

TC
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA KRESENTİK
GLOMERÜLONEFRİTLER; ETİYOLOJİK SINIFLANDIRMASI
VE CD163+ MAKROFAJLARIN KLİNİKOPATOLOJİK ÖNEMİ

Dr. Gözdem KAYKI

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2016

TC
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA KRESENTİK
GLOMERÜLONEFRİTLER; ETİYOLOJİK SINIFLANDIRMASI
VE CD163+ MAKROFAJLARIN KLİNİKOPATOLOJİK ÖNEMİ

Dr. Gözdem KAYKI

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI:
Prof. Dr. K. Şafak Güçer

ANKARA
2016

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın her aőamasında bŸyŸk emeği olan, hem kiőilik hem hekimliğiyle örnek aldığım sayın hocam Prof. Dr. K. Şafak GŸcer'e, tez projesine destek veren sayın hocam Prof. Dr. Diclehan Orhan'a, uzmanlık eğitimim boyunca her tŸrlŸ konuda bana yardımcı olan ve pek çok Őey ęrenmemi sağlayan baőta Pediatrik Patoloji blŸmŸnŸn sayın hocaları olmak Ÿzere ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalındaki bŸtŸn hocalarıma,

Tez çalıőmamda emek harcayan ve çalışmanın çeşitli aőamalarında bana yardımcı olan Pediatrik Patoloji BlŸmŸnŸn bŸtŸn çalıőanlarına ve Patoloji blŸmŸ immŸnohistokimya laboratuvarının çalıőanlarına,

Uzmanlık eğitimim boyunca en zor ve yoğun zamanları bile gŸlŸmsemeyle hatırlamamı sağlayan sevgili arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında yanımda olan ve beni destekleyen muhteőem aileme sonsuz teőekkŸr ederim.

Dr. Gözdem Kaykı

ÖZET

KAYKI G. Çocukluk çağında kresentik glomerülonefritler; etiyolojik sınıflandırması ve CD163+ makrofajların klinikopatolojik önemi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2016.

Bowman aralığındaki pariyetal epitel hücrelerin proliferasyonu ve makrofaj infiltrasyonu kresent oluşumuna neden olmaktadır. Kresentik glomerülonefritler hızlı ilerleyici bir seyir göstermekte ve çocukluk çağındaki glomerülonefritlerin nadir bir sebebini oluşturmaktadır.

Bu tez çalışmasında hastanemizde 16 yıllık süreçte kresentik glomerülonefrit tanısı almış hastaların demografik verilerini incelemek, etiyolojileri sınıflandırmak, mikroskopik bulgularını incelemek, immünohistokimyasal yöntemle CD3, CD4, CD8, CD20, CD68, CD163 antikorları ile boyamalarını yaparak patogenez ile ilişkilerini değerlendirmek ve özellikle CD163 ekspresyonunun hastalığın şiddeti ile klinikopatolojik korelasyonunu incelemek amaçlanmıştır. Çalışmaya 01.01.2000-31.12.2015 tarihleri arasındaki Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı çocuk patoloji ünitesinde 18 yaş altındaki hastalara ait olan 1344 böbrek biyopsisi arasında biyopside kresent saptanmış olan 92 hastadan 88'i (40 kız, 48 erkek) dahil edilmiştir. Biyopsi sırasında hastaların yaş ortalaması 11,4±3 yıldır. Kontrol grubunu böbrek biyopsilerinde patolojik bulgu saptanmamış olan yaş ortalaması 12,6±3 yıl olan sekiz hasta oluşturmaktadır.

Hastaların primer tanılarına göre en sık etiyolojik neden %26,1 oranında Henoch Schölein purpura (HSP) nefriti olup bunu %22,7 ile lupus nefriti ve %18,2 ile idiyoPATİK kresentik glomerülonefrit izlemektedir.

Işık mikroskopi incelemelerinde hastaların %72,7'sinde epitelyal, %28,4'ünde fibroepitelyal, %2,3'ünde ise fibröz kresent mevcuttur. Hastalar tedaviye cevaplarına göre tam cevap, kısmi cevap, cevapsız veya son dönem böbrek hastalığı olarak dört gruba ayrılmıştır. Hastaların %51,4'ü tam cevap, %17,2'si kısmi cevap, %14,2'si cevapsız, %17'si ise son dönem böbrek hastalığı olarak değerlendirilmiştir. Kresent yüzdesi 50'nin altında ve üstünde olan hastalar karşılaştırıldığında, yüzde 50'nin üstünde kresent (diffüz kresentik) saptanan 20 hastanın %40'ının son dönem böbrek

hastalığı grubunda yer aldığı görülmüştür. Yüzde 50'nin altında kresent saptanan hastalar için bu oran %4'tür. İki grup arasındaki tedaviye cevapta saptanan bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

Bütün olgularda hem glomerüler hem de tübülointerstisyel alanda immünohistokimyasal boyalar hücre sayılarına göre karşılaştırılmış ve CD163 boyanan hücrelerin sayısı daha fazla saptanmıştır ($p < 0,05$). CD163+ makrofajların tedaviye cevap üzerindeki etkisini göstermek için tam veya kısmi cevabı olan hastalar ile son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastaların preparatlarındaki CD163 boyanan hücre sayıları karşılaştırılmış, son dönem böbrek yetmezliği gelişenlerde tübülointerstisyel alandaki CD163+ hücre sayısı daha fazla tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Sonuç olarak, CD163+ makrofajların kresent oluşumunda rolü olduğunu destekleyen bulgular elde edilmiş ve bu makrofajların kresentik glomerülo nefritlerin prognozu ile de ilişkili olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: kresentik glomerülo nefrit, çocukluk çağı, immünohistokimya, CD163

Bu tez çalışması Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir. (Proje no: THD-2016-8972)

ABSTRACT

KAYKI G. Crescentic glomerulonephritis in childhood; classification of etiology and clinicopathological importance of CD163 positive macrophages, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics, Ankara, 2016.

Proliferation of parietal epithelial cells and infiltration of macrophages in Bowman space cause crescent formation. Crescentic glomerulonephritis is rapidly progressive glomerulonephritis and a rare cause of glomerulonephritis in childhood.

In this thesis, the aim is evaluating demographic data of patients who have been diagnosed with crescentic glomerulonephritis for 16 years in our hospital, classifying the etiologies, examining the microscopic findings, evaluating the relationship with pathogenesis by immunohistochemical staining with CD3, CD4, CD8, CD20, CD68, CD163 antibodies and investigating disease's severity and clinicopathologic correlation especially with expression of CD163. Eighty-eight children (40 girls and 48 boys) of 92 patients whose biopsies show crescents from 1344 total kidney biopsies that administered from 18 years old or younger patients at Pediatric Pathology Unit of Department of Pediatrics at Hacettepe University Faculty of Medicine were included the study. The mean age was 11.49 ± 3 years at the time of biopsy. Eight patients whose renal biopsies didn't show any pathologic changes were chosen as a control group. Their mean age was 12.6 ± 3 years.

The most common etiologic cause is Henoch Schonlein purpura (HSP) nephritis with 26.1%, followed by lupus nephritis with 22.7% and idiopathic crescentic glomerulonephritis with 18.2%.

On light microscopy studies, there were epithelial crescents in 72.7%, fibroepithelial crescents in 28.4% and fibrous crescents in 2.3% of patients. Patients were classified into four groups (complete responder, partial responder, non-responder and end-stage renal disease) according to outcome and evaluated 51.4% of them as complete responder, 17.2% as partial responder, 14.2% as non-reponder and 17% as end-stage kidney disease. While comparing patients with more than 50% crescents to patients with less than 50%, in 20 patients who had more than 50% crescents had 40% rate of end-stage kidney disease. Patients with less than 50% crescent had only 4% rate of

end-stage kidney disease. The difference of outcome between these groups is found to be statistically significant ($p < 0.05$).

In all cases, CD163 staining of both glomerular and tubulointerstitial area were detected significantly higher than other stainings ($p < 0.05$). Patients with complete or partial response and patients with end stage renal disease were compared for evaluating CD163+ macrophages effect on the prognosis. CD163+ cells are detected significantly higher in tubulointerstitial area in the group of patients with end stage renal disease ($p < 0.05$). In conclusion, this findings are supported the role of CD163+ macrophages in crescent formation and also it was shown that these cells are related to the prognosis.

Key Words: crescentic glomerulonephritis, childhood, immunohistochemistry, CD163

Our study was supported by Hacettepe University Scientific Researches Department.
(Project no: THD-2016-8972)

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xiii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1. Patogenez	3
2.2. Sınıflandırma	8
2.3. Epidemiyoloji	10
2.4. Klinik Özellikler	10
2.5. Histopatoloji	11
2.6. Tanı	13
2.7. Tedavi ve Prognoz	13
GEREÇ ve YÖNTEM	16
3.1. Hastalar	16
3.2. Histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemeler	17
3.3. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi	18
3.4. İmmünohistokimyasal Boyamaların Değerlendirilmesi	20
3.5. İstatiksel Analizler	20
3.6. Etik Kurul Onayı	20
BULGULAR	22
4.1. Demografik Veriler	22
4.2. Klinik Veriler	22
4.3. Laboratuvar Bulguları	27
4.4. Tedavi ve Prognoz	33
4.5. Histopatolojik Bulgular	35
4.5.1. Işık Mikroskopik Bulgular	35

4.5.2. İmmünfloresan Mikroskopik Bulgular	45
4.5.3. Elektron Mikroskopi Bulguları	46
4.6. İmmünohistokimyasal Bulgular	46
TARTIŞMA	68
SONUÇ VE ÖNERİLER	77
KAYNAKLAR	79
EKLER	85
Ek 1: Etik kurul onayı	85



SİMGELER ve KISALTMALAR

Anti-GBM	Glomerüler bazal membran antikor
ANA	Anti-nükleer antikor
ANCA	Anti-nötrofilik stoplazmik antikor
Anti-ds DNA	' <i>Anti-double stranded</i> ' DNA
DAB	3,3'-diaminobenzidine
EM	Elektron mikroskopi
ER2	' <i>Epitope retrieval solution</i> ' 2
GBM	Glomerüler bazal membran
GN	Glomerülonefrit
HSP	Henoch Schönlein purpurası
IFN	İnterferon
Ig	İmmünglobülin
IL	İnterlökin
ISN/RPS	' <i>International Society of Nephrology/Renal Pathology Society</i> '
M2	Makrofaj tip 2
MHC	Majör histokompabilite kompleks
MPGN	Membranoproliferatif glomerülonefrit
NK	' <i>Natural killer</i> ' hücreleri
RPGN	Hızlı ilerleyen glomerülonefrit (' <i>rapidly progressive glomerulonephritis</i> ')
SLE	Sistemik lupus eritematozus
Th1	T ' <i>helper</i> ' 1 hücresi

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Glomerulonefritlerde adaptif immün sistem hücre komponentleri	4
2.2. Kresentik ve membranöz glomerulonefritlerin oluşmasına neden olan immün cevap hipotezi	5
2.3. Kresentik glomerülonefritte bazal membrandaki deliklerin elektron mikroskopi fotoğrafı	6
2.4. Bir kresentik hücrede alınan kesitin mikroskopik görünümüne etkisi	13
4.1. Etiyolojilere göre hasta sayıları	28
4.2. Biyopsi sırasında ve son kontroldeki BUN değerlerinin grafiği	30
4.3. Biyopsi sırasında ve son kontroldeki kreatinin değerlerinin grafiği	30
4.4. Biyopsi sırasında ve son kontroldeki albumin değerlerinin grafiği	31
4.5. Kresentik glomerülonefritli vakaların ilk tanı anında kreatinin değerlerinin etiyolojik gruplara göre incelenmesi	31
4.6. Tanı ve ilk GFR değerleri arasındaki ilişki	32
4.7. Hastaların tedaviye cevaplarının tanılarına göre karşılaştırılması	35
4.8. Sol alttaki glomerülde epitelyal kresent	37
4.9. Fibroepitelyal kresent gösteren bir glomerül	37
4.10. Fibröz kresent gösteren bir glomerül	38
4.11. Parsiyel kresent	38
4.12. Bir glomerülde total kresent	39
4.13. Glomerülde çeşitli alanlarda çift kontür görünümü	40
4.14. Hiyalin trombüsler izlenen bir glomerül	40
4.15. Nekroz gösteren glomerüller	41
4.16. Endotel şişmesi	42
4.17. İnterstisyumda çok sayıda atrofik tübül	43
4.18. Belirgin interstisyel fibrozis	44
4.19. Damar duvarında intimal kalınlaşma	44
4.20. Lupus nefriti olan bir hastada mezangiyumda ve kapiller damar bazal membranda IgG boyanması	48
4.21. EM'de mezangiyal birikimler	49
4.22. Glomerülde CD3 ile boyanma	51

4.23. Glomerülde ve intestisyumda CD3 ile boyanma	51
4.24. Glomerülde CD4 ile boyanma	52
4.25. Tübülointerstisyel alanda CD4 ile boyanma	52
4.26. Glomerülde CD8 ile boyanan bir hücre	53
4.27. Tübülointerstisyel alanda CD8 ile boyanma	53
4.28. Glomerüller ve tübülointerstisyel alanda CD20 ile boyanma	54
4.29. Glomerülde CD68 ile pozitif boyanan çok sayıda hücre	54
4.30. Tübülointerstisyel alanda CD68 antikoru ile pozitif boyanan hücreler	55
4.31. Kontrol gurubu. CD68 antikoru ile glomerüller boyanma	55
4.32. Kontrol gurubu. CD68 antikoru ile tübülointerstisyel boyanma	56
4.33. CD163 antikoru ile iki glomerülde M2 makrofajların boyanması	56
4.34. CD163 antikoru ile tübülointerstisyel alanda M2 makrofajların boyanması	57
4.35. Kontrol gurubu. CD163 antikoru ile M2 makrofajların boyanması	57
4.36. Kontrol gurubu. CD163 antikoru ile M2 makrofajların tübülointerstisyel alanda boyanması	58
4.37. İmmünohistokimyasal olarak pozitif boyanan hücre sayıları	59
A) Glomerüller alanda boyanmalar, B) Tübülointerstisyel alandaki boyanmalar	
4.38. Etiyolojik gruplar ve boyanma paterni arasındaki benzer ilişki	61
A) Glomerüller alandaki, B) Tübülointerstisyel alandaki boyanma paternleri	
4.39. HSP nefritli bir olguda CD163 antikoru ile glomerüller alanda M2 makrofajların boyanması	61
4.40. C3 glomerülonefritli bir vakada CD163 antikoru ile tübülointerstisyel alanda M2 makrofajların boyanması	62
4.41. 'Pauci' immün glomerülonefrit'li bir hastada CD163 antikoru ile glomerüller alanda M2 makrofajların boyanması	62
4.42. 'Pauci' immün glomerülonefrit'li bir hastada CD163 antikoru ile tübülointerstisyel alanda M2 makrofajların boyanması	63
4.43. Biyopsi anındaki proteinüri ve kreatinin düzeylerinin CD163 glomerüller ve tübülointerstisyel alanları ile karşılaştıran saçılım grafiği	64
4.44. Son kontroldeki proteinüri ve kreatinin düzeylerinin CD163 glomerüller ve tübülointerstisyel alanları ile karşılaştıran saçılım grafiği	64
4.45. Kresent yüzdesi ve tedaviye cevap arasındaki ilişki	67

TABLULAR

Tablo	Sayfa
2.1. ‘ <i>International Society of Nephrology/Renal Pathology Society</i> ’ (ISN/RPS) 2003 lupus nefriti sınıflandırması	9
3.1. CD3, CD4, CD8, CD20, CD68 ve CD163 immünohistokimyasal boyamalarda kullanılan primer antikorların özellikleri	19
4.1. Hasta grubu özellikleri	22
4.2. Kontrol grubu özellikleri	26
4.3. Biyopsi anında ve son kontrolde proteinüri miktarı	29
4.4. Taniya göre proteinüri dağılımları	29
4.5. Biyopsi anında ve son takip sırasında C3 ve C4 düşüklüğü, ANA, anti dsDNA, ANCA, anti-GBM, anti-kardiyolipin IgM ve IgG, anti-fosfolipid IgM ve IgG pozitifliği saptanan hastaların yüzdesi	33
4.6. Hastaların son değerlendirmesi	35
4.7. Kresent özellikleri	36
4.8. Işık mikroskopisindeki diğer bulgular	45
4.9. İnterstisyel fibrozis oranları	46
4.10. İmmünfloresan boyanma paternleri	47
4.11. Tüm hastalardaki boyamaların ortalama hücre sayısı	50
4.12. Etiyolojik gruplara göre immünohistokimyasal boyanan hücre sayılarının ortalaması	59
4.13. CD163 tübülointerstisyel boyanma ile GFR’nin karşılaştırılması	64
4.14. Kresent %50’nin üzerinde olması ile CD163 arasındaki ilişki	65
4.15. CD163 boyanmalarının HSP ve lupus nefriti olan hastalarda fibrozis ile ilişkisi	65
4.16. CD163 ile glomerüler ve tübülointerstisyel alandaki boyanmaların hasta cevabına etkisi	66

GİRİŞ

Glomerülleri etkileyen bir hastalık nedeni ile glomerüller bazal membran zedelenmekte ve bütünlüğünü kaybetmiş olan alanlardan fibrin ve plazma proteinleri Bowman aralığına kaçmaktadır (1). Bu durum pariyetal epitel hücrelerin proliferasyonuna ve makrofajların infiltrasyonuna neden olmaktadır. Bu hücrelerin Bowman aralığını doldurması sonucunda ışık mikroskopunda hilal şeklinde görülmesine kresent adı verilmekte ve bu oluşumları içeren glomerülonefritler kresentik glomerülonefrit olarak isimlendirilmektedir. Kresentik glomerülonefritler üç gruba ayrılmaktadır:

1. Anti Glomerüler Bazal Membran (Anti-GBM) hastalığı: Anti-GBM antikoru ile ilişkilidir ve glomerüler membranda çizgisel birikim şeklinde görülmektedir.
2. İmmün kompleks ilişkili olanlar: Granüler depolanma ile giden hastalıklardır. Daha heterojen bir gruptur ve genellikle proliferatiftir.
3. ‘*Pauci*’ immün glomerülonefritler: İmmünglobulin depolanması az olan veya hiç olmayan, dolaşımda antinötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) saptanabilen renal mikroskopik vaskülitlerdir.

Kresentik glomerülonefritler çocukluk çağında nadir olarak görülmektedir (2). Poststreptokokkal glomerülonefrit, Henoch Schönlein purpurası (HSP) nefriti ve mezangiyoproliferatif glomerülonefrit en sık nedenini oluşturmaktadır. Hızlı tanı koymak, uygun tedavinin en erken dönemde başlanması açısından önemlidir. Bu tez çalışmasında hastanemizde 16 yıllık süreçte kresentik glomerülonefrit tanısı almış hastaların demografik verilerini incelemek, etiyolojileri sınıflandırmak, mikroskopik bulgularını incelemek, immünohistokimyasal yöntemle CD3, CD4, CD8, CD20, CD68, CD163 antikoru ile boyamalarını yaparak patogenez ile ilişkilerini değerlendirmek ve özellikle CD163 ekspresyonunun hastalığın şiddeti ile klinikopatolojik korelasyonunu incelemek amaçlanmıştır. Bu çalışma, kresentik glomerülonefritlerin pediatrik yaş grubunda nadir olması ve literatürde bu yaş grubundaki kresentik glomerülonefritli hastaların böbrek biyopsilerinde benzer immünohistokimyasal çalışmaların yapılmamış olması nedeniyle önem taşımaktadır.

GENEL BİLGİLER

Kresentler, glomerülleri etkileyen herhangi bir hastalık sonrasında glomerüler bazal membranda oluşan zedelenme sonucunda, hücrelerin ve plazma proteinlerinin Bowman kapsül aralığına kaçması sonucu meydana gelmektedir (2). Ağır glomerüler hasar sonucu Bowman kapsülündeki hücrelerin ekstrakapiller proliferasyonu mikroskopik olarak hilal şeklinde görünüme neden olmakta ve bu sebeple hilal anlamına gelen ‘*crescent*’ olarak isimlendirilmektedir. Ağır renal hastalık ve glomerüler kresentler arasındaki ilişki ilk defa 1914 yılında Volhard ve Fahr tarafından tanımlanmıştır (2, 3). Ellis (4) ise 1942 yılında agresif gidişli glomerülonefriti ‘hızlı ilerleyici tip 1 nefrit’ olarak isimlendirmiş ve altta yatan patolojiyi kresent görünümü ile açıklamıştır (3, 4). İlk zamanlarda en önemli nedeninin poststreptokokkal hastalık olduğu düşünülmekte iken, takip eden yıllar içinde vaskülitlerde de saptanması eşlik eden patolojinin bir nedeninin de vaskülitler olabileceğini akla getirmiştir. Sonraki 30 yıl içerisinde böbrek biyopsilerinin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerdeki gelişmelerle kresent görünümü olanların nefritlerin farklı bir formu olduğu ve prognozunun kötü olduğu görülmüş, altta yatan etiyolojik nedenler daha iyi anlaşılmıştır. 1970’li yıllarda immünfloresan boyamalarda farklılıklara göre kresentik glomerülonefritler (GN) üç gruba ayrılmıştır.

Kresentik glomerülonefrit tanısı %50 veya daha fazla glomerülde kresent görülmesi ile konmasına rağmen çocukluk çağında yapılan çalışmalarda bu oran %20-75 arasında değişmektedir (5). Kresent yüzdesi hastalığın şiddeti ile doğru orantılıdır. Klinik tablosu hızlı ilerleyici glomerülonefrit (*‘rapidly progressive glomerulonephritis’*, RPGN) ile uyumludur. O yüzden kresentik glomerülonefrit ve RPGN aynı anlamlarda kullanılabilir.

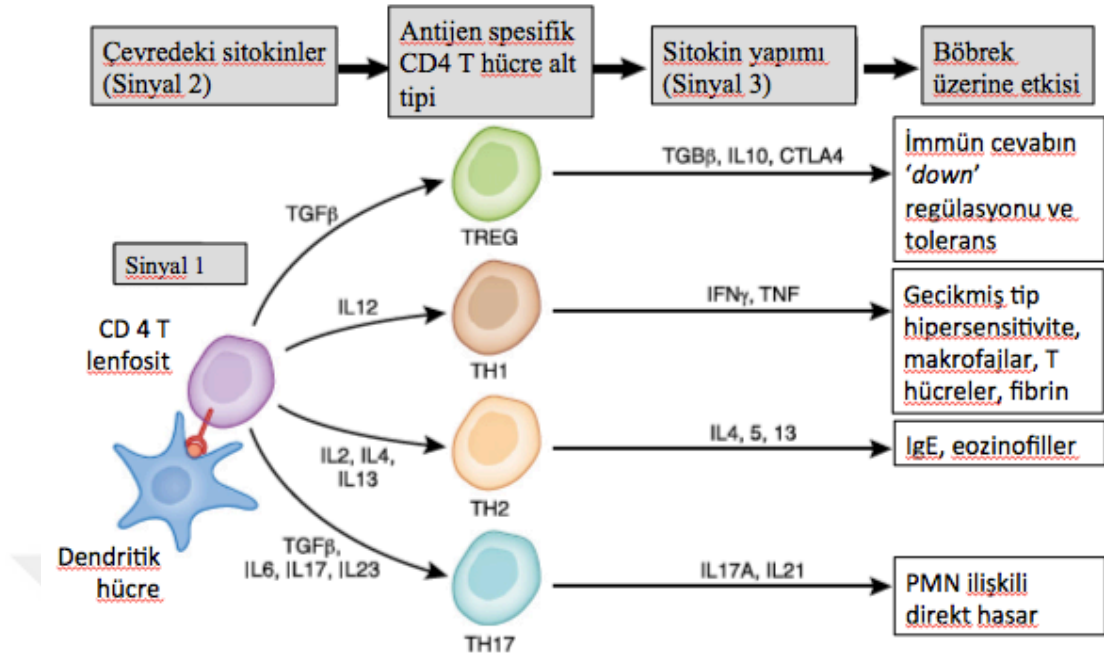
Kresentik glomerülonefritler üç alt grupta toplanmaktadır (6).

1. Anti-GBM hastalığı (Goodpasture hastalığı): Anti-GBM antikoru ile ilişkilidir ve membranda çizgisel birikim görülmektedir.
2. İmmünkompleks aracılı glomerülonefritler
3. ‘Pauci’ immün glomerülonefritler: Genellikle ANCA pozitifliği vardır. İmmün depolanma az veya hiç yoktur.

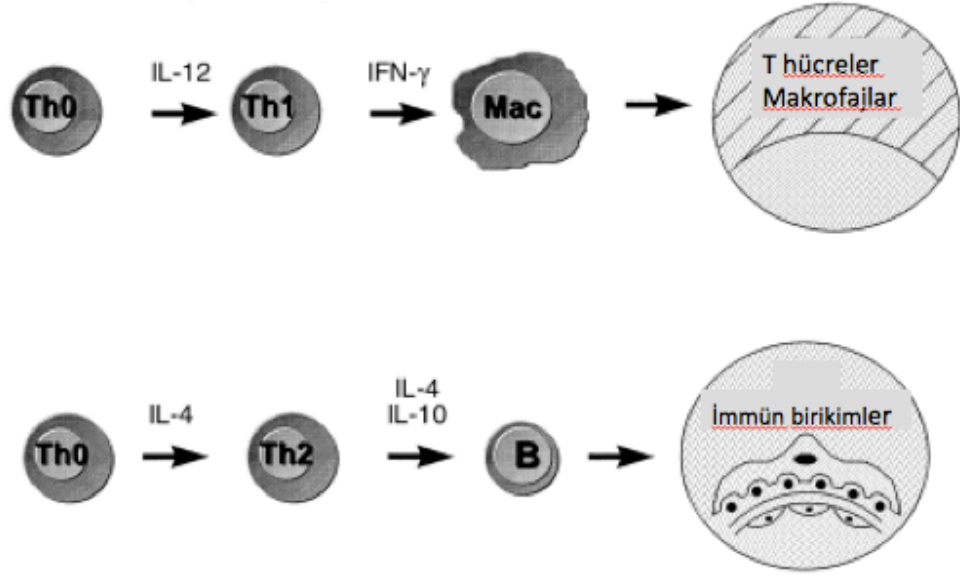
Kresantik glomerülonefritler membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN), İmmüoglobulin A (IgA) nefropatisi, HSP nefriti, poststreptokokkal glomerülonefrit, lupus nefriti, poliarteritis nodosa veya ANCA ilişkili vaskülitlere ikincil olarak gelişebilmektedir. Altta yatan bir neden bulunamadığı durumlarda ise idiyopatik kresantik glomerülonefrit olarak tanımlanmaktadır.

2.1. Patogenez

Kresent oluşumuna başlıca koagülasyon proteinleri, makrofajlar, T hücreleri, fibroblastlar, pariyetal ve visseral epitelyal hücreleri katılmaktadır (5). Kresent oluşumu ile CD4 T hücreleri de ilişkili bulunmuştur (7, 8). Bir çalışmada böbrekte MHC (Majör histokompabilite kompleksi) II ekspresyonu olmayan farelerin kresantik glomerülonefritten korunduğu saptanmıştır (7). *T helper 1* (Th1) immün yanıtın kresantik glomerülonefrit gelişimi için gerekli olduğu gösterilmiştir (2). Bu durum hem hayvan modellerinde hem de insan böbrek biyopsi örneklerinde yapılan çalışmalara dayanılarak bildirilmiştir. Kresent oluşumu için Th1 sitokinleri olan IL-12 ve interferon (IFN) gama ihtiyacı duyulmaktadır (Şekil 2.1, 2.2) (9-11). IFN gama, Th1 hücrelerden salgılanmakta, makrofaj aktivasyonunda, immüoglobulin dönüşümlerinin regülasyonunda, moleküllerin MHC tip 1 veya 2'ye tanıtımında rol oynamaktadır. IFN gama eksikliği olan farelerde yapılan deneysel çalışmalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında glomerülonefrit gelişiminin daha az şiddette olduğu, serum kreatinin düzeylerinin ve idrar protein atılımlarının daha az olduğu saptanmıştır (11). IL-12 eksikliği olan farelerde yapılan bir çalışmada ise kresent oluşumu tespit edilmemiştir (12).



Şekil 2.1. Glomerülonefritlerde adaptif immün sistem hücre komponentleri. Antijen CD4 T hücreye sunulmakta, çevredeki dominant sitokinlere göre CD4 T hücre alt tiplerine farklılaşmaktadır. IL12 ile Th1'e dönüşmekte ve IFN, TNF salgılayarak T hücre/makrofaj-aracılı geç tip hipersensitivite reaksiyonuna neden olmaktadır. (TREG: T regülatör hücre, TH1: T 'helper'1 hücresi, TH2: T 'helper'2 hücresi, TH17: T 'helper'17 hücresi, PMN: polimorfonükleer hücreler, CTLA4: sitotoksik T lenfosit ilişkili protein 4, IFN: interferon, TGF: 'transforming growth factor', TNF: tümör nekroz faktör) (Couser WG'nin (13) 'Basic and translational concepts of immune-mediated glomerular diseases' adlı makalesinden uyarlanmıştır.)



Şekil 2.2. Kresentik ve membranöz glomerulonefritlerin oluşmasına neden olan immün cevap hipotezi. Hipoteze göre Th1 baskın ise kresentik glomerulonefrit oluşmaktayken Th2 baskın ise membranöz glomerulonefrit oluşmaktadır. (Th1: T ‘helper’1 hücresi, Th2: T ‘helper’2 hücresi, Mac: makrofaj, B: B lenfosit, IFN: interferon) (Holsworth SR ve arkadaşlarının (14) ‘*Th1 and Th2 T helper cell subsets affect patterns of injury and outcomes in glomerulonephritis*’ isimli makalesinden uyarlanmıştır.)

Kresent oluşumunu başlatan olay T hücreler ve makrofajlar aracılığı ile glomerüler kapiller duvarında ve bazal membranda fiziksel bir boşluk oluşmasıdır (Şekil 2.3) (2). Kapiller duvarın bütünlüğündeki bu bozulma plazma proteinlerinin ve inflamatuvar mediyatörlerin Bowman boşluğuna geçmesine neden olmaktadır. Plazma koagülasyon faktörleri aktive olmakta ve fibrin oluşmaktadır. Aktive koagülasyon faktörleri ve proinflamatuvar sitokinler endojen glomerüler hücrelerin ve oraya gelen lökositlerin çok sayıda sitokin salgılamasına neden olmaktadır. Bunu takiben makrofaj bölgeye çağrılmakta ve epitelyal hücrelerin proliferasyonu başlamaktadır (3).



Şekil 2.3. Kresantik glomerülo nefritte bazal membrandaki defektlerin elektron mikroskopisi fotoğrafı. (Levy J ve arkadaşlarının (2) Oxford Textbook of Clinical Nephrology kitabındaki ‘*Crescentic glomerulonephritis*’ bölümünden alınmıştır.)

Makrofajlar enfeksiyon ve tümörlere karşı savunmada, yara iyileşmesinde rol almakla birlikte glomerülo nefritlerin de içinde olduğu immün aracılı hastalıklarda da hasarın oluşmasına aracılık etmektedir (15). Makrofajların inflame glomerüllerde elektron mikroskopisi ile ilk görüntülenmesi de 1972 yılında Shigamatsu tarafından fokal nekrotizan ve kresantik nefritli hastalarda olmuş, daha sonra Atkins ve arkadaşları (16) tarafından da kabul görmüş ve bütün renal parankim hasarlarında makrofaj infiltrasyonu olduğu saptanmıştır. Makrofaj infiltrasyonunun hasara neden olduğu deneysel çalışmalar ile de kanıtlanmıştır (17).

Makrofajlar M1 ve M2 olarak iki gruba ayrılmaktadır (18). M1 tipi klasik yoldan, M2 tipi ise alternatif yoldan aktive olmaktadır (19). M2 makrofajların belirteci olan CD163 sisteminde zengin çöpçü (‘*scavenger*’) reseptör ailesinin bir

üyesidir. Hemoglobin ortadan kaldırılması ve oksidatif hem toksisitesinin sınırlandırılmasında etkin rol oynamaktadır. M2 makrofajlar renal interstisyel fibrozisin onarılmasında önemli bir role sahiptir. Bazı çalışmalarda CD163 pozitif hücrelerin kresentik glomerülonefritlerde izlenen akut tübülointerstisyel hasarda önemli bir rolü olduğu düşünülmüş ve kresentik glomerülonefritlerde kresentlerin görülme sıklığı ile ekspresyonu arasında doğru orantılı bir ilişki saptanmıştır (18). Zhao ve arkadaşlarının (19) çalışmasında ‘*pauci*’ immün nekrotizan glomerülonefrit, anti-GBM glomerülonefrit ve immün kompleks aracılı glomerülonefritlerde CD68 ve CD163 pozitif makrofajların sayıları T hücreleri ve nötrofillere göre fazla bulunmuştur. IgA nefropatisi olan hastaların olduğu bir başka çalışmada ise CD163 ekspresyonu ve oksidatif stres önemli prognostik faktörler olarak bulunmuştur (20, 21). M2 makrofajların akut dönem etkileri yanında fibrotik dönemde de etkileri olduğuna dair yayınlar vardır. Örneğin, Han ve arkadaşları (22) tarafından yapılan ve sıçanlarda kresentik glomerülonefritlerde fibrotik fazda makrofajların rolünü araştıran bir çalışmada, akut dönem olan ilk 14 günde M1 makrofajları fazla sayıda olduğu, M2 makrofajların ise göreceli olarak daha az sıklıkta olduğu görülmüştür. Fibrotik progresyonun görüldüğü 14 ile 35. günler arasında ise aktive makrofajları işaret eden CD68 seviyesinde ve M1 makrofaj belirteçlerinde azalma olurken, M2 makrofaj belirteçlerinin (CD163, CD206) ekspresyonunda artış saptanmıştır (22).

