



T.C SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

GLOMERÜLONEFRİTLERİN FARKLI FORMLARINDA SİSTEMİK
İMMÜN-İNFLAMATUVAR İNDEKSİN HASTALIğIN
BAşLANGICINDA, NÜKSÜNDE, PROGNOZUNDA VE TEDAVİ
YANITININ ÖNGÖRÜLMESİNDE ETKİSİ

Dr. Meltem DAğDÖGEN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023



T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

GLOMERÜLONEFRİTLERİN FARKLI FORMLARINDA SİSTEMİK
İMMÜN-İNFLAMATUVAR İNDEKSİN HASTALIĞIN
BAŞLANGICINDA, NÜKSÜNDE, PROGNOZUNDA VE TEDAVİ
YANITININ ÖNGÖRÜLMESİNDE ETKİSİ

Dr. Meltem DAĞDÖGEN

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Sami UZUN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimini yanında tamamladığım; klinik bilgi ve tecrübesiyle, hasta ve meslektaşları ile olan ilişkisiyle iyi hekim nasıl olunuru öğrendiğim; 2 dahiliye kliniğinin aile olmasını sağlayan, bütün meslek hayatım boyunca her konuda ilk danışacağım saygıdeğer çok sevdiğim kıymetli hocam Uzm. Dr. Namık Yiğit'e,

Nefroloji kliniğinde eğitim alırken beraber çalışma fırsatı bulduğum, engin tıp bilgisine hayran olduğum, tez sürecimde sonsuz yardımı ve emeği olan, her adımda tecrübelerini paylaşan, tanıdığım en nezaket sahibi insan olan tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Sami Uzun'a

Hekimliği bütün branş ve yandallarının üzerinde tutan ve bize ilk bunu öğreten, her zorlandığım veya çözüm bulamadığım konuda rahatlıkla yanına gidebildiğim, bilgisiyle bütün asistanların örnek aldığı çok değerli hocam Doç. Dr. Egemen Cebeci'ye,

Haseki dahiliye kliniğinde bir dönem beraber çalışma fırsatı bulduğum Uzm. Dr. Hikmet Feyizoğlu'na, vizitleri beraber yaptığımız güler yüzlü ve yardımsever abimiz Uzm. Dr. Mehmet Burak Aktuğlu'ya, eğitimim boyunca desteklerini hissettiğim hocalarımız Prof. Dr. Esra Ataoğlu'na ve Prof. Dr. Süleyman Ahbap'a

Uzmanlık eğitimim boyunca gece gündüz demeden her zaman yardımımıza hazır bulunan, klinik pratik ve tecrübeleriyle yanımızda olan Doç. Dr. Serhat Karadağ'a, Prof. Dr. Evrim Çakır'a, Uzm. Dr. Bilgehan Yüzbaşıoğlu'na, Uzm. Dr. Nurhan Demir'e, Uzm. Dr. Şule Yüzbaşıoğlu'na, Uzman Dr Abdülkadir Çelik'e, Uzm. Dr. Özlem Doğan'a,

Bir aile gibi olan ve üyesi olduğum için hep gurur duyduğum, bana çok güzel dostluklar kazandıran iki dahiliye kliniği başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, ekip olarak çalıştığımız fedakar ve sevecen hemşire ve personel ekimize

Üniversiteden beri hep yan yana olduğumuz, asistanlık sayesinde tekrar beraber çalışma fırsatı yakaladığımız, beni asla yalnız bırakmayan canım dostum Şule Yazıcı'ya; üçü de dahiliyeci olmuş ekibin hep en önünde olan canım dostum Tuğba Usta'ya

Hayatımın en değerlileri olan, her birini canımdan çok sevdiğim hep en yakınımda olan canım kardeşlerim Merve Karabulut, Feti Ahmet, Melike ve Muhammed Raşit Dağdögen'e; bütün hayatım boyunca hep destek olan evlatları olduğum için gurur duyduğum, beraber büyüdüğüm canım annem Hatice Dağdögen'e ve babam Cavit Dağdögen'e

Teşekkür ederim...

Dr. Meltem Dağdögen

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-------------|
| KISALTMALAR | iv |
| ÖZET | viii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. GLOMERÜLONEFRİTLER | 3 |
| 2.1.1. Primer Glomerülonefritler | 4 |
| 2.1.1.1 IgA Glomerülonefrit | 7 |
| 2.1.1.2. Membranöz Glomerülonefrit | 8 |
| 2.1.1.3. Fokal Segmental Glomerüloskleroz | 10 |
| 2.1.1.4. Minimal Değişiklik Hastalığı | 12 |
| 2.1.1.5. Membranoproliferatif Glomerülonefrit | 12 |
| 2.1.1.6. ANCA İlişkili Vaskülit | 14 |
| 2.1.2. Primer Glomerülonefritlerde İmmünpatogenez | 15 |
| 2.2. SİSTEMİK İMMÜN İNFLAMATUVAR İNDEKS | 18 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 20 |
| 3.1. Araştırmanın Türü | 20 |
| 3.2. Katılımcı Seçimi | 20 |
| 3.2.1. Araştırmaya Dâhil Etme Kriterleri | 20 |
| 3.2.2. Dışlama Kriterleri | 20 |
| 3.3. Araştırmanın Uygulanması ve Veri Toplama Gereçleri | 21 |
| 3.4. İstatistiksel Analiz Yöntemleri | 22 |
| 4. BULGULAR | 23 |
| 5. TARTIŞMA | 36 |

| | |
|-------------------------|----------------------------------|
| 6.SONUÇ | 43 |
| 7.KAYNAKÇA | 45 |
| 8.ÖZGEÇMİŞ | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |



KISALTMALAR

ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim

ARB: Anjiotensin reseptör blokeri

ANCA: Antinötrofil sitoplazmik antikor

ABH: Akut böbrek hasarı

C3GN: C3 glomerülo nefrit

C3GP: C3 glomerülopati

CKD-EPI: Chronic kidney disease epidemiology collaboration

FG: Fibriller glomerülopati

FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz

GBM: Glomerüler bazal membran

GN: Glomerülo nefrit

HBV: Hepatit B virüsü

HCC: Hepatoselüler kanser

HCV: Hepatit C virüsü

HIV: Human immunodeficiency virus

IgA: İmmünglobulin A

IgAN: İmmünglobulin A nefropati

IgAV: İmmünglobulin A vaskülit

IS: İmmünsüpresif

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

MDH: Minimal değişiklik hastalığı

MMF: Mikofenolat mofetil

MN: Membranöz nefropati

MPGN: Membranoproliferatif glomerülonefrit

MPO: Myeloperoksidaz

NSAİİ: Non steroid anti inflamatuvar ilaç

NRL: Nötrofil lenfosit oranı

PGH: Primer glomerüler hastalık

PLA2R: Fosfolipaz A2 reseptör

PR3: Proteinaz 3

PRL: Trombosit lenfosit oranı

RAS: Renin anjiyotensin sistem

RPGN: Rapidly progressive glomerulonephritis

SBÜ: Sağlık Bilimleri Üniversitesi

SDBH: Son dönem böbrek hastalığı

SII: Sistemik immün inflamatuvar indeks

SLE: Sistemik lupus eritematozus

SPSS: Statistical package for the social sciences

tGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

TND: Türk Nefroloji Derneği

ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

VKI: Vücut kitle indeksi

TABLULAR LİSTESİ

| | <u>Sayfa No:</u> |
|---|------------------|
| Tablo 1: Glomerülonefritlerde morfolojik ve etyolojik sınıflama | 3 |
| Tablo 2: tGFH hesaplamak için CKD-EPI formülü | 22 |
| Tablo 3: Hastaların tanı anı demografik, klinik ve biyopsi verileri | 24 |
| Tablo 4: Hastaların tanı anı laboratuvar verileri | 25 |
| Tablo 5. İnflamatuvar indeks ile hastalığın klinik ve patolojik seyri arasında karşılaştırma | 26 |
| Tablo 6: Glomerülonefritlerin tanı anında inflamatuvar indeksler ile arasındaki ilişki | 28 |
| Tablo 7: Tanı anı ile tedavinin birinci yılında laboratuvar verileri ve istatistiki karşılaştırılması | 29 |
| Tablo 8: Hastaların nüks sırası ve tedaviden bir yıl sonra bakılan laboratuvar verileri ve istatistiki karşılaştırılması | 30 |
| Tablo 9. Nüks gelişimini belirleyen faktörlerin regresyon analizi | 32 |
| Tablo 10: Hastaların ilk ile son kontrolde bakılan laboratuvar verileri ve istatistiki olarak karşılaştırılması | 33 |

ŞEKİLLER LİSTESİ

| | <u>Sayfa No:</u> |
|--|------------------|
| Şekil 1: Primer glomerülonefritlerin temel patofizyolojisi | 17 |
| Şekil 2: Biyopsi Tanıları Yüzelik Oranları | 23 |
| Şekil 3: İnflamatuvar indekslerin ortalama logaritmasının proliferatif-nonproliferatif hastalık grupları ile ilişkisi | 26 |
| Şekil 4: İnflamatuvar indekslerin logaritmik ortalamalarının nefrotik sendrom kliniğine göre değişimi | 27 |
| Şekil 5: NRL, PRL ve SII'in tanı tedavi, nüks, nüks tedavi ve son kontrol eğrisi | 35 |

ÖZET

Amaç: Dünyada ve ülkemizde glomerüler hastalıklar son dönem böbrek hastalıklarının (SDBY) sık nedenleri arasında yer almaktadır. Klinik, immünopatolojik ve deneysel veriler pek çok glomerülo nefrit formunun immünolojik mekanizmalardan kaynaklandığını göstermektedir. Biz de bu immünolojik parametrelerden geliştirilen indekslerin (NRL: Nötrofil/Lenfosit oranı; PRL: Trombosit/Lenfosit oranı; SSI: Nötrofil*Trombosit/Lenfosit) glomerülo nefritlerde hastalığın başlangıcında, tedavi yanıtında, nüksünde ve prognozunda etkisi olup olmadığını araştırmayı planladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 1 Ocak 2005-30 Kasım 2022 tarihleri arasında primer glomerülo nefrit tanısı alan 407 hasta dahil edildi. Tanı anı demografik özellikleri, klinik başvuru şekilleri, laboratuvar parametreleri, tedavide immunosupresif ilaç kullanımı ve tedavinin birinci yılında laboratuvar verileri, toplam takip süresi, nüks gelişme durumu ve verilen tedaviye yanıt, son başvurudaki klinik ve laboratuvar parametreleri, hastalık sonlanımları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 407 hastanın 185'i kadın (%45,5) idi. En sık eşlik eden komorbid hastalık hipertansiyon (287 hasta, %39,3) ve diyabetes mellitus (71 hasta, %17,4) idi. Biyopsi endikasyonları arasında en sık neden nefrotik sendromdu (%42). Biyopsi ile kanıtli 123 vaka (%30,2) IgAN, 104 (%25,6) MN, 118 (%29) FSGS, 23 (%5,7) ANCA ilişkili vaskülit, 16 (%3,9) MPGN, 11 (%2,7) FG, 10 (%2,5) erişkin başlangıçlı MDH tanısı ile takip edilmekteydi. Literatür verileri ile uyumlu olarak en sık IgAN, hemen sonrasında birbirine yakın oranlarla MN ve FSGS takip edilmekteydi. Hastalar ortanca takip süreleri 42 (IQR 14-80) ay olarak hesaplandı. Hastaların %25,6'sında lökositürisi mevcutken hematüri %46,9'unda vardı. 407 hastanın 353'üne immunosupresif ilaç endikasyonu konularak tedavi başlanmış, diğer hastalar hayat tarzı değişikliği ve destek tedavisi ile takip edilmişti. Hastaların %54,3'ü (192) hasta nonproliferatif, %55,7'si (161) proliferatif gruptaydı. Her iki grup SII, NRL ve PRL değerleriyle karşılaştırıldığında, NRL anlamlı olarak proliferatif grupta daha yüksek saptandı. Tanı anında %39,3'ünde (139) nefrotik sendrom kliniği mevcuttu, %60,7 (214) hastada ise nefrotik sendrom kliniği yoktu. Bu iki grup arasında SII, NRL ve PRL hesaplandığında PRL nefrotik sendrom kliniği olan hastalarda

anlamli olarak yuiksek bulundu. Başvuru anında 349 hastanın tam idrar tetkikinde (TİT) hematüri bakılıp SII, NRL ve PRL hesaplandı. Hastaların %50,7'sinde (177) hematüri kliniği mevcuttu, geri kalan %49,3 (172) hastada ise hematüri yoktu. Bu hastaların SII, NRL ve PRL sırasıyla hesaplandı. Her üç inflamasyon indeksi de hematürisi olanlarda anlamli olarak yuiksek bulundu. Biyopsi tanılarına göre ANCA vaskülit, fibriler glomerülopati, FSGS, MN, MPGN, IgAN, MDH olarak alt gruplara ayırıp her hasta grubunda SII, NRL ve PRL ayrı ayrı değerlendirildiğinde bütün indeksler ANCA vaskülitli hastalarda diğer nefropatlilere göre anlamli olarak yuiksek bulundu.

Hastaların tanı ve tedavinin birinci yılında bakılan inflamatuvar parametrelerini karşılaştırdığımızda SII ve NRL'in istatistiksel olarak benzer, PRL ise anlamli düşük saptandı. İmmünsüpresif tedavi verilen 225 hastanın 65'inde (%28,8) nüks gelişti. Nüks ve tedavi sonrası inflamatuvar indekslere baktığımızda ise SII ve NRL istatistiksel olarak benzerken PRL'nin anlamli olarak daha düşük olduğu görüldü. Nüks gelişmesine katkıda bulunan faktörler incelendiği zaman artan yaş ve yuiksek PRL'nin istatistiksel olarak anlamli olduğu görüldü.

İlk başvurudaki değerleri ile son kontroldeki değerleri karşılaştırıldığında, renal fonksiyon parametrelerindeki anlamli düzelmeye paralel olarak inflamatuvar indekslerden NRL istatistiksel olarak benzerken PRL ve SII anlamli olarak daha düşük olduğu görüldü.

Sonuç: Bu bulgular glomerülopatisi olan hastalarda proliferatif biyopsi bulguları, nefrotik sendrom kliniği, hematüri, vaskülit kliniği, remisyon ve nüks durumları ile hemogram bazlı inflamasyon indeksleri arasında anlamli bir korelasyon olduğunu desteklemektedir. Özellikle hematüri, proliferatif böbrek hastalıkları ve nefrotik sendromla bu indeksler arasında anlamli ilişki saptandı. SII, NRL ve PRL non-invazif, basit, kolay erişilebilen, düşük maliyete sahip, yaygın olarak kullanılabilme potansiyeli olan inflamasyon belirteçleridir. Randomize kontrollü çalışmalar ile bu parametrelerin glomerülopatili hastaların tanı, tedaviye yanıt ve prognostik öngörülerdeki olası katkıları daha açık şekilde ortaya konabilir.

Anahtar Kelimeler: Glomerülofrit, NRL, PRL, SII, Proliferatif, Nefrotik Sendrom

ABSTRACT

Aim: Glomerular diseases are among the frequent causes of end-stage kidney diseases in the world and in our country. Clinical, immunopathological and experimental data indicate that many forms of glomerulonephritis originate from immunological mechanisms. We also planned to investigate whether the indices developed from these immunological parameters (NRL: Neutrophil/Lymphocyte ratio; PRL: Platelet/Lymphocyte ratio; SSI: Neutrophil*Platelet/Lymphocyte) have an impact on the onset, treatment response, recurrence and prognosis of glomerulonephritis.

Materials and Methods: Our study included 407 patients diagnosed with primary glomerulonephritis between January 1, 2005 and November 30, 2022. Demographic characteristics at the time of diagnosis, clinical presentation patterns, laboratory parameters, use of immunosuppressive drugs in treatment and laboratory data in the first year of treatment, total follow-up period, relapse development status and response to treatment, clinical and laboratory parameters at the last visit and disease outcomes were recorded.

Results: Of the 407 patients included in our study, 185 (45.5%) were women. The most common comorbid diseases were hypertension (287 patients, 39.3%) and diabetes mellitus (71 patients, 17.4%). Among the biopsy indications, the most common reason was nephrotic syndrome (42%). Biopsy-proven 123 cases (30.2%) IgAN, 104 (25.6%) MN, 118 (29%) FSGS, 23 (5.7%) ANCA-related vasculitis, 16 (3.9%) MPGN, 11 (2.7%) were being followed up with the diagnosis of FG and 10 (2.5%) were diagnosed with adult-onset MDH. Consistent with literature data, IgAN was the most common, followed by MN and FSGS with similar rates. The median follow-up period of the patients was calculated as 42 (IQR 14-80) months. While 25.6% of the patients had leukocyturia, 46.9% had hematuria. Treatment was started in 353 of 407 patients with an indication for immunosuppressive medication, and the other patients were followed with lifestyle changes and supportive treatment. 54.3% (192) of the patients were in the nonproliferative group, and 55.7% (161) were in the proliferative group. When the SII, NRL and PRL values of both groups were compared, NRL was found to be significantly higher in the proliferative group. At the

time of diagnosis, 39.3% (139) patients had a nephrotic syndrome clinic, and 60.7% (214) patients did not have a nephrotic syndrome clinic. When SII, NRL and PRL were calculated between these two groups, PRL was found to be significantly higher in patients with nephrotic syndrome clinic. At the time of admission, hematuria was checked in the complete urinalysis (TIT) of 349 patients and SII, NRL and PRL were calculated. 50.7% (177) of the patients had hematuria clinic, and the remaining 49.3% (172) patients did not have hematuria. SII, NRL and PRL of these patients were calculated respectively. All three inflammation indexes were found to be significantly higher in patients with hematuria. When subdivided into ANCA vasculitis, fibrillar glomerulopathy, FSGS, MN, MPGN, IgAN, MDH according to biopsy diagnoses and when SII, NRL and PRL were evaluated separately in each patient group, all indices were found to be significantly higher in patients with ANCA vasculitis than other nephropathies.

When we compared the inflammatory parameters of the patients measured in the first year of diagnosis and treatment, SII and NRL were found to be statistically similar, while PRL was found to be significantly lower. Relapse developed in 65 of 225 patients (28.8%) who were given immunosuppressive therapy. When we looked at the inflammatory indexes after relapse and treatment, it was seen that SII and NRL were statistically similar, while PRL was significantly lower. When the factors contributing to the development of relapse were examined, increasing age and high PRL were found to be statistically significant.

When the values at the initial visit were compared with those at the last follow-up, it was seen that the inflammatory indices NRL were statistically similar, while PRL and SII were significantly lower, in parallel with the significant improvement in renal function parameters.

