



Tıp Fakültesi

T.C

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PRİMER GLOMERÜLER HASTALIKLARDA PYÜRİ
VARLIĞI İLE KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK
BULGULAR ARASINDAKİ İLİŞKİLER**

Dr. AHMET BAŞGÖZE

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2020



Tıp Fakültesi

T.C

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PRİMER GLOMERÜLER HASTALIKLARDA PYÜRİ
VARLIĞI İLE KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK
BULGULAR ARASINDAKİ İLİŞKİLER**

Dr. AHMET BAŞGÖZE

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. İZZET HAKKI ARIKAN

İSTANBUL 2020

ÖNSÖZ

Çalışmamın planlanması ve gerçekleşmesinde değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, her zaman bana yol gösteren, pozitif bakış açısını sürekli yanımda hissettiğim tez danışman hocam Prof. Dr. İzzet Hakkı ARIKAN'a, tez çalışmam için verileri elde etmemizde yardımcı olan Türk Nefroloji Derneği'ne ve Glomerüler Hastalıklar Çalışma Grubu adına Grup Başkanı Doç. Dr. Savaş ÖZTÜRK'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman değerli bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan, değerli hocalarım Prof. Dr. İshak Çetin ÖZENER, Prof. Dr. Rafi Haner DİRESKENELİ, Prof. Dr. Zübeyde Serhan TUĞLULAR, Prof. Dr. Mehmet KOÇ, Prof. Dr. Sait KARAKURT, Doç. Dr. Arzu VELİOĞLU, Doç. Dr. Ebru AŞICIOĞLU, Doç. Dr. Elif TİGEN, Doç. Dr. Aslı Tufan ÇİNÇİN ve tüm İç Hastalıkları ABD öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Asistanlık boyunca, beraber çalışmaktan çok mutlu olduğum ve bu zorlu süreci kolaylaştıran, Uzm. Dr. Abidin GÜNDOĞDU'na, Uzm. Dr. Derya KOCAKAYA'ya, Uzm. Dr. Ersin EFETÜRK'e, Uzm. Dr. Kubilay KARABOYUN'a, Dr. Arzu Ece TAHTASAKAL'a, Dr. Ayşe Duygu OKÇU'ya, Dr. Fatma Bolat ÖKTEM'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım, tüm asistan arkadaşlarıma, intörn doktor arkadaşlarıma, tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatıma girdiği andan beri bana destek olan, varlığı ile anlam katan, bu zorlu süreci güzelleştiren sevgili eşim Ebru GÜREL BAŞGÖZE'ye sonsuz teşekkür ederim.

Hayatım boyunca iyiliği ve çalışkanlığı öğreten, rahmetli babam Suphi BAŞGÖZE'ye, her daim sevgisini ve desteğini gösteren annem Zübeyde BAŞGÖZE'ye, bakış açısıyla bana her zaman vizyon katan abim Uzm. Dr. Emre BAŞGÖZE'ye, varlığıyla hayatımı güzelleştiren kardeşim Av. Enes Rafet BAŞGÖZE'ye sonsuz şükranlarımı sunarım.

Temmuz 2020

Dr. Ahmet BAŞGÖZE

ÖZET

Giriş ve Amaç:

Primer glomerüler hastalığı (PGH) olanlarda idrar yolu enfeksiyonu olmaksızın lökositürinin görülebildiği iyi bilinmektedir. Buna karşılık farklı PGH etyolojilerindeki pyüri sıklığı, klinik veya patolojik bulgular ile ilişkisi hakkında literatürde yeterli veri bulunmamaktadır. Glomerüler hastalıklar nefrotik sendrom (NS), nefritik sendrom, miks NS (nefrotik ve nefritik sendrom) ve asemptomatik idrar anormallikleri ile karşımıza çıkabilirler. Bu çalışmanın amacı, farklı PGH'larda pyüri varlığını ve pyüri ile PGH'ların klinik veya histopatolojik bulguları arasındaki olası ilişkileri belirlemektir.

Yöntem:

Çalışmaya, Türk Nefroloji Derneği Glomerüler Hastalıklar Çalışma Grubunun veri tabanındaki 3875 PGH tanılı hasta alındı. Bu hastalar içinde idrar analizi (lökositüri varlığı açısından) sonucu olan 3383 hasta çalışmaya dâhil edildi. Başlangıçta, idrar mikroskobisinde yüksek güç alanı (HPF) başına 5 veya daha fazla lökosit olması pyüri olarak kabul edildi. İdrar mikroskobisinde HPF başına 5 veya daha fazla eritrosit olması hematüri olarak kabul edildi. Hastalar, pyüri ve hematüri varlığı ya da yokluğuna göre gruplara bölündü. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri, laboratuvar verileri ve böbrek histopatolojik sonuçları incelendi.

Bulgular:

Çalışmaya alınan 3383 hastanın (1925 erkek, 1458 kadın) 645'inin (%19) pyürisi varken 2738 (%81) hastanın pyürisi yoktu. Erkeklerde pyüri sıklığı anlamlı olarak azdı (%42'e karşın %58, $p<0.05$). Pyürisi olanlarda glomerüler filtrasyon hızı (GFH), albumin ve hemoglobin değeri anlamlı olarak daha düşük idi. Pyürisi olanlarda C3 düşüklüğünün sıklığı daha fazla idi. Pyürisi olanlarda NS sıklığı anlamlı olarak daha azdı (%44,5'e karşın %53,9, $p<0.05$). Pyürisi olanlarda nefritik sendrom sıklığı olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla %28,5'a karşın %15,9,

$p<0.05$). Miks NS tanısı, benzer olarak pyürisi olanlarda daha fazla idi (%7,1'e karşın %4,9, $p<0.05$). Nefrotik sendromu olan membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN) hastalarında pyüri sıklığı %28,6 iken, NS olmayan MPGN hastalarında %42,4 olarak saptandı. IgA nefropatisi olan hastalarda, pyüri sıklığı NS varlığında %11,7, NS olmayanlarda %23,5 olarak bulundu. Pyürisi olanlarda selüler ve fibrosellüler kresent sayısı anlamlı yüksek saptandı. Mezengial ve endokapiller proliferasyon, glomerüler eksüdatif değişiklik ve interstisyel inflamasyon sıklığı pyürisi olanlarda anlamlı olarak daha yüksekti. C3 (3+) boyanma sıklığı pyürisi olan hastalarda daha yüksek bulundu (%19,4'e karşın %15,1, $p<0.05$). Pyüri ve hematürisi olanlarda olmayanlara göre GFH ve proteinüri değerleri daha düşük iken, serum C3 düşüklüğünün sıklığı ve histopatolojik inflamasyon daha fazla idi.

Sonuç:

Böbrek biyopsisinde kresent, endokapiller proliferasyon veya mezengial proliferasyon gibi aktif inflamatuvar değişikliklerin olduğu hastalarda pyüri sıklığı artmaktadır. Glomerüler inflamasyonun baskın olduğu nefritik sendrom ile seyreden PGH'larda pyüri sıklığı artmıştır. Buna karşılık izole NS'si olan hastalarda pyüri sıklığı daha düşüktür. Bu bulgular, pyüri varlığının PGH olan hastalarda aktif glomerüler inflamasyonu yansıtabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Primer glomerüler hastalıklar, nefrotik sendrom, nefritik sendrom, pyüri, inflamasyon

ABSTRACT

Background:

It is well known that leukocyturia can be seen in patients with primary glomerular diseases (PGD) without urinary tract infections. However, there is not enough data in the literature about the frequency of pyuria and associated clinical or pathological findings in different PGD. The clinical presentations of glomerular diseases are nephrotic syndrome (NS), nephritic syndrome, mixed NS (nephrotic and nephritic syndrome) or asymptomatic urinary abnormalities. The aims of this study are to determine the presence of pyuria in different PGD and any potential relationships between pyuria and clinical or histopathological findings of PGD.

Methods:

The study included 3875 patients with PGD in the database of the Turkish Nephrology Association Glomerular Diseases Working Group. Among these patients, we included 3383 patients that we have the results of urine analysis (in terms of the presence of leukocyturia). At baseline, having 5 or more leukocytes per high power field (HPF) in urine microscopy was considered pyuria. In urine microscopy, 5 or more erythrocytes per HPF was considered as hematuria. The patients were divided into groups according to the presence or absence of pyuria and hematuria. Sociodemographic and clinical characteristics, laboratory data, and renal histopathological results were examined.

Results:

Six hundred forty five (19%) of 3383 patients (1925 male, 1458 female) had pyuria, whereas 2738 (81%) patients did not have pyuria. The frequency of pyuria was significantly lower in men (42% vs 58%, $p < 0.05$). Glomerular filtration rate (GFR), albumin and hemoglobin values were significantly lower in those with pyuria. Low serum C3 was more frequent in patients with pyuria. The incidence of NS was significantly lower in patients with pyuria (44.5% vs. 53.9%, $p < 0.05$). The

frequency of nephritic syndrome in those with pyuria was significantly higher than those without pyuria (28.9% vs. 15.9%, $p < 0.05$, respectively). Mix NS was similarly more frequent in patients with pyuria (7.1% vs. 4.9%, $p < 0.05$). While the frequency of pyuria was 28.6% in membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) patients with NS, it was found to be 42.4% in MPGN patients without NS. Among the patients with IgA nephropathy, the frequency of pyuria were 11.7% and 23.5% in those with NS and without NS, respectively. The numbers of cellular and fibrocellular crescent were significantly higher in patients with pyuria. The frequency of mesangial and endocapillary proliferation, glomerular exudative changes, and the interstitial inflammation were significantly higher in those with pyuria. C3 (3+) staining frequency was higher in patients with pyuria (19.1% vs. 15.1%, $p < 0.05$). Patients with pyuria and hematuria had lower GFR and proteinuria values, whereas low serum C3 and histopathological inflammation were more frequent in these patients.

Conclusion:

Pyuria is more frequent in patients with active inflammatory changes such as crescent, endocapillary proliferation or mesangial proliferation in kidney biopsy. The frequency of pyuria has increased in PGDs with nephritic syndrome in which glomerular inflammation is prominent. In contrast, the frequency of pyuria is lower in patients with isolated NS. These findings suggest that the presence of pyuria can reflect active glomerular inflammation in patients with PGD.

Key words: Primary glomerular diseases, nephrotic syndrome, nephritic syndrome, pyuria, inflammation

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLolar VE ŞEKİLLER	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Primer Glomerüler Hastalıklar	3
2.1.1. Tanımı ve patogenezi.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	5
2.2. Nefrotik Sendrom	5
2.2.1. Tanımı ve etyolojisi	5
2.2.2. Patofizyoloji ve klinik.....	7
2.2.3. Minimal değişiklik hastalığı	10
2.2.4. Fokal segmental glomerüloskleroz	11
2.2.5. Membranöz nefropati.....	13
2.3. Nefritik Sendrom	16
2.3.1. Tanımı ve etyolojisi	16
2.3.2. Patofizyoloji ve klinik.....	16
2.3.3. IgA nefropatisi	17
2.3.4. Membranoproliferatif glomerülonefrit	19
2.3.5. Hızlı ilerleyen glomerülonefrit	22
2.3.6. Postenfeksiyöz glomerülonefrit	24
2.4. Hematüri	26
2.5. Pyüri	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. Çalışmaya dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri	31
3.2. Çalışma modeli.....	31
3.3. İstatiksel analiz	33
4. BULGULAR.....	34
4.1. Pyüri Varlığı	34
4.2. Pyüri ve Hematüri Birlikteliği	39

5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ.....	47
7. KAYNAKLAR	48



SİMGELER VE KISALTMALAR

AAV	: ANCA ilişkili vaskülit
ABH	: Akut böbrek hasarı
ANCA	: Antinötrofil sitoplazmik antikor
APGN	: Akut postenfeksiyöz glomerülonefrit
APSGN	: Akut poststreptokok glomerülonefrit
AUA	: Asemptomatik idrar anormallikleri
C-ANCA	: Anti proteinaz 3 antikor
CFHR5	: Kompleman faktör H ilişkili protein 5
CTLA-4	: Sitotoksik T lenfosit antijen 4
C3GN	: C3 glomerülonefrit
DDH	: Dens depozit hastalığı
DM	: Diabetes mellitus
EGPA	: Eziñofilik granüloñatöz polianjitis
EM	: Elektron mikrokobisi
FSGS	: Fokal segmental glomerüloskleroñ
GADPH	: Gliseraldehid fosfat dehidrojenaz
GBM	: Glomerüler bazal membran
GFB	: Glomerüler filtrasyon bariyeri
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
GN	: Glomerülonefrit
GPA	: Granüloñatöz polianjitis
Hb	: Hemoglobini
HDL-K	: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
HPF	: Yüksek güç alanı
Ig	: İmmünglobulin
IL-13	: İñterlokin 13

IM	: Işıık mikroskobisi
İF	: İmmünfloresan
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
LDL-K	: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
MAC	: Membran atak kompleksi
MDH	: Minimal değışiklik hastalığı
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease
MN	: Membranöz nefropati
MPA	: Mikroskobik polianjitis
MPGN	: Membranoproliferatif glomerülo nefrit
NC1	: Nonkollajenöz 1
NELL1	: Nöral epidermal growth faktörü benzeri-1
NEP	: Nöro endopeptidaz
NSAİİ	: Non-streoid anti inflamatuvar ilaç
P-ANCA	: Anti-myeloperoksidaz sitoplazmik antikor
PGH	: Primer glomerüler hastalık
PLA2R	: Fosfolipaz A2 reseptörü
RAAS	: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
RPGN	: Hızlı ilerleyen glomerülo nefrit
SDBH	: Son dönem böbrek hastalığı
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SPEB	: Streptokok pirojenik ekzotoksin B
Tbc	: Tüberküloz
TGF-β	: Transforming growth faktör –β
THSD7A	: Trombospondin tip-1 domain-içeren 7A

TABLolar VE ŞEKİLLER

Tablo 1. Nefrotik sendrom geliştiren nedenler	6
Tablo 2. Fokal segmental glomerüloskleroz sınıflandırılması ve nedenleri	12
Tablo 3. Steril pyürinin yaygın nedenleri	30
Tablo 4. Pyürisi olan ve olmayan hastaların biyopsi öncesi demografik ve laboratuvar özellikleri	35
Tablo 5. Nefrotik sendrom yapan PGH'larda pyüri sıklığı	37
Tablo 6. Nefrotik olmayan PGH'larda pyüri sıklığı	37
Tablo 7. Pyürisi olan ve olmayan hastaların histopatolojik verileri.....	38
Tablo 8. Pyüri ve hematüri varlığına göre üç gruba ayrılan hastaların biyopsi öncesi demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	40
Tablo 9. Pyüri ve hematüri varlığına göre üç gruba ayrılan hastaların histopatolojik verilerinin karşılaştırılması	43
Şekil 1. Pyüri varlığına göre renal biyopsi endikasyonları	36
Şekil 2. Pyüri ve hematüri varlığına göre üç gruba ayrılan hastaların renal biyopsi endikasyonları	41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), dünyada mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir [1]. Kronik böbrek hastalığının tanımı, azalmış glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ($< 60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$) ya da böbrek yapısının veya fonksiyonel anormalliğinin 3 aydan uzun sürüp, sağlık açısından etkilerinin meydana gelmesi olarak belirtilir [2]. Kronik böbrek hastalığının dünyadaki prevalansı yaklaşık olarak %8 ile %16 olduğu düşünülmektedir [3]. Kronik böbrek hastalığının nedenlerinden biri de glomerülonefritlerdir (GN). Genel olarak GN'ler KBH'ın yaklaşık %20'sini oluştururken, gençlerde son dönem böbrek hastalığının (SDBH) en sık nedeni olarak karşımıza çıkar [4].

Glomerüler hastalıklar edinsel veya kalıtsal bozukluklardan kaynaklanabilir. Edinsel olarak primer ve sekonder (tümörler, enfeksiyonlar, ilaçlar, sistemik hastalıklar gibi) nedenlerle ortaya çıkar. Primer glomerüler hastalıklar (PGH) klinik olarak: nefrotik sendrom (NS), nefritik sendrom, miks nefrotik sendrom, asemptomatik idrar anormallikleri (AUA), akut böbrek yetmezliği gibi birçok şekilde karşımıza çıkabilirler.

Nefrotik sendrom terimi 24 saatlik idrarda $>3,5 \text{ g/gün}$ veya spot idrar protein/kreatinin oranının $>350 \text{ mg/mmol}$ olması ile birlikte ödem, hipoalbuminemi ($<3,5 \text{ g/dl}$), hiperlipidemi ve lipidüri olarak tanımlanmaktadır. Nefrotik sendrom yapan PGH'ların büyük bir bölümü, minimal değişiklik hastalığı (MDH), idiopatik membranöz nefropati (MN), primer fokal segmental glomerülosklerozdur (FSGS). Nefrotik idrar analizi az sayıda eritrosit hücresi içerirken eritrosit silendir ve lökosit silendir içermez [5].

Nefritik sendrom da glomerüler inflamasyon ön planda olup, $< 3,5 \text{ g/gün}$ proteinüri, hematüri, hipertansiyon, ödem ve oligüri ile seyreder. Nefritik sendrom yapan PGH'lar: IgA nefropatisi, akut postenfeksiyöz glomerülonefrit (APGN), membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN), hızlı ilerleyen glomerülonefrittir (RPGN). Nefritik idrar analizinde çok sayıda eritrosit ve eritrosit silendirleri görülmekle beraber dismorfik eritrositler oldukça spesifiktir. Ayrıca nefritik idrarı olan hastalarda enfeksiyon olmadığı halde pyüri (lökositüri) ve lökosit silendirleri

görülebılır. Bu durum daha çok proliferatif glomerülo nefrite işaret eder [6]. Hematüri, gross ve mikroskobik olarak sınıflandırılır. Gross hematüri makroskobik olarak görülür. Mikroskobik hematürinin tanımı ise uygun idrar örneği numunesinin mikroskobik incelemesinde 2 veya daha fazla eritrositin yüksek güç alanı (HPF) başına bulunmasıdır [7].

İdrar analizlerinde saptanan pyüri, idrar yolu enfeksiyonunun (İYE) önemli göstergesidir. Ancak her lökositüri enfeksiyon ile seyretmez. Steril pyüri (SP), enfeksiyon yokluğunda idrarda lökositlerin varlığı olarak tanımlanır. İdrar kültürleri negatif olmasının yanında mikroskobik inceleme ile HPF başına 5-8 den fazla lökosit varlığı SP olarak değerlendirilir [8]. Steril pyürinin birçok sebebi vardır. İdrar analizinde akut ve kronik interstisyel nefritte lökositlerin görülmesi mümkün olduğu gibi GN'lerde de eritrositlerle birlikte lökosit görülebilir [9]. Lökositürinin, GN'lerde inflamasyon nedeniyle olduğu bilinmesine rağmen, literatür taramasında pyürinin PGH'larla ilişkisi ile ilgili çok fazla sayıda çalışma olmadığı görüldü.

