



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**2007-2015 YILLARI ARASINDA KLİNİĞİMİZDE
BÖBREK BİYOPSİSİ YAPILAN OLGULARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Bilal ALTUNIŞIK

UZMANLIK TEZİ

ADANA-2017



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**2007-2015 YILLARI ARASINDA KLİNİĞİMİZDE
BÖBREK BİYOPSİSİ YAPILAN OLGULARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Bilal ALTUNIŞIK

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Neslihan SEYREK**

ADANA-2017

TEŞEKKÜR

Tez sürecinin her aşamasında sabırla yardımcı olan ve uzmanlık eğitimi boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Neslihan SEYREK'e,

Yine tez sürecine ve asistanlık eğitimime katkıda bulunan tüm saygıdeğer hocalarıma,

Çalışmanın yapılmasında emeği geçen tüm mesai arkadaşlarıma,

Eğitim, öğretim hayatım boyunca üzerimde emeği olan değerli öğretmenlerime,

Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalıştığım uzman doktorlarımız, hemşirelerimiz ve personellerimize,

Hayatımın her anında olduğu gibi bu tez çalışmam sırasında da yanımda olan, varlığıyla bana güç veren, sevgili eşim Aslıhan ALTUNIŞIK'a,

Bugüne gelmemde büyük emekleri olan ve hayatımın her aşamasında bana destek veren annem Aliye ALTUNIŞIK, babam Abdulkerim ALTUNIŞIK'a ve tüm kardeşlerime,

Teşekkür ederim.

Bilal ALTUNIŞIK

ADANA-2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
KISALTMALAR	viii
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Böbrek Biyopsisi	3
2.1.1. Giriş	3
2.1.2. Böbrek Biyopsisi Teknikleri	3
2.1.2.1. Hastanın Pozisyonu	3
2.1.2.2. Biyopsi Araçları	4
2.1.2.3. Biyopsi Rehberliği	4
2.1.3. Diğer Biyopsi yaklaşımları	4
2.1.3.1. Laparoskopik Böbrek Biyopsisi	4
2.1.3.2. Transjuguler Böbrek Biyopsisi	5
2.1.4. Biyopsi Öncesi Hazırlık	5
2.1.5. Biyopsi Sonrası Bakım	5
2.1.6. Doku Örnekleme Yeterliliği	6
2.1.7. Böbrek Biyopsisi Endikasyonları	6
2.1.7.1. İzole glomerüler hematüri	6
2.1.7.2. İzole Nonnefrotik Proteinüri	7
2.1.7.3. Nefrotik Sendrom	7
2.1.7.4. Akut nefritik sendrom	8
2.1.7.5. Açıklanamayan akut böbrek yetmezliği	8
2.1.7.6. Transplante Böbrek Disfonksiyonu	9
2.1.8. Böbrek Biyopsisi Öncesi Hemorajik Risk Faktörlerini Değerlendirme ve Kontraendikasyonlar	9

2.1.8.1. Hipertansiyon	10
2.1.8.2. Hemostaz Anormallikleri	10
2.1.8.3. Antikoagülan veya Antiplatelet Tedavisi Alan Hastalar	11
2.1.8.4. Soliter böbrek ve anatomik anormallikler	12
2.1.9. Böbrek Biyopsisi Komplikasyonları	12
2.1.9.1. Ağrı	12
2.1.9.2. Kanama	13
2.1.9.3. Arteriovenöz Fistül	13
2.1.9.4. Diğer Komplikasyonlar	13
2.1.9.5. Ölüm	13
2.2. Glomerüler Hastalıklar	14
2.2.1. Giriş	14
2.2.2. Normal Böbrek Fonksiyonu	14
2.2.2.1. İdrarın Fiziksel Özellikleri	14
2.2.2.2. İdrarın Kimyasal Özellikleri	15
2.2.2.3. İdrarın Mikroskopik İncelenmesi	16
2.2.3. Glomerüler Hastalık Özellikleri	17
2.2.4. Glomerüler Hastalık Tipleri	18
2.2.4.1. Nefrotik Sendrom	18
2.2.4.2. Nefritik Sendrom	19
2.2.5. Glomerülonefritte Proteinürinin Moleküler İmzası	19
2.2.6. Primer Glomerülonefritler	20
2.2.6.1. Diffüz Proliferatif Glomerülonefrit	20
2.2.6.2. Minimal Değişiklik Hastalığı	21
2.2.6.3. Fokal Segmental Glomeruloskleroz	22
2.2.6.4. Membranoproliferatif Glomerulonefrit	24
2.2.6.5. İmmünglobulin A Nefropatisi	26
2.2.6.6. Membranöz Glomerülonefrit	28
2.2.6.7. Hızlı İlerleyen (Kresentik) Glomerülonefritler	28
2.2.7. Sekonder Glomerülonefritler	29
2.2.7.1. Lupus Nefriti	29
2.2.7.2. Diyabetik Nefropati	31

2.2.7.3. Hipertansif Nefropati	32
2.2.7.4. Renal Amiloidoz	33
2.2.7.5. Küçük Damar Vaskülitleri	34
2.2.7.6. Diğer Vaskülitler	37
2.2.7.7. Anti-Glomerül Bazal Membran Hastalığı ve Goodpasture Sendromu	37
2.2.7.8. Enfeksiyon İlişkili Glomerülonefrit	38
2.2.7.9. Hereditör Nefritler	39
2.3. İnterstisyel Nefritler	40
2.3.1. Akut İnterstisyel Nefritler	40
2.3.2. Kronik Tübülointerstisyel Nefrit	41
3. MATERYAL ve METOD	42
4. BULGULAR	45
5. SONUÇLAR	75
6. ÖNERİLER	76
KAYNAKLAR	77
ÖZGEÇMİŞ	80

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. Böbrek Biyopsi Kontraendikasyonları	10
Tablo 2. LN klasifikasyonu	30
Tablo 3. GN ile birlikte olan ANCA vaskülitinde önerilen tedavi rejimleri ²¹	36
Tablo 4. Kronik TİN'in Major Nedenleri	41
Tablo 5. Yaş aralığı dağılımı	46
Tablo 6. 24 saatlik idrar proteinüri, idrar stribi kıyaslaması	48
Tablo 7. Histopatoloji oranları	49
Tablo 8. Histopatoloji, cinsiyet kıyaslaması	49
Tablo 9. Histopatoloji, yaş aralığı kıyaslaması	50
Tablo 10. Tanıların yıllara göre dağılımı	53
Tablo 11. Patolojik alt tanı, cinsiyet kıyaslaması	55
Tablo 12. Histopatoloji sonuçlarının başvuru endikasyonları	59
Tablo 13. GFH'ya göre histopatolojik tanıların kıyaslaması	61
Tablo 14. Histopatoloji, biyopsi sonrası komplikasyon kıyaslaması	62
Tablo 15. Kronik hastalıkların oranı	63
Tablo 16. Ülkelere göre endikasyon dağılımı	70
Tablo 17. Ülkelere göre patolojik tanı dağılımı	71
Tablo 18. Ülkelere göre patolojik tanı dağılımı	72
Tablo 19. Tam remisyon oranları kıyaslama	73
Tablo 20. Membranoproliferatif glomerülonefrit yanıt dağılımı kıyaslama	73
Tablo 21. LN yanıt kıyaslaması	74

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No:</u>		<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1.	Usg eşliğinde biyopsi animasyon	3
Şekil 2.	Biyopsi alınma anı.....	3
Şekil 3.	Sol böbrek alt polden biyopsi alınma anı	4
Şekil 4.	Renal biyopsi materyali.....	6
Şekil 5.	İdrarın kimyasal ölçümü için kullanılan strubin görünümü	15
Şekil 6.	Dizmorfik eritrositler	16
Şekil 7.	Nötrofiller.....	16
Şekil 8.	A)Renal tübüler epitel silendiri B) Granüler silendir C) Lökosit silendiri D) Eritrosit silendiri ¹⁵	17
Şekil 9.	Bakteri ve lökositler	17
Şekil 10.	Eozinofiller.....	17
Şekil 11.	Cinsiyet Dağılımı	45
Şekil 12.	Yıllara göre yapılan biyopsi oranı	46
Şekil 13.	Dekatlarla göre biyopsi sayısı	47
Şekil 14.	Biyopsi endikasyonları dağılımı.....	47
Şekil 15.	Kadın ve erkeklerde, yaş gruplarına göre histopatoloji sonucu dağılımı.....	51
Şekil 16.	Patolojik alt tanıların dağılımı	52
Şekil 17.	Primer GN'lerde yıllara göre dağılım	54
Şekil 18.	Sekonder GN'lerde yıllara göre dağılım	54
Şekil 19.	Primer GN'ler ve endikasyon dağılımı.....	57
Şekil 20.	Sekonder GN'ler ve endikasyon dağılımı	58
Şekil 21.	GFH ile patoloji sonucu dağılımı	60
Şekil 22.	Hipertansiyon ve Diyabetes Mellitus, tanı kıyaslaması.....	64
Şekil 23 .	Hepatit marker pozitifliği, patolojik tanı dağılımı.....	65
Şekil 24.	Primer ve Sekonder GN'lerde verilen tedaviler	66
Şekil 25.	Yanıt değerlendirme dağılımı.....	67
Şekil 26.	Primer GN kadın ve erkeklerde yanıt değerlendirme	67
Şekil 27.	Sekonder GN kadın ve erkeklerde yanıt değerlendirme	68
Şekil 28.	Ülkelere göre cinsiyet dağılımı	69

KISALTMALAR

AAA	: Ailevi Akdeniz Ateşi
ABD	: Ana Bilim Dalı
ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
AİB	: Asemptomatik İdrar Analiz Bozukluğu
ANCA	: Anti nötrofil sitoplazmik antikor
ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
Anti-GBM	: Anti-Glomerüler Bazal Membran Antikoru
APTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokörü
ATIN	: Akut Tübülointerstisyel Nefrit
ATN	: Akut Tübüler Nekroz
BD	: Bilim Dalı
BFT	: Böbrek Fonksiyon Testleri
C	: Kompleman
CMV	: Sitomegalovirüs
CRP	: C Reaktif Protein
ÇÜTF	: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
DM	: Diyabetes Mellitus
DN	: Diyabetik nefropati
DPGN	: Diffüz proliferatif glomerülo nefrit
EBV	: Epstein Barr Virüs
FSGS	: Fokal Segmental Glomerüloskleroz
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GN	: Glomerülo nefrit
Hb	: Hemoglobin
Htc	: Hematokrit
HT	: Hipertansiyon
IgAN	: IgA Nefropatisi
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KKB	: Kalsiyum kanal blokörü

KTIN	: Kronik Tübulointerstisyel Nefrit
KZ	: Kanama Zamanı
MDH	: Minimal Değişiklik Hastalığı
MN	: Membranöz Glomerülonefrit
MMF	: Mikofenolat mofetil
MPGN	: Membranoproliferatif Glomerülonefrit
NS	: Nefrotik Sendrom
NSAİİ	: Non–Steroidal Anti–inflamatur İlaçlar
PAN	: Poliarteritis Nodosa
PTZ	: Protrombin Zamanı
SDBH	: Son Dönem Böbrek Hastalığı
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
TİN	: Tübulointerstisyel Nefropati
TINU	: Tübulointersitisyel nefrit ve üveit sendromu
USG	: Ultrasonografi

ÖZET

2007-2015 Yılları Arasında Kliniğimizde Böbrek Biyopsisi Yapılan Olguların Değerlendirilmesi

Giriş: Böbreklerin kan dolaşımındaki dengeleyici etkisi, glomerüler hastalıklar tarafından engellenir. Glomerüler hastalıklar, kendiliğinden gelişen primer hastalıklarla veya enfeksiyonlar, ilaçlar, genetik ve sistemik hastalıklar nedeniyle oluşur. Etyolojiyi ortaya çıkarmada ki altın standart yöntem ise böbrek biyopsisidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 2007-2015 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji ve Romatoloji kliniklerine başvuran ve böbrek biyopsisi yapılan 442 hasta alındı. Yaş, cinsiyet, yıl aralığı, endikasyonlar, patoloji sonuçları, kronik hastalık beraberliği, verilen tedaviler ve tedavi yanıtları değerlendirildi. Tanı grupları demografik özelliklerine ve tedavi yanıtlarına göre kıyaslandı.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $43,09 \pm 15,09$ 'du. Olguların %48,9'u kadın, % 51,1'i erkekti. En sık biyopsi endikasyonu nefrotik sendromdu. Tüm yaş ve cinsiyet gruplarında en sık renal patoloji primer glomerülo nefrit (% 59,5) olarak saptandı. Patolojik alt tanı grubundaysa en sık % 14,3 ile membranöz glomerülo nefrit ve fokal segmental glomerüloskleroz saptandı. 338 hastaya tedavi verildi. Başlangıç tedavisini en sık ACE inhibitörü ya da ARB oluşturuyordu. Tedavi verilen hastaların % 19,1'inde tam remisyon, % 24,7'sinde kısmi yanıt, % 4,2'sinde nüks saptandı. % 15,2'si renal replasman tedavisine ihtiyaç duyarken, %2,8'i kronik böbrek hastalığına bağlı komplikasyonlardan öldü.

Sonuçlar: Proteinüri, kronik böbrek hastalığına neden olacak bir patolojinin belirtisi olabilir. Ultrasonografi eşliğinde yapılacak olan böbrek biyopsisi, maliyet ve hasta konforu açısından en değerli yöntemdir. Glomerüler hastalıklarda tedavi ile tam remisyon elde etme şansı vardır. Sıkı takip ve tedaviye uyum kronik böbrek hastalığı gelişmesini erken dönemde engellemiş olacaktır.

Anahtar sözcükler: Böbrek biyopsisi, Glomerüler hastalıklar, Nefrotik sendrom,

ABSTRACT

Evaluation of Kidney Biopsy Cases in Our Clinic Between 2007-2015

Introduction: The balancing effect of the kidneys in the bloodstream is blocked by glomerular diseases. Glomerular diseases are caused by spontaneous primary diseases or by infections, drugs, genetic and systemic diseases. The gold standard method of revealing etiology is kidney biopsy

Methods and Materials: In our study, between 2007 and 2015, 442 patients with renal biopsy who were admitted to the Nephrology and Rheumatology clinics of Çukurova University Faculty of Medicine Internal Medicine Department were enrolled. Age, sex, year interval, indications, pathology results, chronic disease cohort, given treatments and treatment responses were evaluated. Diagnostic groups were compared according to demographic characteristics and treatment response.

Results: The mean age of the patients studied was $43,09 \pm 15,09$. 48.9% of the cases were women and 51.1% were male. The most common biopsy indication is nephrotic syndrome. Renal pathology was the most common primary glomerulonephritis (59.5%) in all age and gender groups. In the pathologic subdiagnosis group, membranous glomerulonephritis and focal segmental glomerulosclerosis were the most common with 14.3%. 338 patients were treated. Initial treatment was most commonly the ACE inhibitor or ARB. 19.1% of the treated patients had complete remission, 24.7% had partial remission, and 4.2% had recurrence. 15,2% needed renal replacement therapy, and 2,8% died from complications related to chronic kidney disease.

Discussion: Proteinuria may be a symptom of a pathologic condition that causes chronic kidney disease. The renal biopsy to be performed under ultrasound guidance is the most valuable method in terms of cost and patient comfort. Glomerular diseases have the chance to achieve complete remission with treatment. The development of chronic kidney disease will be prevented in the early period of compliance and follow-up of treatment.

Key Words: Kidney biopsy, Glomerular diseases, Nephrotic syndrome

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Böbrekler kan dolaşımındaki birçok maddenin atılımını sağlayarak vücudun fizyolojik dengesini koruyan organlardır. Bu dengede eritrositler ve proteinlerin dolaşımında tutulması gerekir. Glomerüler hastalıklar sonucu fonksiyon kaybı ile bu denge bozulur. Böbrekler nefron olarak bilinen özelleşmiş yapılardan meydana gelirler. Her nefronsa glomerül ve tübülden meydana gelir. Glomerül atık maddeleri ve sıvıyı filtre ederken, tübüller ise idrarın son halini hazırlamak için gerekli değişimleri yapar. Glomerüler hastalıklar, glomerüllerin filtrasyon ve fonksiyonunu etkiler. Glomerüler hastalıklardaki altta yatan patolojiyi ortaya çıkarmak, işte bu yüzden hayati değer taşır.

Klinik ipuçlarından, histopatolojik tanıya kadar geçen süreçteki her veri bizi hastalığı ve hastayı yönetmede başarılı kılar. Etyolojik ayırım ise birbirinden farklı tedavi yaklaşımlarından birini seçmek için gereklidir. Etyolojide kendiliğinden gelişen primer hastalıklar ya da enfeksiyonlar, genetik ve sistemik hastalıklar, kronik hastalıklar veya ilaçlarla ortaya çıkan sekonder hastalıklar karşımıza çıkar. Yaş, cinsiyet, yaşanılan bölge glomerüler hastalıkların diğer belirleyici faktörleri arasındadır. Tanımlayıcı yaklaşımlarda yine bu verilerde değerlendirilecektir.

Gerek laboratuvar gerekse radyoloji yöntemleri ile elde edilen veriler, bize birçok renal parankimal hastalık hakkında bilgi verse de, hastalığın tanısı, tedavisi ve prognozu hakkında halen altın standart kabul edilen yöntem, böbrek biyopsisidir. Böbrek biyopsisi yaklaşık 70 yıllık bir deneyiminin olduğu, gelişen teknoloji ile de komplikasyonların azalarak karşımıza çıktığı bir yöntemdir. Ultrasonografi (USG) eşliğinde otomatik iğne teknikleri ile olan perkütan biyopsi, en sık kullanılan biyopsi şeklidir. Histokimyasal olarak boyama, immünfloresan altında bakma gibi yöntemlerle preparatlar incelenir. Daha az invaziv olan, hasta konforu ve yatış süresini azaltan bu yöntem sayesinde on binlerce böbrek biyopsisi rahatlıkla yapılmış ve birçok ulusal girişlerde bu deneyimler rapor edilmiştir.

Yaptığımız bu çalışmayla kliniğimize 2007 -2015 yılları arasında başvuran ve renal biyopsi yapılan hastaların; yaş, cinsiyet dağılımlarını, biyopsi endikasyonlarını, serolojik ve biyokimyasal laboratuvar değerlerini, başvuru anındaki glomerüler filtrasyon hızını (GFH), eşlik eden komorbid durumlarını, biyopsi sonrası

komplkasyonlarını, histopatolojik sonuçlarını, tedavi seçeneklerini ve tedavi yanıtlarını değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbrek Biyopsisi

2.1.1. Giriş

Günümüzde USG eşliğinde yapılan, perkütan böbrek biyopsisi histopatolojik tanıyı elde etme noktasında en sık başvuru olan yöntemdir.¹ Gerek laboratuvar gerekse radyoloji yöntemleri ile elde edilen veriler bize birçok renal parankimal hastalık hakkında bilgi verse de, hastalığın tanısı, tedavisi ve prognozu hakkında halen altın standart kabul edilen yöntem böbrek biyopsisidir.² 1944 yılında İsveç'te Alwall tarafından yayınlanmamış denemeden sonra, Brun ve Iversen oturma pozisyonunda aspirasyon biyopsisinin deneyimlerini ilk kez 1951 yılında Kopenhag'da yayınladı.³ Bu yöntemle elde edilen dokuların başarı oranı düşüktü.⁴ Yüzüstü pozisyonda ilk böbrek biyopsisi 1954 yılında Kark ve Muehrcke tarafından Vim-Silverman iğnesi kullanılarak yapıldı. Böbrek biyopsisi üzerinde klinik olarak yararlı ve kabul edilebilir teknik son olarak, 1961 yılında CIBA Vakfı Sempozyumunda kayıt edildi.⁵

2.1.2. Böbrek Biyopsisi Teknikleri

2.1.2.1. Hastanın Pozisyonu

Böbrek biyopsisi genellikle yüzüstü pozisyonda gerçekleştirilir. İşlem esnasında büyük damarlarda istenmeyen yaralanma riskini azaltmak için, sol böbreğin alt polü tercih edilir. Ancak hasta obez ya da hastada solunum güçlüğü varsa, sırtüstü anterolateral pozisyon daha uygun olabilir.⁵



Şekil 1. Usg eşliğinde biyopsi animasyon



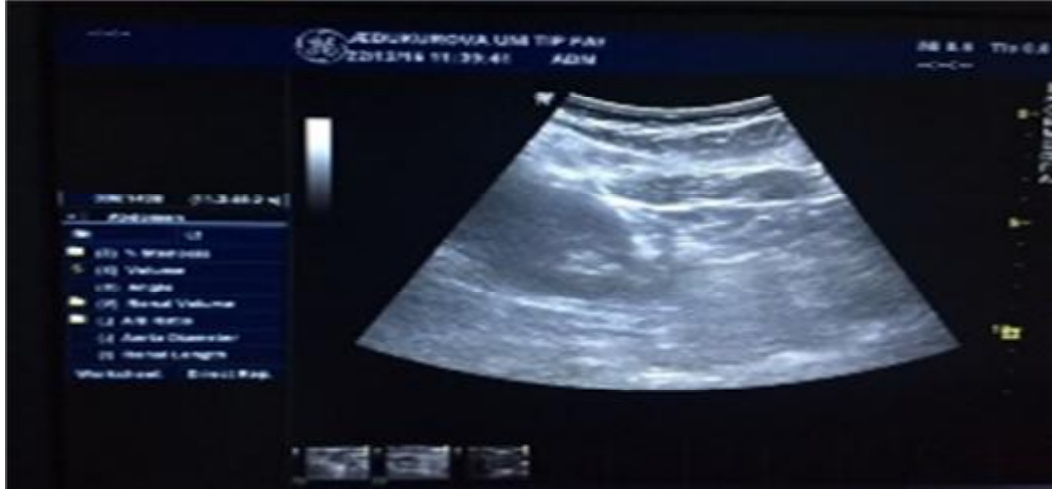
Şekil 2. Biyopsi alınma anı

2.1.2.2. Biyopsi Araçları

Perkütan böbrek biyopsisi deriye lokal anestezi uygulandıktan sonra 14,16 veya 18 gauge tru-cut biyopsi iğnesi yardımıyla yapılır.⁶ 14 gauge kalınlığındaki iğne 16 ve 18 gauge kalınlığındaki iğnelere kıyasla tanı koymada daha başarılıdır.⁷

2.1.2.3. Biyopsi Rehberliği

Biyopsiler genellikle USG işaretleme veya gerçek zamanlı USG rehberliği ile yapılmaktadır. Yüksek riskli ve obez bireylerde Bilgisayarlı Tomografi eşliğindeki yaklaşım daha kullanılabilir bir yöntemdir.



Şekil 3. Sol böbrek alt polden biyopsi alınma anı

2.1.3. Diğer Biyopsi yaklaşımları

2.1.3.1. Laparoskopik Böbrek Biyopsisi

Etkinliğin ve güvenliğin geliştirilmesi ile soliter böbrek ve obezite gibi durumlar artık perkütan biyopsi açısından rölatif kontraendikasyon kabul edilir. Ancak, perkütan yaklaşım kimi hastalarda kabul edilemez risk oluşturur. Bu gibi durumlarda, direkt görüş altındaki böbrek biyopsisi daha güvenilir bir seçenektir. Direkt görüş altındaki böbrek biyopsisi, açık kesi ya da laparoskopik yöntem ile yapılabilir. Direkt görüş altındaki bu yöntemin pozitif yönleri, böbreklerin makroskobik tanı ve biyopsisini

olanak sağladığı gibi homeostaz içinde daha güvenlidir. Laparoskopik böbrek biyopsisi için olası endikasyonlar şunlardır:

1. Başarısız perkütan biyopsi
2. Kronik antikoagülan alımı/koagülopati
3. Morbid obezite
4. Soliter böbrek
5. Bilateral ve multiple böbrek kistleri
6. Renal arter anevrizması
7. Kontrolsüz hipertansiyon.

2.1.3.2. Transjuguler Böbrek Biyopsisi

Transjuguler yöntem 1964 yılında tanımlanmasından bu yana karaciğer biyopsisi için binlerce kez kullanılmıştır. Bu yöntem ağır hastalar için kullanılıyor olmasına rağmen morbidite ve mortalite oranları son derece düşüktür. Bunu kanama oluştuğunda kısmen de olsa kanın dolaşıma yeniden girmesi sağlıyor. Endikasyonlar, laparoskopik böbrek biyopsisine benzerdir. Buna ek olarak özellikle karaciğer ve böbrek hastalıklarının beraberlik gösterdiği durumlarda aynı anda karaciğer ve böbrek biyopsisi gerçekleştirilebilir.⁵

2.1.4. Biyopsi Öncesi Hazırlık

Biyopsiden bir hafta önce hasta kanama zamanını uzatacak ilaç veya alternatif yöntemler kullanıyorsa bu ilaçları kesmelidir. Trombosit sayısı $50000\text{mm}^3/\text{lt}$ altında ve protrombin zamanındaki uzama normalin 4 saniye üzerinde olan hastalara işlem öncesi trombosit veya taze donmuş plazma replasmanı yapılmalı ve değerler istenilen aralığa geldiğinde biyopsi yapılmalıdır. Bilgilendirme formu her hastanın kendi dilinden olmalı ve anlayacağı şekilde yazılmalıdır. Hasta işleme kendi onayından sonra alınmalıdır.⁸

2.1.5. Biyopsi Sonrası Bakım

Böbrek biyopsisinin ardından vital değerler ilk birkaç saat için sık aralıklarla kontrol edilir. Yatak istirahati ilk 8-10 saat boyunca tavsiye edilir. Bazı merkezlerde, böbrek biyopsisi prosedür olarak ayaktan yapılır, ancak merkezlerin çoğunda böbrek

biyopsisi yataklı bir işlemdir. Biyopsi sonrası rutin USG önerilmez. En sık görülen komplikasyonlar lokal ağrı, idrar yollarında minör kanama, perinefritik hematoma ve nadiren arteriyovenöz fistül gelişimidir.⁵

2.1.6. Doku Örneklemeye Yeterliliği

Örnek büyüklüğü minimum 1 cm uzunlukta ve en az 1,2 mm çapında olmalıdır.

Yeterli tanı için gerekli glomerul sayısı:

Glomerüller lezyonlar: 5 adet

Tubulointerstisyel lezyonlarda: 6-10 adet

Transplant böbrek için: 7 adet glomerul gereklidir.⁵



Şekil 4. Renal biyopsi materyali

2.1.7. Böbrek Biyopsisi Endikasyonları

Böbrek biyopsisi endikasyonları nefrologlar arasında değişse de büyük ölçüde belirti ve bulgulara göre belirlenir. Böbrek biyopsi sonuçları yüzde 60 oranında hastaların tedavisini etkilemektedir. Biyopsinin yararı endikasyona bağlı olarak farklılık gösterebilir. Örneğin ileri yaş, böbrek biyopsisi için kontrendikasyon değildir.⁹

Klinik özelliklerine göre böbrek biyopsi endikasyonları aşağıda belirtilmiştir.

2.1.7.1. İzole glomerüller hematüri

Asemptomatik mikroskopik hematüri (idrar sediminde dizmorfik eritrositler ile kalıcı mikroskopik hematürinin birlikteliği), negatif proteinüri, normal serum kreatinin

düzeı ve normal kan basıncı olan hastalardır. Bu hastalarda böbrek biyopsisi genellikle tedaviyi değiştirmez ve hastalar iyi bir prognoza sahiptir. Bu hastaların biyopsi sonuçları ya normal böbrek biyopsisidir ya da IgA nefropatisi, kalıtsal nefrit (Alport Sendromu) veya ince bazal membran hastalığından biri olarak rapor edilir. Bu durumlarda Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri dışında etkin bir tedavi yoktur.