Makrofajların dışında proliferen olan pariyetal ve visseral epitel hücreler kresentin hücresel komponentini oluşturmaktadır. Koagülasyon faktörleri, proliferen hücreler, makrofajlar, pariyetal epitelyal hücreler ve interstisyel fibroblastlar kresenti meydana getirmektedir. İnflamasyon süresi uzadıkça fibroselüler ve fibröz kresentler oluşmaktadır. Kresent oluşumundan bir hafta sonra kresentteki selüler elementler apoptosis ile kaybolmakta ve epitelyal hücreler uyarılarak kollajen sentezi başlamaktadır (3). Fibroblast ‘*growth factor*’ ve ‘*transforming growth factor*’ (TGF- β) fibroblast proliferasyonunu ve tip 1 kollajen salgılanmasına neden olmaktadır. Bu durum selüler kresentlerin fibroselüler ve fibröz kresentlere dönüşmesine yol açmaktadır. Bu dönüşüm günler içinde olmakta ve immünsupresif tedaviye cevap giderek azalmaktadır.

2.2. Sınıflandırma

Anti-GBM hastalığı

Dolaşımda anti-GBM antikorlarının saptanması ve böbrek biyopsisinde immünfloresan veya immünohistokimyasal olarak antikorun glomerüler bazal membranda çizgisel olarak birikimi ile tanı konmaktadır. Çocukluk çağı için nadir bir durumdur ve olguların %5-10'undan az bir kısmı bu gruba dahildir (5).

İmmün kompleks aracılı kresentik glomerülonefrit

Heterojen bir grup olup enfeksiyonlar, sistemik hastalıklar veya primer glomerülonefritler bu duruma neden olabilmektedir. İmmünohistokimyasal ve immünfloresan yöntemler immünglobulin ve komplemanların kapiller duvarında veya mezangiyumda granüler depolanmalar yaptığını göstermektedir (5).

Postenfeksiyöz glomerülonefritler bir enfeksiyöz etkenden kaynaklanan glomerülonefritlerdir. Poststreptokokkal glomerülonefritler bunlar içinde en iyi tanımlananıdır. Poststreptokokkal glomerülonefrit nadir olarak kresentik glomerülonefrite neden olmaktadır. Ancak çocukluk çağında çok sık saptanması nedeni ile kresentik glomerülonefritin önemli bir nedenidir (6). Biyopsi bütün hastalarda gerekli değildir. Endikasyonu olduğu durumlarda immünfloresan veya elektron mikroskopisinde glomerüllerdeki immün-kompleksleri göstermek tanıda önemlidir. Işık mikroskopisinde glomerülde endokapiller proliferasyon, endotel hücrelerde şişme ve nötrofil, lökosit infiltrasyonu saptanmaktadır. Ağır inflamatuvar hasara bağlı glomerüler bazal membran rüptürü sonucu kresent formasyonu oluşabilmektedir. İmmünfloresan çalışmalarda hastalığın ilk 2-3 haftasında glomerüler kapiller duvarda yaygın, irregüler, granüler IgG, IgM ve C3 depolanmaları olmaktadır. C3 depolanmaları immünglobülinlerden daha sonra kayboldukları için hastalığın geç aşamalarındaki biyopsilerde sadece C3 dominantlığı olabilir. İmmün birikimlerin boyanma paterni immünfloresanda yıldızlı gökyüzü ('*starry sky*') olarak isimlendirilmektedir (23).

Lupus nefritinde tanı yöntemi olarak altın standart böbrek biyopsisi ile renal histopatolojinin değerlendirilmesidir. '*International Society of Nephrology/Renal Pathology Society*' (ISN/RPS) lupus nefriti sınıflandırması ışık mikroskopi,

immünfloresan ve elektron mikroskopi bulgularına dayanmaktadır (24). Tablo 2.1’de lupus nefriti sınıflandırılması gösterilmiştir.

Tablo 2.1. ‘*International Society of Nephrology/Renal Pathology Society*’ (ISN/RPS) 2003 lupus nefriti sınıflandırması (25)

Klas I Minimal mezangiyal lupus nefriti	Işık mikroskopisinde normal glomerüller mevcuttur, ancak immünfloresanda immün depolanma vardır.
Klas II Mezangiyal proliferatif lupus nefriti	Işık mikroskopisinde mezangiyal hiperselülerite veya mezangiyal matriks artışı ile immünfloresanda mezangiyal birikimler mevcuttur. IF veya EM’de birkaç subepitelyal veya subendotelyal depolanma görülebilmektedir.
Klas III Fokal lupus nefriti	Bütün glomerüllerin %50’den azını içeren aktif veya inaktif fokal, segmental veya global endokapiller veya ekstrakapiller glomerülonefritlerdir. Fokal subendotelyal immün birikimler mevcuttur.
Klas IV Diffüz lupus nefriti	Bütün glomerüllerin %50’den fazlasını içeren aktif veya inaktif diffüz, segmental veya global endokapiller veya ekstrakapiller glomerülonefritlerdir. Diffüz subendotelyal immün birikimler, diffüz ‘ <i>wire loop</i> ’lar mevcuttur. Glomerüllerin %50’den fazlası segmental lezyonlara sahipse diffüz segmental (IV-S) lupus nefriti, %50’den fazlası global ise diffüz global (IV-G) lupus nefriti olarak ikiye ayrılmaktadır. Glomerüler lezyon, glomerülün yarısından azını içeriyorsa segmental olarak isimlendirilmektedir.
Klas V Membranöz lupus nefriti	Işık mikroskopisinde, IF veya EM’de global veya segmental subepitelyal immün birikimler veya onların morfolojik şekilleri mevcuttur. Klas V lupus nefriti, klas III veya IV ile birlikte olabilmektedir. Klas V lupus nefriti ilerlemiş skleroz gösterebilmektedir.
Klas VI Sklerozan lupus nefriti	Glomerüllerin 90%’den fazlasında skleroz mevcuttur.

HSP çocukluk çağında en sık görülen küçük damar vaskülitidir. Purpurik döküntü ve genelde ona eşlik eden artrit ve karın ağrısı ile karakterizedir. Bu hastaların yarısında renal tutulum vardır. Renal tutulum asemptomatik mikroskopik hematuriden progresif glomerülonefrite kadar çeşitli derecelerde olabilmektedir. Biyopside immünfloresan mikroskopta glomerüler IgA depolanması saptanmaktadır. Işık mikroskopisinde hafif proliferasyondan nekrotik kresentik değişikliklere kadar farklı lezyonlar görülebilmektedir (25).

IgA nefropatisi ışık mikroskopisinde fokal ve segmental mezangiyal proliferasyon ve glomerüllerde mezangiyal matriks artışı olan ve mezangiyumda dominant IgA saptanması ile tanı konmuştur. Çocukluk çağının en sık kronik glomerüler hastalığıdır. Sistemik bir hastalık olmadan IgA'nın dominant olduğu mezangiyal glomerüler depolanma ile karakterizedir. Tanı biyopsi ile konmaktadır. Mezangiyal proliferasyon endotelial kresent ve skleroz ile de birlikte olabilmektedir. Mezangiyumdaki IgA depolanmalarına C3 kompleman da sıklıkla eşlik etmektedir (27).

Membranoproliferatif glomerülonefrite (MPGN) ışık mikroskopisinde diffüz mezangiyal genişleme, endokapiller proliferasyon, mezangiyal hücre ve matriks artışı vardır. Glomerüler kapiller duvar kalınlaşması ve yaygın çift kontür görünümü mevcuttur. Kresent saptanabilmektedir.

'Pauci' immün glomerülonefrit

Mikroskopik polianjitis, granümatöz polianjitis gibi ANCA ilişkili vaskülitler, immünfloresan mikroskopide az miktarda immün depolanma yaparak veya hiç yapmayarak nekrotizan kresentik glomerülonefrite neden olabilmektedir. Çoğu hastada dolaşımda ANCA mevcuttur. Hastaların %10-20'sinde ise ANCA saptanmamaktadır (2).

2.3. Epidemiyoloji

Kresentik glomerülonefritler çocukluk yaş grubunda oldukça nadirdir. Bu yaş grubundaki böbrek biyopsilerinin yaklaşık %5 kadarını oluşturmaktadır. Çocukluk

çağındaki en sık neden immün-kompleks aracılı olan gruptur ve olguların %75-80'nini oluşturmaktadır. '*Pauci*' immün kresentik glomerülonefritler ise erişkindeki kadar yaygın olmayıp olguların %15-20'sini oluşturmaktadır (5). Erişkinlerde etiyolojik özellikler çocuklardan farklıdır. Çin'den yayınlanan 528 olguluk bir seride en sık sebep %34,3 ile lupus nefriti olarak bulunmuştur (28). Suudi Arabistan'da da 72 hastalık seride %49 ile lupus nefriti ilk sıradayken Amerika, Hindistan, Japonya ve İspanya'da sırasıyla 632, 46, 1772 ve 860 hastalık serilerde %60, %72, %64 ve %67,2 ile ilk sırayı '*pauci*' immün glomerülonefritler almaktadır (3, 28-32). Sadece çocukluk yaş grubunun dahil edildiği Hindistan'dan yayınlanan bir seride en sık görülen etiyolojik grup postenfeksiyöz glomerülonefritler olmaktadır (33). Türkiye'den yapılan çalışmalarda ise çocukluk çağında etiyolojik nedenler içinde postenfeksiyöz glomerülonefrit veya HSP nefritinin ilk sırayı oluşturduğu yayınlar mevcuttur (34, 35).

2.4. Klinik Özellikler

Kresentik glomerülonefritlerin kliniği genellikle hızlı ilerleyici glomerülonefrit şeklindedir. Başlangıç bulgusu akut nefritik sendromdur. Makroskopik hematüri (%60-90), oligüri (%60-100), hipertansiyon (%60-80) ve ödem (%60-90) gibi bulgulara neden olmaktadır (2). Daha ağır vakalarda hipertansif krizle, pulmoner ödem ve kalp yetmezliği bulguları ile de karşımıza çıkabilmektedir.

Sistemik yakınmalar etiyolojiye bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Üst solunum yolu (öksürük, sinüzit), deri (vaskülitik döküntüler), kas iskelet sistemi (eklem ağrıları, şişlik) ve/veya sinir sistemi (nöbet) bulguları '*pauci*' immün kresentik glomerülonefritlere eşlik edebilmektedir. Granülomatöz anjiitli hastaların %60-75'inde kresent bulunmakta ve % 80'inde pulmoner tutulum vardır. Anti-GBM hastalığı olanlarda hemoptizi veya daha az sıklıkla pulmoner hemorajiler eşlik edebilmektedir.

Hastalığın şiddeti, laboratuvar ve histolojik özellikleri altta yatan nedene bağlı olarak değişiklik göstermektedir. En ağır formu anti-GBM hastalığında görülmekte, '*pauci*' immün kresentik glomerülonefritler onu takip etmekte en son sırada ise immün kompleks aracılı kresentik glomerülonefritler gelmektedir.

Makroskopik veya mikroskopik hematüri bütün hastalarda mevcuttur. Çoğu hastada değişik derecelerde proteinüri de eşlik etmektedir. Renal yetmezlik genelde tanı anında mevcuttur.

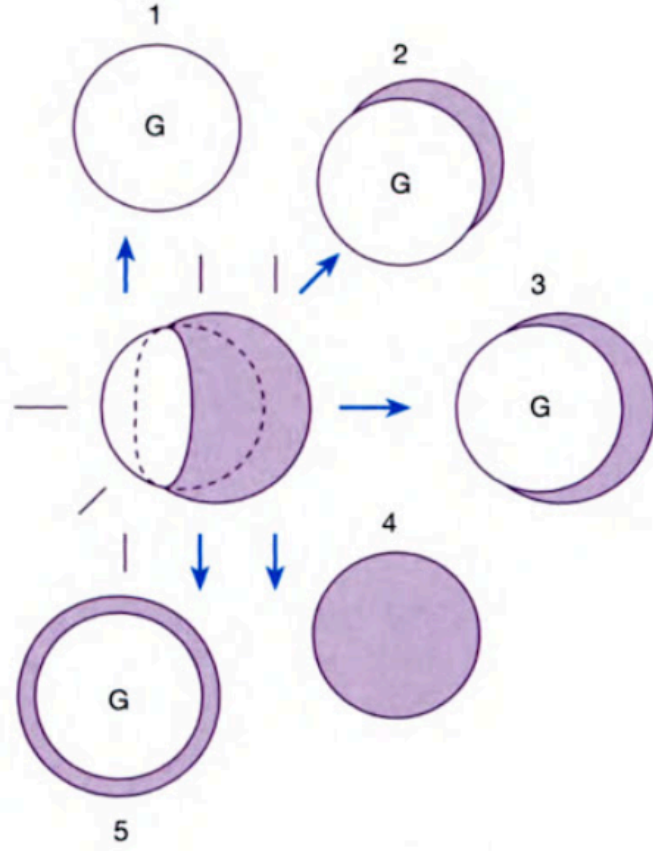
Hastalığın nedenine yönelik araştırmalarda serolojik incelemelerin katkısı önemlidir. Örneğin, kompleman düşüklüğü poststreptokokkal glomerülo nefrit, lupus nefriti ve MPGN'de görülmekte ve hastalığın şiddeti ile ters ilişki göstermektedir. Anti-streptolizin O ve anti-deoksiribonükleaz B son üç ay içinde geçirilmiş streptokokkal enfeksiyonunu işaret etmektedir. SLE hastalarında antinükleer (ANA) ve 'anti-double stranded' DNA (anti-ds DNA) antikorları pozitif olarak saptanmaktadır. Artmış ANCA seviyeleri altta yatan vaskülitini işaret edebilir ve 'pauci' immün kresentik glomerülo nefrite eşlik etmektedir. Granümatöz anjiitis proteinaz-3 (PR3) ANCA ile ilişkilidir ve indirekt immünfloresanda sitoplazmik boyanma paterni (c-ANCA) %85 olguda görülmektedir. Böbreğe sınırlı vaskülitler ve ilaç ilişkili 'pauci' immün glomerülo nefritler ise daha çok miyeloperoksidaz (MPO) ANCA ile ilişkilidir ve immünfloresanda perinükleer boyanma (p-ANCA) göstermektedir. Tanıdan farklı olarak ANCA titresi sistemik vaskülitin aktivitesini de göstermektedir. ANCA titreleri düşük olanlarda relaps riski de azdır. Anti-GBM IgG antikorları ise anti-GBM nefriti veya Goodpasture sendromunda yüksek titrelerde görülmektedir (2).

2.5. Histopatoloji

Işık Mikroskopisi

Glomerüler kresent iki veya daha fazla pariyetal hücre katmanının Bowman aralığında kısmi olarak veya tamamını kaplayacak şekilde birikmesi ile oluşmaktadır. Kresentin şekli, altta yatan hastalığa veya alınan kesit düzlemine bağlı olarak parsiyel veya total olarak görülebilmektedir (Şekil 2.4).

Kresent tamamen selüler, fibroselüler veya fibröz olabilmektedir. Selüler kresentler, makrofaj ve nötrofillerin infiltrasyonuna ek olarak epitelyal hücrelerin proliferasyonu ile karakterizedir. Fibroselüler kresentlerde, hem kollajen fibriller, membran proteinleri hem de hücreler bulunmaktadır. Fibröz kresentlerde ise hücreler yerini kollajen ile değiştirmiştir.



Şekil 2.4. Bir kresentik hücreden alınan kesitin mikroskopik görünümüne etkisi. (Levy J ve arkadaşlarının (2) Oxford Textbook of Clinical Nephrology kitabındaki ‘Crescentic glomerulonephritis’ bölümünden alınmıştır.)

İmmü floresan Mikroskopisi

Bu inceleme, kresentik glomerulonefritin altta yatan nedenini belirlemek için kullanılan önemli yöntemlerden biridir. İmmün depolanmaların özelliğine, konumuna bakılarak nedensel ayırım yapılması mümkün olmaktadır. Mezangiyal IgA depolanmaları, IgA nefropatisi ve HSP nefriti; granüler ve subepitelyal IgG ve C3 depolanması, postenfeksiyöz glomerulonefriti; mezangial, subendotelyal ve intramembranöz IgG ve C3 depolanmaları, membranoproliferatif glomerulonefriti; kapiller duvar ve mezangiyumda IgG, IgA, IgM, C3, C4 ve C1q (*‘full-house’*) depolanması ise lupus nefritini göstermektedir. *‘Pauci’* immün glomerulonefritlerde immün depolanma az olmakta ya da hiç olmamaktadır. Anti-GBM hastalığı ise glomerüler bazal membranda IgG ve C3’ün çizgisel depolanması ile karakterizedir.

Elektron mikroskopisi

Kresentik glomerülonefritlerde Bowman kapsül ve glomerüler bazal membran yırtıkları, mezangiyolizis alanları, kapiller lümenlerde fibrin, monositler ve trombositlerde oluşan fibrin tıkaçları görülebilmektedir. Aynı zamanda, deposit yerleri hakkında immünfloresan mikroskopi bulgularını da desteklemektedir.

2.6. Tanı

Kresentik glomerülonefrit tanısını tam ve hızlı koymak tedaviyi belirlemek ve geri dönüşümsüz bulguları önlemek açısından oldukça önemlidir. RPGN tanısı alan bütün hastalardan böbrek biyopsisi alınmalıdır (6). Böbrek biyopsisi hem altta yatan nedenin öğrenilmesini sağlamakta hem de hastalığın aktivitesi hakkında bilgi vermekte ve tedavi seçiminde yardımcı olmaktadır (1). Etiyolojik değerlendirme yapılırken renal histolojik incelemelerin yanı sıra klinik ve serolojik bulgular da yol göstericidir.

2.7. Tedavi ve Prognoz

Kresentik glomerülonefritlere yönelik tedavi ikiye ayrılmaktadır. İlki remisyon indüksiyonu sağlamak, yani inflamasyonu kontrol altına almak; ikincisi ise idame tedavi, yani renal hasar ve relapsları önlemeye yönelik olan tedavidir (2, 6). Çocuklara yönelik öneriler, erişkin vaka serilerine göre oluşturulmuştur. Hastalığa özgü tedavinin yanında sıvı elektrolit dengesi, enfeksiyon ve hipertansiyonun önlenmesi ve besin desteğinin uygun olarak sağlanması gibi destekleyici tedaviler de önemlidir (2).

İndüksiyon

Tedavi, yüksek doz kortikosteroid ile başlamaktadır. İntravenöz metilprednizolon 15-30 mg/kg doz olacak şekilde 3-6 gün, takip eden 4 hafta boyunca yüksek doz oral prednizolon 1,5-2 mg/kg dozunda kullanılabilir.

Siklofosfamid bir diğerk önemli ajandır ve 500-750 mg/m² dozda intravenöz olarak her üç ya da dört haftada bir, altı kez kullanılabilir.

Plazmaferez

Plazmaferez kresentik glomerülofritlerin tedavisinde kullanılabilir. Mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte patogeneizde rol alan antikoları, koagülasyon faktörlerini ve sitokinleri uzaklaştırarak etki gösterdiği düşünülür. 'American Society for Apheresis' ANCA ilişkili RPGN'de diyaliz bağımlı ise veya anti-GBM hastalığında diyaliz bağımlı değilse plazmaferezi güçlü olarak önermektedir (36). Diğerk taraftan kresentik IgA nefropati ve HSP nefritinde etkisi gösterilememiştir. Lupus nefritinde ise plazmaferezin etkisi yoktur (36).

İdame

Altta yatan hastalığa göre idamenin gerekliliği değışiklik göstermektedir. ANCA ilişkili hastalıklarda tekrarlama riski nedeniyle uzun dönem idame immünsüpresyon tedavisine gereksinim duyulmaktadır (6). Erişkinlerde siklofosfamid tedavisi sonrası idame döneminde azatiopirin tedavisine geçilmesini öneren çalışmalar mevcuttur (37). HSP nefriti olan çocuk hastalarda yapılmış olan bir çalışmada ise üçlü tedavinin etkisli olduğu bildirilmiştir (38). Üçlü tedavi; intravenöz yüksek doz metilprednizolon (3 gün) sonrasında oral siklofosfamid (2 ay), oral dipiridamol (6 ay) ve oral prednizolon (3 ay) tedavisini içermektedir.

Destek tedavisi

İmmünsüpresyon tedavisi enfeksiyon riskinin artmasına neden olmaktadır. *Pneumocystis carinii* ve *Candida*'ya yönelik profilaktik tedavi verilmesi gerekebilir. Tüberküloz taraması önemlidir. Uzun dönem steroid tedavisi alan hastalarda kalsiyum desteğı gerekebilir. Siklofosfamid kullanılacak ise infertiliteye neden olabileceğı yönünde hasta ve yakınları bilgilendirilmelidir. İntrevenöz siklofosfamid uygulaması sırasında da üreteryal hasarı önlemek için mesna verilmelidir.

Tedavi sonrasında sonuçlar yüz güldürücü değildir. Altta yatan nedene bağı olarak hastalığın başlangıcından haftalar, aylar sonra böbrek yetmezliğı

gelişebilmektedir. Diğer taraftan poststreptokokkal glomerülonefrit sonrası oluşmuşsa klinik tablo kendiliğinden de gerileyebilmektedir. Biyopside daha çok fibröz kresent saptanması geri dönüşümsüz hasar olduğunu göstermekte ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Son yıllarda, akut dönemde uygun immünsüpresif tedaviye başlanması daha iyi sonuçlar alınmasını sağlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Patoloji ünitesinde 01.01.2000-31.12.2015 tarihleri arasında incelenmiş 18 yaş altındaki hastalara ait olan 1344 böbrek biyopsisi arasında biyopside kresent saptanmış olan hastalar alınmıştır. Bu kriterlere uyan 92 hastadan biyopsi preparatları ve blokları arşivde olmayan dört hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmadaki 88 hastanın hasta dosyaları ve hastane bilgisayarlarındaki kayıtları incelenerek yaş, cinsiyet, takip süresi, kan basıncı değerleri, ilk bulguların başlangıcından sonra biyopsi yapılana kadar geçen süre, biyopsi anında ve son kontrollerinde ölçülen proteinüri, hematüri, BUN, kreatinin, albümin, ürik asit, glomerüler filtrasyon hızı, kompleman 3 ve 4, ANA, anti ds-DNA, ANCA, anti-GBM düzeyleri, tedavide kullanılan ilaçlar içeren veriler toplanmıştır.

Hipertansiyon (hastalığın tanı anı veya takibi sırasında kayıtları tutulmuş ise) kan basıncının yaş gruplarına göre persentil eğrilerinden yararlanılarak 95 persentilin üzerinde saptanması durumunda var kabul edilmiştir.

Proteinüri spot idrarda bakılan sonuçlara göre değerlendirilmiş ve 0 ile 4+ arasında derecelendirilmiştir (eser 10-20 mg/dl, 1+ 30 mg/dl, 2+ 100 mg/dl, 3+ 300 mg/dl, 4+ 1000- 2000 mg/dl). İdrarın her mikrolitresinde 5 veya daha fazla eritrositin bulunması hematüri olarak değerlendirilmiştir (39). Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFR) serum kreatinin seviyeleri ve hastaların boylarına göre kreatinin baz alınarak '*bedside Schwartz*' formülü (2009) ile hesaplanmıştır.

Kontrol grubuna böbrek biyopsilerinde patolojik bulgu saptanmayan, yaş ortalaması 12,6±3 yıl olan, dördü kız dördü erkek, toplam sekiz hasta alınmıştır.

Hastaların takip sonrası klinik durumları tedaviye yanıtlarına göre dört grupta incelenmiştir. Bu gruplar;

Tam cevap: fizik muayenesi, idrar tetkiki ve GFR düzeyleri normal olanlar,

Kısmi cevap: mikroskobik hematüri veya 40 mg/m²/saat altında proteinüri olan hastalar, (Hastaların son kontrolleri sırasında toplanmış olan 24 saatlik idrar tetkik sonuçlarına göre hesaplanmıştır.)

Cevapsız: 40 mg/m²/saat ve üzeri proteinüri mevcut olan veya GFR 60 ml/dk/1.73m² altında ama 15 ml/dk/1.73m²'nin üzerinde olanlar,

Son dönem böbrek hastalığı: devamlı diyalize giren, transplantasyon yapılmış, ölmüş veya GFR 15 ml/dk/1.73m²'nin altındakilerdir.

3.2. Histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemeler

Çalışma grubuna dahil olan hastaların patoloji raporları ve preparatları tekrar incelenmiştir. Işık mikroskopu ile preparatlar kresent tipi, yüzdesi, parsiyel veya total oluşu, endokapiller proliferasyon, GBM'de incelmeye ya da kalınlaşma, çift kontür görünümü, hiyalin trombus, kollaps varlığı, Bowman kapsülünde yırtılma, kalınlaşma veya yapışıklık, mezangiyumda matriks artışı, hücresel proliferasyon, mezangiyolizis, nekroz, skleroz, endotel şişmesi, tübüler atrofi, hiyalen damlacık, bazal membran değişiklikleri, silendir, debri ya da nekroz, lökosit, eritrosit, tübülit olması, intertisyumda fibrozis varlığı ve yüzdesi, ödem, iltihabi hücre infiltrasyonu ve bu hücrelerin tipi, vasküler yapılarda skleroz, fibrinoid nekroz, intimal kalınlaşma ve vaskülit bulguları açısından tekrar değerlendirilmiştir.

Floresan mikroskopunda C1q, C4, C3, IgG, IgA, IgM, kappa, lambda ve fibrinojen boyanmaları ile elektron mikroskopunda saptanan deposit yeri, podosit ayaksı çıkıntıları, bazal membran değişiklikleri bilgileri hastaların patoloji raporlarından ve çekilmiş fotoğraflardan öğrenilmiştir.

Hastalar etiyolojilerine göre başlıca HSP nefriti, lupus nefriti, idiyopatik kresentik glomerülonefrit, postenfeksiyöz glomerülonefrit, IgA nefropatisi, MPGN, 'pauci' immün nefrit olacak şekilde gruplara ayrılmıştır.

Çalışmamızda lupus nefritinde sınıflandırma '*International Society of Nephrology/Renal Pathology Society*' (ISN/RPS) önerilerine göre yapılmıştır.

Sınıflandırma Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

Postenfeksiyöz glomerülonefritlerde ışık mikroskopisinde glomerülde endokapiller proliferasyon, endotel hücrelerde şişme ve nötrofil, lökosit infiltrasyonu saptanmaktadır (23). Bu çalışmaya kresent saptanmış olanlar dahil edilmiştir.

IgA nefropatisi saptanan hastaların biyopsileri 2009 yılından sonra Oxford sınıflandırmasına göre değerlendirilmiştir. Bu sınıflandırmada mezangiyal hiperselülerite, endokapiller hiperselülerite, segmental glomeruloskleroz ve tübüler atrofi/intertisyel fibrozise göre MEST skoru oluşturulmaktadır (40).

HSP nefritinde renal histopatoloji IgA nefropatisine benzemektedir. Sınıflandırma ‘*International Study of Kidney Disease in Children*’ (ISKDC) tarafından geliştirilmiştir. Bu sınıflandırmaya göre evre I minimal mezangiyal anormallikler, evre II sadece mezangiyal proliferasyon, evre III minimal glomerüler anormallikler veya %50’den az kresent veya segmenter skleroz içeren mezangiyal proliferasyon, evre IV evre III’teki bulgular ile kresentlerin veya segmental lezyonların %50 ile 75 arasında olması, evre V evre III’teki bulgular ile kresentlerin veya segmental lezyonların %75’ten fazla olması, evre VI ise membranoproliferatif benzeri lezyonların olmasıdır (40).

Membranoproliferatif glomerülonefritte (MPGN), ışık mikroskopisinde diffüz mezangiyal genişleme, endokapiller proliferasyon, mezangiyal hücre ve matriks artışı vardır. Glomerüler kapiller duvar kalınlaşması ve yaygın çift kontür görünümü mevcuttur. Kresent saptanabilmektedir.

‘*Pauci*’ immün glomerülonefritler ise immünfloresanda boyanma saptanmayan ve laboratuvar tetkiklerinde ANCA pozitifliği olan hasta grubunu içermektedir.

Böbrek biyopsilerinde kresent saptanan ama spesifik bir hastalığa ilişkin bulgu olmayan kresentik glomerülonefritler idiyopatik olarak sınıflandırılmıştır.

3.3. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubuna dahil vakalar saptandıktan sonra 8 hastanın ve 8 kontrolün Çocuk Patoloji ünitesi arşivinden parafin blokları bulunmuştur. Her parafin bloktan Shandon Finesse ME (Thermo Scientific) marka

mikrotom ve Feather A35 mikroton bıçağı (Japonya) kullanılarak Histobond + (Mariefeld, Almanya) ve Objektträger (Isotherm, Almanya) adhesiv polilizin lam üzerine, her lamda iki kesit bulunacak şekilde 3 mikrometre kalınlığında 10'ar kesit alınmıştır. Kesitler bir gece oda sıcaklığında kurutulduktan sonra boyanana kadar saklanmıştır. Parafin blokları dokularından alınan örnekler kullanıma hazır CD3, CD4, CD8, CD20, CD68, CD163 antikorları ile Leica Bond-Max (İngiltere) cihazında boyanmıştır. CD3 için ER2 (Bond™ Epitope Retrieval Solution 2, katalog no: AR9640, Leica Biosystems, Newcastle, İngiltere) ile 10 dakika, CD4 için ER2 ile 20 dakika, CD8 için ER2 ile 20 dakika, CD20 için ER2 ile 10 dakika, CD68 için ER2 ile 20 dakika ön işlem uygulanmıştır. CD163 için ön işlemde 10 dakika ER2 içerisinde 1:200 dilüsyonda çalışılmıştır. İmmünohistokimya boyama protokolü dahilinde 25 dakika inkübasyon süresinden sonra, peroksid blokajında 13 dakika, 'postprimary'de 9 dakika, polimerde 9 dakika, DAB (3,3'-diaminobenzidine) maddesinde 7 dakika, hematoksilende 3 dakika bekletilmiştir.

Tablo 3.1. CD3, CD4, CD8, CD20, CD68 ve CD163 immünohistokimyasal boyamalarda kullanılan primer antikorların özellikleri

Antikorun adı	Katalog numarası	Üretici firma	Antikorun tipi	Pozitif kontrol dokusu
Bond™ Ready-To-Use Primary Antibody CD 3(LN10)	PA0553	Leica Biosystems, Newcastle, İngiltere	Fare monoklonal IgG1	Normal tonsil
Bond™ Ready-To-Use Primary Antibody CD 4(4B12)	PA0368	Leica Biosystems, Newcastle, İngiltere	Fare monoklonal IgG1	Normal tonsil
Bond™ Ready-To-Use Primary Antibody CD 8(4B11)	PA0183	Leica Biosystems, Newcastle, İngiltere	Fare monoklonal IgG2b	Normal tonsil
Bond™ Ready-	PA0906	Leica Biosystems,	Fare	Normal

To-Use Primary Antibody CD 20(MJ1)		Newcastle, İngiltere	monoklonal IgG1	tonsil
Bond™ Ready-To-Use Primary Antibody CD 68 (514H12)	PA0273	Leica Biosystems, Newcastle, İngiltere	Fare monoklonal IgG2a	Normal tonsil
Novocastra™ Liquid Mouse Monoclonal Antibody CD 163	NCL-L-CD163	Leica Biosystems, Newcastle, İngiltere	Fare monoklonal IgG1	Normal tonsil

3.4. İmmünohistokimyasal Boyamaların Değerlendirilmesi

İmmünohistokimyasal boyama yapılan preparatlar Olympus BX51 marka ışık mikroskopu kullanılarak incelenmiştir. CD3, CD4, CD8, CD20, CD68 ve CD163 pozitif hücreler, hem glomerüler hem de tübülointerstisyel her büyük büyütme alanında (*'high power field'*, hpf x40) pozitif olan hücre sayısı ile gösterilmiştir. On alan analiz edilmiş ve sonuçlar ortalama ile belirlenmiştir. Histopatolojik değerlendirme aynı araştırmacılar tarafından yapılmıştır.

3.5. İstatistiksel Analiz

Araştırma verisi “Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklenmiş ve değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler frekans dağılımı ve yüzde olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenlere ilişkin sıklık (frekans) dağılımları ve yüzdeler, niceliksel değişkenler için ise ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum gibi temel tanımlayıcı istatistikler olarak verilmiştir. Tekrarlı ölçümlerinin zamana göre değişimlerinin analiz edilmesi için söz konusu ölçümlere tekrarlı ölçümlerde varyans analizi (Repeated Measures ANOVA) uygulanmış,

analiz sonucunda söz konusu tekrarlı ölçümlerin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğunda ($p < 0,05$) hangi ölçümün farklı olduğunun belirlenebilmesi için ikili karşılaştırma (Post Hoc Test) testlerinden LSD Testi uygulanmıştır.

Parametrik olmayan Mann-Whitney U Testi; parametrik bir test olan bağımsız gruplarda t testi ('Independent Samples t test'), Ki-Kare analizi, Tamhane's T testi kullanılmış, korelasyon analizi uygulandığında değişkenler arasındaki Spearman korelasyon katsayısı, analiz sonucu olarak verilmiş ve korelasyon analizi ile elde edilen sayısal sonuçların, görsel sunumu için ise söz konusu değişkenlerin saçılım grafikleri (scatter plot) verilmiştir.

3.6. Etik Kurul Onayı

Çalışma için etik kurul onayı Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik kurulu tarafından 2.12.2015 tarih ve GO 15/755-29 karar numarasıyla verilmiştir. (Ek-1)

Bu tez çalışması Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir. (Proje no: THD-2016-8972)

BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya son 16 yılda böbrek biyopsisinde kresent saptanan 88 hasta (Tablo 4.1) ve böbrek biyopsisinde ışık mikroskopik patolojik bulgu saptanmayan 8 kontrol grubu hastası (Tablo 4.2) dahil edilmiştir. Hasta grubunun 40'ı kız (% 45,5), 48'i erkektir (% 54,5). Biyopsi sırasındaki hastaların yaş ortalaması 11,49±3 (en düşük 2, en yüksek 18 yaş) yıldır. Kontrol grubunun ise dördü kız, dördü erkektir ve yaş ortalaması 12,6±3 yıldır.