Çalışmamızın amacı, PGH'larda pyüri varlığının, klinik ve histopatolojik bulgularla ilişkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Primer Glomerüler Hastalıklar

2.1.1. Tanımı ve patogenezi

Glomerüler hastalık; birçok kalıtsal veya edinsel bozukluktan kaynaklanarak, AUA'dan akut böbrek hasarına (ABH) veya SDBH'na kadar geniş bir şekilde farklı kliniklerle ortaya çıkar. Glomerüler hastalıklar primer olarak veya ilaçlara, enfeksiyonlara, tümörlere, sistemik hastalıklara sekonder ortaya çıkabilir. Primer glomerüler hastalıklar böbrek ile sınırlı iken, glomerüler hasar, bazı sistemik hastalıkların (vaskülit gibi) böbrek tutulumu ile meydana gelebilir [10].

Glomerüller, nefronların içinde yer alarak filtrasyon görevi görürler. Glomerül esas olarak afferent arteriyolün dallanmasıyla oluşan, merkezinde mesangial hücreler tarafından korunan mesangial matriks ile desteklenen, kapiller ağ şeklindedir. Kapillerler fenestralı endotelial hücrelerden oluşan bir tabaka ile döşenmiştir. Glomerüler bazal membran (GBM), endotel hücreleri ve mezangiumun etrafını sarmış şekilde bulunur. Dolaşımdaki makromoleküllerin filtrasyonu esnasında yük ve boyut açısından seçici geçirgenliği GBM sağlar [11]. Glomerüler bazal membranın üriner tarafında, visseral epitel hücrelerden oluşan podositler bulunur. Podositlerin birbirleri arasında ayaklı çıkıntılar mevcut olup, bunların arasında slit diyafram denilen açıklıklar bulunur. Slit diyafram, makromoleküllerin filtrasyonunda boyut açısından başka bir engeli neden olur. Glomerüler kapiller yumağı, Bowman kapsülü ile çevrelenmiş olup, etrafında parietal epitel tabakası mevcuttur. Glomerüler kapiller yumaktan gelen filtrat, Bowman kapsülü boşluğuna süzülerek oradan proksimal tübüle geçer. Plazmanın ultrafiltrasyonu esnasında bariyer görevi yapan yapılar, fenestralı endotelial hücreleri, GBM ve podositlerin ayaklı çıkıntıları arasındaki slit diyaframlardır [11, 12].

Glomerüler hastalıklarda hasarın ana hedefi, kapiller endotel hücreler, GBM, mezangial hücreler ve ayaklı çıkıntıları olan podositlerdir [10]. GN'nin patogenezi oldukça komplekstir. Otoimmünite, malignite ve böbrekteki ultrastrüktürel

anormallikler gibi endojen faktörler ile enfeksiyon, ilaç gibi ekzojen sebepler ilk olarak GN'yi başlatabilir [13]. Hastaların immün sistem duyarlılığı bireysel olup, genetik yatkınlık ile çevresel faktörlerin de GN patofizyolojisinde etkili olduğu düşünülmektedir. Dolaşımdaki otoantikorların ve kompleman anormalliklerinin varlığı, glomerülde biriken antikorların, immün komplekslerin, kompleman yapılarının ve fibrinin gösterilmesi, immün sistemin rolünü belirtmektedir [14]. Ayrıca glomerüler yaralanmayı arttırabilecek ek faktörlerde (hipertansiyon ve proteinüri gibi) bu süreçte yer alır [13].

Primer glomerüler hastalıkların tanısında öykü, klinik semptomlar, laboratuvar sonuçlarının yanında deneyimli merkezler tarafından yapılan böbrek biyopsileri temel noktayı oluşturmaktadır. Histopatolojik incelemede ışık mikroskopisi (IM) ve immünfloresan (İF) ayırıcı tanı için kullanılırken, elektron mikroskopisi (EM) ise zor vakalarda kesin tanı için kullanılmaktadır [4, 10].

Patolojik olarak glomerüler lezyonlarda tüm glomerüllerin tutulması diffüz, %50'den daha az glomerüllerin etkilenmesi fokal olarak adlandırılır. Glomerülün kendi içinde tamamı tutulmuş ise global, %50'den daha az bir bölümü tutulursa segmentaldir [15]. Histolojik değerlendirmede, “proliferatif” (glomerülde hücre sayısında artış), “sklerozan” ve “nekrotizan” terimleri bulunmaktadır. Proliferasyon baskın olarak mezangiumda (mezangial proliferasyon), kapiller duvarda (endokapiller hiperselülerite) ve ekstrakapiller bir lokalizasyonda meydana gelebilir [15]. Ekstrakapiller proliferasyon; kresent olarak adlandırılır. Kresent; fibroblastların, makrofajların, çoğalan epitel hücrelerinin ve Bowman boşluğundaki fibrinin birikmesiyle ilgili lezyonlardır, glomerüler kapiller duvarda ciddi hasar olduğuna işaret eder [16].

Primer glomerüler hastalıkların klinik sınıflandırılması: AUA (mikroskopik hematüri, subnefrotik proteinüri), NS, nefritik sendrom, RPGN ve kronik glomerülonefrit şeklindedir [13]. Bunların içinde bazıları semptom oluşturmaz. Öte yandan nefrotik ve nefritik sendrom ise klinik açıdan fazlasıyla önem arz ederek glomerüler hastalıkların prototipini oluştururlar.

2.1.2. Epidemiyoloji

Farklı ülkelerden yapılan birçok çalışmalar sonucu PGH'ların insidans oranları, PGH nedenine bağlı olarak 0.2/100000 ile 2.5/100000 arasında değişmektedir [17]. Ancak bu oranların gerçek sayıyı yansıtmadığı düşünülmektedir. Bazı asemptomatik GN varyantlarının teşhis edilememesi, biyopsi yapılmadan önce spontan iyileşen GN'lerin olması ve SDBH gelişmiş olanlara böbrek biyopsisi yapılmaması veya böbrek biyopsisi kontrendikasyon varlığı bu duruma neden olmaktadır. Primer glomerüler hastalıkların alt tipleri, ülkeler arasında ve bölgesel olarak farklı insidans oranları ile seyrederek. Bunun nedenleri arasında sosyoekonomik faktörler, gelişmişlik düzeyi, sağlık sistemine erişim kolaylığı, sağlık taraması politikaları, böbrek biyopsi politikaları, yaşam tarzı, coğrafi konum, genetik kökenler, beslenme şekilleri gösterilebilir [17, 18]. Yıllar içinde de PGH tiplerinin insidans oranları benzer faktörlerden dolayı değişmiştir. Erkeklerde PGH oranı, kadınlara göre daha fazladır [13]. Yaşlılarda yıllar içinde PGH görülme sıklığının arttığı gözlenmiş olup bunun nedeni olarak yaşlı insanlarda biyopsi işleminin uygulanma oranının artmasıdır [17].

2.2. Nefrotik Sendrom

2.2.1. Tanımı ve etyolojisi

Nefrotik sendrom, 24 saatlik idrarda $> 3,5$ g/gün veya spot idrar protein/ kreatinin oranının >350 mg/mmol olması ile birlikte ödem, hipoalbuminemi ($<3,5$ g/dl), hiperlipidemi ve lipidürinin varlığı olarak tanımlanmaktadır. Nadiren mikroskopik hematüri de eşlik edebilir. Nefrotik sendrom nedenleri çok geniş olup, glomerüler hastalığın en yaygın görülen klinik yansımasıdır. Altta yatan nedeni belirleyebilmek için kontrendikasyon yok ise sıklıkla renal biyopsi yapılır. Nefrotik sendrom nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir [19, 20].

Tablo 1. Nefrotik sendrom geliştiren nedenler

Primer glomerüler hastalıklar	Sekonder nedenler
- Minimal değişiklik hastalığı - Fokal segmental glomerüloskleroz - Membranöz nefropati	Metabolik hastalıklar: • Diabetes mellitus, Hipotiroidi, Amiloidoz
	Sistemik hastalıklar: • SLE, RA, Mix bağ doku hastalığı, Dermatomiyozit, Sjöngren sendromu, Sarkoidoz, Ülseratif kolit
	Enfeksiyonlar: • HBV, HCV, Sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüsü, HIV, Poststreptokok enfeksiyonu, Enfektif endokardit, Şant nefriti, Sifiliz, Tbc , Mikoplazma, Sıtma, Toksoplazma, Şistozoma
	Maligniteler: • Karsinom (Akciğer, mide, kolon, meme, serviks, böbrek, prostat, over), Melanoma, Feokrositoma, Mezotelyoma, Hodgkin hastalığı, Kronik lenfositik lösemi, Multipl myelom, Lenfoma
	İlaçlar ve kimyasallar: • Altın, Civa, Penisilamin, Probenesid, Eroin, Kaptopril, NSAİİ, Lityum, İnterferon alfa, Klorpropamid, Rifampisin, Pamidronat, Warfarin, Anabolik steroidler
	Allerjenler ve toksinler: • Arı sokması, Polenler, Zehirli sarmaşık, Serum hastalığı, Yılan zehri, Aşılar
	Kalıtsal: • Alport sendromu, Fabry hastalığı, Nail-patella sendromu, Denys- Drash sendromu, Konjenital NS(Fin tipi), Sistinozis, Nefrin mutasyonu, FAT2 mutasyonu
	Diğer: • Gebeliğe bağlı (preeklampsi), Kronik böbrek allograft yetmezliği, Renal arter stenozu, Şiddetli Konjestif kalp yetmezliği, Konstriktif perikardit, Morbid obezite

Yetişkinlerde NS vakalarının en sık nedeni diabetes mellitustur. Sistemik hastalıklar, enfeksiyonlar gibi sekonder durumlar sebep olarak daha baskın iken, geri kalan vakalar çoğunlukla MDH, FSGS ve MN gibi PGH'lerden kaynaklanmaktadır [21-24]. Bazı vakalarda birden çok sebep olabilir. Çocuklarda ise NS'nin en sık görülen nedeni MDH'dır [23, 25]. Nefrotik sendrom ayrıca postenfeksiyöz ve enfeksiyon ilişkili GN, IgA nefropatisi ve MPGN saptanan hastalarda da nadiren görülebilir. Ancak bu hastaların idrar özellikleri belirgin şekilde hematüri ve hücresel silendirler içeren nefritik karakterde olur.

Nefrotik sendroma neden olan hastalıkların sıklığı, yaş grubu, etnik köken ve bölgeye göre değişmektedir. Yaş arttıkça MDH insidansı azalmaktadır. Yıllar içinde hastalıkların sıklığında değişiklik olduğu gözlenmiştir. Primer glomerüler hastalıklar arasında, MN en sık neden olarak bilinmekteydi ancak daha sonra yapılan çalışmalarda FSGS sıklığının belirgin oranda arttığı gözlemlendi [21, 24]. Siyah insanlarda en sık görülen PGH, FSGS'dir [21, 26]. Beyaz insanlarda da FSGS'nin insidansının arttığı saptanmıştır [21, 24]. Membranöz nefropati sıklığının bazı böbrek biyopsi serilerinde azaldığı saptanırken bazılarında ise aynı olarak kalmıştır [21, 24, 27].

2.2.2. Patofizyoloji ve klinik

Glomerüler filtrasyon bariyeri (GFB) su ve küçük moleküllerin geçişine izin veren özelliklere sahip olmasının yanında albumin gibi makromoleküllerin geçişini ise kısıtlama yeteneğine sahiptir. Aynı zamanda elektrostatik yük taşıyan filtrasyon bariyeri yük açısından da seçicilik sergiler [28]. Her gün ortalama 180 lt sıvı glomerüllerden filtrasyona uğrar. Bariyer görevi yapan; kapiller endotel hücreleri, GBM, podositlerin herhangi birinde ya da daha fazlasında meydana gelen hasarlar sonrası proteinüri meydana gelmektedir [29]. Proteinüri oluşum mekanizmaları temelde 3'e ayrılır; glomerüler, tubuler, taşma proteinürisi şeklindedir. Nefrotik sendromda esas olay, glomerüler proteinürinin gelişmesidir. Glomerüler geçirgenlik kapiller duvar boyunca makromoleküllerin artan filtrasyonu ile karakterizedir. Farklı sebeplerden dolayı podositlerin hasarlanması sonucu geliştiği düşünülmektedir [30].

Ultrastrüktürel fenotipte, podosit ayaklarının etkilenecek slit diyaframda bozulma olduğu, podositlerin kısmen veya tamamen tükenmesinin saptanması yaygındır [30]. Podositlerin kalıtsal hasarı (konjenital NS gibi), slit diyaframın korunmasında rol alan nefrin ve podocin gibi proteinöz yapıların veya podosit sitokeletonun bütünlüğünde etkili alfa-actinin-4 gibi proteinlerin mutasyonlarından kaynaklanır [31]. Hastalarda üriner kaybın çoğunluğu albumin olmak birlikte koagülasyon sisteminin faktörleri, immünglobülinler (Ig), transferin, vitamin-D bağlayıcı protein gibi plazma proteinlerinin de kaybı söz konusudur.

Proteinüri esnasında idrarla albumin kaybının çoğu gerçekleşmiş olur. Ayrıca filtre edilen albuminin katabolize olması ile vücutta albuminin yeniden dağılımında farklılık olması da hipoalbuminemiye ek katkı sağladığı düşünülmektedir [32]. Düşük onkotik basınca yanıt olarak karaciğerde albumin sentezi artar. Hipoalbuminemde, karaciğerin yeterince albumin sentezini arttıramamasının nedeni gizemini korumakla birlikte inflamatuvar mediatörlerin hepatik albumin sentezini baskılayabileceği belirtilir [33]. Ödem oluşumu iki hipotez ile açıklanmaktadır. Birincisi az dolum hipotezi; hipoalbuminemi nedeniyle düşük plazma onkotik basıncı oluşur, bu durum da sıvının vasküler yataktan interstisyel aralığa geçmesiyle sonuçlanır. Plazma hacminde azalma, vasopressin artışına ve renin-anjiyotensin-aldosteron (RAAS) sisteminin aktive olmasına yol açarak su ve sodyum tutulumu yapar. İkincisi, aşırı dolum hipotezi; toplayıcı tubüllerdeki epitelyal sodyum kanalı ve bazolateral Na-K-ATPaz pompasının etkisi ile primer renal sodyum ve su tutulumu gerçekleşir. Artmış olan intravasküler volüm, interstisyuma sıvı geçişi olarak yansır [9]. Ödem genellikle periorbital bölgede ve pretibial bölgede saptanır. Ödem masif hale geldiğinde seröz efüzyonlar ve asit olarak görülebilir. İntestinal ödem oluştuğunda, iştahsızlık, bulantı-kusma ve absorbsiyon kusurları ortaya çıkar. Karın ağrısı ve ishal eşlik edebilir.

Hiperlipidemi, NS'nin klasik bir özelliği olup genellikle hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi şeklinde tezahür eder. LDL-kolesterol (LDL-K), trigliserid, lipoprotein(a) düzeylerinde yükseklik olur Albumin kaybı ile oluşan düşük plazma onkotik basınç, hepatik lipoprotein sentezini uyarır. Azalan katabolizma da ek katkıda bulunur. Özellikle hipertrigliseridemi gelişiminin altında yatan ana neden, lipoprotein lipazın yapmış olduğu katabolizmanın azalmasıdır [32, 34]. Artan

lipoproteinlerden bazıları glomerül fitrasyonuna uğrar, bu da lipidüriye ve idrar sedimentinde oval yağ gövdeleri ile yağ silendirlerinin saptanmasına yol açar. Nefrotik sendromu olan hastalarda yapılan çalışmalarda ateroskleroz riskinin sağlıklı bireylere göre arttığı görülmüştür [34-36].

Hipovolemi bulguları serum albumin düzeyi 1,5 g/dl altında olan hastalarda, interstisyel alana sıvı kaçışının fazla olmasıyla ve ayrıca aşırı diürez sonrası görülür. Bazı hastalarda, özellikle masif proteinüri ve derin hipoalbuminemisi olanlarda ABH riski artmıştır. Akut böbrek hasarının gelişiminde, diüretik kullanımı, hipovolemi, sepsis, bilateral renal ven trombozu, NSAİİ'ler, altta yatan hastalığın RPGN'ye dönüşmesi, alerjik interstisyel nefrit gelişmesi gibi prerenal ve renal sebepler rol oynar [37, 38]. Hiperkoagülabilité, NS'nin önemli komplikasyonlardandır. Antitrombin III, plazminojen, protein C ve S gibi antikoagülan moleküllerin üriner kaybı sonrası vücuttaki seviyeleri azalır. Trombosit agregasyonunda artma, hiperfibrinojenemi, plazminojen aktivasyonunun inhibisyonu gibi çeşitli hemostatik anormallikler, hiperviskozite, aterosklerozaya yatkınlık, kortikosteroid ve diüretiklerle tedaviye ek olarak immobilizasyon olması tromboembolik hadiseler için riski artırır [39-41]. En yüksek tromboz riski MN'de görülür. Albumin seviyesi yaklaşık olarak 2,8 gr/dl'nin altına düştükçe tromboz riskinin arttığı belirtilmiştir [42, 43]. Venöz trombozlar başta olmak üzere, pulmoner emboli ve arteriyel trombozların görülme sıklığı belirgin oranda artmıştır [41].

Gelişmekte olan ülkelerde NS'li çocuklarda sepsise bağlı ölüm, önde gelen sorunlardandır. Pnömonoklara bağlı gelişen primer peritonit çocuklar için tipiktir. Yetişkinlerde ise gram pozitif ve gram negatif bakterilerin etken olduğu pnömoni, İYE, peritonit, selülit ve sepsis görülebilir. Protein kaybı ile oluşan hipogamaglobulinemi, kompleman faktör-B azalması, üreme için uygun ödem ortamı, lökositlerin bakterisidal aktivitesinde azalma, immünsüpresif tedavi gibi unsurlar enfeksiyon riskini artırır. [9]. Nefrotik sendromun bazı ilerlemiş vakalarında proksimal tübüler disfonksiyon nedeniyle vitamin-D eksikliği, aminoasidüri, fosfatüri, bikarbonatüri görülebilir. Uzun dönemde kemik metabolizması ile bozukluklar ortaya çıkar. Bazı hastalarda transferinin ve eritropoetinin üriner kaybı ile birlikte eritropoetin sentezinde bozulma olması, anemiye yatkınlık yapar [44].

