of hyperuricemia in primary nephrotic syndrome was 47.4% and 62.1% in secondary nephrotic syndrome, and no statistically significant difference was found ($p=0.178$). Response to treatment was detected in 62.3% of patients with primary nephrotic syndrome and 17.2% of

patients with secondary nephrotic syndrome during follow-up, and a statistically significant difference was found in response rates to treatment between primary and secondary nephrotic syndrome patients ($p<0.0001$). When evaluated according to the presence of pyuria cases in all patients, the frequency of pyuria was relatively higher in patients who responded to treatment, but no statistically significant difference was found (62.5% vs. 44.6%; $p=0.09$). Response to treatment in primary nephrotic syndrome was relatively higher in those with pyuria, but it was not statistically significant (76 vs. 56%; $p=0.08$). In secondary nephrotic syndrome, however, no significant difference was found in the presence of pyuria and the rates were quite close to each other. ($p>0.05$). Considering all the cases, when the presence of hyperuricemia was examined, hyperuricemia was detected in 51% of the cases. In patients with hyperuricemia ($n=53$), GFR was lower (54.4 ± 31.0 vs. 72.67 ± 35.5 ml/min; $p=0.007$) and sterile pyuria rates were higher (38.9% vs. 19.6%; $p=0.03$). There was no significant difference in response to treatment between the groups in terms of hyperuricemia ($p>0.05$). This situation continued between primary and secondary groups ($p>0.05$).

Conclusion: Sterile pyuria is seen in one third of adult patients with nephrotic syndrome. The presence of sterile pyuria can provide important information in predicting the response to treatment, especially in primary nephrotic syndrome. Large-scale studies are needed to reveal the cause-effect relationship of this issue. We detected hyperuricemia in half of the adult nephrotic syndrome cases. This condition correlates with the severity of renal failure. At the same time, sterile pyuria was more common in hyperuricemic cases. This may be related to the severity of renal failure and female gender in these cases.

Key Words: Pyuria, hyperuricemia, nephrotic syndrome

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Nefrotik sendrom, ödem, hipoalbuminemi, hiperlipidemi ve nefrotik düzeyde proteinürinin görüldüğü, erişkinde sıklığı 3/100,000 olarak hesaplanan sık görülen bir klinik tablodur. Kendi başına bir hastalık değildir, altta yatan sebeplere bağlı oluşan klinik bir durumdur. Primer ve sekonder olarak altta yatan sebeplere bağlı olarak 2 ayrı grupta sınıflandırılmıştır. İdiopatik nefrotik sendrom; primer olarak, altta yatan sistemik bir hastalığa bağlı olanlar ise sekonder olarak isimlendirilir. Primer nefrotik sendromun ülkemizdeki en sık sebebi membranöz nefropatidir. 2019 yılında TND tarafından yapılan çok merkezli çalışmada nefrotik sendrom nedenlerinden en sık olan membranöz nefropati (MN)'yi, fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) ve minimal değişim hastalığı (MDH) izlemektedir. Sekonder nefrotik sendroma neden olan sistemik hastalıklardan en sık olanı yaş gruplarına bağlı olarak değişmekle beraber, erişkin hastalarda en sık sekonder neden diyabetik nefropatidir. Bununla beraber sistemik hastalıkların birçoğunda ve dışardan alınan ilaç ve toksinlerin etkisiyle de sekonder nefrotik sendrom oluşmaktadır.

Nefrotik sendromun tedavisi, genellikle altta yatan nedenin tedavisi ve altta yatan neden ne olursa olsun verilen destek tedavilerdir. Hastaların primer ve sekonder nefrotik sendrom nedenlerine göre immünsupresif ilaç tedavisi alması gerekebilir. Hastaların altta yatan nedenlerine göre ve verilen tedavinin şekline göre belirlenen bir sürede yanıt durumu belirlenir. Hastaların tedavi yanıtını değerlendirmek primer nefrotik sendromda proteinüri, albümin, lipit düzeyi ve böbrek fonksiyon testleriyle olmaktadır. Primer NS de tam yanıt, kısmi yanıt ya da yanıt yok olarak yanıt durumu belirlenir. Sekonder nefrotik sendromda ise hastaların böbrek fonksiyonları, proteinüri ve albümin düzeylerine göre yanıt verip vermediğine bakılır, stabil veya progresif hastalık olarak 2 gruba ayrılır. Hastanın serum kreatininde ve proteinürisinde artış olması veya düzelme olmaması, serum albüminin düşük olması ya da başlangıca göre artış olmaması yanıt vermediği ya da progresif hastalık olduğu şeklinde yorumlanır.

Piyüri genellikle üriner sistem enfeksiyonu kaynaklı olarak görülmektedir. Steril piyüri ise mikrobiyal kültürde üreme olmaksızın, idrarda ≥ 10 HPF (high-power field) lökosit görülmesi olarak tanımlanmıştır. Steril piyüri oldukça yaygın bir durumdur.

Yapılan araştırmalarda toplumda kadınların %13,9' unda ve erkeklerin %2,6' sında saptanmıştır. Hastaların yakın zamanda ürener işlem geçirmiş olması, bazı kültürde üretilemeyen mikroorganizmaların enfeksiyonu, polikistik böbrek, interstisyel sistit, ürener tüberküloz gibi durumlarda steril piyüri görülebilmektedir. Aynı zamanda nefrotik sendromda da steril piyüri görülebileceği bilinmektedir. 2010 yılında Batı Afrika tıp dergisinde yayınlanan çocuklarda yapılan bir çalışmaya göre nefrotik sendromlu hastalarda steril piyüri sıklığı %15,6 saptanmıştır. Piyüri böbrek hastalıklarında sık görölmesine rağmen klinik önemi tam olarak bilinmemektedir. Erişkin nefrotik sendromlularda piyüri ile ilgili yapılmış detaylı çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda steril piyürinin erişkin nefrotik sendromlularda sıklığını tespit etmek ve steril piyüri ile hastalık sonlanımı arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Hiperürisemi kronik böbrek hastalıklarında sık görölen bir bulgudur. European Review for Medical and Pharmacological Sciences dergisinde 2014 yılında yayınlanan geniş çaplı yapılmış makaleye göre kadınlarda 6 mg/dl, erkeklerde 7 mg/dl' den büyük serum ürik asit düzeyi olması hiperürisemi olarak tanımlanmıştır. Dünyada yapılan çalışmalarda hiperürisemi sıklığı %20 civarı saptanmıştır. Hastaların büyük bir kısmı asemptomatik seyrederek. Asemptomatik hiperürisemi hastalarının çoğunluğu ömrü boyunca semptom vermezken, hastaların 1/3 ü bazı semptomlar ile kliniğe başvurur. Asemptomatik hastaların tedavilerine de risklerine göre karar verilir. Hiperürisemi kronik böbrek hastalıklarında ve kardiyovasküler hastalıklarda kötü sonlanım ile ilişkilendirilmiştir. Nefrotik sendrom ile hiperürisemi arasındaki sıklığı araştıran bir çocuk çalışmasında nefrotik sendromda hiperürisemi sıklığı %45 bulunmuştur. Erişkinde detaylı çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada hiperüriseminin erişkin nefrotik sendromdaki sıklığı ve renal sonlanım ile olan ilişkisine bakmayı amaçladık.

Biz bu çalışmamızda erişkin nefrotik sendromlu hastaların, tanı anında hiperüriseminin ve steril piyürinin olması halinde verilen tedavilere nasıl yanıt verdiğini ve böbrek sonlanımına etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. NEFROTİK SENDROM

2.1.1. TANIM, İNSİDANS

Nefrotik sendrom; masif proteinüri (>3500 mg/gün/ 1.73 m²), hiperlipidemi, ödem, lipidüri ve hipoalbüminemi ($<3,5$ g/dl) ile karakterize bir böbrek hastalığı tablosudur. Tek başına bir hastalık değildir, böbreklerin yeterince çalışmamasına bağlı oluşmuş bir tabloya verilen isimdir. Altta yatan veya eşlik eden bir hastalığa bağlıysa sekonder nefrotik sendrom olarak isimlendirilir. Sistemik bir hastalıkla beraber değilse primer (idiopatik) olarak adlandırılır.

Nefrotik düzeyde proteinüri varlığı önemlidir, çünkü bu düzeyde proteinüri varlığı glomerüler yumakta bir patolojiyi (glomerülonefrit veya glomerüler tutulum) akla getirir. Glomerüler olmayan patolojilerde veya diğer böbrek yapılarının hastalıklarında, genel kural olarak nefrotik düzeyde proteinüri olmaz. Nefrotik sendromun ödem veya diğer özellikleri olmadan izole ağır proteinüri ile seyrediyorsa, bu proteinüriler genellikle sekonder bir nedenle oluşan fokal segmental glomerüloskleroza bağlıdır (1). Nedene bağlı, tespit durumunda; potansiyel olarak tedavi edilebilir bir renal hastalık olduğu için, erken tanı konması ve tedaviye yönelik girişimlerde bulunulması çok önemlidir.

Nefrotik sendrom etiyolojisinde, pediatrik yaş gruplarında primer glomerüler hastalıklar daha sık görülürken, erişkinlerde sekonder sebepler daha sıktır. Çocuk hastalarda nefrotik sendromun en sık sebebi minimal lezyon hastalığıdır. Erişkin hastalarda son dönem böbrek yetmezliği yapan en sık sebeplerin ilk 3 sırasındaki hastalıklar aynı zamanda nefrotik sendrom açısından da sık sebeplerle aynı kümeyi oluşturmaktadır. İlk sıradaki diyabetik nefropati ve 3. sıradaki glomerülonefritler nefrotik sendrom açısından da sık sebepler olarak tespit edilmiştir. Nefrotik sendromun erişkinde sıklığı yapılan çalışmalarda 3/100.000 olarak saptanmıştır (2). Nefrotik sendrom için yapılan çalışmalarda primer sebepler ülkeden ülkeye, coğrafyadan coğrafyaya farklılık göstermektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda primer nefrotik sendroma neden olan en sık hastalık membranöz nefropati olarak saptanmıştır. 2. olarak FSGS, 3. de minimal değişim hastalığı olarak tespit edilmiştir.

Sekonder sebeplerde en sık diyabetik nefropati, amiloidoz, SLE nefriti gibi sebepler görülse de bunun yanında enfeksiyon, malignite, ilaçlar, herediter-familyal hastalıklar, romatolojik hastalıklar, arı-böcek sokmaları, otoimmün tiroidit gibi non spesifik sebepler de nefrotik sendrom yapmaktadır.

Primer nefrotik sendroma neden olan glomerüler hastalıkların takibinde hastanın yanıt durumu; tam remisyon, kısmi remisyon ve yanıtsız olarak sınıflandırılmıştır.

Tam remisyon: En az 1-2 hafta arayla tekrarlanmış, iki laboratuvar değerlendirilmesinde idrarda protein atılımının 300 mg/gün (spot idrar PKO<300 mg/g) den az olması, beraberinde normal serum albümin değeri ve normal serum kreatinin değerinin olması şeklinde tanımlanmıştır (3).

Kısmi remisyon: En az 1-2 hafta arayla tekrarlanmış iki laboratuvar değerlendirmesinde idrarda protein atılımının 0.3-3.5 g/gün (iPKO 300-3500 mg/gün) aralığında olması ve en yüksek değerinin %50 veya daha fazla düşmesi, bunlara serum albümin değerinde düzelmenin eşlik etmesi ve serum kreatin değerinin stabil kalması olarak tanımlanmıştır (3).

2.1.2.PATOFİZYOLOJİ-PATOGENEZ

Nefrotik sendrom (NS) çok farklı etiyolojilerle ortaya çıkabileceğinden, patogenezi altta yatan hastalığa göre değişiklikler gösterebilmektedir. Özellikle sekonder nefrotik sendromda ana neden; altta yatan hastalığın progresif süreçlerine bağlı olarak oluşan durumlardır (diyabet, amiloidoz, neoplaziler, SLE, toksinler, ilaçlar...)

Primer sebepler açısından etiyopatogenez kesinleşmemiş olmakla beraber, ön planda düşünülen mekanizma; nefrotik sendroma yol açan glomerüler hastalıklarda filtrasyon bariyerinde (glomerül bazal membran GBM, endotel ve podositlerde) patolojik süreç olmasıdır. Normal şartlarda, bu bariyerden ancak çok küçük çaplı moleküller (<50-100 nm) geçebilirken, molekülün elektrik yüküne göre, seçici bir geçirgenlik söz konusudur. Bu bariyerdeki boyut ve/veya elektrik yüküne karşı seçicilikteki bozukluklar nefrotik sendroma yol açabilmektedir.

İnflamatuvar olmayan hasar sıklık olarak daha çok NS'de rol alır ve immün hücrelerin glomerülü infiltre etmediği bir immün aracılıklı hasar nedeniyle oluşur. Non inflamatuvar NS'nin tipik örnekleri membranöz nefropati (MN), fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) ve minimal değişim hastalığı (MDH)' dir. Glomerüler inflamatuvar hücrelerin toplanması, primer olarak immün- komplekslerin oluşup oluşmaması ve bu komplekslerin glomerülde birikip birikmemesine bağlıdır. NS'de immün sistemin hedefi podositlerdir. Başlangıçtaki etki, geçirgenliği artıran ve bu nedenle masif proteinüriye neden olan durum, glomerüler bazal membranın bozulmasıdır. NS kliniği ile gelen glomerüler hastalıkların bir örneği MN' dir. Bu hastalıkta IgG antikorları in situ olarak podositlerde eksprese olan endojen renal antijenlere, örneğin M-tipi fosfolipaz A₂ (PLA₂R), 7 A içeren trombospodin tip 1 domain (THSD7A) ve nötral endopeptidaza bağlanırlar. Podositlerde eksprese olan antijenlere antikorların bağlanması, komplemanın aktive olmasına ve membran atak kompleksin (MAK) podosit membranı üzerinde sublitik konsantrasyonlarda birikmesine neden olur. Subepitelyal alanda kompleman birikimi tipik olarak sublitiktir, çünkü faktor H, CD55, MAK inhibitör proteini (CD59) ve membran ko-faktör proteininin (CD46) koruyucu etkileri mevcuttur. MAK'nin sublitik miktarları prostaglandin ve proteazların salınımını uyarır ve NADPH- oksidaz sistemini aktive eder, ortamda oksijen radikalleri oluşur. Bu moleküller komşu glomerüler bazal membranı (GBM) parçalar ve endoplazmik retikülüm stresini artırarak, nefrin redistribüsyonuna neden olup DNA'ya hasar vererek ve hücre döngüsünü durdurup apoptozise sebep olarak podositlerin tahribatına yol açar.

Subepitelyal alan çok özellikli bir alandır ve her ne kadar kompleman bu alanda aktive olsa da NS ile prezente olan diğer glomerüler hastalıklarda ve MN'de oluşan lezyonlar non-inflamatuvarıdır. Çünkü inflamatuvar hücreler vasküler alandan buraya geçemez. Bunun nedeni immün hücrelerin sağlam GBM 'yi etkin bir şekilde geçememesidir. Ayrıca subepitelyumda üretilen C3a ve C5a, inflamatuvar hücreleri kapiller lümeninden buraya toplamaya yetecek kimyasal gradiente ulaşamaz. Sonuçta, subepitelyumda oluşan hasarın önemli bir kısmı terminal kompleman komponentleri olan MAK'nin podositler üzerindeki etkisinden kaynaklanmaktadır (4).

Primer nefrotik sendrom nedenleri: İnflamatuvar (proliferatif): IgA Nefropatisi, MPGN, RPGN, post enfeksiyon GN, diğer nadir GN' ler Non-inflamatuvar (non proliferatif): MDH, MN, FSGS
Sekonder nefrotik sendrom nedenleri: İnfeksiyonlar: Hepatit B/C, sifiliz, sıtma, tüberküloz, AIDS İlaçlar ve toksinler: Organik altın, cıva, penisillamin, eroin, probenesid, kaptopril, NSAİ ilaçlar Neoplaziler: Solid organ tümörleri, lenfomalar, lösemiler Multisistemik hastalıklar: Diyabetes mellitus, amiloidoz, multiple miyelom, SLE, sarkoidoz, Sjögren sendromu, Romatoid artrit Heredofamilyal hastalıklar: Alport sendromu, orak hücre hastalığı, Fabry hastalığı, Nail-patella sendromu, konjenital nefrotik sendrom vb. Değişik hastalıklar: Preeklampsi, otoimmün tiroidit, renovasküler hastalıklar, arı ve böcek sokmaları, Aşılar
Tablo 2.1. Nefrotik Sendrom Nedenleri

TANI:

Nefrotik sendrom; klinik ve laboratuvar bulgularıyla kolayca tanı konulabilecek bir durumdur. İdrar bakısı çoğunlukla hücreden fakir olup, lipidüri görülebilir. Hastalarda nefrotik düzeyde proteinüri ($>3500 \text{ mg/gün}/1.73 \text{ m}^2$) ile beraber hipoalbuminemi genellikle saptanır. Nefrotik sendroma neden olan hastalığa tanı koymak için genelde böbrek biyopsisi yapılmaktadır. Primer nefrotik sendroma sebep olan glomerüler hastalıklarda ve SLE'de böbrek biyopsisi daha çok önem arz etmektedir. Nefrotik sendrom ile uyumlu kliniği ve laboratuvar değerleri olan hastalarda; eğer hasta diyabetikse, diyabetik retinopati varlığında veya amiloidoz hastasında başka bir organda amiloid birikimi gösterildiğinde, böbrek biyopsisi yapılmadan da hasta takip edilebilir. Biyopsi genellikle USG eşliğinde ince iğne biyopsisi şeklinde yapılmaktadır. Böbrek boyutları küçük veya kontrendikasyonu olan hastalara böbrek biyopsisi yapılmaz. Böbrek biyopsisi, rutinde ışık mikroskopisi ve immünofloresan mikroskopi ile incelenerek tanıya ulaşılma amaçlanır. Gereği halinde elektron mikroskobu ve ek patolojik tetkiklerle tanı desteklenebilir.

TEDAVİ

NS' nin ana tedavisi altta yatan hastalığın tedavisinin yapılmasıdır. Altta yatan hastalık saptanan sekonder vakalarda o hastalığa uygun tedaviler verilmesi önemlidir (Ör. Diyabetik nefropati hastalarında kan şekeri regülasyonu, hepatit B'de hepatit tedavisi, malignitesi olanlarda maligniteye yönelik tedaviler gibi)

Fakat primer glomerüler hastalıklarda veya otoimmün sebepli durumlarda (lupus vb.) hastaların çoğunlukla immünsupresif tedavi alması gerekir. Bu tedavinin temel ilacı genellikle kortikosteroidler olmak üzere hastaya, endikasyonuna ve önceki tedavilerin yanıtına göre; alkileyici ajanlar, kalsinörin inhibitörleri (siklosporin ve takrolimus), antimetabolitler (azatiyopürin vb), mikofenolik asit içeren ilaçlar, anti-CD20 monoklonal antikor tedavisi (rituksimab) verilebilir. Tüm bu ilaçlar tedavi verenin seçimine göre kombinasyon olarak verilebilir. Bu ilaçların önemli yan etkilerinin olduğu unutulmamalıdır (5).

Bu ilaçların yanı sıra tüm hastalara konservatif yani destek amaçlı tedaviler de verilmektedir. Bu konservatif tedaviler, genellikle hastanın böbrek fonksiyon kaybını yavaşlatmayı veya hastada komplikasyon gelişmemesini sağlar.

NS'de Konservatif (Non-immünsupresif) Tedaviler:

Bütün hastalara verilmesi gereken tedaviler:

Kan basıncını düşürücü tedavi: Genellikle hem antiproteinürik hem de renoprotektif etkileri olan renin anjiyotensin-aldosteron aksının (RAAS) inhibitörü olan anjiyotensin converting enzim inhibitörü (ACEi) ve anjiyotensin reseptör blokörü (ARB) grubu ilaçlar tercih edilir. Tuz kısıtlama ile bu ilaçların antiproteinürik etkileri artar (6).

Tuz kısıtlaması: 1,5-2,0 g/gün (60-80 mmol) sodyum alacak şekilde (5 g/gün tuz) diyet kısıtlanır.

Lipid düşürücü tedavi: Hiperlipidemik hastalarda ilk tercih olarak statinler kullanılır.

Diyette protein kısıtlaması: Hastaların günlük protein alımlarının kısıtlanması

önerilir (0,8-1,0 g/kg/gün). Ancak bu hesaba günlük alınması gereken toplam proteine idrarla kaybedilen kadar protein eklenmelidir.

Diğer: Sigaranın kesilmesi, obezitenin önlenmesi veya tedavisi

Antikoagülasyon: Belirgin hipoalbuminemik hastalarda (serum albümin<2,5 gr/dl) venöz trombo emboli profilaksisi (warfarin/düşük molekül ağırlıklı heparin) gereklidir. Özellikle membranöz nefropatide bu daha da önemlidir.

