



**Tıp Fakültesi**

**T.C.**

**MARMARA ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRESENTİK GLOMERÜLONEFRİTLİ HASTALARDA  
PROGRESYONA ETKİ EDEN FAKTÖRLER**

**DR. MERVE SAĞANAK**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN: PROF. DR. EBRU AŞICIOĞLU**

**İSTANBUL 2022**



**Tıp Fakültesi**

**T.C.**

**MARMARA ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRESENTİK GLOMERÜLONEFRİTLİ HASTALARDA  
PROGRESYONA ETKİ EDEN FAKTÖRLER**

**DR. MERVE SAĞANAK**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN: PROF. DR. EBRU AŞICIOĞLU**

**İSTANBUL 2022**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalında görev yapan tüm hocalarıma ve çalışma sürecinde hep yanımda olan asistan arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Tez süreci boyunca bana yol gösteren ve desteklerini esirgemeyen başta danışman hocam Prof. Dr. Ebru Aşıcıoğlu olmak üzere Uzm. Dr. Dilek Barutçu Ataş ve Dr. Zeynep Meva Kaplan 'a teşekkür ediyorum.

Her zaman koşulsuz desteğini yanımda hissettiğim aileme gönülden teşekkür ediyorum.



## ÖZET

**Giriş:** Hızlı ilerleyen glomerülonefritler, kresent oluşumu ile karakterize böbrek fonksiyonlarının aniden kötüleştiği, tedavi verilmediği takdirde günler, haftalar, aylar içerisinde son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ilerleyen, farklı etiyolojik sebeplerle ortaya çıkan klinik bir sendromdur. Çalışmamızda böbrek biyopsisinde kresent saptanan ANCA pozitif ve negatif glomerülonefritlerin demografik özellikleri, laboratuvar bulguları, histopatolojik bulguları, tedavilerini ve bunların progresyona etkisini retrospektif tarama ile incelemeyi amaçladık.

**Yöntem:** Çalışmamıza Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Bölümünde Aralık 1999 ile Mayıs 2021 arasında takip edilmiş veya edilen, yapılan böbrek biyopsisinde %10' dan fazla kresent saptanmış olan 18 yaş üzeri 58 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri, laboratuvar değerleri, histopatolojik bulguları, kullandıkları immünsüpresif ilaçlar değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların 30 (%51,7)'u kadın, 28 (%48,3)'i erkekti. Yaş ortalaması  $51,8 \pm 16,9$  (23-81) yıl, tanı yaşı ortalaması  $44,1 \pm 17,0$  (13-77) yıl olarak bulundu. Yirmidokuz hastada ANCA pozitif, 29 hastada ANCA negatif saptandı. ANCA pozitif hasta grubunda yaş ortalaması  $59,0 \pm 14,6$  yıl iken ANCA negatif hastalarda  $44,7 \pm 16,3$  yıldır ( $p < 0,001$ ). ANCA pozitif hastalarda, ANCA negatif hastalara kıyasla başvuru sırasındaki kreatinin ( $4,1 \pm 2,84$  vs  $2,29 \pm 1,62$  mg/dL;  $p = 0,004$ ) ve CRP (30 (7-191) vs 8,2 (4-123) mg/L;  $p = 0,009$ ) değerleri anlamlı olarak daha yüksek, hemoglobin (8,6 (6,2-13,9) vs 11 (7,4-15) g/dL;  $p < 0,001$ ) ve 24 saatlik idrarda protein miktarı (1600 (260-8300) vs 5110 (1079-15000) mg;  $p < 0,001$ ) daha düşük bulunmuştur. İki grup arasında kresent yüzdesi, glomerüler skleroz, tübülointerstisyel fibröz ve tübüler atrofi açısından fark saptanmamıştır. ANCA negatif grupta kümülatif immünsüpresif ilaç dozu daha düşük olsa da anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır. ANCA pozitif grupta 13 (%44) hastada tam remisyon, 6 (%20) hastada kısmi remisyon; ANCA negatif grupta ise 14 (%48) hastada tam remisyon, 7 (%24) hastada ise kısmi remisyon saptanmıştır. Remisyon oranları açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktur. Onüç hastada SDBH gelişti. SDBH gelişen grupta başlangıç eGFR değeri, SDBH gelişmeyen gruptan anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $22$  (8-42) vs  $38$  (4-143) ml/min/1.73m<sup>2</sup>;  $p = 0,041$ ). Kresent oranı SDBH gelişen grupta %78 (%37-100) iken, SDBH gelişmeyen grupta %40 (%11-100) olarak bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Siklofosfamid kümülatif dozu SDBH gelişen grupta daha düşük saptandı (1875 (1250-7500) vs 4500 (500-13500) mg;  $p = 0,031$ ).