4.2. Klinik Veriler

İlk şikayetlerden sonra biyopsi yapılana kadar geçen süre ortalama 285 gündür (standart deviasyon 522). Kan basıncı değerleri bilinen 79 hastanın 40'ında (%56,6) hipertansiyon mevcuttur.

Tablo 4.1. Hasta grubu özellikleri. (Tedaviye cevap 0: bilgi yok, 1: tam cevap, 2: kısmi cevap, 3: cevapsız, 4: son dönem böbrek yetmezliği)

Hasta sırası	Biyopsi yılı	Biyopsi yaşı	Cinsiyet	Biyopsi tanısı	Takip süresi (yıl)	Tedaviye cevap
1	2015	14	K	IgA nefropatisi	1	2
2	2015	11	K	Kresentik glomerülonefrit	1,5	1
3	2015	8	K	C3 glomerülonefriti	0,25	4
4	2015	17	E	HSP nefriti	1	1
5	2015	16	E	'Pauci' immün glomerülonefrit	0,33	1
6	2015	16	E	Kresentik glomerülonefrit	0	0

7	2015	17	K	Lupus nefriti	0,58	2
8	2015	8	E	IgA nefropatisi	0,16	2
9	2014	4	K	IgA nefropatisi	1,25	1
10	2014	13	E	Postenfeksiyöz glomerülonefrit	0	0
11	2014	12	K	Diğer (kronik piyelonefrit)	1,5	3
12	2014	15	K	Lupus nefriti	1,5	1
13	2014	10	K	Lupus nefriti	0,08	3
14	2014	12	E	HSP nefriti	2	1
15	2014	14	E	MPGN	0	0
16	2014	18	E	IgA nefropatisi	0	0
17	2014	13	E	Kresentik glomerülonefrit	0	0
18	2013	13	E	Lupus nefriti	2,5	1
19	2013	8	E	HSP nefriti	2,5	1
20	2013	6	K	'Pauci' immün glomerülonefrit	2,5	1
21	2013	11	E	Kresentik glomerülonefrit	2,5	1
22	2013	11	E	Kresentik glomerülonefrit	3	1
23	2013	13	E	Postenfeksiyöz glomerülonefrit	3	3
24	2012	10	E	HSP nefriti	3,5	1
25	2012	14	E	IgA nefropatisi	3,5	1
26	2011	12	K	MPGN	0	4
27	2011	14	K	Lupus nefriti	5	1
28	2011	7	E	HSP nefriti	2	1
29	2011	14	K	Lupus nefriti	0,5	4
30	2010	9	E	HSP nefriti	0,16	1
31	2010	9	E	HSP nefriti	0,5	0
32	2010	9	K	HSP nefriti	5	1
33	2010	9	K	HSP nefriti	0,5	1

34	2010	15	E	Postenfeksiyöz glomerülonefrit	3	1
35	2009	16	E	IgA nefropatisi	0,25	4
36	2009	17	K	Lupus nefriti	4,5	3
37	2008	14	E	MPGN	7,5	1
38	2008	12	K	Lupus nefriti	7,5	1
39	2008	16	K	Lupus nefriti	0,08	2
40	2008	2	K	Kresentik glomerülonefrit	8	4
41	2008	13	E	Lupus nefriti	0,66	2
42	2008	17	K	Lupus nefriti	7	3
43	2008	8	E	HSP nefriti	8,5	1
44	2008	11	K	Lupus nefriti	0	0
45	2007	8	K	Postenfeksiyöz glomerülonefrit	8	1
46	2007	16	K	Lupus nefriti	8,5	4
47	2006	10	K	Lupus nefriti	7,5	2
48	2006	7	K	Postenfeksiyöz glomerülonefrit	4,5	1
49	2006	17	E	MPGN	1,5	3
50	2006	5	K	Postenfeksiyöz glomerülonefrit	7,5	4
51	2006	10	E	RPGN	10	4
52	2006	10	E	HSP nefriti	1,5	2
53	2005	12	K	Lupus nefriti	10,5	3
54	2005	7	E	Kresentik glomerülonefrit	0,08	2
55	2005	8	E	HSP nefriti	10,5	1
56	2005	13	E	MPGN	4	2
57	2005	12	E	HSP nefriti	10	2
58	2005	9	K	Kresentik glomerülonefrit	0	0
59	2004	8	E	Postenfeksiyöz glomerülonefrit	8	1

60	2004	15	E	Kresentik glomerülonefrit	2,5	3
61	2004	9	E	Kresentik glomerülonefrit	1	1
62	2004	12	E	HSP nefriti	0	0
63	2004	11	E	Lupus nefriti	0	0
64	2004	11	K	MPGN (Dense deposit hastalığı)	9	4
65	2004	13	K	Lupus nefriti	0	0
66	2004	9	E	'Pauci' immun glomerülonefrit	0,75	0
67	2003	10	K	HSP nefriti	8	0
68	2003	13	E	IgA nefropatisi	12	1
69	2003	7	K	Kresentik glomerülonefrit	13	4
70	2003	9	E	Postenfeksiyöz glomerülonefrit	0,16	2
71	2003	7	E	Kresentik glomerülonefrit	2	0
72	2003	9	E	HSP nefriti	8	1
73	2003	12	K	MPGN	0,33	4
74	2003	14	K	HSP nefriti	2	1
75	2002	15	E	HSP nefriti	2	1
76	2002	13	K	Kresentik glomerülonefrit	4,5	3
77	2002	16	E	Diğer (Alport hastalığı)	0,08	3
78	2002	14	K	Lupus nefriti	0	0
79	2002	14	K	Lupus nefriti	6,5	1
80	2001	9	K	'Pauci' immun glomerülonefrit	0,25	4
81	2001	15	E	HSP nefriti	4,5	2
82	2001	6	E	Kresentik glomerülonefrit	1	1

83	2001	6	E	HSP nefriti	0	0
84	2001	10	K	Lupus nefriti	15	1
85	2001	12	K	HSP nefriti	0,33	1
86	2001	13	E	Kresentik glomerülo nefrit	0	0
87	2000	13	E	HSP nefriti	0	0
88	2000	14	K	HSP nefriti	3	1

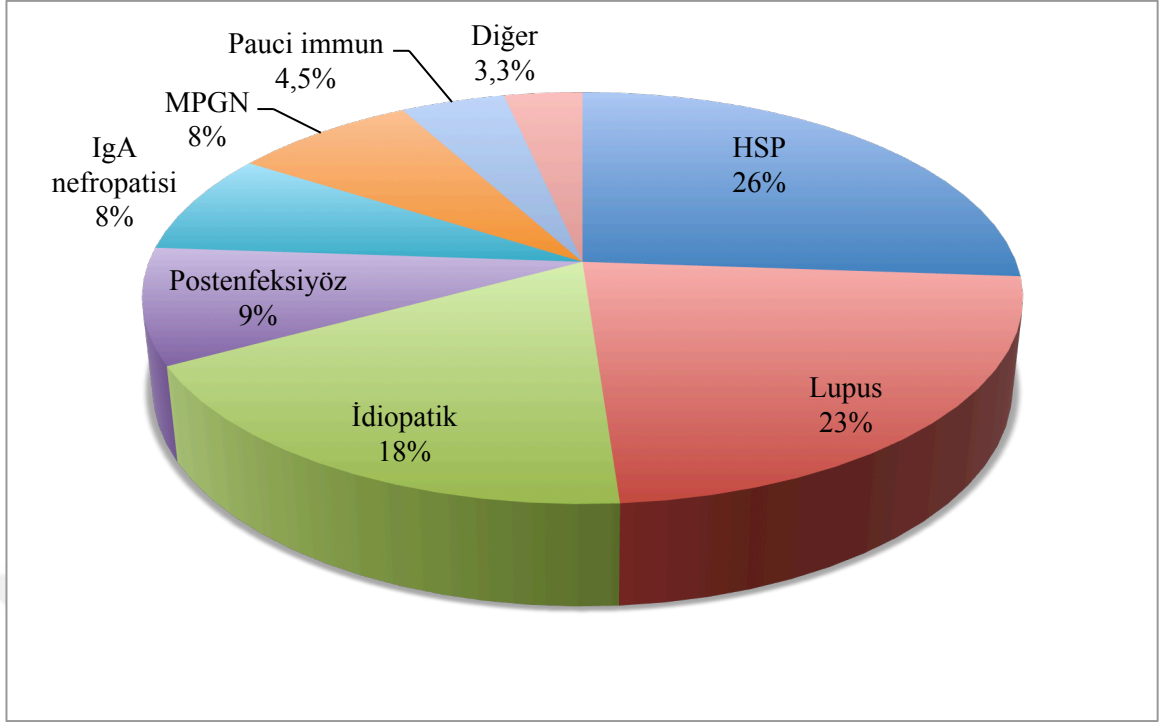
Tablo 4.2. Kontrol grubu özellikleri.

Hasta sırası	Biyopsi yılı	Biyopsi yaşı	Cinsiyet	Biyopsi tanısı	Biyopsi yapılma nedeni
K1	2015	16	K	Spesifik patolojik bulgu göstermeyen böbrek biyopsisi	Proteinüri (BUN: 14,5 mg/dl, Cr: 0,31 mg/dl, alb: 3,28 g/dl, 24 sa protein atılımı 208 mg/gün)
K2	2015	10	E	Spesifik patolojik bulgu göstermeyen böbrek biyopsisi	Proteinüri, hematüri (24 sa protein atılımı 888mg/gün)
K3	2015	11	E	Spesifik patolojik bulgu göstermeyen böbrek biyopsisi	Proteinüri (BUN: 13,5 mg/dl, Cr: 0,49 mg/dl, alb: 4,67 g/dl, 24 sa protein atılımı 780 mg/gün)
K4	2015	15	E	Spesifik patolojik bulgu göstermeyen böbrek biyopsisi	Hematüri, proteinüri (BUN: 25 mg/dl, Cr: 1,21 mg/dl, alb: 3,9 g/dl, 24 sa protein atılımı 17mg/m ² /saat)
K5	2015	14	E	Spesifik patolojik bulgu göstermeyen böbrek biyopsisi	Proteinüri (BUN: 7,9 mg/dl, Cr: 0,71 mg/dl, alb: 4,8

					g/dl, 24 sa protein atılımı 888 mg/gün)
K6	2014	15	K	Minimal değişiklikler gösteren böbrek biyopsisi	Proteinüri (BUN: 15,3 mg/dl, Cr: 0,74 mg/dl, alb: 4,7 g/dl, 24 sa protein atılımı 680 mg/gün)
K7	2015	13	K	Spesifik patolojik bulgu göstermeyen böbrek biyopsisi	Proteinüri (BUN: 12 mg/dl, Cr: 1,39 mg/dl) (2011'de nefrit olmaksızın HSP öyküsü)
K8	2015	7	K	Hafif mezangiyal hücre artışı gözlenen böbrek biyopsisi	Proteinüri (BUN: 12 mg/dl, Cr: 0,39 mg/dl, alb: 4,65 g/dl, 24 sa protein atılımı 621 mg/gün)

(Cr: kreatinin, alb: albumin, 24 sa protein atılımı: 24 saatlik idrarda protein atılımı)

Hastaların primer tanılarına göre %26,1 (23/88) HSP nefriti, %22,7 (20/88) lupus nefriti, %18,2 (16/88) idiyopatik kresentik glomerülonefrit, %9,1 (8/88) postenfeksiyöz glomerülonefrit, %8 (7/88) IgA nefropatisi, %8 (7/88) MPGN, %4,5 (4/88) '*pauci*' immun glomerülonefrit olarak sınıflandırılmıştır (Şekil 4.1). Geri kalan %3,3'lik kısmı (3/88) oluşturan C3 glomerülonefrit, kronik piyelonefrit ve Alport hastalığı tanısı almış üç hasta diğer grubunda incelenmiştir.



Şekil 4.1. Kresentik glomerülonefritlerin etiyolojilerine göre sınıflandırılması.

Hastaların 76'sı (%86.4) hastanemizde takip edilmiştir ve 12'si (%13.6) başka hastanede takip edilirken sadece biyopsisi değerlendirilmek üzere hastanemize gelmiştir. Takip süresi bütün hastalar için ortalama $3,2 \pm 3$ yıl olarak hesaplanmıştır. On beş hastanın takibi hastanemizde devam etmemiştir. On dokuz hastanın takip süresi de bir yılın altındadır.

4.3. Laboratuvar Bulguları

Biyopsi anında hastaların tamamında proteinüri mevcuttur. Yüzde 10,6'sında 1+, %20'sinde 2+, %43,5 3+, %25,9 4+'tır (Tablo 4.3). Biyopsi anındaki proteinüri dağılımları tanılara göre de incelenmiştir. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.3. Biyopsi anında ve son kontrolde proteinüri miktarı. (Hastaların hepsinde proteinüri mevcut olup, %90'ında 2+ ve üzeri olarak saptanmıştır.)

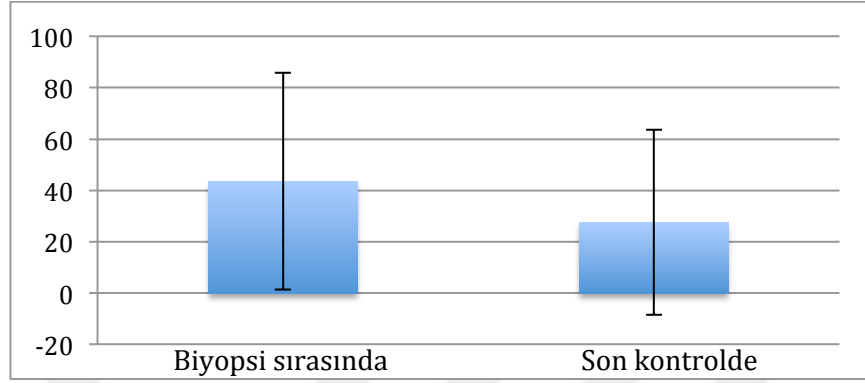
Proteinüri miktarı	Biyopsi anında		Son kontrolde	
	Hasta sayısı	Yüzde (%)	Hasta sayısı	Yüzde (%)
1+	9	10,2	33	53,2
2+	17	19,3	10	16,1
3+	37	42	9	14,5
4+	21	23,9	10	16,1
Total	84	100	62	100

Tablo 4.4. Tanıya göre proteinüri dağılımları

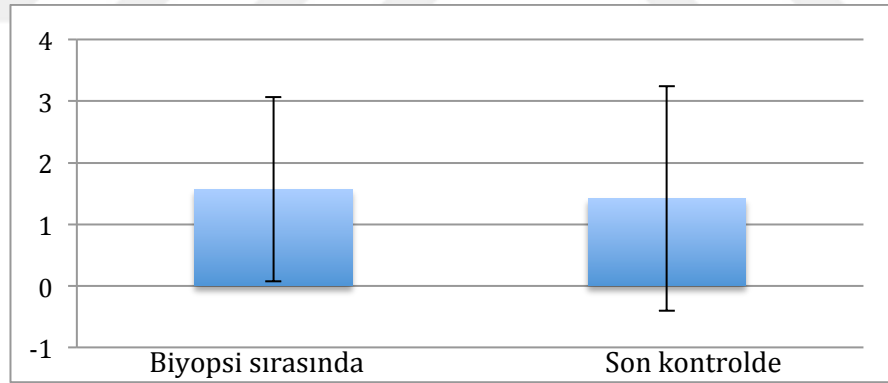
	Hasta sayısı	1+	2+	3+	4+
HSP nefriti	23	%13	%13	%48	%26
Lupus nefriti	19	%16	%21	%26	%26
İdiyopatik kresentik glomerülonefrit	16	%19	%21	%30	%30
Postenfeksiyöz glomerülonefrit	7	0	%14	%72	%14
IgA nefropatisi	7	%43	%57	0	0
MPGN	7	0	0	%42	%58
' <i>Pauci</i> ' immün glomerülonefrit	4	0	%25	%50	%25
Diğer	2	0	%50	%50	0

Hastaların %85'inde hematüri mevcuttur. Biyopsi öncesi bütün hastaların GFR düzeyleri hesaplanmıştır. Elli hastanın (%56,8) GFR'si 60 ml/dk/1.73m²'den daha azdır. BUN ortalama değeri 43,6 mg/dl (ortanca 29,2 mg/dl, standart deviasyon 42,4, en az 0,5 mg/dl, en çok 295 mg/dl) (Şekil 4.2), kreatinin 1,5 mg/dl (ortanca 1,03 mg/dl, standart deviasyon 1,49, en az 0,25 mg/dl, en çok 7,3 mg/dl) (Şekil 4.3),

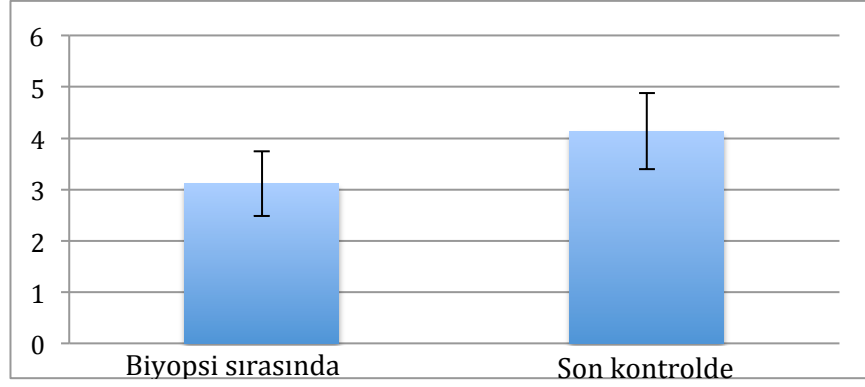
albumin 3,5 g/dl (ortanca 3,1 mg/dl, standart deviasyon 0,63, en az 1,85 g/dl, en çok 4,7 mg/dl) (Şekil 4.4), ürik asit 5,39 mg/dl (ortanca 4,8 mg/dl, standart deviasyon 2,47, en az 1,45 mg/dl, en çok 15,98 mg/dl) olarak saptanmıştır.



Şekil 4.2. Biyopsi sırasında ve son kontroldeki BUN değerlerinin grafiği. (Sağ taraf biyopsi anındaki BUN değeridir. Ortalama 43,5 mg/dl, standart deviasyon 42'dir. Sol taraftaki son kontrolde bakılan değerdir. Ortalama 27,5mg/dL, standart deviasyon 36'dır.) (p<0,05)

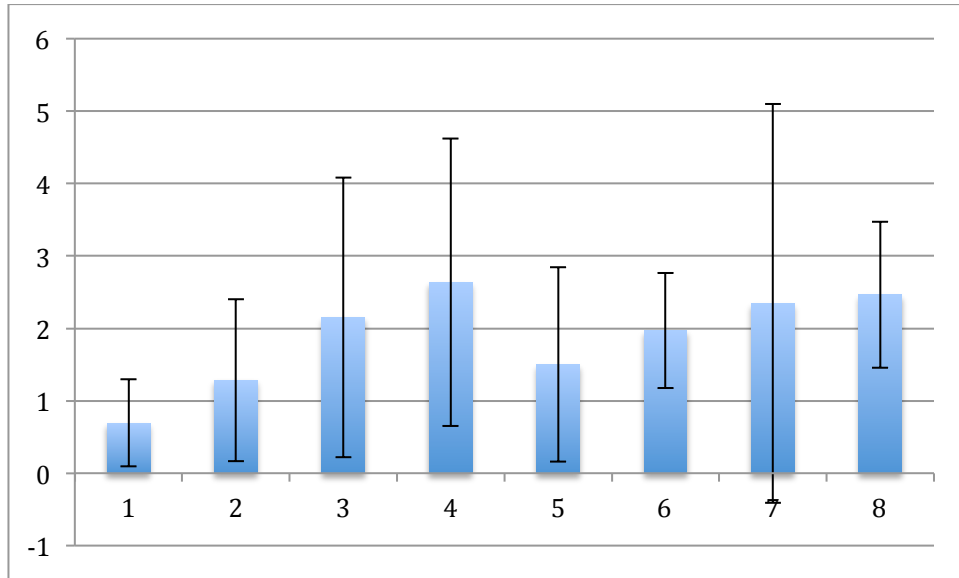


Şekil 4.3. Biyopsi sırasında ve son kontroldeki kreatinin değerlerinin grafiği. (Sağ taraf biyopsi anındaki kreatinin değeridir. Ortalama 1,57 mg/dl, standart deviasyon 1,49'dir. Sol taraftaki son kontrolde bakılan değerdir. Ortalama 1,42 mg/dL, standart deviasyon 1,82'dir.) (p=0,126)



Şekil 4.4. Biyopsi sırasında ve son kontroldeki albumin değerlerinin grafiği. (Sağ taraf biyopsi anındaki kreatinin değeridir. Ortalama 3,11 g/dl, standart deviasyon 0,63'dir. Sol taraftaki son kontrolde bakılan değerdir. Ortalama 4,13 g/dL, standart deviasyon 0,74'tür.) ($p < 0,05$)

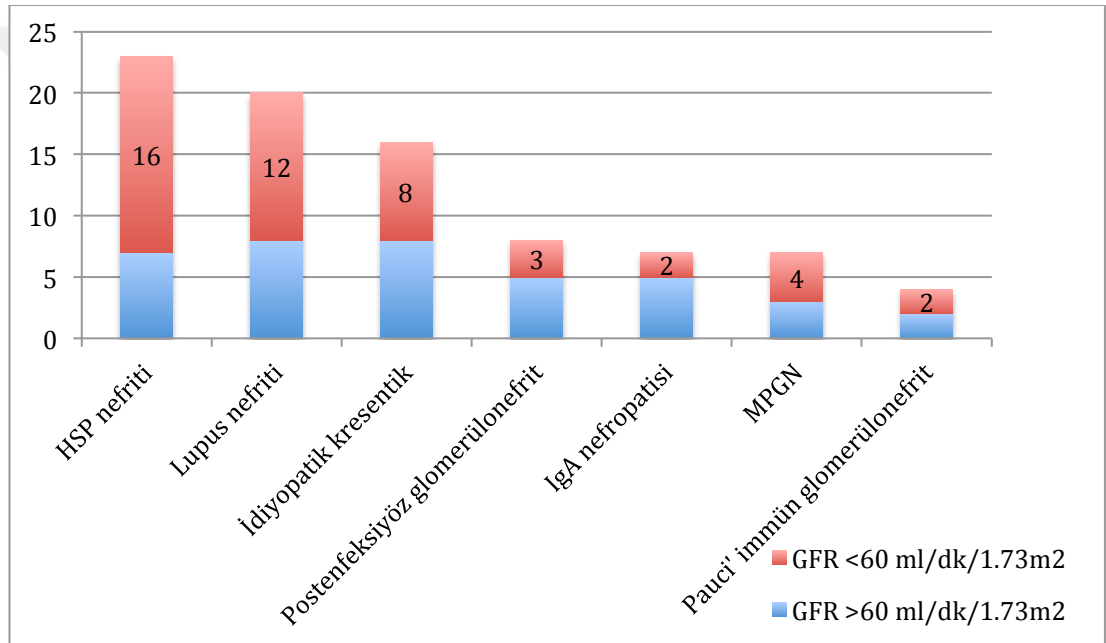
Kreatinin değerlerine göre tanılar arasında karşılaştırma yapıldığında (Şekil 4.5) HSP nefriti olan hastaların kreatinin ortalamalarının daha az olduğu görülmüştür. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,23$). Tanı grupları ile kreatinin seviyeleri arasında hiç bir grupta fark yoktur.



Şekil 4.5. Kresentik glomerülonefritli vakaların ilk tanı anında kreatinin değerlerinin etiyojik gruplara göre incelenmesi.(1: HSP nefriti (ortalama 0,69 mg/dl, standart deviasyon 0,6), 2: lupus nefriti (ortalama 1,28 mg/dl, standart deviasyon 1,1), 3:

idiyopatik kresentik glomerülonefrit (ortalama 2,15 mg/dl, standart deviasyon 1,9), 4: postenfeksiyöz glomerülonefrit (ortalama 2,63 mg/dl, standart deviasyon 1,9), 5: IgA nefropatisi (ortalama 1,5 mg/dl, standart deviasyon 1,3), 6: MPGN (ortalama 1,9 mg/dl, standart deviasyon 0,7), 7: ‘pauci’ immün glomerülonefrit (ortalama 2,34 mg/dl, standart deviasyon 2,7), 8: diğeri (ortalama 2,46 mg/dl, standart deviasyon 1))

Hastaların GFR düzeyleri ve tanıları arasındaki ilişki incelenmiş ve tanılarına göre GFR düzeyinin 60 ml/dk/1.73 m²’nin altında veya üstünde olması arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Tanı ve ilk GFR değerleri arasındaki ilişki.

Yetmiş beş hastanın C3, 71 hastanın C4, 55 hastanın ANA, 46 hastanın anti dsDNA, 15 hastanın ANCA sonucu bilinmektedir. Çalışmadaki 37 hastada (%42) C3 düşüktür. C3 düşüklüğü olan hastaların 16’sı lupus nefriti, altısı postenfeksiyöz glomerülonefrit, sekizi idiyopatik kresentik glomerülonefrit, altısı MPGN’ye sekonder olan grup, bir hasta ise HSP nefriti tanısı olan hastadır. C4 düşüklüğü 19 hastada (%21,6) saptanmıştır ve 11’i lupus nefriti, ikisi postenfeksiyöz glomerülonefrit, ikisi MPGN, ikisi idiyopatik kresentik glomerülonefrit ve ikisi HSP nefriti olan hastadır. ANA pozitifliği olan 18 hastanın (%20,5) ikisi postenfeksiyöz

glomerülonefrit, biri HSP nefriti diğer 15'i ise lupus nefritidir. Tüm hastaların % 18,2'sinde (16 hastada) anti dsDNA sonucu pozitif saptanmıştır ve hepsi lupus nefriti olan hastalardır (Tablo 4.5). Bir hastada ise ANCA ve anti-GBM pozitifliği birlikte saptanmıştır.

Tablo 4.5. Biyopsi anında ve son takip sırasında C3 ve C4 düşüklüğü, ANA, anti dsDNA, ANCA, anti-GBM, anti-kardiyolipin IgM ve IgG, anti-fosfolipid IgM ve IgG pozitifliği saptanan hastaların yüzdesi

	Biyopsi sırasında sıklık (%)	Son kontrolde sıklık (%)
C3 düşüklüğü	42	8
C4 düşüklüğü	21,6	1,1
ANA pozitifliği	20,5	10,2
Anti-dsDNA pozitifliği	18,2	8
ANCA pozitifliği	0,66	-
Anti-GBM pozitifliği	0,66	-
Anti-kardiyolipin IgM pozitifliği	3,3	5,7
Anti-kardiyolipin IgG pozitifliği	3,3	5,7
Anti-fosfolipid IgM pozitifliği	2	3,3
Anti-fosfolipid IgG pozitifliği	2	3,3

Son kontroldeki laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde idrar tetkikinde protein düzeyi bilinen 62 hastanın %53,2'sinde sonuç negatif bulunmuş, %16,1'de 1+, %30,6'da ise 2+ ve üzeri proteinüri saptanmıştır (Tablo 4.3). Hematüri düzeyleri ise her alanda ortalama 49,7 hücre olarak bulunmuştur. Hastaların 68'inin son takibinde GFR düzeyleri hesaplanmıştır. On dokuz hastanın (%27,9) GFR'si 60 ml/dk/1.73m²'den küçük olarak saptanmıştır. BUN ortalama değeri 27,07 mg/dl (ortanca 14,8 mg/dl, standart deviasyon 36,1, en az 7,68 mg/dl, en çok 278 mg/dl)

(Şekil 4.2), kreatinin 1,39 mg/dl (ortanca 0,7 mg/dl, standart deviasyon 1,82, en az 0,3 mg/dl, en çok 9,79 mg/dl) (Şekil 4.3), albumin 4,14 g/dl (ortanca 4,35 g/dl, standart deviasyon 0,74, en az 1,9 g/dl, en çok 5,8 g/dl) (Şekil 4.4), ürik asit 6,21 mg/dl (ortanca 5,1 mg/dl, standart deviasyon 8,2, en az 1,8 mg/dl, en çok 72 mg/dl) olarak saptanmıştır. İlk ve ikinci laboratuvar sonuçları karşılaştırılınca hematüri ve BUN düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düşme ($p < 0,05$), albumin düzeyinde anlamlı bir artış ($p < 0,05$) saptanırken, kreatinin (p değeri $0=126$) ve ürik asit değerlerinde ($p=0,391$) istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Son kontrollerde yedi hastada (%8) C3 düşük, bir hastada (%1,1) C4 düşük, dokuz hastada (%10,2) ANA pozitif, beş hastada (%5,7) anti-dsDNA sonucu pozitif saptanmıştır. Beş hastada (%5,7) antikardiyolipin IgM ve IgG pozitifliği, üç hastada (%3,3) antifosfolipid antikor pozitifliği saptanmıştır (Tablo 4.5).

4.4. Tedavi ve Prognoz

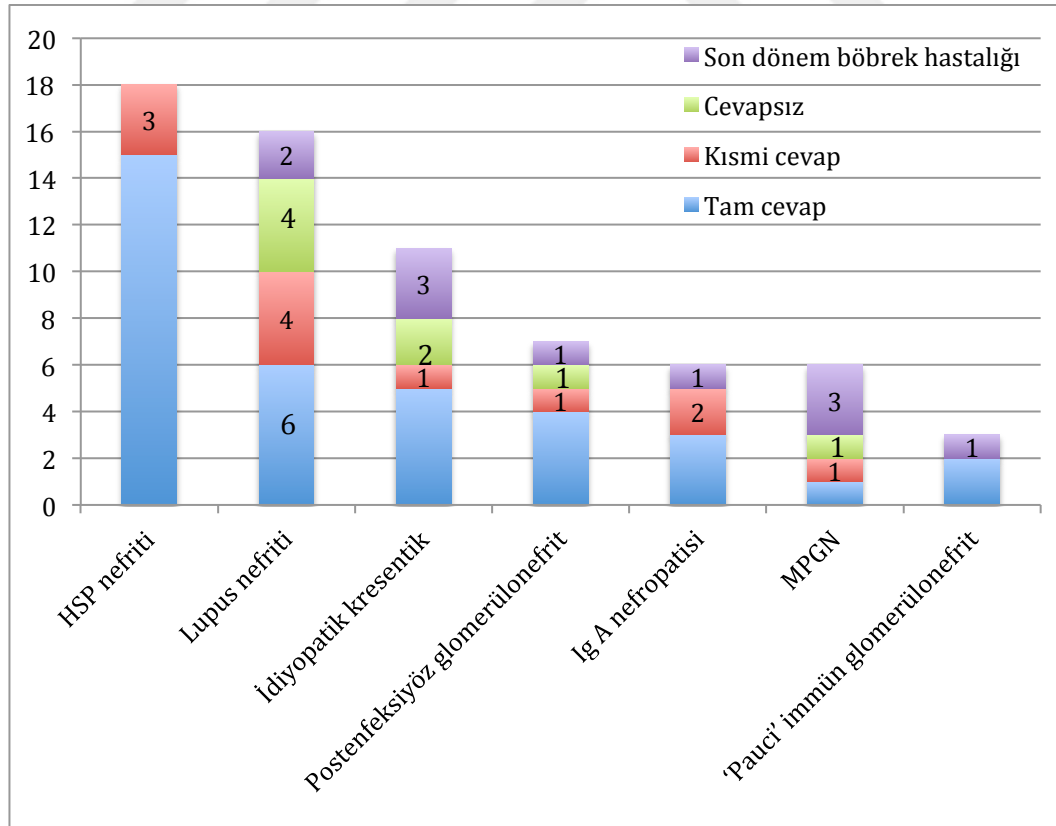
Tedavi yaklaşımları bilinen 78 hastanın 61'inde (%78,2) pulse steroid tedavisi almıştır. Pulse steroid tedavisi almayan hastaların altısı lupus nefriti, dördü HSP nefriti, üçü idiyopatik kresentik glomerülonefrit, ikisi IgA nefropatisi, biri MPGN, bir diğeri ise kronik piyelonefrit saptanan hastadır. Diyaliz yapılan 17 hastadan (%19,3), beşi idiyopatik kresentik glomerülonefrit, dördü lupus nefriti, üçü MPGN, ikisi postenfeksiyöz glomerülonefrit, biri IgA nefropatisi, biri C3 glomerülonefrit ve biri kronik piyelonefrit tanısı olan hastalardır. Azatiopirin verilen 17 hasta (%19,3) olmuştur ve bu hastaların 10'u lupus nefriti, üçü HSP nefriti, ikisi idiyopatik kresentik glomerülonefrit, biri IgA nefropatisi, biri MPGN olan hastalardır. Hastaların 30'unda (%34,1) siklofosamid tedavisi verilmiştir. Bu hastaların da dokuzu lupus nefriti, sekizi HSP nefriti, dördü MPGN, dördü idiyopatik kresentik glomerülonefrit, ikisi postenfeksiyöz glomerülonefrit, ikisi 'pauci' immün glomerülonefrit ve biri IgA nefropatisi olan hastalardır. Çalışmadaki 10 hastanın tedavilerinde kullanılan ilaçlara ulaşılammıştır.

On sekiz hastanın tedaviye cevaplarına ait verilere ulaşılammıştır. Hastaların 36'sı (%51,4) tam cevap, 12'si (%17,2'si) kısmi cevap olarak değerlendirilmiştir. On

hasta (%14,2) tedaviye cevapsızdır ve 12 hasta (%17,2) ise son dönem böbrek hastalığı olarak kabul edilmiştir (Tablo 4.6). Bu hastaların dördüne böbrek nakli yapılmış (tüm hastaların %4,5'i), iki hasta ise (tüm hastaların %2,3'ü) kaybedilmiştir. Nakil yapılan hastaların biri lupus nefriti, biri dense deposit hastalığı, ikisi idiyopatik kresentik glomerülonefrittir. MPGN ve 'pauci' immün glomerülonefrit tanıları birer hasta ise kaybedilmiştir.