Kalıcı nonglomerüler hematüri hastalarda ise böbrek biyopsisi endike değildir; bu tür hastalara kapsamlı bir ürolojik değerlendirme gerekir.¹⁰

2.1.7.2. İzole Nonnefrotik Proteinüri

Düşük dereceli proteinüri (500-1000mg/gün), glomerüler hematüri bulunmayan, böbrek fonksiyonu normal ve klinik veya serolojik olarak glomerülonefrit ilişkili sistemik hastalıklar (ör, sistemik lupus eritematozus, vaskülit veya paraproteinemi) açısından kanıt olmayan kişilere genellikle böbrek biyopsisi yapılmamaktadır. Bu hastaların bazılarında hafif seyirli primer fokal segmental glomerüloskleroz(FSGS), IgA nefropatisi ya da membranöz nefropati(MN) görülmektedir. Birçok nefrolog uzun süreli diyabet ya da hipertansiyon gibi ağıklanabilir nedenler dışında, yüksek dereceli nonnefrotik proteinüri (1-2g/gün) varlığında rutin olarak böbrek biyopsisi planlar.¹⁰

2.1.7.3. Nefrotik Sendrom

Nefrotik sendrom, proteinüri (3,5g/gün ve üzeri), hipalbuminemi, ödem, hiperlipidemi ve lipidüri ile seyreden bir sendromdur. Böbrek biyopsisi sıklıkla altta yatan belirgin hastalığı olmayan idiyopatik nefrotik sendromlu, geç çocukluk dönemindeki ve yetişkin hastalara yapılır. Minimal değişiklik hastalığı (MDH), FSGS ve MN, idiyopatik nefrotik sendromun üç önemli majör nedenidir. Burada elde edilen biyopsi sonuçları tedavi rejiminin seğiminde etkilidir.

Bu endikasyonların aksine, tanı için böbrek biyopsinin yapılmadığı nefrotik sendromlu hasta grupları:

1. Diyabetes mellituslu (DM) mikroalbuminüri ile başlangıç gösterip uzun yıllar içerisinde ve yavaş bir şekilde nefrotik sendrom gelişen hastalar,

2. Öyküsünden ve geliş şeklinden primer ya da sekonder amiloidoz gibi ekstrarenal tutulum düşündüren nefrotik sendromlu hastalarda, daha az invaziv olan abdominal yağ yastığı, kemik iliği biyopsisi, endoskopik biyopsi veya rektal bölge biyopsisi tercih edilir.
3. Akut başlangıç gösteren 6 yaşın altında çocuklarda nefrotik sendrom nedeni %90 MDH olduğu için biyopsi gerekmez.
4. Uygun immünsüpresif tedavinin kesilmesini takiben nüks gösteren, steroide duyarlı MDH tanısı olanlar,
5. Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar, pamidronat, penisilamin, altın tuzu ya da lityum gibi bir ilaç ile ilişkili nefrotik sendromlu hastalarda biyopsi gerekmez. Çünkü bu hastalarda kusurlu ilacın kesilmesinden birkaç yıl gibi uzun süre sonra iyileşme olabilir.
6. Bir malignansi tanısı olan hastalar,
7. Solid tümör ve daha az olarak da kronik lenfositik lösemili hastalarda MN, lenfoma veya lösemisi olan hastalarda MDH, yüksek ilişkili olduğundan ve malignite tedavisi ile etkin düzelme sağlanacağından biyopsi yapılmaz.
8. Masif obezitesi olan ve zamanla subnefrotik proteinüri düzeyinden yavaş yavaş artış gösteren hastalar, genellikle diyabetik nefropati (DN) veya obezite ilişkili sekonder FSGS ile sonuçlanacağından biyopsi yapılmaz.¹⁰

2.1.7.4. Akut nefritik sendrom

Hematüri, hücre silendirler, proteinüri, sık hipertansiyon atakları ve böbrek yetmezliği ile seyreden akut nefritik sendrom; tanı koymak ve tedaviyi yönetmek için, böbrek biyopsisi gerektiren bir durumdur. Ancak böbrek biyopsi sonucunu beklemeden tedavinin başlanması gerekli olduğu durumlar ise; Wegener granülomatozu, glomerül bazal membran (GBM) hastalığı veya mikroskopik polianjitisdir. Bu hastalıklarda antinötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA) veya antiGBM tarafından oluşturulan kresentlerle karakterize hızlı ilerleyen glomerülonefrit gelişebilir.

2.1.7.5. Açıklanamayan akut böbrek yetmezliği

Akut böbrek yetmezliğinin en sık nedenleri olan prerenal hastalıklar, akut tübüler nekroz ve postrenal hastalıklarda klinik tanı için böbrek biyopsisine ihtiyaç

yoktur. Tanının belirsiz olduğu, muhtemel ilaçlara sekonder gelişen akut interstisyel nefritlerde biyopsi yapılabilir. Genellikle tedavi edilebilir bir hastalık bulma olasılığının düşük olduğu küçük böbreği veya yıllar içerisinde yavaş ilerleyen kronik böbrek yetmezliği olan hastalara biyopsi yapılmaz.¹⁰

2.1.7.6. Transplante Böbrek Disfonksiyonu

Allograft böbrek dizfonksiyonu olan hastalarda; üreter obstrüksiyonu, üriner sepsis, renal arter stenozu veya kalsinörin inhibitörlerinin toksik düzeylerde kullanımı gibi belirlenebilir nedenleri dışında, böbrek biyopsisi gerekir. Biyopsi ile transplantasyon sonrası erken dönemde, akut tübüler nekroza bağlı akut rejeksiyonu ve giderek yaygınlaşan BK virüsü nefropatisini ayırt etmek mümkündür. Geç akut rejeksiyona neden olan kronik allograft nefropatisi, tekrarlayan glomerülonefrit ve kalsinörin inhibitörü toksisitesi de sonraki dönemlerde yapılan biyopsilerle ayırt edilebilir.¹¹

2.1.8. Böbrek Biyopsisi ncesi Hemorajik Risk Faktörlerini Değerlendirme ve Kontraendikasyonlar

Biyopsi ncesi en önemli adım özellikle kanama ile ilgili komplikasyon riskini arttıran faktörleri araştırmaktır. Böbrek biyopsisi yapılacak hastalarda kanama ile ilgili predispozan faktörleri saptamak mümkün olsa da komplikasyon gelişeceğini tahmin etmenin kesin yolu yoktur. Yüksek kan basıncı, ileri yaş, azalmış GFH, obezite, anemi, düşük trombosit sayısı kanama riskini arttırır.

Birçok böbrek biyopsisi kontraendikasyonu kesinden çok görecelidir. Klinik olarak acil böbrek biyopsisi gerektiren durumlarda kontrol edilemeyen kanama diyatezi haricinde böbrek biyopsisi yapılabilir. Tablo 1’de böbrek biyopsisi kontraendikasyonları belirtilmiştir.¹¹

Tablo 1. Böbrek Biyopsi Kontraendikasyonları

Böbrek İlişkili	Hasta İlişkili
<ul style="list-style-type: none">· Multiple kist· Soliter böbrek· Akut pyelonefrit· Perinefritik abse· Renal neoplazm	<ul style="list-style-type: none">· Kontrolsüz kanama diatezi· Kontrolsüz hipertansiyon· Üremi· Obezite· Koopere olmayan hasta

2.1.8.1. Hipertansiyon

Yüksek tansiyon kanama açısından iyi tanınan ve değiştirilebilir bir risk faktörü olmakla birlikte, böbrek biyopsisinin yapılamayacağı düzeyi belirlemek zordur. Bir çalışmada sistolik kan basıncı (SKB)>160 mmHg veya diyastolik kan basıncı (DKB)>100 mmHg iken kanama riskinde önemli bir artış görüldüğü saptanmıştır. Bununla birlikte bazı çalışmalarda ise böbrek biyopsisi komplikasyonları açısından kan basıncının üst limitinin 140/90mmHg olarak belirlenmesi belirtilmiştir.

2.1.8.2. Hemostaz Anormallikleri

Kalıtsal veya edinsel hemostaz anormalliklerini tarama, hasta sorgulamaya, kullandığı ilaçlara ve hemostatik testlere dayanır. Hafif kanama bozukluğu olan hastalarda bile ameliyat veya diğer invaziv işlemlerden sonra kanama olabilir. Genel popülasyonda hafif kanama bozukluklarına en sık neden olan Von Willebrand hastalığının ve trombosit fonksiyon bozukluklarının tahmini sıklığı en fazla %1 civarındadır . Mevcut ve yeni antikoagülan veya antiplatelet ilaçların listesini dikkatli bir şekilde gözden geçirmek gerekir. Biyopsi öncesi tam kan sayımı, protrombin zamanı (PTZ) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanını (aPTT) kontrol etmek evrensel bir uygulamadır. Hasta öyküsünde kanama atakları, trombositopeni veya anormal hemostaz test sonucu tarifliyse, biyopsinin güvenle yapılabilmesi için kapsamlı bir araştırma gerekir. Kronik veya akut böbrek yetmezliği olan bir hastada çok faktörlü değişikliklerin sonucu olan üremik kanama bozukluğunu mevcut laboratuvar testleri ile saptamak zordur. Bazı çalışmalarda kanama zamanı uzamasını hemorajik komplikasyonlar için bir risk faktörü olarak gösterdiğinden, biyopsi sonrası komplikasyonları tahmin etmek amacıyla kanama zamanı kullanılmıştır. Ancak bu

testin kullanılabilirliği tartışmalıdır. Yine bazı çalışmalar göstermiştir ki kanama zamanı, hemorajik komplikasyonların prediktif değerini göstermede başarısız bir testtir.¹²

Bir diğer hemostaz anomalisi olan hemofili hastalığında ise biyopsi öncesi bazal faktör düzeyi, faktör inhibitör düzeyi belirlenmelidir. Bu hastaların yönetimi hematoloji kliniğiyle birlikte yapılmalı, hedef faktör düzeyine göre rekombinant faktör replasmanı yapılarak işleme alınmalıdır. Biyopsi metoduna ve sonrasında tekrarlanan faktör düzeyine göre replasmanın devamı planlanır.¹³

2.1.8.3. Antikoagülan veya Antiplatelet Tedavisi Alan Hastalar

İnvaziv bir işlem öncesi antiplatelet veya nonsteroid antiinflamatuvar ajanların 5-7 gün önceden kesmek standart bir prosedürdür. Yüksek kardiyovasküler risk profili taşıyanların (yaygın koroner arter hastalığı olan ve ilaçsız stent için 6 haftadan az, ilaç salımlı stentler için 6 ila 12 aydan az süre geçen) antiplatelet ajanlarını kesmek, trombotik olay gelişme ihtimalini arttırabilir. Bazı çalışmalar perkütan böbrek biyopsi öncesi antiplatelet tedaviyi kesmenin “zorunlu olmayabilir” olasılığını gündeme getirmiştir. Retrospektif bir çalışmada, perkütan böbrek biyopsisi öncesi aspirin alan hastalarda kanama insidansının % 1 (13/1270) olduğu ve bu oranın aspirin almayan hastalarda da benzer olduğu gösterildi. 34 çalışmayı içeren bir meta analizde antiplatelet ajan kullanımına devam etmenin, transfüzyon gereksinimini arttırmadığı sonucuna varılmıştır. Buna ek olarak klopidogrel, prasugrel ve tikagrelor gibi daha yeni ajanları kullanmaya devam etme aspirinden daha yüksek kanama riski oluşturur. Sonuç olarak koroner arter hastalığı açısından düşük riskli hastalarda antiplatelet ajanları kesmek standart prosedür olmalıdır. Tavsiye olarak düşük riskli hastalarda antiplatelet ajanlar elektif biyopsilerden 7 gün önce kesilmeli ve işlemden 1-2 gün sonra başlanmalıdır. Trombotik olay riski yüksek olan hastaların yönetimi ise kendi kardiyologları tarafından yapılmalıdır.

Biyopsi öncesi oral antikoagülan ajanlar ise 5 gün önce kesilmeli, hastada orta veya yüksek risk varsa heparin ile devam edilmelidir. Biyopsi sonrası 12 ila 24 saat sonra oral antikoagülanlar başlanabilir. Veriler sınırlı olmasına rağmen, biyopsi esnasında şiddetli kanama öngörülen hastalara trombosit transfüzyonu en iyi seçenek gibi görünmektedir.¹²

2.1.8.4. Soliter böbrek ve anatomik anormallikler

Biyopsi öncesi USG böbrek hastalıklarının, böbrek büyüklüğünün ve morfolojisinin değerlendirilmesinde önemli bilgiler sağlar. Anatomik veya fonksiyonel soliter böbreklerde biyopsi hayati tehdit eden ve nefrektomi gelişme ihtimali yüksek olan durumlarda kontraendikedir. USG eşliğinde perkütan otomatik biyopsi cihazlarıyla yapılan biyopsilerde nefrektomi gerektiren komplikasyonlar nadir olmakla beraber özellikle yüksek tansiyon ve anormal hemostazı olan durumlarda gelişme ihtimali vardır. 1955 yılında yapılan USG eşliğindeki perkütan böbrek biyopsilerini kapsayan üç retrospektif çalışmada, tek bir olguda nefrektomi gerekmiştir. Bazı yazarlar soliter böbrekli yetişkin hastalarda perkütan biyopsi sonrası komplikasyon gelişme ihtimalinin düşük olduğunu savunmuştur. Güven veren bu verilere rağmen, böbrek biyopsisi sonucunun tedavi konusunda yarar sağlayabilecek hasta grubuna biyopsi işlemi yapılmalıdır.

Anatomik böbrek anomalileri (konjenital malformasyonlar, kistler, atrofi, hidronefroz vb.) ya da vasküler anomaliler (arteriyovenöz fistül, anevrizma, mikro-anevrizma vb.) biyopsi işlemini zorlaştırabilir. Bu tür anormallikler varken uygun görüntüleme yöntemiyle, riski ve yapılabilirlik durumuna göre böbrek biyopsisi planlanabilir.¹²

2.1.9. Böbrek Biyopsisi Komplikasyonları

2.1.9.1. Ağrı

Hastalara lokal anestezinin etkisi geçtiğinde, iğne girişi etrafında gelişecek ağrının kaçınılmaz olduğu hakkında bilgi verilmelidir. Asetaminofen (parasetamol) ya da asetaminofen-kodein kombinasyonları ile elde edilen analjezik etki genellikle yeterlidir. Biyopsi tarafındaki bel veya karın bölgesinin şiddetli ağrı perirenal kanamaya işaret etmektedir. Şiddetli kanama ile ortaya çıkan ağrının giderilmesi için opioidlerin kullanılması gerekli olabilir. Pıhtı gelişmiş gros hematüri ve tipik şiddetli kolik ağrı üretral obstrüksiyon ile ilişkili olabilir.¹¹

2.1.9.2. Kanama

Perirenal kanama bir dereceye kadar hemen her böbrek biyopsisinden sonra gözlenir. İşlem sonrası ortalama hemoglobinde 1gr/dl düşme beklenir. Kayda değer bir perirenal hematoma hemen her zaman şiddetli bel ağrısı ile birlikte dir. Biyopsi sonrası hem gros hematüri hem de ağrılı hematoma görülme riski benzer olmakla beraber % 3-4 civarındadır. Bu durumda yatak istirahati ve kanama parametrelerine bakmak ilk yapılacak önlemlerdir. Yatak istirahati ile durmayan aktif ve hipotansiyonun eşlik ettiği uzamış kanamalarda odağı bulmak için renal anjiyografi yapmak gerekir. Bu esnada koil embolizasyon yapılabilmesi, büyük ölçüde açık cerrahi ve nefrektomi ihtiyacını ortadan kaldıracaktır. Girişimsel radyolojinin olmadığı ya da anjiyografi yöntemleriyle kontrol altına alınamayan vakalarda nefrektomi hala bir seçenektir. Literatürde 130 hastayı içeren böbrek biyopsisi serisinde yalnızca bir hastaya açık cerrahi yöntemi ile nefrektomi yapıldığı belirtilmiştir.¹¹

2.1.9.3. Arteriovenöz Fistül

Biyopsi sonrasında doppler USG veya kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) ile bakılan hastalarda % 18 kadarında arteriovenöz fistül bulunabilir. Çoğunlukla klinik vermeyen ve % 95'i 2 yıl içinde kendiliğinden düzelen arteriovenöz fistüllerin rutin görüntülemesine gerek yoktur. Hastaların çok küçük bir kısmında gros hematüri, hipertansiyon ve embolizasyon gerektiren böbrek yetmezliği gelişebilir.¹¹

2.1.9.4. Diğer Komplikasyonlar

Böbrek biyopsisi ile ilişkili bir çok nadir komplikasyon raporlanmış olup bunlar; yanlış organ biyopsileri (karaciğer, dalak, pankreas, bağırsak, safra kesesi), pnömotoraks, hemotoraks, peritoneal fistül, renal karsinomun dağılması ve perirenal hematoma nedenli böbrek (Page böbreği) kompresyonudur.

2.1.9.5. Ölüm

Ultrason eşliğinde yapılan perkütan böbrek biyopsilerinin toplandığı retrospektif ve prospektif 34 çalışmada bakılan 9474 hasta içinde ölüm oranı % 0,2 olarak saptanmış. Bu ölümler, yüksek oranda kanama ilişkili komplikasyonlara bağlı olsa da az bir kısmı böbrek yetmezliği nedeniyle gerçekleşir.¹¹

2.2. Glomerüler Hastalıklar

2.2.1. Giriş

Böbreğin kan dolaşımındaki birçok maddenin dengesini sağlama yeteneği, glomerüler hastalıklar tarafından azalır. Normalde, böbrekler dolaşımdan toksinleri dışarı filtreleyerek idrara itrah etmesi, ancak eritrositleri ve proteinleri dolaşımda tutması gerekir. Glomerüler hastalığı olan kişilerde bu durum tersine döner.

Glomerüler hastalıklar kendiliğinden oluşabildiği gibi diğer organ sistemlerini etkileyen lupus, diyabet veya bazı enfeksiyonların etkisiyle de oluşabilir.

Glomerüler hastalık aniden yani akut olarak ya da uzun süre periyodunda yani kronik olarak gelişebilir. Glomerüler hastalıklar nedenlerine ve tipine bağlı olarak tedavi edilir.

2.2.2. Normal Böbrek Fonksiyonu

Glomerüler hastalıkları anlamak için böbreklerin normal fonksiyonlarını anlamak yararlı olabilir. Böbrekler vücudun her iki tarafında göğüs kafesinin hemen altında, yaklaşık yumruk büyüklüğünde ve fasulye şeklinde organlardır.

Böbrekler nefron olarak bilinen ince yapılar ile kan dolaşımını filtre ederler. Her nefron glomerül ve tübülden oluşmaktadır. Atıklar ve sıvılar glomerulden filtre edilirken, tübüllerden idrar haline dönüşür. Glomerüler hastalıklar, glomerüllerin filtrasyon ve itrah yeteneğini bozarlar. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmenin en ucuz ve kolay yöntemi idrar analizidir.

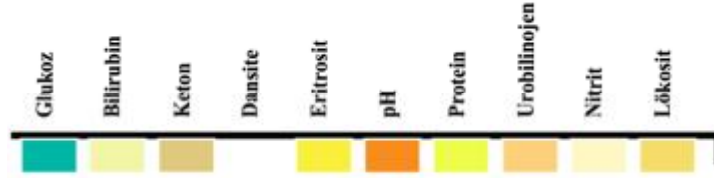
Tam idrar analizi idrarın, fiziksel, kimyasal ve mikroskopik incelemesini içerir.¹⁴

2.2.2.1. İdrarın Fiziksel Özellikleri

Normal idrar berrak, açık sarı renktedir ve az miktarda beyaz köpük olabilir. Eritrosit ve hemoglobinden dolayı kırmızı, miyoglobinden dolayı kırmızı-kahverengi renkte olabilir. Erişkinler 600-1800ml/gün idrar çıkarır. 2500ml/gün üzeri ise poliüri, 50-400ml/gün ise oligüri, <50ml/gün ise anüri olarak adlandırılır.

2.2.2.2. İdrarın Kimyasal Özellikleri

İdrarın kimyasal analizi rutin laboratuvarlarda genellikle reaktif emdirilmiş pedler içeren idrar stripleri ile yapılmaktadır. Bu stripler dansite, pH, protein, nitrit, glikoz, bilirubin, ürobilinojen, keton, kan ve lökosit esteraz için reaktif pedlerini içerir.



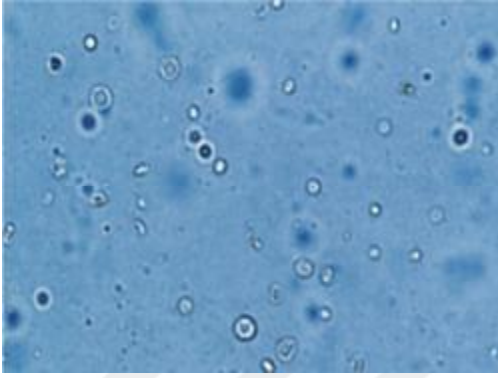
Şekil 5. İdrarın kimyasal ölçümü için kullanılan stribinin görünümü

İdrar pH'sı 5-6 (4,8-7,4 arasında değişebilir) civarındadır. Proteinden zengin beslenme, uyku, metabolik asidoz, respiratuvar asidoz, diyare ve dehidratasyon asidik idrar oluşumuna neden olan faktörlerdir. Bikarbonat alımı, meyve ve sebzelerle tek taraflı beslenme, üriner enfeksiyon, metabolik alkaloz, respiratuvar alkaloz, renal hastalık (renal tübüler asidoz) gibi nedenler de bazik idrar oluşumuna neden olabilir. Normal idrarda <150mg/gün veya <10 mg/dl protein bulunur. Proteinüri ya glomerül geçirgenliğinin artması ya da tübüllerden geri emilimin azalması sonucu olur. Kas egzersizi, gebelik, ortostatik proteinüri gibi fizyolojik; ateş, renal hipoksi, hipertansiyon, glomerulonefrit, nefrotik sendrom, böbrek tümörü ve enfeksiyonu, sistit, üretrit, prostatit ve kontaminasyon gibi patolojik nedenlerden dolayı proteinüri görülebilir.

Nitrat gram negatif bakterilerin etkisiyle nitrite dönüşür, idrar stribi ile tespit edilir. İdrarda <15mg/dl glukoz bulunabilir. Kan glukozunun 180-200mg/dl'yi geçtiği durumlarda, glukoz renal tübüllerden emilemez ve idrarla atılır. Yağ metabolizması sonucu oluşan ketonların, açlık, DM, dehidratasyon, yüksek ateş, kusma, diyare, ağır karaciğer hastalığı gibi durumlarda idrarda miktarı artar. İdrarda striple kan analizi eritrosit, hemoglobin veya miyogloblin varlığını gösterir. Yani her üçüyle de pozitif reaksiyon verir. Eritrositler, özgül ağırlığı düşük veya alkali idrarda hızla parçalanırlar. Sedimentte eritrositlerin görülememesi hematüri olmadığı anlamına gelmez. Bu yüzden idrar hem striple ve hem de mikroskopik olarak analiz edilmelidir. Mikroskopik olarak her sahada 5-15 lökosit varlığı stribe lökosit esteraz pozitifliği olarak yansır.¹⁴

2.2.2.3. İdrarın Mikroskopik İncelenmesi

İdrar sedimentinin hazırlanması; 10 ml idrar karıştırılıp temiz santrifüj tüpüne konular, 3-5 dk santrifüj edilir. Santrifüjden sonra üstte kalan kısım atılır ve sediment 1ml supernatan ile tekrar karıştırılır. 1 damla karıştırılmış sediment direkt olarak veya pipetle (20µl) lama damlatılır. X100 büyütmede alan bulunduktan sonra, X400’de en az 20 alan incelenmelidir. X400 büyütmede 0-3 arası eritrosit normal kabul edilir. Eritrositlerin 2 katı büyüklüğünde olan lökositler, büyük parçalı nükleuslu, sitoplazması granüllü hücrelerdir. X400 büyütmede >5 lökosit piyüri olarak değerlendirilir.

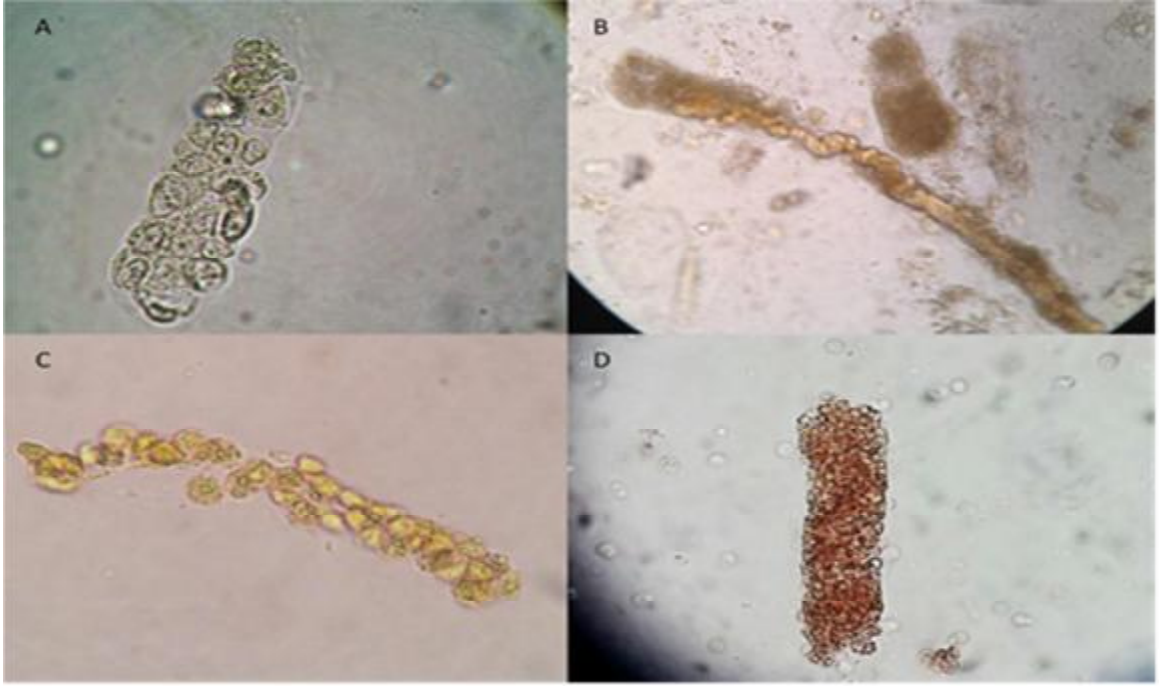


Şekil 6. Dizmorfik eritrositler

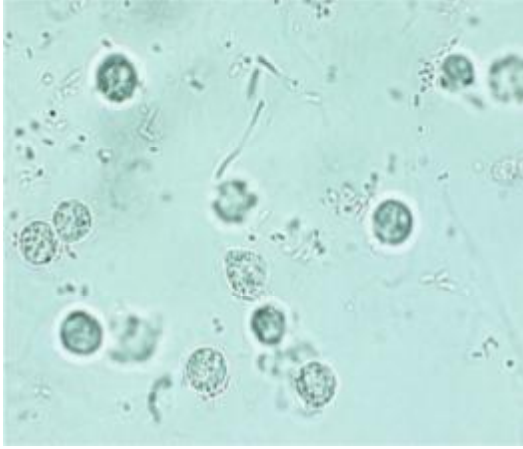


Şekil 7. Nötrofiller

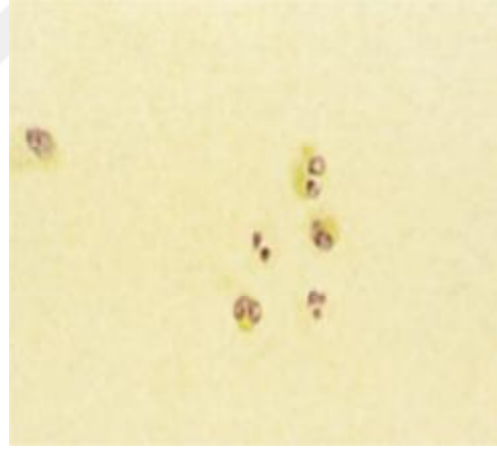
Renal tübüler epitellerin idrarda hiç tespit edilmemesi gerekirken, akut tübüler nekroz, akut interstisyel nefrit ve renal allograft rejeksiyonu gibi durumlarda sayıları artar. Oval yağ cisimcikleri, içleri yağ damlacıklarıyla dolu böbrek epitel hücreleridir. Patolojik olarak nefrotik sendrom, kontrolsüz DM, etilen glikol ve civa zehirlenmelerinde idrarda yağ görülür. Silendirler, distal tübül ve toplayıcı kanal lümenindeki proteinlerin kümeleşmesi, presipitasyonu sonucu oluşur. Nefron lümenindeki hücreler, yağ, bakteri, kristaller gibi yapılar, Tamm Horsfall glikoproteini, plazma proteinleri de silendir yapısına katılabilirler. İdrarda silendir oluşabilmesi için proteinüri, asidik pH, silindir oluşturabilecek yeterlilikte materyal olmalıdır. Eritrosit içeren silendirler glomerül hasarı, epitel hücre içerenler tübül hasarını, lökosit içerenler ise intersitisyel enflamasyon ve enfeksiyonu düşündürür. Hyalin silendirler, sadece Tamm-Horsfall glikoproteini içerirler. Zorlu egzersiz sonrası artabilir.¹⁴



Şekil 8. A)Renal tübüler epitel silendiri B) Granüler silendir C) Lökosit silendiri D) Eritrosit silendiri¹⁵



Şekil 9. Bakteri ve lökositler



Şekil 10. Eozinofiller

2.2.3. Glomerüler Hastalık Özellikleri

Glomerüler hastalıklar altta yatan nedene bağlı olarak semptom ve klinik verirler. İlk belirti olarak anormal idrar analizi görülür. Glomerüler hastalıklar genel anlamda kan basıncında yükselme(>140/90mmHg), sıvı tutulumuna bağlı ayaklarda, yüzde ödem ve batında asit, yorgunluk ve idrar miktarında azalmayı içerir.