Diğer immünesüpresiflerin kümülatif dozu SDBH gelişen ve gelişmeyen gruplarda benzerdi. Takipleri sırasında 40 (%68) hasta remisyona girerken, 18 hastada remisyona sağlanamamıştır. Remisyona giren grupta başvuru esnasında kreatinin değeri remisyona girmeyen gruptan anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ( $3,09 \pm 2,83$  vs  $3,62 \pm 1,34$  mg/dL;  $p=0,038$ ). Biyopside kresent oranı remisyona giren grupta %38 (%11-100), girmeyen grupta %71 (%33-100) olarak saptanmış olup, remisyona giren grupta anlamlı olarak daha düşüktür ( $<0,001$ ).

Sonuç: Böbrek biyopsisinde kresentik glomerülonefrit tespit edilen hastalarda, altta yatan etiyojiden bağımsız olarak, ANCA pozitifliği remisyona, son dönem böbrek hastalığı ve mortaliteyi etkilememektedir. Tüm kresentik glomerülonefrit hasta grubu için başvuru anındaki böbrek fonksiyonları ve böbrek biyopsisindeki kresent oranı renal sağkalım açısından prognostik bir faktördür.

Anahtar Kelimeler: Kresentik Glomerülonefrit, ANCA, Remisyon

## ABSTRACT

**Introduction:** Rapidly progressive glomerulonephritis is a clinical syndrome characterized by crescent formation and worsening kidney function, progressing to end-stage renal disease (ESRD) within days, weeks, or months if not diagnosed and managed in a timely fashion. In our study, we aimed to analyze the demographic characteristics, laboratory and histopathological findings as well as treatment and their effects on the progression of ANCA positive and negative crescentic glomerulonephritis by retrospective screening.

**Method:** Fiftyeight patients over the age of 18 years, who were followed in Marmara University Nephrology Department between December 1999 and May 2021, with more than 10% crescent in renal biopsy, were included in the study. Demographic and laboratory data, histopathological findings and immunosuppressive drug use were evaluated.

**Results:** Thirty (51.7%) patients were female and 28 (48.3%) were male. The mean age was  $51.8 \pm 16.9$  (23-81) years and the mean age at diagnosis was  $44.1 \pm 17.0$  (13-77) years. ANCA positivity was evenly distributed, with 29 patients in each group. The mean age in ANCA-positive patients was  $59.0 \pm 14.6$  years, while it was  $44.7 \pm 16.3$  years in ANCA-negative patients ( $p < 0.001$ ). In ANCA-positive patients, creatinine ( $4,1 \pm 2,84$  vs  $2,29 \pm 1,62$  mg/dL;  $p = 0,004$ ) and CRP ( $30$  (7-191) vs  $8,2$  (4-123) mg/L;  $p = 0,009$ ) were significantly higher at admission, and hemoglobin ( $8,6$  (6,2-13,9) vs  $11$  (7,4-15) g/dL;  $p < 0,001$ ) and 24-hour urine proteinuria ( $1600$  (260-8300) vs  $5110$  (1079-15000) mg;  $p < 0,001$ ) were lower compared to ANCA-negative patients. There was no difference between the two groups in terms of percentage of crescents, glomerular sclerosis, tubulointerstitial fibrosis and tubular atrophy. Although the cumulative immunosuppressive drug dose was lower in the ANCA negative group, no significant statistical difference was found. In the ANCA positive group, 13 (44%) patients had complete remission whereas 6 (20%) patients had partial remission. In the ANCA negative group, 14 (48%) patients had complete remission and 7 (24%) patients had partial remission. There was no significant difference between the two groups regarding remission rates. ESRD developed in 13 patients. The initial eGFR value in the ESRD group was significantly lower ( $22$  (8-42) vs  $38$  (4-143) ml/min/1.73m<sup>2</sup>;  $p = 0,041$ ). While the crescent ratio was 78% (37-100%) in the group with ESRD, it was 40% (11-100%) in the group without ESRD ( $p < 0.001$ ). The cumulative dose of cyclophosphamide was found to be lower in the ESRD group ( $1875$  (1250-7500) vs  $4500$  (500-13500) mg;  $p = 0,031$ ). The cumulative dose of other immunosuppressives was similar in both groups with and without