Conclusion: These findings support that there is a significant correlation between proliferative biopsy findings, nephrotic syndrome clinic, hematuria, vasculitis clinic, remission and relapse status and hemogram-based inflammation indices in patients with glomerulopathy. Particularly, a significant relationship was found between, proliferative kidney diseases and nephrotic syndrome with these indices. SII, NRL and PRL are non-invasive, simple, easily accessible, low-cost inflammation

markers with the potential to be widely used. With randomized controlled studies, the possible contributions of these parameters in the diagnosis, treatment response and prognostic predictions of patients with glomerulopathy can be more clearly revealed.

Key Words: Glomerulonephritis, NRL, PRL, SII, Proliferative, Nephrotic Syndrome



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada ve ülkemizde görülme oranı giderek yükselen glomerüler hastalıklar özellikle gençlerde kronik böbrek hastalığının (KBH) en sık nedenleri arasında yer almaktadır. Klinik, immünopatolojik ve deneysel veriler pek çok glomerülonefrit formunun immünolojik mekanizmalardan kaynaklandığını göstermektedir. Glomerüler hastalıktaki hücresel hasara hem doğal hem de adaptif immün sisteme ait elemanlar katkıda bulunur.[1] Yani bu hastalıklara immün sistemin farklı mediyatörleri farklı klinik durum ortaya çıkararak neden olurlar. Glomerülonefritlerde immün hasar, immün hücrelerin varlığına göre “inflamatuvar” veya “non-inflamatuvar” olarak ikiye ayrılır. İnflamatuvar glomerülonefritler klinikte genellikle nefritik sendrom olarak karşımıza çıkar. Nötrofil ve makrofajların etkin rol aldığı inflamatuvar glomerülonefritler; IgA glomerülonefriti (IgAN), antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülit, membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN), sistemik lupus eritematozus (SLE) ve postenfeksiyöz glomerülonefritler olarak görülmektedir. Noninflamatuvar glomerülonefritler ise klinik olarak nefrotik sendrom olarak karşımıza çıkar. Antikorlarla başlayan kompleman sisteminin yer aldığı non-inflamatuvar glomerülonefritlerde ise minimal değişiklik hastalığı (MDH), fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) ve membranöz glomerülonefrit (MN) görülmektedir.

Primer glomerüler hastalıkların birçoğunun mutlak tedavisi olmayıp genellikle tedavideki amaç hastaları remisyona sokmaktır. Ancak birçok hastada hastalık süreçleri nüks ve remisyon dönemleriyle seyretmektedir. Son dönemlerde değişik hasta gruplarında immünolojik hasarı öngörmek için inflamatuvar hücrelerden oluşan parametreler geliştirilmiştir. İnflamatuvar indekslerden ilk olarak NRL (Nötrofil/Lenfosit oranı) ve PRL (Trombosit/Lenfosit oranı) geliştirilmiştir. Sonra ise ilk olarak hepatoselüler karsinomda (HCC) küratif rezeksiyon uygulanan hastalar için bir prognostik araç olarak geliştirilen sistemik immün inflamatuvar indeks eklenmiştir (SII).[2] SII ‘in kardiyovasküler hastalık, son dönem böbrek yetmezliği, böbrek ve karaciğer nakli gibi durumlarda prognozu belirlemede anlamlı belirteçler olduğu gösterildi. Ancak mevcut literatürde glomerüler hastalıklarda sistemik immün-

inflamatuar indeksinin hastalığın tanı, tedaviye yanıt, nüks ve prognozunda etkisi olup olmadığı ile ilgili araştırma yapılmamıştır.

Biz de çalışmamızda glomerüler hastalıklarla ilgili referans merkez olan ünitemizde takip edilen glomeruler hastalıklarda (IgA nefropatisi, membranöz nefropati, fokal segmental glomeruloskleroz, minimal değişiklik hastalığı, membranoproliferatif glomerulonefrit, ANCA ilişkili vaskülit, lupus glomerülonefriti, postenfeksiyöz glomerülonefrit) hastalığın başlangıcı, tedaviye yanıt, nüks ve sonlanımında Sistemik İmmün-İnflamatuvar İndeksinin etkisini araştırmayı planladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. GLOMERÜLONEFRİTLER

Glomerülonefritler; bazal membran, mezangium veya kapiller endotelde immün aracılı hasar sonucu oluşan ve bu hasarın sonucunda hematüri, proteinüri ve azotemiye yol açan bir grup böbrek hastalıklarıdır.[3] Aynı zamanda son dönem böbrek yetmezliğine gidişin yaygın bir nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Glomerülonefritler ile ilgili yapılan invitro çalışmalar temel patolojinin inflamatuvar hücreler ile böbrek hücreleri arasındaki etkileşimden kaynaklandığını göstermiştir.[4]

Glomerülonefritler etyolojik, klinik ve patolojik olarak birçok farklı şekilde sınıflandırılabilirler. Etiyolojik olarak yapılan sınıflandırmada glomerülonefritler primer (kriptojenik, genellikle otoimmünite nedeni olduğu varsayılan) ve sekonder (çeşitli enfeksiyöz, otoimmün, metabolik veya malign hastalıklarla bağlantılı) olarak sınıflandırılır.[4] (Tablo 1).

Tablo 1: Glomerülonefritlerde morfolojik ve etyolojik sınıflama[1]

| A. Primer | B. Sekonder |
|---|---|
| A1. Konjenital ► Konjenital nefrotik sendrom (Fin tipi), Herediter nefrit (örn: Alport), Diffüz mezengial skleroz, İnce bazal membran hastalığı | B1. Nefrotik sendrom gösterenler ► Monoklonal hafif ve/veya ağır zincir ya da Ig birikim hastalıkları, Fabry hastalığı, HIV nefropatisi, Amilodoz, Lipoprotein glomerülopatisi |
| A2. Edinsel A2a. Diffüz ○ Minimal değişiklik hastalığı ○ Proliferatif Glomerülonefrit • Akut proliferatif GN, Mezangiyoproliferatif GN (IgAN), Kresentik GN (ör. Anti-GBM, immün kompleks MPGN, C3GN), Dens depozit hastalığı, Kronik proliferatif glomerulonefrit, Membranöz Nefropati | B2. Nefritik veya hızlı gidiş gösterenler • B2a. İmmün-kompleks aracılı ► SLE, Henoch-Schönlein Purpurası, Mikst konnektif doku hastalıkları, Kriyoglobulinemi, Goodpasture sendromu • B2b. Pauci-immün ► Granülomatözisli polianjitis (Wegener granülomatozu), Mikroskopik polianjitis, Eozinofilik |

| | |
|--|---|
| A2b. Fokal 1. Fokal proliferatif GN 2. FSGS | granüloatozisli polianjitis (Churg-Strauss hastalığı) B3. İnfeksiyon ilişkili glomerülo nefritler ► Endokardit, Şant nefriti B4. Vasküler hastalıklar ► Trombotik mikroanjyopati, Anti-fosfolipid antikor sendromu, Kolesterol embolisi, Skleroderma, Nefrosekleroz B5. Metabolik hastalıklar ► Diyabetes mellitus |
|--|---|

C3GN: C3 glomerülo nefrit, GN: Glomerülo nefrit, IgAN: IgA nefropatisi, GBM: Glomerüler bazal membran, MPGN: Membranoproliferatif glomerülo nefrit, FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz, SLE: Sistemik lupus eritematozus

2.1.1. Primer Glomerülo nefritler

Primer glomerülo nefritler nispeten nadir görülen, önemli morbidite ve mortaliteye sahip böbrek hastalıklarıdır. Özellikle genç erişkinlerde son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) en sık sebebidir.[5] Bu grup hastalıkların immünopatogenezleri incelendiğinde enfeksiyon, ilaç ve toksin maruziyeti gibi çeşitli tetikleyici faktörlerin ortak yollar üzerinden benzer immün yanıtlar oluşturarak GN'ye neden oldukları görülmüştür. Böbrek içerisinde immün hasar daha çok endotel, glomerüler bazal membran (GBM) ve filtrasyon bariyerinde görülür. Hastanın temelinde otoimmün hadiseler olduğu için tedavide immünsüperesif ilaçlar (IS) kullanılır. Hastalıkların morbidite ve mortalite oranlarını, kullanılan IS ilaçlarla birlikte gelişen enfeksiyon, malignensi ve diğer kullanılan ilaçlar arttırmaktadır.[6]

Primer glomerülo nefritler birçok farklı klinik tablo ile karşımıza çıkabilir. Bu klinik tablolar aseptomatik idrar anomalilikleri (hematüri ve/veya proteinüri), akut/kronik böbrek hasarı (ABH/KBH), nefrotik/nefritik sendrom, hızlı ilerleyen glomerülo nefrit (RPGN) şeklinde geniş bir yelpaze olarak karşımıza çıkabilir.[5]

Primer glomerülonefritler epidemiyolojik olarak incelendiğinde ise ülkelere göre farklı oranlarda geliştiği görülmüştür. Asya ve Avrupa ülkelerinde en sık görülen primer glomerüler hastalık (PGH) IgA nefropatisidir. Amerika ve Kanada verileri incelendiğinde ise birinci sırayı FSGS almaktadır. Tüm dünyada en yaygın görülen PGH ise IgAN'dir. [5] Türk Nefroloji Derneği (TND) ulusal uzlaşma raporunda renal biyopsi ile tanı alan PGH'ların %25,7'sini IgAN, %25,6'sini MN ve %21,9'unu FSGS oluşturmaktadır.[1]Başka bir karşılaştırma yapıldığında ise zengin ülkelerde daha çok IgAN görüldüğü, fakir ülkelerde ise MPGN'in önplanda olduğu görülmüştür.[7]

Primer glomerülonefritlerde tanıda altın standart bazı durumlar dışında renal biyopsidir. Bu durumlarda renal biyopsi gereksinimi olmadan tedavi başlanabilir. Özellikle çocukluk yaş grubunda ortaya çıkan nefrotik sendrom ve poststreptokoksik glomerülonefritte tanıda renal biyopsi kullanılmaz Ayrıca M tipi fosfolipaz A2 reseptörüne (PLA2R) karşı gelişen antikor pozitifliğiyle MN, MPO veya PR3 ANCA pozitifliğiyle vaskülitler, anti glomerülobazal membran antikor pozitifliğiyle Anti-GBM hastalığı tanı almaktadır. Alport, Fabry, ailesel FSGS hastalarında ise genetik mutasyonların gösterilmesi ile tanı konmaktadır.[8]

Hastalık seyrinde GFR kaybı, proteinüri ve hipertansiyonun şiddetli olması kötü prognoz belirteçleridir. Ek olarak sigara kullanımı[9] ve obezite[10] risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Genetik faktörlere bakıldığında ise Afro-Amerikalılarda bulunan apolipoprotein L1 geni hızlı progresyona neden olduğu görülmüştür.[11] Son olarak ek bir böbrek hastalığına sahip olmak (diyabetik veya hipertansif nefropati gibi) hastalığın progresyonunu arttıran risk faktörleri içinde kabul edilmektedir.

Primer glomerülonefritlerde tedavilere geldiğimizde ise tüm tiplerde uygulanabilen üç grup tedavi yöntemi çıkmaktadır. Bunlar destekleyici tedaviler, immünsüpresyon ve renal replasman tedavileridir. Tüm hastalara öncelikle destek tedavilerinin başlanması ve takibi ilk hedef olmalıdır. Yaşam tarzı değişiklikleri ve kan basıncı kontrolü destekleyici tedavinin ana bileşenlerinin oluturur. [12]

- **Destekleyici tedaviler[8];**

- ✓ Hedef sistolik kan basıncı <120 mmHg olmalıdır. Proteinürisi ve hipertansiyonu olan her hastada ilk tedavi rejimi olarak tolere edilebilen

max dozda anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) kullanılmalıdır.

- ✓ Günlük alınan tuz miktarı <2 g/gün ile sınırlandırılmalıdır.
- ✓ Vücut kitle indeksi (VKI, kilo/boy²) normal sınırlarda olmalıdır. (18,5-24,9 kg/m²)
- ✓ Sigaranın bırakılması önerilmelidir.
- ✓ Düzenli olarak spor yapılması teşvik edilmelidir.
- ✓ Diyetle alınan proteinin takip edilmesi günlük 0,8-1,0 g/kg olacak şekilde alınması önerilmelidir. (idrarla katedilen protein de eklenmeli)
- ✓ Nefrotik düzeyde proteinürisi olan uygun hastalarda antikoagülasyon ve hiperlipidemi tedavisi başlanmalıdır.
- ✓ Özellikle pnömokok, influenza, hepatit B olmak üzere aşılama önerilmelidir.

- **İmmünsüpresif Tedaviler;**

- ✓ Hematüri, <1000 mg altında proteinüri, evre-4 KBH tanılı veya küçük böbrekli hastalara IS tedavi önerilmez.[1] Bu hastalarda öncelikle konservatif tedavi protokolleri uygulanır.
- ✓ İmmünsüpresif tedavi olarak primer glomerülonefritin tipi ve uygun hasta profiline göre kortikostereoidler, kalsinörin inhibitörleri (siklosporin ve takrolimus), mTOR inhibitörleri (sirolimus ve everilimus), antiproliferatif ajanlar (siklofosfamid), mikofenolat mofetil, antimetabolit ilaçlar(azatiopürin) ve biyolojik ajanlar (rituksimab) kullanılmaktadır.

- **Renal Replasman Tedavisi**

- ✓ PGH, SDBY'nin en önemli sebeplerinden biridir. TND uzlaşi raporuna göre glomerülonefritler hemodiyaliz hastalarının %6'ında, böbrek nakli hastalarının ise %11,7'sinde SDBY nedeni olarak gözükmetedir[1]

2.1.1.1. IgA nefropatisi:

IgA nefropatisi tüm dünyada 100.000 kişide en az 2,5 olan insidansı ile en çok görülen glomerülonefrittir. [13] Glomerülonefrit tanısının renal biyopsi ile konulması, renal fonksiyonu normal asemptomatik hastaların ve gelişmişlik düzeyi düşük ülkelerde yaşayan hastaların tanı alamaması insidansın tahmin edilenden daha düşük olmasına neden olmuştur. Coğrafi olarak ülkeler arası farklılıklar göstermektedir. TND'nin uzlaşma raporuna göre de ülkemizde en sık görülen glomerülonefrittir.

Hastalığın patogenezinin baktığımızda mukozal IgA'nın düzensiz yanıtlarından kaynaklanan otoimmün bir hastalık olduğunu görürüz. IgA'nın mense bölgelerinde O-glikolizasyon defekti (galaktozu eksik Ig-A) meydana gelir.[14] Yapısı değişen IgA, buna IgA1 diyoruz ve bu IgA1'e karşı gelişen IgG veya IgA tipindeki antikorlar ile oluşan immün kompleksler mezangial hücrelerde birikerek mezangioproliferatif glomerülonefrit yapar.[15] O-glikolizasyon defektli IgA varlığı kalıtsal bir özelliktir. [16] IgAN nedeni ile takip edilen hastaların yakın akrabalarının %25'inde O-glikolizasyon defektli IgA yüksek bulunmuştur.[17] Bu durum her IgA1 taşıyıcısı olan bireylerin IgAN olmadığını göstermiştir. Bu nedenle de IgAN "dört vuruş hipotezi /four-hit hypothesis" ile açıklanmıştır. Dört aşamada IgAN gelişim patogenezinin anlatılan sistemde; birinci vuruşu O-glikolizasyon defektli IgA oluşturur. İkinci vuruşta bu IgA1 karşı gelişen IgG veya IgA tipindeki antikorların ortaya çıkışı oluşturur. Üçüncü vuruşta ise IgA1 ile IgG veya IgA tipindeki antikorların immün kompleks oluşturması gerçekleşir. Son vuruşu ise bu immün komplekslerin mezangiumda birikmesi ile IgAN gelişmesi oluşturur.[18]

IgAN'li hastalar, asemptomatik mikroskobik hematüriden hızla ilerleyen glomerülonefrite kadar çeşitli klinik belirtilerle ortaya çıkabilir. Erişkinlerde en yaygın olarak ortaya çıkış şekli ilerleyici böbrek hastalığının eşlik ettiği veya etmediği mikroskobik hematüri ile değişen oranlarda olan proteinüridir.[13] Sonraki en sık başvuru nedeni ilerleyici böbrek hasarıdır. Hastalar sinfarenjitik makroskopik hematüri ile de başvurabilirler. Burada eş zamanlı üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) veya nadiren de gastrointestinal sistem enfeksiyonu ile birlikte makroskopik hematüri gelişir. Erişkinlerde bu tablo ile hastaneye başvuranlar toplam IgAN'ların %10-15'ini oluştururlar.[13] En az oranda ise RPGN ile başvururlar.

Hastalığın büyük oranda asemptomatik veya ilerleyici glomerülo nefrit ile seyretmesi nedeniyle teşhis büyük oranda klinik şüphe ve takip sonucu konulmaktadır. IgAN için doğrulanmış herhangi bir serum veya idrar biyobelirteci yoktur. [8] Yavaş ilerleyen böbrek fonksiyon bozukluğu olan, ÜSYE'nin eşlik ettiği makroskopik hematurisi olan ve proteinürinin eşlik ettiği ve/veya etmediği persistan mikroskopik hematurisi olan hastalarda IgAN akla gelmelidir. Bu hastalar takibe alınır, proteinürisi >500 mg'lık olduğunda veya renal fonksiyon kaybı geliştiğinde biyopsi planlanır. Renal biyopsi ile IgAN tanısı konulurken ışık ve immünofloresan mikroskopisi kullanılır. Uluslararası IgA Nefropati Kuruluşu ve Renal Patoloji Derneği tarafından 2009 yılında IgAN'nin patolojik bir sınıflandırması geliştirildi. [19] Bu sınıflamaya MEST sınıflaması da denilmektedir. (Mezangial hiperselülerite (M), endokapiller hiperselülerite (E), segmental glomerüloskleroz (S) ve tübül atrofi ve interstisyel fibrozis (T))

IgAN tedavisinin odak noktası destekleyici tedavilerdir. Progresif IgA Nefropatisinin Destekleyici ve İmmünsüpresif Tedavisi (STOP-IgAN) çalışmasında, 6 ay boyunca yoğun destekleyici tedavi verilen hastaların üçte birinin IS tedaviye ihtiyacı kalmadığı gözlenmiştir.[20] Ancak maksimum destek tedavisine rağmen ilerleyici renal kaybı olan veya proteinürisi (≥ 90 gün destek tedaviye rağmen proteinürinin $> 0,75-1$ gr/gün) devam eden hastalarda IS tedavi düşünülebilir. IgAN'da kortikosteroidlerin klinik faydası kanıtlanmamıştır, bu nedenle bu hasta grubuna azami dikkat ile 6 aylık steroid tedavisi önerilmektedir. Kortikosteroidler dışında kalan IS ajanlar ise tedavide önerilmemektedir.[8] IgAN için hastalık patolojisi göz önüne alınarak geliştirilen yeni tedavilerin ise klinik çalışmaları devam etmektedir.