Diüretik ilaçlar: Özellikle yaygın ödemi olan hastalarda diüretik tedavi gerekir.

Tüm bu tedavilerin başarısı, hastanın bireysel özelliklerine (yaş, ırk vb.), hastalığın başvuru klinik ve histopatolojik durumuna (hipertansiyonun varlığı, proteinüri düzeyi, serum kreatinin ve glomerüler filtrasyon değeri, biyopside kronik değişikliklerin varlığı vb.) ve tedaviye yanıtına göre büyük değişiklik göstermekle birlikte erken tanı konup tedavi başlanan hastalarda prognoz daha iyidir.

2.1.3.PRİMER NEDENLER

2.1.3.1. MEMBRANÖZ NEFROPATİ

Membranöz nefropati (MN), glomerüler hastalıkların ülkemizde en sık görülen tipi olup, subepitelyal immün kompleks birikimi, bazal membran kalınlaşması ve spike oluşumu patogenezi ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. Glomerül bazal membranında IgG ve C3 birikimi olmaktadır. Podosit hasarı proteinüri ve nefrotik sendroma yol açar.

Türk Nefroloji derneğinin (TND) çok merkezli çalışmasında ülkemizde erişkinlerde nefrotik sendrom yapan primer glomerüler hastalıkların %43'ünün sebebi membranöz glomerülonefrittir (7). Eskiden idiopatik MN olarak tanımlanan primer MN; tüm MN'lerin yaklaşık %80'ini kapsamaktadır. İnsidansı milyon nüfus başına 8-10 olarak görülmüştür. Erkeklerde kadınların iki katı oranında daha sık görülmektedir. Ülkemizde TND' nin yaptığı son çalışmasında 1.4/1 erkek kadın oranı erkek lehine görülmüştür. Hastalık 40-50 yaşlarında pik yapmaktadır, bununla beraber her yaşta görülebilir. Hastaların 3/4'ünden fazlası nefrotik sendrom (NS) kliniği ile başvurmaktadır. Başvuru esnasında hastaların büyük bir kısmında böbrek

fonksiyonları bozulmamıştır (%70 GFR değeri normal) ve normotansiftirler. Hipertansiyon %30, mikroskobik hematüri %50 oranında bildirilmiştir. Hastaların neredeyse yarısında idrar sedimentinde hematüri saptanmasına rağmen, belirgin hematüri ve hipokomplementemi görülmesi nadirdir (8).

Hastaların çoğunda (%70-80) podositlerde bulunan M tipifosfolipaz A2 reseptörüne karşı gelişen antikor (PLA2R) saptanır. Bu serumda antikor pozitif saptanan hastaların %98 inde biyopside immün histokimyasal boyamanın da pozitif olduğu görülmüştür. Serumda anti-PLA2R negatif saptanan %20-30'luk hasta grubunun biyopsilerinde ise %70' inin immün histokimyasal boyamasının pozitif olduğu görülmüştür. Bu durum serumda bulunan antikorların hızlı klerensi veya aynı zamanda immünolojik remisyona açıklanabilmektedir. Dokudaki PLA2R boyamasının sensitivitesi farklı çalışmalarda %69-84 arası bulunmakla beraber, spesifitesi %100' e yakındır (9). Dokudaki PLA2R boyaması primer MN de sık kullanılmakla beraber; son yıllarda sekonder sebeplerden Hepatit B ye bağlı, NSAİİ ye bağlı ve Sarkoidoza bağlı MN lerin immün depozitlerinde de pozitif olarak görülmüştür.

Anti PLA2R negatif olan primer MN lerde ise son yıllarda thrombospondin type 1 domain-containing 7 A (THSD7A) adlı bir podosit antijeni tanımlanmıştır. THSD7A da PLA2R gibi podositlerde exprese olan bir transmembran reseptörüdür. Yapılan çalışmalarda primer MN lerin %3-9 unda THSD7A' nın artmış ekspresyonu saptanmıştır. Primer MN lerin anti-PLA2R negatif olanların %10 unda THSD7A antikorluğunun pozitifliği saptanmıştır. Primer MN lerin %15-20 civarında hem anti THSD7A hem de anti PLA2R antikorlarının negatif olduğu bilinmektedir. Son dönemde farklı moleküller üzerinde çalışmalar devam etmektedir, bu moleküllerin özellikle anti PLA2R antikorları negatif olan hastalarda yeni belirteçler olup olmayacağı araştırılmaktadır. Anti PLA2R antikorları negatif olan primer MN li hastaların %16 sında 'neural epidermal growth like-1'(NELL-1) adlı antijenin sorumlu olduğu bir çalışma da yayınlanmıştır (10).

Primer GN hastalarında genetiğin rolü de uzun zamandır tartışılmaktadır. Ailesel MN çok nadir olmakla beraber HLADR2 ve HLADR3' ün hastalıkla ilişkisini gösterir çalışmalar mevcuttur (11).

Her ne kadar patogenezdaki rolleri tam olarak ispatlanamasa da sekonder MN hastalarında altta yatan hastalığa bağlı olarak immün depozitlerinde antijenler saptanabilmektedir. Maligniteye bağlı MN hastalarında malignite tipine göre CEA, PSA gibi antijenler, hepatit B ye sekonder olanlarda hepatit B yüzey antijeni, lupus hastalarında anti-ds DNA gibi antijenler örnek verilebilir. Sekonder MN li olgularda çok sayıda sebep olmasına karşın, genel prensip olarak altta yatan hastalığın tedavi edilmesi veya ajanın ortadan kaldırılması sonrası nefrotik sendrom kliniğinin düzelmesi genellikle görülmektedir. Sekonder MN ye sebep olan ilaçların içerisinde en önemli grup NSAİİ lerdir. NSAİİ kesildikten 1-36 hafta sonra hastaların remisyona girmesi ve nüksün görülmemesi nedeniyle etiyolojide NSAİİ lerin olduğu düşünülmüştür. Hepatit B' ye bağlı sekonder MN olgularının çoğu endemik bölgelerde görülür. Anti PLA2R pozitif olanlarda antiviral tedaviye rağmen düzelmenin olmaması ve Anti PLA2R negatiflerde antivirallerle nefrotik sendromun düzelmesi nedeniyle bu hastalarda ko-insidans olasılığı da akla gelmektedir (12). 65 yaş üzeri MN olgularının yaklaşık %5-20' sinde malignite ile beraberliği görülmektedir. MN görülen hastada malignite görülmesi normal popülasyona göre 2-12 kat artmış olarak bulunmuştur. MN' de takipte ciddi bir akut böbrek yetmezliği gelişmesi halinde, üzerine eklenmiş bir kresentik GN olasılığı daima hatırlanmalıdır.

Tanıda antikor tayini ve biyopsi temel basamaklardır. Erken patolojik görünümünde sadece ışık mikroskopisiyle bakılması halinde MDH ile karışabilmektedir. Bu nedenle immün floresan inceleme ve mümkünse elektron mikroskopisi tanı için gerekli olmaktadır. Patolojide PAS ya da hematoxilen eozin ile boyama yaparak ışık mikroskopisinde GBM' nin kalınlaşması, gümüş-metenamin boyasıyla da spike oluşumları gösterilebilmektedir.

MN 4 histo patolojik evreden oluşmaktadır. Evre 1' de sadece subepitelyal alanda dens depozitler mevcut olup, GBM de herhangi bir reaksiyon yoktur. Evre 2' de GBM' nin dens depozitlere doğru dikensi çıkıntıları görülür (Spike görünümü). Evre

3' de GBM' deki kalınlaşma dens depozitlerin çevresini sarmalar. Evre 4' de ise kalınlaşmış GBM' de elek görünümü olur.

İmmun floresan mikroskopide glomerüler kapiller duvarın granüler tarzda IgG ve genellikle C3 ile boyanması spesifik ve kolay tanınabilir bulgulardır. Primer MN de boyanan baskın IgG tipi IgG4 iken, Lupusa bağlı MN de IgG1 ve IgG3 baskındır. Malignitelere bağlı MN de ise IgG1ve IgG2 baskın olarak görülmektedir. Organomegali ve bir çok organda fonksiyon bozukluğu ile seyreden IgG4 ilişkili hastalık genellikle TİN yapmasına rağmen, MN ile birlikteliği de vaka raporlarına yansımıştır (13).

Tedavisiz takip edilen MN olgularının 5 yıllık izlemlerinde spontan tam remisyon oranı %5-30 iken, kısmi remisyon oranı %25-40 olarak raporlanmıştır (14). Tedavisiz bırakılan nefrotik vakaların 10 yıllık izleminde SDBH' ne ilerleme oranı %35 iken; subnefrotik olguların SDBH oranı ise sadece %2'dir. SDBH gelişmesinde risk faktörleri yapılan çalışmalarda saptanmıştır. İleri yaş, ağır nefrotik proteinüri (>8 g/gün), dirençli hipertansiyon, erkek cinsiyeti, ileriyaş (>60 yaş) ve tanı anında böbrek yetmezliğinin olması risk faktörleri olarak görülmüştür. Yüksek anti-PLA2R antikor titreleri olan hastalarda, hızlı böbrek fonksiyon kaybı ve düşük oranda spontan iyileşme saptanmıştır. MN olgularında biyopsi ile tanı konulsa bile anti-PLA2R düzeyini görmekte fayda vardır. Anti-PLA2R negatif olan hastalarda malignite riski 10 kat arttığından daha detaylı bir tarama gerekebilir. Tedavi verip vermemeden bağımsız olarak anti-PLA2R düzeyinde 6.ay kontrolünde azalma olması halinde iyi prognoz göstergesi olarak değerlendirilir (15).

Tedavi verilirken diğer nefrotik sendrom nedenlerinde olduğu gibi MN hastalarında da konservatif yaklaşımlar dikkate alınmalıdır. Hiperlipidemi için antilipidemikler, hipertansiyon için antiproteinürik etkilerinden de faydalanmak için ACEİ/ARB, ödem açısından tuz kısıtlama ve diüretikler mutlaka verilmelidir. Ciddi hipoalbuminemisi (<2-2.5 g/dl) olan hastalarda tromboembolik riskin çok artmasından kaynaklı, kanama risklerine dikkat ederek, antikoagülasyon için DMAH yada warfarin başlanmalıdır. Sekonder MN de altta yatan nedenin ortadan kaldırılması yada tedavisi temel yaklaşımdır. Nefrotik sendrom kliniği olmayan ve/veya kronik böbrek yetmezliği görüntüsü olan primer MN hastalarında

immünsupresif tedaviye gerek yoktur. GFH değeri normal olan MN hastalarında spontan tam-kısmi remisyon ihtimali olduğu için, proteinüri düzeyine göre konservatif tedaviyle izleme alınıp, beklenebilir. Proteinüri>8 g/gün ise 3 ay, 4-8 g/gün aralığında ise 6 ay boyunca sadece konservatif tedaviyle izlenebilir. Nefrotik sendrom kliniği olan hastalarda; 1) Konservatif tedaviyle izlem süresi sonunda proteinüri yüksek miktarda devam ediyor, tam yada kısmi remisyon elde edilemediyse 2) GFH<30 ml/dk/1.73 m² olmamak şartıyla tanı sonrası ilk 1 yıl içinde %30 kreatin artışı olursa 3) Yaşamı tehdit eden kısıtlayan semptom mevcutsa; bu hastalar immünsupresif tedaviyi hak etmektedir.

İmmünsupresif olarak kullanılan başlıca tedaviler: dönüşümlü olarak kullanabileceğimiz kortikosteroid- alkilleyici ajan (siklofosfamid veya klorambusil), rituksimab ve kalsinörin inhibitörü (siklosporin A veya takrolimus) gibi ilaçlardır. Bunlardan birine karşı kontrendikasyon, yanıtızsızlık veya nüks olması halinde diğerine geçilebilir.

Dönüşümlü kortikosteroid-alkilleyici ajan rejimi verilirken 6 aylık planlama yapılır. 1 ay için kortikosteroid verilirken, diğer ay siklofosfamid ya da klorambusil verilir. Kortikosteroidi 3 gün 1g iv olarak verdikten sonra kalan 27 gün oral 0,5 mg/kg/gün prednizolon (ya da eş değer metilprednizolon) olarak devam etmek gerekir. Siklofosfamidin ise dozu 2mg/kg/gün olarak hesaplanır. Toplamda verilen siklofosfamid dozu 25 g'ı geçmemelidir. Malignite riskini arttırdığı unutulmamalıdır.

Rütiksimab ilk basamakta verilecekse etkisinin geç başlangıçlı olabileceği unutulmamalıdır. Genellikle anlamlı antiproteinürik etki 6.ay sonrası görülür, tam etki 18-24 ayı bulabilir. Göreceli olarak yan etkisi daha az görülen bir tedavi rejimidir. Başlangıç tedavisi olarak seçtiysek; haftada 375 mg/m² 4 hafta boyunca ya da 1000 mg 2 hafta olarak verilebilir (16).

Kalsinörin inhibitörü (KNİ) tedavide ilk basamak olarak seçilirse; Siklosporin 3-5 mg/kg/gün + steroid düşük doz (0,15 mg/kg/gün) veya tek başına takrolimus (0,05 mg/kg/gün) tedavisi kullanılabilir. 6 ay sonra yanıt alınamamışsa KNİ doz azaltılarak kesilmelidir. Yanıt alınan remisyondaki hastalarda KNİ başlangıç dozunun yarısına kadar azaltılmalı ve en az 12 ay devam edilmelidir.

2.1.3.2.FOKAL SEGMENTAL GLOMERÜLOSKLEROZ (FSGS)

Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS); böbrekteki tüm glomerüllerin yarısından azında ve glomerülün bazı kısımlarında histopatolojik olarak gösterilen skarlaşmayla seyreden bir hastalığa verilen isimlendirmedir. Birçok immünolojik glomerüler hastalıkta, glomerüllerdeki hasar FSGS şeklinde olabilmektedir. Bu hastalıklarda podositlerin primer ya da sekonder immün mekanizmalarla hasarlanması sonucu FSGS oluşması nedeniyle patolojik olarak İF boyanma paterni göstererek FSGS den ayrımı yapılabilmektedir. Genetik nedenler, ilaçlar, virüsler, hemodinamik stres gibi nedenlerle FSGS oluşabileceği hatırlanmalı, bu nedenler gözden geçirilmelidir.

İnsidansı Afrika da daha sık olmakla beraber, Avrupa’da ve ülkemizde de artış trendi göstermektedir. 5-6. dekatlarda sıklığı en hızlı artan glomerüler hastalık olduğu bilinmektedir. TND nin çalışmasında en sık 2. Primer glomerüler hastalık (%19,3) olarak raporlanmıştır (7). İlaç tedavisine rağmen SDBH ne ilerleme potansiyeli yüksektir.

FSGS 2 ana başlık altında incelenebilir. Primer ve sekonder FSGS. Primer FSGS immün mekanizmalarla oluşurken, sekonder FSGS yapan sebepler; genetik etmenler (gen mutasyonları, mitokondriyal hastalıklar), viral sebepler (HIV, parvovirüs, CMV, EBV), ilaçlar, toksinler ve adaptif değişiklikler olarak sıralanabilir.

Temelde podosit, endotel ve mezengial hücreler birleşerek glomerüler filtrasyon bariyerini oluşturur. Podosit hasarında nefrotik düzeyde proteinüri ve hafif hematüri görülürken, kan ile teması olan endotel ve mezengial hücrelerin hasarında, nefritik idrar bulguları ortaya çıkar. Podositlerin immün mekanizmalar, çevresel etkiler veya genetik kaynaklı hasarında; hasarın derecesine göre ayaksı çıkıntılarında düzleşme, mezenşimal değişiklikler, otofaji, apoptoz ve bazal membrandan kopma şeklinde değişimler görülebilir.

Glomerüler yumak içerisinde podositler arası bağlantıyı sağlayan; ayaksı çıkıntılar arasında slit diyafram olarak isimlendirilen fermuar benzeri yapı oluşturan proteinlerdir. Bu fermuar benzeri yapıyı temelde; nephrin, nephrin ilişkili podosin,

CD2 ilişkili protein, alfa-aktinin 4 gibi moleküller oluşturur. Bu moleküllerin mutasyonlarının kliniğe yansması erişkin yaş grubunu bulabilmektedir.

Podositler ayaksa çıkıntılarında bulunan alfa3 beta1 integrin ve alfa dystroglycan aracılığıyla GBM de bulunan laminin ve kollajen 4'e bağlanırlar. Alport sendromunda kollajen 4 hasarı olmaktadır. Hastalık ilerlediği zamanlarda podosit kaybı olmakta ve erişkin yaşlarda FSGS bulguları görülmektedir. Ailesel FSGS lere yapılan taramada en sık saptanan mutasyon kollajen 4 geninde görülmüştür.

İlaçlara bağlı FSGS de 2 temel mekanizma mevcuttur. Direkt podosit hasarı ya da glomerüler iskemiye sekonder podosit hasarı oluşturan ilaçlar mevcuttur. Bifosfonatlar, anabolik steroidler, interferon, eroin gibi ilaçlar FSGS ye neden olabilmektedir.

Böbreklerdeki glomerüler yapının yapısal ya da sayısal olarak hemodinamik değişikliklere duyarlı hale geldiği durumlarda; hipertansiyon, yüksek proteinli diyet (hiperfiltrasyon), obezite gibi kolaylaştırıcı faktörler olması halinde FSGS gelişme olasılığı yükselir.

Histopatolojik olarak FSGS tanımı; glomerüler kapiller yapının oblitere olması ve hücre dışı matriksle segmental olarak dolması şeklinde yapılabilir. Tanı koymak için tek segmental skleroze olmuş glomerül görmek yeterlidir. Başlangıç evresinde, skleroze olmadığı anda histolojik olarak MDH ile karışabilir. Patolojik olarak 5 tip FSGS bulunmaktadır.

1. Perihiler FSGS 2. Tip lezyon FSGS 3. Selüler FSGS 4. Kollapsing FSGS 5. Sınıflandırılmayan (NOS) FSGS.

Primer-sekonder FSGS ayırımında elektron mikroskopisi kullanılabilir. Primer FSGS de ayaksa çıkıntılarda diffüz düzleşme belirginken, sekonder tipinde segmental düzleşme daha çok görülür.

FSGS podosit hasar mekanizmasına göre genelde progresif seyreder. Klinik olarak değişen oranlarda proteinüri en çok görülen semptomdur. Hastaların yaklaşık yarısında glomerüler tipte hematüri ve hipertansiyon, yaklaşık üçte birinde ise farklı

düzeylerde böbrek yetmezliği saptanır. Kötü prognoz kriterleri: erkek cinsiyet, ileri yaş, tedaviye yanıtızsız nefrotik düzeyde proteinüri, fibrotik hasara bağlı GFR kaybı, steroide yanıtızsızlık, hipertansiyon gibi durumlardır (17).

Tedaviye başlamadan önce sekonder nedenlerin varlığı mutlaka araştırılmalıdır. Olası ilaç varsa kesilmeli, aktif viral enfeksiyon varsa uygun tedavi edilmeli, mutasyon varsa spesifik tedavi verilmelidir. Diğer etmenler dışlandıktan sonra Primer FSGS düşünülürse, hastada nefrotik düzeyde proteinüri varsa remisyon için immünsupresif tedavi vermek gereklidir. Çünkü nefrotik sendrom kliniği olan FSGS hastalarında spontan remisyon çok nadirdir. Proteinüri düzeyi düşük olan, normal albümin ve GFR düzeyi olan FSGS hastalarında konservatif gidilerek spontan remisyon beklenebilir. GFR düzeyi düşük olan, patolojisinde fibrozis görülen hastalarda immünsupresyon yanıtı düşük saptanmıştır. Bu nedenle bu hastalarda da konservatif izlem önerilebilir.

İmmünsupresif tedavide FSGS açısından etkinliği gösterilmiş olan ilaçlar kortikosteroidler ve siklosporin A'dır. Steroid tek başına yüksek doz ya da siklosporin ile kombine olarak verilebilir. Steroid kullanamadığımız hastalarda tek başına siklosporin tedavisi kullanılabilir. Prednizon 1 mg/kg/gün olarak, maksimum 80 mg/gün'ü aşmadan verilebilir. Yanıt durumuna göre ortalama 4-8 hafta verilir. Daha sonra haftada 5 mg azaltılarak, tolere edebilen hastalarda 10 mg/gün den 8-12 ay boyunca tedaviye devam edilir. Steroid yan etkisi görülen, kontrendikasyonu olan veya steroid yanıtızsız olan hastalarda, siklosporin 2-4 mg/kg çift doz olarak başlanır. Tedavi yanıtı olan hastalarda 6 ay tam doz verilip, sonra doz azaltılarak tedavi 1-2 yıla tamamlanır. Yanıtızsız olan hastalarda 3-4 ay içinde siklosporin kesilir. Son yıllarda her iki tedaviye yanıtızsız olanlarda mikofenolat mofetil ve ritüksimab gibi ajanlar tedavide denenmektedir. Fakat bu konuyla ilgili yeterli randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Çok dirençli olgularda medikal veya tıbbi nefrektomi son seçenek olarak düşünölmelidir.