ESRD. During the follow-up, 40 (68%) patients entered remission, while 18 patients did not achieve remission. The creatinine value at the time of admission was found to be significantly lower in the group that achieved remission ( $3,09 \pm 2,83$  vs  $3,62 \pm 1,34$  mg/dL;  $p=0,038$ ). In renal biopsy, the crescent ratio was 38% (11-100%) in the remission group and 71% (33-100%) in the non-remission group ( $p<0,001$ ).

Conclusion: ANCA positivity does not affect remission, end-stage renal disease and mortality rates in crescentic glomerulonephritis patients and thus occurs regardless of the underlying etiology. For the entire crescentic glomerulonephritis patient group, renal function at admission and the crescent ratio in the kidney biopsy are prognostic factors in terms of renal survival.

Keywords: Crescentic Glomerulonephritis, ANCA, Remission

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
TABLolar.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hızlı İlerleyen Glomerülonefritler.....	3
2.1.1. Klinik Özellikler.....	5
2.1.2. Tanı.....	6
2.1.3. Tedavi.....	6
2.2. Anti-GBM Hastalığı.....	6
2.3. İmmün Kompleks Aracılı Glomerülonefritler.....	8
2.3.1. İgA Nefropatisi.....	8
2.3.2. Lupus Nefriti.....	9
2.3.3. Akut Post-streptokoksik Glomerülonefrit.....	11
2.3.4. Membranoproliferatif Glomerülonefrit.....	12
2.3.5. Membranöz Glomerülopati.....	13
2.4. Pauci-İmmün Glomerülonefritler.....	14
2.4.1. Mikroskopik Polianjit.....	15
2.4.2. Granülatöz Polianjit.....	16
2.4.3. Eosinofilik Granülatöz Polianjit.....	16
2.4.4. ANCA Negatif Pauci-İmmün Glomerülonefritler.....	16
2.5. Kresentik Glomerülonefritlerde Hasta ve Böbrek Sağkalımı.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. İstatiksel Analiz.....	19
4. BULGULAR.....	20
4.1. Kresenterik Glomerülonefrit Hastalarının Demografik, Laboratuvar ve Histopatolojik Bulguları.....	20
4.2. Tedavi ve Remisyon Oranları.....	22
4.3 ANCA durumuna göre Hastaların Değerlendirilmesi.....	23
4.4. Son Dönem Böbrek Hastalığı Gelişen ve Gelişmeyen Grupların Karşılaştırılması.....	27
4.6. Remisyona Giren ve Girmeyen Hasta Gruplarının Karşılaştırılması.....	29
5. TARTIŞMA.....	32

5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları.....	36
5.2. Sonuç.....	36
KAYNAKÇA.....	37

## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

ALT:Alanin Aminotransferaz

AST:Aspartat Aminotransferaz

AİV: ANCA ilişkili vaskülit

ANCA:Anti-nötrofil sitoplazmik antikor

ANA:Antinükleer antikor

Anti-dsDNA:Anti-double stranded DNA

Anti-GBM:Anti-glomerüler bazal membran hastalığı

Anti-HCV:Hepatit C Antikoru

BUN:Blood Urea Nitrogen

C-ANCA:Sitoplazmik Anti-nötrofil Sitoplazmik Antikor

CRP:C Reaktif Protein

EPGA:Eozinofilik Granümatöz Polianjit

GAS:Grup A beta Streptokok

GBM:Glomerüler Bazal Membran

GPA:Granümatöz Polianjit

GPA:Granümatöz Polianjit

HbsAg:Hepatit B yüzey antijeni

HIGN:Hızlı ilerleyen Glomerülo nefrit

IL-1: İnterlökin-1

IF:İmmünfloresan

ISN/RPS: International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society

LN:Lupus Nefriti

MN:Membranöz Nefropati

MPA:Mikroskopik Polianjit

P-ANCA:Perinükleer Anti-nötrofil sitoplazmik antikor

PLA2R:M-tip fosfolipaz A2 reseptör

PSGN: Poststreptokoksik Glomerülonefrit

SDBY:Son Dönem Böbrek Hastalığı

THSD7A: Trombospondin tip1 domain içeren 7A

TNF:Tümör Nekrozis Faktör

## **TABLULAR**

**Tablo-1: Hızlı İlerleyen Glomerülonefrit Etiyopatogenezi**

**Tablo-2: Kresenterik Glomerülonefrit Hastalarının Demografik Özellikleri**

**Tablo-3: Hastaların İlk Başvuru Anındaki Laboratuvar Değerleri**

**Tablo-4: Böbrek Biyopsisi Histopatolojik Bulguları**

**Tablo-5: Hastaların Kümülatif İmmüsupresif İlaç Dozları**

**Tablo-6: Hastaların Tam ve Parsiyel Remisyon Oranları**

**Tablo-7: ANCA (+) ve ANCA (-) Hastaların Demografik Verileri**

**Tablo-8: ANCA Durumuna Göre Başvuru ve Takip Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması**

**Tablo-9: ANCA Durumuna Göre Histopatolojik Bulgular**

**Tablo-10: ANCA Durumuna Göre Total İmmüsupresif Dozları**

**Tablo-11: ANCA durumuna göre Remisyon Oranları**

**Tablo-12: SDBH Gelişen ve Gelişmeyen Hastalarda Başlangıç ve Takip Laboratuvar Bulguları**

**Tablo-13: SDBY Gelişen ve Gelişmeyen Hastalarda Histopatolojik Bulgular**

**Tablo-14: SDBY Gelişen ve Gelişmeyen Hastalarda İmmüsupresif Total Dozları**

**Tablo-15: Remisyona Giren ve Girmeyen Hastaların Başlangıç ve Takip Laboratuvar Bulguları**

**Tablo-16: Remisyona Giren ve Girmeyen Hastaların Histopatolojik Bulguları**

**Tablo-17: Remisyona Giren ve Girmeyen Hastaların Total İmmüsupresif Dozları**

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hızlı ilerleyen glomerülonefritler, kresent oluşumu ile karakterize böbrek fonksiyonlarının aniden kötüleştiği, tedavi verilmediği takdirde günler, haftalar, aylar içerisinde son dönem böbrek hastalığına ilerleyen, farklı etiyolojik sebeplerle ortaya çıkan klinik bir sendromdur [1]. Morfolojik olarak kresent oluşumu ile karakterizedir. Hastalığın şiddeti, hastalığa sebep olan immünolojik mekanizmanın tipi ve kresent oluşumu ile ilişkilidir. Kresent oranı %80' den fazla olan hastalarda böbrek yetmezliğinin şiddeti daha fazladır ve tedaviye yanıt daha kötüdür. Kresent oranı %50 den daha az olanlarda ise daha ılımlı bir seyir görülür ve hastalığın remisyona girme olasılığı daha yüksektir [2]. Hızlı ilerleyen glomerülonefritler immün globulin depolama şekline göre 3 ana grupta sınıflandırılırlar [3].