2.1.1.2. Membranöz nefropati:

Membranöz nefropati kronik immün kompleks nefritinin bir formudur. Morfolojik olarak epitel altında glomerül kapiller duvar boyunca immünglobulin içeren birikimlerin varlığı ile karakterizedir. Bunun sonucu olarak ışık mikroskopisinde glomerüller bazal membranda kalınlaşma izlenir.[21]

MN beyaz ırkta erişkinlerde nefrotik sendrom vakalarının %20-30'unu oluşturur.[22] Diyabetik olmayan yetişkinlerde ise nefrotik sendromun en sık nedenidir.[23] Ortalama başlangıç yaşı 50'li yaşların başı olmasına rağmen çocuklardan yaşlılara kadar uzanan geniş bir yelpazede görülebilir.[23] Türkiye'de ise MN %25,6 oranla ikinci sırada yer almaktadır.[1] Primer ve sekonder membranöz nefrit olmak üzere iki farklı şekilde oluşmaktadır. Primer membranöz nefropati vakaların %75-80'i oluşturur. Geri kalan vakalar ise enfeksiyonların (HBV, HCV, HIV, sifiliz gibi); otoimmün hastalıkların (SLE, RA, DM, sjögren, tirodit); malignitelerin (akciğer, prostat, hematolojik); bazı ilaçların (NSAI) neden olduğu sekonder hadiselerle gelişir.[5]

Hastalığın patogenezinine baktığımızda primer ve sekonder tiplerinin farklı yollarla geliştiğini görürüz. Primer membranöz glomerülo nefritte dolaşımdaki otoantikorlar, glomerüler podositlerin yüzeyindeki endojen antijenlere bağlanarak komplemanı aktive eder ve podosit hasarını indükler. Endojen veya eksojen hedef antijenlere karşı otoantikorların geliştirilmesinin, MN patogenezinde ilk adım olduğu düşünülmektedir. Bu patogenez ilk olarak Heymann Nefriti olarak isimlendirilen sıçanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmada ortaya çıkmıştır. [21] Patogenezin aydınlatılması ile birlikte 2009 yılında glomerüler podositlerde bir transmembran reseptörü PLA2R'e karşı gelişen antikor serumda tespit edildi.[24] Primer MN'li hastalarda serumda %80 oranında bulunması, tedavi ile düzeyinin azalmasıyla renal biyopsi yapılmadan tanı konulmasını ve tedaviye yanıtın izlenmesini sağladı.[24] Sekonder MN'de etyolojiye bağlı serumda dolaşan antijenlere karşı gelişen antikorların ve oluşan immün komplekslerin subepitelyal dokuda birikmesi ile geliştiği düşünülmektedir. SLE'deki çift sarmallı DNA; tiroiditte tiroglobulin; ilgili enfeksiyonlarda hepatit B antijeni, treponemal antijeni ve Helicobacter pylori ; ve malignitede karsinoembriyonik antijen ve prostata özgü antijen örnek verilebilir. Sekonder MN'de primer nedenin tedavi edilmesi ile hastalığın gerilediği görülmüştür. [23]

Membranöz nefropati kliniği primer ve sekonder tiplerinde benzer şekilde gelişir. Hastaların %80'i nefrotik sendrom kliniği ile gelir. Geriye kalanı ise rutin tetkiklerde proteinüri saptanıp etyoloji araştırılırken tanı alır. Proteinüri podosit hasarı

ile ortaya çıktığı için diğer nefrotik sendromların aksine daha yavaş sürede gelişir. Nefrotik sendrom klasik bulguları olan ağır proteinüri, hipalbuminemi, ödem, hiperlipidemi ve lipidüri görülür. Hastalık genellikle tanıdan uzun süre önce başlar. Başvuru anındaki proteinüri derecesi 3,5 g/günden azdan (subnefrotikten) 20 g/günden fazlaya kadar değişir.[23] Başvuru sırasında hastaların genellikle glomerüler filtrasyon hızı ve kan basıncı normal sınırlar içerisindeydir.

Nefrotik sendrom kliniği olan her hastada membranöz nefropatiden şüphelenmelidir. Nefrotik sendrom kliniği olan ve anti-PLA2R pozitif olan hastalarda renal biyopsi endikasyonu yoktur. Bununla birlikte, anti-PLA2R için negatif bir serolojik test, primer MN teşhisini dışlamaz çünkü vakaların yüzde 20'ye kadar seronegatif olabilir. Anti- PLA2R pozitifliği yüksek oranda primer MN'i düşündürür ancak küçük bir oranda sekonderde de pozitif olarak gelebilir.[25] Bu nedenle MN tanısı konulan hastalara detaylı bir anamnez alınıp fizik muayene yapılır. Sekonder MN'ye sebep olabilecek hastalıkların taraması yapılır.

Primer ve sekonder ayrımı ile tedavi algoritmasına karar verilir. Sekonder MN'de etyolojiye yönelik tedavi verilir. Primer MN tanısı ve proteinürisi olan her hastaya yoğun destek tedavisi verilir. Sonrasında KDIGO; tGFH, albümin, proteinüri ve PLA2R seviyesi gibi parametreler ile risk analizi yapılmasını öneriyor.[8] Düşük riskli olarak kabul edilen yani proteinüri<3.5 gr/gün, serum albümini>30g/L ve tGFH >60ml/dk/1,73m² olan MN'li hastalarda IS gerekli değildir. Ancak riskli hasta gruplarına uygun hasta profiline göre rituksimab veya siklofosamid+glukokortikoid veya KSİ ve/veya glukokortikoid tedavi başlanır.[8]

2.1.1.3. Fokal segmental glomerüloskleroz:

Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) temel olarak glomerülde hasarı tarif eden morfolojik bir terimdir. Yani bazı glomerüllerin (fokal) bazı kısımlarında (segmental) skleroz varlığının ışık mikroskopisi ile görülmesiyle tanımlanmıştır.

Hastalığın epidemiyolojine baktığımızda Amerika Birleşik Devletleri'nde %35 oranla nefrotik sendrom en sık sebebidir.[26] ABD'de aynı zamanda son dönem

böbrek yetmezliğine (SDBY) gidişin en sık nedenidir.[27] McGrogan ve arkadaşları dünyanın dört bir yanından yayınlanmış literatürü gözden geçirmiş ve yıllık insidans oranlarının yılda 100.000 nüfusta 0,2 ila 1,8 arasında değiştiğini bildirmiştir. [28] Ülkemizde %21,9 oranla primer glomerülo nefrit görülme sıklığı açısından üçüncü sırada yer almaktadır.[1]

FSGS klinik ve patolojik yaklaşıma göre primer, sekonder, genetik ve belirlenemeyen formlara sınıflandırılabilir.[8] Primer FSGS’de podosit işlev bozukluğuna neden olan bir geçirgenlik faktörünün hastalığın gelişmesine neden olduğu düşünülmektedir. Ancak bununla ilgili bir ajan bulunamamıştır. Podosit hasarı sonrası en fazla nefrotik sendromla seyreden tipdir. [29] Sekonder FSGS’de patoloji, böbreğin glomerüller hipertrofiye ve hiperfiltrasyona verdiği olumsuz yanıt olduğu düşünülmektedir. Örneğin; renal agenezi, renal vazodilatasyonda artma ve tek taraflı böbrek gösterilebilir. Aynı zamanda bazı viral enfeksiyonlar (HIV, Covid-19), ilaçlar ve toksinler de sekonder FSGS’ye neden olabilir. Bu grup klinik olarak nefrotik düzeyde olmayan proteinüri ve ilerleyici renal kayıp ile başvururlar. Genetik FSGS ise podosit ve bazal membranı kodlayan bazı genlerde genetik mutasyon sonucu gelişen sınıftır. FSGS’den sorumlu genler ACTN4, TRPC6, INF2, WT VE LMX1B’dir. Hastalık çocukluk döneminde veya erişkin dönemde ortaya çıkabilir. Çocukluk döneminde klinik olarak masif proteinüri ile seyreden nefrotik sendrom görülürken, erişkin dönemde ilerleyici böbrek yetmezliği ve <5 gr/gün proteinüri ile başvururlar.[30] Detaylı yapılan birçok araştırmaya rağmen hala bazı olgularda etyoloji tespit edilemediği için nedeni bilinmeyen FSGS olarak sınıflandırılmaktadır.

FSGS tanısı renal biyopsi ile konulmaktadır. Ancak alt tiplendirme laboratuvar, klinik, genetik ve patolojik veriler göz önüne alınarak yapılmalıdır. Hastalığın tedavi algoritmasına baktığımız zaman öncelikli hedef proteinürininin azaltılması ve SDBY’ye gidişin önlenmesidir. İlk aşamada tüm sınıflara deslekleyci tedavi önerilir. Nefrotik sendromun eşlik ettiği FSGS hastalarında kontraendikasyon yok ise ilk basamakta kortikosteroidler yer alır. Kortikosteroid dirençli vakalarda KNI, mikofenolat mofetil, rituksimab gibi diğer immünsüpresif ajanlar kullanılabilir. İmmünsüpresyon, nedeni belirlenemeyen FSGS’li yetişkinlerde veya sekonder FSGS’lilerde kullanılmamalıdır.

Sekonder FSGS tanılı hastalarda destekleyici tedavi ve nedene yönelik inceleme yapılmalıdır.[29]

2.1.1.4. Minimal değişiklik hastalığı:

Minimal değişiklik hastalığı özellikle çocuklu yaş grubunda en sık görülen nefrotik sendrom nedeni iken erişkin yaş grubuna baktığımızda nefrotik sendromlu hastaların %10-15'ini oluşturur.[31] TND verilerine göre ülkemizde erişkin yaş nefrotik sendrom kliniğın olan hastalarda MDH oranı %10 olarak görülmüştür.[1]

Hastalığa neden olan etmen tam olarak aydınlatılmamıştır. Sadece T hücre fonksiyon bozukluğunun glomerüler geçirgenlik faktörünün artmasıyla sonuçlanması gösterilmiştir. Bu permeabilite faktörünün podositlerin negatif yük dengesini bozarak doğrudan etkilediğı düşünölmektedir. [32] Ayrıca MDH özellikle erişkinlerde enfeksiyonlar, ilaçlar (NSAİ, COX-2 İnhibitörleri), neoplazmalar (lenfoma, lösemi), atopi gibi sekonder sebepler ile de ortaya çıkabilir.

Hastalığın tipik klinik başvuru formu ÜSYE'den bir veya iki hafta sonra gelişen nefrotik sendrom kliniğının olmasıdır. Diğer nefrotik sendromlardan farkı kliniğın ani başlangıçlı olmasıdır. Proteinüri, çoğunlukla albüminüri (genellikle >15-20 mg/gün masif proteinüri), ödem, laboratuvar testlerinde hipoalbüminemi (serum albümini<1,5 -2,0 g/dL) ve hiperlipidemi izlenir.[33]

MDH, erişkinlerde sadece böbrek biyopsi yapıp elektron mikroskopisinde podosit kaybının gösterilmesi ile teşhis edilebilir. KDIGO MDH'nin ilk basamak tedavisi olarak yüksek doz oral glukokortikoidleri öneriyor.[8] Glukokortikoidlerin göreceli kontrendike olabileceğı hastalarda, başlangıç tedavisi olarak siklofosamid, KNİ ya da MMF kullanılabilir.[8]

2.1.1.5. Membranoproliferatif glomerülonefrit:

MPGN böbrek biyopsisinde mezengial hücre artışı ve glomerüler bazal membranda kalınlaşmanın tarif edildiğı bir histolojik tanımdır. Spesifik bir hastalığı

tanımlamaz. İlk olarak hastalığı tanımlamak için elektron mikroskopisi ile yapılan MPGN tip 1,2,3 sınıflaması kullanıldı. Ancak hastalığın patogenetik sürecinin aydınlatılması ile yeni bir sınıflama yoluna gidilmiştir.

MPGN patogenezinin iki farklı şekilde oluştuğu gözlenmiştir. İlk immün kompleks ve monoklonal immünglobülinlerin komplemanı aktive etmesi, diğeri ise alternatif kompleman yolunda düzensizlik olup kalıcı aktivasyona neden olması ile olur.[34] Bu bozukluklar immünfloresan mikroskobu ile ayırt edilebilir.[34] İmmümfloresan mikroskopisi ile yapılan yeni sınıflandırmada; [8]

- **İmmünglobulin / İmmünkompleks ilişkili**

- ✓ Viral (HCV, HBV), bakteriyel (endokardit, visseral apse, meningokal menenjit sonrası) veya protozoal (malarya, şistozomiyazis, mikoplazma) enfeksiyonlar sonrası antikor-antijen immün kompleksler birikebilir.
- ✓ Otoimmün hastalıklar immünkomplekslerin birikmesine neden olabilir. (SLE, sjögren sendromu, RA, mikst konnektif doku hastalığı gibi)
- ✓ Monoklonal gamopati sonucu monoklonal Ig birikebilir.
- ✓ Fibriller glomerülonefrit
- ✓ İdiopatik

- **Kompleman İlişkili**

- ✓ C3 glomerülonefrit ve C3 dens depozit hastalığı (DDD)
- ✓ C4 glomerülonefrit ve C4 dens depozit hastalığı

- **İmmünkompleks veya kompleman ilişkisiz membranoproliferatif patern**

- ✓ Antifosfolipid (antikardiyolipin) antikor sendromu
- ✓ Hemolitik üremik sendrom/ Trombotik trombositopenik purpuranın iyileşme aşaması
- ✓ POEMS sendromu (polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal protein, cilt değişiklikleri)
- ✓ Radyasyon nefriti
- ✓ Kemik iliği transplantasyonu ilişkili nefropati
- ✓ İlaç ilişkili trombotik mikroanjyopati
- ✓ Orak hücreli anemi ve polisitemi

- ✓ Disfibrinojenemi ve diğer trombotik durumlar
- ✓ Antitripsin eksikliği

MPGN renal biyopsi ile glomerülonefrit tanısı alan tüm vakaların %7-10'unu oluşturmaktadır.[35] Ülkemizde TND verilerine baktığımızda yetişkin idiyopatik nefrotik sendrom biyopsileri %13 oranında MPGN bulunmaktadır.[1]

Hastalarda klinik olarak asemptomatik idrar anomalileri, değişik oranlarda proteinüri, serum kreatinin düzeyinde artış, nadir de olsa nefrotik sendrom görülebilir. Hipokomplementemi MPGN'nin tiplerinde çoğunlukla görülür. Ancak kompleman düzeylerinin normal olması hastalıkları dışlamaz. [36]

İmmün kompleks glomerülonefritinde neden belirlendiğinde, tedaviye ilk aşama altta yatan hastalığın tedavisi olmalıdır. Sonrasında mutkala destekleyici tedaviler uygulanmalıdır. İdiyopatik immün kompleks glomerülonefritinde proteinürisi <3,5 gr/gün ve normal tGFR'si olan hastalarda IS tedavi önerilmiyor. Diğer hastalarda ise kliniğine göre ilk basamakta kortikosteroidler olmak üzere diğer IS ajanlar tedavide öneriliyor.[8]

2.1.1.6. ANCA ilişkili vaskülit

ANCA ilişkili vaskülitler; polianjitli granülomatoz, mikroskobik polianjit, böbrekle sınırlı vaskülit ve polianjitli eozinofilik granülomatoz içeren bir grup hastalıktır.[37] Ağırlıklı olarak küçük boyutlu arterler etkilenir ve böbrek tutulumu benzer özelliklere sahiptir. (örneğin, fokal nekrotizan, sıklıkla kresentik, pauci-immün glomerülonefrit) Polianjitli eozinofilik granülomatoz daha çok ANCA negatiftir , patolojik ve klinik olarak diğer gruplardan ayrılır. Amerikan verilerine göre ilk başvurda olguların %18'inde böbrek tutulumu izlenirken takip eden süreçte %77-80'inde glomerülonefrit gelişmektedir.[38] Histopatolojik olarak pauci-immun, fokal segmental, nekrotizan GN şeklinde izlenir. İmmun floresan mikroskopta, immunglobulin, immün kompleks veya kompleman birikimi izlenmediği için bu vaskülit için "pauci-immun" tanımı kullanılır. Böbrekte, daha büyük çaplı damar vaskülit ve granülom izlenmez.

ANCA, monositlerdeki lizozomal proteinlere ve nötrofillerin sitoplazmalarında bulunan granüller içindeki spesifik proteinlere karşı gelişmiş antikordur. Enfeksiyonlar gibi çevresel faktörler ile sitokinlerin (IL-1, TNF-alfa) salınımı başlar. Bu sitokinler, nötrofil ve monositler içinde bulunan PR-3 ve MPO'ın hücre yüzeyine hareket etmelerine neden olur. Hastanın dolaşımında bulunan antikordur nötrofil ve monositleri aktive ederler. Sitokinler (IL-1 ve TNF-alfa), endotel üzerindeki adezyon moleküllerini harekete geçirerek, aktive nötrofillerin damar duvarı içine doğru transmigrasyonuna neden olurlar. [39]

Böbrek tutulumu granülomatoz polianjitis ve mikroskobik polianjitisde yaygındır.[40] Böbrek tutulumunun tipik görünümü hızla ilerleyen glomerülonefrittir. Ancak serum kreatinin seviyesinde artış olsun veya olmasın asemptomatik hematüri ve genellikle subnefrotik olan değişken derecelerde proteinüri ile ortaya çıkabilir.

Avrupa ve Kuzey Amerika'da yılda yaklaşık milyon nüfus başına 20 oranında görülen nadir bir hastalıktır.[39] İnsidans yaşla birlikte artar ve 60 ila 70 yaş aralığında zirveye ulaşır. Erkeklerde daha sık görülür. Başlangıç tedavisi olarak, yüksek doz kortikosteroidler verilir. Hastanın kliniğine göre plazmaferez, renal replasman tedavisi, siklofosfamid ve rituksimabın endikasyonu vardır.