2.2.3. Minimal değişiklik hastalığı

Yetişkinlerde, NS vakalarının yaklaşık %10-15'ini oluşturur [19, 45]. MDH, erişkin idiopatik NS hastalarında sıklık açısından üçüncüdür. Bir yaşımdan büyük çocuklarda NS'nin en sık nedeni olup, yaklaşık %70-90'ını temsil eder [25]. Yaş arttıkça MDH insidansında azalma gerçekleşirken FSGS insidansında artma meydana gelir. Ek olarak coğrafik bölgesel farklılıklar vardır., Asya toplumlarında, MDH'ın görülme oranı daha yüksektir [25]. Vakaların çoğu primer (idiopatik) kökenlidir. Sekonder nedenlerden bazıları: ilaçlar (NSAİİ, lityum, sulfasalazin, ampisilin, tamoksifen, rifampisin), neoplaziler (hodgkin hastalığı, hodgkin dışı lenfoma, timoma, mezotelyoma, kolon ca), enfeksiyonlar (mikoplazma, sifiliz, Tbc, HIV), alerjenler (polen, arı sokması) ve süperempoze renal hastalıklardır (SLE, IgA nefropatisi) [46].

Patolojik incelemede, IM'de glomerüller genellikle normal görünür ancak nadiren de olsa hafif fokal mezengial artış saptanabilir. İmmünfloresanda, Ig veya kompleman birikintileri genellikle negatiftir. Bunun yanında IgM, hafif yoğunlukta mezengial boyanabilir. C3 veya C1q boyaması eşlik edebilir. IgA nefropatisi ile MDH'ın birlikteliğini düşündüren glomerüler IgA birikintileri saptanabilir. Elekrone mikroskopisinde MDH'ın tipik histolojik lezyonu, epitelyal hücrelerin (podositlerin) ayaksa çıkıntılarının füzyonudur. Biyopsi bulgularında saptanan diğer patolojik özellikler MDH tanısını dışlar [25].

Minimal değişiklik hastalığı ve FSGS'de öncelikle podositlerin, patojenik mekanizmalarla etkilendiği, bu süreçte dolaşım faktörlerinin katkısının olduğu düşünülmektedir. Ancak bu hastalıkların ortak bir hastalık mı yoksa ayrı birer hastalık mı olduğuna dair bilgiler tartışmalıdır. Patogenezinde; T hücre disfonksiyonu ile salgılanan dolaşım faktörünün glomerüler geçirgenliği arttırdığı ileri sürülmüştür [47]. Bu dolaşım faktörü glomerüler kapiller duvarı etkileyerek proteinüriyi başlattığı ve epitelyal ayakların füzyonuna neden olduğu düşünülmektedir. Birçok çalışma yapılmasına rağmen dolaşım faktörünün ne olduğu henüz netleşmemiştir. Lai ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir hayvan çalışmasında İnterloklin (IL)-13'ün aşırı ekspresyonunun, proteinüriye ve podosit ayak füzyonuna neden olduğu gösterilmiştir [48]. CD80 podositler üzerinden de eksprese edilen bir proteindir. Minimal değişiklik hastalığı olanlarda yüksek düzeyde CD80 üretiminin,

proteinüri ve podosit ayak füzyonuna neden olduğu ayrıca IL-13'ün CD80'i arttırdığı ifade edilmiştir [48, 49]. Son zamanlarda ritüksimab tedavisinin olumlu etkileri sonrası, B hücre disfonksiyonun da rol oynadığına dair çalışmalar mevcuttur [25]. Angiopoietin-like 4 molekülünün podositlerde yapmış olduğu farklılıklar ile proteinüri, ayak füzyonu ve hiperlipidemi tablosu gelişmiştir [25].

Vakaların çoğunda solunum veya sistemik enfeksiyon sonrası, semptomların bir veya iki haftada aniden geliştiği görülür. Proteinüri bazen 10 g/gün düzeyini aşabilir. Büyük bir kısmı albuminden oluşur. Hastalarda periorbital ödem yaygındır. Periferik ödemle birlikte kilo alımı gerçekleşir. Assit ve efüzyon bulguları gelişebilir. Tromboz riski artmıştır. Hiperlipidemi ile birlikte serum albumin düzeyi genellikle 2,5 gr/dl'nin altında saptanır. Kompleman düzeyleri ve serolojik testlerin sonuçları normaldir. Yetişkinlerde % 30 oranlarında mikroskobik hematüri vardır [50]. Ayrıca yetişkinlerde hipertansiyon ve ABH riski artar [50]. İdrar analizinde lipidüri tespit edilirken aktif idrar sediment bulguları saptanmaz. Yetişkinlerde tanının kesinleşmesi için mutlak renal biyopsi gerekmektedir.

2.2.4. Fokal segmental glomerüloskleroz

Fokal segmental glomerüloskleroz, birden fazla nedeni ve patojenik süreci olan histolojik bir paterni ifade eder. Böbrek biyopsisinde en az bir glomerülde kapiller lümenin tahrip edilmesi ile glomerüler matriksin segmental artışı, FSGS histolojik lezyonunu simgeler [51]. Fokal segmental glomerüloskleroz tanımlandıktan sonraki tarihsel sürecinde dünya genelinde giderek artan bir insidans ile PGH'ların en sık görülen nedenlerinden biri olmuştur [21, 52]. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan retrospektif çalışmada SDBH gelişmiş hastaların biyopsilerinde, FSGS birinci neden olarak görülmüştür [53]. Özellikle siyahi hastalarda PGH'nın en önemli sebebi olarak yer tutmaktadır [24, 26]. Erkeklerde kadınlara göre yaklaşık olarak 1,5 kat daha yüksek insidans oranlarına sahiptir [54]. Sınıflandırılması, patofizyolojik, histolojik ve genetik hususlar ışığında yapılır. Temel olarak primer, sekonder ve genetik etyolojiler olarak sınıflandırılır (Tablo 2) [51].

Tablo 2. Fokal segmental glomerüloskleroz sınıflandırılması ve nedenleri

Primer	- Dolaşımdaki podosit toksik faktör kaynaklı
Sekonder	- Azalmış nefron sayısı (unilateral renal agenezi, düşük doğum ağırlığı, renal displazi, oligomeganefroni gibi) - Başlangıçta normal nefron sayısına yansıyan stres (Morbid obezite, orak hücre anemisi, yüksek protein diyeti, reflü nefropatisi) - Diğer nedenler (Uyku apnesi, malign hipertansiyon, renal arter darlığı, kolesterol embolisi, siyanotik konjenital kalp hastalığı) - İlaçlar ve toksinler (Ledispavir, sofosbuvir, kalsinörin inhibitörleri, antrasiklinler, eroin, lityum, interferon, anabolik steroidler) - Viral enfeksiyonlar (HIV, Parvovirüs 19, CMV, HCV, EBV)
Genetik	- Nefrin mutasyonu (NPHS1), podocin mutasyonu (NPHS2), alfa-aktinin-4 mutasyonu (ACTN4), apolipoprotein L1 aleli

Primer ya da idiopatik FSGS, en çok akut başlangıçlı NS kliniği ile başvurur. Selektif olmayan proteinüri vardır. Hastaların %50'sinden fazlasında hematüri saptanır ve böbrek yetmezliği yaklaşık üçte birinde görülür [19]. Hipertansiyon eşlik edebilir. En sık bulgusu ödem olup, asit ve efüzyon görülebilir. Kompleman düzeyleri ve immüno serolojik testler genellikle normaldir. Tedaviye yanıt verebilir, transplantasyon sonrası tekrarlama eğilimindedir. Prognozda önemli parametre proteinüri miktarıdır, dirençli vakalarda 6-8 yıl içinde SDBH gelişir [55]. Altında yatan mekanizma muhtemelen dolaşım faktörü olup, podosit hasarı meydana getirmektedir. Bunun için en iyi kanıt, primer FSGS'li hastada renal transplantasyon sonrasında yeniden FSGS'nin tekrarlamaı olarak gösterilir, EM'de podosit ayak defekti saptanmış olan ve ardından çıkarılan böbrek, diyabet nedenli SDBH olan hastaya nakledildikten sonra proteinürinin ve histolojik bulguların düzeldiği belirtilmiştir [56]. Bu dolaşım faktörünün ya da faktörlerinin ne olduğu tam olarak

bilinmemekle birlikte, çalışmalar devam etmektedir. řu ana kadar tartışılmış olası dolaşım faktörleri; kardiyotrofin benzeri sitokin faktörü-1, apoA1b, anti-CD40 antikoru, suPAR başlıcalarıdır [54].

Fokal segmental glomerüloskleroz ile MDH benzer patolojik bulgulara sahip olduğu için podositopati olarak isimlendirilirler. Biyopsi sonucunda, primer FSGS tanısı koyulabilmesi için podosit ayakları defektine ek olarak en az bir glomerülde segmental glomerüloskleroz saptanması gerekir. Hastalığın erken dönemlerinde sadece bazı glomerüller segmental olarak etkilenirken diğer glomerüller normaldir. İlerleyen aşamalarda diffüz ve global glomerüloskleroz görülür. Genellikle kompleman ve Ig birikimi göstermez. Normal glomerüllerde hafif düzeyde mezengial IgM boyaması, segmental sklerotik glomerüllerde az düzeyde IgM ve C3 boyaması saptanabilir. FSGS lezyonunun MDH'dan ayrımı kritiktir, sklerotik lezyonlar fokal olmasından dolayı etkilenen glomerüller gözden kaçabilir ve bu da yanlışlıkla MDH teşhisine yol açabilir. Renal biyopsi örnekleminde fazla sayıda glomerül olması doğru tanı yüzdesini artırır [54, 57]. Primer ve sekonder FSGS'de EM'nin ayırıcı tanıda yardımcı olduğu gösterilmiştir, primer FSGS yaygın podosit defekti ile ilişkiliyken, sekonder formlarda bu patolojik bulgu segmental olma eğilimindedir [52]. Histolojik özellikler FSGS'nin genetik ve diğer nedenleri arasında ayrım yapmaz. FSGS'de Columbia sınıflaması ile beş histolojik patern tanımlanmıştır. Bunlar: collapsing, tip, selüler, perihilar ve klasik FSGS (NOS) dir [58]. En yaygın görüleni “NOS” varyant, adaptif süreçlerde “perihilar” varyant, en iyi prognozlu olan “tip” varyanttır. FSGS'de patolojik bulgulara segmental sklerotik lezyonlar bowman kapsülüne yapışıklık gösterir. Tubuler atrofi ve interstisyel fibrozis görülür. Arteriyoller hiyalinozis eşlik edebilir [58].

2.2.5. Membranöz nefropati

MN, diyabetik olmayan erişkinlerde en sık görülen NS nedenlerinden biridir [59]. Bazı bölgelerde, biyopsi yapılan NS'li hastaların üçte birini kapsar ve ileri yaşlarda insidansla belirgin artış saptanır [59]. Erkeklerde kadınlardan daha fazla görülür. Dünya genelinde yıllık insidans 1,2 / 100000 olarak bildirilmiştir [10, 17]. Vakaların yaklaşık %70-80 kadarı primer kökenlidir [9]. Geri kalan yüzdelik kısım sekonder

nedenlere aittir. Sekonder nedenler arasında, lupus nefriti (sınıf V), otoimmün tiroidit, IgG4 hastalığı, HBV, HCV, Akciğer ca, prostat ca, kolon ca, non-hodgkin lenfoma, NSAİİ, altın, penisilamin, civa ve lityum yer alır [9].

Primer MN'nin patogeneğinde otoimmün köken olduğu bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile önemli aşamalar kaydedilmiştir. Patojenik mekanizmalar hem klinik hem histolojik olarak insana benzeyen Heymann'ın sıçan deneysel modellerini temel almaktadır. Heymann nefritinde; dolaşımdaki antikorlar podosit ayaklarındaki endositik reseptör megalini hedefler, ortaya çıkan immün kompleksler subepitelyal boşlukta birikerek komplemanı aktive eder. Sonrasında C5b-9 oluşarak membran atak kompleksi (MAC) ile podositlerdeki slit diyaframın bütünlüğü bozularak proteinüriye neden olur [59-61].

İnsandaki primer MN'nin benzer bir yol ile oluştuğunu gösteren ilk çalışma 2002'de yapılmış olup; Nöro endopeptidaz (NEP) yetersiz annelerin bebeklerinde alloimmün MN'ye neden olduğu, anti-NEP antikorlarının transplasental geçişi ile subepitelyal boşlukta, bebekteki NEP antijenleri ile immün kompleks yaptığı anlaşıldı [62]. Son yıllarda önem arzeden bir keşifte, antijen görevi yapan podosit yüzeyindeki M-tipi fosfolipaz A2 reseptörü'ne (PLA2R) karşı yönlendirilmiş dolaşımdaki otoantikorların (büyük çoğunluğu IgG4 tipinde) subepitelyal kısımda biriktiğinin gözlenmesidir ve primer MN vakalarının %70-80'inde anti-PLA2R'nin mevcut olduğu belirtilmiştir [63]. Anti-PLA2R antikorları primer MN için oldukça spesifiktir ve sekonder MN'lerde nadiren bulunur. Anti-PLA2R pozitifliğinde, hasta bazında gerekli değerlendirmeler yapıldıktan sonra renal biyopsinin yapılmasının elzem olmadığı belirtilmiştir [64]. Bir diğer podosit membran antijeni olan THSD7A'ya karşı oluşan IgG4 antikor, primer MN'lerin %3-5'inde tanımlanmıştır [65]. Malignite ile THSD7A arasındaki sıkı bir ilişki mevcut olup, bu antikoru barındıran hastaların malignite açısından taranması ve takip edilmesi gerekir [59]. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada PLA2R negatif primer MN'lerin %16'sından sorumlu olabileceği düşünülen, başka bir antijen nöral epidermal growth faktörü benzeri-1 (NELL1) tanımlanmıştır ve burada oluşan antikorların daha çok IgG1 tipinde olduğu belirtilmiştir [66].

Işık mikroskopisinde erken dönemde bir değişiklik görülmeyebilir, tipik histolojik lezyon, belirgin hiperselülerite olmamasına rağmen tüm glomerüllerde GBM'nın kalınlaşmasıdır [10, 67]. Subepitelyal immün kompleks birikimler ile membran içinde ani yükselmeler görülebilir. İleri evrede ise kronik sklerozan glomerüller ve tubulointerstisyel değişiklikler görülebilir. İmmünfloresanda, GBM boyunca yaygın IgG ve C3 boyama saptanır [10]. IgG4 boyaması primer MN'de baskın iken IgG1, IgG2, IgG3 genellikle sekonder MN'lerde belirgindir. Elektron mikroskopisinde görülen subepitelyal, mezengial ve intramembranöz birikintiler sekonder MN'yi işaret ederken, sadece subepitelyal birikintinin olması primer MN'ye karakterizedir [10].

Hastaların %80 kadarı NS ile başvurur. Geri kalan %20'lik subnefrotik kısımda, özellikle anti-PLA2R antikoru pozitif olanların %60'ı ilk bir yıl içinde nefrotik hale gelir [59]. Proteinürinin gelişmesi yavaş seyirlidir ancak miktarı değişken olup, 20 g/gün'ü bile aşabilir. Hipertansiyon %30-%50 hastada klinik bulgulara eşlik eder iken yaklaşık %50'sinde de mikroskopik hematüri vardır [59]. İdrar analizinde oval yağ gövdeleri, lipid damlacıkları ve yağ silendirleri saptanır. Eritrosit silendirleri nadir görülür [68]. Akut böbrek hasarı, yoğun diürez sonucu gelişen hipovolemiye, ilaç ilişkili akut interstisyel nefrite, süperempoze kresentik glomerüloefrite, akut renal ven trombozuna bağlı olarak nadiren de olsa gelişebilir. Hipoalbuminemi derinleştikçe, tromboembolik olaylar gelişme riski artar [59]. Altmış yaş üzerinde hastaların %20'sinde malignite görülebilir, anti-THSD7A antikoru pozitif olanlarda daha yaygındır [59]. Tedavi edilmeyen hastaların %35'inde 10 yıl içinde SDBH gelişmesi, uzun dönemdeki önemli komplikasyonudur [59].

2.3. Nefritik Sendrom

2.3.1. Tanımı ve etyolojisi

Akut GN, bir immünolojik mekanizma ile GBM, mesangium ve kapiller endotelde hasara yol açarak glomerüler dokunun inflamasyonunu ve proliferasyonunu başlattığını ifade eden bir dizi böbrek hastalığını kapsar [69]. Nefritik sendrom, genel olarak glomerüler hastalıkların klinik prezentasyonu içinde en ciddi formudur. Nefritik sendrom tanımı, < 3.5 g/gün proteinüri (bazen nefrotik düzeyde), hematüri, hipertansiyon, ödem ve oligüri ile ifade edilir. Ayrıca idrar analizlerinde enfeksiyon olmadan lökosit hücreleri ve lökosit silindirleri eşlik edebilir. İdrar sedim incelemesinde çok sayıda eritrosit ile beraber, akantositler, eritrosit silindirleri görülür. Akantositlerin olması, hematürinin glomerüler kökenli olduğuna işaret eder. Bu durum aktif idrar sedimenti olarak yorumlanır. Nefritik sendrom yapan PGH'ların bazıları acil ve hızlı tedavi edilmezler ise akut bir şekilde SDBH'na ilerlerler [70]. Glomerülonefrit olarak değerlendirilen hastalara kontrendikasyon olmadıkça böbrek biyopsisi yapılmalıdır. Nefritik sendrom yapabilen hastalıklar primer ve sistemik tutulumun parçası şeklinde görülürler. Tanı koyarken klinik, seroloji ve histoloji göz önünde bulundurulur. Nefritik sendrom yapan PGH'lar genel olarak, IgA nefropatisi, APGN, MPGN, RPGN'dir [70].