Anti-glomerüler bazal membran hastalığı (anti-GBM), glomerüler bazal membran antikoru aracılığıyla oluşan organ spesifik otoimmün bir hastalıktır. Glomerüler bazal membranda lineer boyama görülür. İmmün kompleks aracılı hızlı ilerleyen glomerülonefritlerde (HİGN) ise glomerüllerde immün kompleks birikimi görülür. IgA nefropatisi, SLE nefriti, post-streptokokkal glomerulonefrit (PSGN), membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN), membranöz nefropati bu grupta sınıflandırılır. Tanı histolojik ve serolojik bulgular ile konulur.

Pauci-immün glomerülonefritler, glomerüllerde immün birikimin görülmediği veya çok az görüldüğü nekrotizan glomerülonefritlerin olduğu gruptur. Bu grupta sistemik bulguların eşlik ettiği mikroskopik polianjit, granümatöz polianjit, eozinofilik granümatöz polianjitin yanı sıra böbreğe sınırlı vaskülit de görülebilir. Bu grup vaskülitlerin büyük çoğunluğunda anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) pozitifliği mevcuttur. Hastalar genellikle hematüri, oligüri, ödem, hipertansiyon gibi nefritik sendrom özellikleri ile prezente olurlar. Akut nefritik sendroma oranla daha sinsi bir progresyon mevcuttur. Makroskopik ve mikroskopik hematüri görülebilir, idrar sedimentinde dismorfik eritrositler ve eritrosit silenderleri görülür. Proteinüri genellikle non-nefrotik düzeydedir.

Kresentik glomerülonefritlerde başlangıç tedavisinde pulse metilprednizolon takiben oral prednizon, oral veya intravenöz siklofosfamid, ritüksimab ve plazmaferez yer alır. İdame tedaviye azathiopürin, mikofenolat mofetil (MMF) veya ritüksimab ile devam edilebilir.

Yukarıda bahsedilen hastalıklar patolojik olarak kresentik glomerülonefrit olarak sınıflandırılrsa da altta yatan etiyolojiye bağlı olarak hastalık progresyonu ile hasta ve böbrek sağkalımı farklılık gösterebilir. Her bir hastalık için sadece o grup hastaları içeren çalışmalar

yapılmış olup, literatürde farklı etyolojiye bağlı kresentik glomerülonefritlerin karşılaştırıldığı çalışmalar ve veriler kısıtlıdır.

Çalışmamızda böbrek biyopsisinde kresent saptanan ANCA pozitif ve negatif glomerülonefritlerin demografik özellikleri, laboratuvar ve histopatolojik bulguları ile tedavilerini ve bunların hasta ve böbrek sağkalımı üzerindeki etkilerini retrospektif tarama ile incelemeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hızlı İlerleyen Glomerülonefritler

Hızlı ilerleyen glomerülonefrit, proteinüri, hematüri ve oligüri gibi nefritik sendrom özelliklerinin eşlik ettiği, renal fonksiyonlarda ani bozulma ile seyreden klinik bir sendromdur. Nadir görülmekle beraber erken teşhis ve hızlı tedavi ile renal fonksiyon kaybı önlenebilir [1]. Hızlı ilerleyen glomerülonefritler histolojik olarak glomerüllerde kresent oluşumu ile karakterize olurlar. Kresent oluşumu glomerüller kapiller damar duvarlarında ciddi hasara bağlı non-spesifik bir yanıt olarak görülür [4]. Glomerüler kapiller duvarda oluşan düzensizlikler fibrinojen başta olmak üzere plazma ürünlerinin bowman kapsülüne geçişine ve fibrin oluşturmasına, makrofaj ve T hücrelerinin geçişine ve IL-1, TNF gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olur [5]. Bu patolojik süreç, glomerüler kapiller damara ciddi zarar veren inflamatuvar glomerüler hastalıkların tamamında görülebilir. Bu hastalıkların birçoğunun tipik immünfloresan ve elektron mikroskop bulguları mevcuttur. Aktif inflamasyon sonrası erken dönemde bowman kapsülünde fibrosellüler ve fibröz kresent oluşumu gözlenir. Fibröz kresent görülmesi immünsupresif tedaviye iyi yanıt verilmeyeceğini gösterir [6].