2.1.3.3.MİNİMAL DEĞİŞİKLİK HASTALIĞI

Minimal değışiklik hastalığı (MDH), primer podositopati olarak kabul edilen nefrotik sendrom kliniğıyle gelen, podositlerde ayaksı çıkıntılarında silinme ile karakterize olan bir glomerül hastalığıdır. FSGS ile karışma durumu her zaman vardır. Hastaların MDH olarak tanı alıp, ilerleyen dönemlerde FSGS olma olasılığı da mevcuttur.

Çocukluk çağının en sık nefrotik sendrom yapan nedenidir. Erişkinde görölme oranları arasında yayından yayına ve ölkeler arası farklılıklar rapor edilmiştir. Genel prevalansı 16/100.000 kabul edilebilir. Ölkemizde TND'nin 2019'daki primer GN'lerle ilgili çalışmasında sıklığı, glomerülofritler arasında primer nefrotik sendroma neden olan 3. sık hastalık olarak %10,3 saptanmıştır (7). Primer MDH' nin etiyolojisinde immün mekanizmalar, non immün mekanizmalar ve genetik faktörler suçlanmaktadır. Sekonder MDH yapan sebepler ise; ilaçlar, malign hastalıklar, enfeksiyonlar, alerji ve diğer GN'ler olarak sıralanabilir. MDH'lerin büyük çoğunluğu primer (idiopatik) olup, az bir kısmı sekonder nedenlere bağlıdır.

İmmünolojik mekanizma olarak eski yıllarda T hücreleri sorumlu tutulmuş olmasına rağmen son yıllarda Th2 hücrelerinin sorumlu olduğu düşünölmektedir. IL4, IL5, IL9, IL10, IL13 gibi Th2 sitokinlerinin nüks olan hastalarda sık görölmesi bir kanıt olarak kabul edilebilir. Bu kanıtlara rağmen hastalığın patogeneğinde B hücrelerinin de rolünün olduğu bilinmektedir. Rituksimab tedavisine yanıt vermesi, CD80 ile olan ilişkisi gibi durumlar B hücresinin de rolü olduğunu ispatlayan durumlardır. Podositlerde CD80 aktivasyonu sonrasında ayaksı çıkıntılarda silinme ve proteinüri geliştiğı bildirilmiştir (18).

Non immünolojik olarak ise MDH ye spesifik olmamakla beraber ayaksı çıkıntılarda silinme proteinüri kliniğı ile başvurmaktadır. Bu silinme MDH ile beraber FSGS ve diyabetik böbrek hastalığında da görölabilir. Proteinürinin patogeneğinde; nefrinde azalma ve GBM'nin negatif yükünün azalmasından kaynaklı slit diyaframın etkin fonksiyon görememesi vardır.

Ailesel olarak görölmesi, kardeşlerde ve Asyalılarda sıklığın artmış olması, HLA'ların tetiklediğı düşünölen immün mekanizmanın olması gibi durumlar genetik

faktörlerin varlığını düşündüren durumlardır. Tanımlanmış birçok mutasyon bildirilmiştir. (EXT1, KANK1, KANK2, HLADQA1 varyantları gibi...)

Sekonder MDH etiyolojisinde en çok suçlanan ilaçlar NSAİİ ve COX-2 inhibitörleridir. Bununla beraber antibiyotikler, lityum, bifosfonatlar, sulfasalazin, 5-ASA deriveleri, altın, civa, interferon gibi ilaçlarında MDH yaptığı bilinmektedir. Son yıllarda monoklonal antikorlardan sertolizumab, pembrolizumab gibi ilaçlara bağlı MDH ler de raporlanmıştır (19).

Genellikle malign hastalıklardan sonraki süreçte MDH saptanmakla beraber, MDH sonrası malign hastalıklar da tanı alabilir. Hodgkin, non-hodgkin lenfomalar, lösemiler, timoma, böbrek, akciğer, kolon, meme ve pankreas gibi organların kanserlerinin seyri içerisinde sekonder MDH saptanabilir. Altta yatan hastalığın tedavisiyle genellikle remisyon sağlanır.

Enfeksiyonlar genellikle hastalık öncesi veya nüks öncesi süreçte hastaların çoğunluğunda saptanır. Tüberküloz, HIV, hepatit C, borrelia, malarya gibi enfeksiyonlara sekonder MDH vakaları raporlanmıştır. MDH'li hastaların yaklaşık %30 unda alerji öyküsü mevcuttur. Bu hastalar mantar, polen, ev tozu, arı sokması, kedi tüyü gibi alerjileri olan hastalardır.

Diğer glomerüler hastalıklardan IgA nefropatisi, lupus nefriti, diyabetik nefropati ve HIV nefropatisi gibi sebeplerle beraber görülebilir.

Klinik olarak MDH hastaları ani başlangıçlı nefrotik sendrom ile başvurur. Genellikle üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası gelişir. FSGS'nin çoğu tipi ve membranöz nefropatiden bu yönü ile ayrılabilir. Hastaların çoğunluğunda ödem görülür, buna bağlı olarak bulantı, kusma, halsizlik, barsak ödemeine bağlı ishal de görülebilir. Akut böbrek yetmezliği görülmesi durumunda üremi semptomları da başvuruda mevcut olabilir. Hastalarda en sık görülen semptom ödemdir. Ödemin yanında hipertansiyon da sık görülür. Tüm hastaların yaklaşık yarısında hipertansiyon vardır. Hipoalbüminemi görülmesi nedeniyle plevral efüzyon ve asit görülebilir. Sekonder MDH olması halinde altta yatan hastalığa bağlı semptomlar ve fizik muayene bulguları mevcut olabilir.

Erişkin MDH hastalarının %25-35' inde tanı anında akut böbrek yetmezliği saptanmaktadır. Böbrek içi hemodinamik değişiklikler ve tübüler hasarın bu durumdan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Erkeklerde, ileri yaşlarda, hipertansif ve ağır proteinürisi olan hastalarda ABH gelişme olasılığı daha yüksektir. MDH hastalarında ABH'nin gelişme mekanizması ATN ile benzerlik gösterir. Ciddi hipoalbüminemisi olan hastalara yüksek doz diüretik verilmesi nedenli intravasküler volüm azalmasına bağlı ATN gelişmesi ve renal ven trombozu olan hastalarda ABH gelişmesi daha olasıdır.

MDH tanısı erişkinde böbrek biyopsisi ile konulur. Biyopsinin patolojik bakışında immunfloresan ve ışık mikroskopisinde glomerüller normal görülmesine rağmen, elektron mikroskopisiyle bakılması halinde podosit ayaksı çıkıntılarında retraksiyon, genişleme, kısalma ve silinme mevcuttur. Başlıca bulgu bu ayaksı çıkıntılarda silinme olmasıdır.

Ayırıcı tanıda başlıca hastalık FSGS'dir. Klinik olarak MDH'nin başlangıcı daha akutken, FSGS de başlangıç daha yavaş seyirlidir. Ayaksı çıkıntılarda silinme MDH de daha belirgindir. Steroid tedavisine yanıt MDH de daha hızlıdır. FSGS ile MDH ayrımı için kullanılabilecek çeşitli moleküllerle (CD80, APLP-4, idrarda alfa-1 antitripsin, transferrin, histatin3... gibi) ilgili çalışmalar olmasına rağmen rutinde kullanılan belirteç yoktur.

Tedavide eğer sekonder nedenler dışlandıysa; nefrotik sendromda verilen konservatif tedaviler verilmelidir. Farklı olarak tedavi yanıtı hızlı olacağından anti hiperlipidemik tedaviye gerek kalmaz. NS da uygulanan genel önlemler, tuz kısıtlaması ve diüretikler verilmelidir. Erişkinde spontan remisyon nadir olduğundan kontrendikasyon yoksa steroid verilmelidir. Steroid prednizon veya prednizolon 1 mg/kg/gün olarak, maksimum 80 mg/gün verilir. Steroid kullanan hastalar 4-16. hafta arasında remisyon açısından değerlendirilir, remisyonda ise tedavi 6 ay içerisinde kesilir. Steroid kontrendikasyonu varsa oral siklofosfamid veya siklosporin verilebilir. Siklofosfamid sonrası nüks gelişirse veya fertilite korunmak isteniyorsa siklosporin, MMF ya da takrolimus verilebilir (20). Hastada yanıt yok ise tedavi 6 ay sonunda kesilmelidir. Yanıt olmayan, Steroid bağımlı kalan ya da sık nüks gelişen hastalarda rituksimab tedavisi 2 hafta arayla 1 gr (toplam 2 gr) veya 375 mg/m²/hafta

denenmiş olup sonuç alınmıştır. Yanıt alınamayan dirençli olgularda FSGS olasılığı akla gelmelidir.

2.1.3.4 MEMBRANO PROLIFERATİF GLOMERÜLONEFRİT(MPGN)

Membrano proliferatif glomerülonefrit (MPGN) mezengial hücrelerde proliferasyon ve glomerüler kapiller duvarda yapısal değişimlerle seyreden, az görülen bir hastalıktır. Primer (idiopatik) ve sekonder olarak sınıflandırılır. İkisinin ayrııcı tanısı biyopsinin patolojik incelenmesi, klinik ve laboratuvar olarak yapılmaktadır. Klinik olarak genelde proteinüri (>3.5 gr/gün), glomerüler hematüri, GFH kaybı ile prezente olurlar. Hipokomplementemi (C3, C4 düşüklüğü) çoğunlukla vardır, ama olmazsa olmaz bir durum değildir. MPGN'nin ülkemizdeki çalışmada erişkin hastada nefrotik sendrom nedenleri içinde sıklığı %7 olarak görülmüştür (7).

Patolojik olarak depozitlerin ve komplemanların birikim yerlerine ve yaygınlığına göre 3 tipe ayrılmıştır. Günümüzde bu sınıflandırma yerine immün patolojik yeni sınıflandırma kullanılmaktadır.

Tip1 MPGN genellikle hepatit B veya hepatit C enfeksiyonuna bağlı, immünoglobulin ve/veya C3 kompleman içeren yoğun depozitler ile seyreden bir MPGN tipidir.

Tip 2 MPGN 'yoğun birikim hastalığı' olarak bilinen, genellikle birikimlerin kompleman komponenti içerip, immünglobulin içermediği, kalıtsal ya da edinsel olarak kompleman düzenleyici proteindeki anomalilere bağlı oluşan bir tiptir.

Tip 3 MPGN daha nadir görülen GBM de anormallikler ve yoğun elektron birikimlerinin görüldüğü tipidir.

Yeni kullanılan sınıflandırmada ise biyopsi bulgularına göre temelde, immünglobulin ve kompleman pozitif diye 2 ana sınıf olarak değerlendirilir. IgG ve C3 birikimi temel olarak alınır. C3 ün çok biriktiği duruma C3 Glomerülopati şeklinde isim verilir. İmmünglobulin birikimi ön plandaysa altta yatabilecek otoimmün hastalıklar, enfeksiyon, monoklonal gamopatiler gibi hastalıklarda araştırılmalıdır. Kompleman birikimi ön plandaysa C3 ve C4 glomerülopatisi olarak

sınıflandırılabilir. Her iki birikiminde görülmediği hastalar için trombotik mikro anjiopatiler (TMA) ayırıcı tanıda unutulmamalıdır.

İmmün kompleks ilişkili MPGN de kompleman ve poliklonal immünglobülinlerin birikimi patolojik olarak gösterilmektedir. Ayırıcı tanıda IgA ve kompleman birikimi patolojik olarak gösterilen IgA nefropatisi akla gelmelidir. İmmün kompleks ilişkili MPGN' ye neden olan enfeksiyonlar (hepatit B ve C, bakteriler, protozoalar) ve otoimmün hastalıklar (SLE, Sjögren, Romatoidartrit) da mevcuttur.

Monoklonal immünglobülin birikimi aracılı MPGN de ise bir seri immünglobülin birikimine bağlı olarak böbrek hasarı ortaya çıkar. Nadiren hematolojik hastalıklara (Multipl Myelom, Waldenström gibi) bağlı olarak gelişebilir. İmmünglobülinlerin birikiminin dağılımı ve yapısal görünümüne göre tanı ve sınıflandırma belirlenmektedir.

C3 ve C4 baskın birikimi ilişkili MPGN tipinde ise ön planda C3 ilişkili glomerülopati olsa da nadir olarak C4 birikimi olan glomerülopati de saptanmaktadır. C3 birikimi olan MPGN de alternatif kompleman yolağının aşırı aktivasyonu görülmektedir. İmmün floresan olarak immünglobülinler boyanmayıp sadece C3 birikimi gösterilir. Çeşitli olgu sunumlarında C3 glomerülopatisi 'ne neden olan genetik varyasyonlar bildirilse de aktif olarak kullanılan veya saptanan mutasyon bulunmamaktadır. Çeşitli yayınlara göre hastaların %40-60'ında mutasyon saptanmamıştır. Kompleman faktör ilişkili protein 5 (CFHR5) glomerülopatisi C3 glomerülopatisinin alt sınıfı olarak tanımlanmıştır (21). C3 glomerülopatisinin %50 sinde hipokomplementemi görülür, temel pato-fizyolojik problem alternatif kompleman yolunun bozulmasıdır.

MPGN hastaları klinik olarak nefrotik sendrom, glomerüler düzeyde hematüri, hipertansiyon, progresif GFH kaybı ile prezente olurlar. Erişkin dönemde tedavi edilmesine rağmen, 10 yıl içinde %60 olarak SDBH ne ilerlemektedirler.

İmmün kompleks ilişkili MPGN hastalarının değerlendirilmesinde hepatit B ve C enfeksiyonu, bakteriyel, fungal enfeksiyonlar, paraziter enfeksiyonlar mutlaka ekarte

edilmelidir. Otoimmün hastalıklar taranmalıdır. Özellikle yaşlı hastalarda malignite ihtimali de göz önünde bulundurulmalıdır.

Monoklonal immün birikim gösteren MPGN hastalarında yaştan bağımsız olarak mutlaka hematolojik malignite araştırılmalıdır. Bu açıdan hastalardan idrar ve serum elektroforezi, idrar ve serum immunfiksasyonu, hafif zincirin serumda ölçülmesi ve gerekli görülmesi halinde kemik iliği aspirasyon biyopsisi (KİAB) istenmesi önerilir.

C3 glomerülopati teşhisi konulmadan önce post enfeksiyöz ya da enfeksiyon ilişkili glomerülopati açısından hasta değerlendirilmelidir. Bu tanılar ekarte edilmeden C3 glomerülopatisi demek doğru değildir. 50 yaşından büyük hastalarda C3 glomerülopatisi tanısı konulması halinde; beraberinde monoklonal protein ilişkisi mutlaka araştırılmalıdır. Bu hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda %31-83 oranında monoklonal gamopati saptanmıştır (22). Bu oran sağlıklı erişkinlerde %3 olarak görülmüştür.

MPGN tanısı biyopside membranoproliferatif glomerülopati paterni gösteren diğer tanıları dışlayarak konulur. Altta yatan bir sebep varsa sekonder MPGN olarak tanımlanır ve tedavide öncelikli olarak altta yatan nedenin tedavisi yapılmalıdır. MPGN tedavisinde de diğer glomerülonefritlerde olduğu gibi, kan basıncı kontrolü, proteinürinin azaltılması ve altta yatan nedenin tedavisi ön planda olmalıdır. Steroid ana ilaç olarak kullanılır.

İdiopatik MPGN eğer nefrotik düzeyde proteinüri ile seyrediyorsa ve başlangıçta akut böbrek hastalığı (ABH) mevcutsa genelde kötü prognozludur. Tedavi belirlenirken ABH nin derecesi ve proteinürinin miktarı önem arz etmektedir. Proteinüri nefrotik düzeyin altındaysa iyi seyirli bir MPGN olacağından, tedavi endikasyonu tartışmalı olmasına rağmen endikasyon yoktur diyen çalışmalar çoğunluktadır (23).

Tedavi vereceğimiz idiyopatik MPGN hastalarında kortikosteroidler, immün supresif tedaviler, anti trombositer ilaçlar, plazmaferez ve hatta biyolojik ajanlar tedavide seçilebilir. Kortikosteroidlerin yararı erişkinde tam olarak gösterilmemesine rağmen ana tedavide yer almaktadır. Progresif böbrek yetmezliği olan hastalarda immün

supresif tedavi endikasyonu vardır. Çeşitli çalışmalarda bu ilaçların etkinliği ile ilgili çeşitli yüzdeler belirtilmesine rağmen, A düzeyinde kanıtı olan ve randomize kontrollü deney sayısı azdır.

Tedaviyi planlarken immün kompleks aracılı MPGN tedavisi ayrı olarak planlanmaktadır. Eski tedaviler bırakılarak, son dönemde 2020 KDİGO kılavuzuna göre, bu hastalara tanı konar konmaz immün supresif tedavinin başlanması önerilir. Altta yatan sebeplere yönelik tetkik yapılmalı ve tedavi şeması çizilmelidir. Proteinüri derecesi ve ABH varlığı tanı anında önem arz etmektedir. İdiopatik veya primer bir sebebe bağlı immün kompleks aracılı MPGN de immün supresif tedavi verilmeyip destek tedavi verilmesi uygundur.

İmmün kompleks ilişkili idiyopatik MPGN tanısı konan, nefrotik sendromu olmayan, GFR si normal olan, proteinürisi nefrotik düzeyde olmayan hastalara sadece RAAS blokajı önerilir. Bu hastalarda nefrotik sendrom varsa, yüksek proteinüri mevcutsa ama kreatin normal ya da normale yakın bir düzeydeyse steroid verilebilir. Steroid verirken prednizon veya eşdeğeri (1 mg/kg/gün) maksimum 60-80 mg/gün olarak başlanmalıdır. Tedavi yanıtı olursa, 6 ay sonunda aşamalı olarak azaltılarak steroid kesilmelidir. 12-16. haftada proteinüri %30 dan fazla azalmışsa steroidin azaltılarak kesilmesi de önerilmektedir. 12-16. Haftada tedavi yanıtı yoksa, böbrek fonksiyonlarında bozulma varsa veya %30 dan az proteinüride azalma mevcutsa 20 mg/gün steroide devam edilip yanına MMF eklenebilir. 6-12 ay boyunca kombine tedaviye yanıt yoksa immün supresif tedavi kesilip biyopsi tekrarı açısından değerlendirilmesi önerilir. Biyopside aktif glomerülonefrit görülmesi halinde Rituksimab (1 gr 2 doz 14 gün arayla) ya da siklofosfamid (2 mg/kg/gün erişkinde max 200 mg/gün) tedavisi önerilir.

İmmün kompleks ilişkili idiyopatik MPGN hastalarında hızlı ilerleyen kresentik glomerülonefrit varsa, tedavide yüksek doz pulse steroid (metilprednizolon 1-3 gr) ve sonrasında oral siklofosfamid verilmelidir. Tedaviye yanıt durumuna göre Rituksimab eklenebilir. Bu hastalarda evre 4-5 kronik böbrek yetmezliği (KBY) ($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) varlığı halinde sadece destek tedavilerle ilerlemek uygundur.

C3 glomerulopatisi olan hastalarda orta ciddi hastalık olması halinde tedavide immün supresif tedavinin yeri vardır. Destek tedaviyle beraber immünsupresif tedavi verilmelidir (24). Monoklonalgamopati eşlik etmeyen C3 glomerulopati hastalarına ilk tedavi olarak MMF verilmeli yanıt olmazsa veya progresif seyir mevcutsa Eculizumab düşünülmelidir.

2.1.3.5.İMMUNGLOBULİN A NEFROPATİSİ

İmmünglobülin A nefropatisi (IgAN) glomerulopati sebepli kronik böbrek yetmezliğinin en sık nedenlerindendir. IgAN dünyada en sık görülen glomerüler hastalıktır. Sıklığı erişkinde yapılan çalışmalara göre 2.5/100000 olarak saptanmıştır. Çin’de yapılan geniş çaplı bir çalışmada primer glomerülonefritler içerisinde sıklığı %45 olarak görülmüştür (25).