2.2.4. Glomerüler Hastalık Tipleri

Glomerüler hastalığın bir çok nedeni olmasına karşılık, genelde hastalar idrar sedimenti ve proteinüri miktarına göre ayrılan nefrotik ve nefritik sendrom olarak iki formda görülür:

2.2.4.1. Nefrotik Sendrom

Nefrotik sendrom, genellikle 3,5g/gün üzerinde proteinüri, lipidüri, hipoalbuminemi, ödem ve az sayıda hücre içeren silendir gözlendiği bir sendromdur. Ödem ve hiperlipideminin eşlik ettiği hastalarda, sadece proteinüri ile seyredenlere göre glomerüler sızıntı miktarı daha fazladır. Bazı hastalarda mikroskobik hematüri olabilirken genelde eritrosit silendirleri gözlenmez.

Nefrotik sendrom, asemptomatik proteinüri ile ortaya çıktığı gibi belirgin ödemle nefrotik sendromun tüm özelliklerini göstererek de ortaya çıkabilir. Sekonder FSGS'de nefrotik düzeyde proteinüri gözlenebilirken, ödem ya da hipoalbuminemi gözlenmez.

Bazı hastalar nonspesifik idrar sedimenti ve orta düzeyde proteinüri (1-3g/gün) ile gelebilir. Akut başlangıçlı MDH ve primer FSGS'u saymazsak hemen hemen tüm nefrotik sendrom nedenleri subnefrotik düzeyde proteinüri ile karşımıza çıkabilir.

Sadece nefrotik sendromu olanlarda glomerüllerin inflamatuvar hücrelerince infiltrasyonu sonucu nonspesifik idrar sedimi bulguları gözlenir. Bu bulgular büyük ölçüde immün kompleks birikimlerinin olmadığı MDH, FSGS, DN ve amiloidozis gibi durumlarda gözlenir. MN'de ise subepitelyal immün kompleks birikimi gözlenir. Böylece kompleman sistemi aktive olarak kemoatraktan maddeler dolaşımdan bazal membrana doğru göç eder.

Nefrotik sendromdaki inflamasyon miktarı düşük olduğundan kreatinin hafif yükselir ya da normal seyreder. Nefrotik sendromda akut böbrek yetmezliği geliştiği durumlar:

1. 50 yaş üstü MDH'na akut tübüler nekroz eşlik edebilir. Bu hastalarda akut böbrek yetmezliği glomerüler geçirgenliğin artışına bağlı gelişir.
2. İdiyopatik ya da HIV ilişkili FSGS'da tübüler hasarlanma gelişebilir.
3. Kresentik glomerülonefrit MN üzerine eklenebilir.

4. Myelom ilişkili monoklonal immünglobulinlerin depolanmasına sekonder nefrotik sendrom gelişebilir.

2.2.4.2. Nefritik Sendrom

Nefritik sendromda idrar sedimi, eritrosit ve zaman zaman da lökositlerle karakterizedir. İdrarda normal aralıkta protein gözlendiği gibi nefrotik düzeyde proteinüri de gözlenebilir. Glomerüler hematüri de tanısal olan dizmorfik eritrosit (idrardaki eritrositlerin % 5'ini kapsar) ve akantositler en iyi kontrast fazlı mikroskopta gözlenir.

Nefritik sendrom patolojik olarak 2 gruba ayrılmıştır:

Glomerülonefrit ışık mikroskobu ile fokal ya da diffüz olarak tarif edilmiştir. Bu terminoloji genellikle lupus nefriti ve ANCA pozitif vaskülitlerde kullanılmıştır.

Işık mikroskobunda glomerülde %50'den az enflamasyon ya da vaskülitik lezyon mevcutsa buna fokal glomerülonefrit denir.

Glomerülde %50'den fazla inflamatuvar lezyon mevcutsa bu ister global ister segmenter olsun diffüz glomerülonefrit olarak adlandırılır. Fokal glomerülonefrit tipik olarak hematuri, subnefrotik proteinüri ile seyrederek ve GFH normal ya da çok hafif düşmüş saptanır. Nefrotik sendrom ve/veya azalmış GFH öncelikle diffüz tutulum olan hastalıklarda gözlenir.¹⁶

2.2.5. Glomerülonefritte Proteinürinin Moleküler İmzası

Proteinüri glomerüler hastalıkların hem hastalık progresyonunun belirleyicisi, hem de tübülointerstisyel fibrozis ve böbrek hasarı nedenidir. Progresif glomerüler bazlı böbrek hastalığının her formunda ortak olan patolojik özelliklerden biri, böbrek fonksiyonlarında bozulma ile korelasyon gösteren tübülointerstisyel fibrozisdir. Tübülointerstisyel fibrozis birçok patolojik sürecin tetikleyicisi olabilir. Bir diğer mekanizmada proteine maruz kalan tübüler hücrelerin etkilenmesidir. Tübüler nedenli proteinüri genelde 2g/gün'ü geçmez. Glomerüler hastalıklarda patolojik düzeyde albumin içeren üriner protein, proksimal tübüler epitel hücrelerini etkileyecektir. Bu durum tübüler epitel hücrelerde inflamasyon, apoptoz, reaktif oksijen oluşumu, fibrozise neden olan myofibroblast dönüşüm gibi biyolojik yanıtlara yol açacaktır. Bu

hücreyel yanıt albüminin reseptör ilişkili hücreye alımına ya da endositoz ile aktive olan kaskat sinyaline bağlıdır.¹⁷

2.2.6. Primer Glomerülonefritler

2.2.6.1. Diffüz Proliferatif Glomerülonefrit

Diffüz proliferatif glomerülonefrit (DPGN) sistemik inflamatuvar hastalıkların varyasyonu olan otoimmün hastalıkları ve enfeksiyöz hastalıkların patolojik bulgusunu içerir. DPGN’de glomerülün yarından fazlasında mesengial, epitelyal, endotelyal ve inflamatuvar hücre artışı gözlenir. DPGN tanısı sıklıkla hematüri, proteinüri ve aktif idrar sedimenti ya da azotemi ile sunulan bir sistemik inflamatuvar hastalıktan şüphe edilerek konulur. Böbrek biyopsisi ile elden edilen histolojik bulgularla tanı doğrulanır.

Böbrek hastalıklarının sporadik formu patolojik olarak fokal, segmental, nekrotizan ve kresentik glomerülonefrit ya da DPGN olabilir ki bunlar belirsiz oranlarda mikroskobik polianjit, Churg Strauss sendromu, esansiyel mikso kryoglobülinemi, membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN), Henoch Schönlein purpurası ve bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili olabilir.

DPGN ağır formalarında epitelyal proliferasyon ile bowman aralığı oblitere olur. Sonuç olarak ilerleyen akut böbrek hasarı ve anüri gelişir. Spontan remisyon nadirdir.

Patofizyoloji: DPGN vakalarının çoğunda glomerül bazal membran, mezengium, subendotelyal ve subepitelyal alanlarda immün komplekslerin birikimi gözlenir. Antikorlar depolanmadan önce ya çift sarmal DNA ile immün kompleks oluşturur ya da mezengium veya GBM’da yerleşik bulunan nonglomerüler antijenlere direk bağlanır. AntiGBM hastalığında antikorlar GBM’e doğru hareket ederler. ANCA ilişkili glomerülonefrit patogenezi net bilinmemekle beraber, mikrovaskülitler immün komplekslerden bağımsızdır.

ANCA ilişkili glomerülonefritde klasik yoldan aktive olan kompleman sistemi sonucunda inflamatuvar hücre infiltrasyonu, mezengial ve endotelyal hücre proliferasyonu ve nekroz gelişir. Hücrelerde kresent formu ve fibrin trombüsleri ise daha ağır vakalarda ortaya çıkar. Kapiller daralma ve skleroz oluşur ki bunlarda böbrek yetmezliğinin ve hipertansiyonun predispozanı olurlar.

Glomerüle karşı gelişen hücresel ve immünolojik atak bazal membranı permeabilitesini bozarak eritrosit, lökosit ve proteinlere karşı geçirgen hale getirir. Bu nedenle aktif inflamasyon bulgusu aktif idrar sedimenti olan eritrositler veya silendirleri, lökositler veya silendirleri ya da değişik derecelerde proteinüri ile karşımıza çıkarlar.¹⁸

2.2.6.2. Minimal Değişiklik Hastalığı

Nil hastalığı olarak adlandırılan MDH, nefrotik sendromun majör nedenidir. MDH ve FSGS birlikte değerlendirildiğinde idiyopatik nefrotik sendromun altta yatan nedenini oluştururlar. Her ikisinde de podosit ya da glomerüler epitelyal hücrelerindeki primer lezyon sonrası oluşan podositopati ile tanımlanan glomerüler hastalık mevcuttur.

Patoloji: Işık mikroskopunda glomerül normal olarak gözlenir. Kompleman veya immünglobulin depozitleri gözlenmez. Karakteristik histolojik lezyon elektron mikroskopisinde diffüz olarak epitelyal ayaksı çıkıntılarda füzyon gözlenmesidir. Daha spesifik olarak bu çıkıntılarda retraksiyon, genişleme ve kısalma gözlenir. Düzleşmiş podosit çıkıntıları arasında daralma üriner boşluğa albümin atılımına neden olur. Patolojinin ilerlemesi ile proteinüri arasında korelasyon yoktur. Ayaksı çıkıntılardaki düzelme ile beraber proteinüri de düzelecektir.

MDH genelde ilaçlar, malignansiler, enfeksiyöz nedenler, allerjenler ve diğer glomerüler hastalıkların etkilemesiyle oluşabilir.

Klinik: MDH 10 yaş altı çocuklarda en sık idiyopatik nefrotik sendrom nedeniyken, bu oran erişkinlerde % 10-15 civarındadır. Nefrotik semptom bulguları bir çok hastada üst solunum yolu ya da sistemik bir enfeksiyondan birkaç gün yada hafta içerisinde ortaya çıkar. Laboratuvar sonuçlarında seçici proteinüri olur, özellikle albuminüri(3,5g/gün ila 20g/gün arasında olabilir) hipoalbuminemi, hiperlipidemi ve klinik olarak ödem, kilo artışı karakteristik bulgulardır. MDH ile gelen hastalarda glukokortikoid tedavisini izleyen bir iki hafta içinde proteinüride düzelme olur.

Bazı yetişkinlere sekiz haftalık tedavi verilirken, 16 haftadan uzun süren ve steroid toksisitesi riski olan tedavi grupları da vardır.¹⁹

Tedavi

Nonimmünsüpresif tedavi: Sodyumdan fakir diyet ve sıvı yükü varsa diüretik tedavisi başlangıç tedavisidir. Antihipertansif ajanlardan, ACE inhibitörü ya da anjiotensin reseptör blokörü (ARB) proteinüriyi azaltmada yararlıdır.

Kalsiyum kanal blokörü (KKB) ise alt ekstremitte ödemine neden olduğundan iyi bir seçenek değildir. ACE inhibitörü ya da ARB'ler böbrek yetmezliğini progrese edeceğinden normotansif steroid duyarlı MDH'nda kullanmamak gerekir.²⁰

İmmünsüptesif tedavi: Steroid tedavisi yaklaşık % 80-95 civarı tam remisyona sağlar. Başlangıç tedavisi prednizondur. Günlük tek doz 1mg/kg (maksimum 80 mg) veya güneşarı tek doz 2mg/kg (maksimum 120 mg) steroid verilir. Steroid ya tam remisyona kadar (minimum 4 haftadan maksimum 16 haftaya) devam edilir ya da tam remisyondan sonra 6 ay boyunca yavaş yavaş azaltılarak kesilir.

Sık nükseden veya steroid bağımlı MDH'da;

1. Siklofosfamid (oral) tek doz 2-2,5mg/kg/gün tolere edilirse 8 hafta devam edilir.
2. Siklofosfamide rağmen nüks olduğunda veya doğurgan yaştaki hastalara.
 - Siklosporin başlangıç dozu 3-5mg/kg/gün (iki eşit bölünmüş doz şeklinde) ya da
 - Takrolimus 0,05-0,1mg/kg/gün (iki eşit bölünmüş doz şeklinde) verilir.
3. Kortikosteroidlere, siklofosfamide ve/veya Kalsinörin inhibitörlerine intolerans varsa Mikofenolat mofetil 500-1000mg günde iki kez 1-2 yıl devam edilir.²¹

2.2.6.3. Fokal Segmental Glomeruloskleroz

FSGS segmental mezangiyal matriks artışı ile birlikte kapiller tıkanma, skleroz, hiyalinoz, köpük hücreler ve segmental skarlaşma, bowman kapsülü ile glomerüller yumak arasında yapışmanın gözlendiği bir hastalıktır. Etyolojik olarak 2 şekilde görülür:

İdiopatik FSGS: Sıklıkla nefrotik sendromla beraberlik gösterir. MDH'da olduğu gibi hasar glomerülde podositlerde ya da viseral epitelyal hücrelerde olur.

Sekonder FSGS: Genelde nonnefrotik proteinüri ve belirli bir dereceye kadar renal yetmezlikle seyredir. Bu kategorideki adaptif yanıt glomerüller hipertrofi ve hiperfiltrasyondur. Bu durum tek taraflı renal agenezis renal vazodilatasyon sonrası

olduğu gibi IgA nefropatisi, vaskülit ve lupus nefriti sonucunda gelişen skar nedeniyle de gözlenebilir. Diğer bilinen nedenler arasında HIV enfeksiyonu, genetik anormallikler, toksinler ve renal tromboembolik hastalıklarda vardır.

Patolojik olarak sınıflamalar:

Klasik FSGS: Işık mikroskopunda segmental alanlarda mesengial kollaps ve kısmi sklerozla karakterize görünüm vardır. Sklerotik değişiklikler ilk olarak juxtamedüller glomerüllerde gözlenir. Orta düzeyde mesengial hiperselülarite ve kapiller lümende parsiyel oklüzyon yine gözlenebilen diğer değişikliklerdir. Anormal glomerül kapiller permeabilite sonucunda plazma protein düzeyleri de değişmiş olur.

İmmü floresan mikroskopta sklerotik lezyonlarda nonspesifik IgM ve kompleman bağlanması dışında immün depozit birikimi gözlenmez.

Elektron mikroskopunda epitelyal ayakları çıkıntılarda diffüz füzyon vardır.

Kollabe FSGS: Genellikle HIV enfeksiyonu ya da idiyomatik olarak gelişen ve kollaps ve skleroz içermesiyle klasik türden ayrılır. Patologlarca tanısı karışık olan ve kimi kesimlerce kollabe glomerülopati olarak isimlendirilen bir türdür. Sıklıkla tedavi dirençli seyreder ve kötü pronozludur.

Tip Varyant: Bu varyant proksimal tübüle yakın yerden orjin alır ve epitelyal hücre hasarı ile köpük hücre birikimi ile karakterizedir. İmmü floresan da sklerotik alanlar ve mezengium IgM ve C3 pozitif boyanır. Genelde steroid tedavisine yanıt verir.

Perihiler Varyant: Sklerotik glomerülün %50'sinden fazlasında perihiler skleroz ve hyalinozis vardır.

Sellüler Varyant: En az bir glomerülde endokapiller hiperselülariteye bağlı lümende daralma gözlenir. Diğer glomerüllerde klasik FSGS görüntüsü hakim olabilir.

Klinik: Primer FSGS sıklıkla akut ya da subakut başlangıçlı nefrotik sendrom ve periferik ödem, hipoalbuminemi, genelde de yüksek grade proteinüri ile karşımıza çıkar. Sekonder FSGS olanlarda ise yavaş başlangıçlı proteinüri ve renal yetmezlikle kendini gösterir. Sekonder FSGS olanlarda proteinüri genelde nonnefrotik düzeydeyken, albümin seviyesi normal ve periferik ödem de pek gözlenmez.²²

Tedavi: ACE inhibitörleri ve ARB'lerle ilgili yeterli çalışma olmamasına rağmen proteinüri azaltıcı özellikleri nedeniyle primer FSGS de kullanılırlar. Nefrotik düzeyde proteinüri olmadığı sürece immün supresif ya da steroid bazlı tedaviler

uygulanmaz. Bu hastalarda sıklıkla hiperkolesterolemi de gelişeceğinden statin tedavisinden fayda görürler.

Patolojik olarak primer FSGS olduğu kanıtlanmış ve nefrotik sendrom gelişmiş hasta gruplarındaysa steroid ya da diğer immünsupresif ilaçlar tercih edilir. Günlük tek doz 1mg/kg (en fazla 80 mg) prednizon veya gün aşırı 2 mg/kg (en fazla 120 mg) verilir. Başlangıçta en az 4 hafta yüksek doz kortikosteroid; devamında tolere edilirse ya 16. haftaya ya da tam remisyona sağlanana kadar (hangisi daha erken olursa) yüksek doz steroid verilir. Steroid toksisitesi açısından yüksek risk grubu olan hastalara kalsinörin inhibitörleri tek ya da düşük doz steroidle beraber 12 ay boyunca kullanılabilir. Remisyona girdikten iki aydan uzun süre sonra relaps gelişen hastalara steroid tedavisi tekrarlanabilir. Steroid bağımlı ya da steroide dirençli hastalarda ise kalsinörinler tek başına ya da düşük doz steroid ile kombine edilebilir. Tedavi başarısızlığı olanlarda mikofenolat mofetil(MMF) ve steroid kombinasyonu verilebilir. Rituximab tedavisi steroid bağımlı hastalarda yararlı olabilir ancak aynı durum steroide dirençli hastalarda geçerli değildir.²¹

2.2.6.4. Membranoproliferatif Glomerulonefrit

MPGN, nefrotik sendrom, hipertansiyon, glomerüler hematurisi ve ilerleyici böbrek fonksiyon bozukluğu ile başvuran ve laboratuvarında kompleman düzeyi düşüklüğü saptanan hastalardır. Aktif hastalık esnasında idrar sedimentinde dizmorfik eritrositler ve bazende eritrosit silindirleri gözlenir. Değişken derecede proteinüri ile serum kreatinin seviyesi yüksek ya da normal olabilir. Bazı hastalarda hastalık geç dönemde kendini gösterebilir. İmmün kompleks ve kompleman ilişkili olan, immunfloresan ile ayrılabilen iki majör tipi vardır.

Patogenez: MPGN mezengiokapiller glomerulonefrit olarak da adlandırılır. Işık mikroskopundaki glomerüller hasar mezengial hiperselülarite, endokapiller proliferasyon ve glomerül kapiller duvar boyunca çift kontur formasyonu ile karakterizedir. MPGN iki histolojik değişiklikle karakterizedir:

1. İmmün kompleks depozitlerinin ve kompleman faktörlerinin birikimi nedeniyle mezengial hücre ve diğer hücre elemanlarının yer değiştirmesi sonucu glomerül bazal membranda kalınlaşma olur.
2. Mezengial ve endokapiller hücre sayısında artış ile glomerül yumağında lobüler bir görünüm meydana gelir.

İmmünfloresan Sınıflama: Geleneksel olarak MPGN elektron mikroskop bulgularına göre tip1,2 ve 3 olarak sınıflandırılır. Ancak patogeneze göre sınıflama klinik gidişte ve hastalığa özgü tedavide daha yardımcı olur.

1. **İmmün kompleks ilişkili MPGN:** Kronik enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve monoklonal gamapatilerin neden olduğu kronik antijenemi ve dolaşan immün kompleksler sorumlu tutulurlar. İmmün kompleks ilişkili MPGN sıklıkla hepatit B ve hepatit C enfeksiyonuna sekonder görülür. HCV ilişkili olan MPGN insidansı bölgesel farklılık gösterir. Japonya’da MPGN nedeni olarak HCV sık görülürken, Fransa’da nadirdir. HCV’nün indüklediği MPGN’in miks kriyoglobülinemi ile birlikteliği tipiktir.
2. **Kompleman ilişkili MPGN:** Daha az sıklıkla olan bu türde alternatif kompleman yolunun disregülasyonu ve persistan aktivasyonu sorumlu tutulur. Bu formda kapiller duvar ve mezegium boyunca depolanan kompleman yapıları gözlenir. Bazı genetik hastalıklarla ve atipik hemolitik üremik sendromla ilişkili olabilir.

Elektron Mikroskopi Sınıflaması

1. **MPGN tip 1:** Mezengium ve subendotelyal aralıkta lupus nefritinde olduğu gibi dolaşımdaki immün komplekslerin birikimi gözlenir. Çoğunlukla kronik hepatit B veya C enfeksiyonundan kaynaklanmaktadır.
2. **MPGN tip 2:** Dens depozit hastalığı olarak da adlandırılan bu formda glomerül bazal membran boyunca, tubullerde ve bowman kapsülünde bant şeklinde dens depozitlerle karakterizedir.
3. **MPGN tip 3:** Bu formda hem subepitelyal hem de subendotelyal depozitler vardır. Elektron mikroskobik bulgular ışığında Strife ve Anders varyantı ile

Burkholder varyantı olmak üzere iki temel varyantı vardır. İmmünfloresan mikroskopta immünglobin negatif ancak kompleman pozitif gözlenir.²³

Tedavi

İmmün kompleks ilişkili MPGN: Tedavi öncesi odaklanmamız gereken şey başlatıcı nedeni ortaya çıkarmaktır. Tedavide köşetaşı hücre proliferasyon önleyici kalsinörin inhibitörleri, MMF, siklofosfamid ve rituximab seçenekleridir.

Kompleman ilişkili MPGN: Bu grup hastalarda proteinüriyi azaltmak, tansiyon regülasyonu sağlamak ve renal fonksiyonları korumak amaçlı ACE inhibitörleri ve ARB'ler kullanılır.²⁴

2.2.6.5. İmmünglobulin A Nefropatisi

Dünyada en sık gözlenen primer glomerulonefrit nedeni olarak her hangi bir yaş grubunda karşımıza çıkabilir.^{25,26} Ancak pik yaptığı dönem ikinci ve üçüncü dekatlardır. Erkek kadın oranı yaklaşık 2:1 şeklindedir. Çin'de yapılan 13,519 serilik bir çalışmada tüm primer glomerulonefrit vakalarının % 45'i IgA nefropatisi olarak saptanmıştır.²⁷ Bu vakalarda özgün bir nefrit kliniği olmasa da renal biyopsi tanı sağlar. Genelde asemptomatik seyreden hematuri ve proteinüri saptanır.

Birçok vaka böbreğe kısıtlı kalsa da diğer durumlarla da ilişkili olan bazı vakalar mevcuttur. Siroz, çölyak hastalığı ve HIV enfeksiyonu glomerüler IgA depolanmasına sık rastlanan rahatsızlıklardır. Hastalık kliniği oluşmayan sağlıklı insanların yaklaşık % 3 ila 16 aralığında bile, IgA depolanmasına rastlanabilir.

Patogenezi: Patognomonik bulgusu immünfloresan mikroskop ile mezengiumda globüler haldeki IgA depozitlerinin görülmesidir. Daha az sıklıkla ise glomerül kapiller duvarı boyunca depolanır. Polimerik IgA1'in J zinciri depolanan dominant içeriktir. İmmünfloresandaki bulgular Henoch Schönlein purpurasında olanlardan farksızdır. Işık mikroskopundaki majör bulgu ise fokal ya da diffüz mezengial proliferasyon ve matriks genişlemesidir. Birkaç glomerülden oluşan yanlış biyopsi örneklerinde gözden kaçmasına rağmen segmental kresent oluşumu da gözlenebilir. Glomerüloskleroz yok ya da çok az olabilir. Ne zaman ki proteinüri artar, GFH düşer o zaman yapılan biyopsilerde sıklıkla glomerüloskleroz gelişimi gözlenir. Oxford IgA kalsifikasyonuna

bakacak olursak başlıca mezengial hiperselülarite, segmental glomerüloskleroz, endokapiller hiperselülarite, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis'den oluşur.^{25,26}

Renal Prognoz: Proteinüri miktarı 500-1000mg/gün veya altında olan hastalarda progresyon riski düşüktür. Progresif proteinüri ve renal yetmezlik çok uzun dönemde gelişir. Yüksek miktarda proteinüri veya serum kreatinin düzeyi artan hastalarda son dönem böbrek yetmezliği gelişme ihtimali, on yılda % 15-25 iken yirmi yılda % 20-30 civarındadır. Progresyonun klinik belirteçleri serum kreatinin düzeyinde artış, hipertansiyon, 1g/gün üzerinde seyreden dirençli proteinüridir.²⁸

Tedavi: IgA nefropatisine özgün olmayan ancak yavaş progrese hastalıklarda, kan basıncı kontrolü için ACE inhibitörleri veya ARB'ler kullanılır. Enflamatuvar özellikteki hastalıklar ise steroid içeren ya da içermeyen immünsüpresif ilaçlarla tedavi edilir. Lipid düşürücü olarak da statin tercih edilir. Balık yağı ve tonsilektomi net olmayan diğer çalışmalardır. Nondihidropiridin KKB'leri olan diltiazem ve verapamilin de antiproteinürik etkisi vardır. ACE inhibitörü ya da ARB tek başına yeterli gelmezse tedaviye eklenebilir. ACE inhibitörü ve ARB kombinasyonunda kısa dönem çalışmalarda antiproteinürik etkinliğin arttığı gözlenmiştir.

Aktif hastalığı olan ya da ilerleyen seyirli hastalıklarda ise steroid veya steroidli kombine tedaviler uygulanır. 1., 3. ve 5. aylarda 3 gün 1g i.v. bolus metilprednizolon, takiben günaşırı 0,5mg/kg oral prednizonla devam edilen 6 aylık rejim veya 2 ay 0,8–1 mg/kg/gün oral prednizonla başlayan ve sonraki 4 ay için her ay 0,2mg/kg/gün azaltılarak devam edilen 6 aylık uygulanan 2 ayrı rejim vardır.