Hastalığın şiddeti altta yatan hastalığın tipi ve kresent oranı ile ilişkilidir. Kresentik glomerülonefrit tanısı patolojik olarak ışık mikroskopunda bowman kapsülünde en az 2 sıra hücre görülmesi ve glomerüllerin %50'sinden fazlasında kresent saptanması ile konulur [2]. Bununla birlikte bazı patologlar tarafından %10 ile %50 arasındaki kresent oranları da kresentik glomerülonefrit olarak değerlendirilmektedir. Böbrek biyopsisinde %80'den fazla kresent gözlenen hastalarda böbrek yetmezliği gelişme riski yüksektir ve tedaviye yanıt verme ihtimali düşüktür. Yüzde 50'den daha az kresent içeren hastalarda ise prognoz daha iyi olup, remisyon şansı daha yüksektir [2].

Tablo-1. Hızlı İlerleyen Glomerülonefrit Etiyopatogenezi

Hızlı İlerleyen Glomerülonefritler
1-Anti-Glomeruler Bazal Membran Hastalığı
2-İmmün-Kompleks Aracılı Kresenterik Glomerülonefrit
• IgA nefropatisi
• SLE nefriti
• Akut PSGN
• Tip I MPGN
• Tip II MPGN
• Membranöz GN
3-Pauci-İmmün Glomerülonefrit
• Granülomatöz Polianjit
• Mikroskopik Polianjit
• Eosinofilik Granülomatöz Polianjit
• Böbreğe sınırlı ANCA vaskülit
4-İdiopatik Kresenterik Glomerülonefrit

Hızlı ilerleyen glomerülonefritler immünglobulin depolanmasına göre sınıflandırılırlar ve genellikle 3 ana başlıkta değerlendirilirler [3];

**Anti-glomerüler bazal membran hastalığı:** Glomerüler bazal membran antikor (Anti-GBM) aracılı organ spesifik otoimmün bir hastalıktır. İmmünfloresan mikroskopta GBM' da IgG ile lineer boyanmanın görüldüğü kresentik glomerülonefrit ile karakterizedir. Hızlı ilerleyen glomerülonefrite pulmoner hemoraji de eşlik edebilir [7].

**İmmün Kompleks İlişkili Kresenterik Glomerülonefrit:** Glomerüllerde immün kompleks birikimi görülür. Serolojik ve histolojik bulgular altta yatan hastalığa ilişkin bilgi verir. Örneğin IgA nefropatisinde mesanjial ve glomerüler kapiller duvarlarda IgA birikimi, post-enfeksiyöz glomerülonefritte antistreptokkal antikorlar ve subepitelyal hörgüçler, lupus nefritinde Ig G, Ig A, Ig M, C3, C1q ve subendotelyal birikimler, miks kriyoglobülinemide ise kriyoglobülin ve intralüminal trombüsler görülür.

Kresent oluşumu nadir de olsa altta yatan membranöz nefropati ile ilişkili olabilir veya üzerine eklenebilir. Membranöz nefropatide kresent oluşumunun mekanizması bilinmemekte olup, bazı hastalarda ANCA, bazılarında ise Anti-GBM pozitifliği saptanmıştır. Hızlı ilerleyen kresenterik glomerülonefrit fibriller glomerülonefrit ve C3 glomerülopatisi gibi bazı diğer glomerüler hastalıklarda da nadir de olsa görülebilirler [8], [9].

**Pauci-immün glomerülonefrit:** İmmün birikimin görülmediği veya çok az görüldüğü nekrotizan glomerülonefritlerin olduğu gruptur. Böbreğe sınırlı vaskülitlerin büyük çoğunluğunda ANCA pozitifliği mevcuttur. Bu hastalarda granümatöz polianjit (GPA) veya mikroskobik polianjitin (MPA) sistemik semptomları mevcuttur veya sonrasında gelişir [10], [11]. ANCA negatif olan böbreğe sınırlı pauci immün glomerülonefritlerde de benzer böbrek biyopsi bulguları, prognoz ve klinik özellikler gözlenir. Pauci-immün kresenterik glomerülonefritli hastaların bazılarında mesanjium ve glomerüler kapiller duvarda seyrek immün birikimler görülebilir. Bu durum ANCA pozitifliği görülen ve klinik bulguları uyumlu olan hastalarda pauci-immün kresenterik glomerülonefrit tanısını dışlamaz.