Hastaların birçoğu asemptomatik olduğundan, rutin idrar tetkikinde proteinüri ya da hematüri saptanarak yapılan biyopsilerin sık olduğu ülkelerde sıklığı daha fazladır. TND’nin 2019 da yaptığı çalışmada primer glomerüler hastalıkların içinde %25,7 görülme oranıyla ilk sırada IgAN saptanmıştır. Nefrotik sendrom nedenleri arasında primer sebeplerin içinde en sık 5. Hastalık olarak görülmüştür. IgAN’li hastaların en sık başvuru ya da tespit şekli asemptomatik idrar anomalileri olmakla beraber, başvuru anındaki nefrotik ya da nefritik sendrom oranları birbirine yakın olarak saptanmıştır.

Sağlıklı bireylerde de böbrek biyopsilerinde IgA birikimi görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda %3-16 arasında mezengial IgA birikimi sağlıklı bireylerde görülmüştür. Kliniğinde glomerülonefrit bulguları olmayıp, biyopside IgA nefropatisi saptanması, latent IgAN’lerin çoğunun Doğu Asya kökenli olması gibi sebeplerden genetik patogenezi hakkında bilgi verir. Mezengiumda IgA birikimi mutlaka glomerülonefrit ile sonuçlanmaz.

IgAN glomerüler hastalıklar arasında immün reaktanı belirlenmiş tek glomerulopatidir. Tanım olarak; mezengiumda IgA depolanması olan, mezengial proliferatif glomerülonefrit şeklinde tanımlanabilir. Patolojik olarak tek bir mekanizma üzerinden oluşmayıp, farklı hasarlara verilen ortak yanıtlardan müteşekkildir.

IgA vücuttaki en yaygın immünglobulindir, mukozada savunma sistemi içerisinde yer alır. Antijen temasıyla dokudaki plazma hücreleri polimerik IgA (pIgA) salınımını mukozadan uyarır. pIgA epiteli geçerek sekretuar kısım ile birleşerek sekretuar IgA (sIgA) şeklinde mukozal yüzeye salgılanır. Bu aşama tedavi hedefinde önem arz etmektedir.

Mezengial alanda birikim gösteren IgA çoğunlukla pIgA' dır. Üretimi tek bir patogeneze ile açıklanamaz. pIgA1 üretimi mukozada azalırken, kemik iliğinde yapımı artış gösterir ve antijenik uyarıların geneline verilen cevap yetersizdir. Genetik faktörlerin olduğu düşünülmesine rağmen ispatlanan bir mutasyon ya da genetik geçiş yoktur. Çevresel faktörler ve ortam adaptasyonu ile ilgili kanıtlar olmasına rağmen detaylı çalışmalar mevcut değildir. IgA' nın ana kaynağı mukoza ilişkili lenfoid (MALT) dokudur. Çok sayıda çalışma IgAN hastalığının barsak mikrobiyotasıyla ilişkisi ispatlanmıştır.

HASTALIĞIN KLİNİK BULGULARI

Hastaların yaklaşık %40-50'sinde enfeksiyonu takip eden 24 saat içinde makroskobik hematüri görülebilir. Akut post streptokok glomerülonefrit (APSGN)' den ayırımında başlangıç zamanındaki farklılık kullanılır. Makroskobik hematüri böbrek yetmezliğiyle beraber görülüp, zamanla genellikle kaybolur.

Daha önce anlattığımız gibi hastaların hemen hemen yarısı rutin idrar kontrolü yapılırken, asemptomatik mikroskobik hematüri ve proteinüri (<2 gr/gün) nedeniyle tanı alırlar. Nefrotik sendrom kliniği olması halinde eşlik eden MDH var mı diye bakmak gerekir. Kontrol edilemeyen hipertansiyon varsa bu hastalarda nefrotik düzeyde proteinüri görülme olasılığı çok yüksektir.

Kresent oluşumu ve nekrotizan glomerülonefrit nedenli nadir olarak akut böbrek hasarı gelişebilir. Yaşlı hastalarda başka hasarların eşlik etmesi, tanı anında hipertansiyon olması ve tanıdaki böbrek fonksiyon bozukluğu olması sebebiyle KBH gelişmesi olasılığı daha yüksektir.

TANI

Histo-patolojik inceleme tanı için altın standarttır. IgAN'nin karakteristik bulgusu diffüz mezengial IgA depolanmasıdır. Bu olguların %90 ında C3 depolanması eşlik eder. IgA vaskülitinde olduğu gibi glomerüler kapiller yumakta IgA birikimi olursa bu IgAN için kötü prognoz ile ilişkilidir. Mezengial alanda sekretuar IgA birikimi görülmesi de kötü prognoz belirteçidir.

Işık mikroskopisinde tamamen normal glomerül yapısı görülebilir. Aynı zamanda fokal, segmental veya diffüz mezengial hiperselülarite şeklinde mikroskopi bulguları da mevcuttur. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde ise tübülointerstisyel inflamasyon neticesinde tübüler atrofi ve fibrozis görülebilir.

MEST-C ölçümü prognoz ve tedavi için düzenlenmiş patolojik derecelendirilme için kullanılır. Bu sınıflandırmada GFH<30 ml/dk ve proteinüri<0.5 gr/gün olan hastalar dikkate alınmamıştır. C kresent oluşumu sonradan eklenmiş olup renal sonlanım açısından belirteç olabileceği düşünülmüştür (26).

M: mezengial hiperselülarite

0 puan mezengial alan başına dörtten az mezengial hücre, 1 puan; alan başına 4-5 mezengial hücre, 2 puan; alan başına 6-7 hücre, 3 puan; alan başına 8 ve 8'den fazla hücre görülmesine verilir. Tüm glomerüller için skorların ortalaması alınır. Puan 0.5 ten büyükse **M1**, 0.5 ten küçükse **M0**

E: endokapiller hiperselülarite

Glomerüler kapiller lümende hiperselülarite varsa **E1** yoksa **E0**

S: segmental skleroz

Glomerüler kapiller yumağın herhangi bir yerinde skleroz varsa **S1**, skleroz yoksa **S0**

T: tübüler atrofi/fibrozis

İnterstisyelfibrozis veya tübüleratrofinin olduğu kortikal alanın yüzdesine bakılır. Yüzdesi 0 ile 25 arasındaysa **T0**, 26 ile 50 arasındaysa **T1**, yüzde 50'den fazlaysa **T2**

C: kresent oluşumu

Kresent yoksa C0, en az 1 glomerülde varsa C1, glomerüllerin %25'inde varsa C2

TEDAVİ

IgAN tedavisi yapılırken, hastanın serum kreatin düzeyi, hipertansiyon varlığı, proteinüri düzeyi ve takipteki GFR değerleri önem arz eder. Bu kriterlere göre hastada KBH gelişme riski hesaplanır. KBH riski düşük olan hastaların izlemi önerilir. Patolojik olarak hafif/orta şiddetli bulguları varsa, proteinüri (>500 mg/gün) orta düzeydeyse, GFR değeri hafif azalmışsa bu hastalara immün supresif olmayan tedaviler verilir. Destek tedavi amacıyla düşük riskli olan bu hastalara balık yağı, diyet önerileri, ACE inhibitörü ve antilipemik tedaviler uygundur. Daha ciddi KBH riski olan orta/ağır hastalara daha etkin tedaviler verilir. Tedavide amaç Gd-IgA1 ve anti-Gd-IgA1 oto antikorlarının oluşumunu engellemektir.

Steroidler, IgAN tedavisinde kullanıldığı durumda, böbrek hasarının gelişmesini 5 yıl yavaşlattığı, proteinüriyi azalttığı gösterilmiştir. Son dönemde yapılan çalışmalarda proteinüri >1gr/gün ise steroid tedavisinin çok etkin olmadığı görülmüştür. Steroid ve siklofosfamid/azatiopürin kombinasyonunun etkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Oral hedefe yönelik Budesonid (TRF-Budesonide) verilerek MALT dokusundan salınan IgA'nın azaltıldığı ve tedavide kullanılabileceğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.

Mikofenolat mofetil otoimmün hastalıkların tedavisinde güvenli bir şekilde kullanılır. MMF glikolizasyonu inhibe eder, T ve B lenfosit proliferasyonu azaltır, antikor oluşumunu azaltarak etki gösterir. Yan etkilerinin az olması ve bu etki mekanizmaları nedeniyle IgAN tedavisinde MMF kullanılır.

IgAN'li hastaların tedavisinde son yıllarda yapılan çalışmalarda hedefe yönelik immünsupresan tedavilerin yeri araştırılmaktadır. Blisibimod, atacicept, fostamatinib, eculizumab, bortezomib gibi tedavilerin çalışmaları umut vericidir (27).

2.1.4.SEKONDER NEDENLER

2.1.4.1.DİYABETİK NEFROPATİ

Diyabetik böbrek hastalığı (DBH) ya da diyabetik nefropati genellikle diyabetik bir hastada bulunan böbrek hasarı için kullanılan ifadelerdir. DBH diyabetik bir bireyde ortaya çıkan KBH için kullanılırken, diyabetik nefropati ise biyopside diyabete bağlı ortaya çıkan mikroanjiopatik değişiklikleri ifade etmede kullanılır. 2020 yılında KDIGO kılavuzunda ise diyabetik hastaların hepsinde KBH'nin tek sebebinin diyabet olmadığı görülüp, sınıflandırma buna göre yapılmıştır.

Diyabetik olanlarda KBH riski diyabeti olmayanlara göre 2 kat artmıştır. Diyabetik hastaların yaklaşık %30-40'ında diyabetik böbrek hastalığının geliştiği çalışmalarda gösterilmiştir. Hipertansiyon varlığında KBH riski daha da artmaktadır. Ülkemizde yapılan KBH çalışmasında ise KBH sıklığı %15,7 iken KBH li hastaların %26,6 sında ise diyabet olduğu görülmüştür. Diyabetik hastaların ise %32,4 ünde KBH saptanmıştır. Diyabetik olmayanlara göre riskin 2,5 kat arttığı görülmüştür (28).

Dünyada çeşitli oranlarda görülmekle beraber, ülkelerin birçoğunda SDBH nin en sık sebebi diyabetik böbrek hastalığıdır. Ülkemizde hemodiyalize başlanan hastaların yaklaşık %40'ında diyabet olduğu görülmüştür. Bu hastaların büyük çoğunluğu tip 2 diyabet hastalarıdır.

Diyabetik hastalarda böbrek hasarı %60 klasik tipte (normal ya da artmış böbrek boyutları, retinopati ve/veya proteinüri) görülürken, %27 sinde diyabetle beraber primer glomerülonefritik bir hastalık görülmektedir. %13 hastada ise iskemik nefropati biyopsilerde saptanmıştır (29).

Albüminüri diyabetik böbrek hastalığının bir bileşeni olarak görülmesine rağmen; son yıllarda RAAS blokajı için kullanılan ilaçların yaygınlaşması nedeniyle hastaların değişen çalışmalara göre %15-55'inde albüminüri görülememiştir (30). Albüminürinin daha çok diyabetin süresine göre miktarında değişiklik gözlemlenmektedir. Tip 2 DM li hastalarda Tip 1 DM ye göre 2-4 kat kadar daha fazla albüminüri görülür. Albüminüri varlığının diyabetik hastalarda mortaliteyi arttırdığı gözlemlenmiştir.

Diyabetik hastalarda böbrek hastalığı gelişmesine zemin hazırlayan risk faktörleri mevcuttur. Değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak sınıflandırılmıştır.

Değiştirilebilir risk faktörleri	Değiştirilemeyen risk faktörleri
• Sigara • Hipertansiyon • Hiperlipidemi • Obezite • Glisemik kontrol • Tuz tüketimi	• Yaş, cinsiyet • Genetik faktörler • Diyabet başlangıç yaşı ve süresi • Aile öyküsü
Tablo 2.2. Diyabetik böbrek hastalığı için risk faktörleri	

PATOGENEZ

Diyabetik böbrek hastalığı (DBH) gelişmesinde temel mekanizma hiperglisemi ve buna bağlı oluşan metabolik değişikliklerdir. Bununla beraber hemo dinamik değişiklikler ve hücre içi mekanizmaların da son yıllarda yapılan çalışmalarda DBH'ye neden olduğu gösterilmiştir. Hücre içi mekanizmaların hepsi glomerülo skleroz ve tübülo interstisyel fibrozis ile ilişkilendirilmiştir.

TANI

Diyabetik nefropati, genellikle klinik bir tanıdır. Albüminüri ve azalmış GFR'nin olması gereklidir. Diyabetik bir hastada böbrek hastalığı olduğunu düşünüyorsak, hastadan;

- İdrarda albümin veya protein ölçümü
- Tansiyon ölçümü
- Göz dibi bakısı

- GFR ve kreatin ölçümü

yapmak her hasta için gereklidir.

Albüminüri tespiti için altın standart 24 saatlik idrarda protein/albümin ölçümü yapmaktır. Eğer 24 saatlik idrar bakılamıyorsa anlık ya da ilk idrarda ölçüm yapılabilir. Albüminüri demek için hastanın idrarında 30 mg/günden fazla albümin görülmesi gereklidir. 30-300 mg/gün arasındaysa orta albüminüri, 300 mg dan fazlaysa ileri düzeyde albüminüri denilmektedir. Kılavuzların birçoğu yıllık DBH açısından tarama önermektedir. Eğer DBH saptanmışsa takip sıklığı artırılıp mutlaka tedavi verilmelidir.

Başvuran her hastada kan basıncı ölçümü yapmak gereklidir. Hipertansiyon varlığında diyabet gelişen bir hastada DBH riski ve ilerleme hızı daha yüksek görülür. Eğer diyabetik bir hastada hipertansiyon geliştirse bu durum çok yüksek ihtimalle renal parankimin diyabete bağlı hasarından kaynaklıdır. Bu nedenle erken dönemde bu durumların tespiti ve tedavisi önem arz etmektedir.

Tip 2 DM li hastalarda DBH geliştirse retinopati görülme olasılığı %75-80 dir (31). Tip 1 DM' lilerin DBH' sinde ise hemen hemen tamamında retinopati görülür. Retinopatinin beraberinde görülmemesi DBH yi ekarte ettirmez.

Daha önce belirttiğimiz gibi non albüminürik DBH hastalarında son yıllarda artış olması nedeni yıllık albüminüri bakılırken mutlaka GFR ve kreatin ölçümü de yapılmalıdır.

Diyabetik böbrek hastalığı olduğunu düşündüğümüz her hastaya böbrek biyopsisi yapmamız gerekmez, ancak başka hastalıkları düşündürecek bulgular olması durumunda biyopsiyle tanıyı doğrulamak gereklidir. DBH olduğu düşünülen hastaların yaklaşık yarısında MN, FSGS, IgAN, post enfeksiyöz glomerülonefrit gibi sebepler bulunmuştur. Tip 1 diyabetlilerde retinopati olmadan böbrek hastalığı görülmesi halinde biyopsi yapmak gereklidir.

Diyabetik bir hastada böbrek boyutları artış gösterir, nefropati başlayana kadar da artış devam eder. 10 yıldan uzun diyabeti olan hastalarda GBM normalin 3 katı kadar kalınlaşmış olur, bu durum nefropatiden bağımsız olarak gerçekleşir.

İlerlemiş DBH de periferik glomerüllerin santralinde interkapiller nodüler lezyonlar görülebilir. Bu nodüler lezyonlar PAS+ ve eozinofilik özellik gösterir. Bu lezyonlar biyopsi örneklerinin %10-50'sinde gözlemlenirken, diffüz glomerüler lezyon ise daha sık olarak saptanır. Diffüz glomerüler lezyon tip 1 diyabet eğer 10 yıldan uzun süredir varsa %90 oranında, tip 2 diyabetlilerde ise %25-50 oranında görülmektedir (32). Nodüler lezyonlar böbrek fonksiyonlarından bağımsız görülsede diffüz glomerüler lezyonlar böbrek fonksiyonunun bozulmasıyla yakından ilişkilidir. Mezengial matriks birikimi renal progresyon ile yakından bağlantılıdır.

Renal Pathology Society araştırma komitesi tarafından, diyabetik böbrek patolojisini sınıflandırmak için sistematik ve tek tip bir yaklaşım sağlayan ve aynı zamanda çalışmayı destekleyen bir tip 1 ve tip 2 diyabetik böbrek hastalığı sınıflandırması yapılmıştır. Üç böbrek bölgesine de puanlar atanır: glomerüller; damar sistemi ve interstisyum.

Sınıf I – İzole glomerüler bazal membran kalınlaşması. 9 yaşından büyük erkeklerde glomerüler bazal membran kalınlığı 430 nm'den ve kadınlarda 395 nm'den büyük olması membranın kalın olduğunu gösterir
Sınıf II – Hafif (Sınıf IIa) veya şiddetli (Sınıf IIb) mezengial genişleme. Toplam mezangiumun yüzde 25'inden fazlasında kapiller lümenin ortalama alanından daha büyük genişleme alanları mevcutsa, lezyon şiddetli olarak kabul edilir. %25 ten az ise hafif olarak değerlendirilir.
Sınıf III – Biyopside en az bir Kimmelstiel-Wilson lezyonu (nodülerinterkapiller glomerüloskleroz) gözlenir ve yüzde 50'den az global glomerüloskleroz vardır.
Sınıf IV – İleri diyabetik glomerüloskleroz. Diyabetik nefropatiye bağlı%50 den fazla glomerülde global glomerüloskleroz vardır.
Tablo 2.3. Diyabetik böbrek hastalığı sınıflandırması

Diyabetik böbrek hastalığı tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda mortaliteyi artırır. Proteinürinin olması mortaliteyi 20 ile 200 kata kadar arttırdığı gösterilmiştir. Mortalite ile albüminüri korelasyon gösterir. Albüminüri arttıkça mortalite de artar (33). DBH’nda ve albüminüri varlığında da mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler olaylardır. Albüminüri genel bir endotel hasarından kaynaklandığı için ateroskleroz riskini artırır.

TEDAVİ

Tedaviden önce DBH’nin gelişmesini engellemek için koruyucu önlemler almak gereklidir. DBH’nin engellenmesi ve azaltılması için, diyabet açısından engelleme programlarının toplumsal olarak uygulanması gereklidir. DBH geliştikten sonra ise, tedavide önemli olan albüminürinin azaltılması ve GFH’nin korunmasıdır. Bunu sağlayabilmek için kan şekeri ve kan basıncı kontrolü, yaşam tarzı değişikliği, egzersiz, kilo kaybı, sigarayı bırakma, anti hiperlipidemik tedavilerin verilmesi gibi önlemlerin alınması gereklidir. Kan şekeri ve tansiyon açısından hedef değerlerin tutturulması önemlidir.

TND’ nin 2020 yılında yayınladığı diyabetik böbrek hastalarında hipergliseminin yönetimi için raporunda HbA1c açısından hedefler aşağıdaki tabloda belirtilmiştir. OAD kullanılabilen hastalar için metformin ve SGLT-2 inhibitörü kullanımı önerilmektedir. SGLT-2i lerin son yıllarda etkinliğinin ispatlandığı çok çalışma mevcuttur (34). Albüminüriyi azalttığı gösterilmiştir. Düşük GFR değerlerinde bile SGLT-2i kullanımı ile ilgili çalışmalar bulunmakta ve etkinliği gösterilmektedir

KBH Evre	HbA1c	Özellikli Durumlar
Evre 1-3A (GFR>45)	$\leq \%7$	Genç hastalarda diyabet süresi kısaysa $<\%6,5-7$ Yaşlılarda $<\%7-7,5$
Evre 3B (GFR 30-44) Evre 4 (GFR 15-29)	$\%7-7,5$	Diyabet süresi>10 yıl ise $\%8$
Evre 5D (Diyaliz hastaları)	$\%7,5-8$	
Yüksek Riskli Hastalar (Tüm kbh evreleri dahil)	$\%7,5-8$	Ciddi hipoglisemi öyküsü olanlar, çok yaşlı ve beklenen ömrü kısa olanlar, ciddi ek hastalıkları olanlar, komplikasyonları ciddi olanlar
Tablo2.4. Kronik böbrek hastalığında Diyabet regülasyon hedefleri		

Albüminüri genellikle hipertansiyon tanısından önce görülür. DBH tanısı alan tip 2 DM'li hastaların yaklaşık %40' ında hipertansiyon varlığı görülmüştür. Hipertansiyon kontrolü ile mortalite arasında ilişki bulunmuştur. 2019 da yayınlanan Türk hipertansiyon uzlaşi raporunda genç diyabetik hastalar için sistolik kan basıncında hedef değer 120-130 mmHg, 65 yaş üzerinde ise 130-140 mmHg, diyastolik basınç için tüm yaş gruplarında 70-80 mmHg olarak belirlenmiştir. Yapılan geniş çaplı çalışmaların birçoğunda hedef sistolik basınç değerinin 130 mmHg ile 140 mmHg olması arasında mortalite farkı saptanamamıştır. Hipotansif olan hastaların mortalitesinin daha yüksek olduğu görülmüştür.