İmmünsüpresif tedavi gereksinimi altta yazan nedenlere göre belirlenir:

1. İlerleyici şekilde azalan GFH
2. ARB ya da ACE inhibitörünün 3-6 haftalık maksimal dozlarına rağmen 1g/gün üzeri seyreden proteinüri
3. Böbrek biyopsisinde proliferatif ya da nekrotizan görünüm olması

Ancak kronik serum kreatinin yüksekliği ya da histolojik olarak glomeruloskleroz, tübüler atrofi, fibrozis bulunan hastalara steroid içeren tedaviler önerilmez.²¹

2.2.6.6. Membranöz Glomerülonefrit

İdiopatik membranöz nefropati (IMN) erişkin hastalarda görülen nefrotik sendromun sık sebepleri arasındadır. IMN nefrotik sendrom kliniğiyle ortaya çıktığı gibi diğer primer ve sekonder glomerüler hastalıklarla beraber ortaya çıkabilir.

Patogenez : Işık mikroskopunda glomerüler bazal membranda sertlik ve kalınlaşma gözlenirken, immünfloresanda IgG ve C3 kompleman birikimi gözlenir. Elektron mikroskopide ise subepitelyal elektron dens birikimler vardır. Eğer inflamatuvar hücre sayısı, 8'den fazla glomerülde artış gösterirse malignansi lehine düşünülebilir. Sekonder nedenler otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, ilaçlar ve malignansi sayılabilir.

Tedavi: Düşük risk grubu olan 4g/gün altındaki proteinüri ve normal GFH olan hastalar 6 ay konservatif tedavi ile gözlenebilirler. Konservatif tedavi olarak anjiotensin inhibisyonu, tuz kısıtlama, kan basıncı kontrolünü kapsar. Bu hastaların yalnızca %5'inde 5 yıl üzeri seyirde kronik böbrek hastalığı riski mevcuttur.

Orta risk grubu olan 6 aylık maksimal konservatif tedaviye rağmen dirençli 4-8g/gün proteinüri olan hastaların % 50'nin üzerinde 5 yıl içinde kronik böbrek hastalığı gelişme riski vardır. Konservatif tedavi devamında bu hastalara immünsüpresif tedavi başlanır.

Yüksek risk grubu olan 8g/gün üzeri proteinüri ve/veya böbrek fonksiyonlarında bozulma olan hastalarda ise 5 yıl içinde kronik böbrek hastalığı gelişme riski % 65-80 civarındadır. Bu hastalara erken dönemde immünsüpresif tedavi başlanır.

Konservatif tedaviyle 2g/gün altında tuz kısıtlı diyet önerilir. Hedef kan basıncı 130/80mmhg ve proteinüri ise 1g/gün altında olması istenir. Buna yönelik ACE inhibitörleri ve ARB'ler kullanılır. Hiperlipidemi için kullanılan statin ve tromboembolizme yönelik kullanılan antikoagülan ajanlar da konservatif tedavinin parçasıdır.

İmmünsüpresif tedavi olarak da steroid, MMF, azotiopürin, siklosporin, takrolimus ve rituksimab kullanılabilir.²⁹

2.2.6.7. Hızlı İlerleyen (Kresentik) Glomerülonefritler

Hızlı ilerleyen glomerülonefritler günler haftalar içinde renal fonksiyon kaybıyla giden klinik sendromları içerir. Sıklıkla morfolojik olarak kresent formasyonu ile

karakterizedir. Hastalığın ağırlığı kresent formasyonunun derecesi ile orantılıdır. Kresent oranı %80 üzeri olan hasta gruplarında tedaviye yanıt kötüdür.

Patogenez: Kresent formasyonu glomerül kapiller duvarının ağır hasara karşı nonspesifik verdiği yanıt ile gerçekleşir. Kapiller duvar hasarıyla fibrinojen bowman aralığında fibrin formasyonu oluşturur ve makrofaj ve T hücre birikimi ile TNF-alfa ve IL-1 salınımı gerçekleşir. Bu kresent formasyon herhangi bir ağır glomerüler hastalıkla beraber olabilir.

Kresentik Glomerülo nefrit Tipleri:

1. AntiGBM hastalığı
2. İmmun komplekslerle oluşan GN (SLE, Henoch Schönlein Purpurası)
3. Pauci immün GN (PAN, Wegener Granulomatosis)

Klinik: Kliniği ağır postenfeksiyöz glomerülo nefrite benzerdir. Akut başlangıçlı makroskopik hematuri, idrar çıkışında azalma ve ödem gözlenir. Hemen her vakada renal yetmezlik gelişir ve genelde de serum kreatinin düzeyi 3mg/dl üzeridir. İdrar analizinde dizmorfik eritrosit ve diğer hücre silindirleri ile değişken derecede proteinüri saptanır. Bunlara ek olarak da altta yatan hastalığın kliniğini gösterirler.

Tedavi: Kresentik glomerülo nefritler tedavi edilmedikleri takdirde birkaç hafta ya da ay içinde son dönem böbrek yetmezliğiyle sonuçlanacaktır. Birçok eski çalışma pratiği pulse kortikosteroid, siklofosamid ve plazmaferez tedavilerini desteklemektedir. Histolojik patoloji tamamen düzelmeyeceğinden biyopsi bu ampirik tedavi sonrasında yapılır.³⁰

2.2.7. Sekonder Glomerülo nefritler

2.2.7.1. Lupus Nefriti

Lupus tanısı alan hastaların yaklaşık % 35'inde, tanı anında nefritik sendrom kliniği mevcuttur. Tanı aldıktan sonraki ilk 10 yıl içerisindeyse yaklaşık % 50-60 civarında nefrit gelişimi gözlenir.³¹ SLE kadınlarda erkeklere göre 10 kat daha fazla görülmesine karşılık lupus nefriti (LN) renal tutulum insidansı benzerdir. SLE pik yaptığı aralık 15-45 yaş aralığıdır.

Patogenez: SLE patogenezinden sitotoksik ve süpresör T hücrelerde azalma, T helper hücrelerde artış lehine bozulan T hücre regülasyonu sorumludur. Kendi hücrelerine karşı tolerans kaybı antijenik benzerlik gösteren viral ya da bakteriyel peptidler stimülasyonu ile otoantikolar gelişir. Otoantikolar kendi hücre antijenleri ile oluşturduğu komplekslerle, glomerüllerde depolanarak komplemanları aktive eder ve inflamatuvar yanıtı başlatır. Bu immün kompleksler ciltte dermal epidermal bileşkede, koroid pleksusta, perikard ve plevral aralıkta saptanabilir. Mezengial ve endokapiller proliferasyondan bu dolaşımdaki bu immün kompleksler sorumludur. İmmünfloresan IgG depozitleri glomerül, tübül, interstisyum ve damar duvarında gözlenir. IgG beraberinde IgM, IgA, C3 ve C1q gözlenebilir. Dokuda ANA pozitifliğide tüm LN tiplerinde gözlenir. Elektron mikroskopide depozitler tipik olarak dens ve granülerdir.

Patolojik Sınıflama

Tablo 2. LN klasifikasyonu

Klasifikasyon	Tanım
I	Minimal mezangial LN
II	Mezangial proliferatif LN
III	Fokal LN (<50% glomerul)
III (A)	Aktif lezyon
III (A/C)	Aktif ve Kronik Lezyon
III (C)	Kronik Lezyon
IV	Diffüz LN (\geq 50% glomerul)
	Diffüz segmental (IV-S) ya da global (IV-G) LN
IV (A)	Aktif lezyon
IV (A/C)	Aktif ve Kronik Lezyon
IV (C)	Kronik Lezyon
V	Membranöz LN
VI	İleri dönem sklerozan LN
	(\geq 90% skleroze glomerul)

LN: Lupus Nefriti

Klinik: Patolojik sınıflamaya göre klinikte değişkenlik gösterir. Klas 1 de idrar sedimi inaktif, düşük proteinüri, serum kreatinin ve GFH normal aralıkta olur. Klas 3 olan fokal LN’inde hipertansiyon ve aktif idrar sedimi vardır. Proteinüri genelde 1g/gün üzeri, serum kreatinin de genelde yükselmiştir. Klas 4 olan diffüz segmental LN’inde serolojik olarak yüksek AntiDNA titresi, düşük kompleman ve aktif idrar sedimi ile karşımıza çıkar. İdrar sediminde eritrosit ve diğer hücre sel silendirler gözlenir. Nefrotik sendrom yaklaşık hastaların % 50’sinde gözlenir. Membranöz LN tipik olarak proteinüri, ödem ve diğer nefrotik sendrom özelliklerini gösterir. Klas 6 hastalarında her ne kadar nefronlar skleroze ve inaktif olsa da mikrohematüri ve proteinüri gözlenebilir.⁷

Tedavi: Klas 1 ve 2 biyopsi sonucu olanların renal prognozu iyi olduğundan direk renal tutulumu yönelik bir tedaviye gerek yoktur. Klas 3 orta düzeyde proliferasyonu olan nekrotizan ya da kresentik lezyonları olmayan kısa süreli yüksek doz steroid veya diğer immünsüpresif ajanlar verilebilir. Diffüz LN olanlarda geri dönüşsüz bir renal hasar ve son dönem böbrek yetmezliğine progresyon olmaması için agresif tedavi gerekir. Başlangıç tedavisi yan etki ve komplikasyonlar ışığında hastaya göre kişiselleştirilir. Oral ya da iv steroid ya da siklofosamid, MMF, siklosporin, takrolimus ve/veya rituksimab kombinasyonları başlangıç tedavisini içerir.³²

2.2.7.2. Diyabetik Nefropati

DM, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki kronik böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir. DN, Kimmelstiel-Wilson sendromu olarak da adlandırılır. Albuminüri ve kalıcı GFH düşüşü ile karakterize kliniği vardır. DN hem Tip1 hem Tip2 DM’nin ortak kronik komplikasyonudur.

Patogenez: Patolojik değişiklikler mikroalbuminüri oluşmasından çok daha önce gerçekleşir. Glomerüler hasarın derecesi GFH değeri ve kan şekeri regülasyonu ile ilişkilidir. Glomerül bazal membranda (GBM) kalınlaşma, mezengial genişleme, nodüler skleroz, diffüz glomerüler skleroz, tübülointerstisyel fibrozis, arterioskleroz ve hyalinozis gözlenir. İntraglomerüler basınç artışı hiperfiltrasyona, glukozla beraber emilen sodyumda ekstraselüler sıvı artışına neden olacaktır. Hiperglisemi ise direkt etkiyle mezengial hücre proliferasyonu, matriks genişlemesi ve glomerüler protein glikozilasyonuna sebep olur.³³

Tedavi

Glisemik kontrol: Yoğun insülin tedavisi ile kısmen de olsa glomerüler hipertrofi ve hiperfiltrasyon azalacaktır. Glukoz regülasyonu albuminüri gelişimi ertelenerek progresif DN gelişme ihtimali azalacaktır. Yine proteinüri, mezengial hücre sayısı, bazal membran kalınlaşması ve tübüler atrofi gelişimi azalacaktır.

Kan basıncı kontrolü: Sıkı kan basıncı kontrol ile diyabetin hem nefropati hem diğer komplikasyonlarının gelişimi azalacaktır. Hedef değer net olmasa da yapılan bir çalışmada sistolik kan basıncında 10mmHg düşüş diyabetik komplikasyonların gelişimini %12 civarı azaltacağı saptandı. Ancak yine yapılan başka bir çalışma da sistolik kan basıncını 120mmHg altına düşürmek kardiyovasküler mortalite riskinde artışa neden olarak raporlandı.³³

Renin-Anjiotensin-Aldosteron sistemi (RAAS) inhibisyonu: RAAS direk olarak kan basıncı, volüm ve vasküler yanıt ile ilişkilidir. Bu sistemin aktivasyonu kan basıncı artışı, protrombotik ve proaterojenik etkiyle hedef organlarda geri dönüşsüz hasar meydana getirecektir. Bu etki ACE inhibitörleri ve ARB'lerle engellenir.

Dislipidemi: Tüm DM hastalarında gözlenen bu durum nefropati gelişimine katkıda bulunur. Koroner arter hastalığı riski altındaki bu grupta agresif tedavi önemlidir. Statin tedavisi nefropatiye gidişi yavaşlatacaktır.³³

2.2.7.3. Hipertansif Nefropati

Kan basıncı artışı renal vasküler yapılara zarar vererek hipertansif nefropati gelişimine neden olur. Sekonder hipertansiyon nedeni olan renovasküler hipertansiyondan farklı bir durumdur. Böbrek benign arteriyel hipertansiyon sonucunda küçük arter ve arteriol duvarında pembemsi, amorf ve homojen bir materyal olan hyalin birikimiyle karakterize hyalin arterioskleroz gelişir. Sonucunda damar duvarında kalınlaşma ve geçirgenlik artışı gözlenir. Gelişen iskemi tubuler atrofiye, intersitisyel fibrozise, glomerüler ve periglomerüler değişikliklere neden olur. İleri dönemde fonksiyonel nefronların tübüllerinde genişleme ve lümeninde de sıklıkla hyalin silendir birikimi olur. Glomerüler hasar sonucunda proteinüri ve hematuri gelişir. Malign nefroskleroz ve benign nefroskleroz olarak iki farklı durum gelişebilir. Benign nefroskleroz nadiren renal yetmezliğe dönüşür. Malign nefroskleroz sadece yüksek kan basıncı olan ya da diastolik basıncı 130mmHg üzeri olanlarda gözlenen bir durumdur.

Tedavi: Erken tedavi renal fonksiyonlarda koruma sağlayarak malign nefroskleroz gelişim riskini azaltacaktır. Hipertansiyonun kontrolü hem malign hem benign formda ortak hedefdir. Antihipertansif tedavi renal hasar stimülasyonu ortadan kalkacaktır. Malign nefroskleroz da kural genel olarak intravenöz antihipertansif tedaviyle kan basıncı kontrol altına alınır ki renal hasarın hızla oluşumu engellenmiş olur. Agresif tedavi furosemid, tiazid diüretikler ve hidralazini içerir. Kontrol altına alınamayan hastalarda diyaliz ihtiyacı doğabilir.³⁴

2.2.7.4. Renal Amiloidoz

Amiloidoz, beta katlanma gösteren fibrillerin ekstraselüler birikimi ile karakterize bir hastalık grubudur. Beta katlanma amiloid proteinin fizyolojik ortamlarda çözünmemesine ve proteolize direnç göstermesine neden olur. Fibriller, Kongo-Red ile boyanarak polarize ışık altında görülür. Sistemik formlarda, amiloid ilerleyici organ fonksiyon bozukluğuna neden olur, bu da hastaların ölümüne yol açar.

Patolojik olarak ışık mikroskopunda, mezengiumdan başlayıp, kapiller alana kadar yayılan diffüz glomerüler, amorf, hyalin materyal birikimi vardır. PAS ile zayıf boyanırlar. İmmünfloresan ile amiloid birikimi saptanır.³⁵

Amiloidoza neden olan 25'den fazla protein tanımlanmış olsa da, yatan hastalarda sıklıkla 2 major amiloidoz türü gözlenir:

AL Amiloidoz: Monoklonal hafif zincir fragmanları olan AL tipi fibrillerin birikimi ile oluşur. Plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu sonucu oluşmasına karşılık her hastada multipl myelom gelişimi gözlenmez. Yine her myelom hastasında da amiloidoz gelişmez.

Tedaviye cevabında proteinüri derecesi ve serum kreatinin konsantrasyonu rol oynar. Asıl tedaviyi altta yatan hematolojik problemin çözümü oluşturur. Monoklonal protein ve plazma hücrelerinin temizlenmesi organ hasarını engellemede önemli rol oynar.

AA Amiloidoz: AA tipi amiloidoz genelde kronik enflamatuar durumlar sonrasında gelişir. Romatoid artrit bu hasta grubunun yaklaşık %40'ını oluşturur. Diğer bir majör grubuysa ankilozan spondilit, psöryatik artrit, kronik pyojenik enfeksiyon (bronşiektazi, osteomyelit, kronik cilt ve dekübit ülserleri iv ilaç bağımlıları, paraplejikler ve tüberküloz hastaları), inflamatuvar barsak hastalıkları, kistik fibrozis,

bazı neoplaziler (Hodgkin lenfoma ve renal hücreli karsinom) ve AAA oluşturur. AA amiloidoz altında sıklıkla son dönem böbrek yetmezliği gelişir. Kolşisin, AAA tanısı alanlarda renal fonksiyonları korumada, nakil öncesi ve sonrası etkin bir tedavidir.

Biriken diğer nadir amiloid proteinleri; beta-2 mikroglobulin(Ab2M) dializ ilişkili artropatide, Alzheimer ve Down sendromunda amiloid beta protein(Ab), herediter formlarda transtretin (ATTR), apolipoprotein A-1(AApoA1) ve A2 (AApoA2), gelsolin(AGel), lizozim (ALys), fibrinojen alfa zinciri(AFib) ve diğer proteinler birikir. Lökosit kemotaktik faktör 2'de (LECT2) amiloidojen bir proteindir ancak mekanizması tam anlaşılamamıştır.^{36,37}

Tedavi: Amiloidoz türüne göre tedavi değişiklik gösterir. Tedaviyle amiloid depozitlerinin birikimi veya oluşumu engellenir. AL ve AA tipi amiloidoz türünde allta yatan hastalık tedavi edilir. Herediter formların nedeni karaciğer kaynaklı protein üretimi ise karaciğer nakli amiloid birikimini engelleyebilir. Amiloidojen proteinlerin oluşumunu inhibe eden tedavilerin faz çalışmaları devam etmektedir.

Eğer renal amiloidoz altında son dönem böbrek hastalığı gelişirse, diyaliz ve renal transplantasyon düşünülebilir. Hemodiyaliz ve periton diyalizin etkinliği aynı olsa da, sınırlayıcı faktörler; hemodiyalizdeki ekstrarenal amiloidoz, hipotansiyon ve periton diyalizindeki peritonittir.

2.2.7.5. Küçük Damar Vaskülitleri

Granümatöz Polianjit (Wegener Granüloatozu): Granümatöz polianjitin özelliği nekrotizan, granümatöz inflamasyonla üst ve alt solunum yolları ile glomerülleri etkilemektir. Serolojik olarak ANCA pozitifliği bir diğer özelliğidir. ANCA'nın tanıdaki sensitivitesi % 88 iken, spesifitesi %92'dir. Histopatolojik olarak fokal segmental ve nekrotizan glomerülonefrit bulguları gösterir. Erken lezyon ise intrakapiller tromboz ile beraber endotelyal hücrelerin şişmesidir. Kresent oluşumu ise bowman kapsülünde geniş ya da kesintili bir alan da gözlenir. Mikroskobik polanjitisle (MPA) birçok patolojik ortak noktası olmasına rağmen antimiyeloperoksidaz (antiMPO) ANCA pozitifliğiyle ayrılırlar. GPA' da ise sitoplazmik ANCA (cANCA) pozitifliği görülür. Hastalar yavaş seyirli solunum yollarını ve böbreği kapsayan bulgularla çıkabildiği gibi hızlı ilerleyen akut glomerülonefritle de karşımıza çıkabilirler. Hastaların ilk yakınmaları üst solunum yolu semptomlarıyla başlar. Burunda kanama

veya kabuklanma gösteren sıklıkla da maksiller sinüste gözlenen sinüzit şeklinde prezente olabilir. Alt solunum yollarını tutarak öksürük, dispne, alveolar hemoraji ya da hemoptizi, cildi tutarak döküntüye neden olabilen multiorgan tutulumuyla seyredebilir. Renal tutulumun derecesinde ANCA seviyesi belirleyicidir. Aktif idrar sediminde, eritrosit silendirleri ve mikroskobik hematuri görülür. Proteinüri ve hastalık şiddetlendikçe de GFH'da azalma saptanır. Kresantik glomerülonefrit gelişimini önlemek amacıyla uygulanacak immünsüpresif tedavi renal sağkalım süresini arttıracaktır. Hem GPA'in hemde MPA'in kresantik glomerülonefrit gidişli halinde, indüksiyon tedavisi pulse steroid, ardından 1mg/kg/gün steroid tedavisiyle devam edilir. Yaklaşık altı ay boyunca da siklofosfamid tedavisi verilir. Bunlara ek olarak plazmaferez tedavisi pulmoner hemorajide ve ağır renal yetmezlikte fayda sağlayan diğer bir tedavi yöntemidir. Daha az bir grupta denenmesine rağmen rituksimab tedavisiyle remisyona giren birçok hasta vardır.^{7,38}

Mikroskobik Polianjit: MPA giderek sıklığı artan ANCA pozitif küçük damar vaskülitlerindedir. Birçok ilaçla özellikle de propiltiyourasil altında tetiklendiği raporlanmıştır. Patolojik olarak glomerüllerin bir kısmında fokal segmental, nekrotizan ya da kresantik glomerülonefrit görülür. Başlatıcı faktör genelde enfeksiyonlara karşı gelişen nötrofillerin sitokin cevabıdır. Klinik özellikleri ve tedavisi GPA'ya benzerlik gösterir.⁷

Tablo 3. GN ile birlikte olan ANCA vaskülitinde önerilen tedavi rejimleri²¹

İlaç		Başlangıç dozu
Siklofosfamid	i.v.	0,75g/m ² 3-4 haftada bir >60 yaş veya GFH< 20 ml/dk/1,73 m ² ise başlangıç dozu 0,5g/m ² olarak azaltılır. Bir sonraki dozu, 2. haftadaki en düşük lökosit sayısı >3000/mm ³ olacak şekilde ayarla.
Siklofosfamid	oral	1,5-2mg/kg/gün, >60 yaş veya GFH< 20 ml/dk/1.73 m ² ise dozu azalt. Günlük dozu lökosit sayısı >3000/mm ³ olacak şekilde ayarla.
Kortikosteroidler	i.v.	Pulse metilprednizolon: 500mg/gün x 3 gün
Kortikosteroidler	oral	4 hafta prednisolon 1mg/kg/gün, günlük 60 mg'ı geçmeyecek. 3-4 ay içerisinde kademeli olarak dozu azalt.
Rituximab	i.v.	375 mg/m ² haftalık x 4 60ml/kg volüm replasmanı Vaskülit: 14 gün boyunca yedi seans. Eğer pulmoner hemoraji varsa kanama durana kadar günlük, sonrasında gün aşırı, toplam 7-10 seans. AntiGBM vaskülit: 14 gün boyunca günlük veya antiGBM antikorları negatifleşinceye kadar.
Plazmaferez		

GBM: Glomerül Bazal Membran

i.v. : intra venöz

Churg Strauss Sendromu (Eozinofilik Granüloamatöz Polianjit): Eozinofilik Granüloamatöz Polianjit (EGPA) organların eozinofil infiltrasyonu, vaskülit, astım, alerjik rinitle seyreden multisistemik bir hastalıktır. Patolojik olarak fokal segmental nekrotizan ya küçük kresentik yapılar gösterebilir. Laboratuvar bulgularında ESH, CRP yüksekliği RF pozitifliği ve serum IgE yüksekliği sık rastlanır. ANCA pozitifliği % 40-60 civarındadır. Steroid primer tedavi yöntemini oluşturur. Eğer diğer organ bulguları ve relapslar gösteren bir durum varsa steroidle beraber immünsüpresif tedaviler uygulanır. Siklofosamid, azatiopurin, metotreksat, MMF, rituksimab ya da plazmaferez diğer tedavi yöntemleridir.^{7,39,40}

2.2.7.6. Diğer Vaskülitler

Poliarteritis Nodoza(PAN): Klasik PAN orta çaplı müküller arterleri tutan sistemik nekrotizan vaskülitlere ve anevrizmalara neden olan bir hastalıktır. Genelde 5. ya da 6. dekatlarda gözlenir. Hepatit B enfeksiyonu artışıyla beraber artış gösterdiği not edilmiştir. Glomerüller genelde etkilenmez ancak daha geniş damarlara etki eder. Tuttuğu damarlarda atlayıcı yani aralarda normal damar duvarı olacak şekilde tutulum gösterir. Klasik PAN'da ANCA negatiftir. Abdominal, kardiyak, renal, serebral alanları içeren enfark ve iskemilerle giden lezyonlara neden olur. Kortikosteroidle tedavi edilen olgularda 5 yıllık sağ kalım yaklaşık % 50 civarındadır. Bu oran sitotoksik immünsüpresif tedaviler altında % 80 civarına yükselir. Siklofosamid, azatiopurin, ve yine altta yatan viral enfeksiyonun tedavisi diğer tedavilerdir. Hipertansiyon kontrolü de tedavide önemli yer tutar.

Renal hasara neden olan diğer nadir vaskülitler arasında, temporal arterit, Takayasu arteriti, Henoch Schönlein purupurası sayılabilir.⁷

2.2.7.7. Anti-Glomerül Bazal Membran Hastalığı ve Goodpasture Sendromu

AntiGBM hastalığının nedeni, GBM'daki tip 4 kollajenin antijenik yapısında karşı gelişen antikorlardır. Goodpasture sendromundaki klasik triad proliferatif ya da kresentik glomerülo nefrit, pulmoner hemoraji ve antiGBM antikorların varlığıdır. Tanı biyopsi ya da dolaşımdaki antikorları saptanmasıyla konur. Patogenezinde antiGBM oluşumunu neyin stimüle ettiği net olarak bilinmese de, tip 4 kollajenin nonkollajenöz

kısının antijenik epitop olarak algılanması suçlanır. Bu alveol ve bazal membrandaki ortak epitop tanımlayıcıdır. Nadir görülen bu hastalık genç erkeklerde ve yaşlı kadınlarda olmak üzere pik yaptığı hasta grupları İleri yaş hastalarda böbreğe sınırlı bir klinik hakimdir. Pulmoner semptomları öksürük, dispne, hemoptizi, nefes daralması iken renal semptom olarak hipertansiyon, ödem, hematuri, aktif idrar sedimi ve renal fonksiyonlarda bozulma görülür. Saptanan antiGBM antikoru pozitifliği, % 90 hastada, hastalık şiddeti ile her zaman korelasyon göstermez. Tedavisiz hastalar genelde pulmoner hemoraji veya progresif renal yetmezlik ile kaybedilir. Renal fonksiyon kaybı kresentik glomerülonefrit ile doğru orantılıdır. Başlangıç tedavisi yüksek doz steroid, siklofosamid ve plazmaferezdir. İmmünsüpresif tedavi 6 ay boyunca verilir. Azotiopurin ve rituximab da kullanılan diğer tedavilerdir.^{41,42}

2.2.7.8. Enfeksiyon İlişkili Glomerülonefrit

HCV enfeksiyonu ilişkili GN: HCV enfeksiyonu tüm dünyada 130-170 milyon insanın enfekte olduğu önemli bir halk sağlığı sorunudur. HCV sıklıkla mikst kriyoglobulinemi, lenfoproliferatif bozukluklar, Sjögren sendromu ve böbrek hastalığı gibi karaciğer dışı tutulumlara neden olur. HCV'ye bağlı böbrek tutulumu en sık tip II kriyoglobulinemi ile ilişkili olup, klinik olarak kendini proteinüri, mikroskopik hematüri, hipertansiyon ve hafif-orta böbrek yetmezliği ile göstermektedir.