Bazı hastalarda hem ANCA pozitif kresentik glomerülonefrit hem de anti-GBM hastalığının özellikleri beraber görülebilir. Bu durum çift antikor pozitif hastalık olarak adlandırılır [12]. Bazı ANCA pozitif kresentik glomerülonefritlerde de ANA ve diğer lupus antikorlarında pozitiflik olabilir. Bu hastaların bazılarında immün kompleks birikiminin de eşlik ettiği nekrotizan ve kresenterik glomerülonefrit görülür [13].

**İdiopatic Kresenterik Glomerülonefrit:** Kresentik glomerülonefritlerin %5'inden daha azını oluşturur. Genellikle immün kompleks birikimi olan ancak tanımlanmış alt gruplara uymayan veya ANCA negatif pauci-immün glomerülonefritler bu grup içinde değerlendirilir.

### 2.1.1. Klinik Özellikler

Hızlı ilerleyen glomerülonefritlerde başlangıç semptomları makroskopik hematüri, azalmış idrar çıkışı, hipertansiyon, ödem gibi nefritik sendrom komponentleri olabilir. Bununla beraber bazı hastalar yorgunluk veya ödem ile prezente olur [3]. Teşhis sırasında neredeyse tüm hastalarda böbrek yetmezliği mevcuttur. İdrar sedimenti değerlendirilmesinde dismorfik eritrositler, eritrosit silindirleri ve proteinüri görülebilir. Glomerüler filtrasyon hızındaki azalma nedeni ile protein filtrasyonu da azalır. Bu nedenle nefrotik sendrom nadirdir, ancak böbrek yetmezliği hafif olan hastalarda görülebilir.

### 2.1.2. Tanı

Ayırıcı tanıda kresenterik glomerülonefrit düşünülen hastalarda uygun tedavinin başlanması için doğru ve acil tanı konulmalıdır. Tanı için uygun serolojik testler ve böbrek biyopsisi gereklidir. Anti-GBM antikoru, sitoplazmik ANCA (c-ANCA), perinükleer ANCA (p-ANCA), anti-nükleer antikor (ANA), anti-çift sarmal antikor (anti-dsDNA), komplemanlar, hepatit B yüzey antijeni (HbsAg), hepatit C antikoru (Anti-HCV), kriyoglobülin gibi ayrıntılı serolojik testler tanısal açıdan önemlidir.

### 2.1.3. Tedavi

Tedavi edilmeyen hızlı ilerleyen glomerülonefritlerde günler, haftalar içinde son dönem böbrek yetmezliği gelişir. Renal biyopside kresent oranı yüzde 50'den az olan hastalarda hastalık daha yavaş seyirli olabilir [2]. Hızlı ilerleyen glomerülonefritlerde başlangıç tedavisinde pulse steroid ve takiben oral steroid tedavisi ile siklofosamid veya ritüksimab uygulanır. Gerekli vakalarda tedaviye plazmaferez eklenir [1].

Böbrek biyopsisinin yapılması veya yorumlanmasının gecikeceği durumlarda ampirik tedavi başlanmalıdır. Ampirik tedaviye 3 gün 500 mg veya 1000 mg pulse intravenöz metilprednizolon ile başlanmalıdır. Özellikle hemoptizisi olan veya diyaliz gerektiren hastalar plazmaferez açısından da değerlendirilmelidir. Bu tedavi rejimi ampirik tedavi başlandıktan hemen sonra yapılan böbrek biyopsisinde görülen histolojik bulguları değiştirmez.