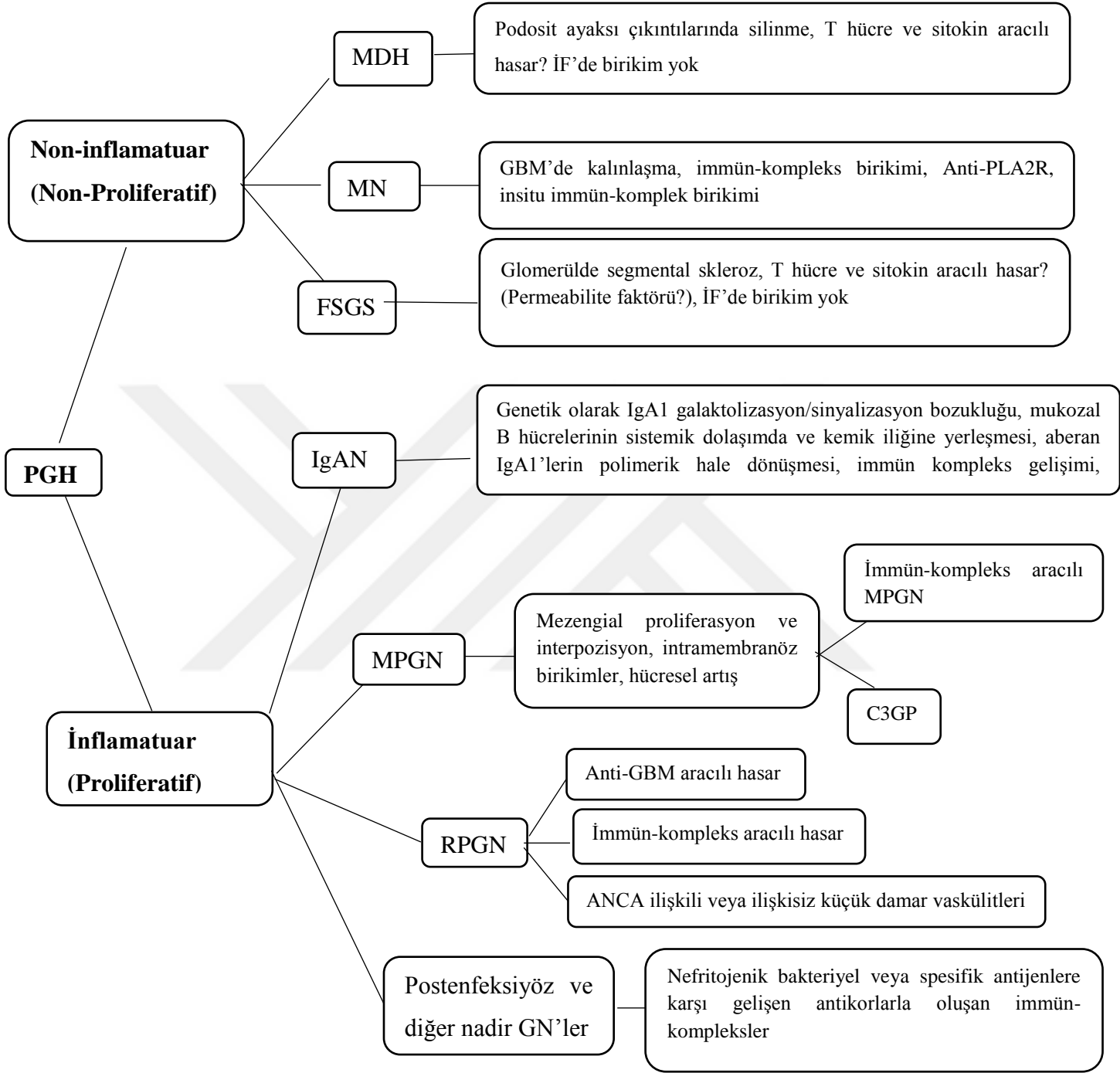
2.1.2. Primer Glomerüler Hastalıklarda İmmünopatogenez

Glomerülonefritlerin patogenezi karmaşıktır ve tam olarak aydınlatılmamıştır. Glomerülonefrit gelişim sürecini incelediğimizde, ilk olarak endojen/eksojen faktörler, enfeksiyonlar, kanserler, böbrek anomalilikleri, otoimmün hastalıklar, ilaçlar gibi etmeler ilk hareketi başlatabilir. Sonrasında ise hastalık gelişimi bireysel değişiklik gösterir ki muhtemel genetik etmenlerin devreye girdiği alandır. Örneğin, HCV enfekte olan bireylerin azınlık bir kısmında glomerülonefrit gelişir. Üçüncü aşamada ise antikordur, kompleman, kemokinler, sitokinler ve immün sistem hücreleri devreye giriyor.[4] Glomerüler hastalıklarda temel olarak endotel, GBM ve podositin oluşturduğu filtrasyon bariyeri etkilenir.

PGH 'de hücrel hasar mekanizmasında hem doğal (nötrofil, makrofaj) hem de adaptif immün sistem (lenfositler) rol oynar. Kompleman sistemi her üç yolak üzerinden de glomerülonefrit gelişmesine neden olur. Klasik yolda immünglobulinler üzerinden, mannoz-bağlayan lektin yolağında IgA üzerinden ve alternatif yolda kompleman C3'hidrolizi ile aktive olur. Sonrasında membran atak komplekti (MAK) geliştirerek hücre membranında perforasyona yol açarlar. Glomerüllerde kompleman birikimi birçok glomerülonefrit formunun önemli bir özelliğidir. Mebranöz nefropati, lupus nefriti ve poststreptokokal glomerülonefrit kompleman sisteminin anormal aktivasyonu sonucu gelişir. İnsan membranöz nefropatisinin Heymann nefrit modelinde C5b-9 oluşumunun bloke edilmesi hastalığı etkili bir şekilde önlediği gösterilmiştir.[41]

T ve B lenfositleri ile mediatörleri; doğal immünitede olduğu gibi sağlıklı glomerüllerde bulunmazlar. Glomerüllerde immün hücrelerin ve mediatörlerinin bulunması enfeksiyonun ve gelişebilecek patolojik hasarın habercileridir. Dendritik hücreler, egzogen antijenleri MHC Klas I molekülleri yoluyla CD8 T hücrelerine sunar. CD8 T hücresinde aktivasyon gelişir ve sitotoksik T hücresine dönüşür. Bu hücreler glomerüler hasarda rol oynarlar.[4]

Glomerüllerde immün hasar, immün hücrelerin varlığına göre “inflamatuvar” veya “non-inflamatuvar” olarak ikiye ayrılır. Şekil 1'de primer glomerüler hastalıkların inflamatuvar / non-inflamatuvar olarak sınıflandırılması gösterilmiştir. İmmün hasar inflamatuvar olarak gerçekleşiyorsa klinikte hasta karşımıza genellikle nefritik sendrom ile gelir. Aynı şekilde non-inflamatuvar olarak gerçekleşiyorsa nefrotik sendrom ile gelir. Nefritik sendromda mezengial ve subendotelial bölgede immün komplekslerin birikmesi sonucu bu alanlara inflamatuvar hücreler (nötrofil ve makrofajlar) göç etmeye başlar. Eş zamanlı kompleman aktivasyonu ile MAK gelişip glomerüler hasar oluşur. Bu hasar glomerüllerde hiperselülariteye, tromboza, nekroza, kresent formasyonuna ve RPGN gelişimine neden olabilir. [42] Nefrotik sendromda immün hücrelerin hedefi podosit ile sınırlıdır. Bu nedenle immün hücreler glomerüler alana göç etmez ve inflamasyon gelişmez. Podositlerde eksprese olan antijenlere antikörlerin bağlanması komplemanı aktive eder ve membran atak kompleksi oluşur. Podositlerdeki hasar glomerüler bazal membranı bozar ve proteinüriye sebep olur.[43]



Şekil 1: Primer glomerülonefritlerin temel patofizyolojisi[1], *PGH*: Primer glomerüler hastalık, *RPGN*: Rapidly progressive glomerulonephritis, *GN*: Glomerülonefrit, *MN*: Membranöz nefropa

2.2.SİSTEMİK İMMÜN İNFLAMATUVAR İNDEKS

Hastalıkların patogenezinin aydınlatılmasıyla birlikte immün sistem hücrelerinin ve bunlardan salgılanan mediyatörlerin hastalıkların başlangıcında, ilerlemesinde ve sonlanımında temel rolü üstlendikleri anlaşılmıştır. Özellikle enfektif süreçlerde kullanılan sedimentasyon ve C-reaktif protein (CRP) gibi inflamasyon belirteçlerinin otoimmün hastalılarda da öneminin anlaşılmasıyla birlikte klinikte kullanılmaya başlanmıştır. Zamanla inflamasyondan sorumlu kemik iliğinin periferik hücreleri (nötrofil, lenfosit ve trombosit) ile yeni biyobelirteçler geliştirilmeye başlanmıştır. İlk olarak NRL (Nötrofil/lenfosit oranı) ve PRL (Trombosit/lenfosit oranı) ile malignitelerde[44], kardiyovasküler hastalıklarda[45], [46], SDBY'de[47] negatif prognozun güçlü belirleyicileri oldukları gösterildi.

Son olarak lenfositlerin, nötrofillerin ve trombositlerin (trombosit×nötrofil/lenfosit oranı) kullanılarak edilen kapsamlı bir inflamatuvar indeks geliştirildi. Bu yöntem ilk olarak Hu ve ark. tarafından hepatoselüler kanser rezeksiyonundan sonrakı prognozu öngörmesi amacıyla geliştirildi.[2] Yapılan çalışmada SII skoru yüksek olan hastalarda rezeksiyon sonrası nüks oranının daha yüksek olduğu tespit edildi.[2] Daha sonra birçok farklı çalışma ile SII'in hastalıkların başlangıcında, nüksünde, prognozunda ve tedavi yanıtının öngörülmesinde etkisi araştırıldı.Tirozin kinaz inhibitörü ile tedavi edilen renal hücreli kanserde (RCC) SII bakıldığında, yüksek SII oranının kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptandı.[48] Sistemik inflamatuvar indeks birçok farklı malignite türü başta olmak üzere, kardiyovasküler hastalıklar ve inflamasyonun eşlik ettiği birçok hasta grubunda çalışıldı. Çok fazla çalışma olmamakla birlikte periton diyalizi (PD) ve hemodiyaliz (HD) hastalarında yapılmış az sayıda çalışma görülebilmektedir. PD ile ilişkili peritonit (PDAP) hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada akut peritonitin tedavi başarısızlığını öngörmeye NLR, PLR ve SII'nin anlamlı sonuçlar verdiği gösterilmiştir.[49] İnflamasyonun belirgin olduğu hemodiyaliz (HD) hastalarında yapılan çalışmalarda birbiriyle tutarsız sonuçlar görülmektedir. Yakın dönemde yayımlanan bir çalışmada NLR, PLR ve monosit-lenfosit oranı (MLR) ile oluşturulan inflamasyon skorlama sisteminde daha yüksek inflamasyon skoru, HD hastalarında tüm nedenlere bağlı mortalite ile bağımsız olarak ilişkilendirildi.[50]

İnflamasyon ve immün mekanizmaların önemli rol oynadığı glomerüler hastalıklarda bu parametrelerin tanı, hastalık seyri ve prognoz üzerine etkilerini araştırıldığı çok az sayıda ve kısıtlı çalışma bulunmaktadır. Biz bu çalışmamızda heterojen geniş bir glomerüler hastalık grubunda (MDH, FSGS, MN, IgAN, ANCA ilişkili vaskülit, MPGN, lupus nefriti, postenfeksiyöz glomerülo nefrit) tanı aşamasında, tedavi sonrası birinci yılda, nüks aşamasında, nüks tedavisi sonrasında NRL, PRL ve SII'nın tanısal ve prognostik değerini, diğer hastalık parametreleri ve demografik özelliklerle ilişkisini her bir hastalık grubunda ayrı ayrı, ayrıca nefrotik-nefritik ve inflamatuvar-non-inflamatuvar hastalık gruplarında çalışmayı planladık.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü

Tek merkezli, retrospektif, gözlemsel çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nden (SBÜ) tez onamı alınmıştır. Çalışmamıza SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan "2023-78" karar numarasıyla etik kurulu onayı alındıktan sonra başlandı.

3.2. Katılımcı Seçimi

Araştırmamıza SBÜ Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Nefroloji Kliniği'nde Ocak 2005 ile Kasım 2022 tarihleri arasında glomerüler hastalık tanısı konularak takip edilen 407 hasta dahil edildi.

3.2.1. Araştırmaya Dâhil Etme Kriterleri

- Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniğinde 18 yaş üstü glomerüler hastalık tanısı konulan hastalar

3.2.2. Dışlama Kriterleri

- Çocukluk döneminde minimal değişiklik
- Goodpasture hastaları (nüks etmeyen)
- Üç aydan daha kısa takibi olan hastalar
- Verileri eksik olan hastalar
- Eşlik eden malignite, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), ciddi konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve inflamatuvar hastalığı olanlar
- Ek hastalık nedeniyle immunosüpresif ilaç kullanan hastalar
- İlave böbrek hastalığı olan hastalar (Diyabetik Nefropati)
- Eş zamanlı herhangi bir nedenle enfeksiyon olmaması

3.3. Araştırmanın Uygulanması ve Veri Toplama Gereçleri

Glomerüler hastalık tanısı alıp, takip ve tedavi edilen 407 hasta dosyası incelenerek veriler elde edildi. Hastaların isim, soy isim, cinsiyet, doğum tarihleri, tanı yaşı, semptomların başlangıç tarihleri, yandaş hastalıkları, ilk başvuruındaki muayene bulguları ve biyopsi tarihleri kaydedildi. Tanı aldığıındaki mevcut yaşı alındı.

Sistolik ve diyastolik tansiyonları (mmHg), boy (cm), kilo (kg), biyopsi öncesi komorbid hastalıkları (diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı), sigara maruziyeti (sigara kullanmayan, bırakan ve kullanan), ödem varlığı ve takiplerinin herhangi bir döneminde RAS blokörü kullanımını kaydedildi.

Biyopsi endikasyonları asemptomatik üriner anomalisi, nefritik sendrom, nefrotik sendrom ve diğeri olarak gruplara ayrıldı. Asemptomatik üriner anomalisi; asemptomatik hastada <3500 mg/gün proteinüri ve/veya mikroskopik hematüri saptanması, nefritik sendrom; hematüri, hipertansiyon, oligüri, ödem, >3500 mg proteinüri ve renal fonksiyonlarda bozulma olarak kabul edildi. Nefrotik sendrom;>3500 mg/gün proteinüri, hipoalbuminemi (<3,5 g/dL) ve ödem saptanması olarak kabul edildi. Bu kriterlere uymayan hastalar ise diğeri biyopsi endikasyonları olarak kabul edildi.

Çalışmaya; IgAN, MN, FSGS, MPGN, MDH, ANCA ilişkili vaskülit, FG gibi glomerüler hastalıklar sınıflandırılarak dahil edildi.

Laboratuvar verileri olarak; tanı, ilk tedaviden bir yıl sonra, nüks sırasında, nüksün tedavisinden bir yıl sonra ve son kontrolde nötrofil ($10^3/\mu\text{l}$), lenfosit ($10^3/\mu\text{l}$), trombosit ($10^3/\mu\text{l}$), üre (mg/dL), kreatinin (mg/dL), tGFR ($\text{ml/dk}/1,73 \text{ m}^2$), albumin (g/dL), proteinüri (mg/gün), C-reaktif protein (CRP, mg/L), sedimentasyon (mm/saat), tam idrar tahlilinde lökositüri ve hematüri varlığı kaydedildi. Tam idrar tahlilinde lökositüri ve hematüri > 5 hücre/HPF olması pozitif olarak kabul edildi. Hastaların tGFH değeri Kafkas ırkı için belirlenen CKD-EPI formülü ile hesaplanarak kaydedildi.[51] (Tablo 2). Hastaların serum üre, kreatinin, albumin, proteinüri ve tam idrar tahlili hastanemiz biyokimya laboratuvarı COBAS 8000 cihazında çalışıldı.

Tablo 2: tGFH hesaplamak için CKD-EPI formülü[51]

| Cinsiyet | Serum kreatinin | tGFH hesabı için formül |
|----------|-----------------|--|
| Kadın | ≤0,70 mg/dL | 144 x (Kreatinin/0,7) ^{-0.329} x 0.993 ^{yaş} |
| Kadın | > 0,70 mg/dL | 144 x (Kreatinin/0,7) ^{-1.209} x 0.993 ^{yaş} |
| Erkek | ≤ 0,90 mg/dL | 141 x (Kreatinin/0,9) ^{-0.411} x 0.993 ^{yaş} |
| Erkek | > 0,90 mg/dL | 141 x (Kreatinin/0,9) ^{-1.209} x 0.993 ^{yaş} |

tGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Hastaların tanıda, tedavinin birinci yılında, nüks geliştiğinde, nüks tedavisinin birinci yılında ve son kontrolde nötrofil (10^3 ul), lenfosit (10^3 ul), trombosit (10^3 ul) kullanılarak inflamatuvar indeksleri (NRL, PRL VE SII) hesaplandı.

Hastalıkların tedavinin birinci yılı, nüks tedavisinin birinci yılı ve son durumu tam remisyon, parsiyel remisyon ve remisyon elde edilemeyen hastalar olacak şekilde gruplandırıldı. Proteinüri <500 mg/gün ve tGFH stabil seyreden hastalar tam remisyon; proteinüri düzeyinin bazaline göre >%50 azalması, 500-3500 mg/gün arasında olması ve tGFH stabil seyreden hastalar ise parsiyel remisyon olarak kabul edildi. Bu kriterlere uymayan hastalarda ise remisyon olmayan kabul edildi.

3.4. İstatistiksel Analiz Yöntemleri

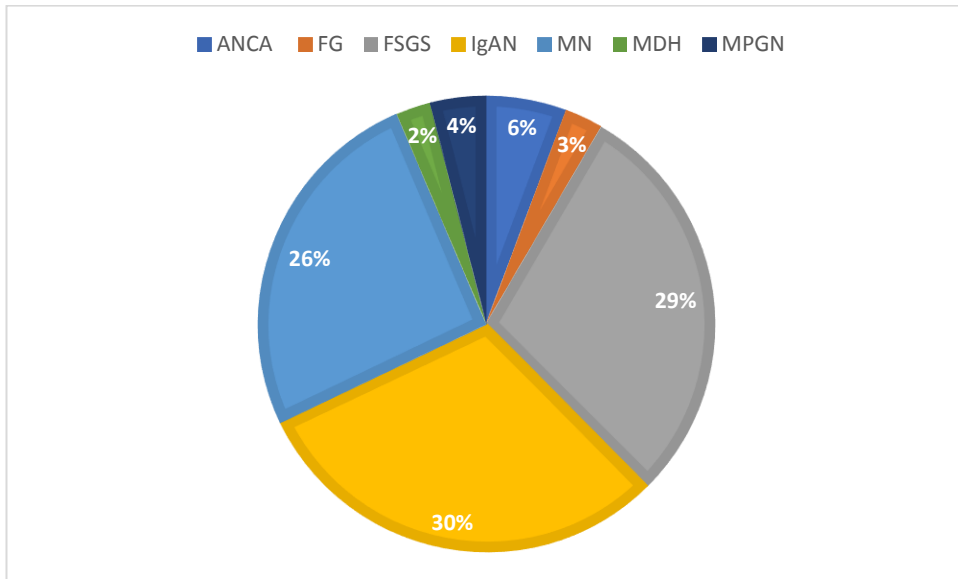
İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics for Windows 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için dağılımı normal olan verilerde ortalama, standart sapma, dağılımı anormal olanlar için ortanca interquartile range (%25-75) olarak verildi. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testiyle analiz edildi. Dört grubun kategorik değişkenlerinin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Dört grubun dağılımı numerik değişkenlerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Alt grup analizleri karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Nüks gelişimine sebep olan faktörler logistic regresyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma Popülasyonu

Çalışmamıza dahil edilen 407 hastanın 185'i kadın (%45,5) 222'si erkekti (%54,5). Eşlik eden komorbid hastalıklarına baktığımızda 287'sinde (%39,3) hipertansiyon, 71'inde (%17,4) diyabetes mellitus, 25 'inde (%6,1) koroner arter hastalığı mevcuttu. Hastalarımızdan sadece 97'si (%23,8) hiç sigara kullanmamıştı. Hastaların muayene bulgularına geldiğimizde vücut kitle indeksleri ortalama $28,2 \pm 5,3$, sistolik tansiyonları ortalama 134 ± 22 , diyastolik tansiyonları ortalama 82 ± 12 ve %53'ünde pretibial ödem mevcuttu. Tanı anında %77'si ACE veya ARB kullanıyordu. Biyopsi endikasyonlarına baktığımızda en sık sebebin %42 ile nefrotik sendrom olduğunu sonra %31,2 ile asemptomatik idrar anomalileri ve %12,3 'le nefritik sendrom takip etmekteydi. (Tablo 3) Biyopsi sonuçları incelendiğinde 123 vaka (%30,2) IgAN, 104 (%25,6) MN, 118 (%29) FSGS, 23 (%5,7) ANCA ilişkili vaskülit, 16 (%3,9) MPGN, 11 (%2,7) FG, 10 (%2,5) erişkin başlangıçlı MDH tanısı almıştı. (Şekil 1) Hastalar ortanca takip süreleri 42 (IQR 14-80) ay olarak hesaplandı.