Böbrek biyopsisinde en sık patolojik bulgu tip I MPGN şeklinde hasarlanmadır. Küçük ve orta büyüklükteki arterlerin vaskülit de bulunabilir. İmmünfloresan incelemede sıklıkla mezangiyal ve kapiller duvarlarda IgM, IgG ve C3 birikimi gözlenir. Elektron mikroskopide subendotelial immün kompleksler genellikle gözlemlenmekte olup, kriyoglobulin birikimlerini düşündürür tarzda organize bir altyapı saptanabilir. MPGN dışında HCV hastalarında IgAN, MN, postenfeksiyöz GN, trombotik mikroangiopatiler, FSGS ile fibriler ve immüntaktoid GN gibi diğer glomerüler hastalık formları da tanımlanmıştır.⁷

HBV enfeksiyonu ilişkili GN: Dünya nüfusunun üçte birinde geçirilmiş veya mevcut HBV enfeksiyonunun serolojik bulguları mevcut olup 350 milyon kişi kronik olarak enfektedir, böylece insanlardaki en yaygın patojenlerden biri haline gelmiştir. Kronik HBV enfeksiyonunun bulguları ve doğal seyri farklı ve değişken olabilir, düşük viremik aktif olmayan taşıyıcı durumundan ilerleyici kronik hepatite, siroza ve

hepatosellüler karsinoma dönüşebilir. HBV ile enfekte hangi hastalarda böbrek hastalığının gelişeceğini tahmin etmek mümkün değildir.

HBV ilişkili GN tutulumları MN, MPGN, FSGS ve IgAN olarak izlenmektedir. MN, HBV ilişkili GN'in özellikle çocuklarda en sık formudur. HBV ilişkili GN tanısı için virüsün kanda varlığı saptanmalı ayrıca diğer glomerüler hastalık nedenlerinin dışlanması gereklidir. Çocuklarda HBV ilişkili GN iyi prognoza sahip olup yüksek spontan remisyon oranlarına sahiptir. Nefrotik sendromu olup karaciğer fonksiyon testleri anormal olan hastalarda prognoz daha kötü olup, %50'den fazlası kısa dönemde son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerler.⁷

2.2.7.9. Herediter Nefritler

Alport Sendromu: Karakteristik olarak oküler anormallikler, işitme kaybı ve glomerüler patoloji ile seyreden X kromozomuna bağlı geçiş gösteren bir hastalıktır. Bununla birlikte erkeklerde üremi nedeni ölümler gözlenirken kadınların ileri yaşlara kadar yaşadıkları gözlenmiştir. Nefrit oluşumuna Tip 4 kollajen yapımındaki defekt neden olur. Tedavisi özgün olmamakla beraber kan basıncı kontrolü ve proteinüriyi azaltma hedeflenir. Uzun dönem siklosporin tedavisi altında stabil seyreden hastalar görülsede, SDBY gelişenlerde renal replasman tedavisi planlanır.⁷

Fabry Hastalığı: Fabry hastalığı, lizozomal bir enzim olan α -galaktosidaz A'nın eksikliği sonucu glikosfingolipid metabolizmasında bozukluk olmasıdır. X'e bağlı geçiş gösteren bu hastalık, erkeklerde 1/40000 ile 1/60000 arasında tahmini insidansı mevcuttur. Homozigot erkeklerde çoğunlukla ilk klinik tablo çocukluk çağındaki ekstremitelerde epizodik ağrı ve akroparestezi ile başlar. Böbrek tutulumu kadın heterozigotlarda nadir gözlenirken, erkek homozigotlarda sık gözlenir. Hastalık nefrotik düzeye ulaşan proteinüri ve hematüri ile kendini gösterir. Erkeklerde genellikle 5. dekatta böbrek yetmezliği gelişir. Ciltte mor-kırmızı makulalarla karakterize anjiokeratomalar bulunur. Koroner damarların erken arteryel hastalığı, kapak hastalığı ve hipertrofik kardiyomyopati görülebilir. Tedavi rekombinant α -galaktosidaz enziminin replasmanı ile sağlanır.

Diğer herediter nefritler ise; İnce bazal membran nefropatisi, herediter Osteonikodizplazi, orak hücre nefropatisi, lipodistrofi, lesitin kolesterol açiltrensferaz enzimi eksikliği vb. hastalıklardır.⁷

2.3. İnterstisyel Nefritler

2.3.1. Akut İnterstisyel Nefritler

Akut interstisyel nefrit (AİN) böbrek parankiminin tübül ve interstisyumunu tutan akut sıklıkla da geri dönüşümlü bir hastalıktır. Tübülointerstisyel alanda lenfosit, monosit ve makrofaj gibi iltihabi infiltrat patolojik bulguları gözlenir. En sık nedeni ilaçlar olmaya başlamıştır. Nedenleri arasında; ilaçlar (%75), infeksiyonlar(%5-10), sistemik hastalıklar (%10-15), Tübülointersitisyel nefrit ve üveit sendromu (TINU) (%5-10) sıklıkla görülür. Patogeneizde ilaç ya da enfeksiyon ajanına karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonu söz konusudur. Doza bağımlı olmaması ve maruz kalanların çok az bir kısmında bu durum gelişmesi aşırı duyarlılık reaksiyonunu desteklemektedir. AİN akut böbrek yetmezliği nedeniyle ile yapılan biyopsilerin %2-3'ünde rastlanan bir bulgudur.

İlaçlara bağlı AİN: Klinik olarak en sık nedenlerin başında antibiyotikler gelir. Bunlar içinde en sık rastalananlar, beta-laktamlar, sülfonamidler, kinolonlar ve rifampisindir. AİN neden olan diğer ilaçlar ise NSAII'ler, diüretikler, allopürinol, fenitoin, HIV tedavisinde kullanılan antiretroviraller ve trozin kinaz inhibitörleri sayılabilir. Biyopsiyle kanıtlanmış ilaca bağlı en sık AİN nedeni proton pompa inhibitörleri, en sıkta omeprazol suçlanmaktadır. Klinik ilaca başladıktan birkaç gün ile birkaç hafta arasında ortaya çıkabilir. Olguların yaklaşık üçte biri diyalize gereksinimi olur. Eritrosit silendirleri görülmezken lökosit silendirleri sıktır. Eozinofilüri diğer bir bulgudur. Böbrek dışı ateş, döküntü, artralji ve eozinofili gözlenebilir. Tedavide ilk suçlanan ilaç kesilir. Steroid ilk tercih tedaviyi oluşturur. Steroid yanıt alınamayan olgularda MMF düşünülebilir.⁴³

İnfeksiyonlara bağlı AİN: Kimi infeksiyonlar direk pyelonefrite neden olurken kimisi de immün mekanizmalarla AİN'ye neden olabilirler. Histopatolojik olarak ilaca bağlı gelişenlerden ayırt edilemezler, altta yatan infeksiyonun tedavisiyle gerilerler.

Sistemik Hastalıklara bağlı AİN: Sjögren sendromu, SLE ve TINU sendromunda AİN görülebilir.⁴³

2.3.2. Kronik Tübülointerstisyel Nefrit

Kronik tübülointerstisyel nefrit (TİN) tübülointerstisyumdaki progresif skarla sonuçlanan tübüler atrofi, makrofaj, lenfosit infiltrasyonu ve interstisyel fibrozis ile karakterizedir. Tübülointerstisyel hasarın derecesi renal fonksiyonların en iyi belirtecidir.

Tablo 4. Kronik TİN'in Major Nedenleri

Böbreğin Makroskopik Olarak Normal Olduğu	Böbreğin Makroskopik Olarak Anormal Olduğu
İlaç ve toksinler	Analjezik nefropatisi
Metabolik nedenler (hiperürisemi, hipokalemi, hiperkalsemi, hiperoksalüri, sistinozis)	Kronik obstrüksiyon
Ağır metal maruziyeti (kadmiyum, arsenik, altın, uranyum, civa, kurşun)	Hereditör hastalıklar (nefroftizis, medüller kistik hastalık, familyal juvenil hiperürisemik nefropati, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı)
Radyasyon	Enfeksiyonlar (kronik pyelonefrit, malakoplaki, ksantogranülomatoz pyelonefrit)
Balkan nefropatisi	
İmmün ilişkili nedenler	
Vasküler hastalıklar	
Transplantasyon	
Hematolojik hastalıklar	
İlerleyici glomerüler hastalıkların tüm nedenleri	
İdiopatik	

İnterstisyel fibrozis özellikle de ilaca bağlı gelişen türde ipucu verir. Hastalar, asemptomatik olduğu gibi poliüri, polidipsi yakınmalarıyla da başvurabilir. Tübüler disfonksiyon ve idrar konsantrasyon yeteneğindeki bozukluk, poliüri ile sonuçlanır. İlaça bağlı gelişen kronik TİN'de etyolojik ajan erkenden saptanabilirse renal hasar geri dönüşümlü olabilir. Kronik TİN'in en sık nedeni analjezik nefropatisidir. En az iki analjeziğin uzun süreli kullanımı sonrası papiller nekroz, renal kortikal atrofi, kronik interstisyel nefrit ve kapiller skleroz ile karakterizedir. Tedavi yaklaşımını ise altta yatan hastalığın yönetimi oluşturur.¹¹

3. MATERYAL ve METOD

Çalışmamızda Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÇÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalı (ABD) Nefroloji ve Romatoloji Bilim Dallarında 2007-2015 yılları arasında perkütan böbrek biyopsisi yapılan 18 yaş üstü 442 hasta, retrospektif olarak incelendi. Patolojik değerlendirme açısından yeterli glomerül sayısı elde edilen ve dosyasında yeterli klinik, laboratuvar ve patolojik bilgiler kaydedilmiş hastalar çalışmaya alındı. Dosyalarından yeterli bilgilere ulaşılamayanlar ile transplante böbrekten yapılan biyopsiler çalışmaya dahil edilmedi.

Hasta Kayıt Bilgileri: Hasta kayıt bilgilerine otomasyon sistemi, arşiv ve poliklinik dosyaları kullanılarak ulaşıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, biyopsi öncesi hemogram, biyokimya, koagülasyon değerleri, seroloji ve immünoloji belirteçleri ve patoloji sonuçları değerlendirildi. Epikriz bilgilerinden hastaların biyopsi sonrası komplikasyonları kaydedildi. Nefrotik sendrom, nefritik sendrom, izole hematuri, asemptomatik idrar bozukluğu, böbrek fonksiyon testi bozukluğu olan hastalara böbrek biyopsisi yapıldı. Biyopsi endikasyon tanımları:

1. Nefrotik Sendrom: Proteinüri 3,5g/gün üzeri, hipoalbuminemi, ödem ve lipidüri olması
2. Nefritik sendrom: Hematüri, HT, oligüri, ödem, GFH'da azalma olması
3. Asemptomatik İdrar Bozukluğu (AİB): GFH normal, üriner yakınması olmayan hastalarda, proteinürinin ölçülebilir ancak 3,5g/gün altında ve/veya hematüri olması
4. İzole hematüri: Proteinürinin eşlik etmediği mikro veya makro hematüri olması
5. Böbrek fonksiyon testi (BFT) bozukluğu: Serum kreatinin ve BUN düzeyinde artış olması olarak belirlendi.

Biyopsi Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Biyopsi yapılan hastalar 4 grup altında incelendi:

1. Primer Glomerulonefritler: FSGS, MN, MDH, IgAN, MPGN, Kronik GN DPGN

2. Sekonder Glomerulonefritler: LN, DN, HTN, Amiloidoz, ANCA+ GN
3. TIN
4. SDBH

Biyopsi İşlemi ve Patoloji: Böbrek biyopsileri ÇÜTF Radyoloji ABD ve Nefroloji Bilim Dalında USG (GE Healthcare, Logiq P6) eşliğinde otomatik biyopsi iğneleri ile yüzüstü yatırılarak yapıldı. İşlem öncesi tüm hastalar en az 8 saat süreyle aç bırakıldı. Hastaların kan basınçları, tam kan sayımları ve kanama testleri değerlendirildi. Kan basıncı 140/90mmHg altında, hemoglobin düzeyi 10g/dL üzerinde, trombosit sayısı 50 000/mm³ üzerinde ve kanama testinin normal sınırlarda olması böbrek biyopsi yapılması için kesin gereklilik olarak kabul edildi. USG ile tercihen sol böbreğin alt polünden 16 gauge iğne kullanılarak, yaklaşık 1-1,5cm boyutlarında 2 adet örnek alındı. Dokular serum fizyolojikle ıslatılmış siteril spançlara konularak, patolojiye ulaştırıldı. Hastaların saatlik vital bulgularına bakıldı, komplikasyon gelişmeyen hastalar 24 saat izlendikten sonra taburcu edildiler. Hemodinamisi bozulan, hematokrit değerlerinde belirgin düşme olan hastalara tüm batın USG ile komplikasyon gelişimi takip edildi.

Vakaların biyopsi örnekleri ÇÜTF Patoloji ABD'de nefropatolog tarafından incelendi. Tanının doğruluğu yaklaşık 15 glomerül içeren biyopsilerle sağlandı. Biyopsilerin böbreğin korteks bölümünden alınmasına dikkat edildi. İmmünfloresan inceleme için renal kortikal dokudan küçük bir parça örneği IgG, IgA, IgM, C3,C1q, fibrinojen, kappa, lambda boyaları uygulanarak immünfloresan mikroskobunda özel filtreler ile değerlendirildi. Geriye kalan kısımlar ışık mikroskobunda % 10'luk formaldehit ile fikse edildi. Parafin bloklara gömülen doku örneklerinden alınan kesitlere Hematoksilen Eozin, Periyodik Asid Schiff, Masson Trikrom, Kongo Red ve Methenamine Silver ile boyanarak ışık mikroskobunda değerlendirildi.

Işık mikroskobuyla glomerüller, tübüller, interstisyum ve damarlar değerlendirildi. Glomerüllerde kresent, hyalinizasyon, skleroz, periglomerüler fibrozis oluşumu, tübüller atrofi, interstisyel fibrozis ve inflamasyon, damar duvar kalınlığı incelendi. Histokimyasal PAS boyası ile glomerüller, bazal membranlar değerlendirilirken, Masson Trikrom boyası ile interstisyel ve glomerüler fibrozis, Methenamin Silver boyası ile glomerüler bazal membranlar, Kongo Red boyası ile polarize filtre ile amiloid birikimine bakıldı. İmmünfloresan yöntemi ile biyopsi

örneklerinde IgG, IgA, IgM, C3, C1q, fibrinojen, kappa ve lambda ile birikim varlığı, birikimin şiddeti ve görünümü değerlendirildi.

Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Proteinüri böbrek hasarının en önemli göstergelerinden biridir. 300mg üzeri idrarda protein saptanması klinik proteinüri olarak değerlendirilir. 1g/gün'e kadar düşük dereceli, 3,5g/gün'e kadar yüksek dereceli proteinüri olarak ve 3,5g/gün üzeri ise nefrotik düzeyde proteinüri olarak tanımlanır. GFH böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yararlanılan diğer bir belirteçtir. Hastaların GFH, Modification of Diet in Renal Diseases (MDRD) çalışma grubunun "MDRD extended version" formülüne göre hesaplandı. Kreatinin klirensi 90 ml/dk ve üzerinde olanlar evre 1, 60–90 ml/dk arası evre 2, 30–60 ml/dk arası evre 3, 15–30 ml/dk arası evre 4 ve 15 ml/dk'dan daha küçük değerler evre 5 olarak alındı.

Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi:

Tam remisyon: Proteinüride azalma (<0.3g/gün), normal serum kreatinini ve serum albumin > 3.5g/dL(35 g/L) olması

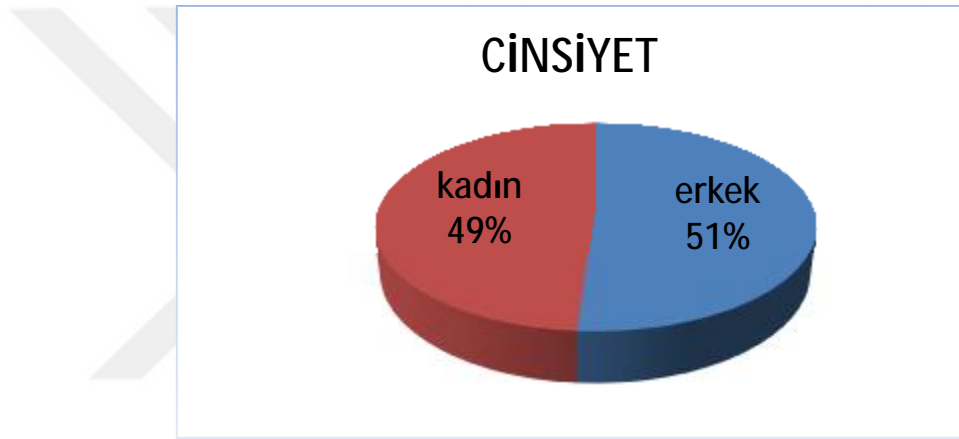
Kısmi yanıt: Proteinüride azalma (0.3-3.5g/gün) ve stabil serum kreatinini (kreatinin değişimi < % 25) veya proteinüride azalma (0.3-3.5g/gün), başlangıca göre % 50'den fazla azalma ve stabil serum kreatinini (kreatinin değişimi < % 25) olması

Nüks: Tam remisyondan sonra proteinürinin >3.5g/gün olması olarak değerlendirildi.

İstatistik: İstatistiksel analizler için SPSS for Windows 22.0 (Chi, IL, USA) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel veriler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma, kesikli veriler için ise frekans ve % biçiminde ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için p<0,05 değeri kabul edildi.

4. BULGULAR

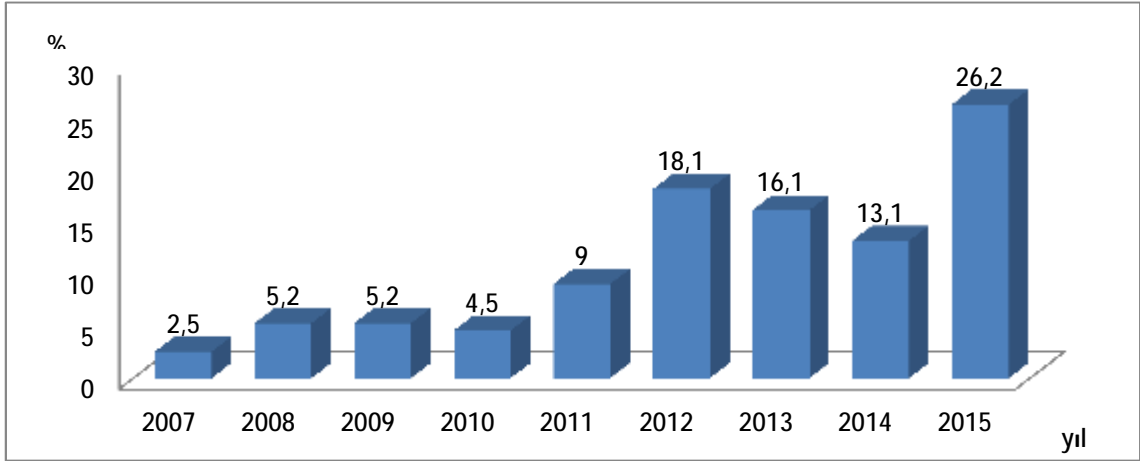
Çalışmaya 2007-2015 yılları arasında ÇÜTF İç Hastalıkları Nefroloji ve Romatoloji Bilim Dallarında böbrek biyopsisi yapılan 442 hasta alındı. Biyopsi yapılan hastaların yaşları en küçüğü 18, en büyüğü 86 olup genel yaş ortalaması $43,09 \pm 15,09$ yıl, kadınların yaş ortalaması $41,8 \pm 14,5$ yıl, erkeklerin yaş ortalaması $44,3 \pm 15,5$ yıl olarak saptandı. Şekil 11’de görüldüğü gibi hastaların 216’sı (% 48,9) kadın, 226’sı (% 51,1) erkekti. Erkek/Kadın oranı 1,04:1 olarak bulundu.



Şekil 11. Cinsiyet Dağılımı

Biyopsi en sık (n: 116, % 26,2) 2015 yılında yapıldı. En az ise 2007 yılında (n:11, % 2,5) biyopsi yapıldı. 2011 yılı öncesi bilgilerin otomasyon sistemine kaydındaki eksiklik ve arşiv dosyalarının kaybı nedeniyle hasta yoğunluğu 2012 ve

sonrasında gözlemlendi. (Şekil 12)



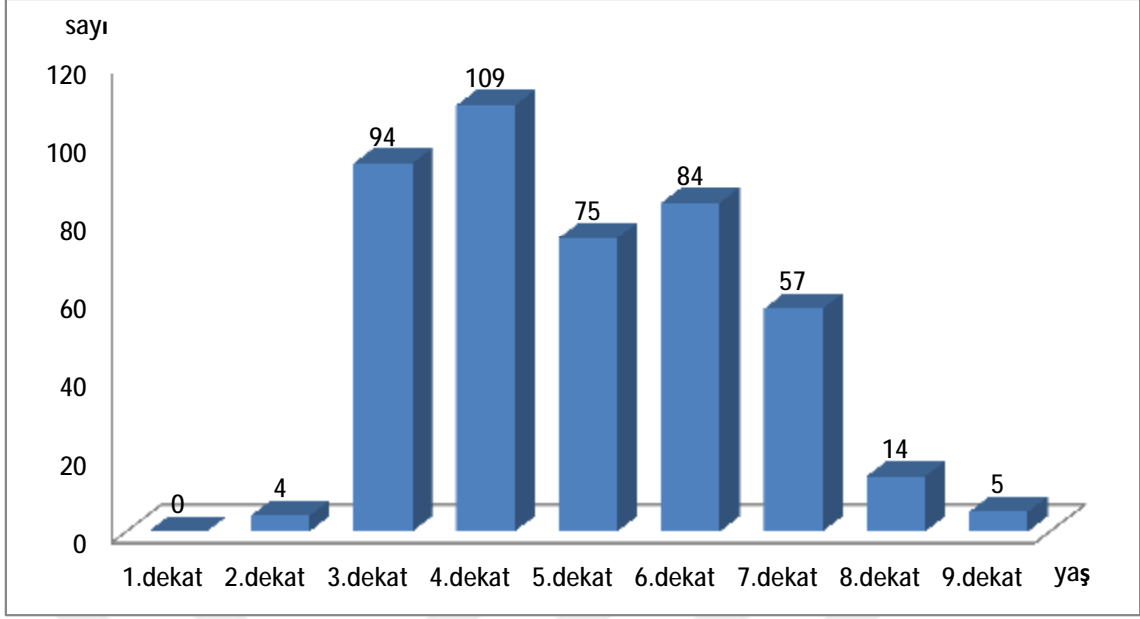
Şekil 12. Yıllara göre yapılan biyopsi oranı

Yaş dağılımında ise Tablo 5’de görüldüğü gibi 18-30 yaş arası 107 kişi (% 24,2), 31-45 yaş arası 149 kişi (% 33,7), 46-60 yaş arası 122 kişi (% 27,6), 64 kişi (% 14,5) ise 60 yaş üzerindedir.

Tablo 5. Yaş aralığı dağılımı

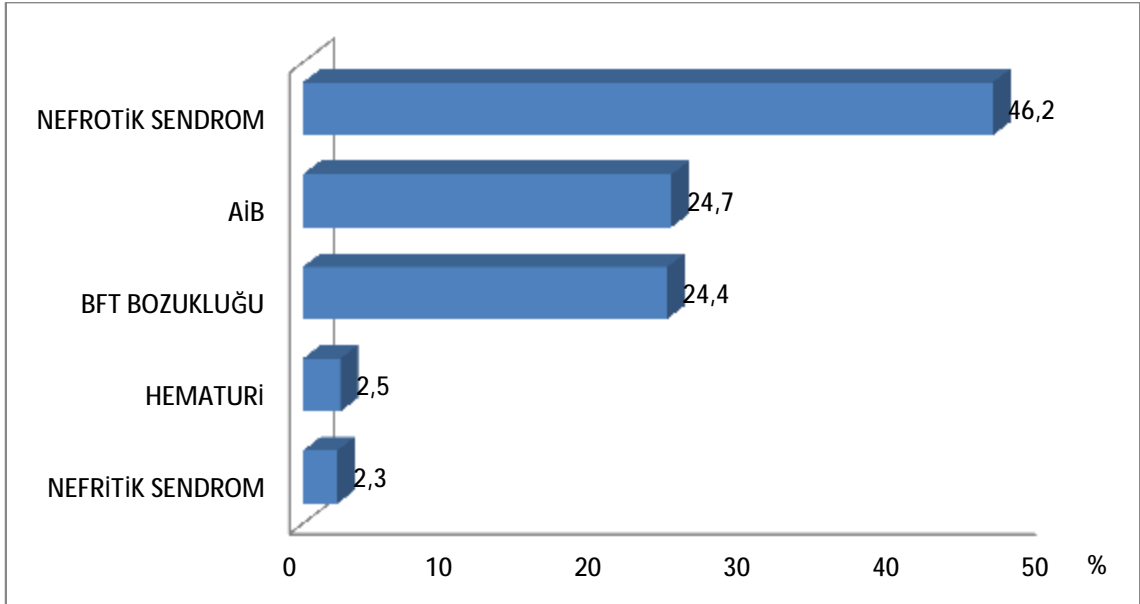
YAŞ ARALIĞI	n	%
(18-30)	107	24,2
(31-45)	149	33,7
(46-60)	122	27,6
(>60)	64	14,5
Total	442	100,0

En sık 4.dekat (n:109) grubu hastalara biyopsi yapıldı. 3.dekat (n:94) ve 6.dekat (n:84) gruplar ise diğer sık biyopsi yapılan grupları oluşturuyordu. 2.dekatta 4 kişiye 9.dekatta ise 5 kişiye biyopsi yapıldı. (Şekil 13)



Şekil 13. Dekatlara göre biyopsi sayısı

Biyopsi en sık nefrotik sendrom endikasyonu olan 204 kişiye (% 46,2) yapıldı. Diğer endikasyonları 109 kişi (% 24,7) ile asemptomatik idrar bozukluğu (AİB), 107 kişi (% 24,4) ile BFT bozukluğu, 12 kişi (% 2,5) ile hematüri 10 kişi (% 2,3) ile nefritik sendrom oluşturuyordu. (Şekil 14)



Şekil 14. Biyopsi endikasyonları dağılımı

AİB: Asemptomatik İdrar Bozukluğu

BFT: Böbrek Fonksiyon Testi

24 saatlik idrarda protein 300mg/gün altındayken, spot idrarda negatif sonuç, 0,3-1g/gün arasındayken 1 ya da 2 pozitif sonuç, 1-3,5g/gün arasındayken 2 ya da 3 pozitif sonuç, 3,5g/gün üzerindeyken 3 pozitif sonuç çoğunluğu oluşturuyordu. Başvuruda ve takiplerde hastalardan 24 saatlik ya da anlık idrar örnekleri alındı. Anlık idrarın kolaylığının yanında, proteinüri miktarını belirlemekte 24 saatlik idrardan çok farklı değildi. Yüzde dağılımı Tablo 6’da belirtilmiştir.