DBH li hastaların ACEi/ARB kullanması kan basıncı düşüşünden bağımsız olarak, proteinüriyi azaltan ve renal koruma sağlayan bir durumdur. Albüminürisi olmayan ve hipertansif olmayan hastalara rutinde ACEi/ARB önerilmez. Hipertansif seyreden hastalara diüretik ile beraber ACEi/ARB verilmesinin proteinüriyi daha fazla azalttığı görülmüştür. Dislipideminin tedavi edilmesinin pozitif yönde fayda

gösterdiği görülmüştür. Statin tedavisi kontrendikasyon yoksa önerilir. Bu ilaçların yanında hastaya diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir.

Son yıllarda tedaviye yönelik, finerenon (Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti) denenmiş ve etkin olduğu gösterilmiştir. Atresantan (endotelin reseptör antagonisti), selonsertib, barisitinib (selektif JAK1/2 inhibitörü) gibi ilaçlarla ilgili çalışmalar mevcuttur (35). Yeterli kanıt bulunmamaktadır.

2.1.4.2.RENAL AMİLOİDOZ

Amiloidoz, çoğu doğal formunda plazmanın normal bileşenleri olarak dolaşan 5 ila 25 kD aralığında çeşitli proteinlerin, düşük moleküler ağırlıklı alt birimlerinden oluşan, yüksek düzeyde düzenli fibrillerin hücre dışı dokuda birikmesini isimlendirmek için kullanılan genel bir terimdir. Amiloid birikintileri, türüne, konumuna ve miktarına bağlı olarak çok çeşitli klinik belirtilere neden olabilir. Amiloid oluşumunda genetik faktörlerin rol aldığı gösterilmiştir. Bununla beraber KBY, kronik inflamasyon ve plazma hücre diskrazileri gibi durumlarda amiloid öncü proteinlerin (APP) yapımında artış ve klirensinde azalma nedenli amiloid birikimi de oluşabilir.

Doku biyopsisi amiloidoz tanısı için altın standarttır. Böbrek, kalp ve karaciğer gibi etkilenen organın histopatolojik olarak incelenmesi %90 üzerinde tanı verir. Rektal biyopsi veya cilt altı yağ doku biyopsisi teknik olarak daha kolaydır ama daha düşük tanı oranları vardır. Amiloidoz patolojik olarak; biyopsi materyalinin Kongo kırmızı boyanmayla ışık mikroskopisinde elma yeşili çift kırılmanın görülmesi şeklinde tanımlanır.

İnsanda tanımlanan 38 formu bilinmektedir. Klinik olarak en çok böbrek tutulumu AL veya AA amiloidoz olarak ortaya çıkar. Böbrek tutulumu, bu tipler dışında AFib, AApoAI, AApoAII, ALys ve AGel gibi alt tipleri de bazı kalıtsal amiloidoz formlarında ortaya çıkabilir, ancak ATTR nadirdir. Ab2 mikroglobulin birikimi, kronik diyaliz hastalarında meydana gelir; otopsilerde böbrekte birikim bildirilmiştir, ancak klinik önemi yoktur. Amiloid böbrekte herhangi bir yerde birikebilir ancak glomerüler tutulum çoğunluktadır. Glomerüler amiloid birikiminin miktarı ile

proteinürinin derecesi arasında zayıf ilişki vardır. Sistemik formlar içerisinde böbrekte en çok biriken formları aşağıda belirtilmiştir.

AL amiloidozu: AL amiloidozu, immünglobülin hafif zincir parçalarından türetilen proteinin birikmesinden kaynaklanır. Monoklonal immünglobülin hafif zincirleri üreten herhangi bir plazma hücre diskrazisinin potansiyel bir komplikasyonudur. Hastaların böbrek yanıtı ile hematolojik hastalık yanıtları koreledir.

AA amiloidozu: AA amiloidozu tekrarlayan inflamasyonun olduğu kronik hastalıklara bağlı olarak birikir. FMF, kronik enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, Chron, kistikfibrozis ve neoplazmlar gibi sebeplere bağlı olarak organlarda görülebilir. Hastaların yaklaşık %80' inde birikim böbrektedir. Romatoid artrit hastaları AA amiloidozu hastalarının yaklaşık %40'ını oluşturur.

Böbrek amiloidozunun klinik belirtileri, tutulum yeri ve derecesine göre değişir. Proteinüri ve nefrotik sendromun yanı sıra böbrek yetmezliği, AL ve AA amiloidozda yaygındır. AL amiloidozlu hastaların çoğunda baskın glomerüler birikim vardır ve genellikle nefrotik aralıkta olan ve sıklıkla ödemin eşlik ettiği proteinüri ile kendini gösterir (36). Proteinüri geniş bir aralıkta görülebilir. Eğer nefrotik sendromla başvuran hastada kreatin yüksekliği varsa mortalite artışı ile alakalı olduğu görülmüştür.

PRİMER (AL) AMİLOİDOZ

AL amiloidozda, fibriller monoklonal hafif zincir değişken bölümünün parçalarından oluşur. Amiloid oluşumunda hafif zincir patojenik özelliklerinin sorumlu olduğu bilinmektedir. Makrofajlar ve reseptörler tarafından endositozlamazangial hücrelere alınan hafif zincirler pre-amiloid fragmanlara metabolize edilirler. Böbrekte mezangial hücrelerin yüzeyinde reseptörler tanımlanmıştır. Amiloidojenik hafif zincirler mezangial hücrelerde makrofaja benzer fenotipik değişikliklere neden olur. Böbrek tutulumu böbrek biyopsisinde amiloid birikiminin tespiti, klinik ve laboratuvar olarak böbrek disfonksiyon bulguları olması ve diğer organ biyopsileri (abdominal yağ, dişeti, kemik iliği, rektum vb.) ile amiloid birikiminin saptanması,

üriner protein atılımının $\geq 0,5$ g/gün olması olarak tanımlanır. Ayrıca proteinürinin diğer nedenlerinin dışlanması gereklidir. Tedaviye renal yanıt ise stabil kreatinin ve kreatinin klirensine (başlangıç değerlerinde %25'ten fazla bozulma olmamalı) paralel olarak 24 saatlik protein atılımında %50 azalma olarak tanımlanır.

Tedavide ana amaç amiloid fibrillerin oluşumunu engellemek ve monoklonal proteinlerin üretimini azaltmaktır. Yeni oluşum engellendikten sonra birikim olan organlarda düzelme olduğu saptanmıştır (37). Bu nedenle kemoterapi verilerek oluşum engellenebilir, sonrasında gerekli görülmesi halinde otolog kök hücre nakli yapılması planlanabilir. Bu hastalar tedavi edilmezse sağ kalımları 12-18 ay, kardiyak semptomları olanlarda ise 4-6 ay olarak görülmüştür.

Tedavi için hastalara oral melfalan ve deksametazon, orta veya yüksek doz melfalan ve kök hücre nakli, deksametazon ve alfa-interferon, talidomid ve deksametazon, bortezomib, lenalidomid ve deksametazon gibi tedaviler verilebilir. Tedavide böbrek yanıtını etkileyen en önemli faktörler başlangıçtaki proteinüri miktarı ve serum kreatinin değeridir.

AA (SEKONDER) AMİLOİDOZ

Eskiden sekonder amiloidoz olarak isimlendirilen amiloid A, (AA) amiloidozu, kronik inflamatuvar hastalıklar, kronik enfeksiyon ya da daha az sıklıkta neoplazmalara bağlı görülen bir durumdur. AA amiloidozda altta yatan en yaygın sebepler; ankilozan spondilit, Romatoid artrit, FMF, bronşiektazi, TBC, osteomyelit gibi sebeplerdir.

AA amiloidozun öncül proteinin serum amiloid A (SAA) dır. SAA inflamasyona yanıt olarak IL-1 ve IL-6'nın uyarısıyla karaciğerden sentezlenir. SAA nın karboksi terminalinin yıkımı sonucunda AA proteini sentezlenir. Oluşan AA öncülleri birleşerek amiloid fibrilleri meydana getirir. İnflamasyona bağlı olarak oluşan öncüller, glikozaminoglikanlar ve protein glikanlarla beraber katlanmalarla amiloidogenezde rol alırlar.

AA amiloidozunda tedavinin esas amacı inflamasyonun kontrol edilmesidir. Enfektif durumların antibiyoterapi ile tedavisi ve inflamatuvar hastalıkların anti inflamatuvar veya immün supresif ilaçlarla tedavi edilmesi gerekmektedir. Tanının erken konması ve tedaviye erken başlanması kısmen de olsa biriken amiloidlerin azalmasını ve yeni birikimlerin önlenmesini sağlamaktadır. Amiloidoza neden olan hastalığın tedavisini yapmak proteinürinin azalmasına ve böbrek fonksiyonlarının kötüleşmemesine yardımcı olur. Bu nedenle verilen Anti TNF ve sitotoksik ajanlar gibi ilaçlar, böbrek hastalığı olan hastaların renal sağ kalımını uzatıp, GFH de düzelme sağladığı ve proteinüriyi azalttığı gösterilmiştir. FMF hastalarında kolşisin kullanımının AA amiloidozun oluşmasına engel olduğu gösterilmiştir.

2.1.4.3.LUPUS NEFRİTİ

Sistemik lupuseritematozus (SLE) hastalarının yaklaşık %40-50'sinde böbrek tutulumu görülmektedir. Lupus nefriti hastalarının birçoğunda tanı anında böbrek bulguları, proteinüri ya da GFR düşüklüğü şeklinde görülmektedir. SLE de prognozu belirleyen en önemli durum renal tutulumdur. Lupus nefriti hastaların yarısından fazlasında KBH gelişir. Bu hastaların %10-20 si SDBY ne ilerler. Bu hastalarda sonuç olarak, kalıcı renal replasman tedavisi ya da nakil gerekliliği oluşur. Tedavi verilmeyen renal tutulumu olan SLE hastalarının mortalitesi yaklaşık 3 kat daha fazladır. Son yıllarda lupus nefritinin etkin tedavi edilmesi nedeniyle remisyon kolay elde edilir. Remisyon elde edilen hastaların 10 yıllık sağ kalımları %95 olarak bulunmuştur. Bazı SLE hastalarının ilk bulgusu renal bulgular olabilir, tanı kriterlerini karşılayacak durumlar sonradan ortaya çıkabilir.

SLE nin etiyolojisi tam olarak ispatlanamasa da genetik faktörler, immünolojik ve çevresel etkenler nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Patogeneze olarak Lupus nefritinden sorumlu olan ise böbrekteki immün kompleks birikimi ve bunu takiben oluşan kompleman aktivasyonudur. Tanı koymak için kontrendikasyon yoksa böbrek biyopsisi yapılmalıdır. Hızla artan serum kreatinini veya yeni gelişen nefrotik düzeyde proteinüri varsa acil biyopsi yapılmalıdır.

Biyopsinin yorumlanması, prognoz tayini ve lezyonların sınıflandırmak için, aktivite göstergeleri ve kronisite göstergeleri belirlenmiştir. (Tablo 2.5)

Aktivite Göstergeleri: -glomerüler hiperselülarite -lökosit infiltrasyonu -karyoreksis ve fibrinoid nekroz -selülerkresentler -hyalin depozitler -interstisyel inflamasyon (mononükleer hücre infiltrasyonu)	Kronisite Göstergeleri: -glomerüler skleroz -fibröz kresentler -tübüler atrofi -interstisyel fibrozis
Tablo 2.5. Lupus nefritinde aktivite-kronisite göstergeleri	

Lupus Nefriti (LN)'nde patolojik görünümünden patognomonik olan sadece hematoksilen cisimcikleridir. Biyopside görülme oranı %10 u aşmadığı için, sınıflandırma yapılarak SLE nin böbrek tutulumları 6 sınıfta incelenmektedir. Bunlar aşağıda tablo 2.6' da verilmiştir.

Klas 1: Minimal Mezengial Lupus Nefriti -glomerüller normal -mezengial immün depozitler
Klas 2: Mezengial Proliferatif Lupus Nefriti -mezengial hiperselülerite, mezengial matriks artışı, mezengial immün depozitler
Klas 3: Fokal Lupus Nefriti Klas 3A: aktif lezyonlar- Fokal Proliferatif LN Klas 3A/C: aktif ve kronik lezyonlar- Fokal Proliferatifve Sklerozan LN Klas 3C: skarlı kronik inaktif lezyonlar: fokal sklerozan LN
Klas 4: Diffüz proliferatif Lupus nefriti -etkilenen glomerüllerin $\geq$ %50 sinde segmental lezyon:4-S -etkilenen glomerüllerin $\geq$ %50 sinde global lezyon:4-G Klas 4-S(A) aktif lezyonlar: Diffüz segmental Proliferatif LN Klas 4-G(A) aktif lezyonlar: Diffüz Global Proliferatif LN Klas 4-S(A/C) aktif ve kronik lezyonlar: Diffüz segmental Proliferatif ve Sklerozan LN Klas 4-S(C) skarlı kronik inaktif lezyonlar: Diffüz segmental Sklerozan LN Klas 4-G(C) skarlı kronik inaktif lezyonlar: Diffüz Global Sklerozan LN
Klas 5: Membranöz Lupus Nefriti -global veya segmentalsubepitelyal immün depozitler $\pm$ mezengial değişiklikler -klas 3 ve 4 ile birlikte olabilir
Klas 6: İleri Sklerozan Lupus Nefriti $\geq$ %90 glomerülde global skleroz
Tablo 2.6. ISN ve RPS Lupus Nefriti sınıflandırılması

Lupus nefritinde biyopsiyle tanı konulup tedavi başladıktan sonra; aniden kötüleşen böbrek fonksiyonları, proteinüride ciddi artış varsa re-biyopsi düşünülmelidir. Yeniden biyopsi yapılan hastaların yaklaşık yarısında diğer paternlerden birine dönüş görülmüştür. Proliferatif paternden membranöz LN paternine dönüş sağlanması halinde tedavi güncellenir. Hastada aniden yükselen serum kreatin düzeyi ve aktif

idrar bulguları olması halinde rebiyopside kresentik GN saptanırsa tedavi daha agresif bir hal almalıdır.

TEDAVİ: Hastaların tedavisi sınıflandırılmasına göre ve gelişen ek durumlara göre yapılmaktadır. RAAS inhibitörleri her aşamada kullanılmalıdır. Klas 6 LN de immün supresif tedaviye gerek yoktur.

Klas 1-2 LN tedavisi: Destek tedavi verilir. Proteinüri 1 gr/gün den büyükse destek tedavinin yanında immün supresif tedavi önerilir. RAAS inhibitörü mutlaka verilmelidir. Hastalara Glukokortikoid (GK) tek başına, GK ve azatiopürin ya da MMF+GK verilebilir. Nefrotik sendrom ve podositopatisi olan Klas 1-2 LN hastalarına Glukokortikoid ve kalsinörin inhibitörleri önerilir.

Klas 3-4 LN tedavisi: Proliferatif LN ye immün supresyon, indüksiyon ve idame şeklinde tedaviler verilir. İlk aşamada GK ile beraber MMF ya da siklofosfamid (CYC) kombine edilerek verilir. Tedavinin ilk 3 ayında değerlendirilerek ajan etkisiz ise MMF ile CYC arasında geçiş yapılabilir. Şiddetli hastalık varsa pulse steroid verilmelidir. 3 gün boyunca iv steroid Metilprednizolon olarak 250-1000 mg verilir. Sonrasında idame oral metilprednizolon 80 mg/gün olarak verilir. Yavaş yavaş doz azaltılır. GK+MMF tedavisi verilecekse Oral MMF 2x1000 mg olarak verilir. Bu tedavi en az 3 ay boyunca verilmelidir.

Hastalarda remisyon sağlanınca idame tedaviye geçilmelidir. İdame tedavisinin en az 1-3 yıl sürmesi gerektiği rehberlerde bildirilmiştir. İdame için MMF+GK veya AZA+GK düşük dozlarda verilmelidir. AZA ve MMF ye toleransı yoksa siklosporin verilebilir. MMF 2x500 olarak, AZA ise 2x50 mg olarak idame amacıyla verilir.

Klas 5 LN tedavisi: Saf membranöz LN de nefrotik düzeyde proteinüri varsa immün supresif tedavi verilmelidir. İmmün supresif tedavi Klas 3-4 ile benzer şekilde verilebilir.

LN nin tüm aşamalarında sıkı tansiyon kontrolü (<130/80 mmHg), hiperlipideminin tedavisi ve proteinüriyi azaltmak için RAAS inhibitörlerinin verilmesi önerilir. Hidroksiklorokin (HCQ) eğer kontrendikasyonu yoksa başlangıçta 2x200 mg sonra idame amaçlı 200 mg/gün olarak verilir (38).

2.2.PIYÜRİ

Normal bir bireyde mesanenin suprapubik aspirasyonu ile toplanan idrar sterildir ve lökosit içermez. Bu örnekleme yöntemi, idrar yolu enfeksiyonu (İYE) tanısında altın standart yöntemdir. Ancak klinik pratikte uygulanmamaktadır. Bunun yerine, idrar örnekleri genellikle doğal miksiyondan sonra alınır; bu ortamda, normal üretral organizmalarla bir dereceye kadar yapay kontaminasyon kabul edilmelidir.

Örnek alırken hastanın sabah ilk idrarı ve orta akım idrarını almak önerilmektedir. Bilimsel örnek alımında kullanılan yöntemler arasında fark olduğunu gösteren bulgu saptanamamıştır (39). Hastalar genellikle kliniğe başvurduğu sırada orta akım idrar alınarak örneklenir. Meatus ve komşu yapıların dezenfekte edilerek alınması önerilir. Dezenfekte edildikten sonra kuru steril bir bezle silinmesi kontaminasyon riskini azaltır.

İdrar ölçümleri için dipstick (ölçüm çubuğu) kullanılabilir. Ölçüm çubuğu ile piyüri ve/veya bakteriüri varlığı, lökosit esteraz ve nitrit pozitifliği ile tespit edilir. Asemptomatik hastada ölçüm çubuğu idrar yolu enfeksiyonunu tespit edemez. Lökosit esteraz, piyüriye karşılık gelir. Lökosit esteraz, yüksek büyütme alanı başına >10 lökosit saptamak için kullanılabilir (duyarlılık yüzde 75 ila 96; özgüllük yüzde 94 ila 98). Pozitif bir nitrit testi, anlamlı bakteriürinin güvenilir bir indekssidir, ancak negatif bir test bakteriüriyi dışlamaz. Normalde saptanabilir nitrit yoktur.

Piyürinin mikroskopi ile yorumlanması için önemli sayıda (>10/mikroL veya 10,000/ml) lökosit olması gerekir. Enfeksiyon ve piyüri arasındaki çok yüksek ilişki göz önüne alındığında, mikroskobik değerlendirmede piyürinin olmaması, bakteriüri olduğunda enfeksiyon yerine kolonizasyonu düşündürebilir (ancak bakteriüri ve piyüri, özellikle semptom yoksa, mutlaka enfeksiyon anlamına gelmez). Piyüri için mikroskobik değerlendirme için tercih edilen yöntem hemositometridir, ancak santrifüj edilmiş idrar tortusundaki lökositleri saymanın daha az doğru olan yöntemi daha yaygın olarak kullanılır. Hemositometride 8 hücre/mikroL eşiği, santrifüjlenmiş idrar tortusunda yüksek büyütme alanı başına 2 ila 5 lökosite karşılık gelir.

Steril piyüri- Piyüri olmadan gerçek üriner enfeksiyon çok olası olmasa da özellikle zaten antibiyotik alan hastalarda, belirgin bakteriyel enfeksiyon yokluğunda piyüri oluşabilir. Steril piyürinin diğer nedenleri şunlardır;

- Meayı temizlemek için kullanılan sterilizasyon solüsyonu ile idrar örneğinin kontaminasyonu
- Vajinal sekresyonlardan idrar örneğinin vajinal lökositlerle kontaminasyonu
- Kronik interstisyel nefrit
- Nefrolitiazis
- Nefrotik sendrom
- Polikistik böbrek
- Üroepitelyal tümör
- Ağrılı mesane sendromu/interstisyel sistit
- Mesanenin bitişiğindeki karın içi inflamatuvar süreç
- Chlamydia, Ureaplasma urealyticum veya tüberküloz gibi organizmalarla enfeksiyon

Afrika’da 2010 yılında yapılan bir çalışmaya göre çocuk nefrotik sendromlu hastalarda steril piyüri sıklığı %15,6 olarak bulunmuştur (40). Steril piyüri ve nefrotik sendrom ilişkisini araştıran erişkin hastalarda yapılmış detaylı çalışma bulunmamaktadır.