Şekil 2: Biyopsi Tanıları Yüzdeler Oranları (%)



Tablo 3: Hastaların tanı anı demografik, klinik ve biyopsi verileri

| Demografik Özellikler | | |
|--|---------------------------------|----------------|
| Yaş (yıl), Mean±Std | | 49,2±14, |
| Cinsiyet, n/N (%) | Erkek | 222/407 (54,5) |
| | Kadın | 185/407 (45,5) |
| Vücut kütle endeksi (kg/m ²), Mean±Std | | 28,2±5,3 |
| Sigara maruziyeti, n/N (%) | Var | 121/407 (29,7) |
| | Yok | 97/407 (23,8) |
| | Bilinmiyor | 189/407 (46,4) |
| Ödem varlığı, n/N (%) | Var | 189/407 (46,4) |
| | Yok | 216/407 (53,1) |
| | Bilinmiyor | 2/407 (0,5) |
| Arteriyel tansiyon (mmHg), Mean±Std | Sistolik | 134,1±22,3 |
| | Diastolik | 82±12,7 |
| Biyopsi Bulguları | | |
| Biyopsi endikasyonu, n/N (%) | Nefrotik Sendrom | 171/407 (42) |
| | Nefritik Sendrom | 50/407 (12,3) |
| | Asemptomatik üriner anomalileri | 127/407 (31,2) |
| | Diğer | 57/407(14) |
| Komorbid Hastalıklar | | |
| Komorbid hastalıklar n/N (%) | Diyabetes Mellitus | 71/407(17,4) |
| | Hipertansiyon | 160/407 (39,3) |
| | İskemik Kalp Hastalığı | 25/407 (6,1) |
| | Serebrovasküler Hastalık | 5/407 (1,2) |
| | Periferik Arter Hastalığı | 1/407 (0,2) |

Hastalık Başlangıcı Ve SII\NRL\PRL İlişkisi

Hastaların tanı anında ortanca üre değerleri 38 (IQR 27-54) mg/dl olarak ölçülmüşken kreatinin 1,01 (IQR 0,73-1,59) mg/dl, tGFR 76 (IQR 47,8-106),

proteinüri 3285 (IQR 1645-6021) mg/gün, sedimentasyon 47 (IQR 20-79) mm/saat, CRP 3,1(IQR 1,1-9,1) mg/L olarak ölçüldü. Hastaların %25,6'sında lökositürisi mevcutken hematüri %46,9'unda vardı. (Tablo 4)

Tablo 4: Hastaların tanı anı laboratuvar verileri

| Laboratuvar Bulguları | |
|---|------------------|
| Üre (mg/dL), Median (IQR Q1-Q3) | 38 (27-54) |
| Kreatinin (mg/dL), Median (IQR Q1-Q3) | 1,01 (0,73-1,59) |
| tGFH (ml/dk/1,73 m ²), Median (IQR Q1-Q3) | 76,7 (47,8-106) |
| Albümin (g/dL), Mean±Std | 3,2±0,9 |
| Proteinüri (mg/gün), Median (IQR Q1-Q3) | 3285 (1645-6021) |
| Nötrofil (10 ³ ul), Mean±Std | 5,1±2,2 |
| Lenfosit (10 ³ ul), Mean±Std | 2,2±0,8 |
| Trombosit (10 ³ ul), Mean±Std | 286±86 |
| Sedimentasyon (mm/saat), Median (IQR Q1-Q3) | 47(20-79) |
| CRP (mg/L), Median (IQR Q1-Q3) | 3,1(1,1-9,1) |
| Lökositüri, n/N (%) | 104/407 (%25,6) |
| Hematüri, n/N (%) | 191/407 (%46,9) |
| NRL* Median (IQR Q1-Q3) | 2,1(1,6-2,9) |
| PRL** Median (IQR Q1-Q3) | 125 (96-166) |
| SII*** Median (IQR Q1-Q3) | 590 (406-843) |

*tGFH:Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, IQR: Interquartile range; *Nötrofil/Lenfosit, **Trombosit/Lenfosit, ***SII:Nötrofil*Trombosit/Lenfosit*

Hastaların tanı anında bakılan hemogramlarında ortalama nötrofil sayısı 5,1±2,2 (10³ul), lenfosit sayısı 2,2±0,8 (10³ul), trombosit sayısı 286±86 (10³ul)'dı. Tanı anında 353 hastanın SII, NRL ve PRL değerleri hesaplandı. Hastaların ortanca SII 590 (IQR 406-843), NRL 2,1(IQR 1,6-2,9) ve PRL 125 (IQR 96-166)'di. (Tablo 4)

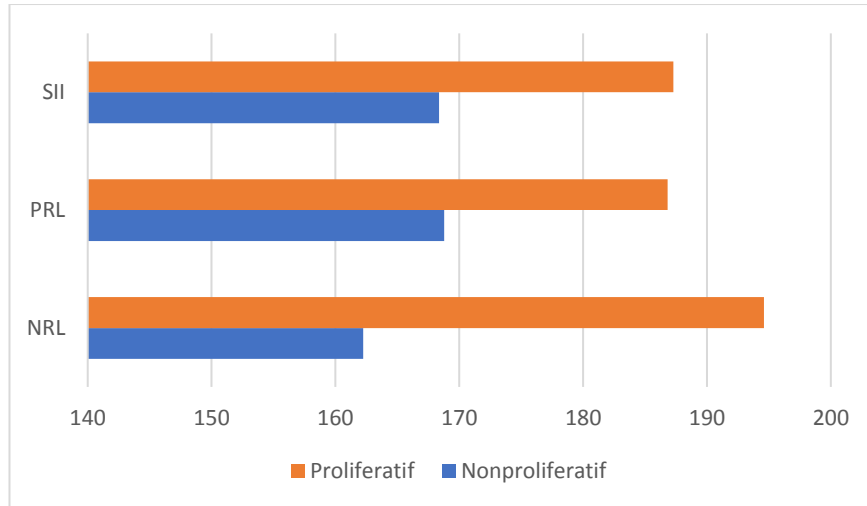
Hastalar biyopsi tanılarına göre proliferatif ve non-proliferatif olarak iki gruba ayrıldı. Proliferatif grupta IgAN, MPGN, ANCA ilişkili vaskülit ve fibriler glomerülopati yer alırken non-proliferatif grupta ise MN, FSGS ve MDH yer almaktaydı. Tanı anında 407 hastanın 353'ün SII, PRL ve NRL'si hesaplanmıştı. Hastaların %54,3'ü (192) hasta nonproliferatif, %55,7'si (161) proliferatif gruptaydı. Bu gruplar arasında SII, NRL ve PRL değerleri karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki SII,

NRL ve PRL sırasıyla $p=0,083$ $p=0,003$, $p=0,980$ olarak hesaplandı. NRL anlamlı olarak proliferatif grupta daha yüksekti. (Şekil 2) (Tablo 5)

Tablo 5. İnflamatuvar indeks ile hastalığın klinik ve patolojik seyri arasında karşılaştırma

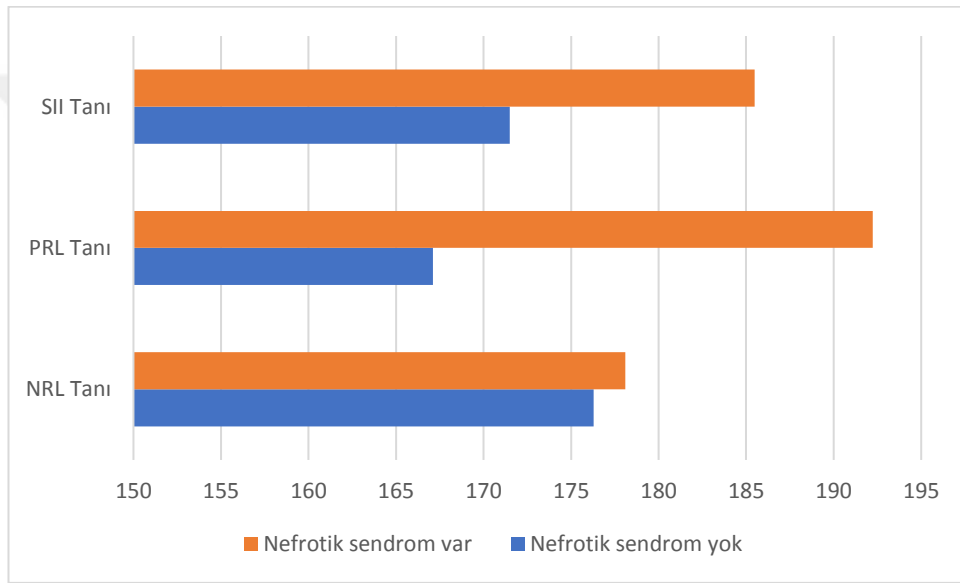
| | NRL | | PRL | | SII | |
|----------------------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|
| | ORTANCA | P | ORTANCA | P | ORTANCA | P |
| PROLİFERASYON (-) | 2,04 | 0,030 | 122 | 0,980 | 553 | 0,83 |
| PROLİFERASYON (+) | 2,33 | | 128 | | 627 | |
| NEFROTİK SENDROM (-) | 2,1 | 0,871 | 121 | 0,024 | 570 | 0,208 |
| NEFROTİK SENDROM | 2,2 | | 131 | | 618 | |
| HEMATÜRİ (-) | 2,4 | 0,020 | 127 | <0,01 | 658 | 0,03 |
| HEMATÜRİ (+) | 3 | | 157 | | 901 | |
| LÖKOSİDÜRİ (-) | 2,4 | 0,108 | 135 | 0,96 | 709 | 0,085 |
| LÖKOSİDÜRİ (+) | 3,5 | | 163 | | 973 | |

Şekil 3: İnflamatuvar indekslerin ortalama logaritmasının proliferatif-nonproliferatif hastalık grupları ile ilişkisi



Başvuru anında nefrotik sendrom kliniği ile gelenlerin SII, NRL ve PRL değerleri karşılaştırıldı. Tanı anında %39,3'ünde (139) nefrotik sendrom kliniği mevcuttu, %60,7 (214) hastada ise nefrotik sendrom kliniği yoktu. Bu iki grup arasında SII, NRL ve PRL sırasıyla $p=0,208$ $p=0,871$ ve $p=0,024$ olarak hesaplandı. (Tablo 5) PRL nefrotik sendrom kliniği olan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu (Şekil 3)

Şekil 4: İnflamatuvar indekslerin logaritmik ortalamalarının nefrotik sendrom kliniğine göre değişimi



Başvuru anında 349 hastanın tam idrar tetkikinde (TİT) hematüri bakılıp SII, NRL ve PRL hesaplandı. Hastaların %50,7'sinde (177) hematüri kliniği mevcuttu, geri kalan %49,3 (172) hastada ise hematüri yoktu. Bu hastaların SII, NRL ve PRL sırasıyla $p=0,003$, $p=0,002$ ve $p<0,001$ olarak hesaplandı. Her üç inflamasyon indeksi de hematürisi olanlarda anlamlı olarak yüksek bulundu. (Tablo 5)

Biyopsi tanılarına göre ANCA vaskülit, fibriler glomerülopati, FSGS, MN, MPGN, IgAN, MDH olarak alt gruplara ayırıp SII, NRL ve PRL'yi inceledik. Bütün indekslerde ANCA vaskülit diğer nefropatlere göre anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p<0,001$) (Tablo 6)

Tablo 6: Glomerülonefritlerin tanı anında inflamatuvar indeksler ile arasındaki ilişki

| | Hastalıklar | PRL | | NRL | | SII | |
|------|-------------|-----------|-------|-------------|-------|--------------|-------|
| | | Fark | p | Fark | p | Fark | p |
| ANCA | FG | 2,848 | 0,151 | 67,836 | 0,213 | 921,96198* | 0,047 |
| | FSGS | 4,50529* | 0,000 | 125,31016* | 0,000 | 1508,36077* | 0,000 |
| | IgAN | 4,19605* | 0,000 | 119,00861* | 0,000 | 1489,83549* | 0,000 |
| | MN | 4,38412* | 0,000 | 117,01569* | 0,000 | 1456,42378* | 0,000 |
| | MDH | 4,50090* | 0,005 | 92,66568* | 0,046 | 1435,74170* | 0,000 |
| | MPGN | 3,92810* | 0,002 | 92,79471* | 0,006 | 1322,64217* | 0,000 |
| FG | ANCA | -2,848 | 0,151 | -67,836 | 0,213 | -921,96198* | 0,047 |
| | FSGS | 1,657 | 0,628 | 57,474 | 0,249 | 586,399 | 0,315 |
| | IgAN | 1,348 | 0,814 | 51,172 | 0,382 | 567,874 | 0,347 |
| | MN | 1,536 | 0,715 | 49,179 | 0,448 | 534,462 | 0,440 |
| | MDH | 1,652 | 0,904 | 24,829 | 0,993 | 513,780 | 0,838 |
| | MPGN | 1,080 | 0,976 | 24,958 | 0,985 | 400,680 | 0,898 |
| FSGS | ANCA | -4,50529* | 0,000 | -125,31016* | 0,000 | -1508,36077* | 0,000 |
| | FG | -1,657 | 0,628 | -57,474 | 0,249 | -586,399 | 0,315 |
| | IgAN | -0,309 | 0,989 | -6,302 | 0,997 | -18,525 | 1,000 |
| | MN | -,0121 | 1,000 | -8,294 | 0,990 | -51,937 | 0,999 |
| | MDH | -0,004 | 1,000 | -32,644 | 0,902 | -72,619 | 1,000 |
| | MPGN | -0,577 | 0,994 | -32,515 | 0,739 | -185,719 | 0,985 |
| IgAN | ANCA | -4,19605* | 0,000 | -119,00861* | 0,000 | -1489,83549* | 0,000 |
| | FG | -1,348 | 0,814 | -51,172 | 0,382 | -567,874 | 0,347 |
| | FSGS | 0,309 | 0,989 | 6,302 | 0,997 | 18,525 | 1,000 |
| | MN | 0,188 | 0,999 | -1,993 | 1,000 | -33,412 | 1,000 |
| | MDH | 0,305 | 1,000 | -26,343 | 0,963 | -54,094 | 1,000 |
| | MPGN | -0,268 | 1,000 | -26,214 | 0,884 | -167,193 | 0,991 |
| MN | ANCA | -4,38412* | 0,000 | -117,01569* | 0,000 | -1456,42378* | 0,000 |
| | FG | -1,536 | 0,715 | -49,179 | 0,448 | -534,462 | 0,440 |
| | FSGS | 0,121 | 1,000 | 8,294 | 0,990 | 51,937 | 0,999 |
| | IgAN | -0,188 | 0,999 | 1,993 | 1,000 | 33,412 | 1,000 |
| | MDH | 0,117 | 1,000 | -24,350 | 0,976 | -20,682 | 1,000 |
| | MPGN | -0,456 | 0,998 | -24,221 | 0,924 | -133,782 | 0,998 |
| MDH | ANCA | -4,50090* | 0,005 | -92,66568* | 0,046 | -1435,74170* | 0,000 |
| | FG | -1,652 | 0,904 | -24,829 | 0,993 | -513,780 | 0,838 |
| | FSGS | ,0004 | 1,000 | 32,644 | 0,902 | 72,619 | 1,000 |
| | IgAN | -0,305 | 1,000 | 26,343 | 0,963 | 54,094 | 1,000 |
| | MN | -0,117 | 1,000 | 24,350 | 0,976 | 20,682 | 1,000 |
| | MPGN | -0,573 | 0,999 | ,129 | 1,000 | -113,100 | 1,000 |
| MPGN | ANCA | -3,92810* | 0,002 | -92,79471* | 0,006 | -1322,64217* | 0,000 |
| | FG | -1,080 | 0,976 | -24,958 | 0,985 | -400,680 | 0,898 |
| | FSGS | 0,577 | 0,994 | 32,515 | 0,739 | 185,719 | 0,985 |
| | IgAN | 0,268 | 1,000 | 26,214 | 0,884 | 167,193 | 0,991 |
| | MN | 0,456 | 0,998 | 24,221 | 0,924 | 133,782 | 0,998 |
| | MDH | 0,573 | 0,999 | -,129 | 1,000 | 113,100 | 1,000 |

Hastalık Tedavisi Ve SII\NRL\PRL İlişkisi

Takip edilen 407 hastanın %55,3'ü (225) immünsüpresif tedavi aldı. Hastaların tedavi sonrası birinci yılda olan laboratuvar değerleri incelendi. Tedavinin birinci yılında bakılan ortalama nötrofil $5,3 \pm 1,89 \cdot 10^3/\mu\text{l}$, lenfosit $2,6 \pm 1,1 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ ve trombosit sayısı $294 \pm 83,9 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ 'dir. (Tablo 7) Tedavinin birinci yılında hastaların SII, NRL ve PRL değerleri hesaplandı. Hastaların ortanca SII 584 (IQR 406-843), NRL 2 (IQR 1,4-2,8) ve PRL 112 (IQR 84-152)'di.