2.3.2. Patofizyoloji ve klinik

İnflamatuvar hücrelerle glomerüler infiltrasyon gerçekleşmesi, vazoaktif hormon ve sitokinlerin salınması sonrası oligüri ve akut böbrek yetmezliği gelişir. Böbrek fonksiyon bozukluğu çok yönlüdür, akut inflamatuvar sürecin altında; intrinsik glomerüler hücrelerin çoğalması, lökositlerle glomerüler infiltrasyon, vazoaktif hormon ve sitokinlerin neden olduğu hemodinamik değişiklikler yatar. Ayrıca hipertansiyon, proteinüri ve diğer mekanizmalardan kaynaklı faktörler böbrekte kronik fibrozis gelişmesine sebep olarak fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunurlar. Glomerüler kapillerde ve arteriyollerde fibrozis gelişmesi, nörohumoral değişiklikler olması, özellikle RAAS aktivasyonu ile su ve sodyum tutulumu sonucu,

hipertansiyon gelişir [71]. Oligüri ve RAAS aktivasyonu sonrası ödem ortaya çıkar. Hipertansiyon sonucunda pulmoner ödem görülebilir. Hematüri, eritrositlerin GBM'de gelişen küçük hasarlardan, bowman boşluğuna ekstrasvazasyonu sonrası geliştiği düşünülmekle birlikte, esas olarak mezangiumda hasarlanması olan hastalıklarda görülür [9]. Glomerüler kapiller duvar fonksiyonunun bozulması sonucu da genellikle non-nefrotik proteinüri gelişir. Bu sebeple albumin düzeyleri çoğunlukla normal saptanır. Bütün bu süreçler bazı hastalıklarda yavaş seyirli iken, bazılarında akut başlayıp kendi kendini sınırlar, bir kısmında ise akut gelişir. Daha çok akut seyirli olan RPGN, histolojik bir tanı olmayıp birden çok hastalık grubunu kapsar.

Herhangi bir tetikleyici faktör sonrası nötrofiller ve makrofajlar gibi hematopoetik hücreler, glomerülleri infiltre ederek hücrelerin proliferasyonunu sağlar. Kompleman sistemi, kemotaksis ve MAC oluşumunu başlatarak hücresel lizise neden olur. Koagülasyon sistemi fibrin birikmesine yol açar [70]. Proliferasyon endokapiller (glomerüler kapiller yumak sınırları içinde) ve ekstrakapiller (epitelyum hücreleri içeren Bowman boşluğunda) şeklinde olabilir. Pariyetal epitel hücrelerinin proliferasyonu, kresent oluşumuna yol açar. Bu durum belli oranlarda RPGN'nin bazı formlarında saptanır [70]. Sitokin salınımı ile glomerüler hücreler aktive olarak proliferasyona başlarlar, proteaz ve oksidanların aşırı üretimi ve TGF- β gibi faktörler ile fibrozisi başlatırlar. Süreç uzadıkça hemodinamik değişiklikler, hiperfiltrasyona ve intraglomerüler hipertansiyona yola açar, daha sonra glomerüler skleroz ile kronik interstisyel hasar gelişir, sonuç olarak inflamasyon ile başlayan olaylar fibrozis ve skarlaşmaya kadar varır [70].

2.3.3. IgA nefropatisi

IgA nefropatisi dünyada en çok görülen GN'dir [72]. Coğrafi olarak prevelans değişkenlik göstermektedir. Birden çok ülkenin verilerinin sistematik incelemesine göre ortalama yıllık insidans 2,5 / 100000 olduğu belirtilmiştir [17]. Erkeklerde daha fazla görülür. Hastalık her yaşta çıksa bile, daha çok 20-40 yaş arasında yoğunlaşmıştır [10].

IgA nefropatisinin etyolojisi net olarak aydınlanmamıştır. Genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin birleşmesi ile hastalığın ilerleme riski vardır. Hastaların IgA'larında düzensizlik mevcuttur ancak bu tek başına yeterli değildir. İmmünopatogeneizde, çok vuruşlu bir model önerilmiştir, bu model genetik olarak yatkın bireylerde otoantikorların üretimine, dolaşımdaki immün komplekslerin böbrekte birikmesine ve hasar yapmasına yol açan galaktoz eksik IgA1 oluşumudur [73]. Dolaşımdaki ve böbrekte biriken IgA1'in normal IgA ile karşılaştırıldığında, anormal glikosilasyon veya dimerizasyon nedeniyle karakteristik özellikleri değişmiştir. Bu şekilde değişmiş olan IgA, yanlış yerde, antijen yanıtı için mukozal yüzeylerden ortaya çıkarak komplemanın alternatif ve lektin yollarını aktive edebilir. Mukozal yüzeyde katkıda bulunan etkenler, mikrobiyal enfeksiyonlar, gıda antijenleri ve yabancı çevresel faktörlerdir. Bu antijenlere IgA1 bağlandıktan sonra immün kompleksler meydana gelir, devamında glomerüllerde birikerek aşık hastalığa neden olabilirler. Büyük bir oranda sporadik olmasının yanında %15'e yakın düzeyde ailesel geçiş vardır [10]. Ayrıca IgA nefropatili hastaların, sağlıklı akrabalarının bir kısmında galaktoz eksik IgA1 düzeylerinde yükseklik saptanması patojenik mekanizmada farklı etkenlerinde rol oynadığını düşündürmektedir [72, 74].

Bu immün kompleksler doğrudan glomerüler inflamasyona ve mezangial proliferasyona yol açarlar. Kompleman sisteminin ve RAAS'ın aktivasyonu, glomerüloskleroz ile tubulointerstisyel fibrozis geliştirerek böbrek fonksiyon kaybına neden olurlar [72]. Hipertansiyon ve sigara gibi risk faktörleri mikrovasküler düzeyde hasar yaparlar. Obezite ve glomerülomegali gibi vakalarda hastalık progresyonunun olduğu görülür [72].

Işık mikroskopisinde proliferatif GN'nin histolojik bulgularından herhangi birisi saptanabilir. İmmünfloresanda belirgin şekilde mezangial bölgede IgA biriktiği gözlenmiştir. IgG ve IgM birikmeleri de eşlik edebilir. Yaklaşık %90'ında glomerüllerde C3 birikintileri varken C1q birikintisi neredeyse hiç yoktur [19]. Bu durum kompleman sisteminin alternatif ve/veya lektin yolu ile aktive edildiğini göstermektedir. İmmün depositlerde alternatif yolağın bileşenlerinden properdin ve faktör H sıklıkla bulunabilir [72]. IgA nefropatisinde standartize hale getirilmiş patolojik skorlama sistemi sayesinde prognostik bilgiler edinilebilmektedir. Bu sistem Oxford sınıflandırılması (MEST skoru) olarak belirtilmiştir [75]. Mezangial

hiperselülerlik (M), endokapiller hiperselülerite (E), segmental glomerüloskleroz (S) ve interstisyel fibroz (T) dahil olmak üzere 4 patolojik özellik belirlenmiştir. Mezangial hiperselülerite %50'den fazla ya da değil M0 / M1 olarak, herhangi bir endokapiller hiperselülerite E1, herhangi bir segmental glomerüloskleroz S1, fibrozis kortikal alan yüzdesine göre T0, T1, T2 olarak belirtilir [75]. IgA nefropatisinde kresent varlığı, GFH'nin %50 kadar azalmasının ve SDBH gelişmesinin bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiş, MEST skoruna daha sonra kresent (C) kriteri eklenmiştir. Bu kriterde kresentlerin, yok, %25 ten az ve fazla şeklinde tanımlamaları olmuştur [76].

IgA nefropatisi klinik olarak çok değişkendir. Özellikle gençlerde üst solunum yolu enfeksiyonu ile başlayan ya da 48-72. saatte gelişen tekrarlayan makroskobik hematüri atakları görülür. Bu dönemde renal kapsülün gerilmesine bağlı yan ağrısı ve bel ağrısı olabilir. Hastalarda genellikle nefritik düzeyde proteinüri izlenir. Vakaların %30-40'ında asemptomatik mikroskobik hematüri vardır [19]. Nefrotik sendrom, nadiren de olsa görülür. Bazı vakalarda kresent oluşumu ile RPGN geliştiği bilinmektedir. Akut böbrek hasarının gelişmesi yaygın değildir ancak 65 yaş üstünde bu risk artmıştır [9]. Henoch-schönlein purpura (IgA vaskülit) sistemik bulguları içerir, çocuklarda daha baskın olmasına rağmen yetişkinlerde de görülebilir. IgA nefropatisi genel olarak stabil seyretse bile, başlangıçtan sonraki 10 yıl içinde hastaların %15-20'sinde, 20 yıl içinde ise hastaların %30-40'ında SDBH gelişir [77].

2.3.4. Membranoproliferatif glomerülonefrit

MPGN, mezangiokapiller GN olarak da isimlendirilir, histopatolojik incelemede bir hasarlanma paternini temsil eder. Spesifik tek bir hastalığı tanımlamaz, farklı birçok mekanizma ile oluşur. Biyopsi yapılan GN vakalarının %7-10'unu kapsar [78]. Dünya genelinde ortalama yıllık insidans 0,14-0,93 / 100000 arasında değişmektedir [17]. Yıllar içinde daha az viral ve bakteriyel enfeksiyon oluşumu nedeniyle insidans azalmaktadır. Genellikle çocuklarda ve gençlerde görülmekle birlikte her yaşta ortaya çıkabilir [10].

Işık mikroskopisinde saptanan; mezangial hiperselülerlik, endokapiller proliferasyon, kapiller duvar boyunca çift kontur oluşumu, GBM kalınlaşması, MPGN'ye özgü bulgulardır. Geleneksel MPGN sınıflandırması EM'ye göre yapılmıştır. Patogenez hakkında bilgiler arttıkça yeni bir sınıflandırmaya geçilmiştir. Yeni sınıflandırma IF mikroskopisine göre yapılmıştır, immün kompleks MPGN, kompleman aracılı MPGN, her iki mekanizmanın da olmadığı MPGN olarak belirtilmiştir [78]. İmmün kompleks aracılı MPGN, kronik antijenimi nedeniyle dolaşımda artan immün komplekslerden kaynaklanır. Kronik enfeksiyonlarda (HCV, HBV, endokardit, şant enfeksiyonları, visseral abseler gibi), otoimmün hastalıklarda (SLE, romatoid artrit, sjöngren sendromu) ve monoklonal gammopatilerde oluşabilir [78]. Bu grupta kompleman klasik yoldan aktive edilir. Hiçbir neden bulunamayan küçük bir azınlık idiopatik olarak kabul edilir [79]. Viral enfeksiyonlarda ki MPGN paterninde; IgM, C3, kappa ve lambda hafif zincirlerinin granüler birikimi görülür, IgG eşlik edebilir ancak C1q tipik olarak negatiftir [9]. Otoimmün hastalıklarda oluşan MPGN'de; IgG, IgM, IgA, C1q, C3, C4 ve kappa, lambda hafif zincirlerinin birikimi karakteristiktir [9].

Kompleman aracılı MPGN, daha az yaygın olup, kompleman kaskadının alternatif yolunun düzensizliği ve devamlı aktivasyonundan kaynaklanır. Dolayısıyla potansiyel bir organ hasarı sürekli hale gelir. Bu sorun, kompleman proteinlerinin mutasyonlarına ya da tetikleyici otoantikorlara bağlı olabilir. Birçok hastada açıkça bir neden belirlenemez. Vakaların bir kısmı monoklonal gamopatiler ile de ilişkilendirilmiştir [10]. Yeni sınıflandırma ile birlikte bu gruba C3 glomerülopatisi denmektedir ve bu grubun prototipini oluşturur. C3 glomerülopatisi (C3GN) ve DDH olmak üzere iki tipi vardır. Bu ayrım EM sonucuna göre yapılır. Yoğun depozitlerin intramembranöz ve mezangial alanda olması DDH tanısını düşündürür, C3GN de ise mezangiyal, subendotelyal, subepitelyal bölgelerde depozit vardır [78]. C3 glomerülopatilerde Ig birikimi olmaz [78]. Dens depozitler yüksek oranda C3b proteinini ve terminal yolun faktörlerini ihtiva eder. C3 nefritik faktör, alternatif yoldaki C3 konvertaz olan C3bBb'nin aktivitesini artırıp, stabilize eder. Dens depozit hastalığı olanların %80'inde C3 nefritik faktör pozitifliği saptanırken C3GN hastalarının %40'ında pozitifdir [78]. Ayrıca bazı hastalarda C5 nefritik faktör ile C4 nefritik faktör belirlenmiştir [10]. Alternatif yolda inhibitör görevi yapan faktör H ile

ilişkili proteinlerin eksikliği ya da mutasyonu, aktiviteyi artırır [78]. Dens depozit hastalığı tanısı alan hastaların bazılarında C3 mutasyonu tanımlanmış olup, aktif C3'ü faktör H inhibisyonuna dirençli hale getirmiştir [80]. C3GN'nin bir formu olan CFHR5 nefropatisi, faktör H ile ilişkili protein 5'in mutasyonu ile ortaya çıkar [79]. C3 glomerülopati tanısının koyulma aşamasında kompleman sisteminin tamamı için mutasyon analizleri dahil detaylı bir tetkik gerekmektedir. Son yıllarda yeni bir kompleman aracılı MPGN daha tespit edilmiş olup C4 glomerülopati olarak adlandırılmaktadır [81].

MPGN'nin bir diğer alt tipi, kompleman sistemi ve immün kompleksler tarafından oluşturulmayıp genellikle altında yatan neden, endotel hasarı ve bunu takip eden değişikliklerdir. Bu tür hastalarda, endotel hasarı oluşturan trombotik mikroanjiyopatiler (trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom, antifosfolipid sendromu, kronik renal allograft nefropati, radyasyon nefriti gibi) gözden geçirilmelidir [78].

Membranoproliferatif GN, PGH'ın tüm kliniğe geliş şekillerini gösterebilir. Kısmi lipodistrofi ve gözde drusen bulgusu, DDH tanılı hastaların birçoğunda vardır [82]. Aktif hastalık döneminde idrar mikroskopisinde dismorfik eritrositler ve eritrosit silendirleri görülür. Biyopsi örneklerinde, hastalık proliferatif fazda nefritik karakterde iken sklerotik ya da iyileşme fazında ise daha çok nefrotik karakterde olur [83]. Dens depozit hastalığı olanlarda lökositüri saptanabileceği çalışmalarda gösterilmiştir [84-86]. İmmün kompleks ilişkili MPGN'de serum C3 ve C4 düzeyleri düşüktür. Kompleman aracılı MPGN'de serum C3 düşük iken C4 seviyeleri normaldir [87]. Dens depozit hastalığının prognozu C3GN'ye göre daha kötüdür. MPGN tipleri progresif seyretmeye yatkındır. On yıl içinde, hastaların %50'sinde SDBH gelişir [14]. Renal transplant sonrası nüks genellikle olur ancak bu durum greft kaybına nadiren neden olur [14].

2.3.5. Hızlı ilerleyen glomerülonefrit

Klinik bir sendrom olan RPGN, birden fazla hastalık grubunu temsil eder. Kresentik glomerülonefrit olarak isimlendirilir. Bir çalışmada, 7 yıllık renal biyopsi verilerinin inceleme sonucunda %13 sıklık saptanmıştır [88]. Kresentik GN'ler olarak bilinen bu grupta, Bowman boşluğunda ekstrakapiller proliferasyon ile karakterize ciddi glomerüler hasar vardır. Bu hücreler glomerüler yumağın etrafını sarar ve baskı uygularlar. Patogeneizde GBM hasarından dolayı fibrin ve fibronektinin idrar boşluğuna geçişi olur, parietal epitel hücrelerinin proliferasyonu için aktive ederler [89]. Müteakiben, büyük bir makrofaj ile fibrin geçişine izin veren Bowman kapsülünde kırılmalar meydana gelir. Bu süreçlerin sonunda tubuler lümen obstrüksiyonu, glomerüler fibrozis görülür. Kresentik GN kliniğinde; makroskopik veya mikroskopik hematüri, eritrosit silindirleri ve değişken derecede proteinüri görülür, hastalık başlangıcından itibaren üç ay içinde böbrek fonksiyon kaybına yol açar [89]. İmmü floresana göre, immün depositlerin varlığı ya da dağılımı temel alınarak RPGN üç kategoriye ayrılır: 1- Anti-GBM antikor hastalığı 2- İmmün kompleks kresentik GN 3- Pauci-immün kresentik GN'dir [90].

Anti-GBM antikor hastalığının tipik örneği Goodpasture sendromudur. Kresentik GN'nin %10'unu oluşturur. Goodpasture sendromlu hastalarda, GBM ve pulmoner alveollerin membranındaki tip IV kollajen alfa-3 zincirinin nonkollajenöz-1 (NC1) alanına karşı anti-GBM otoantikorları bağlanarak hasar oluşturur [89]. Bu otoantikorlar daha çok IgG tipindedir. GBM'in yapısında bulunan alfa5 (IV) NC1'e karşı da antikorlar tanımlanmıştır [91]. Goodpasture sendromunun etiyolojisinde genetik ve çevresel etmenler, hastalığın gelişimini uygun hale getirebilir. Sigara içmek, hidrokarbon çözücülere maruz kalmak, viral pulmoner enfeksiyonlar tetikleyici faktörler olabilir. Otoantikorlar, glomerüler kapiller duvarda boşluklar oluşturarak, Bowman aralığında kresent oluşumuna neden olan koagülasyon faktörleri ile inflamatuvar hücrelerin geçişine izin verir. Parietal epitel hücrelerinin aktivasyonundaki asıl nedenin kompleman ve polimorfonükleer hücreler ile hasarlanma olmasına rağmen, bu süreçte T hücrelerinin de rol oynadığı düşünülmektedir [92].

Goodpasture sendromu, genellikle hızlı ilerleyen GN olarak ortaya çıkar. Nefritik sendrom ve alveolar hemoraji görülür. Buna sekonder dispne ve anemi sıklıkla saptanır. Hızlı bir şekilde renal biyopsi yapmak gerekir. Tanı, serumda dolaşan anti-GBM antikorlarının saptanması ve biyopsi preparatında İF analizinde GBM boyunca lineer IgG birikintilerinin gösterilmesi ile konur. Hastalarda, anti-myeloperoksidaz sitoplazmik antikor diğer adıyla, p-ANCA %10-38 oranında pozitifdir [89].

Kresentik GN'nin %15-20'sini, immün kompleks kresentik GN'ler oluşturur. Ig birikintileri ile özdeşleşmiş hastalıkların, kresentik formlarıyla oluşan heterojen bir gruptur. Bu grupta yer alan hastalıklar: postenfeksiyöz GN, lupus nefriti, IgA vaskülit, miks kriyoglobulinemi, immün kompleks ilişkili MPGN, IgA nefropatisidir [89]. Bu hastalıklarda, GBM'de biriken immün kompleksler sayesinde inflamatuvar hücreler ve kompleman sistem aktive olarak GBM'e zarar verirler [93, 94].