Tablo 4.6. Tedavi cevabına göre hasta sayıları ve yüzdeleri

	Sıklık (hasta sayısı)	Yüzde (%)
Tam cevap	36	51,4
Kısmi cevap	12	17,2
Cevapsız	10	14,2
Son dönem böbrek yetmezliği	12	17,2



Şekil 4.7. Hastaların tedaviye cevaplarının tanılarına göre karşılaştırılması.

Hastaların tanılarına göre tedavi cevapları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 4.7). Ancak HSP nefriti olan hastaların hiç birinde son dönem böbrek hastalığı gelişmediği dikkati çekmektedir.

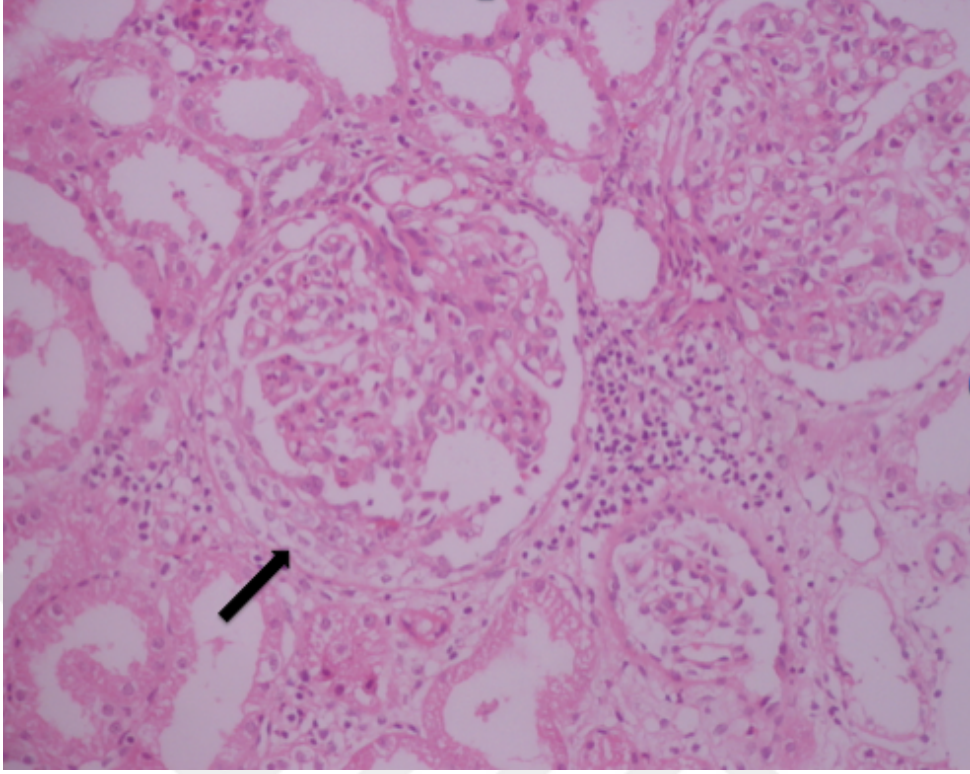
4.5. Histopatolojik Bulgular

4.5.1. Işık mikroskopi bulguları

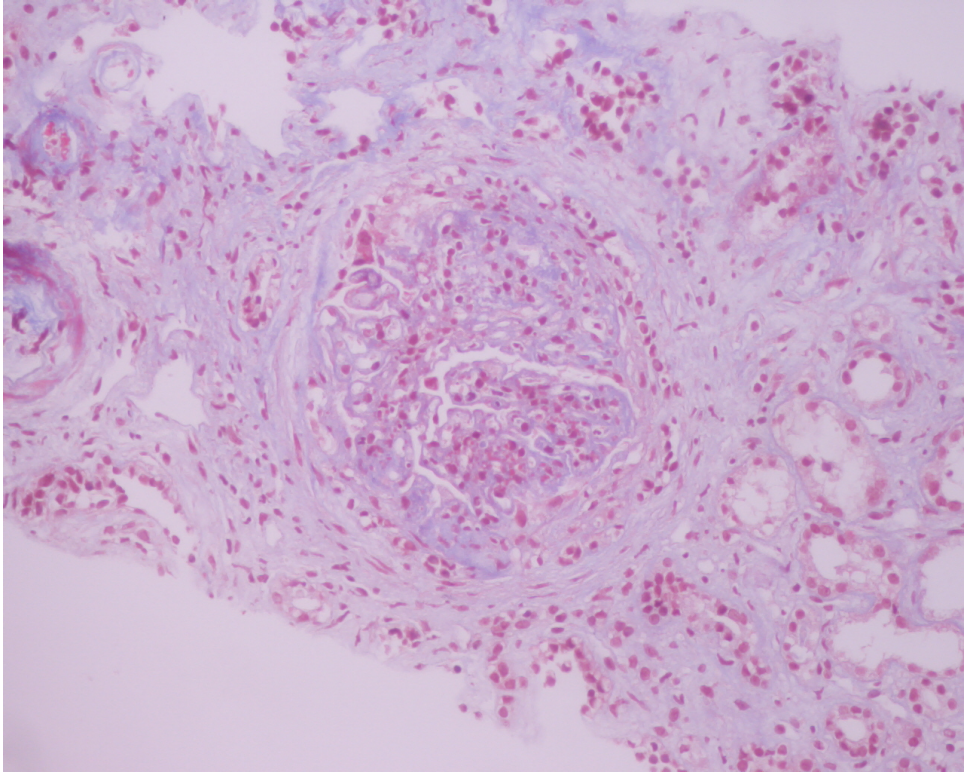
Çalışmadaki bütün hastaların biyopsi preparatları ışık mikroskopu ile tekrar incelenmiştir. Hastaların %72,7'sinde epitelyal (Şekil 4.8), %28,4'ünde fibroepitelyal (Şekil 4.9), %2,3'ünde ise fibröz kresent (Şekil 4.10) mevcuttur. Ortalama %38,9 kresent (en az %2,8, en çok %100) saptanmıştır ve hastaların %30,7'sinde (27/88) kresent sayısı %50'nin üzerindedir. Hastaların %79,5'inde parsiyel kresent (şekil 4.11), geri kalan %20,5'inde total kresent (Şekil 4.12) saptanmıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Kresent özellikleri

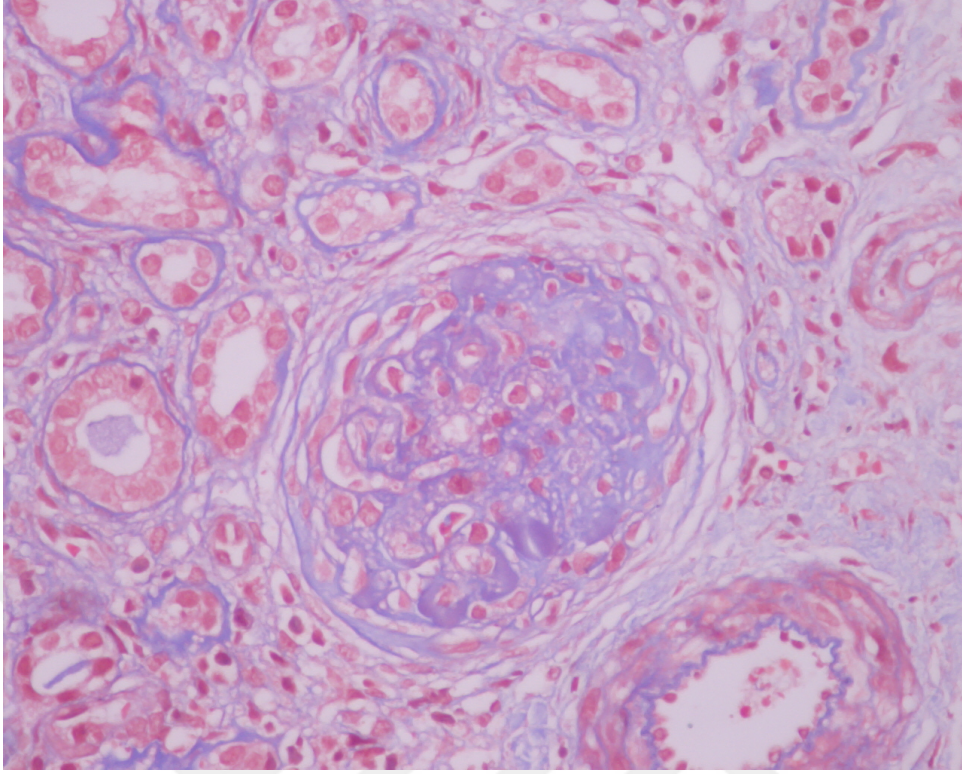
	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Kresent tipi		
Epitelyal (Şekil 4.8)	64	72,7
Fibroepitelyal (Şekil 4.9)	25	28,4
Fibröz (Şekil 4.10)	2	2,3
Kresent şekli		
Parsiyel kresent (Şekil 4.11)	70	%79.5
Total kresent (Şekil 4.12)	18	%20.5



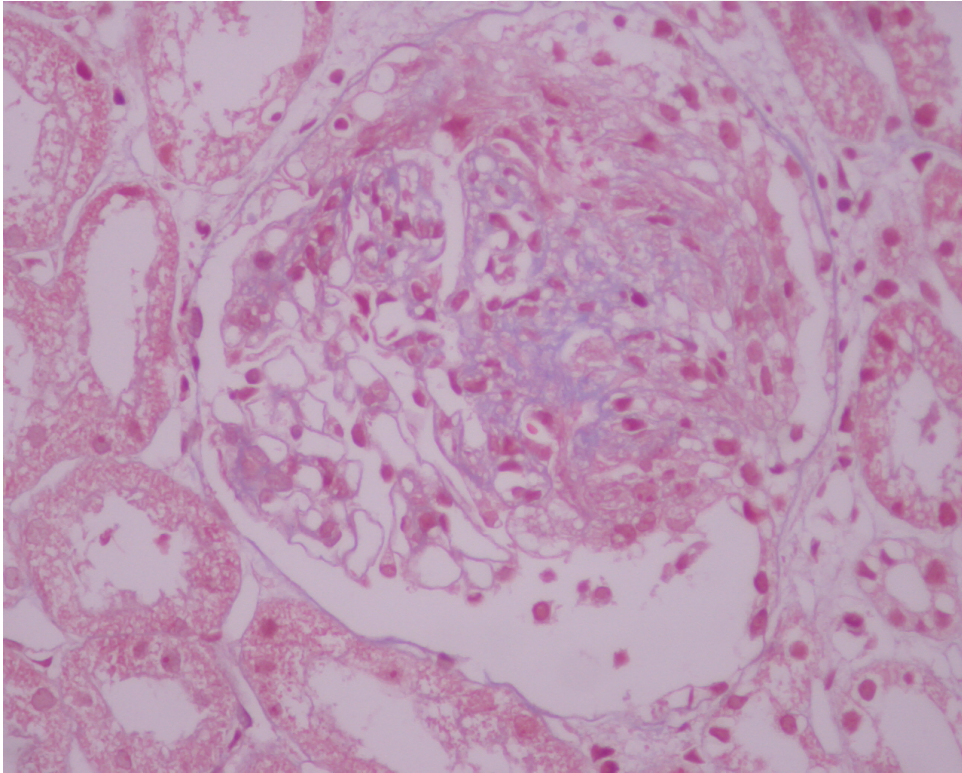
Şekil 4.8. Sol alttaki glomerülde epitelyal kresent. (Olgu no: 24, HSP nefriti, HE x200)



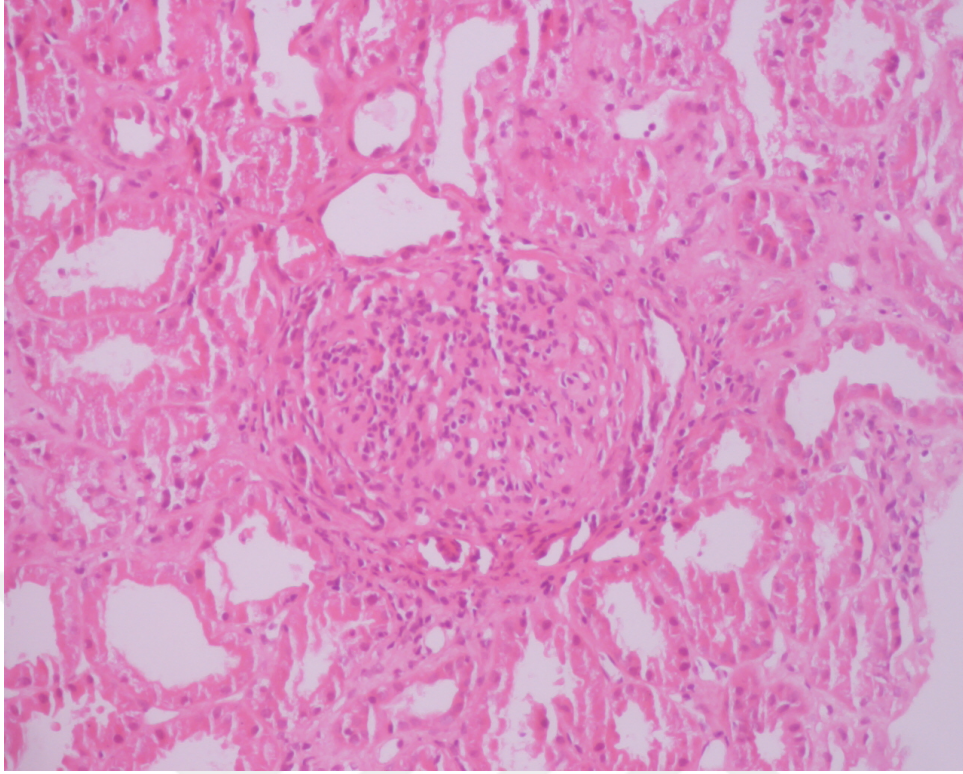
Şekil 4.9. Fibroepitelyal kresent gösteren bir glomerül. (Olgu no: 13, lupus nefriti, Trichrome x200)



Şekil 4.10. Fibröz kresent gösteren bir glomerül. (Olgu no: 17, idiyopatik kresentik glomerulonefrit, Trichrome x400)

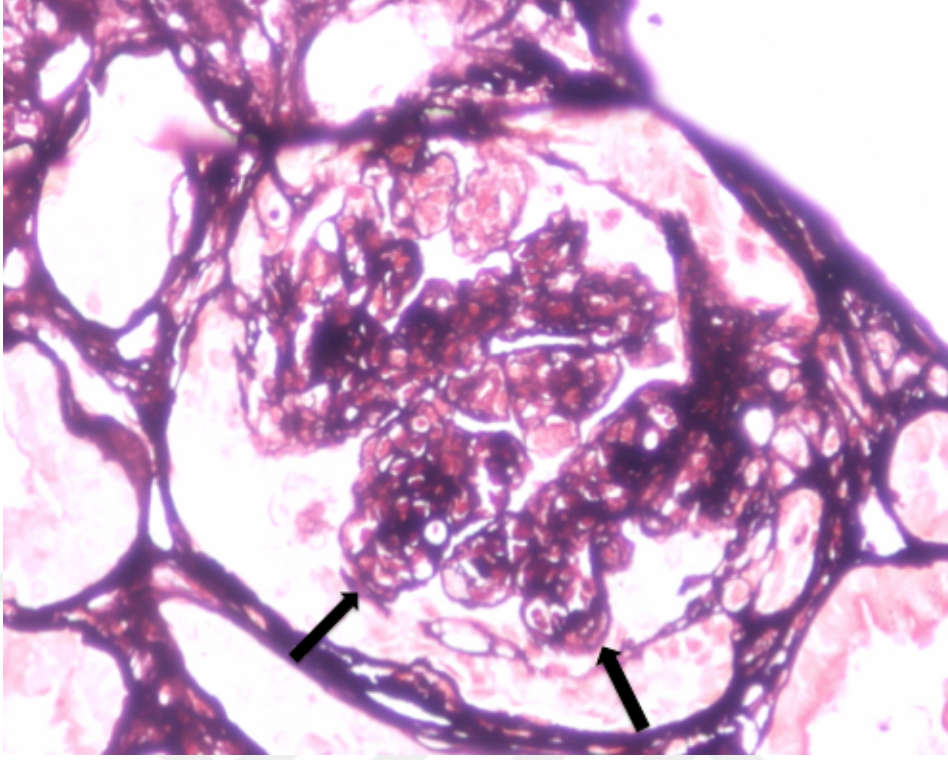


Şekil 4.11. Parsiyel kresent. (Olgu no: 19, HSP nefriti, Trichrome x400)

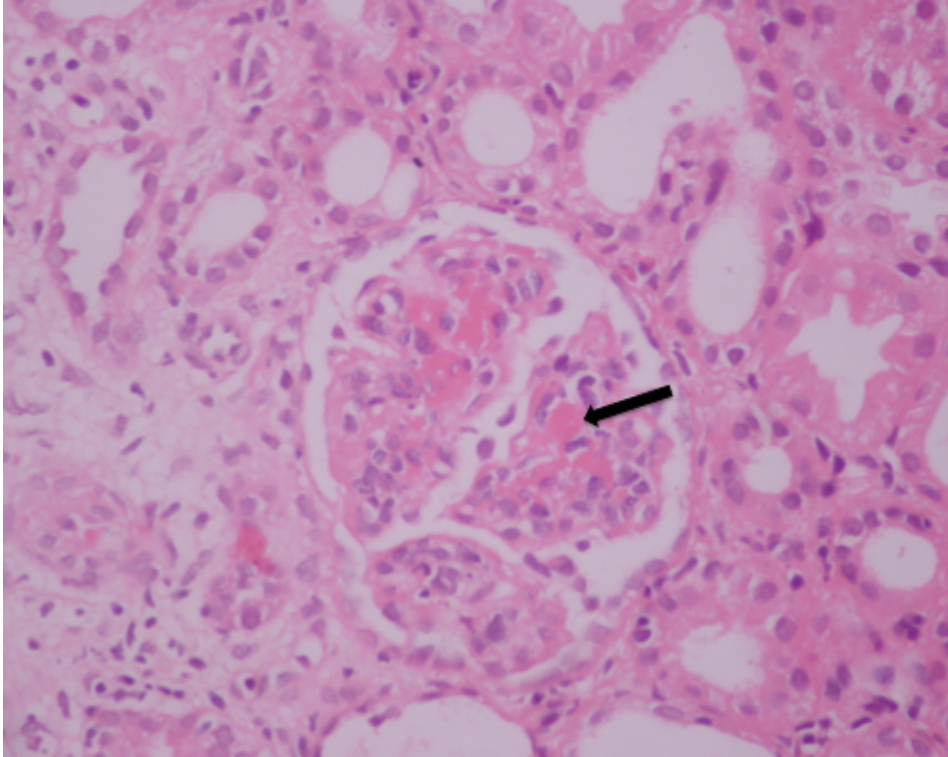


Şekil 4.12. Bir glomerülde total kresent. (Olgu no:15, MPGN, HE x200)

Işık mikroskopisi altındaki diğer değerlendirmelerde (Tablo 4.8) hastaların %68,2'sinde (60/88) endokapiller proliferasyon saptanmıştır. Glomerüller bazal membranda incelmeye üç hastada (%3,4), kalınlaşma 71 hastada (%80,7), çift kontür görünümü 27 hastada (%30,7) (Şekil 4.13), hiyalin trombüs 11 hastada (%12,5) (Şekil 4.14), kollaps yedi hastada (%8) mevcuttur. Bowman kapsülünde yırtılma dokuz hastada (%10,2), kalınlaşma 14 hastada (%15,9) saptanmıştır. Mezangiyumda matriks artışı 85 hastada (%96,6), hücresel proliferasyon 73 hastada (%83), mezangiyolizis iki hastada (%2,3), nekroz 26 hastada (%29,5) (Şekil 4.15), skleroz 45 hastada (%51,1) (segmenter skleroz hastaların %25'inde (22/88), global skleroz %26,1'inde (23/88)), endotel şişmesi 16 hastada (%18,2) (Şekil 4.16) mevcuttur. Tübüllerde atrofi 49 hastada (%55,7) (Şekil 4.17), hiyalen damlacık 42 hastada (%47,7), hiyalen silendirler 56 hastada (%63,6), eritrosit silendirleri 37 hastada (%42), lökosit silendiri bir hastada (%1,1), protein silendiri dört hastada (%4,5), debri ya da nekroz 13 hastada (%14,8), lökosit altı hastada (%6,8), eritrosit dokuz hastada (%10,2), tübülit dört hastada (%4,2) saptanmıştır.

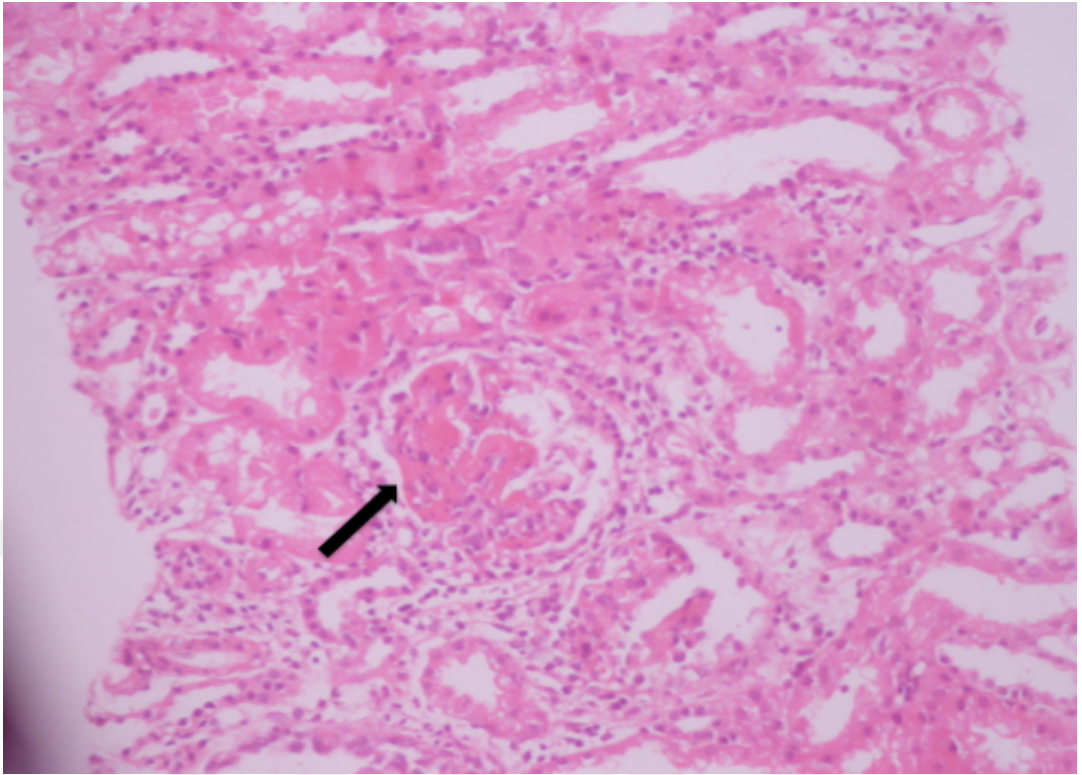


Şekil 4.13. Glomerülde çeşitli alanlarda çift kontür görünümü. (Olgu no: 15, MPGN, John Silver x400)

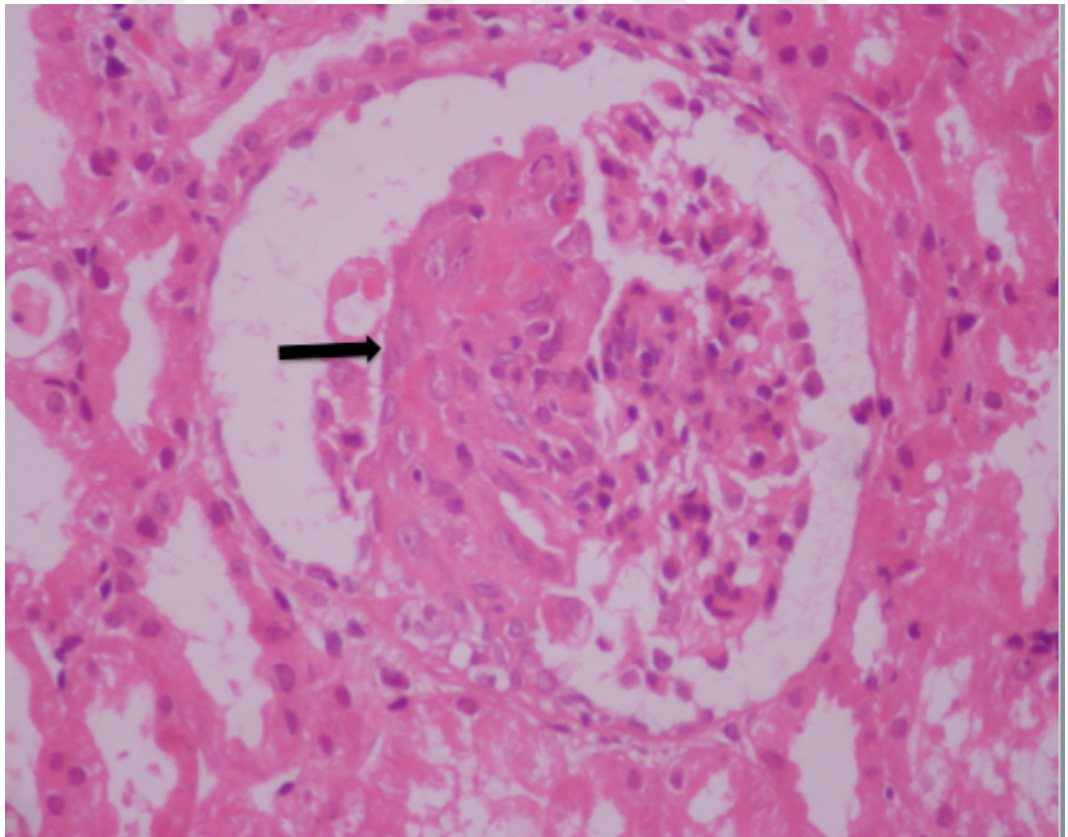


Şekil 4.14. Hiyalin trombüsler izlenen bir glomerül. (Olgu no: 13, Lupus nefriti, HE x400)

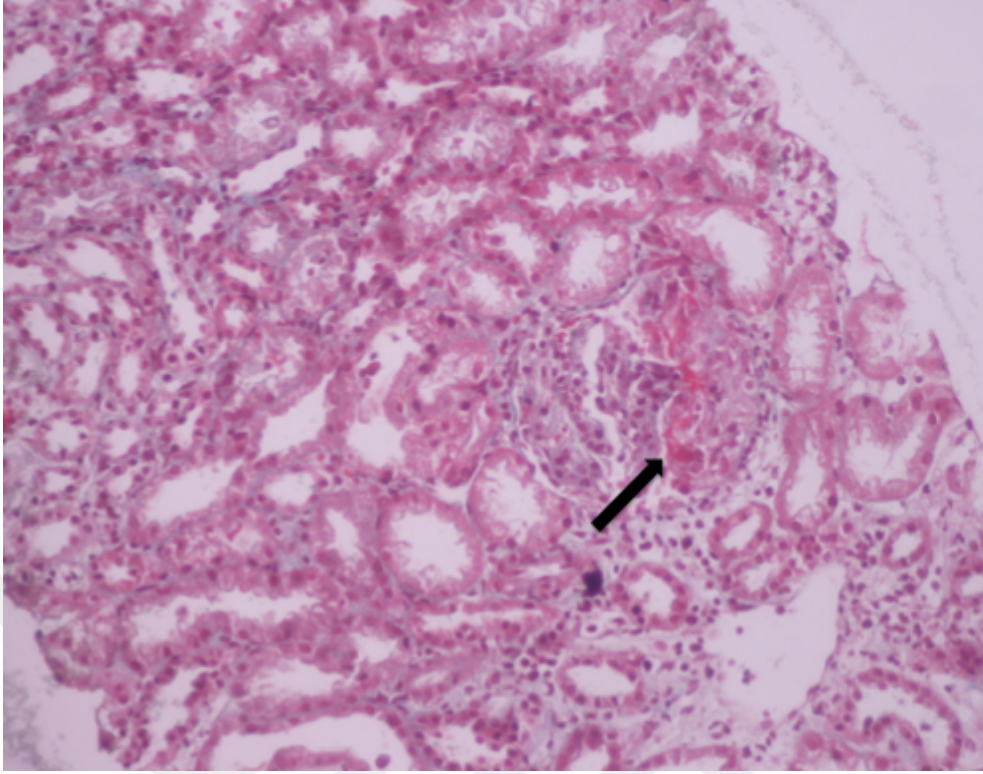
A)



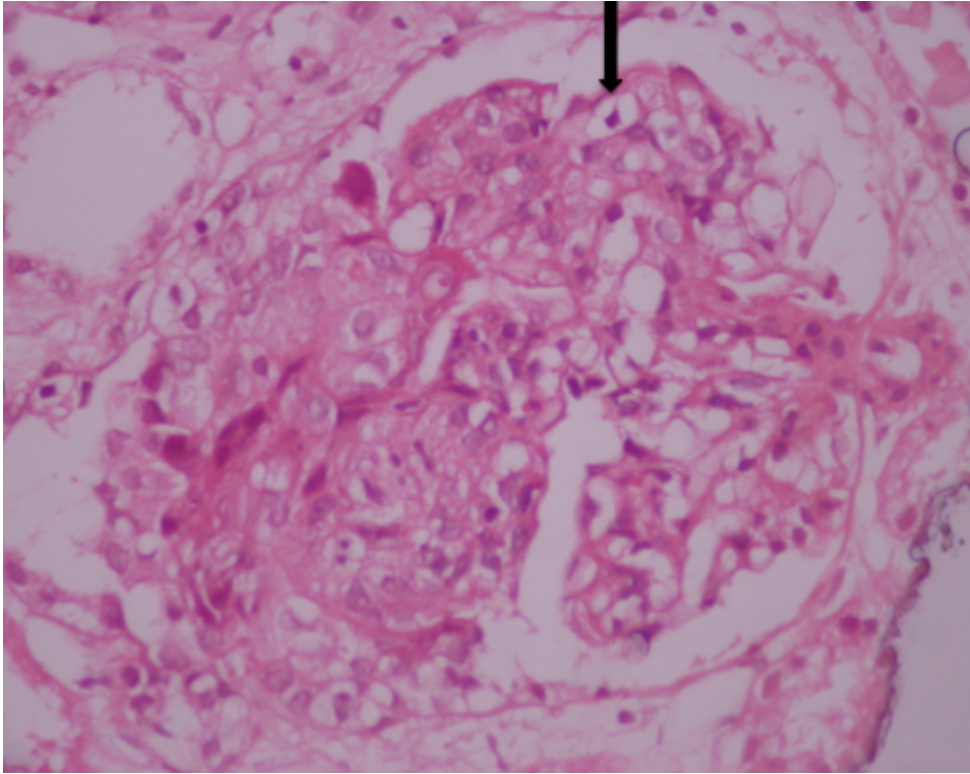
B)



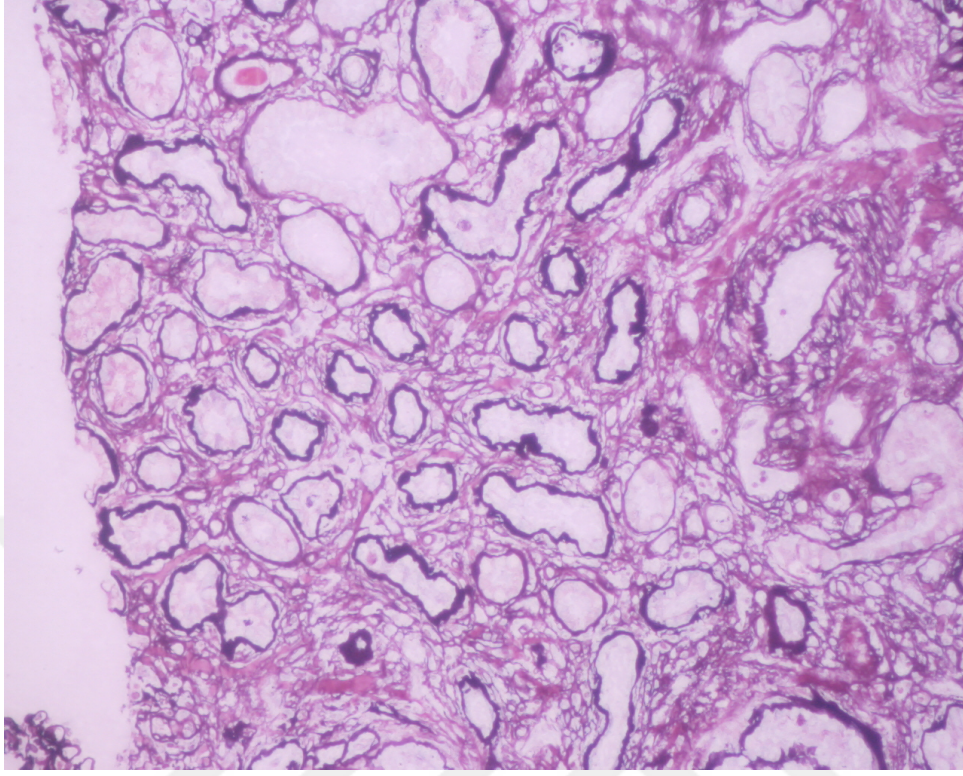
C)



Şekil 4.15. Nekroz gösteren glomerüller. (Olgu no: 25, 36 ve 55 numaralı hastaların örnekleri, IgA nefropatisi, lupus nefriti ve HSP nefriti, HE x400, Trichrome x200)