Tablo 7: Tanı anı ile tedavinin birinci yılında laboratuvar verileri ve karşılaştırılması

| Laboratuvar Bulguları | Tanı | Tedavinin 1. Yılı | P |
|---|------------------|-------------------|--------|
| Üre (mg/dL), Median (IQR Q1-Q3) | 38 (27-54) | 43 (32-57) | 0,660 |
| Kreatinin (mg/dL), Median (IQR Q1-Q3) | 1,01 (0,73-1,59) | 1,1 (0,81-1,52) | 0,486 |
| tGFH (ml/dk/1,73 m ²), Median (IQR Q1-Q3) | 76,7 (47,8-106) | 74 (52-104) | 0,514 |
| Albümin (g/dL), Mean±Std | 3,2±0,9 | 3,8±0,6 | <0,001 |
| Proteinüri (mg/gün), Median (IQR Q1-Q3) | 3285(1645-6021) | 534(230-1895) | <0,001 |
| Nötrofil ($10^3/\mu\text{l}$), Mean±Std | 5,1±2,2 | 5,3±1,89 | 0,255 |
| Lenfosit ($10^3/\mu\text{l}$), Mean±Std | 2,2±0,8 | 2,6±1,1 | <0,001 |
| Trombosit ($10^3/\mu\text{l}$), Mean±Std | 286±86 | 294±83,9 | 0,973 |
| Sedimentasyon (mm/saat), Median (IQR Q1-Q3) | 47(20-79) | 23(10-48) | 0,063 |
| CRP (mg/L), Median (IQR Q1-Q3) | 3,1(1,1-9,1) | 2,7(1,2-7,6) | 0,148 |
| Lökositüri, n/N (%) | 104/407 (%25,6) | 26/407 (%6,4) | 0,223 |
| Hematüri, n/N (%) | 191/407(%46,9) | 33/407 (%8,1) | 0,035 |
| NRL Median (IQR Q1-Q3) | 2,1(1,6-2,9) | 2 (1,4-2,8) | 0,406 |
| PRL Median (IQR Q1-Q3) | 125 (96-166) | 112 (84-152) | <0,001 |
| SII Median (IQR Q1-Q3) | 590 (406-843) | 584 (406-843) | 0,354 |

İlk olarak tanı anında ve tedavinin birinci yılında bakılan ortalama laboratuvar parametrelerini kıyaslandığımız zaman albüminin ($p < 0,001$) lenfositlerin ($p < 0,001$) anlamlı olarak arttığını gördük. Nötrofiller ($p = 0,255$) ve trombositler de ($p = 0,973$) ise benzer değerlerler mevcuttu. Diğer parametrelere baktığımızda ise hastaların

proteinürileri anlamlı olarak azalmıştı. (p<0,001) Üre (p=0,066), kreatinin (p=0,486), tGFR(p=0,514), sedimentasyon (p=0,063) ve CRP (p=0,148) değerleri ise istatistiksel olarak benzerdi. (Tablo 7)

Hastaların lökositüri ve hematüri kliniğindeki değişimi karşılaştırdığımızda hematüride anlamlı olarak azalma izlenmiştir. (p=0,035) Eş zamanlı bakılan lökositüride ise istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.(p=0,223) (Tablo 7)

Hastaların tanı ve tedavinin birinci yılında bakılan inflamatuvar parametrelerini karşılaştırdığımızda SII (0,354) ve NRL (0,406)'in istatistiksel olarak benzer oldukları görüldü. Ancak PRL (p<0,001)'in ise anlamlı olarak azalmıştı. (Tablo 7)

SII tanı anında ortanca değer olan 590'a göre SII yüksek (>590) ve düşük (<590) olmak üzere iki gruba ayrıldı. İlk tedaviden bir yıl sonra remisyona girme durumu SII yüksek ve düşük arasında karşılaştırıldı. Hastaların remisyona girme durumu SII yüksek ve düşük grupta istatistiksel olarak benzerdi. (p=0,832) Hastaların SII'lerini üç ayrı gruba ayırarak remisyona girme durumu incelendi.Hastalığın tanı anında SII'i hesaplanan 353 hasta düşük, orta ve yüksek olarak hesaplandı. Üçlü percentilde SII değeri <454 düşük; 454-760 arası orta ve >760 yüksek olarak gruplandırıldı. Her üç grupta da remisyona girme durumu istatistiksel olarak benzerdi.

Hastalık Nüksü Ve SII\NRL\PRL İlişkisi

Çalışmaya katılan 407 hastanın 65'inde (%15,9) nüks gelişti. Bu hastaların nüks sırasında ve tedaviden bir yıl sonra olan laboratuvar değerlerine bakıldı. (Tablo 8) Hastaların ilk nüksü sırasında bakılan ortalama nötrofil $5,2 \pm 2,1 \cdot 10^3/\mu\text{l}$, lenfosit $2,1 \pm 0,9 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ ve trombosit sayısı $286 \pm 91 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ 'dir. Diğer laboratuvar parametrelerini incelediğimizde ortanca üre 45,5(IQR 28,7-65,7) mg/dl olarak ölçülmüşken kreatinin 1,2 (IQR 0,6-1,8) mg/dl, tGFR 64 (IQR 40-111) l/dk/1,73 m², proteinüri 2635 (IQR 1437-4706) mg/gün, sedimentasyon 49 (IQR 10-108) mm/saat ve CRP 7,9 (IQR 3,2-43,8) mg/L olarak ölçüldü. Tedavinin birinci yılında ise bakılan ortalama nötrofil $5,3 \pm 1,89 \cdot 10^3/\mu\text{l}$, lenfosit $2,4 \pm 1,1 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ ve trombosit sayısı $261 \pm 77 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ 'dir. Diğer laboratuvar parametrelerini incelediğimizde ortanca üre 48 (IQR 31-85) mg/dl olarak ölçülmüşken kreatinin 0,9 (IQR 0,7-1,6) mg/dl, tGFR 83 (IQR 36-

109) l/dk/1,73 m², proteinüri 631(IQR 196-1024) mg/gün, sedimentasyon 19 (IQR 19-19) mm/saat ve CRP 2,5 (IQR 1,5-5,5) mg/L olarak ölçüldü. (Tablo 8)

Tablo 8: Hastaların nüks sırası ve tedaviden bir yıl sonra bakılan laboratuvar verileri ve istatistiki karşılaştırılması

| Laboratuvar Bulguları | Nüks Sırasında | Tedavinin 1.Yılı | P |
|--|-----------------|------------------|--------|
| Üre (mg/dL), Median (IQR Q1-Q3) | 45,5(28,7-65,7) | 48(31-85) | 0,216 |
| Kreatinin (mg/dL), Median (IQR Q1-Q3) | 1,2(0,6-1,8) | 0,9(0,7-1,6) | 0,798 |
| tGFH (ml/dk/1,73 m ²) , Median (IQR Q1-Q3) | 64(40-111) | 83(36-109) | 0,486 |
| Albümin (g/dL), Mean±Std | 3,4±0,7 | 4±0,5 | <0,001 |
| Proteinüri (mg/gün), Median (IQR Q1-Q3) | 2635(1437-4706) | 631(196-1024) | <0,001 |
| Nötrofil (10 ³ ul), Mean±Std | 5,2±2,1 | 5,3±1,89 | 0,374 |
| Lenfosit (10 ³ ul), Mean±Std | 2,1±0,9 | 2,4±1,1 | 0,237 |
| Trombosit (10 ³ ul), Mean±Std | 286±91 | 261±77 | 0,023 |
| CRP (mg/L), Median (IQR Q1-Q3) | 7,9(3,2-43,8) | 2,5(1,5-5,5) | 0,889 |
| Lökositüri, n/N (%) | 18/407(4,4) | 6/407(1,4) | 0,288 |
| Hematüri, n/N (%) | 26/407(6,4) | 14/407(3,4) | 0,015 |
| NRL, Median (IQR Q1-Q3) | 2,1(1,4-3,7) | 1,9 (1,4-3) | 0,689 |
| PRL, Median (IQR Q1-Q3) | 127 (91-181) | 117 (79-151) | 0,050 |
| SII, Median (IQR Q1-Q3) | 623 (386-1051) | 464(381-832) | 0,289 |

Hastaların nüks sırasında ve tedaviden bir yıl sonra SII, PRL ve NRL hesaplandı. Nüks sırasında ortanca SII 623 (IQR 386-1051), NRL 2,1 (IQR 1,4-3,7) ve PRL 127 (IQR 91-181)'di. Nükste tedavi sonrası birinci yıl ortanca SII 464 (IQR 381-832), NRL 1,9 (IQR 1,4-3) ve PRL 117 (IQR 79-151) olarak hesaplandı. (Tablo 8)

Hastaların nüks ve nüksün tedavi sonucundan laboratuvar değerlerine baktığımız zaman albüminde anlamlı olarak artış olduğu (p<0,001) ve eş zamanlı trombositlerde anlamlı olarak azalma (p=0,023) gözlemlendi. Üre, kreatinin, CRP ve tGFR' de istatistiksel olarak benzer olmasına rağmen; proteinüride anlamlı olarak azalma izlendi. (p<0,001) (Tablo 8)

İnflamatuvar indekslere baktığımızda ise SII (0,294) ve NRL (0,689) istatistiksel olarak benzerken PRL (P=0,05) anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. (Tablo 8)

Hematüri kliniği ile başvuran hastaların nüks ve tedavi sonrası karşılaştığımızda hematüride anlamlı olarak azalma gözlemlendi. (p=0,015) Lökositüri kliniği ile başvuran hastalarda nüks öncesi ve nüksün tedavisi sonrası oranlar benzerdi. (Tablo 8)

SII tanı anında ortanca değer olan 590'a göre SII yüksek (>590) ve düşük (<590) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Nüks gelişme durumuna göre hastalar ile karşılaştırıldı. Sonuçta nüks gelişme durumu SII'in düşük veya yüksek olması istatistiksel olarak benzer bulundu. (p=0,900) Hastaların SII'lerini üç ayrı gruba ayırarak nüks gelişmesi incelendi. Hastalığın tanı anında SII'i hesaplanan 353 hasta düşük, orta ve yüksek olarak hesaplandı. Üçlü persentilde SII değeri <454 düşük; 454-760 arası orta ve >760 yüksek olarak gruplandırıldı. Her üç grupta da nüks gelişmesi istatistiksel olarak benzerdi

Nüks gelişmesine katkıda bulunan faktörler incelendiği zaman artan yaş ve PRL'nin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Cinsiyet, proteinüri derecesi, tGFR, NRL ve SII nüks gelişiminde istatistiksel olarak benzerdi. (Tablo 9)

Tablo 9. Nüks gelişimini belirleyen faktörlerin regresyon analizi

| | B | SE | P | Exp(B) | %95 CI | |
|---|--------|--------|-------|--------|--------|-------|
| | | | | | Lower | Upper |
| Yaş (yıl) | 0,260 | 0,130 | 0,037 | 1,027 | 1,002 | 1,053 |
| Erkek cinsiyet | 0,620 | 0,325 | 0,850 | 1,063 | 0,562 | 2,011 |
| Proliferatif glomerülonefrit | 0,676 | 0,365 | 0,064 | 1,966 | 0,961 | 4,025 |
| Proteinüri | <0,001 | <0,001 | 0,722 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |
| Başvuru tGFH (ml/dk/1,73 m ²) | 0,004 | 0,006 | 0,465 | 1,004 | 0,993 | 1,016 |
| NRL (TANI) | -0,084 | 0,710 | 0,239 | 0,920 | 0,800 | 1,014 |
| PRL(TANI) | 0,070 | 0,030 | 0,041 | 1,007 | 1,000 | 1,014 |
| SII (TANI) | <0,001 | 0,001 | 0,838 | 1,000 | 0,540 | 2,402 |

Hastalık Sonlanımı Ve SII\NRL\PRL İlişkisi

Hastaların son kontrol tetkiklerini incelediğimizde ortanca üre değerleri 43 (IQR 29-68) mg/dl olarak ölçülmüşken kreatinin 1,1 (IQR 0,7-1,8) mg/dl, tGFR 67 (IQR 37-101) ml/dk/1,73 m², proteinüri 1146 (IQR 272-2821) mg/gün, sedimentasyon 38 (IQR 18-43) mm/saat, CRP 3,1(IQR 1,3-8) mg/L olarak ölçüldü. Hastaların %19,4'ünde lökositürisi mevcutken hematüri %28'inde vardı. (Tablo 10)

Tablo 10: Hastaların ilk ile son kontrolde bakılan laboratuvar verileri ve istatistik olarak karşılaştırılması

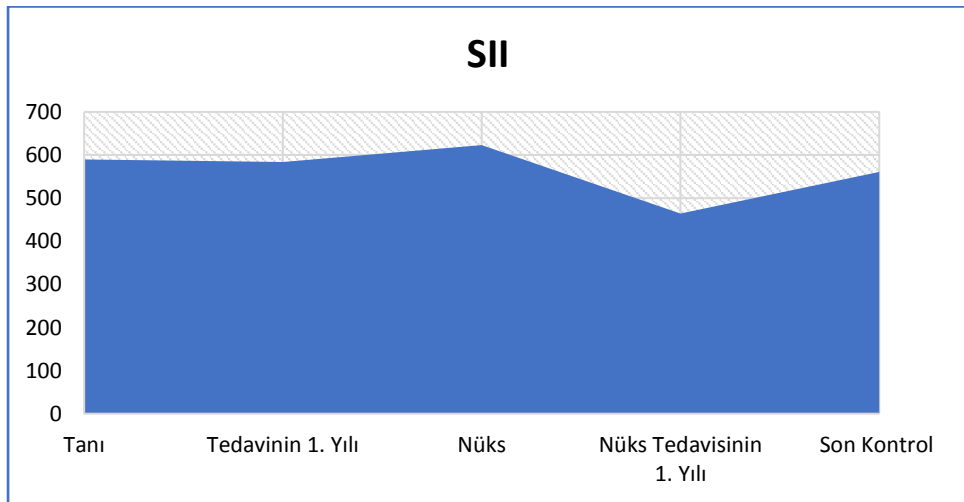
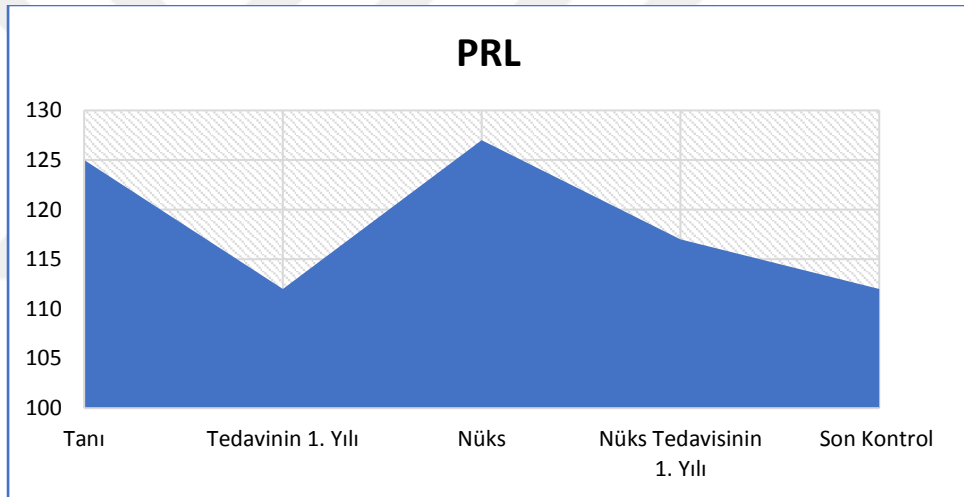
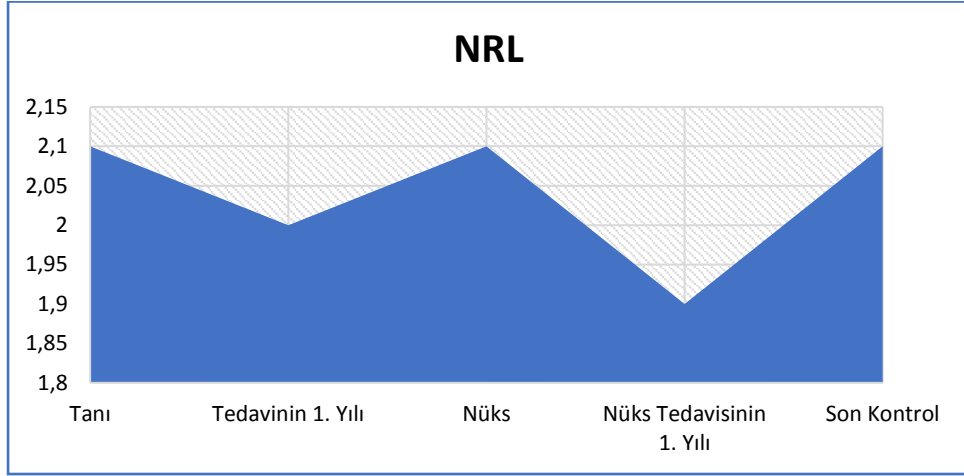
| Laboratuvar Bulguları | Tanı | Son Kontrol | P |
|---|------------------|-----------------|--------|
| Üre (mg/dL), Median (IQR Q1-Q3) | 38 (27-54) | 43 (29-63) | <0,001 |
| Kreatinin (mg/dL), Median (IQR Q1-Q3) | 1,01 (0,73-1,59) | 1,1 (0,7-1,8) | <0,001 |
| tGFH (ml/dk/1,73 m ²), Median (IQR Q1-Q3) | 76,7 (47,8-106) | 67 (37-101) | <0,001 |
| Albümin (g/dL), Mean±Std | 3,2±0,9 | 3,9±0,6 | <0,001 |
| Proteinüri (mg/gün), Median (IQR Q1-Q3) | 3285 (1645-6021) | 1146 (272-2821) | <0,001 |
| Nötrofil (10 ³ ul), Mean±Std | 5,1±2,2 | 5,2±2,02 | 0,267 |
| Lenfosit (10 ³ ul), Mean±Std | 2,2±0,8 | 2,4±1,2 | 0,003 |
| Trombosit (10 ³ ul), Mean±Std | 286±86 | 264±77 | <0,001 |
| CRP (mg/L), Median (IQR Q1-Q3) | 3,1(1,1-9,1) | 2,7(1,2-7,6) | 0,001 |
| Lökositüri, n/N (%) | 104/407 (%25,6) | 79/407 (%19,4) | 0,001 |
| Hematüri, n/N (%) | 191/407 (%46,9) | 114/407 (%28) | <0,001 |
| NRL, Median (IQR Q1-Q3) | 2,1(1,6-2,9) | 2,1(1,5-2,9) | 0,546 |
| PRL, Median (IQR Q1-Q3) | 125 (96-166) | 112 (84-148) | <0,001 |
| SII, Median (IQR Q1-Q3) | 590 (406-843) | 561 (392-785) | 0,009 |

Hastaların ortalama albümini 3,9±0,6 olarak hesaplanırken nötrofil 5,2±2,02 10³ul, lenfosit 2,4±1,2 10³ul ve trombosit 264±77 10³ul olarak görüldü. İnflamatuvar indekslere geldiğimizde ortanca SII 561 (IQR 392-785), NRL 2,1 (IQR 1,5-2,9) ve PRL 112 (IQR 84-148)'di.