2.3.HİPERÜRİSEMİ

Ürik asit vücutta bulunan pürin nükleotidlerinin metabolizmasının son ürünüdür. Endojen veya egzogen kaynaklı olabilir. Endojen kaynak olarak kas, karaciğer, ince barsak, böbrek ve endotel dokusu, egzogen kaynak olarak ise hayvansal gıdalar ve meyve fruktozu örnek verilebilir. Serumdaki ürik asit 6,4-6,8 mg/dl’deki çevreselkoşullarda doygundur ve 7,0 mg/dl ise çözünebilmenin en üst sınırıdır. Bu değeri aştığında ürik asit kristalize olur ve çökmeye başlar.

Hiperürisemi, American Journal of Medicine kuruluşunun 1987 yılında 30,147 kişi ile yaptığı çalışmada; serumdaki ürik asit düzeyinin >7 mg/dl olması ve hastada

kristal depo hastalığının olmaması şeklinde tanımlanmıştır. European Review for Medical and Pharmacological Sciences’ da yayınlanan çalışmada ürik asit düzeyinin doygunluk ve ürat düzeyine göre hiperürisemi için, kadınlarda 6 mg/dl, erkeklerde 7 mg/dl den büyük olması şeklinde sınır tanımlanmıştır. Dünyada yapılan çoğu çalışmada hiperürisemi için sınır değerleri kadınlarda 6 mg/dl, erkeklerde 7 mg/dl olarak alınmıştır.

Dünyada gut hastalığının görülme sıklığı %4 iken asemptomatik hiperürisemi ise %20 olarak bulunmuştur. Asemptomatik hastaların yaklaşık 2/3 ü ömür boyu semptom görmez, geri kalan kısmı ise hayatının bir döneminde nefropati, gut veya böbrek taşı şeklinde kliniğe başvurur. Hiperürisemilerin çok büyük kısmı atılım ile ilgili kusurlara bağlıdır.

Hiperürisemi riskini artıran durumlar;

1. Alkol kullanımı,
2. Fazla miktarda et ve deniz ürünü tüketmek,
3. İlaçlar (diüretikler, beta blokörler, ACE inhibitörleri, ARB ler)
4. Hipertansiyon,
5. Obezite,
6. Yüksek fruktoz içeren diyet

HİPERÜRİSEMİYE BAĞLI BÖBREK HASTALIĞI

Asemptomatik hiperürisemi KBH gelişimine katkıda bulunmaktadır. Hayvan deneylerinde afferent arteriyolde vasküler düz kas proliferasyonunu uyararak renal kanlanmayı azalttığı görülmüştür. Renal kanlanmanın azalması böbrekte iskemiye yol açarak, kronik böbrek hastalığına ilerlemesine sebep olur. Son yıllarda yapılmış bir çalışmada, serum ürik asit düzeyinin KBH gelişmesine ve KBH’nin ilerlemesinde etkili olduğu, bununla beraber ürik asit düşürücü tedavinin KBH’ nin ilerlemesini yavaşlattığı görülmüştür. Bazı çalışmalarda hiperüriseminin renal hastalık için nedensel bir rol oynamadığı, ancak bir risk faktörü olduğunu söylemektedir.

2014 yılında Çin’de yapılan nefrotik sendromlu hastalarda hiperürisemi sıklığını araştıran bir çocuk çalışmasında hiperürisemi sıklığı %45 bulunmuştur (41). Erişkinde detaylı çalışma bulunmamaktadır.

Akut ürik asit nefropatisi; toplayıcı kanallarda ve distaltübüllerde ürik asit çökmesine bağlı oluşan anüri veya oligüri ile seyreden akut böbrek yetmezliği tablosudur. Genellikle tümör lizis ya da hematolojik malignitelere bağlı oluşur. Tedavide iv hidrasyon, allopurinol, febüksostat veya rasburikaz kullanılır. Kalıcı oligüriya da anüri gelişmesi halinde hemodiyaliz ile tedavi de düşünülmelidir (42).

Kronik urat nefropatisi: medüller interstisyumda urat kristallerinin birikmesine bağlı oluşan bir tablodur. Tofüslere benzer şekilde medüller alanda urat kristalleri birikince, interstisyel fibrozis ve kronik böbrek hastalığına yol açan kronik bir inflamasyon tetiklenir. Biyopside spesifik bir görünümü yoktur. Bu nedenle diyabetik nefropati, hipertansif nefropati ve gut hastalarında oluşan diğer böbrek hastalıklarından ayırmak zordur.

Hiperürisemi Tedavisi:

Hastaların hepsine yaşam tarzı değişikliği, kilo verme, uygun gıdaları tüketme gibi önerilerde bulunulmalıdır. Kullandığı ilaçlar sorgulanarak, hiperürisemiye sebep olan varsa mümkünse değiştirilmesi önerilmelidir. Hastada gut artriti, tofus veya böbrek taşı riski varsa >8mg/dl den yüksek ürik asit değerleri için farmakolojik tedavi verilmelidir. Erkeklerde >13 mg/dl, kadınlarda >10 mg/dl değerlerinde, yaşam tarzı değişikliğinin yanında, ilaçla tedavi mutlaka verilmelidir. KBH hastalarında asemptomatik hiperüriseminin tedavi endikasyonları, KBH olmayan hastalardan farklı değildir. Kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan ve yaşam beklentisi uzun olan KBH’ li hastalarda >8 mg/dl değerlerinde ilaçla tedavi verilmelidir (43).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma S.B.Ü. İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği'nde 2010-2021 yılları arasında yapılan böbrek biyopsileri geriye dönük incelenmiş olup, HBYS'den ve hasta dosyalarından verileri toplanan hastalarla yapıldı. Çalışma retrospektif olarak planlandı. Dosya taramaları sonucunda nefrotik sendrom kliniği ile başvuran 18 yaş ve üstü 106 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalarda başlangıçta nefrotik sendrom kriterlerini karşılaması ve böbrek biyopsisi yapılmış olması gözetildi. Hastaların başlangıçtaki ürik asit değerleri ve tam idrar tetkiki piyüri açısından incelendi. Piyürisi olan hastaların idrar kültüründe üreme olmaması ve idrar yolu enfeksiyonu semptomlarının olmamasına dikkat edildi. Ürik asit düzeyine göre kadınlar için 6,0 mg/dl, erkekler için ise 7,0 mg/dl üzerinde değerler hiperürisemi olarak kabul edildi. Hiperürisemisi olan hastaların kristal artropati tanısının olmamasına dikkat edildi. Hastalar patoloji sonuçlarına göre gruplandırıldı. Böbrek biyopsisi yapılmadan takip edilen hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Primer ve sekonder nefrotik sendrom olarak hastalar 2 grupta temel olarak incelendi. 2 grubun da alt grupları incelendi. Hastalar böbrek sonlanımlarına göre gruplandırıldı. KDİGO kriterlerine göre primer nefrotik sendromlu, tam ve kısmi yanıt veren hastalar yanıt vermiş olarak kabul edildi, sekonder nefrotik sendromda ise yine KDİGO kriterlerine göre hastanın kreatin, albümin, proteinüri ve GFH değerlerine göre stabil hastalık ve progresif hastalık olarak 2 grupta incelendi. Stabil hastalık yanıt var, progresif hastalık ise yanıt yok olarak kabul edildi. Elde edilen veriler uygun istatistik yöntem ile değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirme ve veri yorumlanması için SPSS versiyon 26.0 kullanıldı.

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından etik yönden incelenmiş olup, 07/07/2021 tarihli 2021/118 sayılı kararla uygun bulunmuştur.

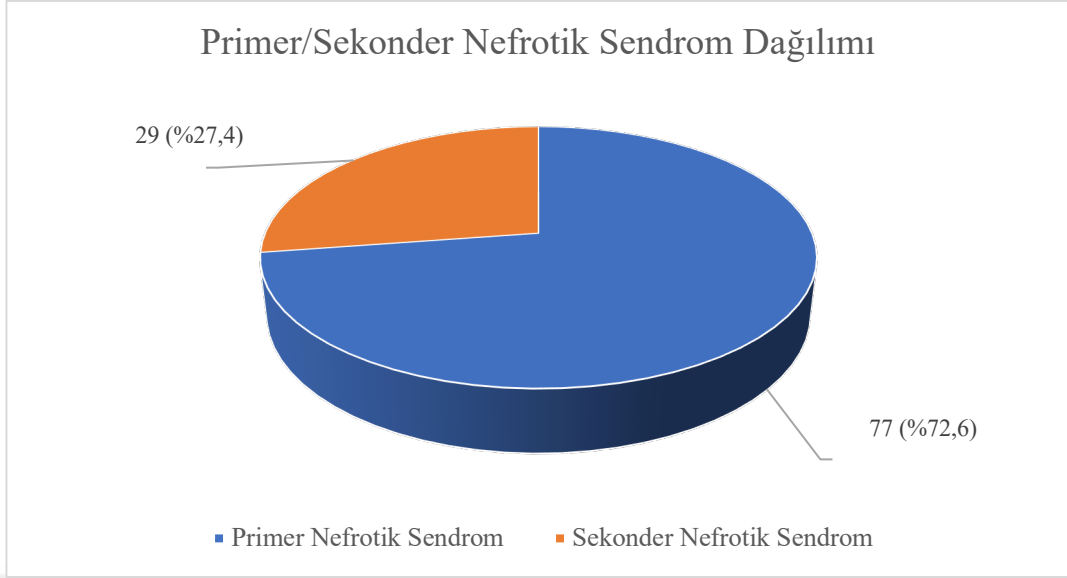
4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın tanımlayıcı analizleri için SPSS 26.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programında veri tabanı oluşturulup, verilerin frekans, yüzde, ortalama ve standart sapma, medyan, çeyreklikler arası uzaklık (interquartile range; IQR) değerleri hesaplanmıştır ve bu parametreler sunulmuştur. Grafikler, MS Excel 2013 programında hazırlandı. Bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişkinin saptanmasında hangi analizlerin kullanılması gerektiğine karar vermek için normalite analizleri yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov/Shapiro Wilk testleri ile incelendi. Verilerin analizinde normal dağılımda bağımsız gruplarda t-testi, normal dağılım olmayan durumda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında Pearson's ve Fisher's Kesin (Exact) Ki-Kare (Chi Square) testleri uygulandı. p değeri 0,05 altında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5.BULGULAR

Çalışmamıza 2010 ile 2021 yılları arasında SBÜ Bozyaka Eğitim ve Araştırma hastanesi Nefroloji kliniğine nefrotik sendrom ile başvurmuş ve biyopsi yapılmış olan, dahil edilme kriterlerini karşılayan 106 hasta katılmıştır. Hastaların 63 (%59)' ü erkek olup, 43 (%41)' ü kadındı. Hastaların yaş ortalaması $49,4 \pm 15,5$ (18-87) yılıdır.

Hastaların 77 (%72,6)' si primer nefrotik sendrom, geri kalan 29'u (%27,4) sekonder nefrotik sendromluydu. Primer ve sekonder nefrotik sendrom dağılımı grafik 5.1'de verilmiştir.



Grafik 5.1 Primer Sekonder NS dağılımı

106 hastanın başlangıçta yapılan idrar tetkikinde piyüri saptanan 32 (%30,1) hasta iken, tam idrar tetkikinde piyüri olmayan hasta sayısı 74 (%69,9) idi.

Toplam 106 hastanın 54 (%51)'ünde tanı anında hiperürisemi varken, 52 (%49) sinde hiperürisemi yoktu. Hastaların tanı anında en küçük ürik asit değeri 1,44 mg/dl, en büyük değeri 10,60 mg/dl'ydı. Ortalama ürik asit değeri düzeyi $6,80 \pm 1,77$ (1,44-10,60) mg/dl saptandı.

Hastaların tanı anında serum albümin değeri ortalama $2,58 \pm 0,62$ (1,20- 3,49) g/dl' di. LDL değeri başlangıçta en küçük 56 iken, en büyük değeri 967 olarak görüldü. Ortalama LDL değeri $220.2 \pm 113,04$ mg/dl' di.

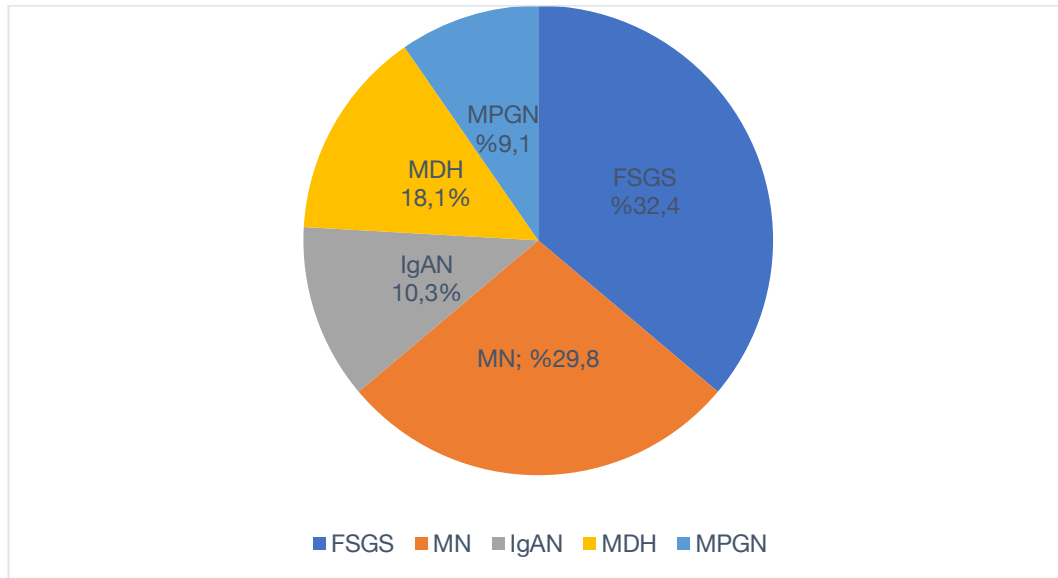
Hastaların tanı anındaki GFR değeri ortalama olarak $63,09 \pm 34,26$ (8-146) ml/dk/1,73 m² saptandı. 106 hastanın 52 (%49,05) sinde tanı anında böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dk/1,73 m²) mevcuttu, geri kalan 54 (%50,95) hastada böbrek yetmezliği yoktu. Tanı anında serum kreatinin değeri ortalama $1,73 \pm 1.5$ (0,50-9,70) mg/dl şeklindeydi.

Hastaların başlangıçtaki proteinüri değeri en küçük 3500 mg/gün iken, en büyük 20916 mg/gün'dü. Ortalama proteinüri $7851,6 \pm 4022,1$ mg/gün idi.

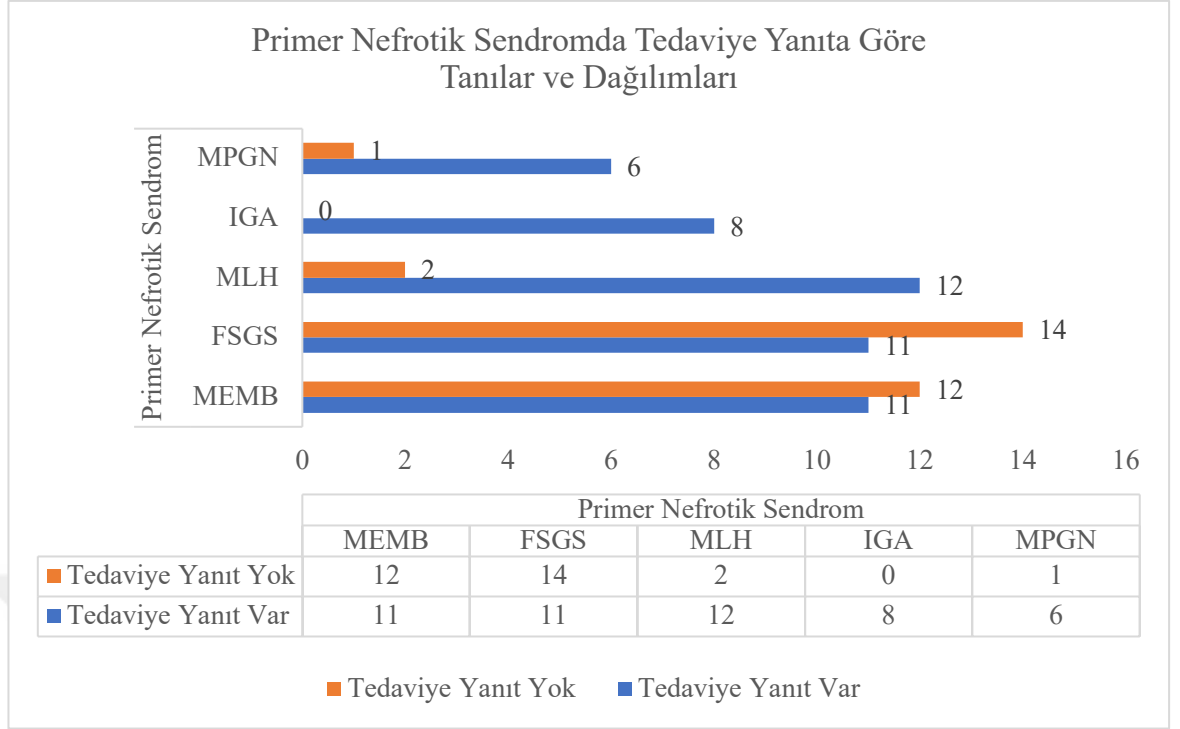
Parametre	Ortalama	Std.sapma	En Küçük	En Büyük
Tanı proteinüri (mg/gün)	7851,6	4022,1	3500	20916
Tanı Ürik asit	6,80	1,77	1,44	10,60
Tanı kreatin (mg/dl)	1,73	1,5	0,50	9,70
Tanı albümin (g/dl)	2,58	0,62	1,2	3,49
Tanı LDL (mg/dl)	220,04	113,03	56	967
Tablo 5.1 Tüm Hastaların tanı parametreleri				

Hastaların günlük proteinüri miktarı 8 g/gün den büyükse ağır nefrotik sendrom olarak adlandırıldı. Toplam 106 hastanın 37 (%34,9) tanesi ağır nefrotik sendromla başvurdu.

77 adet primer nefrotik sendrom hastasının patoloji sonuçlarına göre; 23 (%29,8) hasta MN, 25 (%32,4) tanesi FSGS, 14 (%18,1) hasta MDH, 8 (%10,3) hasta IgAN, 7 (%9,1) hasta MPGN tanısı almıştır. Primer nefrotik sendrom hastalarının dağılımı aşağıda grafik 5.2' de verilmiştir.

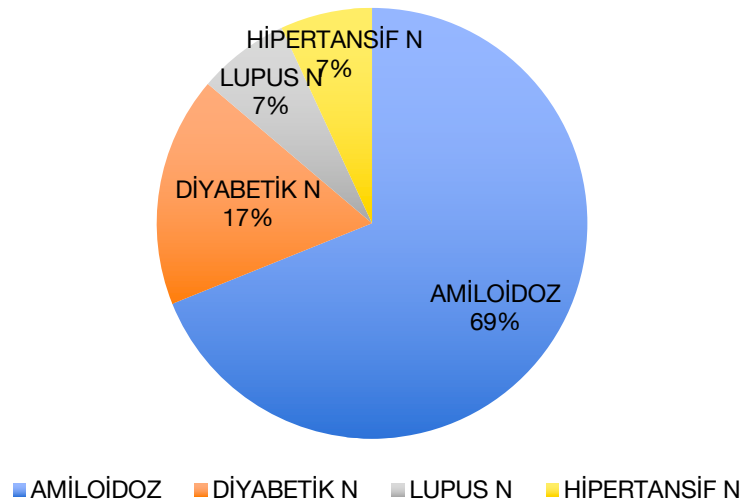


Grafik 5.2 Primer NS etiyoloji dağılımı

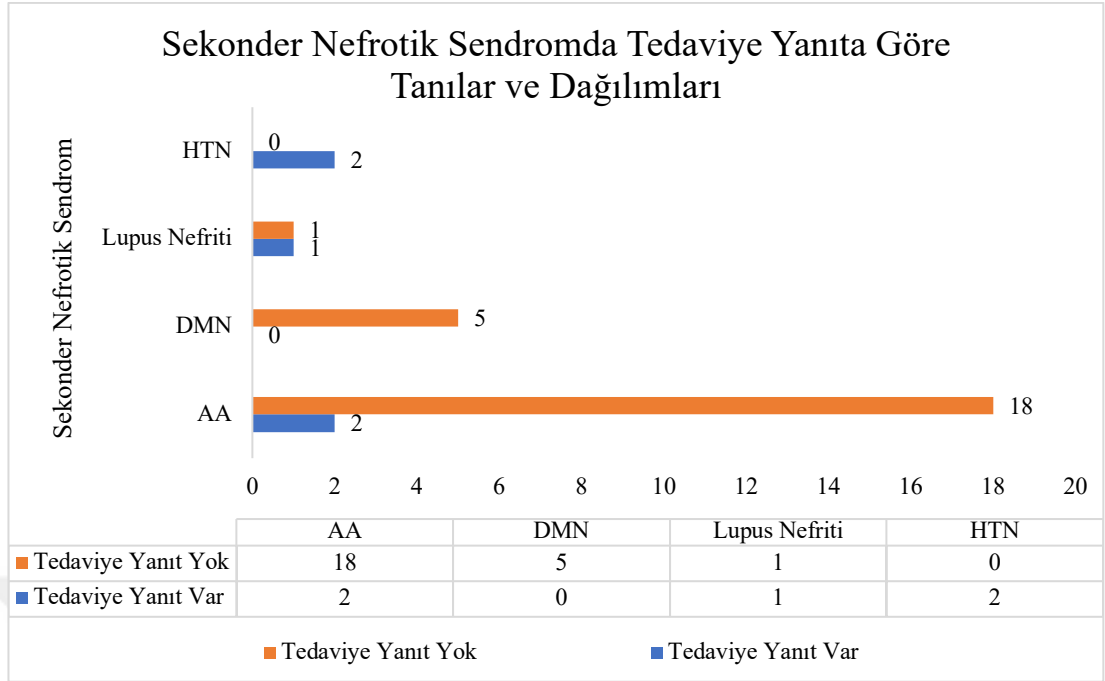


Grafik 5.3 Primer nefrotik sendromda tedaviye yanıt dağılımı

Sekonder nefrotik sendromlu 29 hastanın 20 (%68,9) tanesi Amiloidoz, 5 (%17,3) tanesi Diyabetik nefropati, 2 (%6,9) tanesi Sle nefriti (LN) ve 2 (%6,9) tanesi hipertansif nefropati olarak raporlanmıştır. Sekonder nefrotik sendrom hastalarının dağılımı aşağıda grafik 5.3’da verilmiştir.