Pauci-immün kresentik GN, tüm kresentik vakalarının yaklaşık % 60-80'ini oluşturur [89]. Bu kategoride yer alanlar aynı zamanda küçük damar vaskülitleridir. Bu grupta Ig birikintisi glomerüllerde saptanmadığı için "pauci-immün" denir. Anti nötrofilik sitoplazmik antikorlar (ANCA) hastaların çoğunda bulunur ve sistemik vaskülit belirtileri vardır. Haliyle ANCA ilişkili vaskülit (AAV) olarak da sınıflandırma kabul görmüştür. Mikroskobik polianjitis (MPA), granümatöz polianjitis (GPA), eozinofilik granümatöz polianjitis (EGPA) bu grupta yer alır. Granümatöz polianjitis hastalarının %70'inde, MPA'lı hastaların %65'inde, EGPA'lı hastaların %13,8'in de kresent GN gelişimi bir çalışmada gösterilmiştir [95]. Hepsinin ortak noktası, yaygın ekstrakapiller proliferasyon haricinde böbreklerde küçük damarların nekrotizan inflamasyonu vardır. Granümatöz polianjitisde solunum yollarında granümatöz tutulum sıklıkla görülür. Eozinofilik granümatöz polianjitis, astım, granümatöz inflamasyon ve eozinofili ile ayırt edilir. Mikroskobik polianjitisde pulmoner tutulum olur ancak astım ya da granülom görülmez. GPA hastalarının %75'inde c-ANCA pozitif iken MPA hastalarının %50'sinde, EGPA'lı hastaların ise %60'ında p-ANCA pozitifdir [89].

Patogenez, AAV'de komplekstir. Genetik faktörler rol oynayabilir. Proteinaz-3'ün artmış aktivitesi vaskülit ve nüks riski ile ilişkilidir. C3 ve CTLA-4 geni ile

ANCA ilişkili vaskülit arasında bağ olduğu gösterilmiş olup, kompleman sisteminin ve T hücre aktivasyonunun patogeneze önemli olduğu belirtilmiştir [89]. Silika ve hava kirleticileri, tetikleyici faktörler olabilir. Penisilamin, hidralazin, propiltiourasil, piperasilin, allopurinol gibi ilaçlar tetikliyebilir. *Staphylococcus aureus* ve viral enfeksiyonlar sonrası ANCA yanıtı görülebilir [89, 96, 97]. Işık mikroskopisinde incelenen histopatolojik yapıda, intrakapiller proliferasyon 1. grup kresentik GN'de karakteristiktir. Fibrinoid nekroz, lupus nefritinde ve AAV de sıklıkla tespit edilir. Granümatöz polianjitisde granülom, EGPA'da eozinofil infiltrasyonu görülebilir. Prognoz üzerinde etkili olan serum kreatinin değeri ve renal biyopside tespit edilen kresent oranıdır [89].

2.3.6. Postenfeksiyöz glomerülonefrit

Streptokokların neden olduğu akut poststreptokok glomerülonefrit (APSGN) bu grubun prototipi ve en iyi bilinenidir. APSGN'nin altındaki etken çoğunlukla grup A streptokoklardır. Postenfeksiyöz GN'ye Grup A dışında streptokok C ve G grupları, stafilocoklar, gram negatif basiller, mikobakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitlerden bazıları da neden olur. Burada ki asıl tablo immünolojik yanıtla beraber proliferatif GN olmasıdır [98].

APSGN, küresel olarak çocuklarda akut nefritin en yaygın nedeni olmaya devam etse de, öncelikle gelişmekte olan ülkelerde ortaya çıkar. Küresel olarak tahmini 470.000 yeni vakanın %97'si dünyanın sosyoekonomik durumu kötü olan bölgelerinde görülür ve yıllık insidansı 100.000 kişi başına 9,5 ile 28,5 arasında değişmektedir [99, 100]. Subklinik hastalığın semptomatik hastalıktan daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Gelişmiş ülkelerdeki yetişkinlerde diyabet ve alkolizm gibi ek faktörler postenfeksiyöz GN riskini artırır [98]. Gelişmiş ülke popülasyonunda gram negatif basiller, hastalığın neredeyse yarısından sorumludur. Yaşlılarda, komorbiditesi olanlarda, hastanede uzun süreli yatanlarda, invaziv işlemler geçirenlerde, i.v ilaç kullananlarda *Staphylococcus aureus* kökenli GN'in sıklığı artmıştır [101]. Son yıllarda yapılan çalışmaların verileri değerlendirildiğinde, hastalığın prevalansının tüm dünyada azalma yönünde olduğu, özellikle gelişmiş

ülkelerde bu azalmanın daha belirgin olduğu görülmüştür [98]. Zaman içinde postenfeksiyöz GN'in paternindeki ve sıklığındaki değişikliklerin altında yatan sebepleri, birçok toplumun sosyoekonomik koşullarının daha iyi hale gelmesi, bilinçlenme, sağlık sektörüne ulaşım kolaylığı, antibiyotiklerin erken ve yaygın kullanımı olarak sayabiliriz.

Glomerüllerin akut enfeksiyonda verdiği cevap değişkendir, çünkü hem konakçı faktörler hem de enfekte eden organizmanın özellikleri önem taşır. Aynı organizma; kresent olmadan yaygın eksüdatif proliferasyon, kresentle beraber yaygın endokapiller proliferasyon, hafif segmental mezengial proliferasyon ve MPGN gibi farklı patolojik sonuçlara sebep olabilir [102]. Postenfeksiyöz GN olan hastalar kliniğe, nefritik sendrom, RPGN ve subklinik (asemptomatik) GN ile başvururlar. Nefritik sendromla gelen APSGN'li bir çocukta, enfeksiyon sonrası periorbital ödem, hematüri, oligüri ve hipertansiyon karakteristik bulgulardır. Nadiren anüri ve nefrotik düzeyde proteinüri gözlenir. İdrar sedimentinde özellikle dismorfik eritrosit hücreleri, lökositler ve eritrosit silindirler görülür. Hastaneye yatıştan 4-7 gün sonra idrar miktarı artmaya başlar, devamında ödem azalır ve tansiyon normalleşir. Mikroskopik hematürinin düzelmesi birkaç ay ile bir yıl arasında değişir [98]. Akut dönemde serum C3 düşük saptanır, etyolojide streptokokal faringeal (1-2 hafta sonra) ve cilt enfeksiyonları (3-6 hafta sonra) rol oynar [101].

Akut poststreptokok GN hastalarında, kresentik GN şeklinde başvuru oranı yaklaşık olarak %4,6'dır [98]. Kresent oluşumu kendini sınırlama eğilimindedir. Ancak yaşlı hastalar kresent formasyonuna daha yatkın olurlar. *Staphylococcus aureus*'a bağlı enfeksiyonlarda sıklıkla kresent oluşumu görülür [98]. Bazı enfeksiyonlarda subklinik seyreder. Bu kişilerde < 1 g/gün proteinüri, mikroskopik hematüri ve pyüri olarak kendini gösterir. Hastada genellikle semptom yapmaz ve tesadüfen saptanır.

Histopatolojik değerlendirmede, genellikle nötrofil ve monositlerden oluşan eksüdasyon, yaygın hücrel proliferasyon, farklı yoğunlukta Ig ve kompleman birikintisi saptanır. İmmünfloresanda genellikle glomerüler kapiller duvar boyunca "çelenk" görünümü ile "yıldızlı gökyüzü" deseni saptanır [98]. C3 başta olmak üzere IgG birikintileri çoğunlukla tespit edilirken, daha az vakada IgM granüler birikinti

görülür. Diyabetes mellitus ve stafilokok enfeksiyonu olanlar hariç IgA birikimi nadirdir. Elektron mikroskopisinde, mezengial ve subendotelyal birikintiler genellikle tespit edilir, tümsek şeklindeki “kubbeler” olarak adlandırılan subepitelyal birikintiler karakteristik bulgusudur [98].

Postenfeksiyöz GN’nin esas patojenitesinin, glomerüler yumak içinde immün komplekslerin depolanması olduğu düşünülmektedir. Buna ilave olarak, hücresel immünitinin, özellikle makrofaj infiltrasyonun katkısı önemlidir. Hücresel immünite ile humoral immünite etkileşimi, virüs ve parazit kökenli postenfeksiyöz GN’ler de sürecin bir parçasıdır [98]. Poststreptokok GN’de, M proteininin nefritojenik suşlarının olduğu gözlenmiştir. Diğer iki antijenlerin; streptokokal gliseraldehid fosfat dehidrojenaz (GADPH; nefrit ile ilişkili plazmin reseptörü olarak da bilinir) ve streptokok pirojenik ekzotoksin B (SPEB) olduğu ileri sürülmüştür [103, 104]. Bu antijenlerin alternatif kompleman yolunu aktive etmesiyle APSGN’nin bir bulgusu olan serum C3 düşüklüğü meydana gelir. GADPH ve SPEB antijenleri plazmin veya plazminojen ile etkileşime girerek GBM’de hasar oluştururlar [98]. Yapısı bozulmuş olan GBM boyunca, immün kompleksler hareket ederek subepitelyal boşlukta birikir. SPEB doğrudan doku tahribatı yapar. Ek olarak, antijen sunan hücrelerin aracılığıyla T hücrelerine bağlanır ve bol miktarda sitokin salınmasına neden olarak glomerüler inflamasyonu artırır [98].

Kresentik GN ile İF’de “çelenk” paterni olanlar daha kötü prognozlu seyrederek. Yaş, patojenik etken, diyabet, kardiyovasküler hastalık gibi faktörlerde prognozu etkiler. Epidemik poststreptokok GN’in olanların genellikle prognozu çok iyi seyrederek. Tam tersi olarak sporadik enfeksiyona bağlı gelişen GN’lerin bir kısmında irreversibl böbrek hasarı olur [98]. Sporadik vakaların daha ağır sonuçlarının olmasının nedeni, epidemik vakalara göre daha geç tanı almalarıdır.

2.4. Hematüri

Hematüri, böbrek ve ürolojik sistemin diğer bölümlerinden kaynaklanır. Hematüri, glomerüler ve non-glomerüler olarak ikiye ayrılır. Yoğunluğuna göre gross ve mikroskopik şekilde tespit edilir. Gross hematüri makroskopik olarak görülür.

Mikroskopik hematüri; uygun idrar örneği numunesinin mikroskopik incelemesinde 2 veya daha fazla eritrositin HPF başına bulunması olarak tanımlanır. Buna ilaveten farklı tanımlarda, HPF başına bulunan eritrosit sayılarının sınırı 1 ila 10 arasında değişmektedir [7]. Dipstick testi sensitif olup spesifitesi düşüktür, örneğin miyoglobulin ve hemoglobin ayırımını yapamaz yalancı pozitiflik yapabilir. Disptick testi pozitif gelirse mutlaka idrar mikroskopisi ile inceleme gerekmektedir [7]. Mikroskopik incelemede dismorfik eritrositler ve eritrosit silendirleri görülürse, hematüri glomerüler kökenlidir. Glomerüler hematüri, böbrek hastalığının kardinal bir bulgusudur. Semptomatik, asemptomatik, geçici, kronik ve izole şekilde olabilir, ayrıca proteinüri ya da diğer idrar anormallikleriyle birlikte seyredebilir.

Toplumda hematürinin prevalansı net değildir. Sağlık taraması projeleri ile hematürinin yetişkinlerde %0,18-16,1, çocuklarda %0,03-3,9 arasında olduğu görülmüştür [105]. Bu geniş aralığın nedeni, hematürinin tespiti için standartize yöntemlerin olmaması, glomerüler ve non-glomerüler hematüri ayırımındaki zorluklara bağlı olarak, hematürinin bazı bölgelerde göz ardı edilmesidir. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda, renal biyopsi verilerine göre glomerüler hematürinin sıklığı % 63,7 ile %75,8 arasında değişmektedir [88, 105-107]. Yaş fark etmeksizin erkeklerde görülme oranı daha fazladır. Çocuklarda tekrarlayan makroskopik hematüri ön plandayken, erişkinlerde mikroskopik hematüri daha sıktır [108]. Glomerüler hematürinin en sık nedeni IgA nefropatisi olup diğer nedenlerden bazıları, postenfeksiyöz GN, lupus nefriti, AAV, Anti-GBM antikor hastalığı, C3GN'dir [105]. Az da olsa membranöz GN, FSGS, MDH'da da görülür. Genetik kökenli alport sendromu ve ince bazal membran hastalığında glomerüler hematüri sıklıkla eşlik eder. Makroskopik hematüride, ABH sık izlenen bir komplikasyondur. Makroskopik hematüri tekrarladıkça ve süresi uzadıkça ABH riski artar, ek olarak böbrek fonksiyonunda eksik iyileşmenin önemli aktörüdür [105, 109].

Glomerüler hematürinin, GFB'nin daha kırılgan ve yırtılmaya müsait hale gelmesi sonucu olduğu düşünülmektedir. Patojenik süreçler ve etyolojiler farklıdır: 1- Enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve primer glomerülonefritte artmış inflamatuvar yanıt olması 2- GFB'de olağandışı moleküllerin birikmesi 3- GFB yapısının genetik değişiklikler nedeniyle hasara açık olması [110]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda mikroskopik hematürinin de uzun dönemde böbrek

fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi olduğu, SDBH riskini ciddi boyutta arttırdığı belirtilmiştir [105, 111]. Glomerüler inflamasyon ile hematüri arasında sıkı bir bağ olduğu, ikisinin de birbirini tetiklediği düşünülmektedir. Remisyonda olan lupus nefritinde, IgA nefropatisinde ve AAV'de hematüri saptanması hastalık aktivasyonu lehine değerlendirilir [105].

Günümüze kadar yapılan araştırmalar neticesinde, hematürinin böbrek hasarı yaptığı anlaşılmıştır. Makroskopik hematüri süresince gelişmiş olan ABH'nin, histolojik bulgularından akut tubuler nekroz ve intraluminal obstruktif eritrositler karakteristiktir. Hasarın ana sebebi, hemoglobin (Hb), hem, demir ve eritrositlerden salınan diğer moleküllerin direkt tubüler toksisitesidir. Glomerüler filtrasyon bariyerinden geçen eritrositin yapısının bozulduğu, rüptüre uğradığı ileri sürülmüştür [110]. Böylece toksik moleküller (Hb, hem ve demir gibi) sitoplazmadan idrar boşluğuna salınmış olur. Buradan tubüllere, megalin / kübülün aracılığıyla alınırlar. Hb, hem ve globuline ayrılır. Hem öncülüğünde oksidatif stres, hücre ölümü, inflamasyon ve fibroz gibi patolojik süreçler başlar. Son çalışmalara göre tubüllerden başka podositlerinde, Hb etkisiyle disfonksiyona uğradığı görülmüştür [105, 112].

Hematüri ile gelen her hastaya renal biyopsi yapılmamaktadır. Gerekli klinik değerlendirmeler ve laboratuvar tetkikleri ile görüntülemeler yapıldıktan sonra non-glomerüler sebepler ekarte edilir. Glomerüler hematürinin geçici ve kalıcı ayrımı yapılır. Sonrasında hasta bazında endikasyonuna göre renal biyopsi önerilebilir. Bu endikasyonlar temel olarak: önemli proteinürinin eşlik etmesi, GFH'da düşme, tekrarlayan mikroskopik ve makroskopik inatçı hematüriler, serolojik anormallikler, bazı klinik bulguların eşlik etmesi, ailede SDBH öyküsüdür [9].

2.5. Pyüri

Böbrek hastalıklarında disptick testi ve idrar mikroskopik incelemesi, teşhis sürecinin en temel yapı taşlarındandır. Böylelikle hematüri, proteinüri, lökositüri, silendirlerin varlığı ya da yokluğu tespit edilmiş olur. İdrarda lökosit saptanırsa, altında yatan nedenin genitoüriner sistemde direkt ya da dolaylı olarak enfeksiyon

veya inflamasyondan kaynaklandığına işaret eder [113]. Enfeksiyon yapan etkenlerin yokluğunda da idrarda lökositler saptanabilir. Her ne kadar pyüri kavramı enfeksiyon ile bütünleşmiş olsa bile pyürinin bakteri yokluğunda oluşan sebepleri de oldukça yaygındır. İdrar kültürlerinin negatif olmasının yanında mikroskopik inceleme ile HPF başına 5-8 den fazla lökosit varlığı SP olarak değerlendirilir [8]. Yapılan bir çalışmada İYE olduğu düşünülen hastaların %9'unda SP saptanmıştır [114]. Popülasyona yönelik yapılan başka bir çalışmada kadınların %13,9'unu, erkeklerin %2,6'sını etkilediği görülmüştür [115, 116]. Hastanede İYE haricindeki başka enfeksiyonlar sebebi ile yatan hastalarda yapılan bir çalışmada SP sıklığının %23 olduğu, genital enfeksiyonlar nedeniyle kadınlarda erkeklerden daha yaygın olduğu belirtilmiştir [115, 117].

İdrarda lökositler saptandıktan sonra bütünüyle bir değerlendirme yapılması gerekmektedir. Semptom sorgulaması ve idrar kültürleri ile İYE ekarte edilmelidir. Steril pyüri yapan nedenler çok çeşitlidir, Tablo 3'de detaylı gösterilmiştir [8, 113, 115, 118]. İdrarda en sık bulunan lökositler, nötrofillerdir. Enfeksiyon haricinde, özellikle reproduktif çağıdaki kadınlarda genital sekresyon ile idrar kontamine olduğunda da saptanabilir. Ayrıca non-enfeksiyöz inflamatuvar böbrek lezyonlarında da görülür. İnterstisyel nefritte, akut ya da kronik olsun, her ikisinde de genellikle SP tespit edilebilir [113]. Eozinofiller, akut alerjik interstisyel nefritte sıklıkla görülür iken IgA nefropatisinde de saptanabilir [113].

Glomerüler kaynaklı bazı vakalarda lökositürinin, hematüri, proteinüri ve silendirlerle yakın birlikteliği vardır ve bu durum ayırıcı tanıyı zorlaştırır. Nötrofiller, proliferatif GN'de fazla sayıda eritrosit ile birlikte idrarda bulunabilir [9]. Pyüri hiçbir zaman nefritik idrar analizinin tek başına bulgusu değildir, ancak proliferatif GN'lerde (MPGN, postenfeksiyöz GN, lupus nefriti gibi) dismorfik eritrosit, eritrosit silendirleri ile lökositler, lökosit silendirleri birlikte, idrar analizinde görülebilirler [5, 6]. Proliferatif olmayan GN'lerde idrarda lökosit varlığı beklenmez.