Tablo 6. 24 saatlik idrar proteinüri, idrar stribi kıyaslaması

24 SAATLİK İDRARDA PROTEİNÜRİ		İDRAR STRİBİ PROTEİN			
	negatif	1+	2+	3+	Total
<300mg	16	1	1	1	19
	84,2%	5,3%	5,3%	5,3%	100,0%
0.3-1gram	4	12	21	5	42
	9,5%	28,6%	50,0%	11,9%	100,0%
1-3.5gram	0	15	93	65	173
	0,0%	8,7%	53,8%	37,6%	100,0%
>3.5gram	0	1	27	180	208
	0,0%	0,5%	13,0%	86,5%	100,0%
Total	20	29	142	251	442
	4,5%	6,6%	32,1%	56,8%	100,0%

Tüm biyopsi hastalarının % 59,5’i (n:263) primer GN, % 25,8’i (n:114) sekonder GN, % 1,6’sı (n:7) TIN, % 2,5’i (n:11) son dönem böbrek hastalığı (SDBH) ve kalan % 10,6’si ise (n:47) sınıflandırılmayan olarak raporlandı.(Tablo 7)

Tablo 7. Histopatoloji oranları

HİSTOPATOLOJİ	n	%
PRİMER GN	263	59,5
SEKONDER GN	114	25,8
TIN	7	1,6
SDBH	11	2,5
SINIFLANDIRILAMAYAN	47	10,6
Total	442	100,0

GN: Glomerülonefrit

TIN: Tübülointerstisyel Nefrit

SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı

Histopatolojik tanıların cinsiyet kıyaslaması Tablo 8’de belirtildiği gibi sekonder GN kadınlarda % 32,9, primer GN erkeklerde% 65,9 olmak üzere daha yüksek orandaydı. SDBH ve TIN cinsiyet dağılımları benzerlik gösteriyordu. Cinsiyete göre tanı grupları arasında anlamlı farklılık saptandı. ($p<0,019$)

Tablo 8. Histopatoloji, cinsiyet kıyaslaması

HİSTOPATOLOJİ	kadın	erkek	Total	p
PRİMER GN	114	149	263	0,019
	52,8%	65,9%	59,5%	
SEKONDER GN	71	43	114	
	32,9%	19,0%	25,8%	
TIN	3	4	7	
	1,4%	1,8%	1,6%	
SDBH	6	5	11	
	2,8%	2,2%	2,5%	
SINIFLANDIRILAMAYAN	22	25	47	
	10,2%	11,1%	10,6%	
Total	216	226	442	
	100,0%	100,0%	100%	

GN: Glomerülonefrit

TIN: Tübülointerstisyel Nefrit

SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı

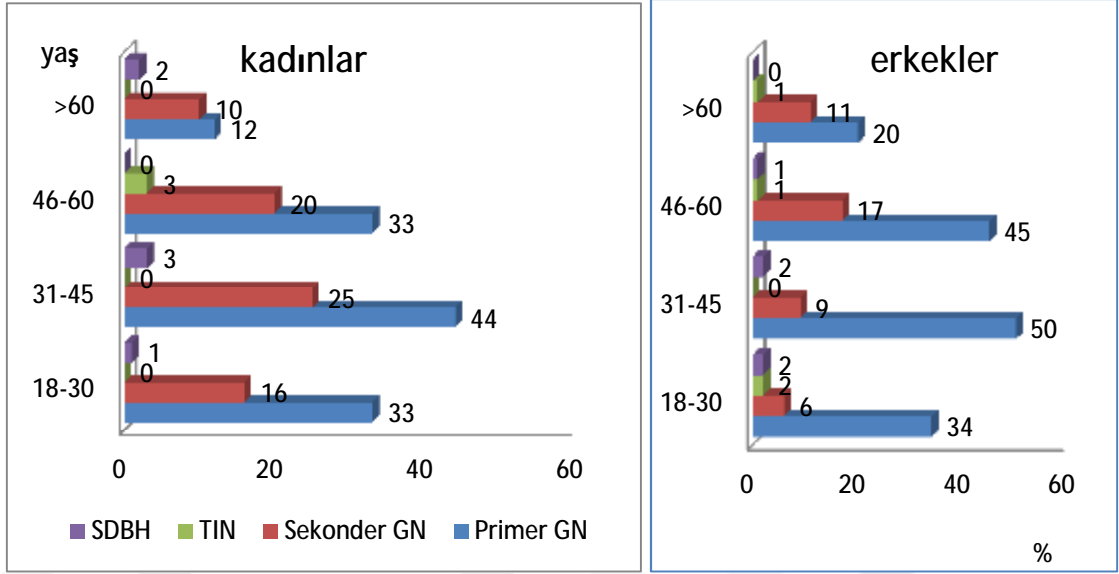
Yaş aralığı histopatoloji kıyaslamasında ise Tablo 9’da belirtildiği gibi primer GN’ler 45 yaş öncesi daha sık saptanırken, sekonder GN, TIN ve SDBH ise 46 yaş itibariyle daha sık saptandı. 31-45 yaş aralığında hiç TIN tanısı alan olmadı. SDBH, 31-45 yaş aralığında % 3,4 ile en yüksek oranda görüldü. Yaş aralığı ile tanı grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p<0,36$).

Tablo 9. Histopatoloji, yaş aralığı kıyaslaması

HİSTOPATOLOJİ	(18-30)	(31-45)	(46-60)	(>60)	Total	p
PRİMER GN	67	94	70	32	263	0,36
	62,6%	63,1%	57,4%	50,0%	59,5%	
SEKONDER GN	22	34	37	21	114	
	20,6%	22,8%	30,3%	32,8%	25,8%	
TIN	2	0	4	1	7	
	1,9%	0,0%	3,3%	1,6%	1,6%	
SDBH	3	5	1	2	11	
	2,8%	3,4%	0,8%	3,1%	2,5%	
SINIFLANDIRILAMAYA N	13	16	10	8	47	
	12,1%	10,7%	8,2%	12,5%	10,6%	
Total	107	149	122	64	442	
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

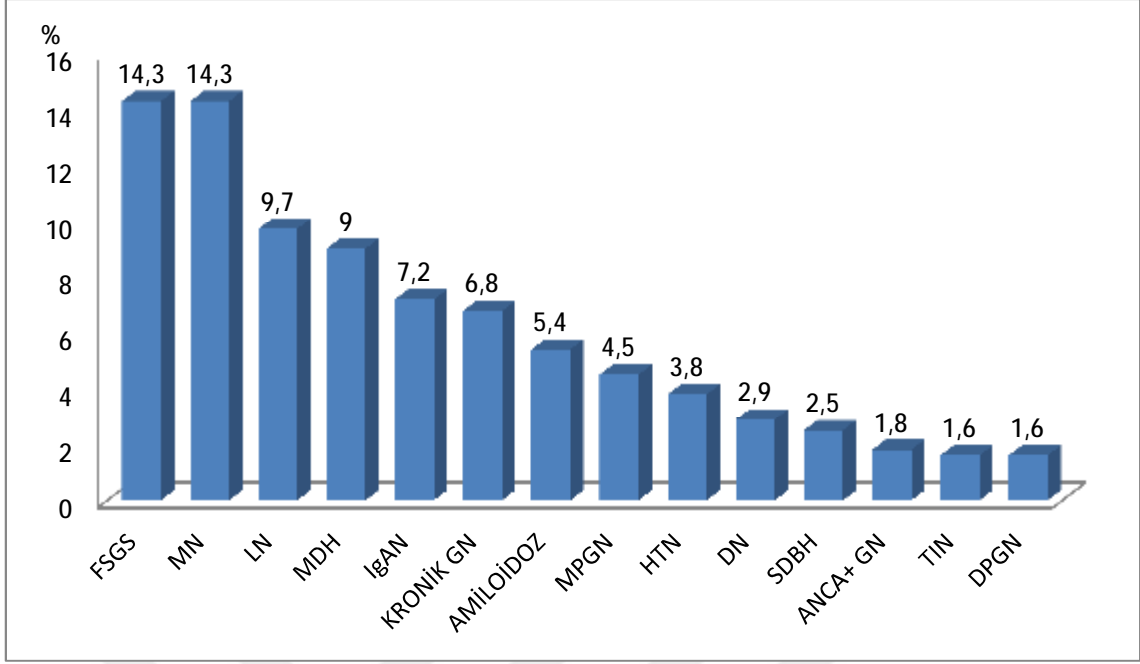
GN: Glomerülo nefrit**TIN: Tübülointerstiyel Nefrit****SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı**

Her iki cinsiyet grubunda Şekil 15’de değerlendirildi. Primer GN’ler en sık patoloji sonucuydu. Primer GN için en yüksek oran % 50 ile erkeklerde 31-45 yaş aralığı grubunda görüldü. 60 yaş üstü ve 31-45 yaş arası kadınlar ile 31-45 yaş arası erkeklerde TIN görülmedi. 60 yaş üstü kadınlarda Primer ve Sekonder GN oranı benzerdi.



Şekil 15. Kadın ve erkeklerde, yaş gruplarına göre histopatoloji sonucu dağılımı
GN: Glomerülonefrit
TIN: Tübülointerstisyel Nefrit
SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı

2007-2015 yılları arasında yapılan 442 hastanın tüm alt grup tanılarına göre bakıldığında % 14,3'ü MN, % 14,3'ü FSGS, % 9,7'si LN, % 9'u MDH, % 7,2'si IgAN olarak rapor edildi. TIN ve DPGN % 1,6 ile sonucu en az görülen patolojilerdi. (Şekil 16)



Şekil 16. Patolojik alt tanıların dağılımı

MN: Membranöz Nefropati

LN: Lupus Nefriti

IgAN: IgA nefropatisi

HTN: Hipertansif Nefropati

GN: Glomerülonefrit

TIN: Tübülointerstisyel Nefrit

DPGN: Diffüz Proliferatif Glomerülonefrit

FSGS: Fokal Segmental Glomerüloskleroz

MDH: Minimal Değişiklik Hastalığı

MPGN: Membranoproliferatif Glomerülonefrit

DN: Diyabetik Nefropati

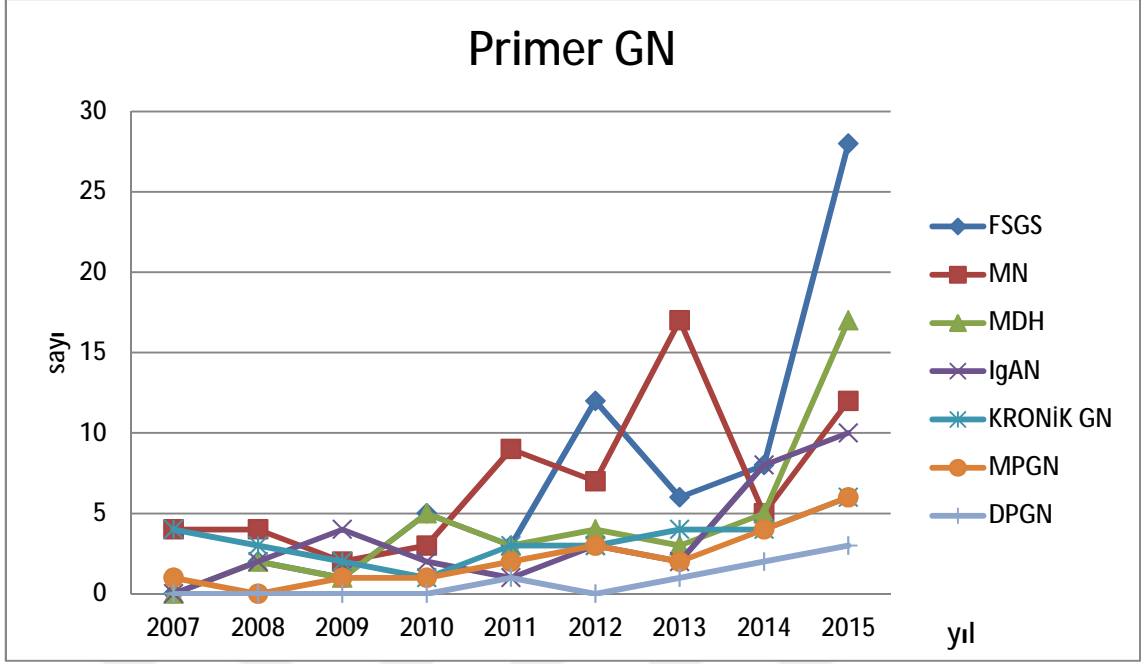
ANCA: Anti Nötrofil Sitoplazmik Antikor

SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı

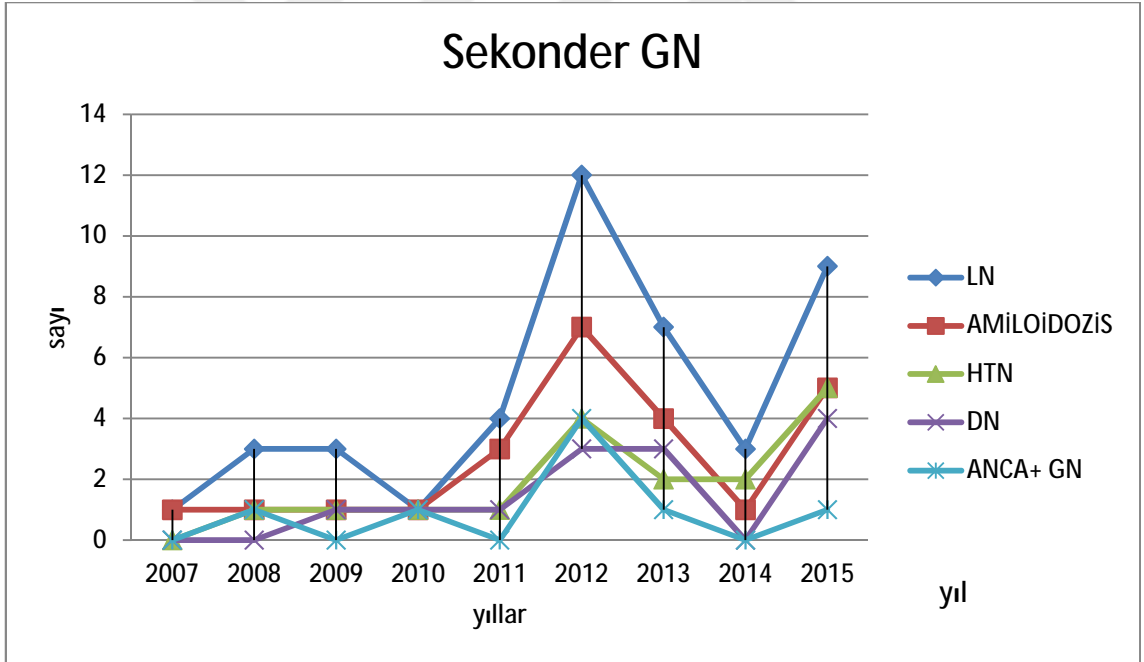
Tablo 10’da belirtildiği gibi patoloji sonuçlarının yıllara göre dağılımında FSGS sonuçları 2015 yılına doğru artış eğilimi gösterdi. 2011 yılında % 2,5 oranındayken 2015 yılında % 24,1 oranında görüldü. MN ise 2007 yılında % 36,4 oranında görülürken 2015 yılında % 10,3 oranında görüldü. Yıllar içerisinde MN, FSGS, MDH dağılımlarında değişiklik gözlenirken diğer tanı gruplarının dağılımı stabildi. LN tüm yıllarda en yüksek oranda saptanan sonuçtu. LN en yüksek orana % 15 olarak 2012 yılında ulaşırken, 2010 yılında LN, DN, HTN ve amiloidozis % 5 ile aynı orandaydı. (Şekil 17,18)

Tablo 10. Tanıların yıllara göre dağılımı

TANILAR	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total
MN	4	4	2	3	9	7	17	5	12	63
	36,4	17,4	8,7%	15,0	22,5	8,8%	23,9	8,6%	10,3	14,3
	%	%		%	%		%	%	%	%
FSGS	0	5	2	1	1	12	6	8	28	63
	0,0%	21,7	8,7%	5,0%	2,5%	15,0	8,5%	13,8	24,1	14,3
		%				%		%	%	%
LUPUS NEFRİTİ	1	3	3	1	4	12	7	3	9	43
	9,1%	13,0	13,0	5,0%	10,0	15,0	9,9%	5,2%	7,8%	9,7%
		%	%		%	%				
MDH	0	2	1	5	3	4	3	5	17	40
	0,0%	8,7%	4,3%	25,0	7,5%	5,0%	4,2%	8,6%	14,7	9,0%
				%					%	
IGAN	0	2	4	2	1	3	2	8	10	32
	0,0%	8,7%	17,4	10,0	2,5%	3,8%	2,8%	13,8	8,6%	7,2%
			%	%				%		
KRONİK GN	4	3	2	1	3	3	4	4	6	30
	36,4	13,0	8,7%	5,0%	7,5%	3,8%	5,6%	6,9%	5,2%	6,8%
	%	%								
AMİLOİD ÖZ	1	1	1	1	3	7	4	1	5	24
	9,1%	4,3%	4,3%	5,0%	7,5%	8,8%	5,6%	1,7%	4,3%	5,4%
MPGN	1	0	1	1	2	3	2	4	6	20
	9,1%	0,0%	4,3%	5,0%	5,0%	3,8%	2,8%	6,9%	5,2%	4,5%
HTN	0	1	1	1	1	4	2	2	5	17
	0,0%	4,3%	4,3%	5,0%	2,5%	5,0%	2,8%	3,4%	4,3%	3,8%
DN	0	0	1	1	1	3	3	0	4	13
	0,0%	0,0%	4,3%	5,0%	2,5%	3,8%	4,2%	0,0%	3,4%	2,9%
ANCA+ GN	0	1	0	1	0	4	1	0	1	8
	0,0%	4,3%	0,0%	5,0%	0,0%	5,0%	1,4%	0,0%	0,9%	1,8%
DPGN	0	0	0	0	1	0	1	2	3	7
	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	2,5%	0,0%	1,4%	3,4%	2,6%	1,6%
DİĞER	0	1	5	2	11	18	19	16	10	82
	0,0%	4,3%	21,7	10,0	27,5	22,5	26,8	27,6	8,6%	18,6
			%	%	%	%	%	%	%	%
Total	11	23	23	20	40	80	71	58	116	442
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%



Şekil 17. Primer GN'lerde yıllara göre dağılım



Şekil 18. Sekonder GN'lerde yıllara göre dağılım

MN: Membranöz Nefropati

LN: Lupus Nefriti

IgAN: IgA nefropatisi

HTN: Hipertansif Nefropati

GN: Glomerülonefrit

TIN: Tübülointerstisyel Nefrit

DPGN: Diffüz Proliferatif Glomerülonefrit

FSGS: Fokal Segmental Glomerüloskleroz

MDH: Minimal Değişiklik Hastalığı

MPGN: Membranoproliferatif Glomerülonefrit

DN: Diyabetik Nefropati

ANCA: Anti Nötrofil Sitoplazmik Antikor

SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı

Tablo 11’de belirtildiği gibi cinsiyet dağılımını tüm alt gruplarda kıyasladığımızda; MN tanısı alanlar % 18,1 (n:41) ile erkeklerde, lupus nefriti tanısı alanlar % 16,7 (n:36) kadınlarda çoğunlukta idi. ANCA + GN her iki grupta da aynı sayıda, FSGS, DN ve HTN benzer orandaydı. Patolojik alt tanıları ile cinsiyet arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,003$).

Tablo 11. Patolojik alt tanı, cinsiyet kıyaslaması

PATOLOJİK TANILAR	kadın	erkek	Total	p
MN	22	41	63	0,003
	10,2%	18,1%	14,3%	
FSGS	30	33	63	
	13,9%	14,6%	14,3%	
LN	36	7	43	
	16,7%	3,1%	9,7%	
MDH	22	18	40	
	10,2%	8,0%	9,0%	
IgAN	13	19	32	
	6,0%	8,4%	7,2%	
KRONİK GN	12	18	30	
	5,6%	8,0%	6,8%	
AMİLOİDOZİS	10	14	24	
	4,6%	6,2%	5,4%	
MPGN	8	12	20	
	3,7%	5,3%	4,5%	
HTN	9	8	17	
	4,2%	3,5%	3,8%	
DN	6	7	13	
	2,8%	3,1%	2,9%	
ANCA+ GN	4	4	8	
	1,9%	1,8%	1,8%	
DPGN	4	3	7	
	1,9%	1,3%	1,6%	
DİĞER	40	42	82	
	18,5%	18,6%	18,6%	
Total	216	226	442	
	100,0%	100,0%	100,0%	

MN: Membranöz Nefropati

FSGS: Fokal Segmental Glomerüloskleroz

LN: Lupus Nefriti

IgAN: IgA nefropatisi

HTN: Hipertansif Nefropati

GN: Glomerülonefrit

TIN: Tübülointerstisyel Nefrit

DPGN: Diffüz Proliferatif Glomerülonefrit

MDH: Minimal Değişiklik Hastalığı

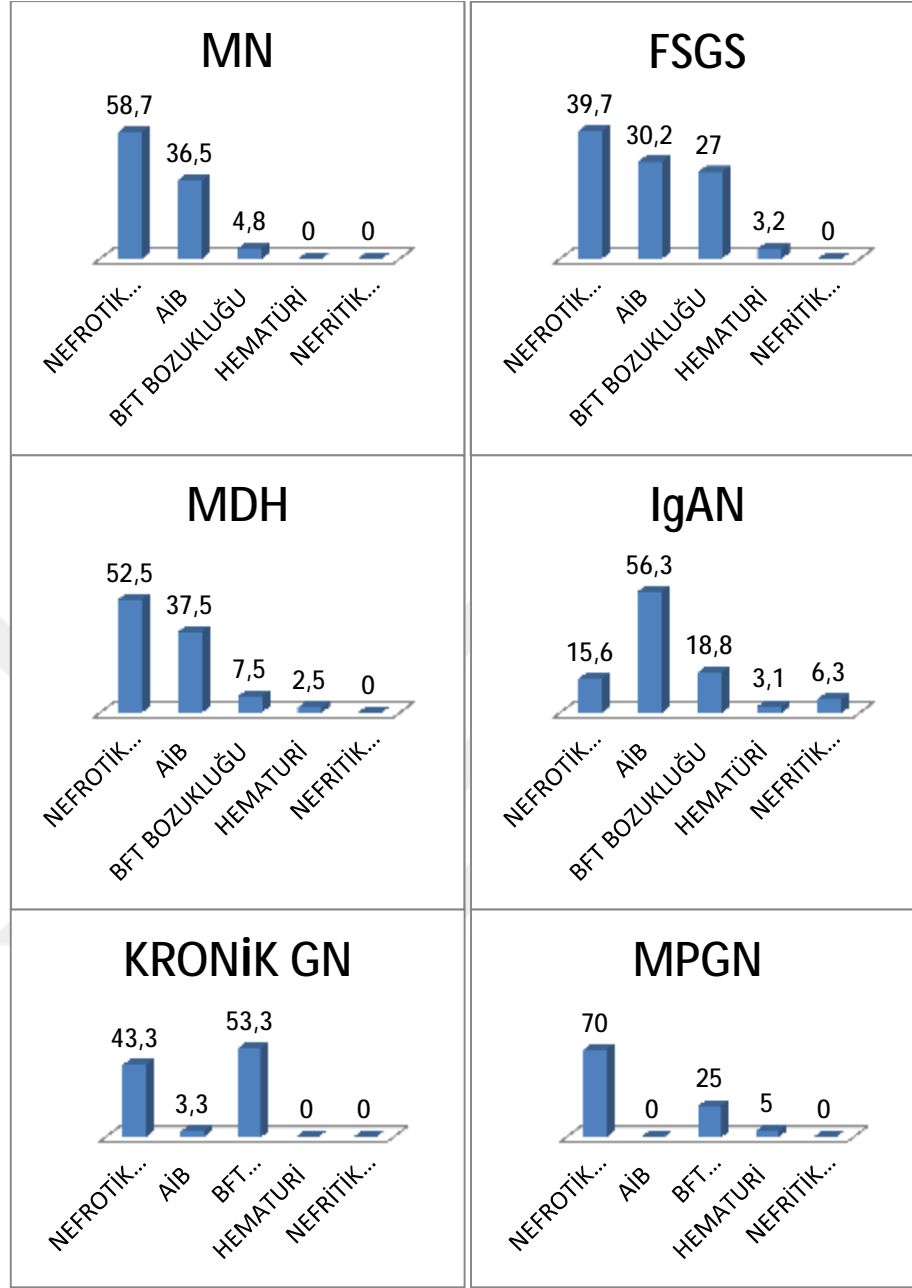
MPGN: Membranoproliferatif Glomerülonefrit

DN: Diyabetik Nefropati

ANCA: Anti Nötrofil Sitoplazmik Antikor

SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı

Tablo 12’de görüldüğü gibi Primer GN’lerin en sık biyopsi yapılma endikasyonu nefrotik sendromdu. Ancak Kronik GN ile sonuçlananlarda BFT bozukluğu ve IgAN ile sonuçlananlarda AİB en sık endikasyonu oluşturuyordu. Nefrotik sendrom MPGN’de % 70 ile en yüksek orandaydı. FSGS ile sonuçlananların endikasyon dağılımı nefrotik sendrom, AİB, BFT bozukluğu olarak sıralansa da yakın oranlar mevcuttu.