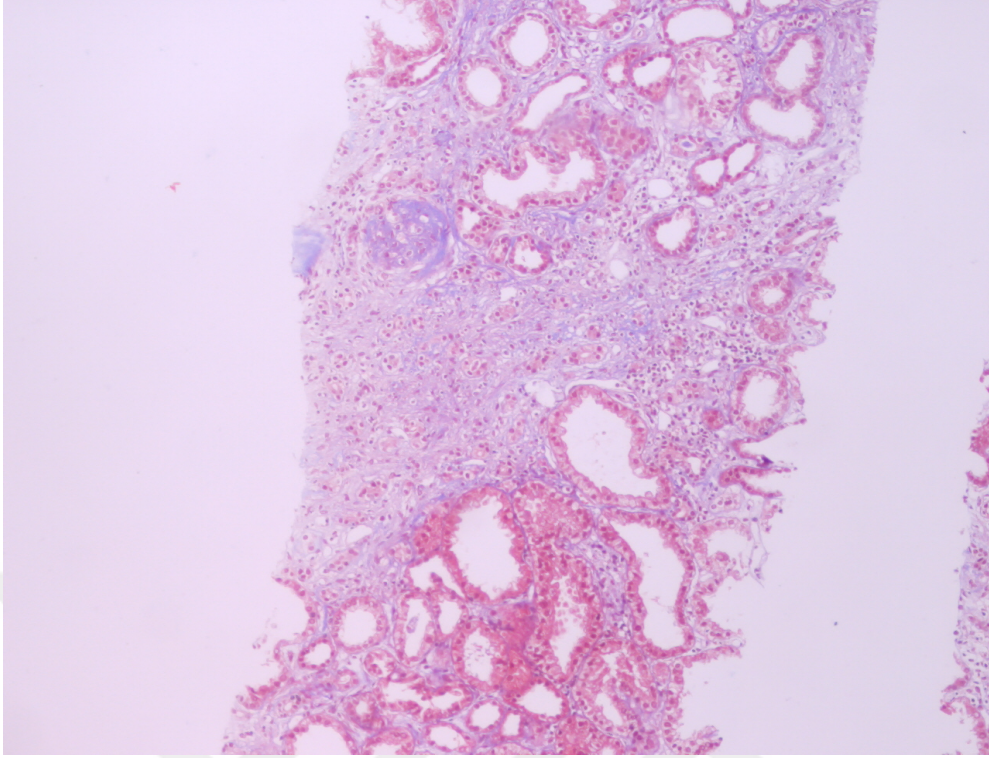


Şekil 4.16. Endotel şişmesi. (Olgu no: 74, HSP nefriti, HE x400)

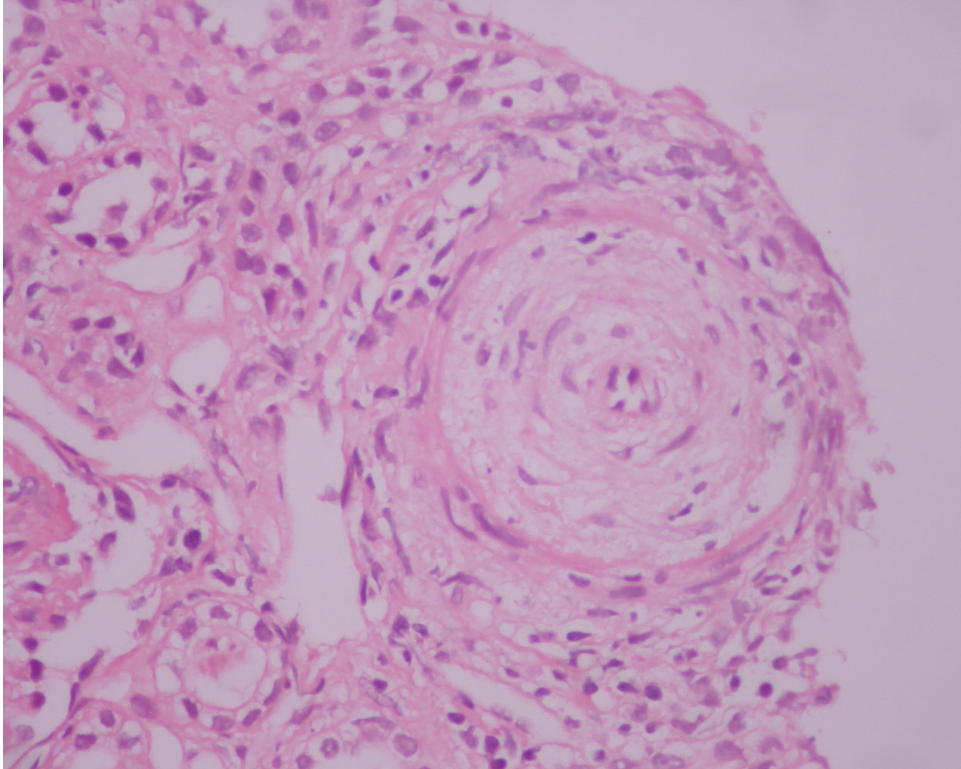


Şekil 4.17. İnterstisyumda çok sayıda atrofik tübül. (Olgu no: 11, kronik piyelonefrit, John Silver-PAS x200)

İnterstisyumda fibrozis 53 hastada (%60,2) vardır (Şekil 4.18). Fibrozis düzeylerine göre değerlendirildiğinde 27 hastada %5'in altında, 19 hastada %5-25 arasında, iki hastada %25-50 arasında, beş hastada ise %50'nin üzeri oranda görülmüştür (Tablo 4.9). İnterstisyumda ödem 50 hastada (%56,8), iltihabi hücre infiltrasyonu 75 hastada (%85,2) mevcuttur. İnfiltrasyonu olan bu hücreler 74 hastada (%84,1) mononükleer, 17 hastada (%19,3) nötrofillerdir. Vasküler yapılarda bir hastada fibrionid nekroz, 16 hastada (%18,1) ise intimal kalınlaşma (Şekil 4.19) saptanmıştır.



Şekil 4.18. Belirgin interstisyel fibrozis. (Olgu no: 26, MPGN, Trichrome x100)



Şekil 4.19. Damar duvarında intimal kalınlaşma. (Olgu no: 13, Lupus nefriti, HE x200)

Tablo 4.8. Işık mikroskopisindeki diğer bulgular

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Endokapiller proliferasyon	60	68,2
Glomerüler bazal membrandaki değişiklikler		
İncelme	3	3,4
Kalınlaşma	71	80,7
Çift kontür (Şekil 4.13)	27	30,7
Hiyalin thrombus (Şekil 4.14)	11	12,5
Kollaps	7	8,0
Bowman kapsülündeki değişiklikler		
Yırtılma	9	10,2
Kalınlaşma	14	15,9
Genişleme/yapışıklık	0	0
Mezangiyumdaki değişiklikler		
Matriks artışı	85	96,6
Hücresel proliferasyon	73	83,0
Mezangiyolizis	2	2,3
Nekroz (Şekil 4.15)	26	29,5
Segmenter skleroz	22	25,0
Global skleroz	23	26,1
Endotel şişmesi (Şekil 4.16)	16	18,2
Tübüler değişiklikler		
Atrofi (Şekil 4.17)	49	55,7
Hiyalen damlacık	42	47,7
Hiyalen silendir	56	63,6
Eritrosit silendir	37	42,0
Lökosit silendir	1	1,1
Protein silendir	4	4,5
Debri-nekroz	13	14,8
Lökosit	6	6,8

Eritrosit	9	10,2
Tübülit	4	4,5
İntertisyumdaki değişiklikler		
Fibrozis (Şekil 4.18)	53	60,2
Ödem	50	56,8
İltihabi hücre infiltrasyonu	75	85,2
- Mononükleer	74	84,1
- Nötrofil	17	19,3
Vasküler değişiklikler		
Fibrinoid nekroz	1	1,1
İntimal kalınlaşma (Şekil 4.19)	16	18,2

Tablo 4.9. İntertisyel fibrozis oranları

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Fibrozis yok	35	40,9
<%5	27	29,5
%5-25	19	21,6
%25-50	2	2,3
>%50	5	5,7
Total	88	100,0

4.5.2. İmmünofloresan mikroskopi bulguları

Çalışmadaki bütün hastaların floresan mikroskobideki boyanma paternleri patoloji raporlarından öğrenilmiştir (Tablo 4.10). Şekil 4.20’de immünofloresan mikroskopide boyanma örneği gösterilmiştir.

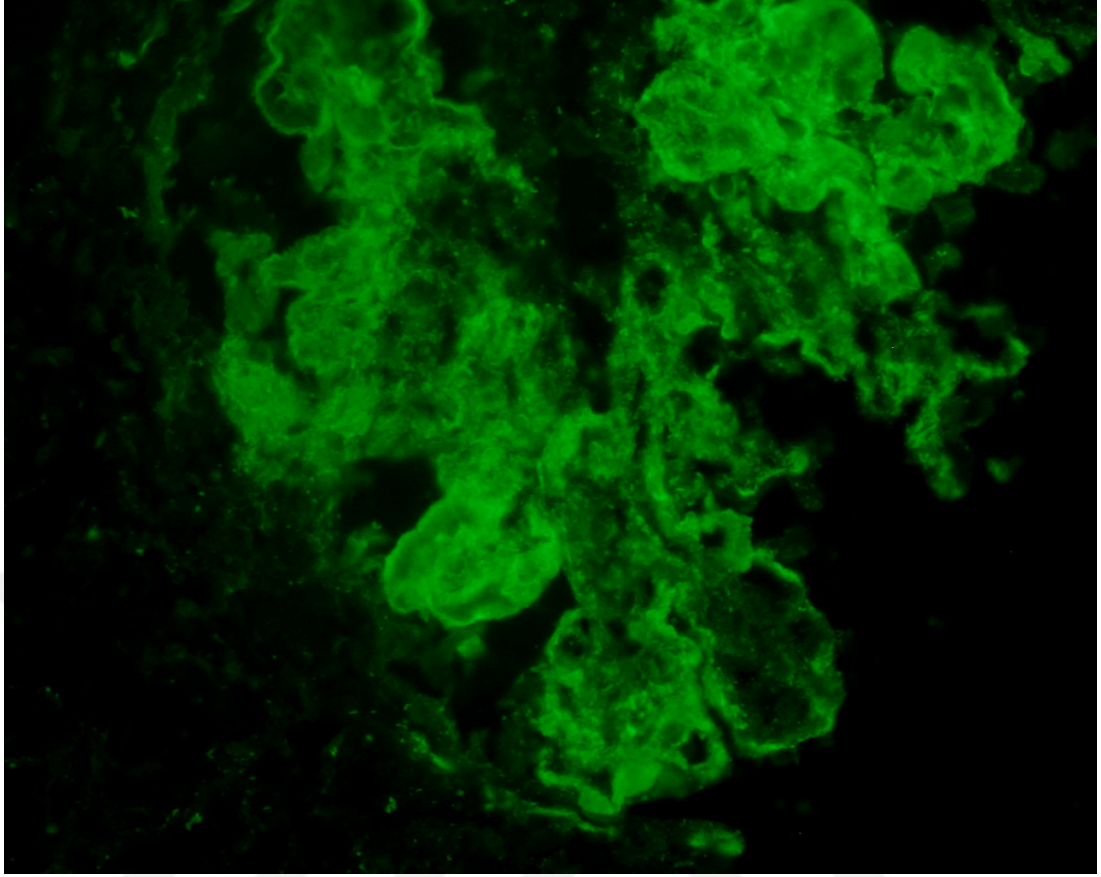
Tablo 4.10. İmmünofloresan boyanma paternleri

Boyanma miktarı	C1q		C3		C4		IgG		IgA	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	55	62,5	17	19,3	70	79,5	56	63,6	44	50
1+	19	21,6	18	20,5	16	18,2	13	14,8	15	17
2+	9	10,2	20	22,7	2	2,3	4	4,5	12	13,6
3+	5	5,7	33	37,5	-	-	15	17	17	19,3

n: hasta sayısı, %: yüzdesi

Boyanma miktarı	IgM		Kappa		Lambda		Fibrinojen	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0	54	61,4	70	79,5	67	76,1	39	44,3
1+	23	26,1	8	9,1	9	10,2	24	27,3
2+	7	8	6	6,8	6	6,8	18	20,5
3+	4	4,5	4	4,5	6	6,8	7	8

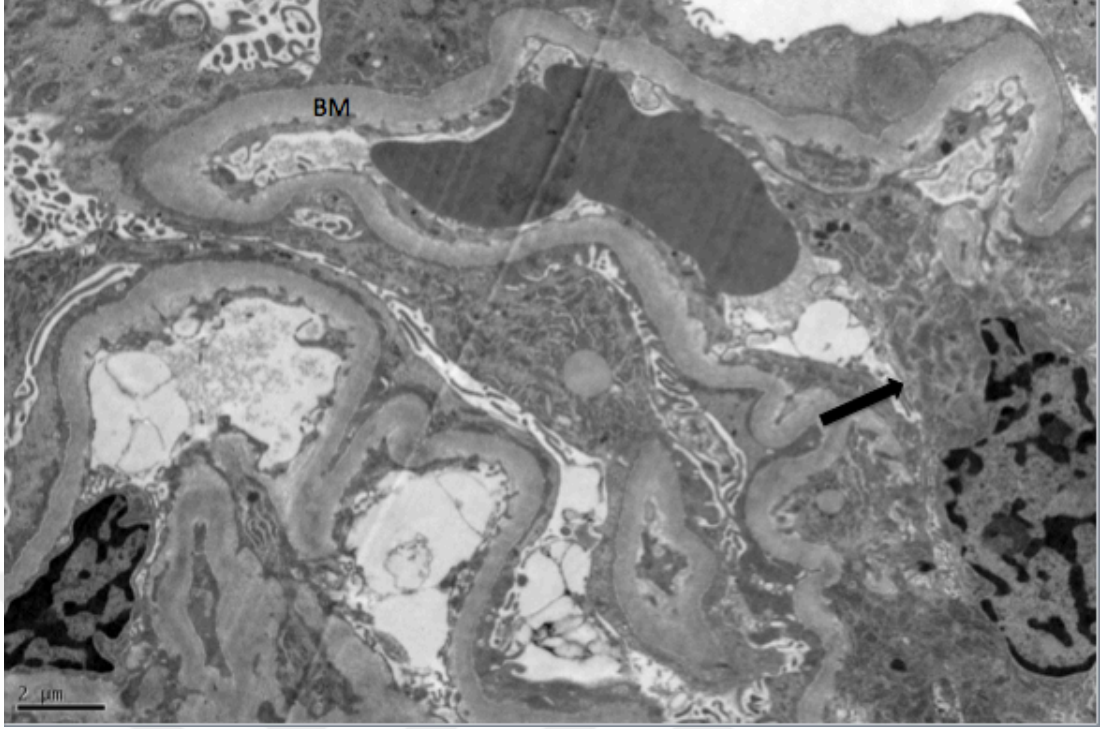
n: hasta sayısı, %: yüzdesi



Şekil 4.20. Lupus nefriti olan bir hastada mezangiyumda ve kapiller damar bazal membranda IgG boyanması. (Olgu no:12, lupus nefriti, immünfloresan x400)

4.5.3. Elektron mikroskopi bulguları

Çalışmadaki 24 hastanın elektron mikroskopi raporlarına ulaşılmıştır. Sadece bir hastanın patolojisi 2008 yılına aittir, diğerleri 2011 yılı ve sonraki yıllarda yapılan biyopsilere aittir. Yedi hastanın elektron mikroskopisinde bazal membran değişikliği saptanmamıştır. Dokuz hastada (9/24) bazal membranda kalınlaşma, birleşme, bir hastada (1/24) diffüz kalınlaşma, iki hastada (2/24) genişleme ve kıvrılma, üç hastada (3/24) elektron yoğun birikim, bir hastada (1/24) düzensizlik saptanmıştır. Mezangiyal birikim 14 hastada (%58,3) (Şekil 4.21), subendotelyal birikim 11 hastada (%45,8) saptanmıştır. Podosit ayakları çıkıntılarında (pedisel) birleşme 19 hastada mevcuttur.



Şekil 4.20. EM’de mezangiyal birikimler. (Olgu no: 16, IgA nefropatisi, x8000)

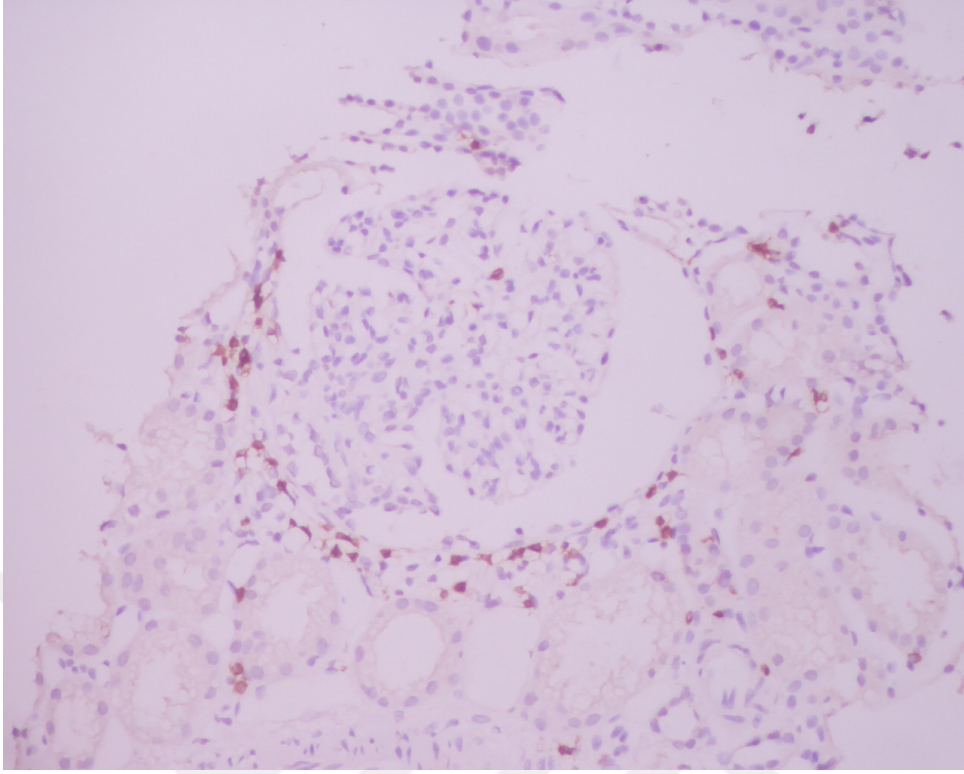
4.6. İmmünohistokimyasal Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 88 hastanın parafin blokları incelenmiş, 69 hastanın bloklarından kesitler alınmış ve immünohistokimyasal olarak CD3, CD4, CD8, CD20, CD68 ve CD163 ile boyanmıştır. Boyama sonrası 61 hastaya ait preparatlar değerlendirmeye alınmıştır. Yeterli doku ya da glomerül bulunmayan kesitler dışlanmıştır. Tablo 4.11’de hastalardaki boyanma miktarları gösterilmiştir. CD163+ hücre sayısı belirgin olarak yüksek saptanmıştır ($p < 0,05$). Kontrol grubunda sekiz hastanın preparatları incelenmiştir.

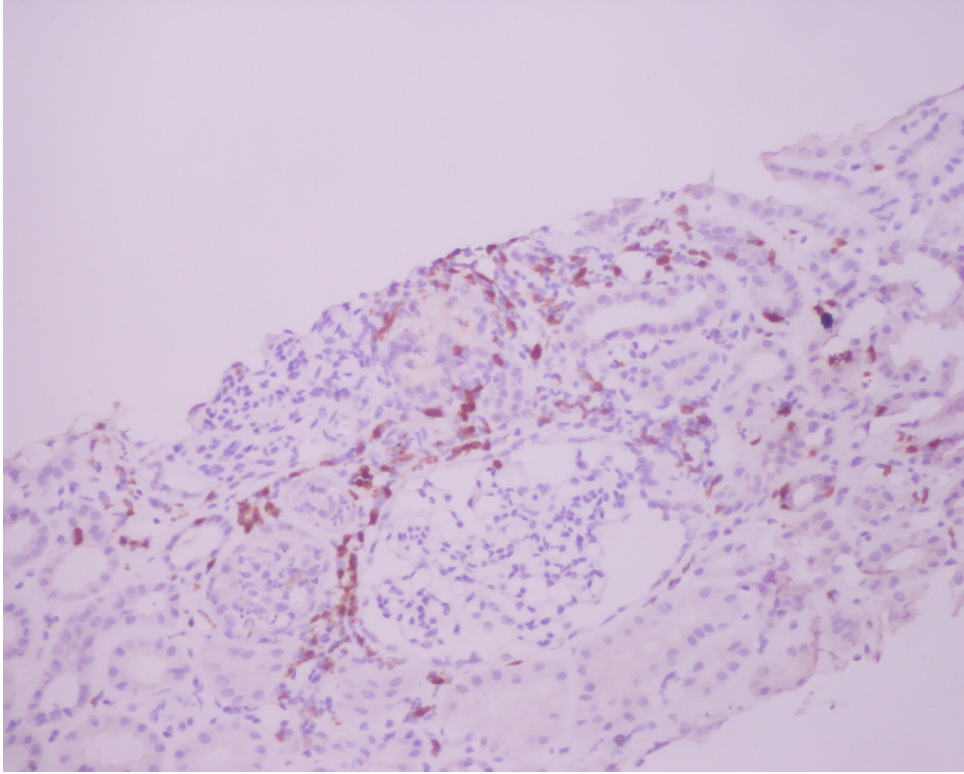
Kontrol ve çalışma grupları karşılaştırıldığında CD3 ile tübülointerstisyel alanda, CD8, CD68 ve CD163 ile hem glomerüler hem tübülointerstisyel alanda, CD20 ile tübülointerstisyel alanda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,05$). Hasta grupta boyanmalar daha fazladır. CD3’ün glomerüler, CD4’ün hem glomerüler hem tübülointerstisyel, CD20’nin glomerüler alanda boyanmalarında farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.11. Tüm hastalardaki boyamaların ortalama hücre sayısı

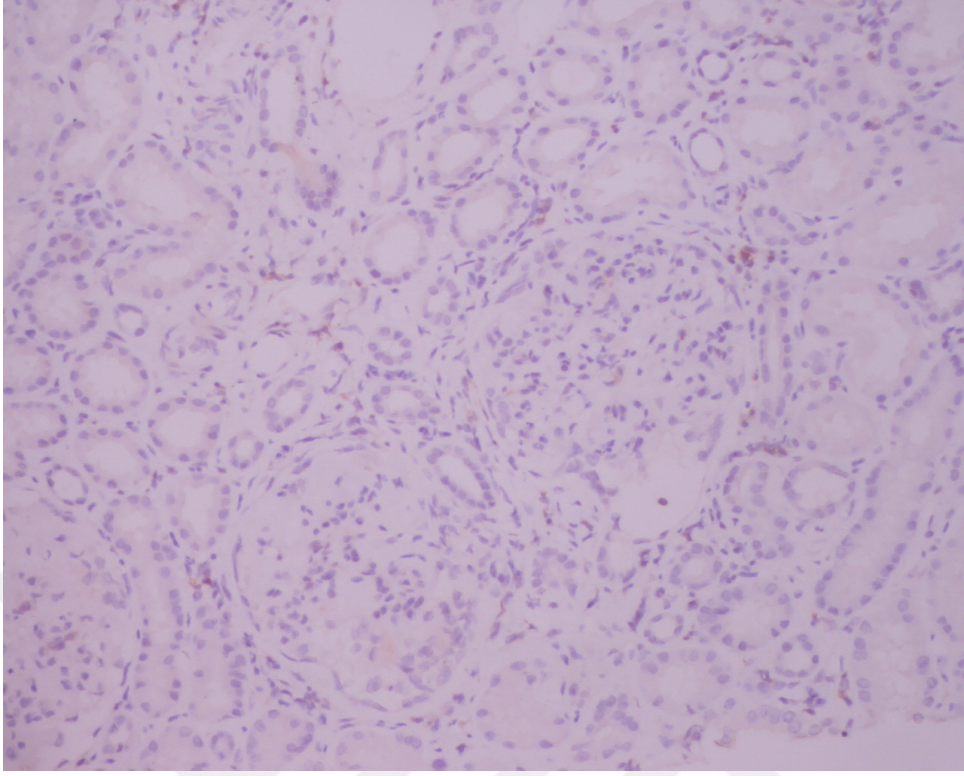
		Ortalama (her alandaki ortalama hücre sayısı)	Standart Deviasyon	Kontrol grubu	P değeri
CD3	Glomerüler (Şekil 4.22)	0,76	1,16	0,18	0,055
	Tübülointerstisyel (Şekil 4.23)	21,8	13,9	4,41	<0,05
CD4	Glomerüler (Şekil 4.24)	0,06	0,21	0,11	0,182
	Tübülointerstisyel (Şekil 4.25)	3,06	9,84	1,07	0,401
CD8	Glomerüler (Şekil 4.26)	0,35	0,47	0,02	<0,05
	Tübülointerstisyel (Şekil 4.27)	12,46	13,4	1,02	<0,05
CD20	Glomerüler (Şekil 4.28)	0,05	0,12	0,05	0,19
	Tübülointerstisyel	4,26	6,95	0,2	<0,05
CD68	Glomerüler (Şekil 4.29)	4,35	4,24	0,88	<0,05
	Tübülointerstisyel (Şekil 4.30)	11,79	14,36	1,23	<0,05
CD163	Glomerüler (Şekil 4.31, 4.39, 3.41)	8,08	7,39	0,61	<0,05
	Tübülointerstisyel (Şekil 4.32, 4.40, 4.42)	47,46	30,48	5,87	<0,05



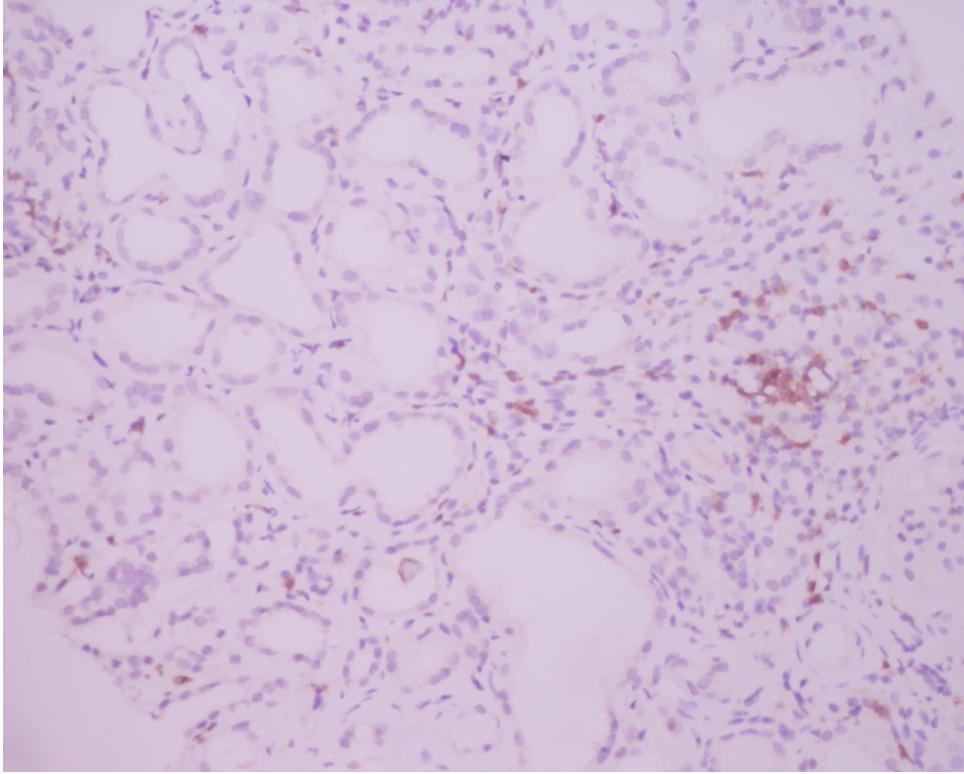
Şekil 4.22. Glomerülde CD3 ile boyanma. (Olgu no: 14, HSP nefriti, immünohistokimya x200)



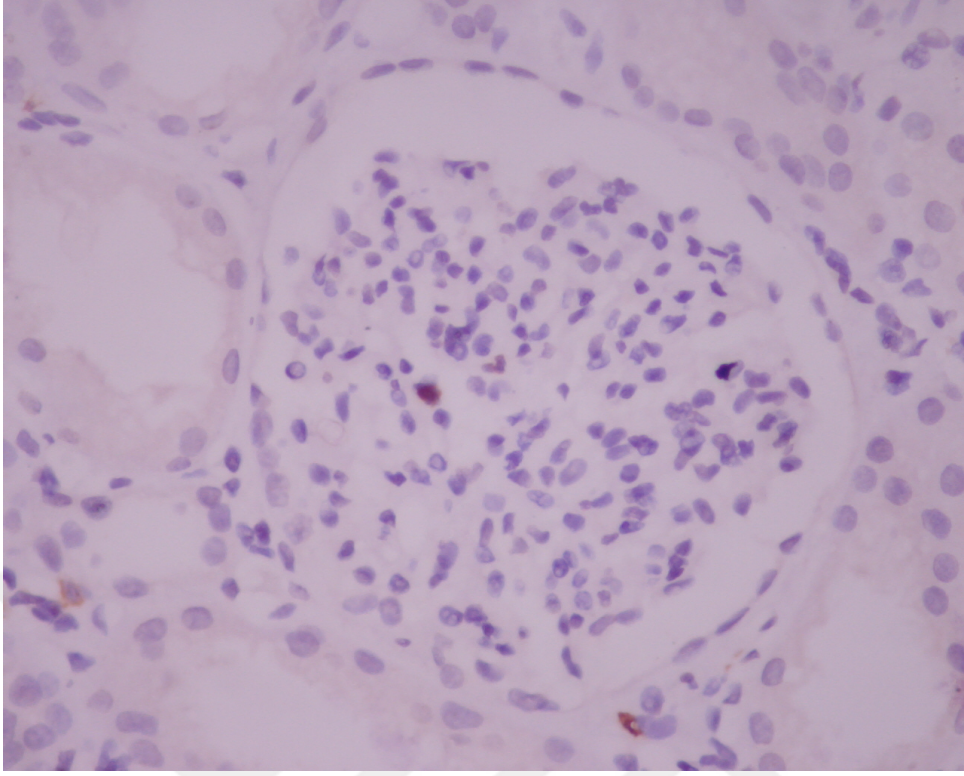
Şekil 4.23. Glomerülde ve interstisyumda CD3 ile boyanma. (Olgu no: 2, idiyopatik kresentik glomerülonefrit, immünohistokimya x200)



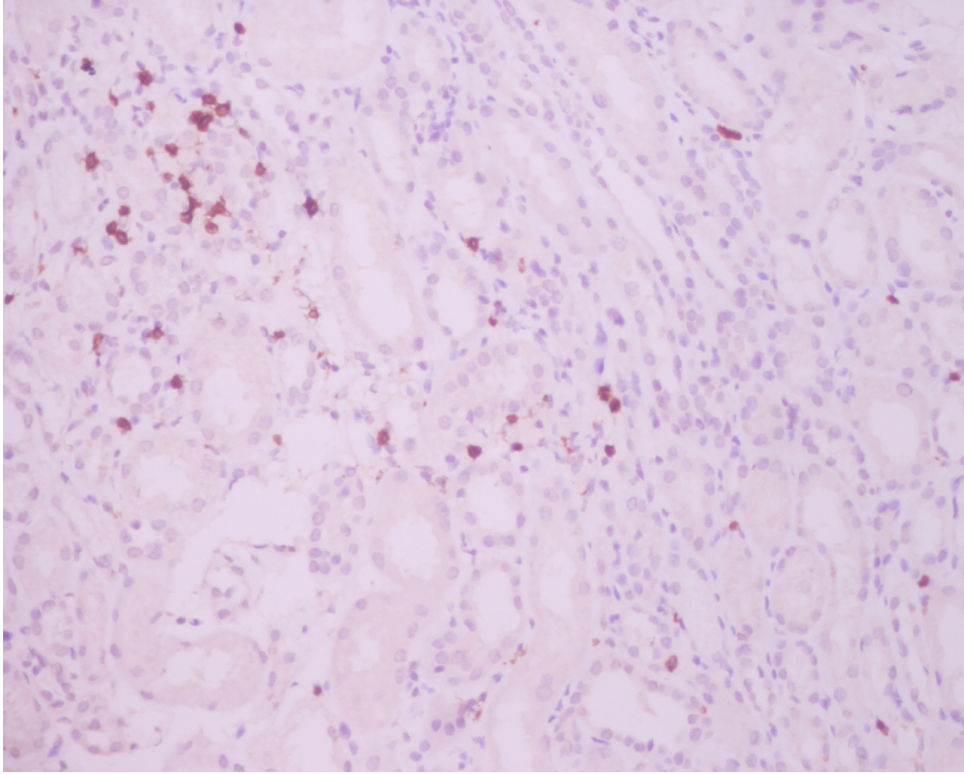
Şekil 4.24. CD4 antikoruna ile glomerülde hemen hiç boyanma izlenmemektedir. (Olgu no: 12, lupus nefriti, immünohistokimya x200)