Tablo 3. Steril pyürinin yaygın nedenleri

Enfeksiyöz ilişkili	Non-enfeksiyöz ilişkili
- Yakın zamanda antibiyotik kullanımı - Yetersiz antibiyotik kullanımı - Genitoüriner Tbc - Prostatit - Balanit - Sistoüreterit - Akut divertikülit - Akut apandisit - <i>Chlamydia trachomatis</i> - <i>Ureaplasma urealyticum</i> - <i>Neisseria gonorrhoeae</i> - Mycoplasma enfeksiyonu - HPV, HIV, CMV, HSV-2 - Herpes zoster - Fungal enfeksiyon - Sifiliz - Adenovirüs - Şistozomiyazis	- Nefrolitiazis - Kawasaki hastalığı - SLE - İnterstisyel nefrit - Sarkoidoz - Sistoüreterskopi gibi işlem sonrası - Kalıcı üriner kateterleri ve stentler - Analjezik nefropati - Pelvik malignite - Üriner sistem maligniteleri - Pelvik radyoterapi - Renal papiller nekroz - Malign hipertansiyon - İnterstisyel sistit - Polikistik böbrek hastalığı - Renal ven trombozu - Renal transplant rejeksiyonu - Diabetik nefropati - Gebelik

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma retrospektif veri toplama yöntemine göre gerçekleştirilmiştir. Çalışmayı, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı'nın da yer aldığı, ülkemizdeki toplam 44 merkezin dahil olduğu Türk Nefroloji Derneği Glomerüler Hastalıklar Çalışma Grubunun veri tabanına veri girişleri yapılan hastalar oluşturmaktadır. Tüm bilgiler hasta dosyası ve hastane bilgi yönetim sistemi kullanılarak veri tabanına girilmiştir. Çalışmamız Marmara Üniversitesi Etik Kurulu tarafından değerlendirilerek 09.2020.353 protokol numarası ile etik kurul onayı almıştır.

3.1. Çalışmaya dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri

Çalışmamıza 18 yaşından büyük, renal biyopsi ile PGH tanısı alan hastalar içinde idrar analiz verisi olanlar dâhil edilmiştir. On sekiz yaşından küçük hastalar, sekonder glomerülonefrit tanılı hastalar, biyopsi bulguları eksik olanlar ile idrar analiz verisi olmayan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

3.2. Çalışma modeli

Veri tabanındaki seçenekli sorular ile verilerin standartizasyonu sağlanmıştır. Sorular, hastaların demografik, klinik özellikleri, histopatolojik sonuçları ve laboratuvar tetkikleri hakkında detaylandırılmıştır. PGH tanımına giren hastalıklar: MDH, FSGS, MN, IgA nefropatisi, IgA dışı mezangiyoproliferatif hastalıklar, MPGN, APGN ve RPGN olarak belirtilmiştir. Biyopsi sonuçlarında primer hastalığın ayrımı yapılamayan durumlarda kronik GN olarak belirtilmiştir.

Hastaların, sosyodemografik parametreleri (yaş, cinsiyet), semptomların başlangıç tarihi, böbrek biyopsisi öncesinde var olan kronik hastalıklar (Hipertansiyon, diabetes mellitus gibi), renal biyopsi öncesinde aldığı ilaçlar, renal biyopsi endikasyonu, biyopsi tarihi, biyopsinin yapıldığı klinik (nefroloji ya da girişimsel radyoloji), patolojik tanısı, patolojik bulguların ayrıntılı tanımlanması, biyopsi öncesi vücut kütle indeksi, sistolik ve diyastolik tansiyonları, glukoz, BUN,

kreatinin, GFH, proteinüri miktarı, albumin, alt, ürik asit, total protein, total kolesterol, LDL-K, HDL-K, trigliserid, hemoglobin, idrar tahlilinde lökosit ve eritrosit sayısı, sedimentasyon, C3 ve C4 düşüklüğü değerleri olacak şekilde veri tabanına kaydedilmiştir. Renal biyopsi endikasyonları: NS, RPGN dahil nefritik sendrom, miks nefrotik sendrom, AUA ve diğer nedenler olarak belirlenmiştir. Nefrotik sendrom ödem, hipoalbuminemi ve 3,5 g/gün'den fazla proteinüri olarak tanımlanmıştır. Nefritik sendrom hematüri, hipertansiyon, 3,5 g/gün'den az proteinüri ve yavaş ilerleyen böbrek yetmezliği olarak belirtilmiştir. Miks nefrotik sendrom, nefritik sendrom bulguları ile beraber seyreden nefrotik sendrom olarak tanımlanmıştır. Asemptomatik idrar anormallikleri, 3,5 g/gün'den daha az proteinüri ve/veya izole mikroskobik hematüri olarak değerlendirilmiştir. Hızlı ilerleyen GN, proteinüri, mikroskobik hematüri ve otoantikör pozitifliği ile ilişkili saatler veya günler içinde böbrek fonksiyonlarında akut ya da subakut azalma olarak tanımlanmıştır. Laboratuvar araştırma yöntemlerine herhangi bir sınırlama getirilmemiş olup, mevcut local teknikler kullanılmıştır. Biyopsi örnekleri nefropatolog tarafından değerlendirilmiştir. Elektron mikroskobisi ile değerlendirme zorunlu tutulmamıştır. İmmünfloresan incelemelerden sadece C3 boyaması istatistiğe dahil edildi. Glomerüler filtrasyon hızının hesaplanması için MDRD formülü kullanıldı. Çalışma kapsamında eksik olan veriler için hastalardan ek bir tetkik ya da ek bir invaziv işlem istenmedi.

Veri tabanında bulunan 4399 hastadan sekonder GN ve biyopsi bulguları eksik olan hastalar dışlandıktan sonra 3875 hastanın verileri değerlendirildi. Bu hastalar içinde idrar analizi (lökositüri varlığı açısından) sonucu olan 3383 hasta çalışmaya dâhil edildi. İdrar lökosit verisi olan 3383 hastanın, 1925'i erkek, 1458'i kadın idi. Başlangıçta, idrar mikroskobisinde HPF başına 5 veya daha fazla lökosit olanlar pyüri olarak kabul edildi. İdrar mikroskobisinde HPF başına 5 veya daha fazla eritrosit olanlar hematüri olarak kabul edildi. Hastalar, pyüri ve hematüri varlığı ya da yokluğuna göre gruplara bölündü. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri, laboratuvar verileri ve böbrek histopatolojik sonuçları incelendi.

3.3. İstatiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı ile yapıldı. Çalışmada düzenli dağılan veriler $\text{mean} \pm \text{standart sapma}$, yüzde değerler üzerinden ifade edildi. Parametrik olmayan verilerin karşılaştırılmasında Fisher Exact testi, parametrik verilerin karşılaştırılmasında verilerin dağılımına göre t-test veya Kruskal Wallis veya Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İstatiksel olarak $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Pyüri Varlığı

Üç bin sekiz yüz yetmiş beş hasta içinde toplam 3383 hastanın idrar lökosit verisi olanlar çalışmaya alındı. Hastaların 645'inin (%19,0) pyürisi mevcutken 2738 hastanın (%81,0) pyürisi yoktu. Pyürisi olan grup ile pyüri olmayan grupta yaş dağılımı farklı değildi ($40,7 \pm 15,8$ yıla karşın $41,8 \pm 14,6$, $p > 0.05$). Erkeklerde pyüri sıklığı anlamlı olarak daha azdı (%42'e karşın % 58, $p < 0.05$). Pyüri varlığına göre hastaların başlangıç demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 4'de özetlenmiştir.

Hipertansiyon sıklığı pyürisi olan grupta anlamlı olarak daha az bulundu (%29,6'a karşın %33,5, $p < 0.05$). Pyürisi olan hastalarda serum BUN ve kreatinin değerleri anlamlı olarak daha yüksekti. Proteinüri miktarı, her iki grupta da benzer iken, serum albümin düzeyleri pyürisi olan grupta anlamlı olarak daha düşük kaydedildi. Lipid profili sonuçlarında her iki grupta farklılık gözlenmedi. Hb değeri pyürisi olan hastalarda anlamlı olarak daha düşük idi (12 ± 2 g/dL karşın 13 ± 2 g/dL, $p < 0.05$). Sedimentasyon yüksekliği pyürisi olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Pyürili hastalarda C3 düşüklüğünün olma sıklığı anlamlı olarak daha fazla iken (%13,7'e karşın %5,6, $p < 0.05$), C4 düşüklüğünün eşlik etme sıklığı benzerdi.

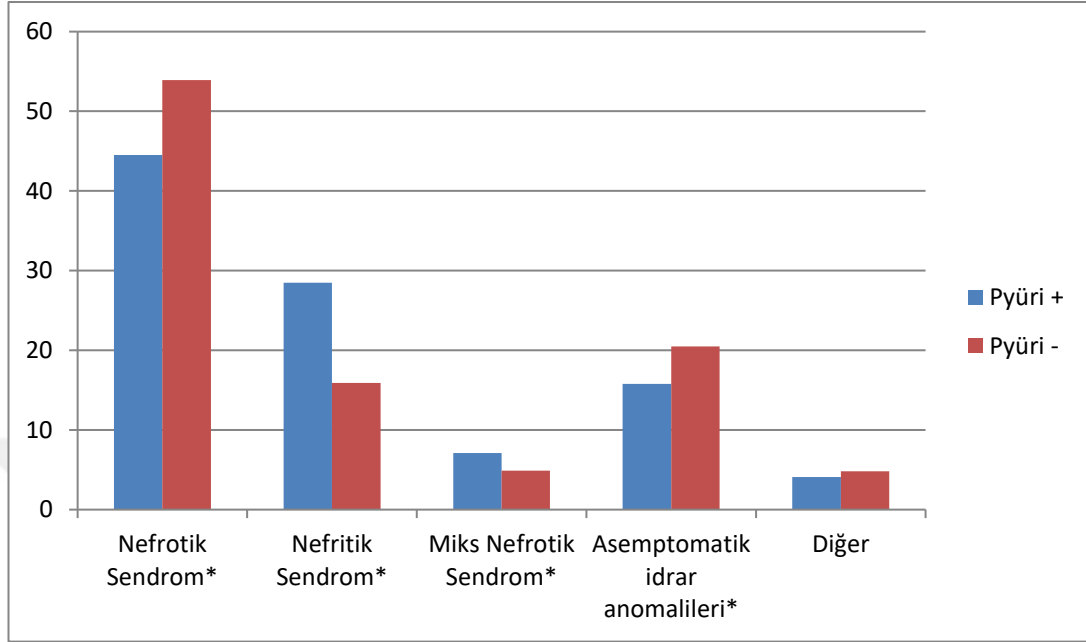
Tablo 4. Pyürisi olan ve olmayan hastaların biyopsi öncesi demografik ve laboratuvar özellikleri

	Pyürisi olan grup (n=645)	Pyürisi olmayan grup (n=2738)
Yaş (yıl)	40,7±15,8	41,8±14,6
Erkek Cinsiyet	%42,0 *	%60,4
BMI (kg/m ²)	26,8±6,9	27,4±10,3
Hipertansiyon	%29,6 *	%33,5
Diyabetes Mellitus	%9,9	%8,9
Sistolik Tansiyon (mm Hg)	131±21	130±20
Diastolik Tansiyon (mm Hg)	82±13	81±11
Glukoz (mg/dL)	98±29	97±33
BUN (mg/dL)	28±24 *	22±18
Kreatinin (mg/dL)	1,90±2,22 *	1,39±1,40
GFH (ml /dk / 1.73 m ²)	71,3±48,7 *	81,1±47,1
Proteinüri (g / gün)	3,45±0,54	3,46±0,51
Albumin (g/dL)	3,1±0,9 *	3,3±0,9
ALT (U/L)	21±30	22±66
Ürik asit (mg/dL)	6,1±2,0 *	6,3±1,8
Total protein (g/dL)	5,9±1,2	6,0±1,2
Total kolesterol (mg/dL)	253±103	259±103
LDL-K (mg/dL)	159±83	165±86
HDL -K (mg/dL)	50±21	51±20
Trigliserid (mg/dL)	198±136	212±133
Hemoglobin (g/dL)	12±2 *	13±2
Sedimantasyon (mm/saat)	49±32 *	39±29
C3 düşüklüğü	%13,7 *	%5,6
C4 düşüklüğü	%4,6	%2,8

* p < 0.05

Pyüri varlığına göre renal biyopsi endikasyonları Şekil 1’de gösterilmiştir. NS tanısıyla renal biyopsi yapılma oranı, pyürisi olan hastalarda pyürisi olmayanlara göre anlamlı düşük idi (%44,5’a karşın %53,9, p<0.05). Pyürisi olan hastaların nefritik sendrom tanısıyla biyopsi yapılma oranı anlamlı yüksek bulundu (%28,5’a karşın %15,9, p<0.05). Benzer şekilde, miks NS tanısı pyürisi olan grupta, pyürisi

olmayan gruba göre anlamlı yüksek idi (%7,1'e karşın %4,9, $p<0.05$). AUA tanısı, pyürisi olmayan grupta anlamlı yüksek saptandı.



* $p<0.05$

Şekil 1. Pyüri varlığına göre renal biyopsi endikasyonları

Hastaların 1763'ünde (%52,1) NS varken, 1620'sinde (%47,8) NS yoktu. Nefrotik sendrom yapan PGH'larda başvuru anındaki pyüri sıklığı Tablo 5'te verilmiştir. Nefrotik sendrom tanısı olan ve olmayan PGH'ların her birinin kendi içindeki pyüri varlığı ve yokluğuna göre yüzdelik değerleri belirlendi. Non-nefrotik seyreden PGH'larda pyüri sıklığı Tablo 6'da gösterilmiştir. Nefrotik sendrom ile gelen MPGN'de pyüri sıklığı %28,6 iken nefrotik olmayan MPGN'de %42,4 idi. Akut postenfeksiyöz GN'de nefrotik olanlarda pyüri sıklığı %17,9, nefrotik olmayan hastalarda %20,5 idi. NS tanısı alan IgA nefropatili hastalarda pyüri sıklığı %11,7 iken, nefrotik olmayan IgA nefropatili hastalarda bu oran %23,5 olarak bulundu. FSGS'de pyüri oranları birbirine yakın olup, NS olanlarda %13,7, nefrotik olmayanlarda %11,1 idi.

Tablo 5. Nefrotik sendrom yapan PGH'larda pyüri sıklığı

Nefrotik sendrom	PYÜRİ (+)	PYÜRİ (-)
Membranöz nefropati	%35,2	%64,8
MPGN	%28,6	%71,4
APGN	%17,9	%82,1
FSGS	%13,7	%86,3
MDH	%12,5	%87,5
IgA nefropatisi	%11,7	%88,3
Kronik GN	%11,1	%88,9

Tablo 6. Nefrotik olmayan PGH'larda pyüri sıklığı

Non- Nefrotik GN	PYÜRİ (+)	PYÜRİ (-)
MPGN	%42,4	%57,6
IgA nefropatisi	%23,5	%76,5
Kronik GN	%22,6	%77,4
APGN	%20,5	%79,5
Mezangiyoproliferatif GN (IgA dışı)	%14,4	%85,6
RPGN	%14,3	%85,7
FSGS	%11,1	%88,9

Pyürisi olan ve olmayan hastaların histopatolojik verileri Tablo 7’de gösterilmiştir. Biyopsi sonuçlarında her iki grupta glomerül sayısı 18 ± 11 idi. Pyürisi olan hastalarda sellüler kresent sayısı anlamlı olarak daha yüksek bulundu (1 ± 4 ’e karşın 0 ± 2 , $p < 0.05$). Fibrosellüler kresent sayısı da pyürisi olan grupta anlamlı olarak daha yüksekti (1 ± 2 ’e karşın 0 ± 1 , $p < 0.05$). Mezengial proliferasyon sıklığı pyürisi olan grupta %65,3 iken, pyürisi olmayan grupta %56,4 idi ($p < 0.05$). Endokapiller proliferasyon, glomerüler eksüdatif değişiklikler ve subendotelyal birikim sıklığı pyürisi olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 7). Pyürisi olan vakalarda subepitelyal birikim daha azdı. İnterstisyel inflamasyon sıklığı, pyürisi olanlarda daha yüksekti (%72,6’a karşın %62,5, $p < 0.05$). İnterstisyel fibrozis ve tubuler atrofi sıklığı her iki grup arasında benzerdi. C3 (3+) boyanma sıklığı pyürisi

olan vakalarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek idi (%19,4'e karşın %15,1, $p<0.05$).

Tablo 7. Pyürisi olan ve olmayan hastaların histopatolojik verileri

	Pyürisi olan grup (n=645)	Pyürisi olmayan grup (n=2738)
Toplam glomerül sayısı	18±11	18±11
Global sklerotik glomerül sayısı	3±5	4±4
Segmental sklerotik glomerül sayısı	1±2	1±2
Sellüler kresent sayısı	1±4 *	0±2
Fibrosellüler kresent sayısı	1±2 *	0±1
Bazal membran kalınlaşması	%43,7	%44,9
Mezengial proliferasyon	%65,3 *	%56,4
Endokapiller proliferasyon	%20,3 *	%11,9
Glomerüler eksüdatif değişiklikler	%19,7 *	%10,7
Subendotelyal birikim	%8,5 *	%5,6
Subepitelyal birikim	%10,4 *	%14,8
İnterstisyel inflamasyon	%72,6 *	%62,5
İnterstisyel fibrozis		
Yok	%41,6	%42,5
Hafif	%38,2	%39,6
Orta	%16,7	%14,0
Şiddetli	%3,4	%3,9
Tubuler atrofi		
Yok	%41,1	%41,1
Hafif	%42,3	%43,3
Orta	%12,9	%11,6
Şiddetli	%3,7	%4,0
C3 boyanması		
Bakılmadı	%1,0	%1,4
Negatif	%41,2	%41,8
1+	%19,4 *	%23,3
2+	%18,9	%18,4
3+	%19,4 *	%15,1

* $p < 0.05$.

4.2. Pyüri ve Hematüri Birlikteliği

İki bin yüz elli altı hastanın idrar lökosit ve eritrosit verisi mevcuttu. 464 (%21,5) hastada hematüri ve lökositüri birlikte bulunuyordu. Pyüri ve hematüri varlığına göre üç gruba ayrılan hastaların karşılaştırmaları Tablo 8’de verilmiştir. Pyüri ve hematürisi olanlarda GFH, proteinüri, total kolesterol, LDL-K, HDL-K ve trigliserid değerleri anlamlı olarak daha düşüktü. Buna karşılık pyüri ve hematürisi olan hastalarda C3 düşüklüğünün sıklığı (%16,6) diğer gruplara göre daha yüksek bulundu ($p<0.05$).