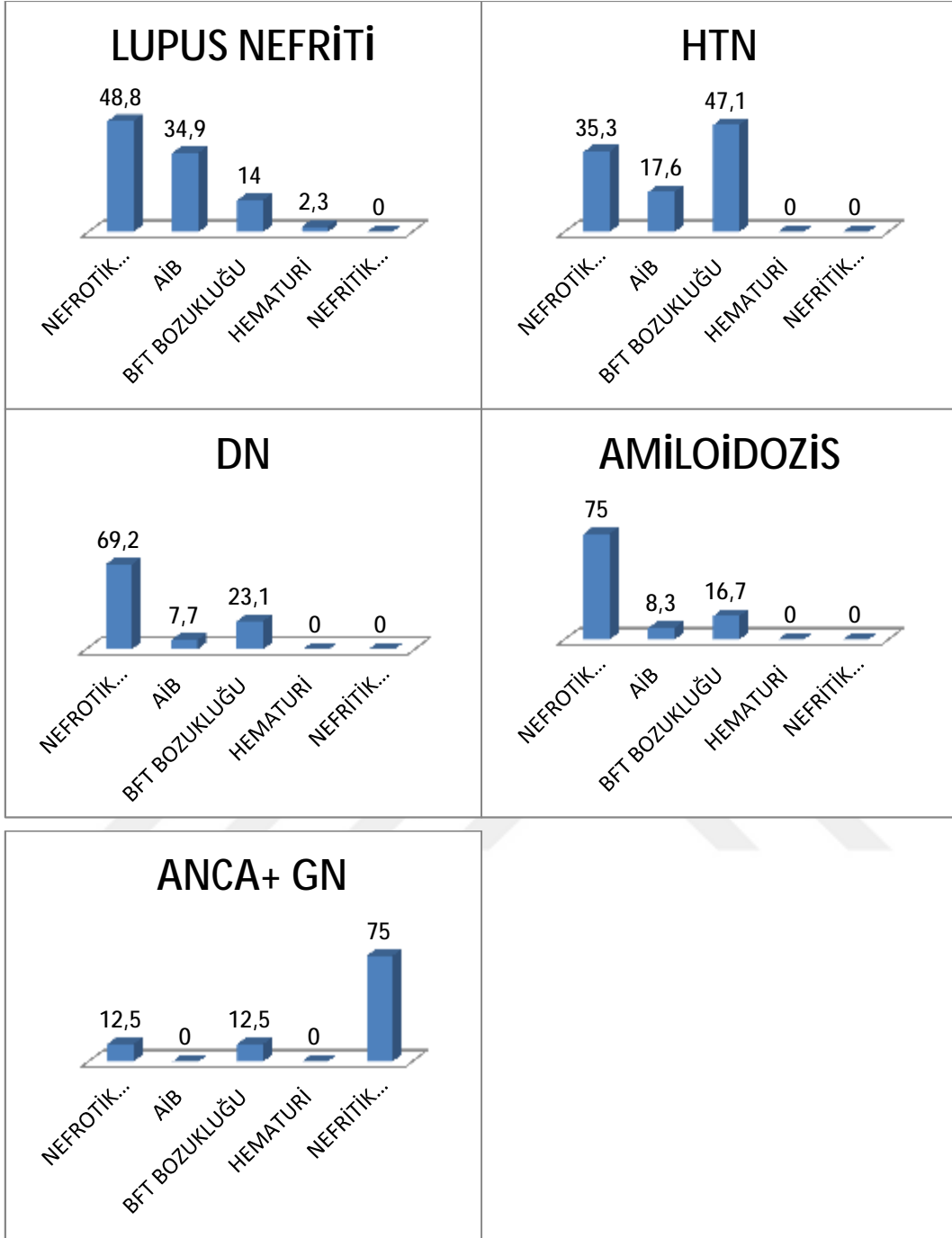


Şekil 19. Primer GN'ler ve endikasyon dağılımı

AİB: Asemptomatik İdrar Bozukluğu

BFT: Böbrek Fonksiyon Testi

Sekonder GN'lerde biyopsi yapılma endikasyonu primere göre değişkendi. LN, DN, amiloidozis ile sonuçlanarlarda endikasyon en sık nefrotik sendromken, HTN'de BFT bozukluğu, ANCA+ GN ile sonuçlanarlarda ise en sık endikasyon nefritik sendromdu. (Şekil 20)



Şekil 20. Sekonder GN'ler ve endikasyon dağılımı

AİB: Asemptomatik İdrar Bozukluğu

BFT: Böbrek Fonksiyon Testi

Tablo 12. Histopatoloji sonuçlarının başvuru endikasyonları

PATOLOJİK TANILAR	NEFROTİK SENDROM	AİB	BFT	HEMATÜRİ	NEFRİTİK SENDROM	Total
MN	37	26	0	0	0	63
	58,7%	41,3%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
FSGS	25	35	1	2	0	63
	39,7%	55,6%	1,6%	3,2%	0,0%	100,0%
LN	21	21	0	1	0	43
	48,8%	48,8%	0,0%	2,3%	0,0%	100,0%
MDH	21	18	0	1	0	40
	52,5%	45,0%	0,0%	2,5%	0,0%	100,0%
IGAN	5	23	1	1	2	32
	15,6%	71,9%	3,1%	3,1%	6,3%	100,0%
KRONİK GN	13	12	5	0	0	30
	43,3%	40,0%	16,7%	0,0%	0,0%	100,0%
AMİLOİDOZ	18	6	0	0	0	24
	75,0%	25,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
MPGN	14	4	1	1	0	20
	70,0%	20,0%	5,0%	5,0%	0,0%	100,0%
HTN	6	10	1	0	0	17
	35,3%	58,8%	5,9%	0,0%	0,0%	100,0%
DN	9	4	0	0	0	13
	69,2%	30,8%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
ANCA+ GN	1	1	0	0	6	8
	12,5%	12,5%	0,0%	0,0%	75,0%	100,0%
DPGN	4	3	0	0	0	7
	57,1%	42,9%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
DİĞER	30	39	6	5	2	82
	36,6%	47,6%	7,3%	6,1%	2,4%	100,0%
Total	204	202	15	11	10	442
	46,2%	45,7%	3,4%	2,5%	2,3%	100,0%

MN: Membranöz Nefropati

LN: Lupus Nefriti

IgAN: IgA nefropatisi

HTN: Hipertansif Nefropati

GN: Glomerülonefrit

TIN: Tübülointerstisyel Nefrit

DPGN: Diffüz Proliferatif Glomerülonefrit

FSGS: Fokal Segmental Glomerüloskleroz

MDH: Minimal Değişiklik Hastalığı

MPGN: Membranoproliferatif Glomerülonefrit

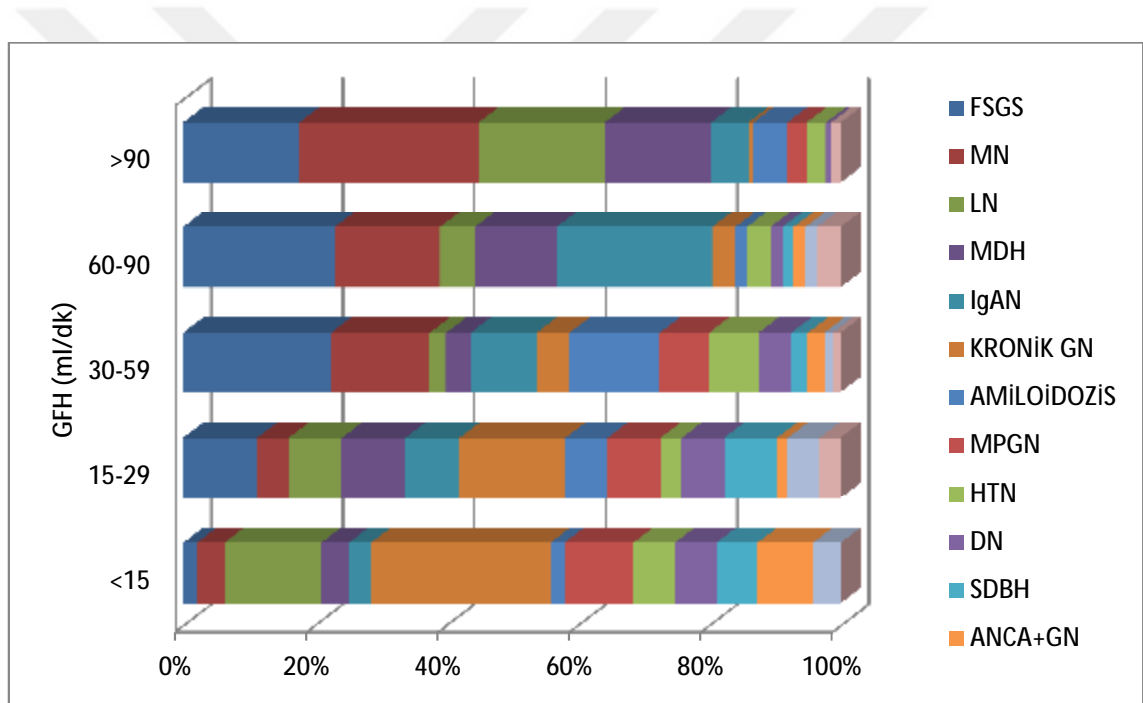
DN: Diyabetik Nefropati

ANCA: Anti Nötrofil Sitoplazmik Antikor

SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı

Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan GFH ile tanı gruplarımızı kıyasladığımızda GFH değerleri hastaların % 35,3'ünde 90 ml/dk üzeri, % 13,6'sında 60-89ml/dk arası, % 19,7'sinde 30-59ml/dk arası, % 17,6'sında 15-29ml/dk arası, % 13,8'inde 15ml/dk altındaydı. Primer GN'lerin % 38,8'i 90ml/dk üzeri olan gruptayken, TIN'lerin % 28,6 sı ve SDBH'ların % 27,3'ü 15ml/dk'nın altındaki gruptaydı.

GFH'ları tüm alt grup tanılarına bakarak incelediğimizde, lupus nefriti olan hastaların % 60,5'i, MDH olanların % 55,5'i, MN olanlarınsa % 58,7'si başvuru anında 90ml/dk üzeri GFH'ya sahipti. Başvurusunda 15ml/dk altında GFH'ya sahip olanlar ise ANCA+ GN'lerin % 50'si, kronik GN'lerin % 43,3'üydü.(Şekil 21)



Şekil 21. GFH ile patoloji sonucu dağılımı

MN: Membranöz Nefropati

LN: Lupus Nefriti

IgAN: IgA nefropatisi

HTN: Hipertansif Nefropati

GN: Glomerülonefrit

TIN: Tübülointerstisyel Nefrit

DPGN: Diffüz Proliferatif Glomerülonefrit

FSGS: Fokal Segmental Glomerüloskleroz

MDH: Minimal Değişiklik Hastalığı

MPGN: Membranoproliferatif Glomerülonefrit

DN: Diyabetik Nefropati

ANCA: Anti Nötrofil Sitoplazmik Antikor

SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı

Tablo 13. GFH'ya göre histopatolojik tanıların kıyaslaması

PATOLOJİK TANILAR	>90ml/dk	(60-89) ml/dk	(30-59) ml/dk	(15-29) ml/dk	<15ml/dk	Total
MN	37 23,7%	9 15,0%	12 13,8%	3 3,8%	2 3,3%	63 14,3%
FSGS	24 15,4%	13 21,7%	18 20,7%	7 9,0%	1 1,6%	63 14,3%
LN	26 16,7%	3 5,0%	2 2,3%	5 6,4%	7 11,5%	43 9,7%
MDH	22 14,1%	7 11,7%	3 3,4%	6 7,7%	2 3,3%	40 9,0%
IGAN	12 7,7%	8 13,3%	7 8,0%	4 5,1%	1 1,6%	32 7,2%
KRONİK GN	1 0,6%	2 3,3%	4 4,6%	10 12,8%	13 21,3%	30 6,8%
AMİLOİDOZ	7 4,5%	1 1,7%	11 12,6%	4 5,1%	1 1,6%	24 5,4%
MPGN	4 2,6%	0 0,0%	6 6,9%	5 6,4%	5 8,2%	20 4,5%
HTN	4 2,6%	2 3,3%	6 6,9%	2 2,6%	3 4,9%	17 3,8%
DN	1 0,6%	1 1,7%	4 4,6%	4 5,1%	3 4,9%	13 2,9%
ANCA+ GN	0 0,0%	1 1,7%	2 2,3%	1 1,3%	4 6,6%	8 1,8%
DPGN	2 1,3%	2 3,3%	1 1,1%	2 2,6%	0 0,0%	7 1,6%
DİĞER	16 10,3%	11 18,3%	11 12,6%	25 32,1%	19 31,1%	82 18,6%
Total	156 100,0%	60 100,0%	87 100,0%	78 100,0%	61 100,0%	442 100,0%

MN: Membranöz Nefropati

LN: Lupus Nefriti

IgAN: IgA nefropatisi

HTN: Hipertansif Nefropati

GN: Glomerülonefrit

DPGN: Diffüz Proliferatif Glomerülonefrit

FSGS: Fokal Segmental Glomerüloskleroz

MDH: Minimal Değişiklik Hastalığı

MPGN: Membranoproliferatif Glomerülonefrit

DN: Diyabetik Nefropati

ANCA: Anti Nötrofil Sitoplazmik Antikor

Biyopsi sonrası komplikasyon 16 hastada (% 3,6) gelişti. 16 vakanın 5'i FSGS, 3'ü MN, 2'si MPGN'ydi. 9 kişide (% 2) semptomatik hematoma, 7 kişide (%1,6) gross hematurisi gözlemlendi. Hiçbir vakada hipotansiyon ya da ölüm olmazken, yine hiçbir hastaya nefrektomi yapılmak zorunda kalınmadı. (Tablo 14)

Tablo 14. Histopatoloji, biyopsi sonrası komplikasyon kıyaslaması

HİSTOPATOLOJİ	SEMPTOMATİK		YOK	Total
	HEMATOM	HEMATURİ		
PRİMER GN	6	6	251	263
	2,3%	2,3%	95,4%	100,0%
SEKONDER GN	1	1	112	114
	0,9%	0,9%	98,2%	100,0%
TIN	0	0	7	7
	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
SDBH	1	0	10	11
	9,1%	0,0%	90,9%	100,0%
SINIFLANDIRILAMAYAN	1	0	46	47
	2,1%	0,0%	97,9%	100,0%
Total	9	7	426	442
	2,0%	1,6%	96,4%	100,0%

GN: Glomerülonefrit

TIN: Tübülointerstisyel Nefrit

SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı

Hastaların özgeçmiş bilgisinde en sık % 25,6 ile (n:113) HT olmak üzere sırasıyla, DM, SLE, Aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) ve diğer (KOA, astım, RA, KBH vb.) kronik hastalıklar bulunuyordu.(tablo 15)

Tablo 15. Kronik hastalıkların oranı

KRONİK HASTALIKLAR	n	%
DM	48	(10,9)
HT	113	(25,6)
SLE	29	(6,6)
ASKH	4	(,9)
DİĞER KRONİK HASTALIKLAR	72	(16,3)

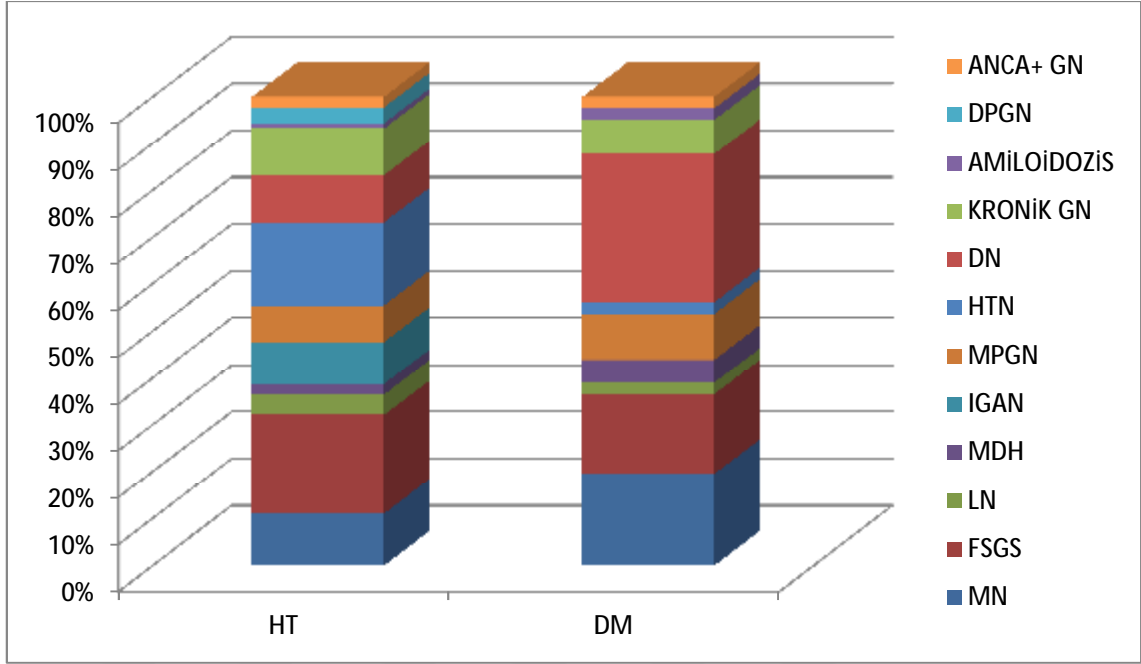
DM: Diabetes Mellitus

HT: Hipertansiyon

SLE: Sistemik Lupus Eritamatozus

ASKH: Aterosklerotik Kalp Hastalığı

Özgeçmişinde DM veya HT olan 161 hasta Şekil 22’de belirtilmiştir. DM olan 48 hasta (% 10,9), tanı alt grupları ile kıyaslandığında en sık DN (% 27,1) saptanırken, bunu MN (% 16,7) ve FSGS (% 14,6) tanıları takip ediyordu. HT özgeçmişli olan 113 hastadaysa (% 25,6) en sık FSGS (n:19, % 16,8) saptanırken HT nefropati (n:16, % 14,2) 2. sırayı alıyordu. IgA nefropatisi 10 HT hastasında (% 7,1) saptanırken, hiçbir DM hastasında saptanmadı.



Şekil 22. Hipertansiyon ve Diyabetes Mellitus, tanı kıyaslaması

MN: Membranöz Nefropati

LN: Lupus Nefriti

IgAN: IgA nefropatisi

HTN: Hipertansif Nefropati

GN: Glomerülonefrit

TIN: Tübulointerstisyel Nefrit

DPGN: Diffüz Proliferatif Glomerülonefrit

FSGS: Fokal Segmental Glomerüloskleroz

MDH: Minimal Değişiklik Hastalığı

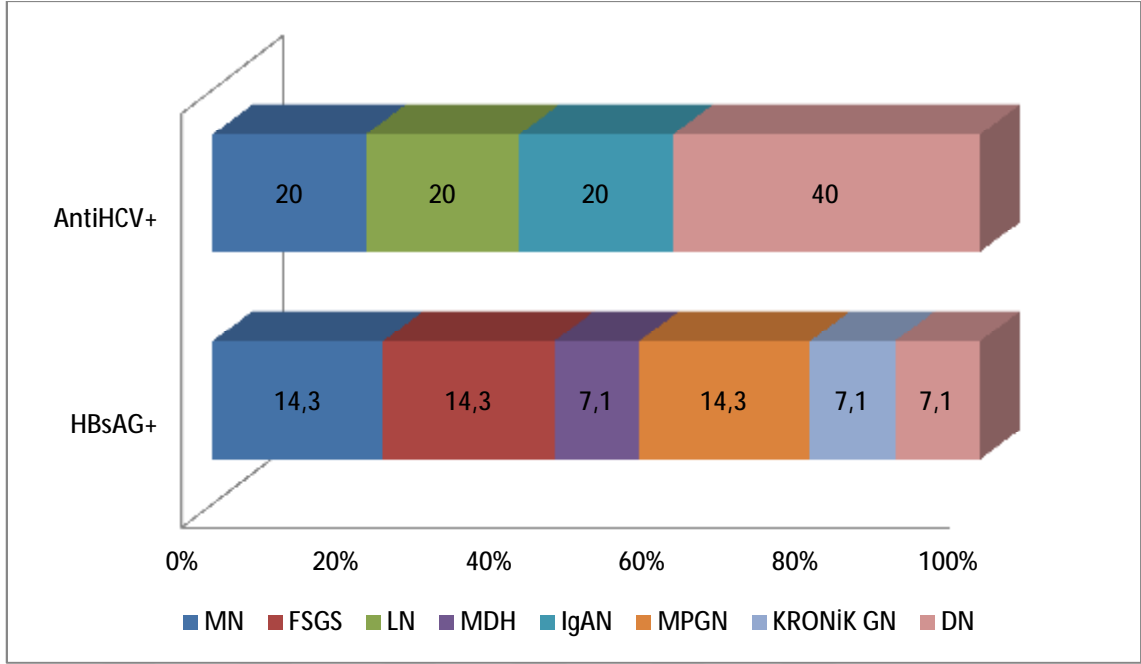
MPGN: Membranoproliferatif Glomerülonefrit

DN: Diyabetik Nefropati

ANCA: Anti Nötrofil Sitoplazmik Antikor

SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı

Serolojik belirteçleri taranan hastalarda 14 HBsAg pozitifliği, 5 AntiHCV pozitifliği saptandı. DPGN, FSGS, MN ve MPGN tanısı alan 2'şer hastada (% 14,3) HBsAg pozitifliği saptanırken, AntiHCV pozitifliği olan 2 hasta (% 40) DN, 1'er hasta (% 20) IgA nefropatisi, MN ve LN saptandı. (Şekil 23)



Şekil 23 .Hepatit marker pozitifliği, patolojik tanı dağılımı

MN: Membranöz Nefropati

FSGS: Fokal Segmental Glomerüloskleroz

LN: Lupus Nefriti

MDH: Minimal Değişiklik Hastalığı

IgAN: IgA nefropatisi

MPGN: Membranoproliferatif Glomerülonefrit

HTN: Hipertansif Nefropati

DN: Diyabetik Nefropati

GN: Glomerülonefrit

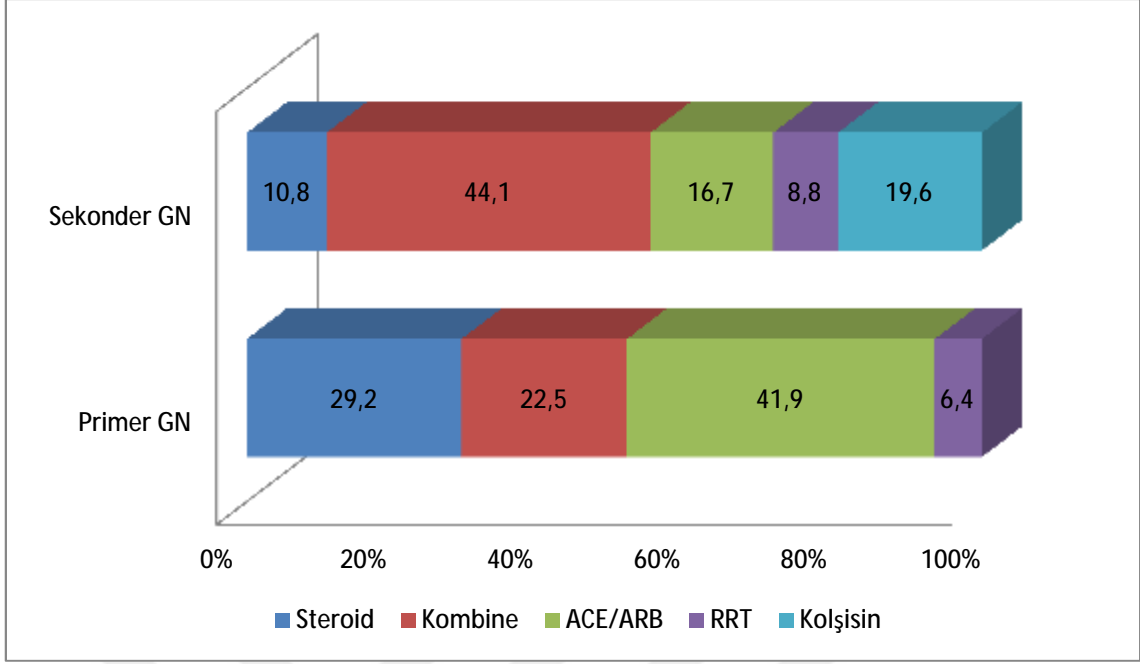
ANCA: Anti Nötrofil Sitoplazmik Antikor

TIN: Tübulointerstisyel Nefrit

SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı

DPGN: Diffüz Proliferatif Glomerülonefrit

Hastaların patoloji tanısına ve klinik belirtilerine göre başlanan tedavilerde önceliği ACE inhibitörleri ve ARB'ler alıyordu. Amiloidozis tanısında öncelikle kolşisin tedavisi başlandı. Seçilen tanı gruplarındaysa immünsüpresif tedaviler tek ajan ya da kombinasyon olarak tercih edildi. Kombine ajanlar steroide ek olarak azotiopürin, siklofosfamid, MMF ve siklosporinden oluşuyordu. Renal replasman tedavisi endikasyonu olarak hastalar, hemodiyalize, periton diyalizine ya da renal transplantasyona yönlendirildi. Başlangıç tedavisi olarak, Primer GN olanların % 29,2'si (n:69) steroid, % 22,5'i (53) kombine, %41,9'u (99) ACE/ARB tedavisi alırken, % 6,4'ü (n:15) RRT'ne yönlendirildi. Sekonder GN olanların % 10,8'i (n:11) steroid, %44,1'i (n:45) kombine, % 16,7'si (n:17) ACE/ARB, % 19,6'sı (n:20) kolşisin tedavisi alırken, % 8,8'i (n:9) RRT'ne yönlendirildi. (Şekil 24)



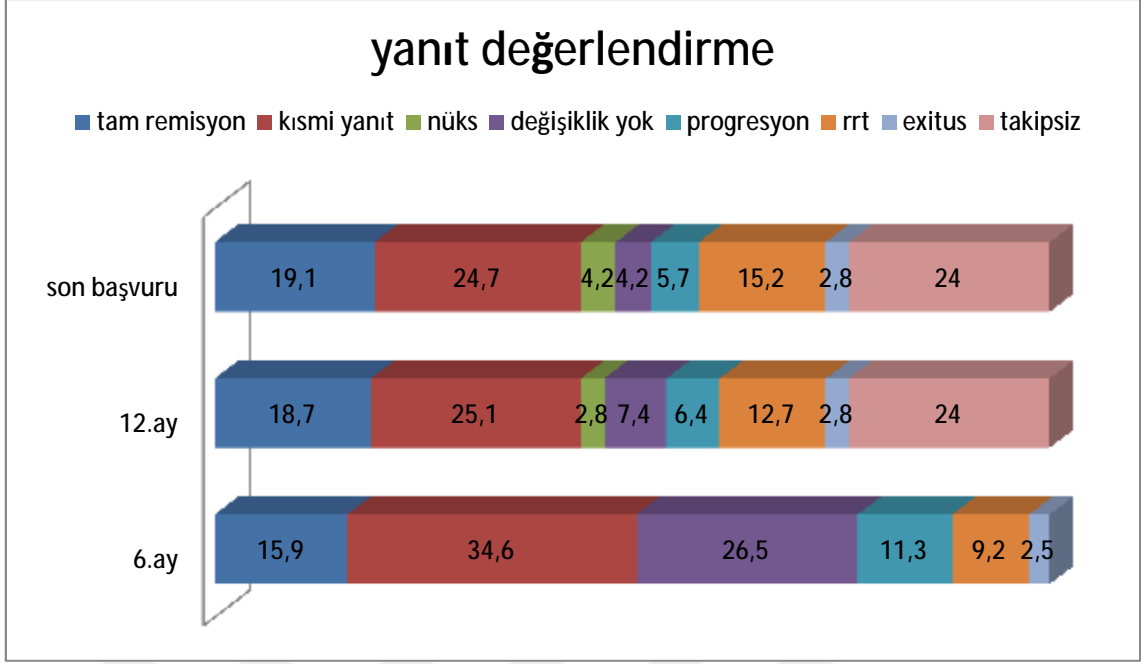
Şekil 24. Primer ve Sekonder GN'lerde verilen tedaviler

RRT: Renal Replasman Tedavisi

ACE: Anjiotensin Konverting Enzim İnhibitörü

ARB: Anjiotensin Reseptör Blokeri

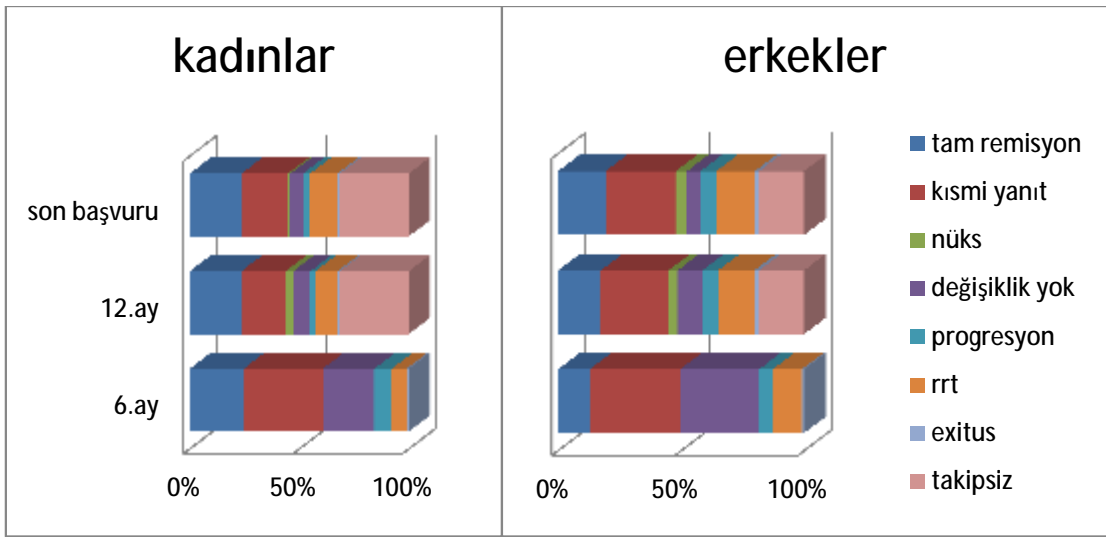
Tedavi alan hastalar aralıklı olarak poliklinik kontrollerine çağrıldı. Hastaların bir kısmı takiplerine gelmedi. Yanıt değerlendirme, tüm glomeronefrit tanısı alan hastalara göre değerlendirildi. Şekil 25'de belirtildiği gibi 6. ay kontrolünde 45 hastanın (% 15,9) tam remisyona, 98 hastanın (% 34,6) kısmi yanıt ulaştığı gözlemlendi. 26 hasta (% 9,2) renal replasman tedavisine (RRT) ihtiyaç duyarken, 7 hasta (% 2,5) ölümle sonuçlandı. Ölümler tanı anındaki yatışın devam eden günlerinde veya ilk 6 ay içerisinde herhangi bir yatışta gerçekleşti. Ölümler biyopsi komplikasyonu olarak değil primer hastalığın sonlanımı olarak gerçekleşti. 12. ay poliklinik kontrolüne 68 hasta (% 24) gelmedi. Gelen hastaların 53'ünde (% 18,7) tam remisyon, 71'inde (% 25,1) kısmi yanıt görüldü. 8 hastada (% 2,8) nüks görüldü, 36 hastada (% 12,7) RRT ihtiyacı gelişirken, 1 hasta (% 2,8) daha ölümle sonuçlandı. Hastaların 12. aydan sonraki en son başvuruları itibariyle bakılan tedavi yanıtında 54 hastanın (% 19,1) tam remisyona girdiği ya da devam ettiği görüldü. Kısmi yanıt 70 hastada (% 24,7) görüldü. Toplam 43 hasta (% 15,2) RRT'ye yönlendirildi.