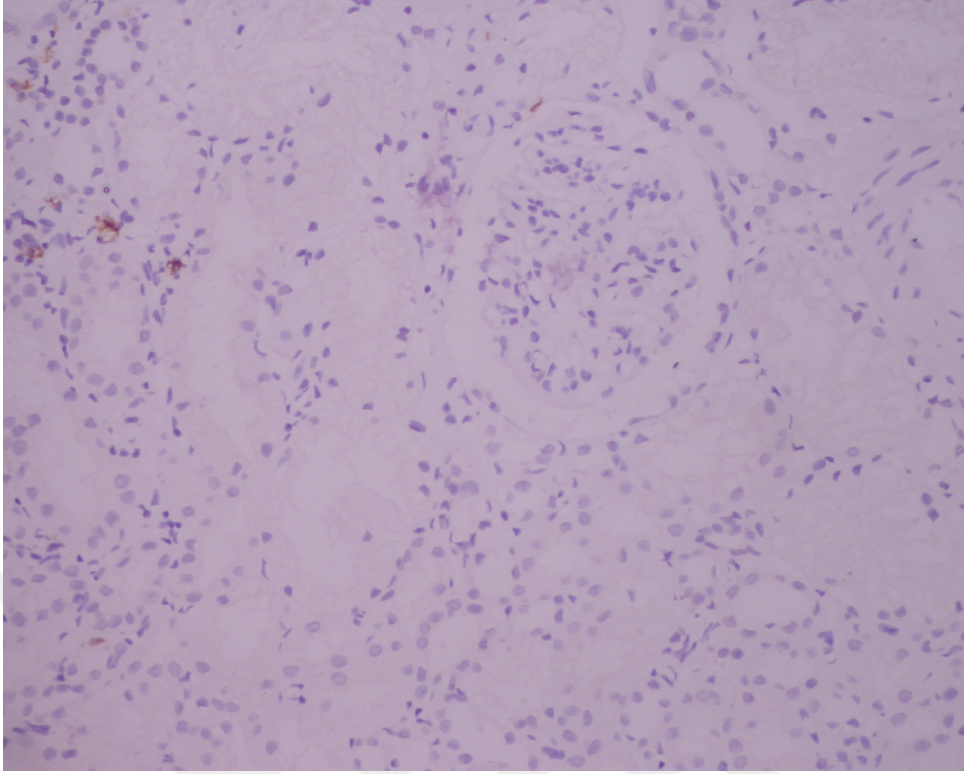
Şekil 4.25. Tübülointerstisyel alanda CD4 ile boyanma. (Olgu no: 13, lupus nefriti, immünohistokimya x200)



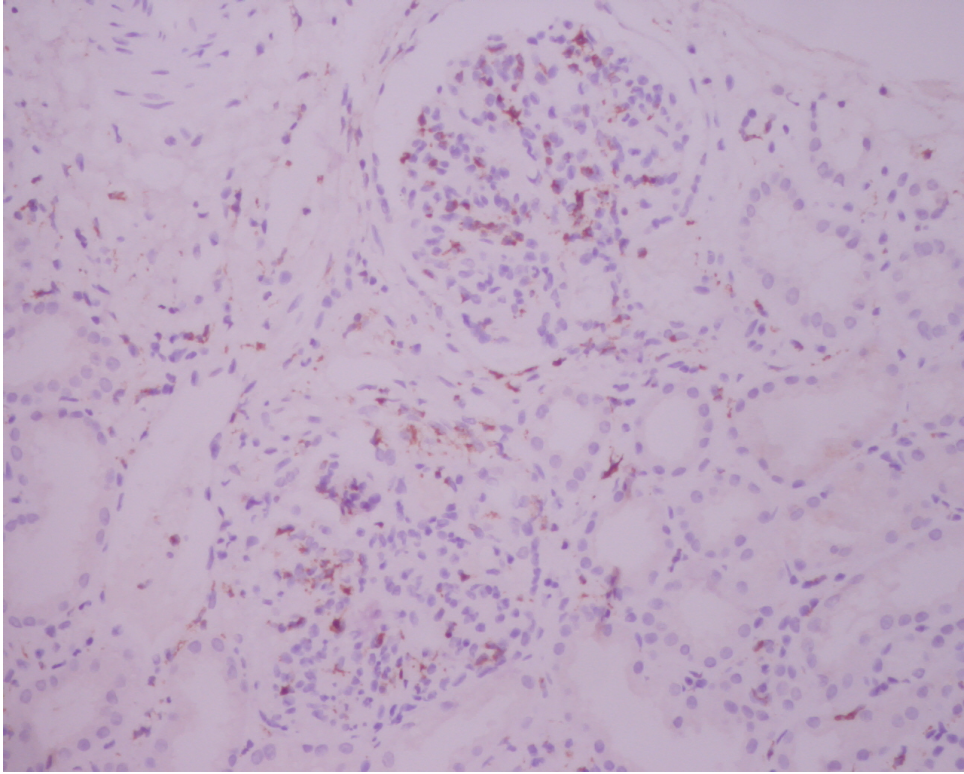
Şekil 4.26. Glomerülde CD8 ile pozitif boyanan bir hücre. (Olgu no: 16, IgA nefropatisi, immünohistokimya x400)



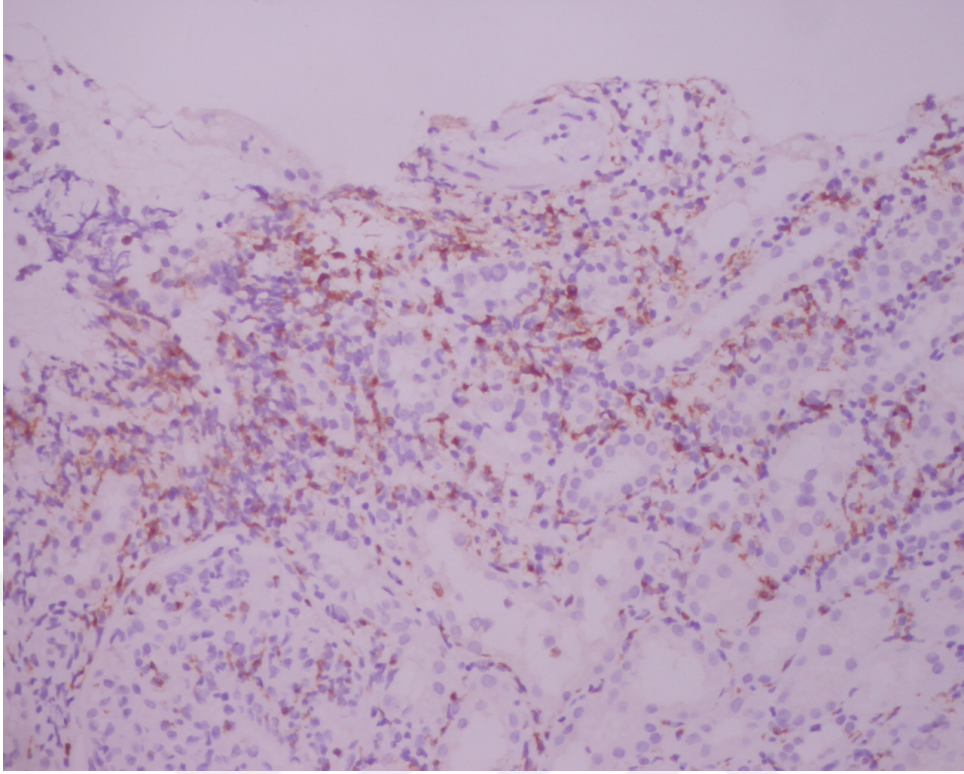
Şekil 4.27. Tübülointerstisyel alanda CD8 ile boyanma. (Olgu no: 22, idiyopatik kresentik glomerülonefrit, immünohistokimya x200)



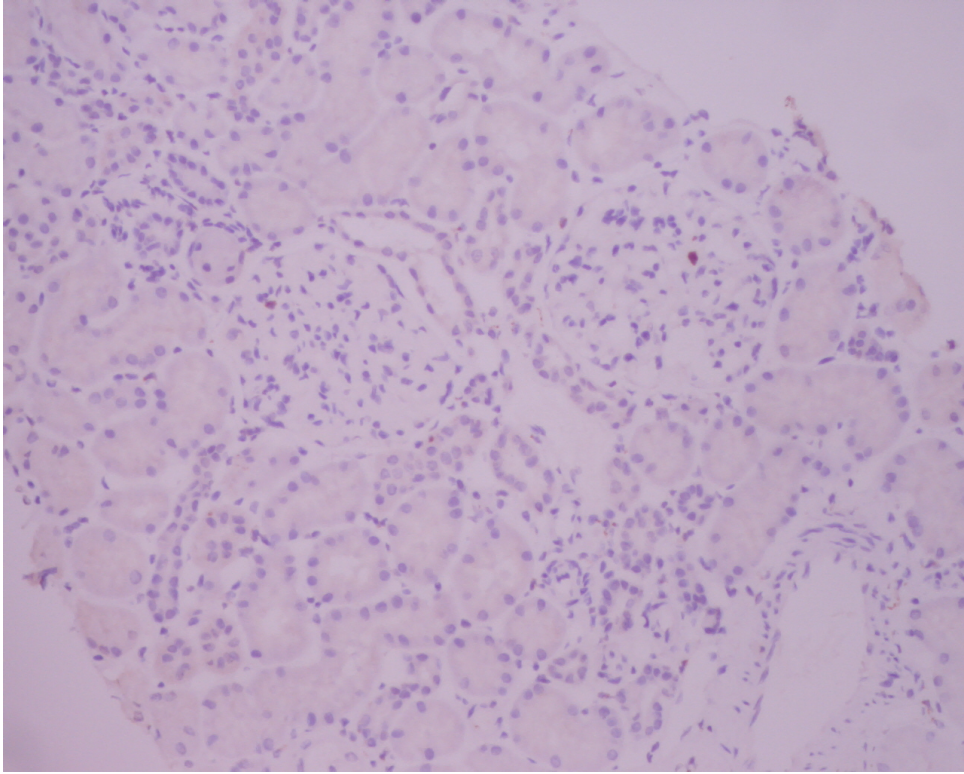
Şekil 4.28. Glomerüller ve tübülointerstisyel alanda CD20 ile boyanma. (Olgu no: 18, lupus nefriti, immünohistokimya x200)



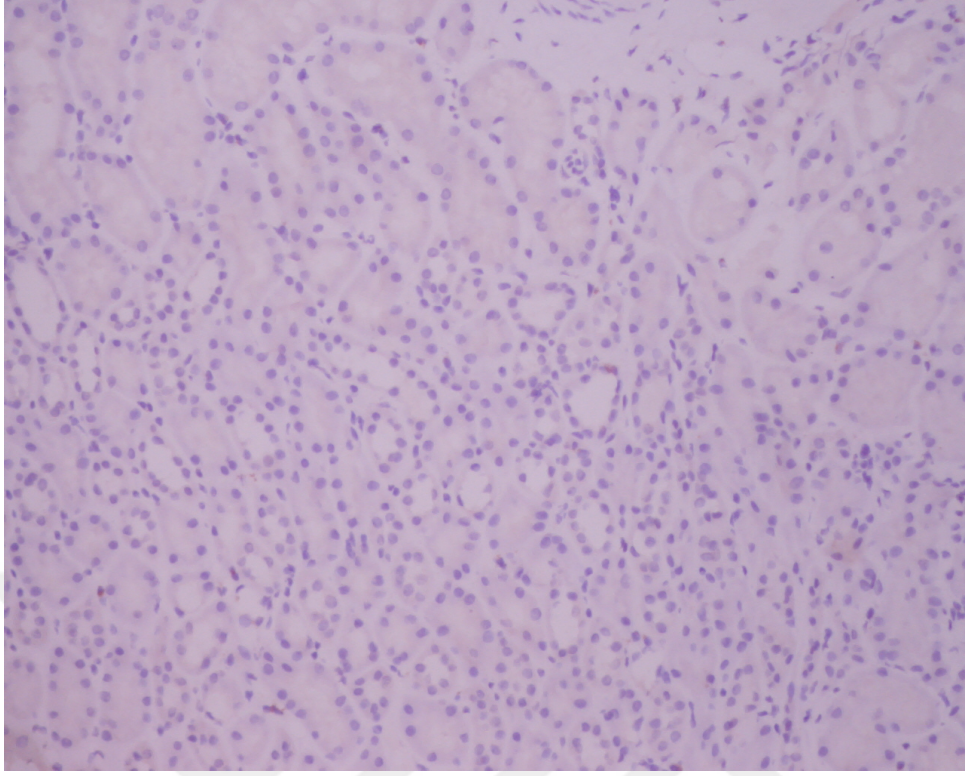
Şekil 4.29. Glomerülde CD68 ile pozitif boyanan çok sayıda hücre. (Olgu no: 21, postenfeksiyöz glomerülonefrit, immünohistokimya x200)



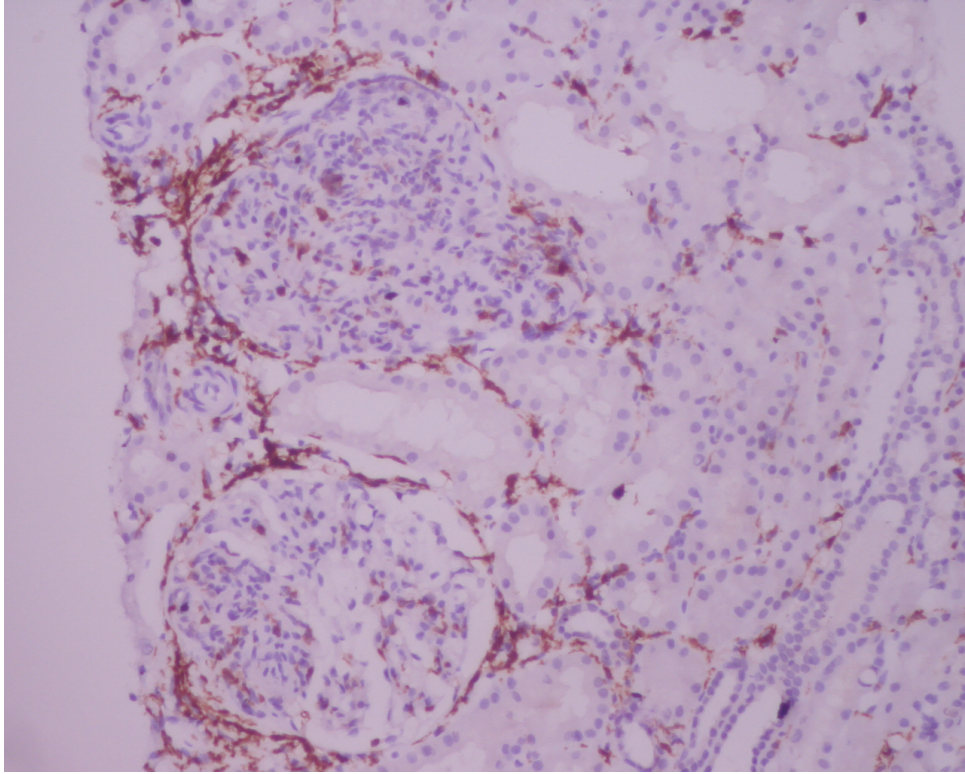
Şekil 4.30. Tübulointerstisyel alanda CD68 antikoruna ile pozitif boyanan çok sayıda hücre (Olgu no: 21, postenfeksiyöz glomerülonefrit, immünohistokimya x200)



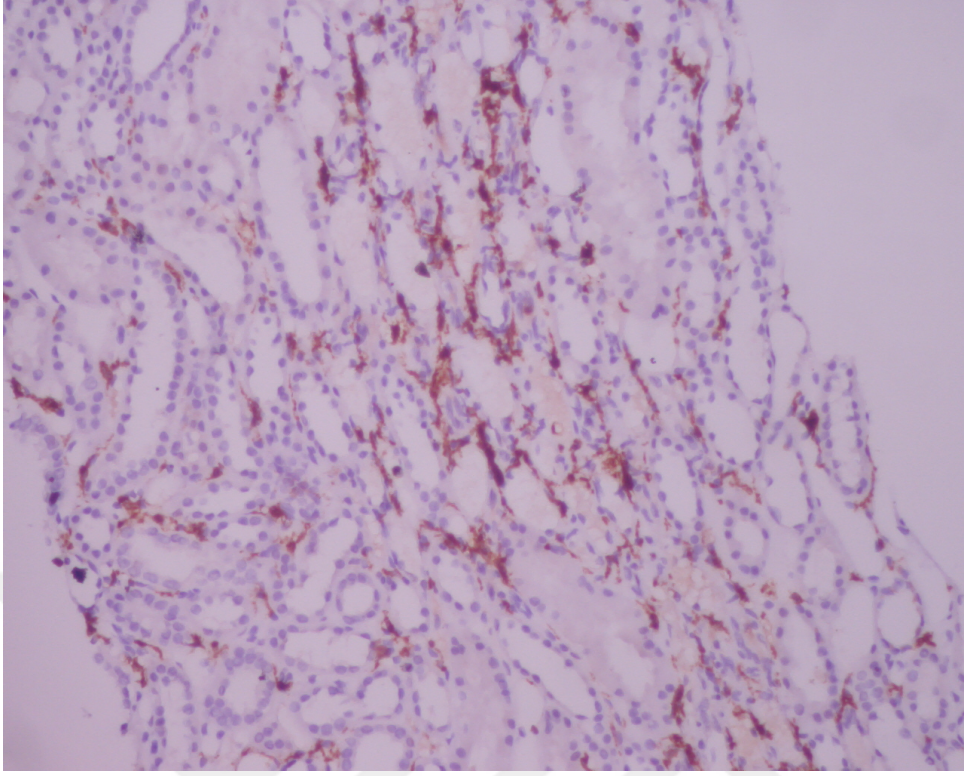
Şekil 4.31. Kontrol gurubu. CD68 antikoruna ile glomerüller boyanma (Olgu no:K1, immünohistokimya x200)



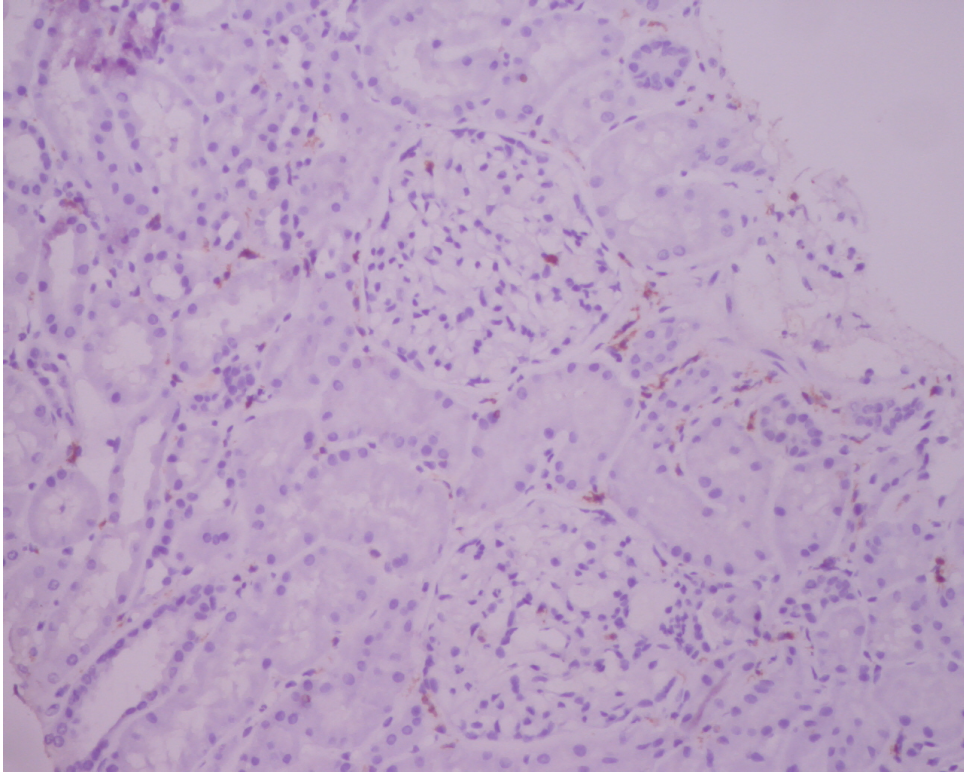
Şekil 4.32. Kontrol gurubu. CD68 antikorunu ile tübülointerstisyel boyanma (Olgu no:K1, immünohistokimya x200)



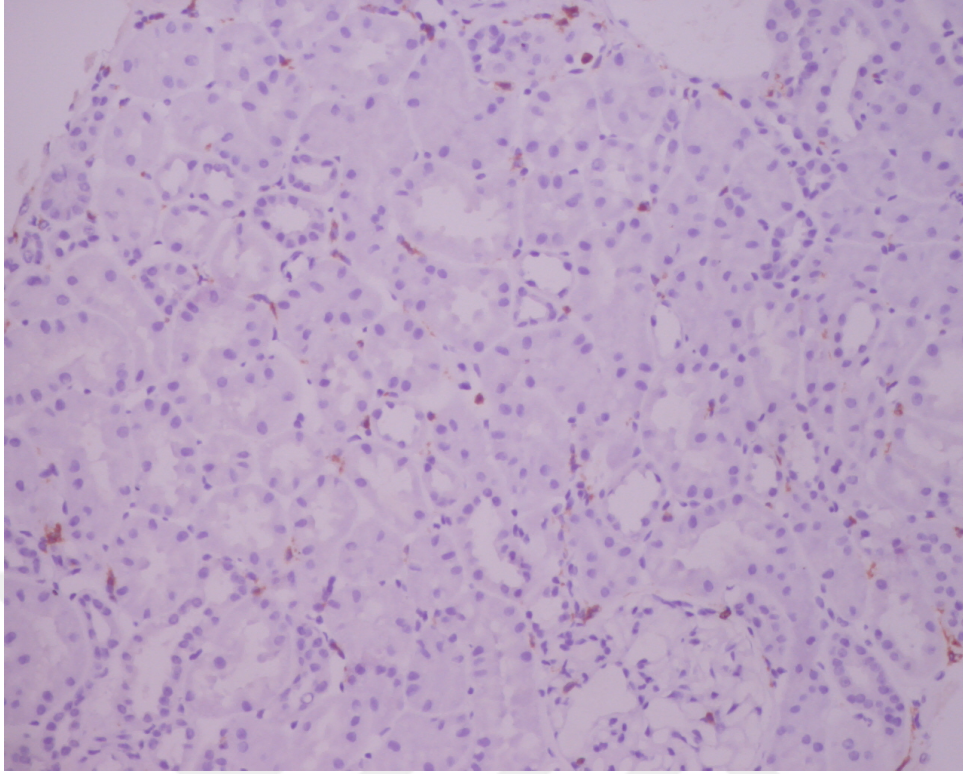
Şekil 4.33. CD163 antikorunu ile iki glomerülde M2 makrofajların boyanması. (Olgu no: 7, lupus nefriti, immünohistokimya x200)



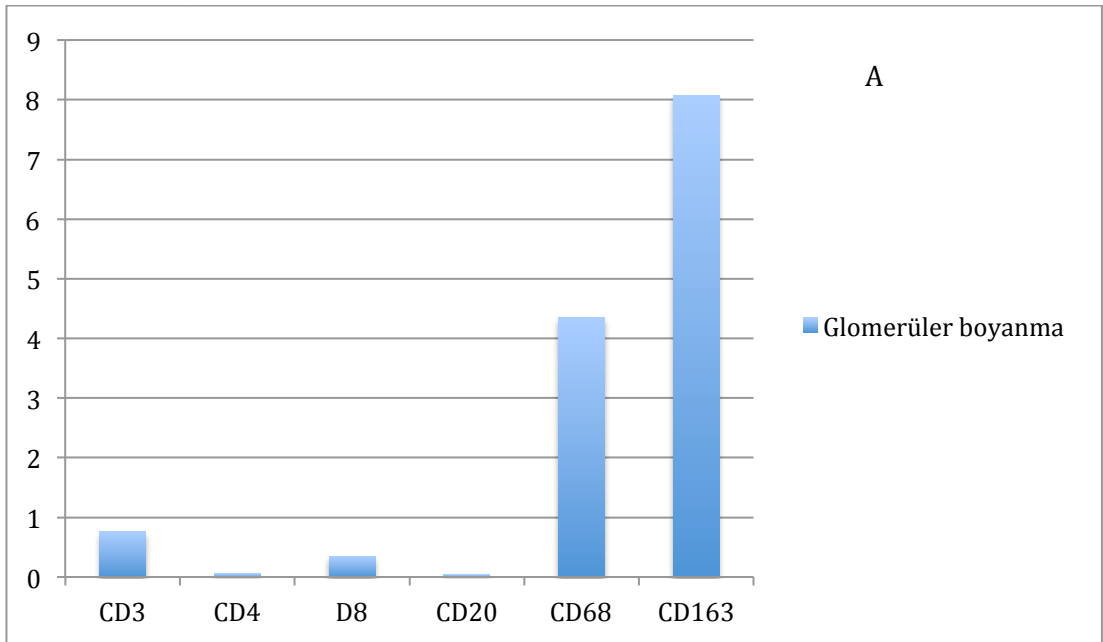
Şekil 4.34. CD163 antikoruna ile tübülointerstisyel alanda M2 makrofajların boyanması. (Olgu no: 7, lupus nefriti, immünohistokimya x200)

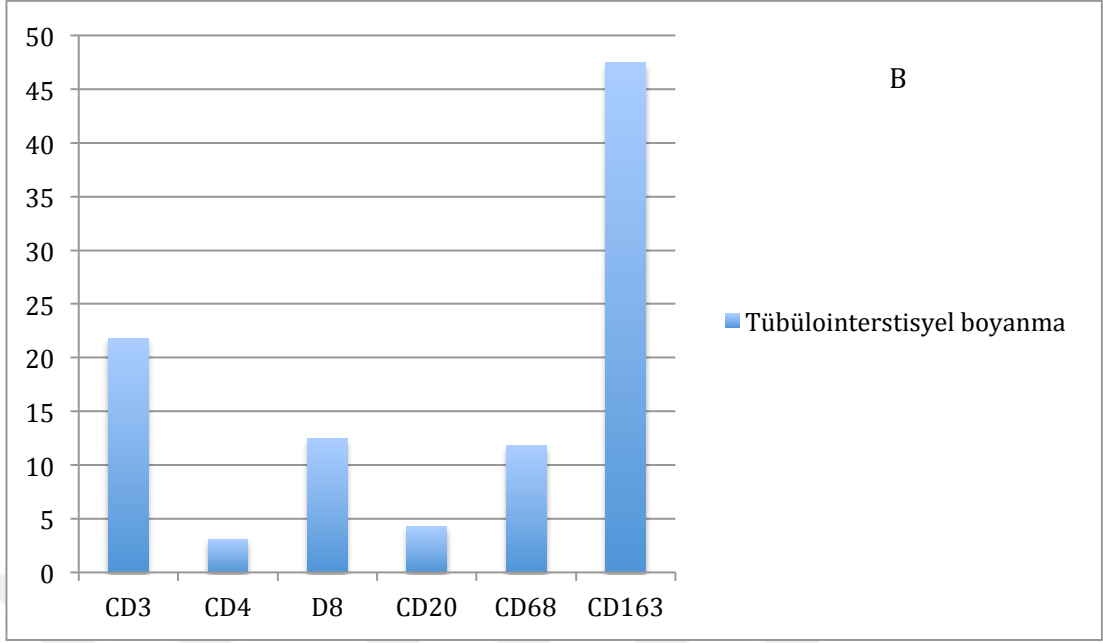


Şekil 4.35. Kontrol gurubu. CD163 antikoruna ile iki glomerülde M2 makrofajların boyanması. (immünohistokimya x200)



Şekil 4.36. Kontrol gurubu. CD163 antikorunu ile M2 makrofajların tübülointerstisyel alanda boyanması. (immünohistokimya x200)





Şekil 4.37. İmmünohistokimyasal olarak pozitif boyanan hücre sayıları

A) Glomerüller alanda boyanmalar, B) Tübulointerstisyel alandaki boyanmalar

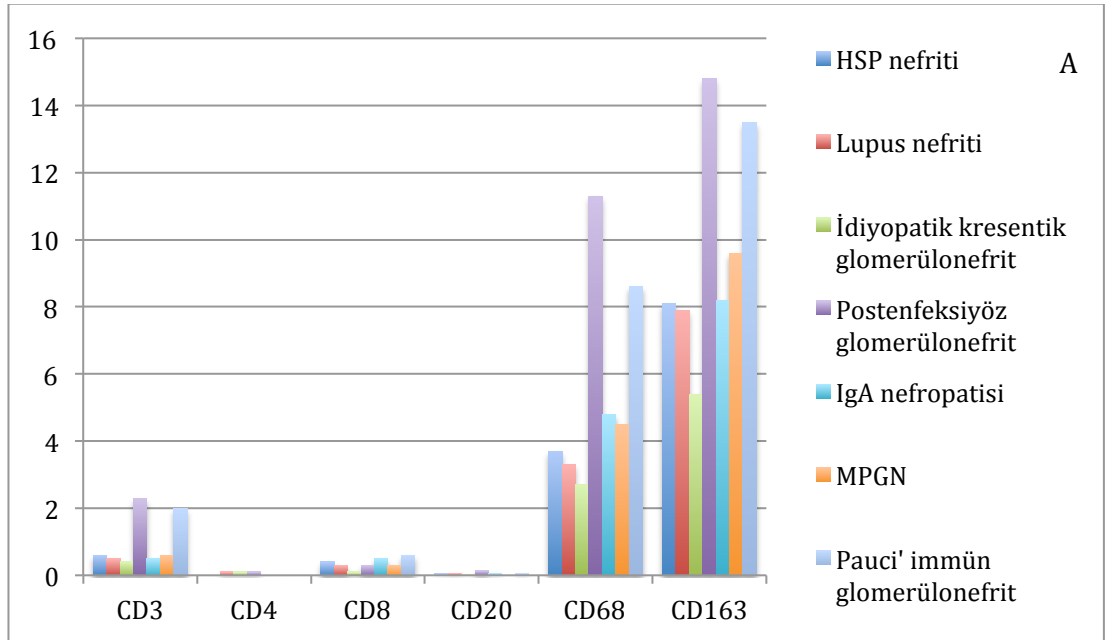
Hastalık grupları ve immünohistokimyasal boyamaların karşılaştırılması yapılmıştır (Tablo 4.12). Hastalıklar HSP nefriti, lupus nefriti, idiyopatik kresentik glomerülonefrit, postenfeksiyöz glomerülonefrit, IgA nefropatisi, MPGN, ‘pauci’ immün glomerülonefrit ve diğerleri olarak sekiz gruba ayrılmıştır.

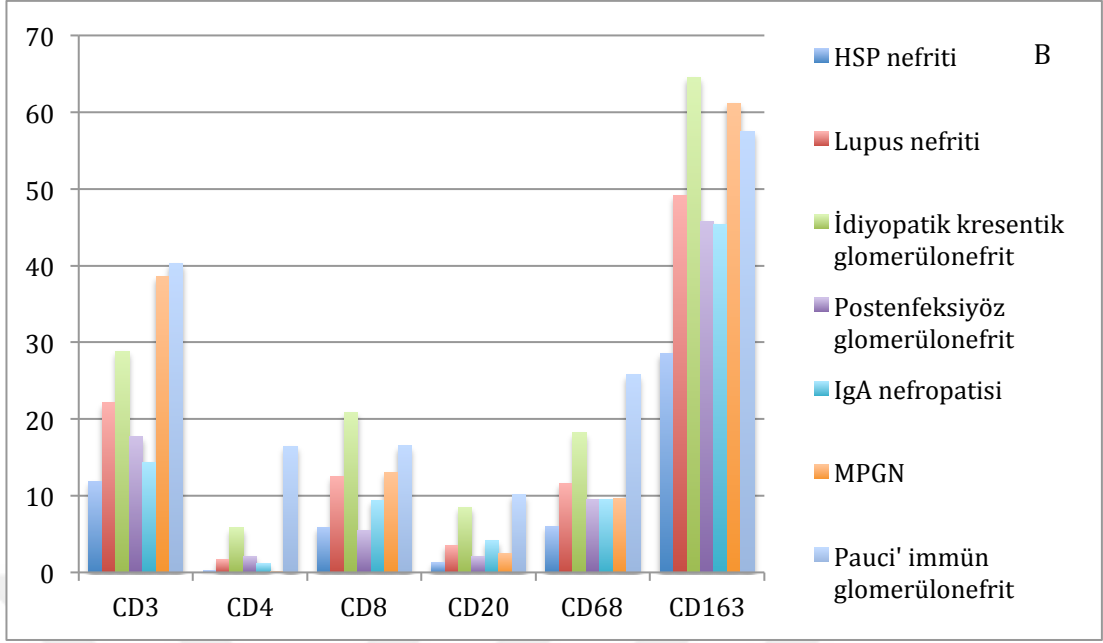
Tablo 4.12. Etiyolojik gruplara göre immünohistokimyasal boyanan hücre sayılarının ortalaması

		HSP nefriti	Lupus nefriti	İdiyopatik	Post-enfeksiyöz	IgA nefropatisi	MPGN	‘Pauci’ immün	Diğer
CD3	Glomerüller	0,6	0,5	0,4	2,3	0,5	0,6	2	0,36
	Tübulointerstisyel	11,9	22,1	28,8	17,7	14,3	38,6	40,25	37
CD4	Glomerüller	0	0,1	0,1	0,1	0	0	0	0
	Tübulointerstisyel	0,24	1,7	5,8	2,1	1,2	0,13	16,45	11,1

CD8	Glomerüller	0,4	0,3	0,1	0,3	0,5	0,3	0,6	0,16
	Tübülointerstisyel	5,9	12,5	20,9	5,5	9,4	13	16,5	25,6
CD20	Glomerüller	0,04	0,06	0,03	0,14	0,05	0	0,05	0,13
	Tübülointerstisyel	1,3	3,5	8,5	2,1	4,1	2,5	10,1	6,8
CD68	Glomerüller	3,7	3,3	2,7	11,3	4,8	4,5	8,6	1,9
	Tübülointerstisyel	6	11,6	18,2	9,5	9,5	9,7	25,8	17,3
CD163	Glomerüller	8,1	7,9	5,4	14,8	8,2	9,6	13,5	3,2
	Tübülointerstisyel	28,6	49,2	64,5	45,8	45,4	61,2	57,5	58,1

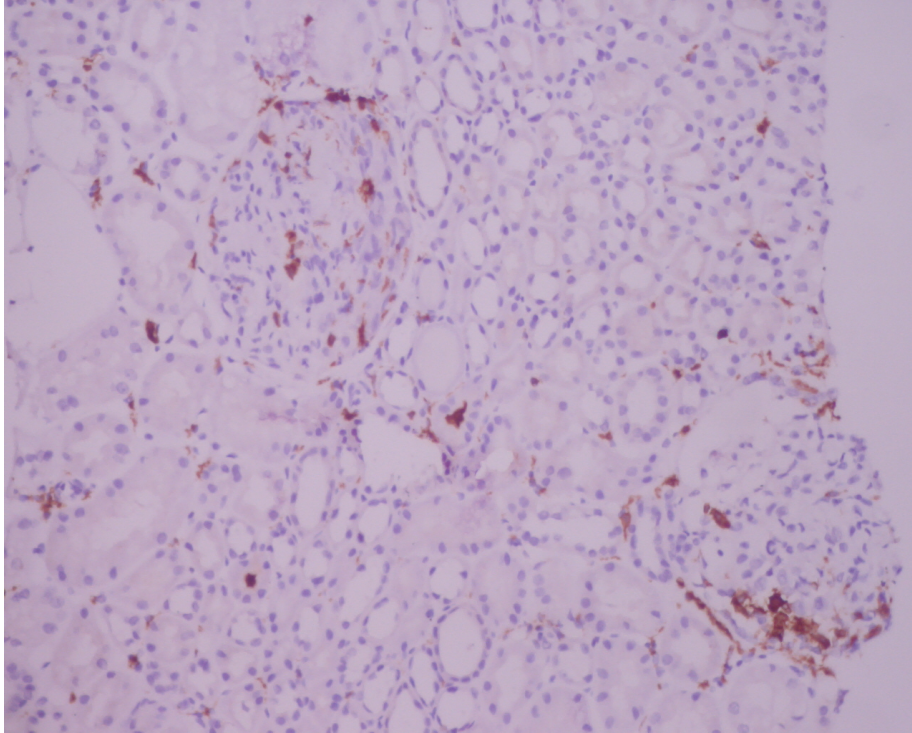
Tüm gruplar birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Glomerüller ve tübülointerstisyel boyanmalar ($p=0,26$, $p=0,12$) ile etiyolojik tanı grupları arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Bütün tanı gruplarında benzer boyanma paterni görülmüştür.