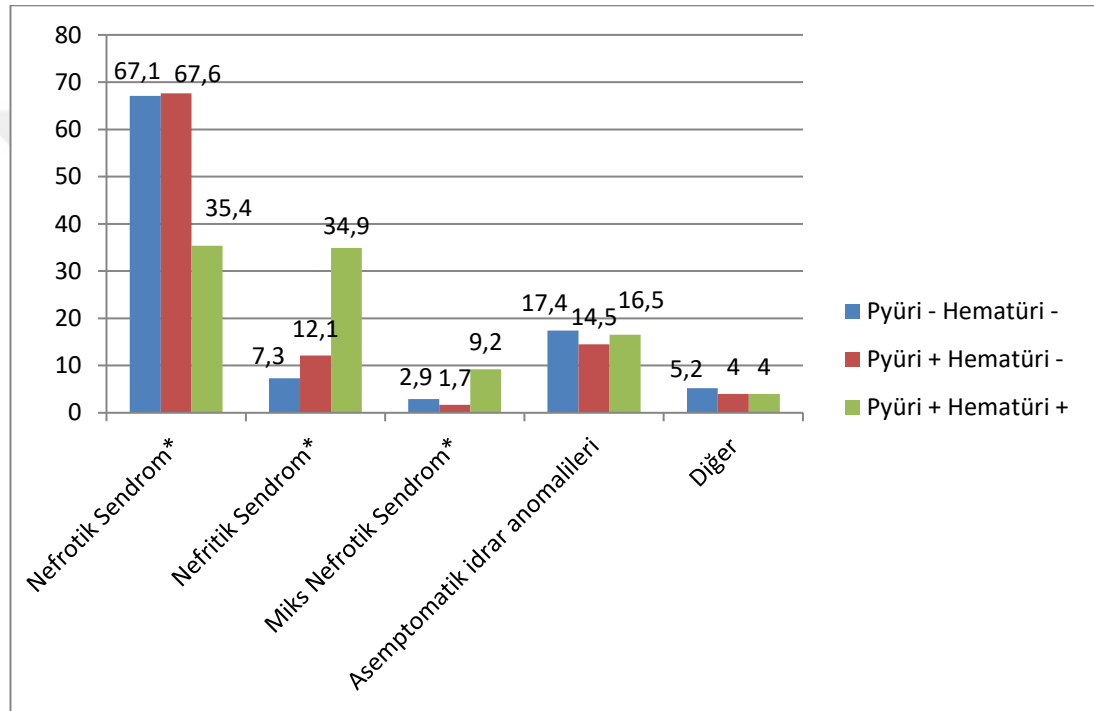


Tablo 8. Pyüri ve hematüri varlığına göre üç gruba ayrılan hastaların biyopsi öncesi demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Pyüri (-) Hematüri (-) (n=1517) Grup 1	Pyüri (+) Hematüri (-) (n=175) Grup 2	Pyüri (+) Hematüri (+) (n=464) Grup 3
Yaş (yıl)	42,5±14,8	42,3±15,0	40,2±16,1 *
Erkek Cinsiyet	%60,2 **	%29,7 ***	%46,8
BMI (kg/m ²)	27,8±13,0	28,2±5,4	26,2±7,4
Hipertansiyon	%34,8	%33,7	%28,1
Diyabetes Mellitus	%10,9	%12,2	%8,8
Sistolik Tansiyon (mm Hg)	129±19	129±18	132±22
Diastolik Tansiyon (mm Hg)	81±11	81±12	82±14
Glukoz (mg/dL)	98±29	100±36	98±25
BUN (mg/dL)	21±16	22±15	31±27 *
Kreatinin (mg/dL)	1,24±1,18	1,32±1,50	2,13±2,4 *
GFH (ml /dk/ 1.73 m ²)	86,7±48,3	82,5±46,1	67,1±49,2 *
Proteinüri (g/gün)	3,51±0,53	3,57±0,54	3,41±0,53 *
Albumin (g/dL)	3,2±0,9	2,9±0,9 *	3,1±0,9
ALT (U/L)	21±15	19±13	21±34
Ürik asit (mg/dL)	6,2±1,8	5,9±1,8	6,2±2,0
Total protein (g/dL)	5,9±1,2	5,6±1,2 *	6,0±1,2
Total kolesterol (mg/dL)	271±109	289±112	240±97 *
LDL-K (mg/dL)	174±92	181±92	151±78 *
HDL-K (mg/dL)	52±21	55±21	48±20 *
Trigliserid (mg/dL)	225±136	225±153	187±127 *
Hemoglobin (g/dL)	13±2	13±2	12±2 *
C3 düşüklüğü	%4,7	%5,3	%16,6 *
C4 düşüklüğü	%2,7	%0,7	%5,2

* p<0.05, ** Grup 1'e karşın Grup 2 ve 3, P<0.05; *** Grup 2'e karşın Grup 3, p<0.05.

Pyüri ve hematüri varlığına göre renal biyopsi endikasyonları Şekil 2’de verilmiştir. Nefrotik sendrom tanısıyla biyopsi yapılma oranı, pyüri ve hematürisi olan hastalarda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük idi (%35,4’e karşın %67,1 ve %67,6, $p<0.05$). Pyüri ve hematüri pozitif olan grupta nefritik sendrom nedeniyle biyopsi yapılma oranı diğer gruplardaki aynı endikasyona göre anlamlı yüksek bulundu (%34,9’a karşın %7,3 ve %12,1, $p<0.05$). Miks NS tanısıyla yapılan biyopsi oranı, pyüri ve hematüri pozitif olanlarda, diğer gruplara göre anlamlı yüksek saptandı (%9,2’e karşın %2,9 ve %1,7, $p<0.05$).



* $p<0.05$

Şekil 2. Pyüri ve hematüri varlığına göre üç gruba ayrılan hastaların renal biyopsi endikasyonları

Pyüri ve hematüri varlığına göre üç gruba ayrılan hastaların histopatolojik verilerinin karşılaştırılması Tablo 9’da gösterilmiştir. Pyüri ve hematüresi olan grupta glomerül sayısı 19 ± 11 olup diğer gruplarda 18 ± 11 idi. Fibrosellüler kresent sayısı, pyüri ve hematüresi olanlarda anlamlı yüksek bulundu. Sellüler kresent sayısı, pyüri ve hematüresi olmayanlarda anlamlı olarak daha düşük idi. Bazal membran kalınlaşmasının sıklığı (%40,8) grup 3’te, diğer gruplara göre anlamlı olarak az saptandı ($p < 0.05$). Mezangial proliferasyon, glomerüler eksüdatif değişiklikler, endokapiller proliferasyon ve subendotelyal birikim sıklığı grup 3’te yer alan hastalarda diğer gruplara göre anlamlı yüksek izlendi. Subepitelyal birikim sıklığı grup 3’te olanlarda anlamlı olarak daha düşük belirlendi. Pyüri ve hematürinin birlikte görüldüğü hastalarda interstisyel inflamasyon oranı (%78) diğer gruplardaki hastalara göre anlamlı yüksek saptandı ($p < 0.05$). Tubuler atrofide gruplar arasında benzer sonuçlar bulundu. Pyüri ve hematüresi olan hastaların böbrek biyopsilerinde anlamlı C3 boyanması daha sıklı.

Tablo 9. Pyüri ve hematüri varlığına göre üç gruba ayrılan hastaların histopatolojik verilerinin karşılaştırılması

	Pyüri (-) Hematüri (-) (n=1517)	Pyüri (+) Hematüri (-) (n=175)	Pyüri (+) Hematüri (+) (n=464)
Toplam glomerül sayısı	18±11	18±11	19±11
Global sklerotik glomerül sayısı	2±4	2±3	3±5
Segmental sklerotik glomerül sayısı	1±2	1±2	1±3
Fibrosellüler kresent sayısı	0±1	0±1	1±2 *
Sellüler kresent sayısı	0±1*	1±3	2±4
Bazal membran kalınlaşması	%48,6	%51,2	%40,8 *
Mezengial proliferasyon	%49,6	%54,5	%69,4 *
Endokapiller proliferasyon	%8,1	%14,9	%22,3 *
Glomerüler eksüdatif değişiklikler	%7,5	%5,5	%24,8 *
Subendotelyal birikim	%4,9	%4,8	%10 *
Subepitelyal birikim	%16,8	%13,0	%9,5 *
İnterstisyel inflamasyon	%57,9	%58,2	%78,0 *
İnterstisyel fibrozis			
Yok	%45,2	%44,6	%40,4
Hafif	%37,9	%40,4	%37,4
Orta	%13,1	%13,3	%18,2 *
Şiddetli	%3,7	%1,8	%4,0
Tubuler atrofi			
Yok	%44,0	%45,2	%39,6
Hafif	%42,2	%40,4	%42,9
Orta	%10,7	%12,0	%13,3
Şiddetli	%3,1	%2,4	%4,2
C3 boyanması			
Bakılmadı	%1,5	%0,6	%1,1
Negatif	%45,2	%53,5	%37,0 *
1+	%24,8	%20,8	%18,8 *
2+	%16,7	%10,7	%21,8 *
3+	%11,7	%14,5	%21,3 *

*p<0.05

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, Türk Nefroloji Derneği'nin Glomerüler Hastalıklar Çalışma Grubunun veri tabanına katkıda bulunmuş 44 merkezin verileriyle oluşturulmuş olup hasta sayısının çok olması nedeniyle ülkemiz hakkında epidemiyolojik açıdan önem arz etmektedir. Çalışmamızda PGH'lerde pyüri varlığı ile demografik, klinik ve böbrek histopatolojik bulgularla ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada, pyürisi olan 3383 PGH'lı hastanın verileri incelenmiştir. Literatürde PGH'lılarda pyüri varlığı ve pyüri ile ilişkili faktörleri araştıran bu kadar geniş kapsamlı çalışma bulunmamaktadır.

Pyüri idrar yolu enfeksiyonunun önemli bir belirteçidir. Ancak İYE olmadan da pyüri olmaktadır. SP olarak bilinen bu durumun birçok sebebi vardır ve PGH'larda görüldüğü iyi bilinmektedir. Ancak bu konuda geniş ölçekli çalışmalar bulunmamaktadır. KBH'da renal parankimal inflamasyon olduğu düşünülerek 1970'li yıllarda Cabaluna ve ark. hemodiyaliz hastalarında asemptomatik pyürinin yaygın olduğunu bildirmişlerdir [119]. Kwon ve ark. diyaliz olan ve olmayan KBH hastalarında asemptomatik pyüriyi araştırmışlardır; erkek hastalar, ileri KBH evreleri, daha az idrar lökosit düzeyi ve idrar nitritinin negatif olmasının SP ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir [120]. Kadınlarda pyürinin daha yaygın olduğunu, Hb düşüklüğü, hipalbuminemi, hematüri/proteinürinin pyürik grupta daha yaygın saptandığını ve pyüri vakalarının %70'den fazlasının steril olduğunu belirtmişlerdir [120].

Çalışmamızda 3383 PGH hastası arasında, pyürisi olanlarda NS sıklığı %44,5 iken, pyürisi olmayanlarda bu oran %53,9 olarak bulunmuştur. Benzer şekilde, hematüri ve pyüri birlikte bulunan hastalarda NS sıklığı (%35,4), olmayanlara (%67,1) göre anlamlı olarak daha düşüktü. Nefrotik seyreden FSGS'de pyüri sıklığı (%13,7) iken nefrotik olmayanlarda bu oran (%11,7) idi. Bu sonuçlar, NS ile seyreden PGH'larda temel patolojinin podosit hasarına bağlı olması nedeniyle hematüri ve lökositürinin daha az görüldüğü bilgisi ile uyumludur.

Pyüri olan hastalarda GFH'nın daha düşük olması ve histopatolojik bulgular açısından selüler veya fibrosellüler kresent sıklığının, mezengial ve endokapiller

proliferasyonun, glomerülerde eksüdatif değişikliklerin ve interstisyel inflamasyonun daha fazla olması özellikle dikkat çeken bulgulardır. Bu sonuçlar nefritik sendrom patofizyolojik süreci ile uyumlu olarak düşünülebilir. Bulgularımızda pyüri veya pyüri ve hematüri birlikte olan hastalarda nefritik sendrom sıklığı (sırasıyla %28,6 ve %34,9) olmayanlara göre anlamlı yüksek idi. Bilindiği üzere nefritik sendrom ile seyreden PGH’larda mezangium ve kapiller endotelde inflamasyon meydana geldiği için hematüri ve lökositüri görülür. Nefrotik seyreden IgA nefropatili hastalarda pyüri sıklığı %11,7 iken nefrotik olmayanlarda %23,5 idi. Nefrotik sendromu olan MPGN hastalarında pyüri sıklığı %28,6, nefrotik olmayanlarda bu oranı %42,4 olarak saptadık. Nefrotik sendromu olmayan IgA nefropatisi ve MPGN hastalarında pyüri sıklığının artmasını, lökosit infiltrasyonu ve kompleman sisteminin rol oynadığı mezengial ve kapiller inflamasyon ile açıklayabiliriz.

Yakın zamanda endokapiller proliferatif lupus nefriti ile IgA nefropatisi hastalarında karşılaştırmalı idrar özellikleri prospektif olarak incelenmiş [121]. Bu çalışmada endokapiller proliferatif IgA nefropatisi ve lökositürisi olan 34 hastanın %67,6’sının idrarında lökosit sayısı $\leq 12/HPF$ (normal veya hafif) iken, %32,3’ünün idrarında ciddi düzeyde lökositüri ($>12/HPF$) saptanmış. Sakatsuma ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada ise kresentik IgA nefropatili hastalarda, kresentik olmayanlara göre lökositüride belirgin bir artış saptanmıştır [122]. Dolayısıyla, çalışmamızda pyüri ve hematürisi olan hastalarda kresent sayısının anlamlı olarak daha fazla olması, kresent varlığında lökositüri görülme sıklığının arttığını göstermektedir.

Tekrarlayan hematürinin KBH riskini ve inflamasyonu arttırdığı bilinmektedir [105, 111]. Benzer şekilde, çalışmamızda hematüri ve pyüri beraber bulunan hastalarda GFH düşüklüğü ve proteinürinin daha az olması nefritik sendrom ile birlikteliğinin daha fazla olması ile açıklanabilir. Fogazzi ve ark. 2005 yılında idrar sediment özelliklerini, proliferatif ve non-proliferatif glomerüler hastalıklarda incelemişlerdir [123]. Proliferatif GN’lerde anlamlı derecede yüksek miktarda eritrosit ve lökosit varlığını saptamışlardır [123]. Proliferatif GN’lerde lökositin, intrakapiller ve ekstrakapiller proliferasyon, kresent ve fibrinoid nekroz ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir [123]. Postenfeksiyöz GN’lerde yaygın endokapiller proliferasyon geliştiği Nasr ve ark. tarafından gösterilmiş ayrıca çalışmaya aldıkları

86 hastanın %54.6'sında lökositüri saptamışlardır [102]. Nasr ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise postenfeksiyöz GN'si olan ≥ 65 yaş 109 hastanın %65'inde lökositüri olduğunu belirtmişlerdir [124].

Bizim bulgularımızda pyüri veya pyüri ve hematüri bir arada bulunan hastalarda kadın cinsiyet, anemi ve C3 düşüklüğünün sıklığı daha fazla idi. Toplumda pyürinin kadınlarda daha yaygın olması [120], en azından bazı kadın hastalarda lökositürinin glomerüler hastalık tablosunun bir komponenti olmayabileceğini düşündürmektedir. Pyüri olan grupta Hb değerlerinin daha düşük olması, kadın cinsiyet veya daha fazla inflamasyon olması veya daha fazla renal fonksiyon bozukluğu (renal anemi) ile açıklanabilir. Nitekim pyürisi olan hastalarımızda bir inflamasyon bulgusu olan sedimentasyon değerleri de anlamlı olarak daha yüksekti. Pyüri olan grupta serum C3 düşüklüğü ve böbrekte C3 birikiminin daha fazla olması, MPGN gibi PGH'larda pyürinin nispeten sık görülmesine bağlı olabilir.

Dens depozit hastalığı olanların pyüri birlikteliği ilk olarak 1972 yılında Antoine ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada değerlendirilmiş, 34 hastanın %47'sinde abakteriyel lökositüri bulunmasının yanında, lökositüri olanlarda, olmayanlara göre anlamlı yüksek mortalite oranları saptanmıştır [85]. Daha sonra 1984 yılında yapılan başka bir çalışmada DDH tanılı 16 hastanın %75'inde idrar kültürü negatif lökositüri gösterilmiştir [84]. Bennet ve ark. DDH tanılı 27 hastanın klinik ve patolojik özelliklerini incelediklerinde, steril pyüri ve glomerüler kapillerlerde çok sayıda lökositüri olan hastalarda böbrek fonksiyonlarında bozulma olasılığının daha yüksek olduğunu, serum C3 düşüklüğünün daha fazla olduğunu ve lökositüri oranının hastalık aktivitesini belirttiğini ifade etmişlerdir [86]. Çalışmamızda da pyüri sıklığı PGH'lar arasında MPGN'de en yüksekti ve pyürisi olan hastaların renal biyopsilerinde inflamatuvar histolojik özellikler, GFH'larında düşme ve C3 düşüklüğü sıklığının fazla olması nefritik karakteri baskın olan DDH ile ilgili yapılan çalışmalar ile uyumludur.