Şekil 25. Yanıt değerlendirme dağılımı

RRT: Renal Replasman Tedavisi

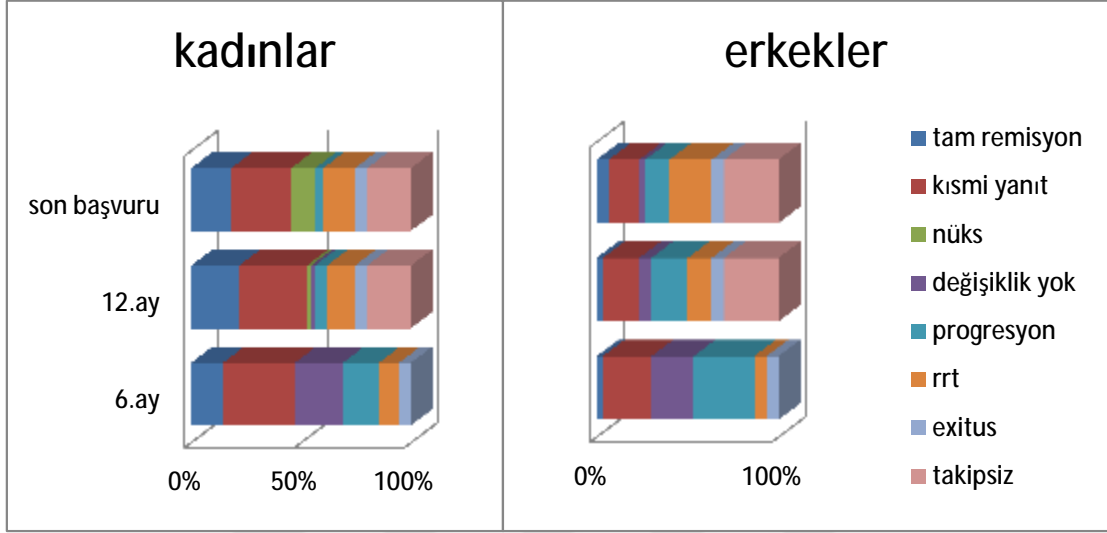
Cinsiyete göre yanıt ise Şekil 26 ve 27’de belirtilmiştir. Primer GN tanısı alan kadınların tam remisyon oranları 6.ay, 12.ay ve son başvurular olmak üzere sırasıyla % 24,7, % 23,6 ve % 23,6’yken, erkeklerde % 12,8, % 17,4 ve % 19,3’t. Kadınların % 31,5’i, erkeklerinse % 18,3’ takiplere gelmedi.



Şekil 26. Primer GN kadın ve erkeklerde yanıt değerlendirme

RRT: Renal Replasman Tedavisi

Sekonder GN tanısı alan kadınların tam remisyona oranı sırasıyla % 14,5, % 21,8, % 18,2'yken, erkeklerde % 3,3, % 3,3, % 6,7'ydi. 6.ayda kadınların %5,5'inde, erkeklerin % 6,7'sinde exitus gerçekleşti.

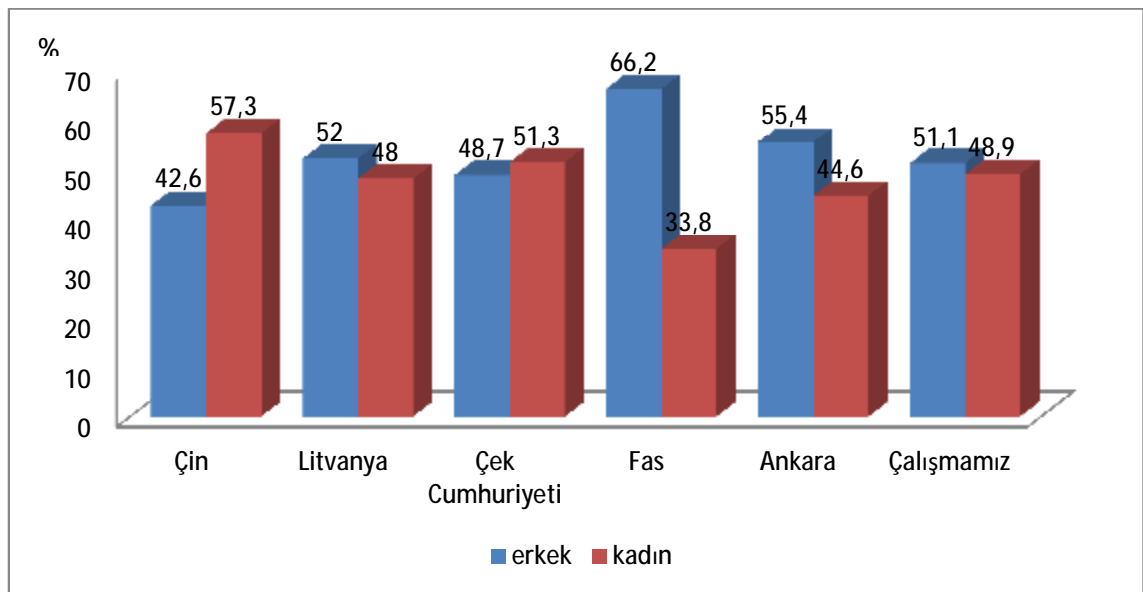


Şekil 27. Sekonder GN kadın ve erkeklerde yanıt değerlendirme
RRT: Renal Replasman Tedavisi

5. TARTIŞMA

Renal parankimal hastalıkların etyolojileri özellikle de glomerüler yapıya ait hasar nedenleri halen tümüyle ortaya koyulamamıştır. Bilinebilen kısmına bizi ulaştıran yöntem böbrek biyopsisidir. Böbrek biyopsisi, hastalık tanısı ile beraber tedavi yaklaşımı ve prognozu hakkında bilgi almak için altın standart yöntemdir. 70 yıllık bir deneyim sonunda ve teknolojinin katkılarıyla günümüzde komplikasyonlar en az düzeyde görülmeye başlandı. USG eşliğinde perkütan yapılan biyopsiler en sık kullanılan yöntemdir.

Ülkemizde 2015 yılı içinde kronik böbrek hastalığına (KBH) ilerleyen ve kronik hemodiyaliz programına alınan hastaların nedenlerinin başında sırasıyla DM, HT, GN'ler gelmektedir⁴⁴. 2007 yılından 2015 yılına kadar kliniğimizde yaklaşık 600 hastaya böbrek biyopsisi yapıldı. Çalışma kriterlerine uymayan hastalar dışlandığında 442 hasta değerlendirildi. Çalışmaya aldığımız hastaların % 48,9'u kadın, % 51,1'i erkekti. Şekil 28'de belirtildiği gibi dünyada yapılan diğer biyopsi serilerinde baktığımızda; Çin'de % 57,3 kadın, % 42,6 erkek,²⁷ Litvanya'da % 48 kadın, %52 erkek,⁴⁵ Çek Cumhuriyeti'nde %51,3 kadın % 48,7 erkek,⁴⁶ Fas'da % 33,8 kadın, % 66,2 erkek,⁴⁷ Türkiye'de Ankara bölgesinde 2002-2011 yıllar arasında yapılan bir seride ise %44,6 kadın, % 55,4 erkekti.⁴⁸



Şekil 28. Ükelere göre cinsiyet dağılımı

Tblo 16’da belirtildiği gibi olguların biyopsi nedenleri ülkelere göre farklılık gösteriyordu. Farklılığın nedeni bölgesel nedenler olduğu gibi verilerin kaydındaki endikasyon tanımlarının farklı olmasıydı. Nefrotik sendrom çalışmalarının çoğunda en sık biyopsi endikasyonu idi. Nefrotik sendrom endikasyon oranı en yüksek olan Ankara merkezli çalışmaydı. Çalışmamızda hastaların % 46,2’sinde olan nefrotik sendrom Çek Cumhuriyeti sonuçlarına benzerlik gösteriyordu. Asemptomatik idrar bozukluğu 2. en sık biyopsi endikasyonu idi. Asemptomatik idrar bozukluğu olanlar, farklı nedenlerden ötürü hastaneye başvuran ve üriner anormallik saptanan hastalardı. Bu öykü hemen hepsine uyuyordu ve semptom olmayışı hastaların biyopsi gibi invaziv bir işlemi kabul etmelerinde tereddüt oluşturuyordu.^{27,45,46,47,48}

Tablo 16. Ülkelere göre endikasyon dağılımı

ENDİKASYONLAR	Çalışmamız	Ankara	Çek C.	Brezilya	Fas
NEFROTİK SENDROM	46,2	63,4	42	34,3	61,5
AİB	24,7	18,2	37,1	20,7	5,4
BFT BOZUKLUĞU	24,4	18,2	48,2	25,9	30,8
İZOLE HEMATÜRİ	2,5		12,5	2,8	
NEFRİTİK SENDROM	2,3		22,3	8,7	2,3

AİB: Asemptomatik İdrar Bozukluğu

BFT: Böbrek Fonksiyon Testi

Patolojik tanılar, çalışmamızda % 59,5 primer GN, % 25,8 sekonder GN, % 1,6 TIN, % 2,5 SDBH, % 10,6 sınıflanamayan veya sonuç alınamayanlar olarak saptanırken Brezilya,⁴⁹ Litvanya,⁴⁵ Çek Cumhuriyeti⁴⁶ ile sonuçlar benzerdi. Çin sonuçlarında primer GN üstünken, Fas⁴⁷ sonuçlarında sekonder GN üstündü. (Tablo 17)

Tablo 17. Ükelere göre patolojik tanı dağılımı

Patolojik Tanılar	Çalışmamız	Ankara	Çek C.	Litvanya	Brezilya	Çin	Fas
Primer GN	59,5	50,2	59,8	59,5	59,8	68,6	46,2
Sekonder GN	25,8	36,7	25,4	26,7	22,6	24,8	48
TIN	1,6	8,03	4,4	7,1	2,2	3,4	13
SDBH	2,5	4,1	1,2	--	--	--	--
Sınıflandırılmayan	10,6	0,37	5	6,8	16	0,87	--

TIN: Tübulointerstisyel Nefrit

SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı

Tablo 18’de belirtildiği gibi IgAN, ABD, Avusturalya, Birleşik Krallık, Çin, Kore, İtalya, İspanya, Çek Cumhuriyeti ve Macaristan verilerinde Primer GN sonuçlarının en sık görüleniydi. Brezilyada FSGS, Fas ve Makedonya’da ise MN sonuçları ilk sıradaydı.⁵⁰ Lupus nefriti tüm ülkerdeki en sık Sekonder GN sonucuydu. Çalışmamıza Romatoloji Bilim Dalında biyopsi yapılan hastaları dahil ettiğimiz için lupus nefriti çoğu çalışmaya göre yüksek saptandı. Lupus nefriti her iki klinikte de takip edilen hasta grubuydu. Bölgemizde ise AAA sıklığı nedeni renal amilodozis oranı daha yüksek beklenir, ancak amiloidozis tanısı genelde rektal ya da kemik iliği biyopsisiyle konduğundan beklenenden daha düşük oranda saptandı.⁵⁰

Tablo 18. Ülkelere göre patolojik tanı dağılımı

Ülke	Primer GN (%)	Sekonder GN (%)
Çalışmamız	MN, FSGS (24)	LN (37,7)
Amerika		
ABD	IgAN (22)	LN (13)
Brezilya	FSGS (25)	LN (42)
Avrupa		
İtalya	IgAN (37)	LN (26)
İspanya	IgAN (17)	LN (11)
Çek Cumhuriyeti	IgAN (34)	LN (23)
Macaristan	IgAN (15)	LN (7)
Makedonya	MN (13)	
Romanya	MPGN (29)	LN (29)
Sırbistan	Non-IgA Mezengioproliferatif (25)	LN (76)
Birleşik Krallık	IgAN (39)	
Asya		
Çin	IgAN (45)	LN (54)
Kore	IgAN (28)	LN (9)
Orta Doğu		
Suudi Arabistan	FSGS (21)	LN (57)
Avusturalya	IgAN (34)	LN (14)
Afrika		
Fas	MN (26)	LN (27)

Çalışmamızda hastaların rutin poliklinik başvurularındaki sonuçları incelendi. Hastaların tedaviye başlandıktan sonraki en son poliklinik başvurusunda % 17,9 oranında tam remisyon sağlandığı tespit edildi. Kuzey Amerika’da Gibson ve arkadaşlarının⁵¹ Nefrotik Sendrom Çalışma Grubu (NEPTUNE) adına 2010-2014 yılları arasında biyopsi yapılan 441 hasta değerlendirildi. Primer GN’lerin en sık gözlenen türlerindeki tam remisyon oranı % 41 ile en sık MDH’da görüldü. Çalışmamızda %

36,4 olan bu oran benzerken FSGS’de oran daha düşük (% 10), MN’de % 35,8 ile belirgin daha yüksekti. IgA’da tedaviyle % 11,8 tam remisyona elde edildi. (Tablo 19)

Tablo 19. Tam remisyon oranları kıyaslama

Tam Remisyon	MDH	FSGS	MN	IgA	Diğer
Çalışmamız	36,4	10	35,8	11,8	6,2
NEPTUNE	41	24	11	--	24

MDH: Minimal Değişiklik Hastalığı

FSGS: Fokal Segmental Glomerüloskleroz

MN: Membranöz Nefropati

IgA: Immünglobulin A nefropatisi

Tablo 20’de belirtildiği gibi ÇÜTF Nefroloji Bilim Dalı’nda 1986-1991 yılları arasında MPGN tanısı alan hastalar incelendiğinde 61 olgunun 15’inde (% 57,6) tam remisyon, 2 hasta (% 7,6) RRT’ye yönlendirilirken, 1 hasta (% 3,8) KBH komplikasyonundan kaybedildi. Aynı merkezde yapılan bizim çalışmamızda ise 20 hasta MPGN tanısı almıştı, ancak hiçbir hastada tam remisyon gözlenmedi. Kısmi yanıt ya da durumunda değişiklik olmayan hasta sayısı 4’ken (% 20) , 6 hasta (% 30) RRT’ye yönlendirildi. 2 hasta (% 10) KBH’ya bağlı nedenlerden kaybedildi. 4 hastaysa takiplere devam etmedi. 1991 yılı total biyopsi sayısını bilmediğimizden MPGN’nin total hasta grubuna oranı elde edilemedi. Yinede yalnızca 6 yılda 61 MPGN tanısına karşılık, 9 yıllık çalışmamızda 20 MPGN tanısı vardı. Sadece bu sayılarla bile yıllara göre MPGN oranının ciddi azaldığı yorumu yapılabilir.⁵²

Tablo 20. Membranoproliferatif glomerülo nefrit yanıt dağılımı kıyaslama

MPGN	Tam Remisyon	Kısmi Yanıt/Değişiklik	RRT	Exitus
Çalışmamız	--	20	30	10
1986-1991 ÇÜTF	57,6	30,7	7,6	3,8

MPGN: Membranoproliferatif Glomerülo nefrit

Sekonder GN'ler arasında en sık gözlenen LN Şikago'da⁵³ yapılan 86 LN vakasında tedavi yanıtları değerlendirildiğinde tam remisyon oranı Şikago çalışmasında % 43'ken, çalışmamızda %27'lerdeydi. Aynı çalışmada kısmi remisyon oranı % 24, çalışmamızda % 37'ydi. Çalışmamızda 43 vakanın olması ve sadece 29 hastanın takiplere gelmiş olması kıyaslamadaki kısıtlayıcı yönlerdi.(Tablo 21)

Tablo 21. LN yanıt kıyaslaması

LN	Tam remisyon	Kısmi Remisyon	Değişiklik Yok/Progresyon
Çalışmamız	% 27	% 37	% 24
Chicago	% 43	% 24	% 32

Sonuç olarak 2007-2015 yılları arasında kliniğimizde takip edilen 442 hasta retrospektif olarak incelendiğinde nefrotik sendrom en sık biyopsi endikasyonuydu. Primer GN en sık patoloji sonucu alt grupta ise en sık MN ve FSGS saptandı. Sekonder GN içinde ise LN en sık görülen GN idi. Biyopsi yapılan hastaların cinsiyet birbirine benzerdi. Primer GN her iki cinsiyette de en sık patoloji sonucuydu. Biyopsi sıklığı en fazla 4.dekattaydı. FSGS sıklığı yıllar içinde artarken MN sıklığı görece azaldı. Biyopsi yapılan hiçbir hastada işlem komplikasyonu olarak nefrektomi ihtiyacı olmadı ve ölüm görülmedi.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerin değerlendirilmesi sonucunda;

1. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $43,09 \pm 15,09$ 'du.
2. Böbrek biyopsisi en sık nefrotik sendrom (% 46,2) endikasyonu ile yapıldı.
3. Biyopsi yapılan hastaların % 35,3'ünde GFH 90ml/dk üzeriyken, % 13,8'inde 15ml/dk altındaydı.
4. Histopatolojik tanılarda en sık primer GN (% 59,5), primer GN'ler içerisinde de FSGS ve MN (% 14,3) en sık görülen alt tiplerdi.
5. Primer GN her iki cinsiyet grubunda da en sık histopatoloji sonucuydu.
6. Kadınlarda LN (% 16,7), erkeklerde MN (% 18,1) yüksek orandaydı.
7. FSGS 2015 yılında %24,1 ile (n: 28) saptanan en sık sonuçtu.
8. Hastaların özgeçmişindeki en sık (% 25,6) kronik hastalık HT'du. HT'u olan hastalarda da en sık FSGS saptandı.
9. Biyopsi sonrası toplam 16 hastada (% 3,6) komplikasyon gelişirken bunların % 2'si semptomatik hematoma, % 1,6'sı gros hematüriydi. Hiçbir hastada biyopsi nedeni ölüm olmadı.
10. 133 hastaya (% 34,6) ACE/ARB verilirken, 192 hastaya (% 50) immünsüpresif tedavi verildi. İmmünsüpresif olarak steroid ve steroidli kombinasyon tedavisi en sık verilen tedavilerdi.
11. Takibe devam eden hastaların % 19,1'inde (n:54) tedavi sonrası tam remisyon, %24,7'sinde kısmi remisyon saptandı.
12. 8 hasta (% 1,8) KBH'ya bağlı nedenlerden ölümlerle sonuçlandı.

7. ÖNERİLER

1. Asemptomatik saptanan proteinürinin ileride KBH'ya neden olabilecek bir hastalığın bulgusu olacağı unutulmamalı ve hastalar bu konuda bilgilendirilerek tanısal yaklaşıma yönlendirilmelidir. Özellikle de 1g/gün üzeri proteinürisi olan hastalar, bu grubun önceliğini oluşturmalıdır.
2. Böbrek biyopsilerinin hasta konforu ve maliyeti açısından, USG eşliğinde yapılması öncelikli tutulmalıdır.
3. Kronik hastalıkların erken dönemde tanı konması ve normoregülasyon elde edilmesi glomerüler hastalık gelişimini engelleyecektir.
4. Hastalara verilen immünsüpresif tedavilerin tam remisyonla veya kısmi remisyonla sonuçlanabileceği hastalara iyi anlatılarak, takibe devamlılığın gereği vurgulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. **Kark RM.** Renal biopsy. *JAMA* **1968**; 205: 220- 226. Abstract
2. **İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S** (Editörler). *İç Hastalıkları*. 3. Baskı, Ankara; Güneş Kitabevi **2012**.
3. **Alwall N.** Aspiration biopsy of the kidney, including i.a. A report of a case of amyloidosis diagnosed through aspiration biopsy of the kidney in 1944 and investigated at an autopsy in 1950. *Acta Med Scand.* **1952**;143: 430-5.
4. **Iversen P, Brun C.** Aspiration biopsy of the kidney. *Am J Med.* **1951**;11: 324-30.
5. **Agarwal S, Sethi S, and Dinda A,** “Basics of kidney biopsy: A nephrologist’s perspective,” *Indian J. Nephrol.* **2013**;4: 243-52,
6. **O’meara YM, Bernard DB, Jacobson HR, Striker GE, Klahr S** (eds), *The Principles and Practice of Nephrology*. Australia.Mc Graww-Hill Book Company **1995**.
7. **Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA**(Eds). Brenner and Rector’s the Kidney.10th ep. *Elsevier* **2016**.
8. **Levey AS, Coresh J, Balk E ve ark.**National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med* **2003**; 139:137-47.
9. **Iseki K, Miyasato F, Uehara H, et al.** Outcome study of renal biopsy patients in Okinawa, Japan. *Kidney Int* **2004**; 66:914.
10. **Korbet S M, Rovin B H,** Indications for and complications of renal biopsy, www.uptodate.com ©2015 UpToDate ®, **2015**; 1–19, Erişim Tarihi: 9/11/2015
11. **Peter S. Topham and Yipu Chen.** *Comprehensive Clinical Nephrology*. 4th ed. Elsevier Health Sciences **2010**.
12. **Brachemi S, Bollée G.** “Renal biopsy practice: What is the gold standard?” *World J. Nephrol.* **2014**; 4:94- 287.
13. **Türk hematoloji derneği.** *Ulusal tedavi kılavuzu* **2011**.
14. **Memişoğulları R, Yildirim H, Orhan N, Yavuz Ö.** The test giving knowledge as well as renal biopsy : Routine urinalysis. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* **2008**;3:77-84
15. **Becker GJ, Garigali G, Fogazzi GB.** Advances in urine microscopy. *Am J Kidney Dis.* **2016**;67:954-964.
16. **Hebert LA.** Differential diagnosis and evaluation of glomerular disease. www.uptodate.com ©2016 UpToDate ®. **2016**:1-20. Erişim Tarihi:14.07.2016
17. **Reich HN, Tritchler D, Cattran DC, et al.** A molecular signature of proteinuria in glomerulonephritis. *PLoS One.* **2010**;5(10).
18. **Salifu AMO, Chief F, Vecihi E.** Diffuse Proliferative Glomerulonephritis.<http://emedicine.medscape.com/article/239646overview> **2016**:5-9. Erişim Tarihi: 27.06.16

19. **Meyrier A.** Etiology, clinical features, and diagnosis of minimal change disease in adults. www.uptodate.com ©2016 UpToDate ® **2015** :1–14. Erişim Tarihi: 27.06.2016
20. **Hogan J, Radhakrishnan J.** The treatment of minimal change disease in adults. *J Am Soc Nephrol* **2013**; 24:702.
21. **Kidney Disease Improving Global Outcomes.** KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidnet Int Suppl.* **2012**;2(2):1-274.
22. **Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, et al.** Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* **2006**; 69:920.
23. **Fervenza FC, Sethi S.** Clinical presentation, classification, and causes of membranoproliferative glomerulonephritis. www.uptodate.com ©2016 UpToDate ® **2016** :1–26. Erişim Tarihi: 27.06.2016
24. **Sethi S, Nester CM, Smith RJH.** Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathy: Resolving the Confusion. *Kidney Int.* **2012**; 81(5): 434–44.
25. **Wyatt RJ, Julian BA.** IgA nephropathy. *N Engl J Med* **2013**; 368:2402
26. **Donadio JV, Grande JP.** IgA nephropathy. *N Engl J Med* **2002**; 347:738.
27. **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**; 66:920.
28. **D'Amico G.** Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis* **2000**; 36:227.
29. **Alfaadhel T, Cattran D.** Membranous Nephropathy: Review Management of Membranous Nephropathy in Western Countries. *Kidney Dis.* **2015**;1:126-137.
30. **Kaplan AA.** Overview of the classification and treatment of rapidly progressive (crescentic) glomerulonephritis. www.uptodate.com ©2016 UpToDate ® **2016**;2:1-11. Erişim Tarihi: 27.06.2016
31. **Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al.** American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res.* **2012**;64(6):797-808.
32. **Bomback AS, and Appel GB.** Updates on the treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* **2010**; 21: 2028-2035
33. **Vujičić B, Turk T, Crnčević-Orlić Ž et al.** Pathophysiology and Complications of Diabetes Mellitus. *Intech* **2012**.
34. **Tahir K, Mujeeb M, Khalid S.** Management of Hypertensive Nephropathy. *J Biomed Sci Res.* **2010**;2(4):295-301.
35. **Lachmann HJ, Gillmore JD.** Renal amyloidosis. *Br J Hosp Med.* **2010**;71(2):83-86.
36. **Jones NF.** Renal amyloidosis. *J Clin Pathol.* **1981**;34(11):1228-1232.
37. **Michael J, Jones NF.** Spontaneous remissions of nephrotic syndrome in renal amyloidosis. *Br Med J* **1978**;ii:1592
38. **Watts R, et al.** Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* **2007**; 66: 222-227

39. **Keogh KA, Specks U.** Churg-Strauss syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* **2006**; 27:148-157. Abstract
40. **Hellmich B, et al.** Update on the pathogenesis of Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol* **2003**; 21: 69-77
41. **Hudson BG.** The molecular basis of Goodpasture and Alport syndromes: beacons for the discovery of the collagen IV family. *J Am Soc Nephrol* **2004**; 15:2514-2527
42. **Pusey CD.** Anti-glomerular basement membrane disease. *Kidney Int* **2003**; 64:1535-1550
43. **Yazıcı H.** Acute Interstitial Nephritis. *İç Hast Derg.* **2014**;21:57-62.
44. **Gultekin S, Altıparmak MR, Seyahi N, Trabulus S.** Registry of the Nephrology, Dialysis and Transplantation in Turkey 2015. *Turkish Society Of Nephrology* **2016**.
45. **Brazdziute E, Miglinas M, Gruodyte E, et al.** Nationwide renal biopsy data in Lithuania 1994-2012. *Int Urol Nephrol.* **2015**;47(4):655-662.
46. **Rychlík I, Jančová E, Tesař V, et al.** The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994-2000. *Nephrol Dial Transplant.* **2004**;19(12):3040-3049.
47. **Zajjari Y, Aatif T, Bahadi A, Hassani K, et al.** Kidney biopsy in the Military Hospital of Morocco: Complications and histopathological findings. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* **2015**;26(5):1044-1049.
48. **Piskinpasa S, Dede F, Akoglu H, et al.** Clinicopathological Evaluation of the Kidney Biopsies: Our Center's Experience. *Turkish Nephrol Dial Transplant.* **2012**;21(2):167-172.
49. **Polito MG, De Moura LAR, Kirsztajn GM.** An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: Clinical and pathological patterns based on 9617 native kidney biopsies. *Nephrol Dial Transplant.* **2010**;25(2):490-496.
50. **Rivera F, Lo JM, Maran G.** Frequency of renal pathology in Spain 1994 – 1999. *Nephrol Dial Transpl.* **2002**:1594-1602.
51. **Gipson DS, Troost JP, Lafayette RA, et al.** Complete Remission in the Nephrotic Syndrome Study Network. *Clin J Am Soc Nephrol.* **2016**;11(1):81-89.
52. **Tetiker T.** Membranoproliferatif Glomerülonefritte Klinik, Biyokimyasal ve Histopatolojik Değişiklikler. *Ulus Tez Merk.* **1991**:1-58.
53. **Chen YE, Korbart SM, Katz RS, et al.** Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* **2008**;3(1):46-53.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Bilal ALTUNIŞIK
Doğum Tarih ve Yeri : 05/04/1986-Midyat
Medeni Durumu : Evli
Adres : Seyhan/Adana
Telefon : 05077861076
E-posta : baltunisik@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi
Görev Yerleri : Mardin Midyat Yolbaşı Sağlık Ocağı, Midyat Devlet Hastahanesi, Midyat Toplum Sağlığı Merkezi, Çukurova Üniversitesi Dahiliye Anabilim Dalı
Yabancı Dil : İngilizce