Hastaların ilk ve son başvurusunu karşılaştığımızda albüminde anlamlı olarak artış olduğu görüldü. ($p<0,001$) Lenfosit ve trombosit baktığımız zaman lenfositte anlamlı olarak artış ($p=0,03$) olurken trombositte anlamlı azalma ($p<0,001$) mevcuttu. Nötrofil oranları ise istatistiksel olarak benzerdi. ($p=0,267$) Diğer laboratuvar parametlerini karşılaştığımız zaman üre, kreatinin, ve CRP’de anlamlı olarak artış izlenirken proteinüri ve tGFR’de anlamlı olarak azalma mevcuttu. (Tablo 10) Aynı zamanda lökositüri ve hematüride anlamlı olarak azalma mevcuttu

İnflamatuvar indekslere baktığımız zaman NRL (0,546) istatistiksel olarak benzerken PRL ($p<0,01$) ve SII ($p=0,009$) anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü.

Şekil 5: NRL, PRL ve SII'in tanı tedavi, nüks, nüks tedavi ve son kontrol eğrisi



5. TARTIŞMA

Glomerülonefritler; nefronların glomerül kısmında, bazal membran, mezangium veya kapiller endotelde immün aracılı hasar sonucu oluşan ve bu hasarın sonucunda hematüri, proteinüri ve azotemiye yol açan bir grup böbrek hastalıklarıdır.[3] Diyabet ve hipertansiyon gibi kronik böbrek hastalığının ana nedenlerinden farklı olarak hastaların önemli bir kısmı gençlerden oluşur. Glomerülonefritlerin patogeneğinde birkaç mekanizma sorumlu tutulurken inflamatuvar hücrelerin böbrekte gelişen hasarda önemli bir role sahip olduğunu destekleyen kanıtlar görülebilmektedir.[4]. Son birkaç dekatta tanı ve tedavi imkanlarında önemli iyileşmeler olmasına rağmen SDBY'in önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Özellikle hızlı-agresif seyredecek hastaların tanı aşamasında öngörülebilmesi ve daha etkin tedavi yaklaşımlarının uygulanması, riskli hastaların yakın takibi bu hasta grubunda prognozun iyileşmesine katkı sağlayabilir.

Son yıllarda hemogram parametrelerinin kullanıldığı inflamasyon indeksleri başta değişik malignite hastalarında olmak üzere birçok hasta grubunda özellikle prognostik önemli veriler sağlamıştır. Literatürde primer glomerülonefritlerde bu inflamatuvar parametrelerin değerlendirildiği çok az çalışma bulunmaktadır. Oldukça heterojen olan bu grupta MDH, FSGS, MN, IgA glomerülonefriti, ANCA ilişkili vaskülit, MPGN, lupus nefriti, postenfeksiyöz glomerülonefriti olan hastalarda NRL, PRL ve SII'nın tanı aşamasında, tedavi sonrası birinci yılda, nüks aşamasında, nüks tedavisi sonrasında ve son kontroldeki hemogram verileri dikkate alınarak çalışılmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen 407 hastanın 185'i kadın (%45,5) idi. En sık eşlik eden komorbid hastalık hipertansiyon (287 hasta-%39,3) ve diyabetes mellitus (71 hasta-%17,4) idi. Hastaların diğer demografik özellikleri tablo-3'te sunulmuştur. Biyopsi endikasyonları arasında en sık neden nefrotik sendromdu (%42) (Tablo 3). Biyopsi ile kanıtı 123 vaka (%30,2) IgAN, 104 (%25,6) MN, 118 (%29) FSGS, 23 (%5,7) ANCA ilişkili vaskülit, 16 (%3,9) MPGN, 11 (%2,7) FG, 10 (%2,5) erişkin başlangıçlı MDH tanısı ile takip edilmekteydi (Şekil 2). Literatür verileri ile uyumlu olarak en sık IgAN, hemen sonrasında birbirine yakın oranlarla MN ve FSGS takip edilmekteydi. Hastalar ortalama takip süreleri 42 (IQR 14-80) ay olarak hesaplandı.

Hastaların %25,6'sında lökositürisi mevcutken hematüri %46,9'unda vardı. (Tablo 4). 407 hastanın 353'üne immünsüpresif ilaç endikasyonu konularak tedavi başlanmış, diğer hastalar hayat tarzı değişikliği ve destek tedavisi ile takip edilmişti. Bu hastalar çoğunlukla kliniği daha iyi, ılımlı hastalığı olan veya immun süpresif tedaviyi kabul etmeyen hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların tanı anındaki biyokimyasal ve inflamasyon parametreleri Tablo 4'te sunulmuştur.

Hastalar biyopsi tanılarına göre proliferatif ve non-proliferatif olarak iki gruba ayrıldı. Proliferatif grupta IgAN, MPGN, ANCA ilişkili vaskülit ve fibriler glomerülopati yer alırken non-proliferatif grupta ise MN, FSGS ve MDH yer almaktaydı. Hastaların %54,3'ü (192) nonproliferatif, %55,7'si (161) proliferatif gruptaydı. Her iki grup SII, NRL ve PRL değerleriyle karşılaştırıldığında p değerleri sırasıyla p=0,083, p=0,003, p=0,980 olarak hesaplandı. NRL anlamlı olarak proliferatif grupta daha yüksek saptandı. (Şekil 3) (Tablo 5)

Glomerüler hastalığı olanlarda SII, NRL ve PLR'nin klinik öneminin araştırıldığı çalışmaların bazılarında NRL klinik parametreler ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon sağlarken diğerlerinde PLR veya SII ile anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. Çalışmamızda proliferatif hasta grubunda NRL anlamlı düzeyde yüksek iken diğer iki parametre ile anlamlı korelasyon saptanmadı.

Hemogramda lökositlerin ana bileşeni olan ve çoğunluğu oluşturan nötrofiller, doğuştan gelen bağışıklığa aracılık ederler. İnflamatuvar sürecin başlatılmasında ve düzenlenmesinde önemli rolleri vardır. Nötrofiller ayrıca kronik inflamasyonda rol oynayan nötrofil elastaz salgırlar. Nötrofil aktivitesi artan hastalarda reaktif oksijen radikalleri artar ve bunlar böbrek hücresine doğrudan hasara neden olabilirler. Literatürde nötrofil kaynaklı oksijen radikallerinin ve NE'nin diyabetik böbrek hastalığı gelişimine katkıda bulunduğunu düşündüren veriler bulunmaktadır.[52]

Dünya çapında yaygın bir primer glomerülo nefrit olan IgA nefropatisinin gelişiminde ve ilerlemesinde karmaşık faktörler rol oynar. Otoimmünite ve inflamasyonun temel mekanizmalar olduğu düşünülmektedir. Toplamda 1151 IgAN hastasının ve 251 sağlıklı gönüllünün dahil edildiği geniş hasta sayılı bir çalışmada IgAN'li hastaların NLR düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğunu ve

klirik pratikte kolayca bulunabilen NLR'nin, IgAN progresyonu için bağımsız bir risk faktörü olarak kullanılabileceği gösterilmiş.[53]

Biyopsiyle kanıtlanmış IgAN'li 966 hasta dahil edildiği başka bir retrospektif çalışmada yüksek NLR'nin, IgAN'li hastalarda hem böbrek progresyonu ve prognozu hem de böbrek fonksiyonu ve patolojik lezyonlar ile korele olduğu gösterilmiş. NLR'si yüksek olan IgAN'li hastaların hipertansiyona sahip olma olasılığı daha yüksek saptanmış. Aynı zamanda çok değişkenli cox regresyon analizinde önemli klinik ve patolojik parametrelere göre düzeltme yapıldıktan sonra bile yüksek NLR'nin IgAN için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösterilmiş.[54] Burada her iki IgAN hasta popülasyonunda da özellikle NRL'nin anlamlı bulunması dikkat çekicidir. Ancak klinik öneminin tam olarak ortaya konması için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

İnflamasyonun en aşıkard olduğu glomerüler hastalıkların başında gelen RPGN hastalarında NLR ve PLR ile prognostik faktörler ve renal biyopsinin patolojik bulguları arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada 40 pauci-immün glomerülonefrit (GN), 2 enfeksiyon sonrası GN, 6 sistemik lupus eritematozus, 3 IgA nefropatisi, 2 Henoch-Schönlein purpurası ve 1 membranoproliferatif GN olmak üzere toplam 54 hasta değerlendirilmiş. Bu alışma, NLR'nin RPGN'li hastalarda mortaliteyi öngörebildiği gösterilmiş. NRL ile inflamasyonun şiddetinin bir göstergesi olan fibroselüler kresent yüzdesi arasında negatif bir korelasyon gösterilmiş. PLR'nin kresentik GN'nin akut fazındaki hastalık şiddetinin bir göstergesi olduğu belirtilmiş.[55]

Bizim çalışmamızla benzer şekilde bu iki IgAN ve bir RPGN çalışmasında da NRL ile hastalık progresyonu ve klinik parametreler arasında anlamlı korelasyon vardı. Hem IgAN hem de RPGN bizim hasta sınıflandırmamızda olduğu gibi böbrek biyopsi bulguları karakteristiği nedeniyle proliferatif özellikte hastalar kabul edilir.

Başvuru anında nefrotik sendrom kliniği ile gelenlerin SII, NRL ve PRL değerleri karşılaştırıldı. Tanı anında %39,3'nde (139) nefrotik sendrom kliniği mevcuttu, %60,7 (214) hastada ise nefrotik sendrom kliniği yoktu. Bu iki grup arasında SII, NRL ve PRL sırasıyla $p=0,208$ $p=0,871$ ve $p=0,024$ olarak hesaplandı. (Tablo 5) PRL nefrotik sendrom kliniği olan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu (şekil 4)

Nefrotik sendrom başlıca nefrotik düzeyde proteinüri ve hipoalbuminemi (<3,5 g/l) ile karakterize olup glomerüler hastalıkların önemli bir presentasyon formudur. Nefrotik sendromun şiddeti ile hasta ve böbrek sürvisi ilişkilidir. Tromboembolik olaylar ve enfeksiyon gelişimi en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Nefrotik sendrom kliniği ile başvuran hastalarda bu 3 parametreden sadece PRL'nin yüksek olması dikkat çekiciydi.

Trombositler atipik bir birinci basamak inflamatuvar biyobelirteçtir. Lökositlere ve endotelial hücrelere bağlanarak, bu hücrelerin inflamatuvar bileşenlerinin aktivasyonunu sağlar. Birçok sitokin aktive edilmiş trombositlerden kaynaklanır ve modülasyonu trombositler tarafından sağlanır. Birçok inflamasyon ile seyreden romatizmal, vaskülitik hastalıkta ve enfeksiyonlarda trombosit sayısında artış gözlenir. Ayrıca PLR, maligniteler ve kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli hastalıklarda kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. IgAN'li hastaların uzun süreli böbrek sağkalımı üzerinde PLR'nin prognostik değerinin araştırıldığı bir çalışmada başlangıçtaki PLR'nin, özellikle kadın hastalarda veya başlangıçta eGFR'si 60 mL/dak/1,73 m²'den düşük olan hastalarda kötü böbrek sağkalımı için bağımsız bir prognostik faktör olduğu ortaya konmuş.[56] PRL'nin venöz tromboemboli ile ilişkili bir parametre olduğunu gösteren çalışma sonuçlarına ulaşmak mümkündür.[57] Özellikle malignitesi olan ve Covid-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda PRL ile VTE arasında ilişki gösterilmiştir.[58] Literatürde özellikle nefrotik sendromlu hastalarda venöz tromboemboli ile PLR'nin değerlendirildiği bir çalışma bulunamadı. Çok sayıda çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde NRL ve PLR'nin VTE'lerde tanısal ve prognostik değerinin olduğu ancak güvenilirliğini ve stabilitesini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmektedir.[59] Bizim çalışmamızda da VTE'li hasta sayısı istatistiksel inceleme için yeterli düzeyde olmadığı için PLR ilişkisi değerlendirilemedi.

Başvuru anında 349 hastanın tam idrar tetkikinde (TİT) hematüri bakılıp SII, NRL ve PRL hesaplandı. Hastaların %50,7'sinde (177) hematüri kliniği mevcuttu, geri kalan %49,3 (172) hastada ise hematüri yoktu. Bu hastaların SII, NRL ve PRL sırasıyla p=0,003, p=0,002 ve p<0,001 olarak hesaplandı. Her üç inflamasyon indeksi hematürisi olanlarda anlamlı olarak yüksek bulundu. (Tablo 5). Tüm klinik ve laboratuvar parametreler içinde üç inflamasyon parametresinin de anlamlı şekilde

yüksek olduğu tek parametre eşlik eden hematüri varlığı idi. Hematüri nefritik sendromun bir komponenti olması nedeniyle inflamasyon göstergeleri ile güçlü ilişki saptanması beklenen bir sonuçtu. Proliferatif GN'te yüksek saptanan NRL ve nefrotik sendrom varlığında anlamlı yüksek saptanan PRL'ye eşlik eden SII, dolaşımdaki nötrofiller, lenfositler ve trombosit sayıları kullanılarak elde edilen entegre bir parametre olduğu için bu hücrelerin rol oynadığı prosesler hakkında daha fazla klinik bilgi sağlayabilir. Yüksek SII düzeyleri olan hastalarda sıklıkla trombositoz, nötrofili veya lenfopeni görülür.[60] SII seviyesi inflamatuvar reaksiyonları yansıtabilir ve sistemik inflamatuvar aktivite için yararlı bir tanısal biyobelirteç olabilir. SII'nin kuvvetli prognostik prediktif değeri olduğunu destekleyen birçok çalışma literatürde görülmektedir. Özellikle malignite hastalarında görülen bu etkiye ek olarak kesitsel çalışmalarda periferik kan SII'nin artan diyabetik böbrek hastalığı olasılığı ile ilişkili olduğunu destekleyen çalışma sonuçları da görülebilmektedir.[52]

Biyopsi tanılarına göre ANCA vaskülit, fibriler glomerülopati, FSGS, MN, MPGN, IgAN, MDH olarak alt gruplara ayırıp her hasta grubunda SII, NRL ve PRL ayrı ayrı değerlendirildiğinde bütün indeksler ANCA vaskülitli hastalarda diğer nefropatlere göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Anlamlılık düzeyi oldukça yüksekti ($p<0,001$) (Tablo 6). Çoğunluğunu ANCA ilişkili vaskülit hastalarının oluşturduğu RPGN çalışmasında sadece NLR RPGN'li hastalarda mortalite ve fibroselüler kresent oranı ile ilişkili bulunmuş iken PLR kresentik GN'nin akut fazındaki hastalık şiddetinin bir göstergesi olarak görünmekteydi.[55]

Çalışmamızda diğer hastalık grupları ile inflamatuvar indekter arasında bir korelasyon bulunmamıştı ancak ülkemizden yayımlanan bir çalışmada SII, düşük ve orta riskli idiyopatik MN'li hastalarda remisyonun olmayacağını öngörmede güvenilir bir belirteç olarak değerlendirildi.[55]

Bizim hasta grubumuzda Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) hastalar dahil edilmemişti. Bir çalışmada, NLR ve PLR, SLE hastalarında hastalık aktivitesini değerlendirmede faydalı görünmektedir. Ayrıca NLR, SLE hastalarındaki böbrek tutulumu ve histolojik evrelemenin farklı sınıflarıyla ilişkili iken aynı zamanda NLR anti-ds-DNA seviyesi ve renal biyopsi sınıfları ile ilişkili bulunmuştur. PLR ise yalnızca anti ds-DNA arasında anlamlı ilişki saptanmış.[61] Başka bir SLE

çalışmasında da bu göstergelerin bir kısmı lupus nefritini öngörmeye yararlı biyobelirteçler olarak görülmektedir.[62]

Takip edilen 407 hastanın %55,3'ü (225) immünsüpresif tedavi aldı. Hastaların tedavi sonrası birinci yılda hastalıkları ile ilgili laboratuvar parametreleri ve inflamatuvar belirteçleri incelendi. (Tablo 7) İmmünsüpresif tedavinin etkisiyle serum albümin düzeylerinde ve proteinüride anlamlı düzelme vardı. Ortalama lenfosit düzeyi anlamlı olarak artmıştı. Nötrofil ve trombosit ortalamaları ise benzerdi. Birinci yılın sonunda hematüride anlamlı olarak azalma izlendi. Hastaların tanı ve tedavinin birinci yılında bakılan inflamatuvar parametrelerini karşılaştırdığımızda SII ve NRL'in istatistiksel olarak benzer oldukları görüldü. Ancak PRL ise anlamlı olarak azalmıştı. (Tablo 7). Bu veri oldukça anlamlı idi. Çünkü tanı anında nefrotik sendromu olan hastalarda PRL anlamlı şekilde yüksek iken tedavi sonrası tedaviye yanıt alınması ile birlikte PRL anlamlı şekilde düşük saptandı.

SII tanı anında ortanca değer olan 590'a göre SII yüksek (>590) ve düşük (<590) olmak üzere iki gruba ayrıldı. İlk tedaviden bir yıl sonra remisyona girme durumu SII yüksek ve düşük olan iki grup arasında karşılaştırıldı. Hastaların remisyona girme durumu SII yüksek ve düşük grupta istatistiksel olarak benzerdi. Hastaların SII'lerini üç ayrı gruba ayırarak remisyona girme durumu incelendiğinde de anlamlı fark saptanmadı.

İmmünsüpresif tedavi verilen 225 hastanın 65'inde (%28,8) nüks gelişti. Bu hastaların nüks sırasında ve nüks tedavisinden bir yıl sonra olan laboratuvar değerlerine bakıldı. (Tablo 8) Nüks tedavisi ile beklendiği üzere serum albümin ve proteinüri düzeyleri anlamlı olarak daha iyiydi. Diğer biyokimyasal parametrelerde anlamlı fark yoktu. İnflamatuvar indekslere baktığımızda ise SII ve NRL istatistiksel olarak benzerken PRL'nin anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. (Tablo 8) Nüks tedavisi sonrası hematüride anlamlı olarak azalma gözlenirken lökositüri oranları benzerdi. Hastaların SII'leri üç ayrı gruba ayırarak nüks gelişmesi incelendiğinde de her üç grup benzerdi.