Çalışmamızın kısıtlılıkları mevcuttur. Birincisi, retrospektif olarak verilerin veri tabanına girilmesidir. İkincisi, idrar analizlerinin biyopsi öncesinde her hastadan birden fazla örnek yerine tek bir örnek olarak görülmesidir. Üçüncüsü pyüri

etyolojisiinde idrar kültürü bakılmamasıdır. Özellikle kadın hastalarda İYE'nin ekarte edilmesi önemlidir. Tüm bu kısıtlamalara rağmen ülkemiz çapında çok merkezli büyük örneklem ile yapılan bu çalışmanın pyüri ile PGH arasındaki ilişki açısından önemli bilgiler sağladığını düşünüyoruz. Çalışmamız bu konuda bildiğimiz kadarı ile yapılan en geniş kapsamlı gözlemdir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, glomerüler inflamasyonun baskın olduğu nefritik sendrom ile seyreden PGH'larda pyüri sıklığı artmıştır. Buna karşılık izole NS'si olan hastalarda pyüri sıklığı daha düşüktür. Böbrek biyopsisinde kresent, endokapiller proliferasyon veya mezengial proliferasyon gibi aktif inflamatuvar değişikliklerin olduğu hastalarda pyüri sıklığı artmaktadır. Bu bulgular, pyüri varlığının PGH olan hastalarda aktif glomerüler inflamasyonu yansıtabileceğini düşündürmektedir. Ek olarak, pyürinin farklı PGH'larda ki tedavi yanıt ve/veya renal prognozu belirlemedeki rolü bilinmemektedir. Bu konuda geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Chen, T.K., D.H. Knicely, and M.E. Grams, Chronic kidney disease diagnosis and management: A review. *Jama*, 2019. 322(13): p. 1294-1304.
2. 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*, 2013. 3(1): p. 1-150.
3. Jha, V., et al., Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*, 2013. 382(9888): p. 260-72.
4. Floege, J. and K. Amann, Primary glomerulonephritides. *The Lancet*, 2016. 387(10032): p. 2036-2048.
5. Hebert, L.A., et al., Differential diagnosis of glomerular disease: a systematic and inclusive approach. *Am J Nephrol*, 2013. 38(3): p. 253-66.
6. Cavanaugh, C. and M.A. Perazella, Urine Sediment Examination in the Diagnosis and Management of Kidney Disease: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*, 2019. 73(2): p. 258-272.
7. Cohen, R.A. and R.S. Brown, Clinical practice. Microscopic hematuria. *N Engl J Med*, 2003. 348(23): p. 2330-8.
8. Glen, P., A. Prashar, and A. Hawary, Sterile pyuria: a practical management guide. *Br J Gen Pract*, 2016. 66(644): p. e225-7.
9. Johnson, R.J., et al., *Comprehensive Clinical Nephrology E-Book*. 2018: Elsevier Health Sciences.
10. Kaartinen, K., et al., Complement dysregulation in glomerulonephritis. *Semin Immunol*, 2019. 45: p. 101331.
11. Tryggvason, K. and J. Wartiovaara, How does the kidney filter plasma? *Physiology*, 2005. 20(2): p. 96-101.
12. Dickinson, B.L., Unraveling the immunopathogenesis of glomerular disease. *Clin Immunol*, 2016. 169: p. 89-97.
13. Chadban, S.J. and R.C. Atkins, Glomerulonephritis. *The Lancet*, 2005. 365(9473): p. 1797-1806.
14. Mathieson, P., Primary glomerular disease. *Medicine*, 2019. 47(10): p. 636-643.
15. Fogo, A.B. and M. Kashgarian, *Diagnostic Atlas of Renal Pathology E-Book*. 2016: Elsevier Health Sciences.
16. Kambham, N., Crescentic Glomerulonephritis: an update on Pauci-immune and Anti-GBM diseases. *Adv Anat Pathol*, 2012. 19(2): p. 111-24.
17. McGrogan, A., C.F. Franssen, and C.S. de Vries, The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*, 2011. 26(2): p. 414-30.
18. Woo, K.T., et al., Global evolutionary trend of the prevalence of primary glomerulonephritis over the past three decades. *Nephron Clin Pract*, 2010. 116(4): p. c337-46.
19. Taal, M.W., et al., *Brenner and Rector's The Kidney E-Book*. 2011: Elsevier Health Sciences.

20. Hull, R.P. and D.J. Goldsmith, Nephrotic syndrome in adults. *BMJ*, 2008. 336(7654): p. 1185-9.
21. Haas, M., et al., Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis*, 1997. 30(5): p. 621-31.
22. O'Shaughnessy, M.M., et al., Temporal and Demographic Trends in Glomerular Disease Epidemiology in the Southeastern United States, 1986-2015. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017. 12(4): p. 614-623.
23. Rivera, F., J.M. Lopez-Gomez, and R. Perez-Garcia, Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int*, 2004. 66(3): p. 898-904.
24. Braden, G.L., et al., Changing incidence of glomerular diseases in adults. *Am J Kidney Dis*, 2000. 35(5): p. 878-83.
25. Vivarelli, M., et al., Minimal Change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017. 12(2): p. 332-345.
26. Korbet, S.M., et al., The racial prevalence of glomerular lesions in nephrotic adults. *Am J Kidney Dis*, 1996. 27(5): p. 647-51.
27. Swaminathan, S., et al., Changing incidence of glomerular disease in Olmsted County, Minnesota: a 30-year renal biopsy study. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006. 1(3): p. 483-7.
28. Hausmann, R., et al., Electrical forces determine glomerular permeability. *J Am Soc Nephrol*, 2010. 21(12): p. 2053-8.
29. Gorriz, J.L. and A. Martinez-Castelao, Proteinuria: detection and role in native renal disease progression. *Transplant Rev (Orlando)*, 2012. 26(1): p. 3-13.
30. Schonenberger, E., et al., The podocyte as a direct target of immunosuppressive agents. *Nephrol Dial Transplant*, 2011. 26(1): p. 18-24.
31. Gbadegesin, R., et al., Pathogenesis and therapy of focal segmental glomerulosclerosis: an update. *Pediatr Nephrol*, 2011. 26(7): p. 1001-15.
32. Mace, C. and S.S. Chugh, Nephrotic syndrome: components, connections, and angiopoietin-like 4-related therapeutics. *J Am Soc Nephrol*, 2014. 25(11): p. 2393-8.
33. Moshage, H.J., et al., Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *J Clin Invest*, 1987. 79(6): p. 1635-41.
34. Wheeler, D.C. and D.B. Bernard, Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome: causes, consequences, and treatment. *Am J Kidney Dis*, 1994. 23(3): p. 331-46.
35. Ordonez, J.D., et al., The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 1993. 44(3): p. 638-42.
36. Radhakrishnan, J., et al., The nephrotic syndrome, lipids, and risk factors for cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis*, 1993. 22(1): p. 135-42.
37. Lionaki, S., G. Liapis, and J.N. Boletis, Pathogenesis and Management of Acute Kidney Injury in Patients with Nephrotic Syndrome Due to Primary Glomerulopathies. *Medicina (Kaunas)*, 2019. 55(7).
38. Smith, J.D. and J.P. Hayslett, Reversible renal failure in the nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis*, 1992. 19(3): p. 201-13.
39. Loscalzo, J., Venous thrombosis in the nephrotic syndrome. *N Engl J Med*, 2013. 368(10): p. 956-8.

40. Singhal, R. and K.S. Brimble, Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management. *Thromb Res*, 2006. 118(3): p. 397-407.
41. Mahmoodi, B.K., et al., High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. *Circulation*, 2008. 117(2): p. 224-30.
42. Lionaki, S., et al., Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012. 7(1): p. 43-51.
43. Barbour, S.J., et al., Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int*, 2012. 81(2): p. 190-5.
44. Vaziri, N.D., Erythropoietin and transferrin metabolism in nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis*, 2001. 38(1): p. 1-8.
45. Cameron, J.S., The nephrotic syndrome and its complications. *Am J Kidney Dis*, 1987. 10(3): p. 157-71.
46. Glassock, R.J., Secondary minimal change disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2003. 18 Suppl 6: p. vi52-8.
47. Shalhoub, R.J., Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet*, 1974. 2(7880): p. 556-60.
48. Lai, K.W., et al., Overexpression of interleukin-13 induces minimal-change-like nephropathy in rats. *J Am Soc Nephrol*, 2007. 18(5): p. 1476-85.
49. Ishimoto, T., et al., Minimal change disease: a CD80 podocytopathy? *Semin Nephrol*, 2011. 31(4): p. 320-5.
50. Waldman, M., et al., Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007. 2(3): p. 445-53.
51. De Vriese, A.S., et al., Differentiating Primary, Genetic, and Secondary FSGS in Adults: A Clinicopathologic Approach. *J Am Soc Nephrol*, 2018. 29(3): p. 759-774.
52. Hommos, M.S., et al., The Incidence of Primary vs Secondary Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Clinicopathologic Study. *Mayo Clin Proc*, 2017. 92(12): p. 1772-1781.
53. Kitiyakara, C., P. Eggers, and J.B. Kopp, Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis*, 2004. 44(5): p. 815-25.
54. Rosenberg, A.Z. and J.B. Kopp, Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017. 12(3): p. 502-517.
55. D'Agati, V., Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol*, 2003. 23(2): p. 117-34.
56. Gallon, L., et al., Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after retransplantation. *N Engl J Med*, 2012. 366(17): p. 1648-9.
57. Corwin, H.L., M.M. Schwartz, and E.J. Lewis, The importance of sample size in the interpretation of the renal biopsy. *American journal of nephrology*, 1988. 8(2): p. 85-89.
58. D'Agati, V.D., F.J. Kaskel, and R.J. Falk, Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med*, 2011. 365(25): p. 2398-411.
59. Couser, W.G., Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017. 12(6): p. 983-997.
60. Farquhar, M.G., et al., The Heymann nephritis antigenic complex: megalin (gp330) and RAP. *J Am Soc Nephrol*, 1995. 6(1): p. 35-47.

61. Nangaku, M., S.J. Shankland, and W.G. Couser, Cellular response to injury in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2005. 16(5): p. 1195-204.
62. Debiec, H., et al., Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *New England Journal of Medicine*, 2002. 346(26): p. 2053-2060.
63. Beck, L.H., Jr., et al., M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*, 2009. 361(1): p. 11-21.
64. Floege, J., et al., Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney international*, 2019. 95(2): p. 268-280.
65. Tomas, N.M., et al., Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*, 2014. 371(24): p. 2277-2287.
66. Sethi, S., et al., Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy. *Kidney Int*, 2020. 97(1): p. 163-174.
67. Fogo, A.B., et al., *AJKD Atlas of Renal Pathology: Membranous Nephropathy*. *Am J Kidney Dis*, 2015. 66(3): p. e15-7.
68. Wasserstein, A.G., Membranous glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*, 1997. 8(4): p. 664-74.
69. Mejia-Vilet, J.M. and S.V. Parikh, Overview of the Current Approach to Glomerular Disease Classification, in *Glomerulonephritis*. 2019. p. 59-85.
70. Vinen, C. and D. Oliveira, Acute glomerulonephritis. *Postgraduate medical journal*, 2003. 79(930): p. 206-213.
71. Field, M.J., D.C. Harris, and C.A. Pollock, Glomerulonephritis and the acute nephritic syndrome in *The Renal System (Second Edition)*, M.J. Field, D.C. Harris, and C.A. Pollock, Editors. 2010, Churchill Livingstone. p. 79-88.
72. Rodrigues, J.C., M. Haas, and H.N. Reich, IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017. 12(4): p. 677-686.
73. Magistroni, R., et al., New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. *Kidney international*, 2015. 88(5): p. 974-989.
74. Gharavi, A.G., et al., Aberrant IgA1 glycosylation is inherited in familial and sporadic IgA nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2008. 19(5): p. 1008-1014.
75. of the International, A.W.G., et al., The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney international*, 2009. 76(5): p. 546-556.
76. Trimarchi, H., et al., Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int*, 2017. 91(5): p. 1014-1021.
77. Hogan, J., P. Mohan, and G.B. Appel, Diagnostic tests and treatment options in glomerular disease: 2014 update. *Am J Kidney Dis*, 2014. 63(4): p. 656-66.
78. Masani, N., K.D. Jhaveri, and S. Fishbane, Update on membranoproliferative GN. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014. 9(3): p. 600-8.
79. Cook, H.T. and M.C. Pickering, Histopathology of MPGN and C3 glomerulopathies. *Nature Reviews Nephrology*, 2015. 11(1): p. 14-22.
80. Martinez-Barricarte, R., et al., Human C3 mutation reveals a mechanism of dense deposit disease pathogenesis and provides insights into complement activation and regulation. *J Clin Invest*, 2010. 120(10): p. 3702-12.

81. Sethi, S., et al., C4 Glomerulopathy: A Disease Entity Associated With C4d Deposition. *Am J Kidney Dis*, 2016. 67(6): p. 949-53.
82. Barbour, T.D., M.C. Pickering, and H. Terence Cook, Dense deposit disease and C3 glomerulopathy. *Semin Nephrol*, 2013. 33(6): p. 493-507.
83. Sethi, S. and F.C. Fervenza, Membranoproliferative glomerulonephritis—a new look at an old entity. *New England Journal of Medicine*, 2012. 366(12): p. 1119-1131.
84. Sibley, R.K. and Y. Kim, Dense intramembranous deposit disease: new pathologic features. *Kidney Int*, 1984. 25(4): p. 660-70.
85. Antoine, B. and C. Faye, The clinical course associated with dense deposits in the kidney basement membranes. *Kidney Int*, 1972. 1(6): p. 420-7.
86. Bennett, W.M., et al., Mesangiocapillary glomerulonephritis type II (dense-deposit disease): clinical features of progressive disease. *Am J Kidney Dis*, 1989. 13(6): p. 469-76.
87. Nasr, S.H., et al., Dense deposit disease: clinicopathologic study of 32 pediatric and adult patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009. 4(1): p. 22-32.
88. Schena, F., Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. The Italian Group of Renal Immunopathology. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*, 1997. 12(3): p. 418-426.
89. Moroni, G. and C. Ponticelli, Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must. *Autoimmun Rev*, 2014. 13(7): p. 723-9.
90. Couser, W.G., Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. *American journal of kidney diseases*, 1988. 11(6): p. 449-464.
91. Pedchenko, V., et al., Molecular architecture of the Goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis. *New England Journal of Medicine*, 2010. 363(4): p. 343-354.
92. Tarzi, R.M., H.T. Cook, and C.D. Pusey, Crescentic glomerulonephritis: new aspects of pathogenesis. *Seminars in nephrology*, 2011. 31(4): p. 361-368.
93. Smeets, B., et al., Tracing the origin of glomerular extracapillary lesions from parietal epithelial cells. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2009. 20(12): p. 2604-2615.
94. Jennette, J.C., Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney international*, 2003. 63(3): p. 1164-1177.
95. Sinico, R.A., et al., Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. *American journal of kidney diseases*, 2006. 47(5): p. 770-779.
96. Meyer, M., et al., Cytomegalovirus infection in systemic necrotizing vasculitis: causative agent or opportunistic infection? *Rheumatology international*, 2000. 20(1): p. 35-38.
97. Uh, M., I.A. McCORMICK, and J.T. Kelsall, Positive cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antigen with PR3 specificity glomerulonephritis in a patient with subacute bacterial endocarditis. *The Journal of rheumatology*, 2011. 38(7): p. 1527-1528.

98. Kanjanabuch, T., W. Kittikowit, and S. Eiam-Ong, An update on acute postinfectious glomerulonephritis worldwide. *Nat Rev Nephrol*, 2009. 5(5): p. 259-69.
99. Carapetis, J.R., et al., The global burden of group A streptococcal diseases. *The Lancet infectious diseases*, 2005. 5(11): p. 685-694.
100. Rodriguez-Iturbe, B. and J.M. Musser, The current state of poststreptococcal glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*, 2008. 19(10): p. 1855-64.
101. Satoskar, A.A., S.V. Parikh, and T. Nadasdy, Epidemiology, pathogenesis, treatment and outcomes of infection-associated glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol*, 2020. 16(1): p. 32-50.
102. Nasr, S.H., et al., Acute postinfectious glomerulonephritis in the modern era: experience with 86 adults and review of the literature. *Medicine*, 2008. 87(1): p. 21-32.
103. Batsford, S.R., et al., Is the nephritogenic antigen in post-streptococcal glomerulonephritis pyrogenic exotoxin B (SPE B) or GAPDH? *Kidney Int*, 2005. 68(3): p. 1120-9.
104. Yoshizawa, N., Acute glomerulonephritis. *Internal medicine*, 2000. 39(9): p. 687-694.
105. Moreno, J.A., et al., Glomerular Hematuria: Cause or Consequence of Renal Inflammation? *Int J Mol Sci*, 2019. 20(9).
106. Rychlík, I., et al., The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994–2000. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2004. 19(12): p. 3040-3049.
107. Maixnerova, D., et al., Nationwide biopsy survey of renal diseases in the Czech Republic during the years 1994-2011. *J Nephrol*, 2015. 28(1): p. 39-49.
108. Yuste, C., et al., Haematuria on the Spanish Registry of Glomerulonephritis. *Sci Rep*, 2016. 6: p. 19732.
109. Gutierrez, E., et al., Factors that determine an incomplete recovery of renal function in macrohematuria-induced acute renal failure of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007. 2(1): p. 51-7.
110. Yuste, C., et al., Pathogenesis of glomerular haematuria. *World J Nephrol*, 2015. 4(2): p. 185-95.
111. Vivante, A., et al., Persistent asymptomatic isolated microscopic hematuria in Israeli adolescents and young adults and risk for end-stage renal disease. *Jama*, 2011. 306(7): p. 729-36.
112. Rubio-Navarro, A., et al., Podocytes are new cellular targets of haemoglobin-mediated renal damage. *J Pathol*, 2018. 244(3): p. 296-310.
113. Dieter, R.S., Sterile pyuria: a differential diagnosis. *Comprehensive therapy*, 2000. 26(3): p. 150-152.
114. Vellinga, A., et al., Antimicrobial management and appropriateness of treatment of urinary tract infection in general practice in Ireland. *BMC Fam Pract*, 2011. 12(1): p. 108.
115. Wise, G.J. and P.N. Schlegel, Sterile pyuria. *N Engl J Med*, 2015. 372(11): p. 1048-54.
116. Alwall, N. and A. Lohi, A population study on renal and urinary tract diseases. II. Urinary deposits, bacteriuria and ESR on screening and medical examination of selected cases. *Acta Med Scand*, 1973. 194(6): p. 529-35.

117. Hooker, J.B., J.W. Mold, and S. Kumar, Sterile pyuria in patients admitted to the hospital with infections outside of the urinary tract. *J Am Board Fam Med*, 2014. 27(1): p. 97-103.
118. Goonewardene, S. and R. Persad, Sterile pyuria: a forgotten entity. *Ther Adv Urol*, 2015. 7(5): p. 295-8.
119. Cabaluna, C.C., N.E. Gary, and R.P. Eisinger, Urinalysis in patients on chronic hemodialysis. *Urology*, 1977. 10(2): p. 103-4.
120. Kwon, Y.E., et al., Prevalence and Clinical Characteristics of Asymptomatic Pyuria in Chronic Kidney Disease. *Ann Lab Med*, 2020. 40(3): p. 238-244.
121. Yuan, M., et al., Urinary sediments could differentiate the endocapillary proliferative lupus nephritis and endocapillary proliferative IgA nephrology. 2020.
122. Sakatsume, M., et al., Human glomerulonephritis accompanied by active cellular infiltrates shows effector T cells in urine. *J Am Soc Nephrol*, 2001. 12(12): p. 2636-44.
123. Fogazzi, G.B., et al., Urinary sediment features in proliferative and non-proliferative glomerular diseases. *J Nephrol*, 2005. 18(6): p. 703-10.
124. Nasr, S.H., et al., Postinfectious glomerulonephritis in the elderly. *J Am Soc Nephrol*, 2011. 22(1): p. 187-95.