Grafik 5.4 Sekonder NS etiyoloji dağılımı



Grafik 5.5 Sekonder nefrotik sendromda tedaviye yanıt dağılımı

Hastaların kontrol proteinüri değerleri, albümin, kreatin ve lipit değerlerine yanıt durumunu değerlendirmek için bakıldı. Hastaların 1. kontrol proteinüri değerlerine genellikle ilk 1 aydaki değerleri, 2. kontrol değerlerine ise 3-6 ay sonraki kontrol proteinüri miktarı mg/gün olarak not edildi. Tedavi verilen hastaların 3-6 ay sonraki kontrol kreatin albümin ve lipit değerlerine bakıldı. Hastaların kontrol değerleri tablo 5.2’de verilmiştir.

Parametre	Ortalama	Std.sapma	En Küçük	En Büyük
1.Kontrol protein (mg/gün)	4455,13	4293,2	100	17880
2.Kontrol protein (mg/gün)	2457,7	3452,6	45	18640
Kontrol kreatin (mg/dl)	2,02	1,99	0,50	9,70
Kontrol albümin (g/dl)	3,42	0,91	1,20	4,90
Kontrol LDL (mg/dl)	149,29	45,34	56	283

Tablo 5.2 Tüm Hastaların kontrol parametreleri

Primer nefrotik sendromlu hastalarda yanıt vermiş olanlar (var=48/yok=29) 48 (%62,3) hastayken, sekonder nefrotik sendromlu (stabil=5/progresif=24) 5 (%17,2) hastanın değerlerine göre tedaviye yanıt verdiği kabul edildi. Primer NS li hastalarda total olarak yanıt verme durumu daha fazlaydı. Sekonder sebeplerde ise yanıt veren hasta oranı daha düşük görüldü (p değeri<0,001). Fark anlamlı kabul edildi.

Olguların 32 (%30,2)' sinde steril piyüri saptandı. Primer nefrotik sendromda %32,5 (n=25), sekonder nefrotik sendromda ise %24,1 (n=7)'di. (p=0,27). Steril piyüri kadınlarda (n=23) erkeklere (n=9) göre anlamlı fazlaydı (%71,9 vs. %28,1; p<0.0001).

Bütün hastalarda piyüri olgularının yanıt varlığına göre değerlendirildiğinde tedaviye yanıt veren hastalarda piyüri sıklığı görece daha fazlaydı ama istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (piyüri var=%62,5 vs yok=%44,6; p=0,091). Primer nefrotik sendromda tedaviye yanıt piyürisi olanlarda görece daha fazlaydı ama istatistiksel olarak anlamlı değildi (var/yok=19/6, %76 vs. var/yok= 29/23, %56; p=0,086). Sekonder nefrotik sendromda ise piyüri varlığında anlamlı fark saptanmadı ve oranlar oldukça birbirine yakındı (var/yok=4/18, var/yok=1/6, %14,3 vs %18,2; p=1,000).

Olguların 54 (%51) 'ünde ise hiperürisemi tespit edildi ve hiperürisemik olgularda kadınlar (n=26) ve erkekler (n=28) arasında anlamlı fark bulunmadı (%48,1 vs %51,9; p=0.079). Ortalama ürik asit düzeyi $6,80 \pm 1,77$ (1,44-10,60) mg/dl'di. Primer nefrotik sendromda hiperürisemi sıklığı (var=36/yok=40) %47,4 sekonder nefrotik sendromda ise (var=18/yok=11) %62,1' di ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,178).

Bütün olgular ele alındığında hiperürisemisi olanlarda (n=53) GFH daha düşük ($54,4 \pm 31,0$ vs. $72,67 \pm 35,5$ ml/dk.; p=0.007) ve steril piyüri oranları ise daha fazlaydı (%38,9 vs. %19,6; p=0,03). Gruplar arasında tedaviye yanıtta hiperürisemisi olan hastalar değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,920). Bu durum primer ve sekonder gruplar arasında devam etmekteydi (p=0,178).

Primer ve sekonder nefrotik sendrom için klinik ve laboratuvar verilerine yanıt açısından ve takip açısından bakıldı. Yanıtlı ve yanıtız olarak primer nefrotik

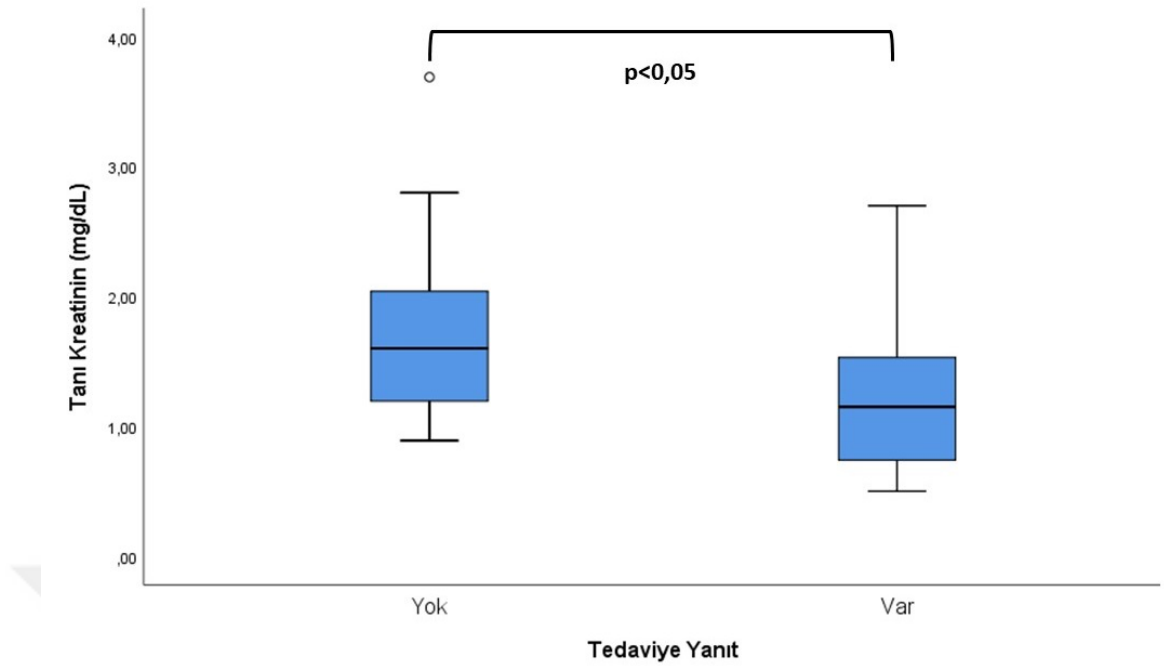
sendromu ayırdık. Sekonder nefrotik sendromda ise stabil hastalık yanıtı olarak, progresif hastalık yanıtı olarak kabul edildi. Yanıtlı ve yanıtı olmayan olarak 2 ye ayrılan olguların değerleri karşılaştırıldı.

Primer nefrotik sendromda tedaviye yanıtı olanlar ile yanıt vermeyenler arasında cinsiyet durumları incelendiğinde en fazla yanıtı kadınların verdiği anlamlı bir şekilde görülmektedir ($p=0,032$). Serum kreatinin seviyesi tedaviye yanıt veren grupta yanıt vermeyen gruba göre anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,027$). Ayrıca benzer durum, idrar proteinüri, 2. Kontroldeki idrar proteinüri, serum albümin ve serum kreatinin düzeylerinde tedaviye yanıt veren grupta medyan değerleri ele alınarak anlamlı düşük bulunduğu belirlenmiştir. Diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (yaş, GFH, tanı anındaki parametreler ve diğer). (Tablo 5.3)

	Primer Nefrotik Sendrom		
Klinik Durum	Yanıtssız (n=29) Ortalama±SS / Medyan (IQR)	Yanıtlı (n=48) Ortalama±SS/ Medyan (IQR)	p değeri
Yaş (yıl)	53,3±17,0	47,4±15,2	0,120
Cinsiyet (E/K), n **	20/9	21/27	0,032
Tanı Serum Kreatinin (mg/dl) *	1,6 (0,96)	1,2 (0,82)	0,027
GFH (ml/dk/1.73 m ²) *	46 (26)	64 (58)	0,092
Böbrek yetmezliği (yok/var) **	12/17	29/19	0,105
Tanı İdrar Proteinüri (mg/gün) *	9187 (5003)	6036 (5849)	0,293
Tanı Serum Albümin (g/dl)	2,7±0,6	2,6±0,7	0,417
Tanı LDL (mg/dl) *	184 (150)	207 (108)	0,956
Piyüri(yok/var) **	23/6	29/19	0,086
Serum Ürik asit (mg/dl) **	6,7±1,8	6,6±1,6	0,716
Kontrol İdrar proteinüri (mg/gün) *	6535 (6965)	1474 (3008)	<0,0001
2.Kontrol proteinüri (mg/gün) *	3167 (5015)	254 (739)	<0,0001
Kontrol Serum Albumin (mg/dl) *	3,6±0,3	4,0±0,6	<0,0001
Kontrol serum Kreatinin (mg/dl) *	1,5 (2,24)	0,93 (0,57)	0,003
Kontrol serum LDL (mg/dl) *	157 (42) (n=16)	137 (38) (n=39)	0,133
Tablo 5.3 Primer nefrotik sendromda klinik parametreler			

SS; Standart Sapma, IQR; Interquartile range, *Mann-Whitney U analizi uygulanmıştır. ** Pearson's Ki-Kare Analizi ya da Fisher's Kesin Ki Kare Analizi uygulanmıştır.

Primer nefrotik sendromda yanıtlı ve yanıtssız hastaların klinik parametreleri ve karşılaştırmaları, tablo 5.3'te verilmiştir. p değeri anlamlı olanlar kalın ve italik olarak verilmiştir.



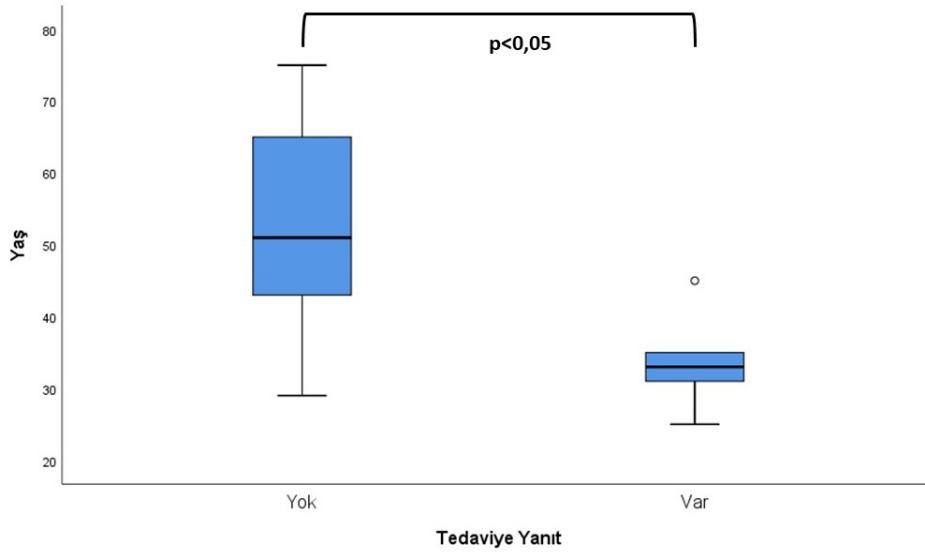
Grafik 5.6 primer nefrotik sendromda tedavi yanıt ve tanı serum kreatinin ilişkisi

Sekonder nefrotik sendromlu hastaların tedaviye yanıtları incelendiğinde yanıt veren /yanıt vermeyen oranı %20,83 olarak bulunmuştur. Genç hastaların daha iyi yanıt verdiğini anlamlı olarak görmekteyiz ve medyan yaşları incelendiğinde yanıt veren grupta 34, yanıt vermeyen grupta 51 yıl olduğu bulundu. İlk kontrol idrar proteinüri, 2. kontroldeki idrar proteinüri ve serum albümin düzeylerinde tedaviye yanıt veren grupta medyan değerleri ele alınarak anlamlı düşük bulunduğu belirlenmiştir. Ancak, diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (cinsiyet, GFH, böbrek yetmezliği, piyüri, serum ürik asit, tanı anındaki parametreler ve diğer).

	Sekonder Nefrotik Sendrom		
Klinik Durum	Progresif Hst. Ortalama±SS / Medyan (IQR)	Stabil Hst. Ortalama±SS / Medyan (IQR)	p değeri
Yaş (yıl)	51 (22)	34(16)	0,010
Cinsiyet (E/K), n **	17/7	5/0	0,296
Tanı Serum Kreatinin (mg/dl) *	1,39 (1,26)	2,99 (6,92)	0,273
GFH (ml/dk/1.73 m ²) *	48 (56)	47,5 (86)	0,811
Böbrek yetmezliği (yok/var) **	11/13	2/3	1,000
Tanı İdrar Proteinüri (mg/gün) *	7525 (4588)	5543 (2801)	0,204
Tanı Serum Albümin (g/dl)	2,3 (1,0)	2,95 (0,45)	0,229
Tanı LDL (mg/dl) *	177 (54) (n=22)	126 (129)	0,142
Piyüri(yok/var), n **	18/6	4/1	1,000
Serum Ürik asit (mg/dl)	6,8 (2,42)	8,36 (2,3)	0,157
Kontrol İdrar proteinüri (mg/gün) *	7090 (8388)	940 (4375)	0,042
2. Kontrol proteinüri (mg/gün) *	5450 (5424)	196 (1305,5)	0,005
Kontrol Serum Albumin (mg/dl) *	2,8 (1,6)	4,5 (0,4)	0,006
Kontrol serum Kreatinin (mg/dl) *	2,0 (3,7)	4,28 (6,79)	0,904
Kontrol serum LDL (mg/dl) *	140 (68)	127 (96)	0,752
Tablo 5.4 Sekonder nefrotik sendromda klinik parametreler			

SS; Standart Sapma, IQR; Interquartile range, *Mann-Whitney U analizi uygulanmıştır. ** Pearson's Ki-Kare Analizi ya da Fisher's Kesin Ki Kare Analizi uygulanmıştır.

Sekonder nefrotik sendromda yanıtli (stabil) ve yanıtssız (progresif) hastaların klinik parametreleri ve karşılaştırmaları, tablo 5.4'te verilmiştir. p değeri anlamlı olanlar kalın ve italik olarak verilmiştir.



Grafik 5.7 Sekonder nefrotik sendromda tedavi yanıt ve yaş ilişkisi

6.TARTIŞMA

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi' nde 2010-2021 yılları arasında Nefroloji kliniğinde nefrotik sendrom tanısıyla biyopsi yapılmış, takip ve tedavisi yapılan olguların verileri incelenerek yapılmıştır. Bu çalışma ülkemizde erişkin nefrotik sendromda steril piyüri ve hiperüriseminin böbrek sonlanımına etkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Araştırdığımız kadarıyla dünyada hem steril piyüri hem de hiperürisemi açısından sıklık çalışmaları ve hiperüriseminin böbrek sonlanımına etkisiyle ilgili az sayıda çalışmanın mevcut olduğu görülmüştür.

Nefrotik sendrom toplumda sık görülen, çocukları daha fazla etkileyen, altta yatan bir sebebe bağlı oluşan klinik durumdur. Erişkinde kronik böbrek yetmezliğine ilerleyebilir ve hatta ölümlere yol açabilir. Nefrotik sendromun yönetimi altta yatan sebebe bağlı olarak, tanı ve tedavide zorluklar içermektedir. Hastaların değerlendirilen laboratuvar bulgularının böbrek sonlanımı ve tedaviye yanıt açısından hekimine yön göstermesi hasta ve hekimin yararınadır.

Piyüri sık görülen bir bulgu olmakla beraber bu durum çoğunlukla enfeksiyon kaynaklı olmaktadır. Steril piyüri ise kadınlarda daha sık görülen, toplumda sıklığı

yüksek olan bir laboratuvar bulgusudur. NEJM' de yayınlanan 2015 yılındaki geniş çaplı bir çalışmada (n: 3998) toplumda steril piyüri sıklığı erkeklerde %2,6 kadınlarda ise %13,9 olarak bulunmuştur (44). Steril piyüriye sebep olan çok fazla neden olmakla beraber, her iki cinsiyette de böbrek hastalıklarına eşlik eden steril piyüri durumu da mevcuttur. Kronik böbrek hastalıklarına eşlik eden piyürinin sıklığı %30,5 (diyalize girmeyen KBH' de %24,1, HD hastalarında %51,4) saptanmış ve bu vakalarının %70' inden fazlası steril piyüri olarak raporlanmıştır (45). Başka bir çalışmada, sistemik lupus eritematozus' lu 946 hastanın 215' inde (%23) steril piyüri saptanmıştır. Bu durumun lupus nefriti için gösterge olabileceği düşünülmüştür (46). Batı Afrika da yayınlanan başka bir çalışmada ise nefrotik sendromlu çocuklarda steril piyüri sıklığı cinsiyet farkına bakılmaksızın %15,6 olarak bulunmuştur (40).

Bizim çalışmamızda ise erişkin nefrotik sendromlu hastalarda steril piyüri sıklığı %30,1 olarak bulundu. Primer nefrotik sendromda %32,4, sekonder nefrotik sendromda ise %24,1'di. Toplumdaki sıklığına kıyasla çalışmamıza aldığımız hastalarda steril piyüri oranı daha yüksek bulunmuş olup, bununla beraber bizim çalışmamızda da toplumdakine benzer şekilde steril piyüri kadın cinsiyette erkek cinsiyetten yüksek bulundu. Nefrotik sendromlu çocuklarla yapılan çalışmaya göre bu çalışmada steril piyüri sıklığının yüksek bulunması hastalarımızın başvuru anında hiperürisemik ve böbrek yetmezliğinin olmasından kaynaklı olabilir. Oran olarak kronik böbrek hastaları ile çalışmamızdaki hastalardaki steril piyüri sıklığı yakın olarak bulunmuştur. Çalışmamıza giren 106 hastanın yaklaşık yarısında tanı anında böbrek yetmezliği ve hiperürisemi mevcuttu.

Steril piyürinin nefrotik sendromlu hastalarda tedavi yanıtına etkisini değerlendirmeyi amaçladığımız bu çalışmada hastaların böbrek sonlanımlarına bakıldı. Bu konuda yapılmış geniş çaplı çalışmalar olmamakla beraber, bu çalışmada steril piyüri varlığında özellikle primer nefrotik sendromlu hastaların tedaviye yanıtını öngörmek açısından önemli bilgiler verebileceği görülmüştür. Primer nefrotik sendromda tedaviye yanıt, piyürisi olanlarda görece daha fazlaydı (%76 vs. %56; p=0,076). Steril piyüri akut tubulointerstisyel inflamasyona sıklıkla eşlik etmektedir. Bu durum bizim olgularımızda da nefrotik sendroma eşlik eden akut tubulointerstisyel inflamasyonun bir göstergesi olabilir. Bu nedenle steril piyürisi

olan olgularımızda tedaviye yanıtı daha iyi saptamış olabiliriz. Bu konuyla ilgili daha geniş çaplı ve çok merkezli çalışmaların planlanması halinde piyüri, nefrotik sendromda tedaviye yanıtı öngörebilecek bir parametre haline gelebilir.