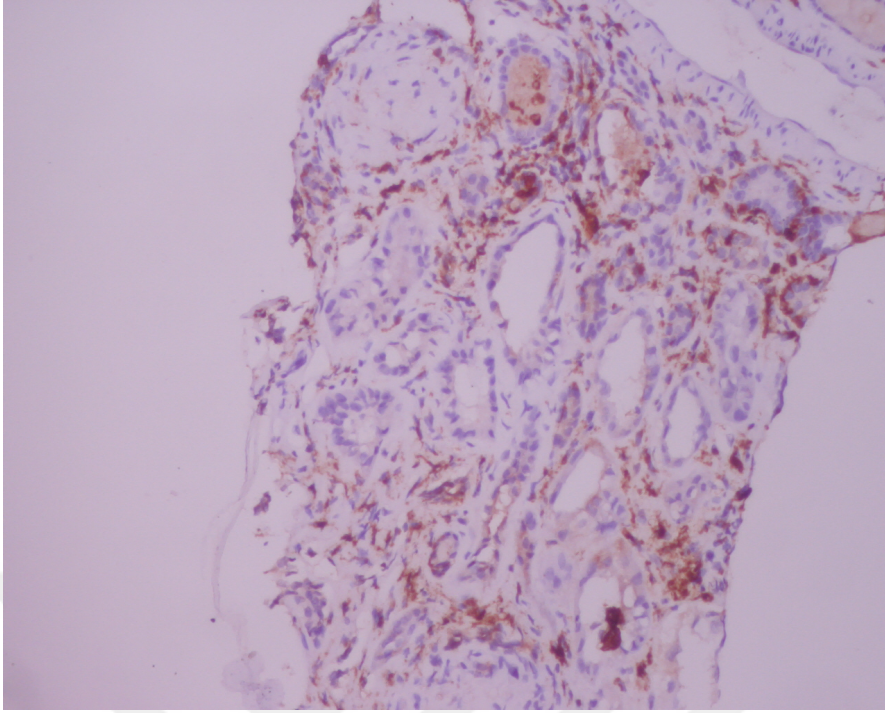


Şekil 4.38. Etiyolojik gruplar ve boyanma paterni arasındaki benzer ilişki

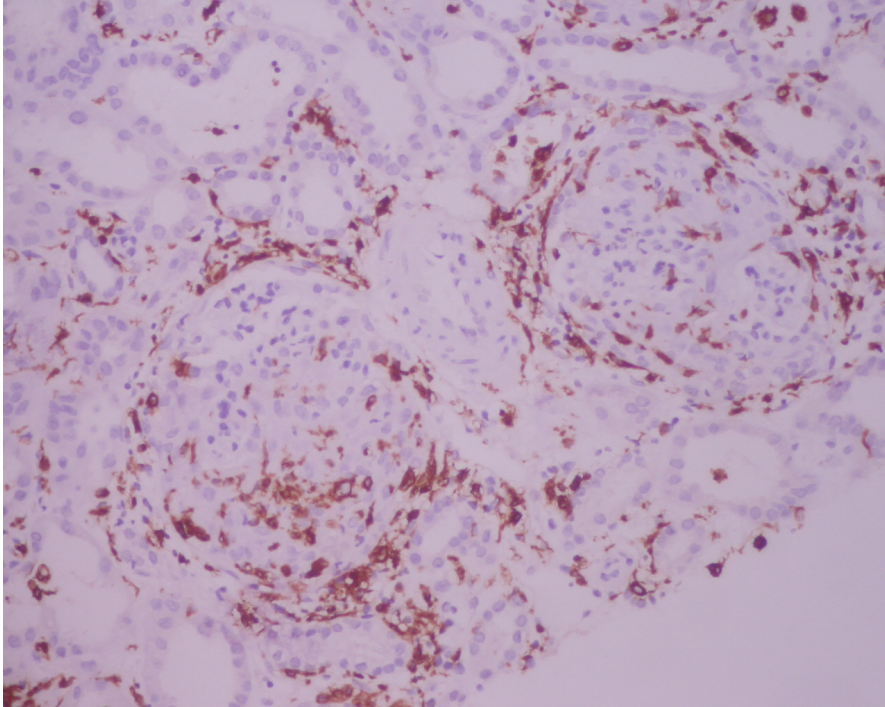
A) Glomerüler alandaki boyanma paternleri, B) Tübülointerstisyel alandaki boyanma paternleri



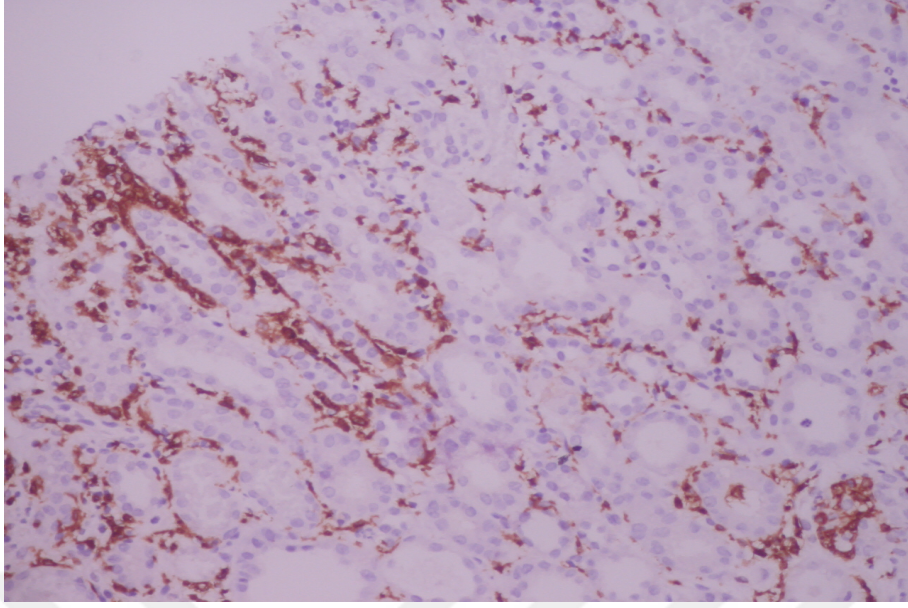
Şekil 4.39. Şekil 4.38. HSP nefritli bir olguda CD163 antikoruna ile glomerüler alanda M2 makrofajların boyanması. (Olgu no: 4, HSP nefriti, immünohistokimya x100)



Şekil 4.40. C3 glomerülonefritli bir olguda CD163 antikoruna ile tübülointerstisyel alanda M2 makrofajların boyanması. (Olgu no: 3, C3 glomerülonefriti, immünohistokimya x200)

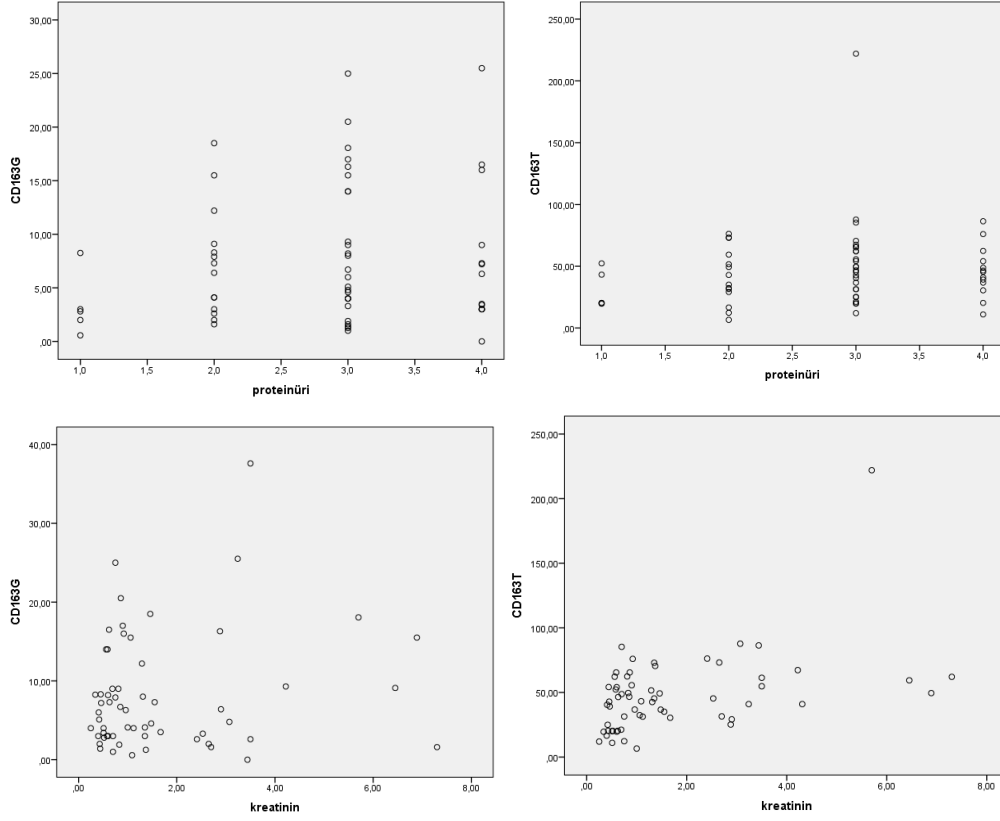


Şekil 4.41. 'Pauci' immün glomerülonefrit'li bir hastada CD163 antikoruna ile glomerüler alanda M2 makrofajların boyanması. (Olgu no: 20, 'pauci' immün glomerülonefrit, immünohistokimya x200)



Şekil 4.42. ‘Pauci’ immün glomerülonefrit’li bir hastada CD163 antikoru ile tübülointerstisyel alanda M2 makrofajların boyanması. (Olgu no: 20, ‘pauci’ immün glomerülonefrit, immünohistokimya x200)

Hastaların biyopsi anındaki proteinüri, GFR ve kreatinin seviyeleri glomerüler ve tübülointerstisyel alanlardaki CD 163 boyamaları karşılaştırılmıştır. GFR’nin 60 ml/dk/1,73 m² altında olması veya olmaması ile CD163 boyamaları karşılaştırıldığında biyopsi anındaki sonuçları ile anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,569). Proteinüri ve kreatinin değerleri arasında da anlamlı fark saptanmamıştır (Şekil 4.43) .

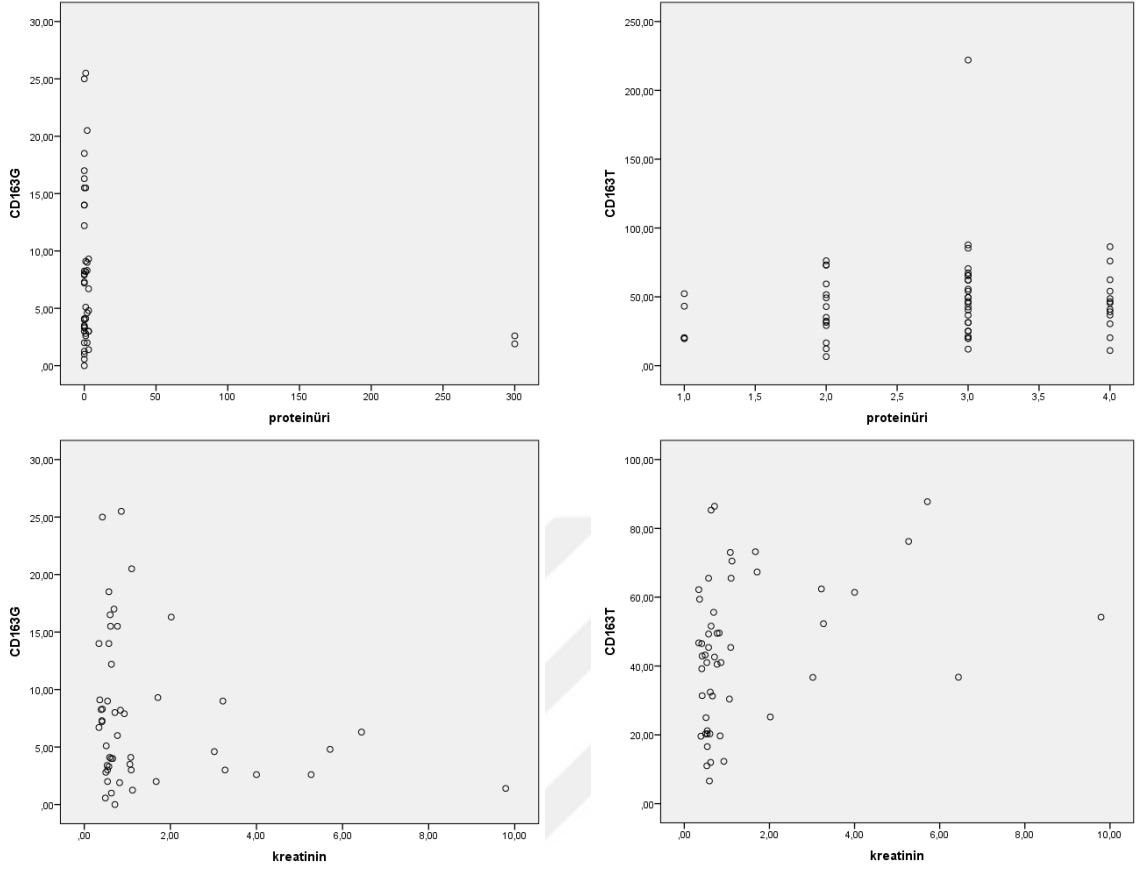


Şekil 4.43. Biyopsi anındaki proteinüri ve kreatinin düzeylerinin CD163 glomerüler ve tübülointerstisyel alanları ile karşılaştıran saçılım grafiği. (CD163G: glomerüler alandaki CD163 pozitif boyanan hücre sayısı, CD163T: tübülointerstisyel alandaki CD163 pozitif boyanan hücre sayısı)

Hastaların son takiplerinde ölçülen GFR'lerine göre $60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ altında ve üstündeki hastalar arasında karşılaştırma yapılmıştır. Glomerüler boyamada anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,057$). Tübülointerstisyel alanda ise GFR değeri $60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ altında olan hastalarda belirgin olarak daha fazla boyanma saptanmıştır ($p < 0,05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. CD163 tübülointerstisyel boyanma ile GFR'nin karşılaştırılması

GFR	N (Hasta sayısı)	Ortalama (ml/dk/1,73 m^2)
$>60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$	37	39,2162
$<60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$	11	58,3182



Şekil 4.44. Son kontroldeki proteinüri ve kreatinin düzeylerinin CD163 glomerüler ve tübülointerstisyel alanları ile karşılaştıran saçılım grafiği (CD163G: glomerüler alandaki CD163 pozitif boyanan hücre sayısı, CD163T: tübülointerstisyel alandaki CD163 pozitif boyanan hücre sayısı)

Hastaların son takipleri arasındaki proteinüri ve kreatinin seviyeleri arasında da fark saptanmamıştır. Proteinüri artması ile boyanmanın artması arasında zayıf bir ilişki varsa bile bu istatistiksel olarak anlamlı değildir (Şekil 4.44).

CD163 boyanması ile kresent yüzdesi arasındaki ilişki incelenmiştir. Hasta grubu, biyopsilerinde saptanan kresent yüzdesine göre, %50'nin altı ve üzeri olarak iki gruba ayrılmış ve boyanma miktarları incelenmiştir (Tablo 4.14). Glomerüler alanda CD163 boyanması kresent yüzdesi 50'nin altındakilerde 8,2 hücre/glomerül iken, 50'nin üzerinde olanlarda 7,8 hücre/glomerül olarak saptanmıştır ve aralarında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Tübülointerstisyel alanda ise CD163 boyanması

kresent yüzdesi 50'nin altındakilerde 45,1 hücre/alan, 50'nin üzerinde olanlarda 53,3 hücre/alan olarak saptanmıştır ve burada da istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

Tablo 4.14. Kresent %50'nin üzerinde olması ile CD163 arasındaki ilişki

	Kresent yüzdesi	Hasta sayısı	Ortalama (Boyanan hücre sayısı)
CD163 glomerüler	<%50	43	8,2460
	>%50	17	7,8265
CD163 tübülointerstisyel	<%50	44	45,1989
	>%50	17	53,3176

En sık karşılaşılan iki tanı olan HSP nefriti ve lupus fibrozis düzeyleri ile CD163 boyamaları arasında ilişki araştırılmıştır (Tablo 4.15). Hem glomerüler hem de tübülointerstisyel alanda fibrozis yüzdesi ile CD 163 boyanması arasında ilişki saptanmamıştır (glomerüler alan için $p=0,320$, tübülointerstisyel alan için $p=0,159$).

Tablo 4.15. CD163 boyanmalarının HSP ve lupus nefriti olan hastalarda fibrozis ile ilişkisi

	Hasta sayısı	Ortalama
CD163 glomerüler		
Fibrozis yok	15	7,3433
<%5	10	9,3200
%5-25	3	8,1667
>%50	1	9,3000
CD163 tübülointerstisyel		
Fibrozis yok	15	30,5400
<%5	10	44,1950
%5-25	4	39,8250
>%50	1	67,3000

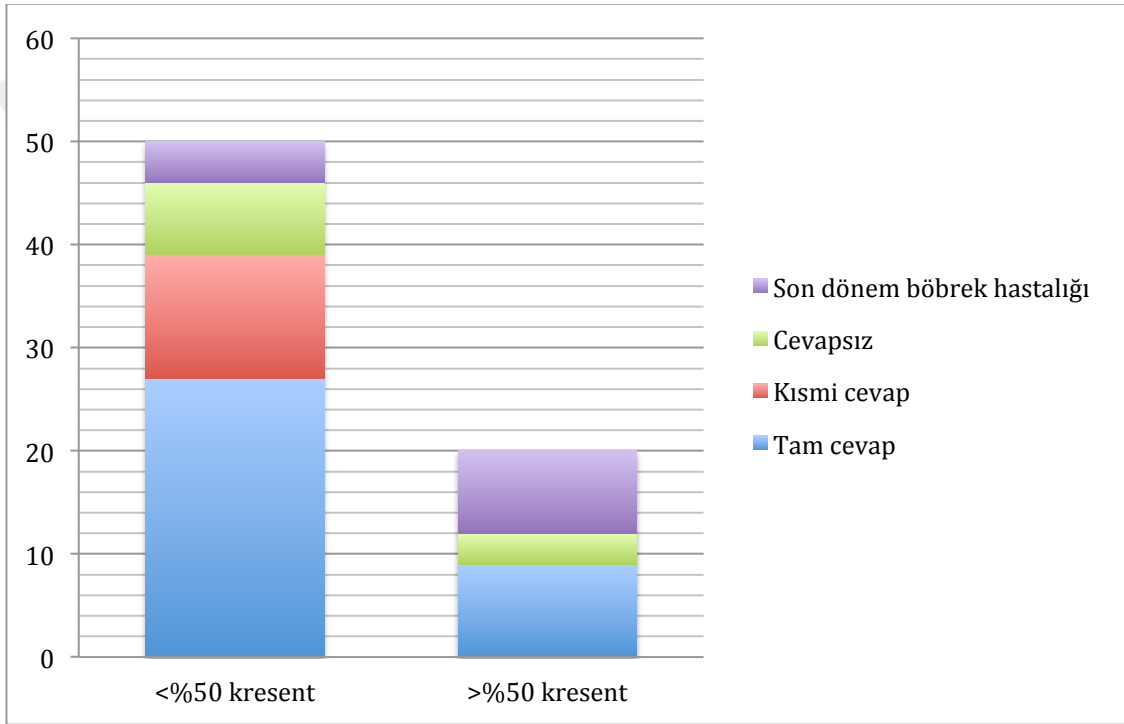
Hastaların son durumları tam cevap, kısmi cevap, cevapsız ve son dönem böbrek hastalığı olarak dört grupta toplanmıştır. CD163 ile hem glomerüler hem de tübülointerstisyel alandaki boyanmaları karşılaştırılmıştır (Tablo 4.16). İmmünohistokimyasal boyama yapılan 61 hastanın 49'unun son durumu hakkında bilgiye ulaşılmıştır. Bu hastalardan birinde ise CD163 ile boyalı preparatta glomerül bulunmamaktadır.

Tablo 4.16. CD163 ile glomerüler ve tübülointerstisyel alandaki boyanmaların hasta cevabına etkisi.

		Hasta sayısı	Ortalama (ortalama hücre sayısı)
CD163 Glomerüler alandaki hücre sayısı	Tam cevap	27	8,4785
	Kısmi cevap	9	8,9444
	Cevapsız	6	6,6833
	Son dönem böbrek yetmezliği	6	2,3417
		48	7,5744
CD163 Tübülointerstisyel alandaki hücre sayısı	Tam cevap	28	38,6643
	Kısmi cevap	9	40,9333
	Cevapsız	6	53,1917
	Son dönem böbrek yetmezliği	6	68,1250
		49	44,4673

CD163'ün glomerüler alandaki hücre sayısı ortalamalarının hastaların tedaviye cevapları ile ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p=0,161$). Tübülointerstisyel alanda ise tam cevap veya kısmi cevabı olan hastaların son dönem böbrek hastalığı olan hastalar ile karşılaştırıldığında, son dönem böbrek yetmezliği olanlarda CD163'te anlamlı olarak daha fazla boyanma saptanmıştır ($p<0,05$).

Kresent yüzdesi ve hasta cevapları arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Yüzde 50'nin altında kresent bulunan 50 hastanın %54'ü tam cevap, % 24'ü kısmi cevap, %14'ü cevapsız ve %4'ü son dönem böbrek hastalığı grubuna girmektedir. Yüzde 50'nin üstünde kresent saptanan 20 hastanın %45'i tam cevap, %15'i cevapsız, %40'ı son dönem böbrek hastalığı grubunda yer almaktadır (Şekil 4.45). Bu gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Kresent yüzdesi 50'nin altında olanların tam ve kısmi cevap yüzdeleri daha fazla olurken, kresent yüzdesi 50'nin üzerinde olanların son dönem böbrek hastalığı oluşma riski daha fazladır.



Şekil 4.45. Kresent yüzdesi ve tedaviye cevap arasındaki ilişki

Fibrozis oranları tanı gruplarına göre de incelenmiş ve tanı grupları ile fibrozis yüzdeleri arasında ilişki saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Kresentler, glomerülleri etkileyen herhangi bir hastalık sonrasında, glomerüler bazal membranda oluşan zedelenme sonucunda hücrelerin ve plazma proteinlerinin Bowman kapsülüne kaçması ile meydana gelmektedir (2). Bowman kapsülündeki hücrelerin ekstrakapiller proliferasyonu mikroskopik olarak hilal şeklinde görünüme neden olmakta ve bu sebeple hilal anlamına gelen '*crescent*' olarak isimlendirilmektedir. Klinikte de hızlı ilerleyen glomerülonefrit tablosunun histopatolojik bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır. Kresentik glomerülonefritler çocukluk çağının nadir görülen glomerülonefritleridir. Anti-GBM hastalığı, immün kompleks aracılı ve '*pauci*' immün glomerülonefritler olarak üç gruba ayrılmaktadır. Çocukluk çağında kresentik glomerülonefritlere ilişkin araştırmalar literatürde az bulunmaktadır.

Bu çalışmada 01.01.2000-31.12.2015 tarihleri arasındaki 16 yıllık sürede 18 yaş altındaki hastalara ait olan 1344 böbrek biyopsisi arasında kresent saptanan 92 hasta (%6,8) araştırmaya alınmış ancak gerekli koşulları sağlayamayan dört hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Benzer diğer serilerde tüm böbrek biyopsilerinde kresent oranları %5,1 ile %8,3 arasında değişmektedir (33,41).

Hastaların 40'ı kız (% 45,5), 48'i erkektir (% 54,5) ve kız erkek oranlarında farklılık yoktur. Literatürde Hindistan'dan bildirilen bir seride erkekler %70, Türkiye'den bildirilen bir başka seride ise %42 oranında bulunmuştur (34, 42). Biyopsi sırasındaki hastaların yaş ortalaması 11,49 (en düşük 2, en yüksek 18 yaş) yıldır. Diğer pediyatrik serilerde 10 yıl ile 12,27 yıl arasında ortalamalar bildirilmiştir ve literatür ile uyumludur (32, 33, 34).

İlk şikayetlerden sonra biyopsi yapana kadar geçen süre ortalama 9,5 aydır (en kısa bir gün, en uzun altı yıl). Elli beş hastaya (%63,2) ilk iki ay içinde biyopsi yapılmıştır. Diğer serilerde hastaneye sevk edilme süresi kresentik glomerülonefritli hastalarda ortalama 2,47 ay olarak bulunmuştur (33). Biyopsi yapana kadar olan sürenin diğer serilerden uzun olması lupus gibi uzun dönem takip gereken hastalıkların etiyojide yer alması (Bir yıldan uzun süre geçen 16 hastanın sekizi lupus nefritidir.) ve hastanemizin referans merkez olması sebebiyle komplike hastaların diğer merkezlerden sevk edilene kadar geçen süre nedeniyle olduğu

düşünülmüştür. Diğer taraftan, Özaltın ve arkadaşlarının (35) hastanemizde yaptığı bir başka araştırmada 1980-2000 yılları arasında 35 kresentik glomerülonefritli hastada bu süre ortalama 43 gün olarak bulunmuştur. O çalışmada kresent yüzdesinin ortalama 56 olması, kresent yüzdesindeki fazlalığa bağlı kliniğin daha ağır olması sonucu daha erken biyopsi yapılma kararı alınmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bunu etkileyen bir başka faktörün de o çalışmadaki hastaların %48,6 oranında postenfeksiyöz glomerülonefrit saptanması ve daha akut bir tablo ile başvurdukları, bunun yanında vaskülitlerin ise sadece %20'sini oluşturması nedeni ile olabileceği düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızda takip süresi bütün hastaların ortalama 3,2 yıldır ve diğer serilerdeki 8,13 ay ortalamasına göre, daha uzun süreli takip mevcuttur (33).

Kan basıncı değerleri bilinen 79 hastanın 40'ında (%56,6) hipertansiyon mevcuttur. Benzer şekilde Kogg ve arkadaşlarının 50 çocuk hasta serisinde başlangıçta hipertansiyon oranı %51 olarak saptanmıştır (43). Fakat 22 hastada %95,5 oranda hipertansiyon saptanan ve antihipertansif tedavi verilmesi gereken seriler de mevcuttur (33). Biyopsi anında bütün hastalarda proteinüri, %85 hastada hematüri mevcuttur.

İlk ve ikinci laboratuvar sonuçları karşılaştırılınca hematüri ve BUN düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düşme ($p < 0,05$), albümin düzeyinde anlamlı bir artış ($p < 0,05$) saptanırken, kreatinin ($p = 0,126$) ve ürik asit değerlerinde ($p = 0,391$) istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Böbrek fonksiyonlarındaki diğer parametrelerin düzelleme saptanmasına rağmen kreatininde değişiklik olmamasının nedeni olarak yaşla beraber artan kas kitlesi ve buna bağlı artan kreatinin miktarının nedenlerden biri olabileceği düşünülmüştür.

Kreatinin biyopsi anında ortalama 1,59 mg/dl olarak bulunmuş ve tanılar arasında karşılaştırma yapıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,23$). Fakat HSP nefritinde ilk biyopsi anındaki kreatinin seviyesi diğer gruplarla karşılaştırıldığında diğerlerine göre daha düşük seviyelerde bulunmuştur. Bu durum HSP tanısının daha önce konması ve takip sırasında böbrek tutulumunun daha erken fark edilmesi nedeniyle böbrek fonksiyonlarının daha azalmadan biyopsi yapılmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür ancak GFR düzeyinin $60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ 'nin altında veya üstünde olması ile de tanılar arasında anlamlı bir fark

saptanmamıştır. Bir başka çocuk hastalardan oluşan seride kreatinin ortalama 5,5 mg/dl olarak saptanmıştır (33). Hastaların çoğunu immün kompleks ilişkili kresentik glomerülonefritlerin oluşturduğu o çalışmada, kreatinin düzeyindeki yüksekliğin sadece kresent yüzdesi 50'nin üzerinde olan hastaların çalışmaya alınması nedeni ile olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızdaki 37 hastada (%42) C3 düşüklüğü saptanmıştır. Bu hastalardan 16'sı lupus nefriti, altısı postenfeksiyöz glomerülonefrit, sekizi idiyopatik kresentik glomerülonefrit, altısı MPGN'ye sekonder olan grup, bir hasta ise HSP nefriti tanısı olan hastadır. Çalışmadaki bir hastada hem ANCA hem anti GBM antikor pozitifliği bulunmuştur. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda birlikteliği bildirilmiştir (28). Bu çalışmaların birinde anti-GBM ve ANCA gösteren hastaların prognozunun daha kötü olduğu saptanmış, immün süpresif tedavilere ve plazma değişimine rağmen böbrek fonksiyonlarında iyileşme sağlanamamıştır (28). Bizim çalışmamızda da ikili pozitiflik saptanan hasta kaybedilmiştir.

Bu çalışmada kresentik glomerülonefritin en sık sebebi olarak 23 hasta ile (%26,1) HSP nefriti olarak bulunmuştur (Şekil 4.1). İkinci sırada ise 20 hasta ile (%22,7) lupus nefriti bulunmaktadır. Yüzde 18,2 idiyopatik kresentik glomerülonefrit, %8 IgA nefropatisi, %8 MPGN, %4,5 'pauci' immün glomerülonefrit olarak sıralanmaktadır. Erişkinlerdeki etiyolojik dağılım çocuklardan farklı olmaktadır. Çin'den yayınlanan 528 hastalık birseride en sık sebep %34,3 ile lupus nefritiyken, HSP nefriti %7,4'ünde saptanmıştır (28). Suudi Arabistan'da 72 hastalık seride %49 ile lupus nefriti ilk sıradayken Amerika, Hindistan, Japonya ve İspanya'da sırasıyla 632, 46, 1772 ve 860 hastalık serilerde %60, %72, %64 ve %67,2 ile ilk sırayı 'pauci' immün glomerülonefritler almaktadır (3, 28-32). Amerika'daki çalışmada sadece 1-20 yaş arasındaki 73 hastanın etiyolojik dağılımlarında ilk sırada %45 ile immün kompleks aracılı glomerülonefritler bulunmaktadır (3). 'Pauci' immün glomerülonefritler bu yaş diliminde %42'lik kısmı oluşturmuştur. Yaş grubu arttıkça yüzdesinde artış olduğu gözlenmiş ve 21-60 yaş arası %48, 61-100 yaş arası ise %79 oranında saptanmıştır. Bu durum 'pauci' immün glomerülonefritlerin daha büyük yaşlarda daha sık görüldüğünü göstermekte ve bizim çalışma grubumuzda daha az olmasının nedeninin olabileceği düşünülmektedir. Bununla beraber, çocukluk çağında kresentik glomerülonefrit

etiyojisinde '*pauci*' immün glomerülonefritlerin daha sık olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur. '*Pauci*' immün glomerülonefrit olarak değerlendirilen dört hasta bizim çalışmamızda yer alırken, Sinha ve arkadaşlarının (42) Hindistan'da yapılan çalışmasında 2001 ve 2010 arasında 36 çocuk hastadan 19 hastada '*pauci*' immün kresentik glomerülonefrit, 17 hastada immün kompleks glomerülonefriti saptanmıştır. O çalışmadaki '*pauci*' immün glomerülonefrit olan 16 hastada ANCA negatif olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da dört hastanın sadece birinde ANCA pozitifliği mevcuttur.