Nüks gelişmesine katkıda bulunan faktörler incelendiği zaman artan yaş ve yüksek PRL'nin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Cinsiyet, proteinüri derecesi, tGFR, NRL ve SII nüks gelişiminde istatistiksel olarak benzerdi. (Tablo 9)

Hastaların son kontrol tetkikleri incelediğinde uygulanan tedaviye yanıt neticesinde kontrol kreatinin, tGFR, serum albümin ve proteinüri düzeyleri anlamlı şekilde daha iyi saptandı. Birinci yıl sonunda olduğu gibi son kontrolde de ortalama lenfosit düzeyi anlamlı şekilde daha yüksek saptandı. Ek olarak remisyon bulguları ile korole şekilde serum trombosit düzeyleri de son kontrolde anlamlı şekilde daha düşüktü. Nötrofil oranları ise istatistiksel olarak benzerdi. (Tablo 10) İlk başvurudaki değerleri ile son kontroldeki değerleri karşılaştırıldığında, renal fonksiyon parametrelerindeki anlamlı düzelmeye paralel olarak inflamatuvar indekslerden NRL istatistiksel olarak benzerken PRL ve SII anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü.

Çalışmamızın en önemli limitasyonu retrospektif bir çalışma olmasıdır. Toplam hasta sayısı yeterli olmakla birlikte heterojen bir grup olduğundan her alt hastalık grubunun verilerinin ayrı değerlendirilmesi ve diğer gruplarla karşılaştırılması için bazı hastalık alt gruplarında yeterli sayıda hasta olmaması istatistiksel değerlendirmeyi engellemiştir.

6.SONUÇ

Çalışmamızda 185'i kadın (%45,5) 407 hasta değerlendirildi. Bu hastaların 123'ü (%30,2) IgAN, 104'ü (%25,6) MN, 118'i (%29) FSGS, 23'ü (%5,7) ANCA ilişkili vaskülit, 16'sı (%3,9) MPGN, 11'i (%2,7) FG, 10'u ise (%2,5) erişkin başlangıçlı MDH idi. Bu hastaların başvuru, tedaviye cevap, nüks, nüks tedavisine cevap ve son kontroldeki verileri çalışıldı. Hastaların başvuru sırasındaki hemogram verileri, hastalar proliferatif-nonproliferatif, nefrotik-nonnefrotik ve hematürük-nonhematürük olarak klasifiye edilerek değerlendirildi. Proliferatif hasta grubunda NRL anlamlı düzeyde yüksek iken diğer iki parametre ile anlamlı korelasyon saptanmadı. Nefrotik sendrom kliniği olan hastalarda ise PRL anlamlı olarak yüksek bulundu.349 hastanın %50,7'sinde (177) hematüri mevcuttu. Hematürük hastalarda SII, NRL ve PRL belirtilerinin hepsi anlamlı olarak yüksek bulundu.

Biyopsi tanılarına göre ANCA vaskülit, fibriler glomerülopati, FSGS, MN, MPGN, IgAN, MDH olarak alt gruplara ayırıp her hasta grubunda SII, NRL ve PRL ayrı ayrı değerlendirildiğinde bütün indeksler ANCA vaskülitli hastalarda diğer nefropatilere göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Diğer hastalık grupları ile bu indeksler arasında spesifik korelasyon saptanmadı.

Nüks gelişen hastalarda tedavisi sonrası PRL'nin anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. Nüks tedavisi sonrası hematüride anlamlı olarak azalma gözlenirken lökositüri oranları benzerdi. Nüks gelişmesine katkıda bulunan faktörler incelendiği zaman artan yaş ve yüksek PRL'nin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.

Birinci yıl sonunda olduğu gibi son kontrolde de ortalama lenfosit düzeyi anlamlı şekilde daha yüksek saptandı. Remisyonla birlikte lenfosit sayılarının artması dikkat çekici bulgulardan biriydi. Ek olarak remisyon bulguları ile korole şekilde serum trombosit düzeyleri de son kontrolde anlamlı şekilde daha düşüktü. Dolayısıyla hastalarda remisyonla birlikte daha yüksek lenfosit sayıları ve daha düşük trombosit düzeyleri izlenmekteydi. İlk başvurudaki değerleri ile son kontroldeki değerleri karşılaştırıldığında, renal fonksiyon parametrelerindeki anlamlı düzelmeye paralel olarak inflamatuvar indeksleren NRL istatistiksel olarak benzerken PRL ve SII anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü.

Bu bulgular glomerülopatisi olan hastalarda proliferatif biyopsi bulguları, nefrotik sendrom kliniği, hematüri, vaskülit kliniği, remisyon ve nüks durumları ile hemogram bazlı inflamasyon indeksleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu desteklemektedir. SII, NRL ve PRL non-invazif, basit, kolay erişilebilen, düşük maliyete sahip, yaygın olarak kullanılabilme potansiyeli olan inflamasyon belirteçleridir. Randomize kontrollü çalışmalar ile bu parametrelerin glomerülopatili hastaların tanı, tedaviye yanıt ve prognostik öngörülerdeki olası katkıları daha açık şekilde ortaya konabilir.



7.KAYNAKÇA

- [1] E. Yardımcıları, A. Şumnu, and E. Cebeci, *TÜRK NEFROLOJİ DERNEĞİ ULUSAL UZLAŞI RAPORU Primer Glomerüler Hastalıkların Tanı ve Tedavisi: Editör Savaş Öztürk*. [Online]. Available: www.bulustasarim.com.tr
- [2] B. Hu *et al.*, “Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma,” *Clinical Cancer Research*, vol. 20, no. 23, pp. 6212–6222, Dec. 2014, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0442.
- [3] G. Lomerulonephritis *et al.*, “Review Articles Medical Progress The New Eng land Jour nal of Medicine,” 1998.
- [4] “chadban2005”.
- [5] J. Floege and K. Amann, “Primary glomerulonephritides,” in *The Lancet*, Lancet Publishing Group, May 2016, pp. 2036–2048. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00272-5.
- [6] A. Alyousef *et al.*, “Glomerulonephritis Histopathological Pattern Change,” *BMC Nephrol*, vol. 21, no. 1, May 2020, doi: 10.1186/s12882-020-01836-3.
- [7] R. J. Johnson, A. Hurtado, J. Merszei, B. Rodriguez-Iturbe, and L. Feng, “Hypothesis: Dysregulation of immunologic balance resulting from hygiene and socioeconomic factors may influence the epidemiology and cause of glomerulonephritis worldwide,” *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 42, no. 3, pp. 575–581, Sep. 2003, doi: 10.1016/S0272-6386(03)00801-1.
- [8] Ö. GÜNGÖR Savaş ÖZTÜRK Sena ULU Aydın TÜRKMEN Mustafa ARICI, “ÇEVİRİ EDİTÖRLERİ.”
- [9] M. Yamaguchi *et al.*, “Smoking is a risk factor for the progression of idiopathic membranous nephropathy,” *PLoS One*, vol. 9, no. 6, Jun. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0100835.
- [10] F. Bonnet *et al.*, “Excessive Body Weight as a New Independent Risk Factor for Clinical and Pathological Progression i n Primary IgA Nephritis,” 2001.
- [11] J. B. Kopp *et al.*, “Clinical features and histology of apolipoprotein L1-associated nephropathy in the FSGS Clinical Trial,” *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 26, no. 6, pp. 1443–1448, Jun. 2015, doi: 10.1681/ASN.2013111242.
- [12] W. A. Wilmer, B. H. Rovin, C. J. Hebert, S. V. Rao, K. Kumor, and L. A. Hebert, “Management of Glomerular Proteinuria: A Commentary,” *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 14, no. 12, pp. 3217–3232, Dec. 2003. doi: 10.1097/01.ASN.0000100145.27188.33.
- [13] P. Patrapornpisut, C. Avila-Casado, and H. N. Reich, “IgA Nephropathy: Core Curriculum 2021,” *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 78, no. 3. W.B. Saunders, pp. 429–441, Sep. 01, 2021. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.01.024.
- [14] J. C. Rodrigues, M. Haas, and H. N. Reich, “IgA nephropathy,” *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 12, no. 4, pp. 677–686, 2017, doi: 10.2215/CJN.07420716.
- [15] E. Gutiérrez *et al.*, “Long-term outcomes of IgA nephropathy presenting with minimal or no proteinuria,” *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 23, no. 10, pp. 1753–1760, Sep. 2012, doi: 10.1681/ASN.2012010063.
- [16] K. Kiryluk *et al.*, “Aberrant glycosylation of IgA1 is inherited in both pediatric IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis,” *Kidney Int*, vol. 80, no. 1, pp. 79–87, 2011, doi: 10.1038/ki.2011.16.
- [17] A. G. Gharavi *et al.*, “Aberrant IgA1 glycosylation is inherited in familial and sporadic IgA nephropathy,” *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 19, no. 5, pp. 1008–1014, May 2008, doi: 10.1681/ASN.2007091052.
- [18] H. Suzuki *et al.*, “The pathophysiology of IgA nephropathy,” *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 22, no. 10, pp. 1795–1803, Oct. 2011. doi: 10.1681/ASN.2011050464.
- [19] I. S. D. Roberts *et al.*, “The Oxford classification of IgA nephropathy: Pathology definitions, correlations, and reproducibility,” *Kidney Int*, vol. 76, no. 5, pp. 546–556, Sep. 2009, doi: 10.1038/ki.2009.168.
- [20] T. Rauen *et al.*, “Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy,” *New England Journal of Medicine*, vol. 373, no. 23, pp. 2225–2236, Dec. 2015, doi: 10.1056/nejmoa1415463.
- [21] W. G. Couser, “Primary membranous nephropathy,” *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 12, no. 6, pp. 983–997, 2017, doi: 10.2215/CJN.11761116.

- [22] H. Debiec and P. Ronco, "Immunopathogenesis of membranous nephropathy: An update," *Seminars in Immunopathology*, vol. 36, no. 4. Springer Verlag, pp. 381–397, 2014. doi: 10.1007/s00281-014-0423-y.
- [23] L. Alsharhan and L. H. Beck, "Membranous Nephropathy: Core Curriculum 2021," *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 77, no. 3. W.B. Saunders, pp. 440–453, Mar. 01, 2021. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.10.009.
- [24] L. H. Beck *et al.*, "M-Type Phospholipase A 2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy," 2009.
- [25] E. Hoxha *et al.*, "An immunofluorescence test for phospholipase-A2-receptor antibodies and its clinical usefulness in patients with membranous glomerulonephritis," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 26, no. 8, pp. 2526–2532, Aug. 2011, doi: 10.1093/ndt/gfr247.
- [26] M. Haas, S. M. Meehan, T. G. Karrison, and B. H. Spargo, "Changing Etiologies of Unexplained Adult Nephrotic Syndrome: A Comparison of Renal Biopsy Findings From 1976-1979 and 1995-1997."
- [27] C. Kitiyakara, P. Eggers, and J. B. Kopp, "Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States," *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 44, no. 5, pp. 815–825, Nov. 2004, doi: 10.1053/j.ajkd.2004.07.008.
- [28] A. McGrogan, C. F. M. Franssen, and C. S. De Vries, "The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: A systematic review of the literature," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 26, no. 2. pp. 414–430, Feb. 2011. doi: 10.1093/ndt/gfq665.
- [29] "KDIGO 2021 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF GLOMERULAR DISEASES." [Online]. Available: www.kidney-international.org
- [30] N. Lepori, L. Zand, S. Sethi, G. Fernandez-Juarez, and F. C. Fervenza, "Clinical and pathological phenotype of genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis in adults," *Clinical Kidney Journal*, vol. 11, no. 2. Oxford University Press, pp. 179–190, Apr. 01, 2018. doi: 10.1093/ckj/sfx143.
- [31] J. S. Cameron, "The Nephrotic Syndrome and Its Complications," *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 10, no. 3, pp. 157–171, 1987, doi: 10.1016/S0272-6386(87)80170-1.
- [32] F. B. Gordon, A. L. Quan, G. Furness, D. M. Graham, and P. J. Reeve, "Hypothesis PATHOGENESIS OF LIPOID NEPHROSIS: A DISORDER OF T-CELL FUNCTION," 1963.
- [33] M. Vivarelli, L. Massella, B. Ruggiero, and F. Emma, "Minimal change disease," *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 12, no. 2, pp. 332–345, 2017, doi: 10.2215/CJN.05000516.
- [34] S. Sethi and F. C. Fervenza, "Membranoproliferative Glomerulonephritis: Pathogenetic Heterogeneity and Proposal for a New Classification," *Semin Nephrol*, vol. 31, no. 4, pp. 341–348, Jul. 2011, doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.06.005.
- [35] S. Sethi and F. C. Fervenza, "Membranoproliferative Glomerulonephritis-A New Look at an Old Entity," 2012.
- [36] R. J. H. Smith *et al.*, "New approaches to the treatment of dense deposit disease," *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 18, no. 9. pp. 2447–2456, Sep. 2007. doi: 10.1681/ASN.2007030356.
- [37] J. C. Jennette *et al.*, "2012 Revised International Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides," in *Arthritis and Rheumatism*, Jan. 2013, pp. 1–11. doi: 10.1002/art.37715.
- [38] G. S. Hoffman *et al.*, "Wegener Granulomatosis: An Analysis of 158 Patients," 1992. [Online]. Available: <http://annals.org/>
- [39] D. Geetha and J. A. Jefferson, "ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020," *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 75, no. 1. W.B. Saunders, pp. 124–137, Jan. 01, 2020. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.04.031.
- [40] P. Seo and J. H. Stone, "The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides," *American Journal of Medicine*, vol. 117, no. 1. pp. 39–50, Jul. 01, 2004. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.02.030.
- [41] P. J. Baker, R. F. Ochi, M. Schulze, R. J. Johnson, C. Campbell, and W. G. Couser, "Depletion of C6 Prevents Development of Proteinuria in Experimental Membranous Nephropathy in Rats," 1989.
- [42] M. Kalaaji *et al.*, "Glomerular apoptotic nucleosomes are central target structures for nephritogenic antibodies in human SLE nephritis," *Kidney Int*, vol. 71, no. 7, pp. 664–672, Apr. 2007, doi: 10.1038/sj.ki.5002133.

- [43] J. G. Van Den Berg and J. J. Weening, "Role of the immune system in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome," 2004.
- [44] A. J. Templeton *et al.*, "Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: A systematic review and meta-analysis," *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 106, no. 6. Oxford University Press, Jun. 11, 2014. doi: 10.1093/jnci/dju124.
- [45] A. Kurtul and E. Ornek, "Platelet to Lymphocyte Ratio in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review," *Angiology*, vol. 70, no. 9. SAGE Publications Inc., pp. 802–818, Oct. 01, 2019. doi: 10.1177/0003319719845186.
- [46] C. H. Dong, Z. M. Wang, and S. Y. Chen, "Neutrophil to lymphocyte ratio predict mortality and major adverse cardiac events in acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis," *Clin Biochem*, vol. 52, pp. 131–136, Feb. 2018, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.11.008.
- [47] M. Yaprak *et al.*, "Platelet-to-lymphocyte ratio predicts mortality better than neutrophil-to-lymphocyte ratio in hemodialysis patients," *Int Urol Nephrol*, vol. 48, no. 8, pp. 1343–1348, Aug. 2016, doi: 10.1007/s11255-016-1301-4.
- [48] K. B. Yücel *et al.*, "The relationship between systemic immune inflammation index and survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors," *Sci Rep*, vol. 12, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1038/s41598-022-20056-3.
- [49] D. Zhou *et al.*, "Calculated inflammatory markers derived from complete blood count results, along with routine laboratory and clinical data, predict treatment failure of acute peritonitis in chronic peritoneal dialysis patients," *Ren Fail*, vol. 45, no. 1, 2023, doi: 10.1080/0886022X.2023.2179856.
- [50] J. Liao, D. Wei, C. Sun, Y. Yang, Y. Wei, and X. Liu, "Prognostic value of the combination of neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio on mortality in patients on maintenance hemodialysis," *BMC Nephrol*, vol. 23, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1186/s12882-022-03020-1.
- [51] A. Levin *et al.*, "Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease," *Kidney International Supplements*, vol. 3, no. 1. 2013. doi: 10.1038/kisup.2012.73.
- [52] W. Guo *et al.*, "Systemic immune-inflammation index is associated with diabetic kidney disease in Type 2 diabetes mellitus patients: Evidence from NHANES 2011-2018," *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 13, Dec. 2022, doi: 10.3389/fendo.2022.1071465.
- [53] Q. Li *et al.*, "Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent inflammatory indicator of poor prognosis in IgA nephropathy," *Int Immunopharmacol*, vol. 87, Oct. 2020, doi: 10.1016/j.intimp.2020.106811.
- [54] S. Wang *et al.*, "High Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio Is an Independent Risk Factor for End Stage Renal Diseases in IgA Nephropathy," *Front Immunol*, vol. 12, Aug. 2021, doi: 10.3389/fimmu.2021.700224.
- [55] A. Toraman, N. Neşe, B. Özyurt, and S. Kürşat, "Association between neutrophil-lymphocyte & platelet lymphocyte ratios with prognosis & mortality in rapidly progressive glomerulonephritis," *Indian Journal of Medical Research*, vol. 150, no. 4, pp. 399–406, Oct. 2019, doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1234_17.
- [56] D. Chang *et al.*, "The prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratio on the long-term renal survival in patients with IgA nephropathy," *Int Urol Nephrol*, vol. 53, no. 3, pp. 523–530, Mar. 2021, doi: 10.1007/s11255-020-02651-3.
- [57] J. Ding, X. Yue, X. Tian, Z. Liao, R. Meng, and M. Zou, "Association between inflammatory biomarkers and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis," *Thrombosis Journal*, vol. 21, no. 1. BioMed Central Ltd, Dec. 01, 2023. doi: 10.1186/s12959-023-00526-y.
- [58] P. Ferroni *et al.*, "Venous thromboembolism risk prediction in ambulatory cancer patients: Clinical significance of neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio," *Int J Cancer*, vol. 136, no. 5, pp. 1234–1240, Mar. 2015, doi: 10.1002/ijc.29076.
- [59] J. Xue, D. Ma, J. Jiang, and Y. Liu, "Diagnostic and prognostic value of immune/ inflammation biomarkers for venous thromboembolism: Is it reliable for clinical practice?," *Journal of Inflammation Research*, vol. 14. Dove Medical Press Ltd, pp. 5059–5077, 2021. doi: 10.2147/JIR.S327014.
- [60] X. Hong, B. Cui, M. Wang, Z. Yang, L. Wang, and Q. Xu, "Systemic immune-inflammation index, based on platelet counts and neutrophil-lymphocyte ratio, is useful for predicting

- prognosis in small cell lung cancer,” *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, vol. 236, no. 4, pp. 297–304, Aug. 2015, doi: 10.1620/tjem.236.297.
- [61] W. M. Soliman, N. M. Sherif, I. M. Ghanima, and M. A. EL-Badawy, “Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in systemic lupus erythematosus: Relation with disease activity and lupus nephritis,” *Reumatol Clin*, vol. 16, no. 4, pp. 255–261, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.reuma.2018.07.008.
- [62] P. Liu *et al.*, “Predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, platelet-to-neutrophil ratio, and neutrophil-to-monocyte ratio in lupus nephritis,” *Lupus*, vol. 29, no. 9, pp. 1031–1039, Aug. 2020, doi: 10.1177/0961203320929753.