Hiperürisemi; çeşitli hastalıklara bağlı olarak görülebilen bir laboratuvar bulgusu olmakla beraber, toplumda asemptomatik hiperürisemi oldukça sık görülmektedir. Yapılan bir çalışmada dünyada hiperürisemi sıklığı %20 olarak görülmüştür. Erkeklerde sıklığı daha fazladır. Bu olguların çok büyük bir kısmının ise asemptomatik olduğu bilinmektedir. Hiperürisemi böbrek hastalıklarında ve kardiyovasküler hastalıklarda kötü sonlanım ile ilişkilendirilmiştir. Son yıllarda yapılmış bir çalışmada, serum ürik asit düzeyinin KBH gelişmesine ve KBH' nin ilerlemesinde etkili olduğu, bununla beraber ürik asit düşürücü tedavinin KBH' nin ilerlemesini yavaşlattığı görülmüştür. Bazı çalışmalarda hiperüriseminin renal hastalık için nedensel bir rol oynamadığı, ancak bir risk faktörü olduğunu söylemektedir (47). KBH' lilerde hiperürisemi sıklığı açısından dünyanın farklı ülkelerinde farklı oranlar bulunmakla beraber, Japonya genelinde yapılmış geniş çaplı (n:35,508) bir çalışmada KBH'li hastalarda hiperürisemi sıklığı %26,5 olarak bulunmuştur (48). 2014 yılında Çin'de yapılan nefrotik sendromlu hastalarda hiperürisemi sıklığını araştıran bir çocuk çalışmasında ise hiperürisemi sıklığı %45 bulunmuştur (41). Erişkin nefrotik sendromlu hastalarda detaylı çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda ise toplam 106 hastanın 54 (%51)' ünde tanı anında hiperürisemi vardı. Bu durum çalışmamızdaki hastaların tanı anında böbrek yetmezliğinin olması ve kadın cinsiyet ile ilgili olabilir.

Çin de yapılan başka bir çalışmada; lupus nefriti olan hastalardaki serum ürik asit düzeyi sınırları çalışmamızdaki gibi alınmış olup, 177 hastanın 77 (%43,5) sinde hiperürisemi görülmüştür. Bu durumun sağ kalıma ve böbrek sonlanımına kötü yansıdığı belirtilmiştir (49).

Kore' de yapılan bir çalışmada ise MDH olgularında hiperürisemi sıklığı %35,6 olarak bulunmuş olup, MDH olgularında hiperürisemi varlığının son dönem böbrek yetmezliğine gidiş açısından risk faktörü olduğu görülmüştür (50). Bizim çalışmamızda ise hiperürisemi varlığıyla tedavi yanıtı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı, bu durum bizim hasta grubumuzun homojen olmamasından ve hem

primer NS hem sekonder NS hasta sayısının yeterli olmamasından kaynaklanmış olabilir. Erişkin nefrotik sendromda primer, sekonder ve bunların alt gruplarında hiperürisemi ile böbrek sonlanımı arasındaki ilişkiyi inceleyecek geniş çaplı ve çok merkezli bir çalışmanın yapılması hastaların ve biz hekimlerin yararına olacağını düşünüyoruz.

Çalışmamızın kısıtlılığı olarak saptadığımız durumlar mevcuttur. Çalışmamızda kontrol grubunun olmaması, olgu sayısının az olması, olguların tanı olarak homojen dağılmaması ve tek merkezli bir çalışma olması çalışmamızın kısıtlı yönleridir.

Çalışmamızın güçlü yanı ise bu konuda ülkemizde ilk ve araştırdığımız kadarıyla dünyada bu konuda yapılmış az sayıda çalışmadan biridir. Eleştirilebilecek ve geliştirilebilecek kısmı ise; daha geniş hasta grubuyla, daha homojen bir popülasyon ile yapılması halinde, NS takip ve tedavisinde bize yön gösterebilecek anlamlı laboratuvar bulgularına sahip olabilecek olmamızdır.

7.SONUÇ

Steril piyüri erişkin nefrotik sendromlu olguların üçte birinde görülmektedir. Steril piyüri varlığı özellikle primer nefrotik sendromda tedaviye yanıtı öngörmede önemli bilgiler verebilmektedir. Bu konunun neden sonuç ilişkisini ortaya koymak için geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır. Erişkin nefrotik sendromlu olguların yarısında hiperürisemi tespit ettik. Bu durum böbrek yetmezliğinin şiddetiyle ilişkilidir. Aynı zamanda hiperürisemik olgularda steril piyüri daha fazlaydı. Bu durum bu olgularda böbrek yetmezliğinin şiddeti ve kadın cinsiyet ile ilişkili olabilir.

8.KAYNAKLAR

- 1.Praga M, Borstein B, Andres A, et al. Nephrotic proteinuria without hypoalbuminemia: clinical characteristics and response to angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am J KidneyDis* 1991; 17:330.
- 2.Agrawal, Shipra et al. “Dyslipidaemia in nephroticsyndrome: mechanisms and treatment.” *Nature reviews. Nephrology* vol. 14,1 (2018): 57-70.
- 3.Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Inter., Suppl.* 2012; 2: 139–274
- 4.Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH. Changingetiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J KidneyDis.* 1997 Nov;30(5):621-31.
- 5.Agarwal SK, Sethi S, Dinda AK. Basics of kidney biopsy: A nephrologist’sperspective. *Indian J Nephrol.* 2013 Jul;23(4):243-52.
- 6.Kosmadakis G, Filiopoulos V, Georgoulis C, Tentolouris N, Michail S. Comparison of theinfluence of angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril and angiotensin II receptor antagonist losartan in patients with idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome. *Scand J Urol Nephrol.* 2010 Sep;44(4):251-6. doi: 10.3109/00365591003667351. PMID: 20201749.
- 7.Turkmen A, Sumnu A, Cebeci E, Yazici H, Eren N, Seyahi N, Dilek K, Dede F, Derici U, Unsal A, Sahin G, Sipahioglu M, Gok M, Tatar E, Dursun B, Sipahi S, Yilmaz M, Suleymanlar G, Ulu S, Gungor O, Kutlay S, Bahcebasi ZB, Sahin I, Kurultak I, Turkmen K, Yilmaz Z, Kazancioglu RT, Cavdar C, Candan F, Aydin Z, Oygur DD, Gul CB, Arici M, Paydas S, Taymez DG, Kucuk M, Trablus S, Turgutalp K, Koc L, Sezer S, Duranay M, Bardak S, Altintepe L, Arikan IH, Azak A, Odabas AR, Sahin GM, Ozturk S. *Epidemiological features of primary glomerular disease in Turkey: a multicenter study by the Turkish Society of Nephrology Glomerular Diseases Working Group.* *BMC Nephrol.* 2020 Nov 14;21(1):481. doi: 10.1186/s12882-020-02134-8. PMID: 33189135; PMCID: PMC7666482.
- 8.Beck LH, Salant DJ. Causes and diagnosis of membranous nephropathy. InGlassock RJ, Fervenza FC (Eds.). *UpToDate.* Retrieved March 2, 2018.
9. Segarra-Medrano A, Jatem-Escalante E, Quiles-Pérez MT, Salcedo MT, Arbós-Via MA, Ostos H, Valtierra N, Carnicer-Cáceres C, Agraz-Pamplona I. Prevalence, diagnostic value and clinical characteristics associated with the presence of circulating levels and renal deposits of antibodies againstthe M-typephospholipase A2 receptor in idiopathic membranous nephropathy. *Nefrologia.* 2014 May 21;34(3):353-9

10. Sethi S, Debiec H, Madden B, Charlesworth MC, Morelle J, Gross L, Ravindran A, Buob D, Jadoul M, Fervenza FC, Ronco P. Neuralepidermalgrowthfactor-like 1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2020 Jan;97(1):163-174. doi: 10.1016/j.kint.2019.09.014. Epub 2019 Oct 7. PMID: 31901340.
11. Klouda PT, Manos J, Acheson EJ, Dyer PA, Goldby FS, Harris R, Lawler W, Mallick NP, Williams G. Strongassociationbetweenidiopathicmembranousnephropathyand HLA-DRW3. *Lancet.* 1979 Oct 13;2(8146):770-1. doi:10.1016/s0140-6736(79)92118-4. PMID: 90863
12. Bobart SA, De Vriese AS, Pawar AS, Zand L, Sethi S, Giesen C, Lieske JC, Fervenza FC. Noninvasivediagnosis of primary membranous nephropathy using phospholipase A2 receptor antibodies. *KidneyInt.* 2019 Feb;95(2):429-438. doi: 10.1016/j.kint.2018.10.021. PubMed PMID: 30665573
13. Hemminger J, Nadasdy G, Satoskar A, Brodsky SV, Nadasdy T. IgG Subclass Staining in Routine Renal BiopsyMaterial. *Am J SurgPathol.* 2016 May;40(5):617-26. doi: 10.1097/PAS.0000000000000605. PMID: 26848798.
14. Jha V, Ganguli A, Saha TK, Kohli HS, Sud K, Gupta KL, Joshi K, Sakhuja V. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J AmSocNephrol.* 2007 Jun;18(6):1899-904. doi: 10.1681/ASN.2007020166. Epub 2007 May 9. PMID: 17494881.
15. Timmermans SA, Abdul Hamid MA, CohenTervaert JW, Damoiseaux JG, vanPaassen P; Limburg Renal Registry. Anti-PLA2R Antibodies as a PrognosticFactor in PLA2R-Related MembranousNephropathy. *Am J Nephrol.* 2015;42(1):70-7. doi: 10.1159/000437236. Epub 2015 Sep 5. PMID: 26344651.
16. Savaş Öztürk(editör), Egemen Cebeci (editör yardımcıları) Primer glomerüler hastalıkların tanı ve tedavisi: Türk Nefroloji Derneği Ulusal Uzlaş Raporu 2019
17. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J AmSocNephrol.* 2017 Mar 7;12(3):502-517. doi: 10.2215/CJN.05960616. Epub 2017 Feb 27. Erratum in: *Clin J AmSocNephrol.* 2018 Dec 7;13(12):1889. PMID: 28242845; PMCID: PMC5338705.
18. Garin EH, Diaz LN, Mu W, Wasserfall C, Araya C, Segal M, Johnson RJ. Urinary CD80 excretionincreases in idiopathic minimal-changedisease. *J AmSocNephrol.* 2009 Feb;20(2):260-6. doi: 10.1681/ASN.2007080836. Epub 2008 Dec 3. PMID: 19056875; PMCID: PMC2637046.
19. ComprehensiveClinicalNephrology 6 thedition, 2019;17 Minimal ChangeDisease; 209-218

20. Ma MKM, Yap DYH, Li CL, Mok MMY, Chan GCW, Kwan LPY, Lai KN, Tang SCW. Low-dose corticosteroid and mycophenolate for primary treatment of minimal change disease. *QJM*. 2020 Jun 1;113(6):399-403. doi: 10.1093/qjmed/hcz297. PMID: 31769845.
21. Gale DP, de Jorge EG, Cook HT, Martinez-Barricarte R, Hadjisavvas A, McLean AG, Pusey CD, Pierides A, Kyriacou K, Athanasiou Y, Voskarides K, Deltas C, Palmer A, Frémeaux-Bacchi V, de Cordoba SR, Maxwell PH, Pickering MC. Identification of a mutation in complement factor H-related protein 5 in patients of Cypriot origin with glomerulonephritis. *Lancet*. 2010 Sep 4;376(9743):794-801. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60670-8. Epub 2010 Aug 25. PMID: 20800271; PMCID: PMC2935536.
22. Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, De Vriese AS, Sethi S. C3 Glomerulopathy: Ten Years' Experience at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc*. 2018 Aug;93(8):991-1008. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.05.019. PMID: 30077216; PMCID: PMC6312642.
23. Cameron JS, Turner DR, Heaton J, Williams DG, Ogg CS, Chantler C, Haycock GB, Hicks J. Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis. *Am J Med*. 1983 Feb;74(2):175-92. doi: 10.1016/0002-9343(83)90606-x. PMID: 6337487.
24. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, Nester CM, Noris M, Pickering MC, Rodríguez de Córdoba S, Roumenina LT, Sethi S, Smith RJ; Conference Participants. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017 Mar;91(3):539-551. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.005. Epub 2016 Dec 16. PMID: 27989322.
25. Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies. *Kidney Int*. 2004 Sep;66(3):920-3. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00837.x. PMID: 15327382.
26. Cheung C, Barrat J. Clinical presentation and diagnosis of IgA nephropathy. Uptodate 2020
27. Samy E, Wax S, Huard B, Hess H, Schneider P. Targeting BAFF and APRIL in systemic lupus erythematosus and other antibody-associated diseases. *Int Rev Immunol*. 2017 Jan 2;36(1):3-19. doi: 10.1080/08830185.2016.1276903. PMID: 28215100.
28. Koye DN, Magliano DJ, Nelson RG, Pavkov ME. The Global Epidemiology of Diabetes and Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018 Mar;25(2):121-132. doi: 10.1053/j.ackd.2017.10.011. PMID: 29580576.
29. Harjutsalo V, Groop PH. Epidemiology and risk factors for diabetic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014 May;21(3):260-6. doi: 10.1053/j.ackd.2014.03.009. PMID: 24780453.

30. So WY, Ma RC, Ozaki R, Tong PC, Ng MC, Ho CS, Lam CW, Chow CC, Chan WB, Kong AP, Chan JC. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition in type 2, diabetic patients—interaction with ACE insertion/deletion polymorphism. *KidneyInt.* 2006 Apr;69(8):1438-43. doi:10.1038/sj.ki.5000097. PMID: 16395257.
31. Wolf G, Müller N, Mandecka A, Müller UA. Association of diabeticretinopathyand renal function in patients with types 1 and 2 diabetes mellitus. *ClinNephrol.* 2007 Aug;68(2):81-6. doi: 10.5414/cnp68081. PMID: 17722706.
32. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, Ferrario F, Fogo AB, Haas M, de Heer E, Joh K, Noël LH, Radhakrishnan J, Seshan SV, Bajema IM, Bruijn JA; Renal PathologySociety. Pathologic classification of diabeticnephropathy. *J AmSocNephrol.* 2010 Apr;21(4):556-63. doi: 10.1681/ASN.2010010010. Epub 2010 Feb 18. PMID: 20167701.
33. Pavkov ME, Collins AJ, Coresh J, Nelson RG. KidneyDisease in Diabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, Eberhardt MS, Meigs JB, Gregg EW, Knowler WC, Barrett-Connor E, Becker DJ, Brancati FL, Boyko EJ, Herman WH, Howard BV, Narayan KMV, Rewers M, Fradkin JE, editors. *Diabetes in America*. 3rd ed. Bethesda (MD): NationalInstitute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018 Aug. CHAPTER 22. PMID: 33651560.
34. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32970396.
35. Heerspink HJL, Parving HH, Andress DL, Bakris G, Correa-Rotter R, Hou FF, Kitzman DW, Kohan D, Makino H, McMurray JJV, Melnick JZ, Miller MG, Pergola PE, Perkovic V, Tobe S, Yi T, Wigderson M, de Zeeuw D; SONAR Committees and Investigators. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019 May 11;393(10184):1937-1947. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30772-X. Epub 2019 Apr 14. Erratum in: *Lancet.* 2019 May 11;393(10184):1936. PMID: 30995972.
36. Aguirre MA, Boietti BR, Nucifora E, Luxardo R, Sorroche P, Saez S, Giunta DH, Posadas-Martínez ML. Amiloidosis AA. Estudio de cohorte en una institución [AA amyloidosis. A single institution cohort study]. *Medicina (B Aires).* 2019;79(4):276-279. Spanish. PMID: 31487247.
37. Esteve V, Almirall J, Ponz E, García N, Ribera L, Larrosa M, Andreu X, García M. Afectación renal en la amiloidosis. Característicasclínicas, evolución y supervivencia [Renal involvement in amyloidosis. Clinicaloutcomes, evolutionandsurvival]. *Nefrologia.* 2006;26(2):212-7. Spanish. PMID: 16808259.

38. Wilhelmus S, Bajema IM, Bertsias GK, Boumpas DT, Gordon C, Lightstone L, Tesar V, Jayne DR. Lupus nephritis management guidelines compared. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Jun;31(6):904-13. doi: 10.1093/ndt/gfv102. Epub 2015 Apr 28. PMID: 25920920.
39. LaRocco MT, Franek J, Leibach EK, Weissfeld AS, Kraft CS, Sautter RL, Baselski V, Rodahl D, Peterson EJ, Cornish NE. Effectiveness of Preanalytic Practices on Contamination and Diagnostic Accuracy of Urine Cultures: a Laboratory Medicine Best Practices Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Microbiol Rev*. 2016 Jan;29(1):105-47. doi: 10.1128/CMR.00030-15. PMID: 26598386; PMCID: PMC4771218.
40. Adedoyin OT, Ojuawo IA, Odimayo MS, Anigalaje EA. Urinary tract infections in children with primary nephrotic syndrome and acute glomerulonephritis. *West Afr J Med*. 2010 Jul-Aug;29(4):235-8. doi: 10.4314/wajm.v29i4.68238. PMID: 20931510.
41. Xiao H, Li Q, Wang F, Yao Y, Zhong X. [Relationship between hyperuricemia and primary nephrotic syndrome in children]. *Zhonghua Er Ke ZaZhi*. 2014 Nov;52(11):859-62. Chinese. PMID: 25582475.
42. Su HY, Yang C, Liang D, Liu HF. Research Advances in the Mechanisms of Hyperuricemia-Induced Renal Injury. *Biomed Res Int*. 2020 Jun 26; 2020:5817348. doi: 10.1155/2020/5817348. PMID: 32685502; PMCID: PMC7336201.
43. Petreski T, Ekart R, Hojs R, Bevc S. Hyperuricemia, the heart, and the kidneys -to treat or not to treat? *Ren Fail*. 2020 Nov;42(1):978-986. doi: 10.1080/0886022X.2020.1822185. PMID: 32972284; PMCID: PMC7534372.
44. Alwall N, Lohi A. A population study on renal and urinary tract diseases. II. Urinary deposits, bacteriuria and ESR on screening and medical examination of selected cases. *Acta Med Scand*. 1973 Dec;194(6):529-35. PMID: 4773454.
45. Kwon YE, Oh DJ, Kim MJ, Choi HM. Prevalence and Clinical Characteristics of Asymptomatic Pyuria in Chronic Kidney Disease. *Ann Lab Med*. 2020 May;40(3):238-244. doi: 10.3343/alm.2020.40.3.238. PMID: 31858764; PMCID: PMC6933061.
46. Rahman P, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Significance of isolated hematuria and isolated pyuria in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10(6):418-23. doi: 10.1191/096120301678646164. PMID: 11434577.
47. Desideri G, Castaldo G, Lombardi A, Mussap M, Testa A, Pontremoli R, Punzi L, Borghi C. Is it time to revise the normal range of serum uric acid levels? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(9):1295-306. PMID: 24867507.

48. Sofue T, Nakagawa N, Kanda E, Nagasu H, Matsushita K, Nangaku M, Maruyama S, Wada T, Terada Y, Yamagata K, Narita I, Yanagita M, Sugiyama H, Shigematsu T, Ito T, Tamura K, Isaka Y, Okada H, Tsuruya K, Yokoyama H, Nakashima N, Kataoka H, Ohe K, Okada M, Kashihara N. Prevalences of hyperuricemia and electrolyte abnormalities in patients with chronic kidney disease in Japan: A nationwide, cross-sectional cohort study using data from the Japan Chronic Kidney Disease Database (J-CKD-DB). *PLoSOne*. 2020 Oct 15;15(10):e0240402. doi: 10.1371/journal.pone.0240402. PMID: 33057377; PMCID: PMC7561156.
49. Xie T, Chen M, Tang X, Yin H, Wang X, Li G, Li J, Zuo X, Zhang W. Hyperuricemia is an independent risk factor for renal pathological damage and poor prognosis in lupus nephritis patients. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2016 Oct 28;41(10):1052-1057. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2016.10.007. PMID: 27807327.
50. Song, S. H., Oh, T. R., Choi, H. S., Kim, C. S., Ryu, D. R., Kim, S. G., Park, S. H., Ma, S. K., Kim, S. W., Bae, E. H., & Korean GlomeruloNephritis sTudy Group (KoGNET) (2021). Hyperuricemia is a risk factor for the progression to end-stage renal disease in minimal change disease. *Kidney research and clinical practice*, 40(3), 411–418. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.20.220>