Farklı ülkelerden yayımlanan diğer serilerde çocukluk çağında immün kompleks ilişkili glomerülonefritler ilk sırada yer almaktadır. Örneğin Hindistan'da %86 ile immün kompleks glomerülonefritlerin en çok görülen neden olarak bulunduğu bir çalışmada 19 çocuk hastadan yedisinde postenfeksiyöz glomerülonefritler ilk sıraya yerleşmiştir (33). Türkiye'den başka bir merkezden Özlü ve arkadaşlarının (34) yayınladığı 2000-2010 yılları arasındaki 45 kresentik glomerülonefritli hastanın incelenmesinde 24 hasta ile HSP nefriti bizim sonuçlarımıza benzer şekilde ilk sırada bulunmuştur. Bunu idiopatik grupta olan dokuz hasta, MPGN'ye sekonder olan dört hasta, postenfeksiyöz glomerülonefritli ve '*pauci*' immün glomerülonefrit üçer hasta, lupus nefriti olan iki hasta izlemektedir.

Çalışmamızda en sık etiyojik neden olarak bulunan HSP ise çocukluk çağının en sık görülen vaskülitidir. Deri, eklem, GIS ve böbreklerdeki küçük damarları etkiler (44). Geç morbitesinin en önemli sebebi renal tutulumdur. 1996 yılında Güçer ve arkadaşları (45) tarafından hastanemizde yapılan 1977 ve 1993 yılları arasında HSP tanısı ile dermal biyopsileri yapılan 82 hastanın yer aldığı çalışmada böbrek tutulumu %45 hastada saptanmıştır. Bir başka seride çocukluk döneminde HSP nefritinin glomerülonefritlerin %10-15'ini oluşturduğu ve son dönem böbrek hastalığının %3'ünü oluşturduğu gösterilmiştir (46). Altugan ve arkadaşları (41) tarafından 1999-2004 yılları arasındaki hastanemizde takip edilen HSP nefriti olan 23 hastadan 18'ini nefrotik düzeyde proteinüri ($>40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$) ve/veya bozulmuş böbrek fonksiyonları ($\text{GFR} < 75 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$) ile şiddetli HSP nefriti olarak tanımlamış ve bu hastaların böbrek biyopsilerindeki kresent varlığı ve yüzdesine göre sınıflandırmış ve %16,6 (3/18) hastanın sadece %50'den çok kresent bulunan evre 4 ve 5 grubuna dahil olduğunu tespit etmiştir. Bizim çalışmamızda da

HSP nefriti tanısı olan 23 hastadan beşinde (%21) kresent %50 üzerindedir ve oran olarak diğer çalışmaya benzerlik göstermektedir.

Daha önceki serilerde sık etiyolojik etken olarak saptanan postenfeksiyöz glomerülo nefritler bizim çalışmamızda dördüncü sırada yer almaktadır. Halbuki hem diğer ülkelerden olan serilerde, hem de hastanemizden 1980-2000 yılları arasında kapsayan seride kresentik glomerülo nefritlerdeki en sık saptanan etiyolojik postenfeksiyöz glomerülo nefritler olmuştur (33, 35). Bu azalmanın nedeni özellikle gelişmiş ülkelerde saptanmış olan postenfeksiyöz glomerülo nefritlerin görülme sıklığındaki azalmaya bağlı olabileceği düşünülmüştür (47).

Çalışmamızda diğer grubu başlığı altında bir hastada Alport hastalığı, bir hastada C3 glomerulonefriti, bir hastada kronik piyelonefrit saptanmıştır. Alport hastalığı olan 665 biyopsinin incelendiği bir çalışmada kresent saptanması %0,4 oranında bulunmuştur (48). C3 glomerülopati hakkında bildirilen konsensusta ışık mikroskopisinde mezangiyal proliferasyon, membranoproliferatif özellikler, endokapiller proliferasyon ve kresent saptanabileceği anlatılmıştır (49). Kronik piyelonefrit ve kresent ilişkisi literatürde tanımlanmamıştır. Fakat diğer biyopsilerden farklı olarak piyelonefrit tablosu daha baskın olduğu için idiyopatik grup içerisinde değil diğer grubuna dahil edilmesine karar verilmiştir.

Çalışmada ortalama %38,9 kresent (en az %2,8, en çok %100) saptanmıştır ve vakaların %30,7'sinde (27/88) kresent sayısı %50'nin üzerindedir. Hastaların %72,7'sinde epitelyal, %28,4'ünde fibroepitelyal, %2,3'ünde ise fibröz kresent mevcuttur. Southwest Pediatrik Nefroloji Çalışma Grubunun verilerinde ise oran %63'tür ve fibröz/föbroselüler kresent daha sıktır (43). Piyapane ve arkadaşları (50) 1997-2015 arasındaki RPGN olan 67 hastayı çalışmalarına dahil etmişlerdir. Çalışmaya dahil etme kriterleri akut nefrit, hematüri ve/veya proteinüri olması, serum kreatininin iki kat artması ve semptomların üç aydan fazla süredir devam ediyor olmasıdır. Altmış yedi hastadan 59'unda (%88,1'i) immün kompleks aracılı glomerülo nefrit mevcuttur. Bu hastaların da 34'ü postenfeksiyöz glomerülo nefrit, 18'i lupus nefritidir. Çalışmadaki 61 hastanın renal biyopsisi mevcut olup, %31,1'i (19/61) yüzde 50 veya daha fazla kresent olduğu bildirilmiştir. Bu oran bizim çalışmamız ile benzerdir. Yüzde 50'den daha fazla kresenti olan grupta başlangıç klinik bulguları daha şiddetli bulunmuştur. Son dönem böbrek hastalığı üçte birinde

ortaya çıkmış ve gelişmesi postenfeksiyöz glomerülonefritli olan hastalara göre, immün kompleks glomerülonefritli olmayan hastalarda 12 kat artmıştır. Bizim çalışmamızda tanılar arasında sonuçlarda bir farklılık saptanmamıştır. Fakat kresent yüzdelere göre bakıldığında, yüzde 50'nin altında kresent bulunan 50 hastanın %54'ü tam cevap, % 24'ü kısmi cevap, %14'ü cevapsız ve %4'ü son dönem böbrek hastalığı grubuna girmektedirken, yüzde 50'nin üstünde kresent saptanan 20 hastanın %45'i tam cevap, %15'i cevapsız, %40'ı son dönem böbrek hastalığı grubunda yer almaktadır. Bu gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Kresent yüzdesi 50'nin altında olanların tam ve kısmi cevap yüzdeleri daha fazla olurken, kresent yüzdesi 50'nin üzerinde olanların son dönem böbrek hastalığı oluşma riski daha fazla saptanmıştır. Bu bilgi literatürdeki diğer seriler ile uyumludur (43).

Işık mikroskopi incelemelerinde hastaların %68,2'sinde (60/88) endokapiller proliferasyon, mezangiyumda matrix artışı 85 hastada (%96,6), hücreli proliferasyon 73 hastada (%83) saptanmıştır. Fibrozis düzeylerine göre değerlendirildiğinde 27 hastada %5'in altında, 19 hastada %5-25 arasında, iki hastada %25-50 arasında, beş hastada ise %50'nin üzeri oranda görülmüştür. Fibrozis oranları tanı gruplarına göre de incelenmiş ve tanı grupları ile fibrozis yüzdeleri arasında ilişki saptanmamıştır.

Son yıllarda literatürde kresentik glomerülonefritler ve makrofajlar arasındaki ilişki ile ilgili yayınlar artmaktadır. Bilindiği gibi makrofajlar enfeksiyon ve tümörlere karşı savunmada, yara iyileşmesinde rol almakla birlikte glomerülonefritlerin de içinde olduğu immün aracılı hastalıklarda da hasarın oluşmasına aracılık etmektedir (15). Makrofajlar klasik yoldan aktive olan M1 tip ve alternatif yoldan aktive olan M2 tip olarak ikiye ayrılmaktadır (19). Proliferatif glomerülonefritli hastalarda yapılan bir çalışmada M2 belirteci olan CD163 boyanmasının kresentik olanlarda daha fazla olduğu bulunmuş ve kresentik glomerülonefritlerde CD163'ün patogeneze yer aldığını ileri sürülmüştür (18). Bizim çalışmamızda da M2 makrofajların patogeneze rolü ve prognostik önemini göstermek için CD163 ile boyanan glomerüller ve tübülointerstisyel bölümlerdeki pozitif bulunan hücre sayıları karşılaştırılmıştır. M1 makrofaj belirteci olan CD68 ve M2 tip makrofaj belirteci olan CD163'ün hem glomerüller hem tübülointerstisyel

alanda diğerlerinden daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Genel olarak bütün preparatlarda anlamlı olarak ($p < 0,05$) en yüksek boyanma M2 makrofaj belirteci olan CD163'de saptanmıştır. Bunu M1 makrofaj belirteci olan CD68 izlemiştir. Tanılar ile immünohistokimyasal CD163 pozitif boyanan hücre sayıları arasında farklılık olmamakla birlikte MPGN'de interstisyel boyanmadaki fazlalık dikkat çekmektedir ve MPGN'de son dönem böbrek hastalığı sıklığının %50 olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Genel olarak T lenfosit belirteçleri CD4 ve CD8, B lenfosit belirteci olan CD20'deki boyanmalarında anlamlı bir fark olmamıştır. Zhao ve arkadaşlarının (19) ANCA ilişkili '*pauci*' immün nekrotizan glomerülo nefritlerde erken dönemde M2 makrofaj infiltrasyonu ile ilişkili çalışmada CD163 ve CD68 pozitif makrofajlar '*pauci*' immün nekrotizan glomerülo nefrit, anti-GBM glomerülo nefrit ve immün kompleks aracılı glomerülo nefritlerde T hücre ve nötrofillere göre sayıları fazla bulunmuştur. B lenfositler ve '*Natural killer*' (NK) hücreler nadiren saptanmıştır. Bu da bizim çalışmamızdaki verileri desteklemektedir. Çalışmamızda NK hücreler açısından CD56 boyaması yapılmamıştır ancak CD20 boyanmasında kontroller ile hasta grup arasında fark saptanmaması bahsedilen çalışmadaki verileri desteklemektedir. Zhao ve arkadaşlarının (19) çalışmada aynı zamanda CD68 ve CD163 pozitif hücreler ve polimorfonükleer nötrofiller aynı preparatta hücresel kresenti olan glomerüllerde, sadece fokal nekrotizan olan glomerüllere göre daha fazla bulunmuştur. Bizim çalışmamızda aynı preparattaki glomerüler boyanma miktarları açısından ayrı ayrı değerlendirilmemiştir ancak kresentik glomerülo nefritlere ait preparatlar kontrol grup ile karşılaştırıldığında CD68 ve CD163'te anlamlı olarak artış saptanmıştır. Bu da makrofajların özellikle M2'lerin kresent oluşumu ile ilişkili olduğu hipotezimizi desteklemektedir. Makrofaj sayısı ile prognoz arasındaki ilişkiyi göstermek için yaptığımız immünohistokimyasal çalışma analizinde, tam cevap veya kısmi cevabı olan hastaların son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar ile karşılaştırılmıştır ve son dönem böbrek yetmezliği olanlarda tübülointerstisyel alanda CD163'te anlamlı olarak daha fazla boyanma saptanmıştır. Bunu destekleyen bir diğer çalışma Li ve arkadaşları (18) tarafından yapılmış ve CD163'ün klinikopatolojik önemini proliferatif glomerülo nefritli hastaların biyopsilerinde değerlendirmiştir ve tübülonefritte CD163 boyanan hücre sayısı ve yüzdesi kresent sayısı %50'nin

üzerinde olanlarda altında olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Tübülointerstisyel bölgedeki CD163 boyanması aynı zamanda proteinüri ile doğru albumin ile ters orantılı olduğu saptanmıştır (51). Bu hem bizim verilerimizi desteklemekte hem de CD163'ün klinikopatolojik önemini ortaya koymaktadır.

CD163'ün glomerüler alandaki hücre sayısı ortalamalarının hastaların tedaviye cevapları ile ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (p değeri 0,161). Fakat Li ve arkadaşlarının (18, 51) çalışmasında glomerüler boyanma ile proteinüri doğru, GFR ise ters orantılı saptanmıştır. Çalışmamızda hastaların biyopsi anındaki proteinüri düzeyleri, kreatinin seviyeleri ve GFR'nin 60 ml/dk/1,73 m² altında olup olmaması ile glomerüler ve tübülointerstisyel alanlardaki CD163 boyamaları karşılaştırılmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Hastaların son takiplerindeki proteinüri düzeyleri, kreatinin seviyeleri ile de glomerüler ve tübülointerstisyel alanlardaki CD163 boyamaları arasında fark saptanmazken, tübülointerstisyel alanda GFR değeri 60 ml/dk/1,73 m² altında olan hastalarda belirgin olarak daha fazla hücrede boyanma mevcuttur (p <0,05).

Bilindiği gibi kresent oluşumunda bir haftadan sonra kresentteki selüler elementler apoptozis ile kaybolmakta ve kollajen birikimi ile fibrozis başlamaktadır (3). Bu yüzden klinik olarak daha ileri vakalarda daha fazla fibrozis olacağı bunun da prognozu daha kötü etkileyeceği düşünülmüştür. Prognoz ile anlamlı ilişki saptanan CD163'ün fibrozis ile ilişkisini göstermek için de çalışmamızda en sık saptanan iki tanı olan HSP nefriti ve lupus nefriti olan iki grupta fibrozis düzeyleri ile CD163 boyamaları arasında ilişki araştırılmıştır. Hem glomerüler hem de tübülointerstisyel alanda fibrozis yüzdesi ile CD163 boyanması arasında ilişki bulunmamıştır. Han ve arkadaşlarının (22) ratlarla yaptığı deneysel bir çalışmada kresentik glomerülonefrit modelinde fibrozisin ön planda olduğu 14-35. günlerinde CD163 pozitifliği, ilk günler ile karşılaştırıldığında CD68'e göre rölatif olarak daha fazla saptanmıştır. Ancak bizim çalışmamızda fibrozis ile CD163 ilişkisini destekleyecek veriler mevcut değildir.

Standart tedavi anti-GBM hastalığı, ANCA ilişkili ve ağır kresentik glomerülonefritler için steroid ve diğer sitotoksik ajanları içermektedir. Plazmaferez anti-GBM ve ANCA pozitifliği olan hastalarda tedaviye eklenebilmektedir (3).

Çalışmada tedavi yaklaşımları bilinen 78 hastanın 61'inde (%78,2) pulse steroid tedavisi almıştır. Hastaların 17'sinde (%19,3) diyaliz, 17'sinde (%19,3) azatiopirin, 30'unda (34,1) siklofosfamid tedavisi uygulanmıştır. Otuz hastada ise diğer tedavi seçenekleri de eklenmiştir. Plazmaferez yapılan hasta olmamıştır.

Çalışmadaki hastaların %51,4'ünde tam cevap, %17,2'sinde kısmi cevap alınmıştır. Bu oran ülkemizde başka bir merkezde yapılmış olan ve %57,8 tam ve kısmi cevap alınan araştırma ile karşılaştırıldığında daha iyidir (34). Aynı çalışmada kronik böbrek hastalığı grubunun oranı %42,2'dir. Bizim çalışmamızdaki %17,2'lik son dönem böbrek hastalığı grubu ile karşılaştırıldığında sonuçlar farklı görülmektedir ancak bunun bir nedeninin çalışmamıza kresent saptanan bütün hastaların dahil edilmesi, diğer grupta ise sadece %50 üzeri kresent saptanan biyopsiler olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda da kresent yüzdesi 50'nin üzeri olan hastalarda son dönem böbrek hastalığı görülme oranı %40'a ulaşmaktadır. Son dönem böbrek hastalığı grubundaki iki hasta kaybedilmiştir. Bu hastalardan biri '*pauci*' immun glomerülonefrit, diğer ise MPGN tanısı almış olan hastalardır.

Sonuç olarak, bu çalışmada çocukluk çağında kresentik glomerülonefritlerin en sık nedeni olarak HSP nefriti bulunmuştur. Kresent yüzdesinin 50'nin üzerinde olması tedaviye verilen cevabı olumsuz olarak etkilemektedir. Elde edilen histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular özellikle tübülointerstisyel infiltrasyonda yer alan CD163 pozitif M2 tipi makrofajların kresentik glomerülonefritlerin gerek patogenetik gerekse prognostik rolünü desteklediği görülmüştür.

Çalışmanın retrospektif olması, çalışmadaki bazı dokulara ve özellikle ilaç dozlarını da içeren bazı hasta bilgilerine ulaşamaması, immünohistokimyasal boyanmanın semikantitatif bir metot olması araştırmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. CD163 pozitif makrofajların kresentik glomerülonefritin patogenezi ve prognozu ile ilişkisini daha ayrıntılı ortaya koymak için deneysel hayvan modellerine ve ileri klinik araştırmalara gereksinim mevcuttur.

SONUÇLAR

1. Bu çalışmada 01.01.2000-31.12.2015 tarihleri arasındaki Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Patoloji ünitesinde 18 yaş altındaki hastalara ait olan 1344 böbrek biyopsisi arasında biyopside kresent saptanmış olan 88 olgu incelenmiştir. Hastaların 40'ı kız (% 45,5), 48'i erkektir (% 54,5). Biyopsi sırasındaki hastaların yaş ortalaması 11,49 (en düşük 2, en yüksek 18 yaş) yıldır.
2. Hastaların %56,6'sında hipertansiyon, tamamında proteinüri ve %85'inde hematüri mevcuttur.
3. Hastaların primer tanılarına göre ilk beş sırayı %26,1 HSP nefriti, %22,7 lupus nefriti, %18,2 idiyopatik kresentik glomerülonefrit, %9,1 postenfeksiyöz glomerülonefrit, %8 IgA nefropatisi almaktadır. Geri kalan gruba MPGN, '*pauci*' immün glomerülonefrit, C3 glomerülonefrit, kronik piyelonefrit ve Alport hastalığı oluşturmaktadır.
4. İlk ve ikinci laboratuvar sonuçları karşılaştırılınca hematüri ve BUN düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düşme ($p<0,05$), albumin düzeyinde anlamlı bir artış ($p<0,05$) saptanırken, kreatinin ($p=0,126$) ve ürik asit değerlerinde ($p=0,391$) istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.
5. Hastaların %51,4'ü tam cevap, %17,2'si kısmi cevap olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %14,2 tedaviye cevapsızdır ve %17,2'si ise son dönem olarak kabul edilmiştir.
6. Hastaların %72,7'sinde epitelyal, %28,4'ünde fibroepitelyal, %2,3'ünde ise fibröz kresent mevcuttur. Ortalama %38,9 kresent (en az %2,8, en çok %100) saptanmıştır ve hastaların %30,7'sinde kresent sayısı %50'nin üzerindedir. Hastaların %79,5'inde parsiyel kresent, geri kalan %20,5'inde total kresent saptanmıştır.
7. İmmünohistokimyasal olarak vakalarda CD3, CD4, CD8, CD20, CD68 ve CD163 ile boyanmıştır. Bütün preparatlarda CD163 anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p <0,05$). Kontrol ve çalışma grupları karşılaştırıldığında CD3

ile tübülointerstisyel alanda, CD8, CD68 ve CD163 ile hem glomerüler hem tübülointerstisyel alanda, CD20 ile tübülointerstisyel alanda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p <0,05). CD3'ün glomerüler, CD4'ün hem glomerüler hem tübülointerstisyel, CD20'nin glomerüler alanda boyanmalarında farklılık mevcut değildir. Tüm tanı grupları da birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Glomerüler ve tübülointerstisyel boyanmalar (p=0,26, p=0,12) ile etiyolojik tanı grupları arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Bütün tanı gruplarında benzer boyanma paterni görülmüştür.

8. Çalışmamızda hastaların biyopsi anındaki proteinüri düzeyleri, kreatinin seviyeleri ve GFR'nin 60 ml/dk/1,73 m² altında olup olmaması ile glomerüler ve tübülointerstisyel alanlardaki CD163 boyamaları karşılaştırılmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hastaların son takiplerindeki proteinüri düzeyleri, kreatinin seviyeleri ile de glomerüler ve tübülointerstisyel alanlardaki CD163 boyamaları arasında fark saptanmazken, tübülointerstisyel alanda GFR değeri 60 ml/dk/1,73 m² altında olan hastalarda belirgin olarak daha fazla hücrede boyanma saptanmıştır (p <0,05).
9. CD163'ün glomerüler alandaki hücre sayısı ortalamalarının hastaların tedaviye cevapları ile ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (p=0,161). Tübülointerstisyel alanda ise tam cevap veya kısmi cevabı olan hastaların son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar ile karşılaştırıldığında, son dönem böbrek yetmezliği olanlarda CD163'te anlamlı olarak daha fazla boyanma saptanmıştır (p<0,05).
10. Yüzde 50'nin altında kresent bulunan 50 hastanın %54'ü tam cevap, % 24'ü kısmi cevap, %14'ü cevapsız ve %4'ü son dönem böbrek hastalığı grubuna girmektedir. Yüzde 50'nin üstünde kresent saptanan 20 hastanın %45'i tam cevap, %15'i cevapsız, %40'ı son dönem böbrek hastalığı grubunda yer almaktadır. Bu gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p <0,05). Kresent yüzdesi 50'nin altında olanların tam ve kısmi cevap yüzdeleri daha fazla olurken, kresent yüzdesi 50'nin üzerinde olanların son dönem böbrek hastalığı oluşma riski daha fazladır.

KAYNAKLAR

1. Fogo AB. Pediatric renal pathology. In: Pediatric Nephrology 7th Edition, Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL, Editors. 2016 Springer-Verlag Heidelberg, Germany. p. 719.
2. Levy J, Pusey CD. Crescentic glomerulonephritis. In: Oxford Textbook of Clinical Nephrology, Davison AM, Editor. 2005. p. 559.
3. Jennette JC, Ravidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int*, 2003. 63(3):1164-1177.
4. Ellis A. Natural history of Bright's disease: clinical, histological and experimental observations. *Lancet* 1942. 1:1-7.
5. Bagga A. Crescentic glomerulonephritis. In: Pediatric Nephrology 6th Edition, Avner ED Harmon WE Niaudet P et al., Editors. 2009 Springer-Verlag Heidelberg, Germany. p. 815-828.
6. Van Why SK, Avner ED. Rapidly progressive (crescentic) glomerulonephritis. In: Nelson Textbook of Pediatrics 20th Edition, Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor SF, Editors. 2016 Elsevier Philadelphia, USA. 2506-7.
7. Tipping PG, Huang XR, Meiyng Q, Van GY, Tang WW. Crescentic glomerulonephritis in CD4- and CD8-deficient mice: Requirement for CD4 but not CD8 cells. *Am J of Pathol*, 1998. 152(6):1541-8.
8. Li S, Holdsworth SR, Tipping PG. MHC class I pathway is not required for the development pf crescentic glomerulonephritis in mice. *Clin Ex Immunol* 2000. 122: 453-458.
9. Huang XR, Tipping PG, Shuo L, Holdsworth SR: Th1 responsiveness to nephritogenic antigens determines susceptibility to crescentic glomerulonephritis in mice. *Kidney Int* 1997. 51: 94–103.
10. Kalluri R, Danoff TM, Okada H, Neilson EG: Susceptibility to anti-glomerular basement membrane disease and Goodpasture syndrome is linked to MHC class II genes and the emergence of T cell-mediated immunity in mice. *J Clin Invest* 1997. 100: 2263–2275.

11. Kitching AR, Holdsworth SR, Tipping PG. IFN-g mediates crescent formation and cell-mediated immune injury in murine glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999. 10: 752-759.
12. Timoshanko JR, Kitching AR, Holdsworth SR, Tipping PG. Interleukin-12 from intrinsic cells is an effector of renal injury in crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12: 464-471.
13. Couser WG. Basic and Translational Concepts of Immune-Mediated Glomerular Diseases. *J Am Soc Nephrol* 2012. 23: 381-399.
14. Holdsworth SR, Kitching AR, Tipping PG. Th1 and Th2 T helper cell subsets affect patterns of injury and outcomes in glomerulonephritis. *Kidney Int* 1999. 55: 1198-1216.
15. Erwig LP, Kluth DC, Rees AJ. Macrophage heterogeneity in renal inflammation. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18: 1962-1965.
16. Atkins RC, Holdsworth SR, Glasgow EF, Matthews FE. The macrophage in human rapidly progressive glomerulonephritis. *Lancet*. 1976; 1: 830-832.
17. Holdsworth SR, Neale TJ, Wilson CB. Abrogation of macrophage-dependent injury in experimental glomerulonephritis in the rabbit. Use of an anti-macrophage serum. *J Clin Invest*. 1981; 68: 686.
18. Li J, Liu CH, Xu DL, Gao B. Clinicopathological significance of CD 163 positive macrophages in patients with proliferative glomerulonephritis. *Am J Med Sci*, 2015. 350(5):387-92.
19. Zhao L, David MZ, Hyjek E, Chang A, Meehan SM. M2 macrophage infiltrates in the early stages of ANCA-associated pauci-immune necrotizing gn. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10: 54-62.
20. Moreno JA, Yuste C, Gutierrez E, Sevillano AM, Rubio-Villalobos JM, Praga M, Egido J. Haematuria as a risk factor for chronic kidney disease progression in glomerular disease: a review. *Pediatr Nephrol* 2016. 31: 523-533.
21. Gutierrez E, Egido J, Rubio-Navarro A, Buendia I, Blanco Colio LM, Toldos O, Manzarbeitia F, de Lorenzo A, Sanchez R, Ortiz A, Praga M, Moreno JA. Oxidative stress, macrophage infiltration and CD163 expression are

- determinants of long-term renal outcome in macrohematuria-induced acute kidney injury of IgA nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2012. 121: 42–53.
22. Han Y, Ma FY, Tesch GH, Msnthry CL, Nikolic-Paterson DJ. Role of macrophages in the fibrotic phase of rat crescentic glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013. 304:F1043-53.
 23. Rodriguez-Iturbe B, Najafian B, Silva A, Alpers CE. Acute Postinfectious Glomerulonephritis in Children. In: *Pediatric Nephrology 7th Edition*, Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL, Editors. 2016 Springer-Verlag Heidelberg, Germany. 959-82.
 24. Pan CG, Avner ED. Glomerulonephritis associated with systemic lupus erythematosus. In: *Nelson Textbook of Pediatrics 20th Edition*, Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor SF, Editors. 2016 Elsevier Philadelphia, USA. 2503-5.
 25. Weening JJ, D'agati DV, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura AL, Nagata M. The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 241–250.
 26. Van Why SK, Avner ED. Henoch-Schönlein Purpura Nephritis. In: *Nelson Textbook of Pediatrics 20th Edition*, Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor SF, Editors. 2016 Elsevier Philadelphia, USA. 2505.
 27. Pan CG, Avner ED. Immunoglobulin A Nephropathy (Berger Nephropathy). In: *Nelson Textbook of Pediatrics 20th Edition*, Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor SF, Editors. 2016 Elsevier Philadelphia, USA. 2496-7.
 28. Chen S, Tang Z, Xiang H, Li X, Chen H, Zhang H, Hu W, Zeng C, Liu Z. Etiology and outcome of crescentic glomerulonephritis from a single center in China: a 10-year review. *Am J Kidney Dis* 2016. 67(3):376-383.
 29. Oudah N, Al Duhailib Z, Alsaad K, et al. Glomerulonephritis with crescents among adult Saudi patients outcome and its predictors. *Clin Exp Med*. 2012;12:121-125.

30. Gupta R, Singh L, Sharma A, Bagga A, Agarwal SK, Dinda AK. Crescentic glomerulonephritis: a clinical and histomorphological analysis of 46 cases. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011;54:497-500.
31. Koyama A, Yamagata K, Makino H, et al. A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: etiology, prognosis and treatment diversity. *Clin Exp Nephrol.* 2009;13:633-650.
32. Lopez-Gomez JM, Rivera F; Spanish Registry of Glomerulonephritis. Renal biopsy findings in acute renal failure in the cohort of patients in the Spanish Registry of Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:674-681.
33. Dewan D, Gulati S, Sharma RK, Prasad N, Jain M, Gupta A, Kumar A. Clinical spectrum and outcome of crescentic glomerulonephritis in children in developing countries. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 389-394.
34. Özlü SG, Çaltık A, Aydoğ Ö, Bilbil M, Demircin G, Çakıcı E, Arda N, Öner A. Crescentic glomerulonephritis in children: a single centre experience. *World J Pediatr.* 2016; 12: 225-230.
35. Ozaltın F, Besbas N, Bakkaloglu A, Gucer S, Topaloglu R, Ozen S, Kale G, Caglar M. Apoptosis and proliferation in childhood acute proliferative glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20: 1572-1577.
36. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith R, Delaney M, Dunbar NM, Witt V, Wu Y, Shaz BH. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *Journal of Clinical Apheresis.* 2016; 31:149–338.
37. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K et al. European Vasculitis Study Group. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med,* 2003. 349:36–44.
38. Öner A, Tınaztepe K, Erdoğan Ö. The effect of triple therapy on rapidly progressive type of Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatr Nephrol.* 1995; 9: 6-10.
39. Pan CG, Avner ED. Clinical evaluation of a child with hematuria. In: *Nelson Textbook of Pediatrics 20th Edition,* Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor SF, Editors. 2016 Elsevier Philadelphia, USA. 2494-6.

40. Nakaishi K, Yoshikamo N. Immunoglobulin A Nephropathies in Children (Includes HSP). In: Pediatric Nephrology 7th Edition, Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL, Editors. 2016 Springer-Verlag Heidelberg, Germany. p. 983-1017.
41. Altugan FŞ, Ozen S, Aktay-Ayaz N, Güçer Ş, Topaloğlu R, Düzova A, Özaltın F, Beşbaş N. Treatment of severe Henoch-Schönlein nephritis: justifying more immunosuppression. Turkish Journal of Pediatrics. 2009; 51:551-555.
42. Sinha A, Puri K, Hari P, Dinda AK, Bagga A. Etiology and outcome of crescentic glomerulonephritis. Ind ped. 2013; 50: 283-288.
43. Hogg RJ. A Clinico-pathologic study of crescentic glomerulonephritis in 50 children. A report of the southwest Pediatric Nephrology Study Group. Kidney Int. 1985; 27: 450-8.
44. Stewart M, Savage JM, Bell B ve ark. Long term prognosis of Henoch-Schönlein purpura in an unselected childhood population. Eur J Pediatr. 1988; 47: 13.
45. Güçer S, Pekcan S, Tınaztepe K. Henoch-Schönlein sendromunda dermal immünohistoloji: 82 vakanın klinikopatolojik ve immünohistolojik incelenmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. 1996; 39: 231,244.
46. Niaudet P, Habib R. Schönlein-Henoch Purpura nephritis: prognostic factors and therapy. Ann Med Interne. 1994; 145: 577-582.
47. Kanjanabuch T, Kittikowit W, Eiam-Ong S. An update on acute postinfectious glomerulonephritis worldwide. Nat Rev Nephrol. 2009; 5: 259-69.
48. Ryu M, Migliorini A, Miosge N, Gross O, Shankland S, Brinkkoetter PT, Hangmann H, Romagnani P, Liapis H, Anders HJ. Plasma leakage through glomerular basement membrane ruptures triggers the proliferation of parietal epithelial cells and crescent formation in non-inflammatory glomerular injury. J Pathol. 2012; 228: 482-94.
49. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, Smith RJ, Haas M, Appel GB, Alpers CE, Bajema IM, Bedrosian C, Braun M, Doyle M, Fakhouri F, Fervenza FC, Fogo AB, Fremeaux-Bacchi V, Gale DP, Goicoechea De Jorge

- E, Griffin G, Harris CL, Holers VM, Johnson S, Lavin PJ, Medjeral-Thomas N, Paul Morgan B, Nast CC, Noel LH, Peters DK, Rodriguez De Cordoba S, Servais A, Sethi S, Song WC, Tamburini P, Thurman JM, Zavros M, Cook HT. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int.* 2013; 84: 1079–1089.
50. Piyaphanee N, Ananboonatrak C, Supavekin S, Sumboonnanonda A. Renal outcomes and risk factors for ESRD in children with rapidly progressive glomerulonephritis. *Peidatr Int.* 2016; Epub ahead of print.
51. Li J, Liu CH, Xu DL, Gao B. Clinicopathological significance of CD 163 positive macrophages in IgA nephropathy patients with crescents. *Int J Clin Ecp Med.* 2015; 8:9299-9305.



Ek 1:



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 1286

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 2 ARALIK 2015 ÇARŞAMBA
Toplantı No : 2015/24
Proje No : GO 15/755 (Değerlendirme Tarihi: 02.12.2015)
Karar No : GO 15/755 - 29

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Pediatrik ve Perinatal Araştırmaları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Şafak GÜÇER'in sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. Gözlem KAYKI'nın tezi olan GO 15/755 kayıt numaralı ve "Çocukluk Çağındaki Kresentik Glomerulonefritler, Etiyolojik Sınıflandırması ve CD163 Ekspresyonunun Klinikopatolojik Önemi" başlıklı proje önerisi araştırmının gerekeçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

1. Prof. Dr. Nurten Akarsu (Başkan)	IZINLI	9. Prof. Dr. Rahime Nohutçu (Üye)
2. Prof. Dr. Nüket Örnek Buken (Üye)	IZINLI	10. Prof. Dr. R. Köksal Özgül (Üye)
3. Prof. Dr. M. Yıldırım Sara (Üye)	11. Prof. Dr. Ayşe Lale Doğan (Üye)	
4. Prof. Dr. Sevdâ F. Müftüoğlu (Üye)	IZINLI	12. Prof. Dr. Leyla Dinç (Üye)
5. Prof. Dr. Cenk Sökmenşüer (Üye)	13. Prof. Dr. Hatice Doğan Buzoğlu (Üye)	
6. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay (Üye)	14. Doç. Dr. S. Kutay Demirkan (Üye)	
7. Prof. Dr. Ali Düzova (Üye)	15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl (Üye)	
8. Prof. Dr. Levent Akın (Üye)	16. Av. Meltem Onurlu (Üye)	