## 2.2. Anti-GBM Hastalığı

Anti-GBM hastalığı glomerüler bazal membran ve alveoler bazal membranda yer alan antijenlere yönelik antikorların oluştuğu, hızlı ilerleyen glomerülonefrit ve alveoler kanamaya yol açan küçük damar vaskülitidir [7]. Anti-GBM hastalığı nadir bir hastalıktır, hastalığın insidansı 1.64 hasta/milyon yıl olarak saptanmıştır [14]. Kresentik glomerülonefrit vakalarının yaklaşık %15'ini oluşturur [15]. Son dönem böbrek yetmezliğinin nadir bir sebebi olup, son dönem böbrek yetmezliğinin yaklaşık %0,82'ini oluşturur [16].

Glomerüler bazal membran alfa 3,4 ve 5'i içeren tip IV kollajenden oluşmaktadır. Anti-GBM hastalığında antikorlar alfa 3 zincirinin non-kollajenöz 1 kolundaki antijenleri hedef alırlar [17], [18]. Bu antijen glomerüler ve alveoler kapiller bazal membranlarında bulunurlar ve

pulmono-renal sendroma sebep olurlar. Daha sınırlı miktarda retina, koroid pleksus ve kohleada da bulunur, ancak klinik olarak yansıması yoktur [19].

Halsizlik, üşüme, ateş, artralji gibi konstitüsyonel semptomlar, pulmoner ve renal belirtilerden önce veya birlikte başlayabilir. Başlangıç semptomları yorgunluk, güçsüzlük, bulantı, kusma, iştahsızlık, kilo kaybı, soluk görünüm olabilir. Anti-GBM hastalarının klinik belirtilerinde önemli farklılıklar görülebilir. Hastaların %60-%80'inde hem pulmoner hem renal tutulum gözlenirken, %20-%40'ında sadece renal tutulum, %10'undan azında ise sadece pulmoner tutulum gözlenir [20] – [22]. Pulmoner tutulumda hemoptizi başlangıç semptomudur, kuru öksürük, nefes darlığı gibi semptomlar da görülebilir. Masif pulmoner kanamalar solunum yetmezliğine yol açabilir. Böbrek tutulumunda ise dizüri, hematüri, idrarda köpüklenme, el ve ayaklarda şişlik gibi semptomlar ve hipertansiyon görülür. Anti-GBM hastalığının teşhisi için anti-GBM antikörlerinin serum veya böbrekte gösterilmesi gerekir. Serolojik testlerin doğruluğu değişken olduğu için kesin tanı koymak için kontra-endikasyon yoksa böbrek biyopsisi yapılması gerekir. Biyopside ışık mikroskopisinde erken dönemde fokal proliferatif glomerülo nefrit görülebilir. Proliferatif cevap sonrasında interstisyel inflamasyonla beraber nekroz ve kresent oluşumu görülür. İmmünfloresan incelemesinde patognomonik bulgu olan glomerüler bazal membran boyunca lineer IgG birikimi tipiktir [23].

Anti-GBM hastalığında standart tedavi patojenik otoantikörleri temizlemek için plazmaferez ile yeni otoantikor oluşmasını önlemek için kortikosteroid ve siklofosfamid tedavisini içerir [7]. Plazmaferez tedavisinin immünsupresif tedavilere eklenmesinin renal sağkalımı arttırdığı gözlemsel çalışmalarla gösterilmiştir [24], [25]. Anti-GBM hastalığında yapılan tek randomize çalışmada da plazmaferezin, siklofosfamid ve steroid tedavisine eklenmesini desteklemektedir [26]. Bu çalışmada plazmaferez uygulanan hastalarda dolaşımdaki anti-GBM antikörlerinin çok daha hızlı azaldığı ve böbrek fonksiyonlarının hızlı iyileştiği gösterilmiştir. Plazmaferez tedavisiyle beraber glukokortikoid ve siklofosfamid tedavisi de verilmelidir. Siklofosfamid tedavisine en az 3 ay, glukokortikoid tedavisine en az 6 ay devam edilmelidir [27]. Anti-GBM antikörlerinin oluşumu 6-9 ay içerisinde ortadan kalkar [28]. Üç ay oral siklofosfamid tedavisi ile 6 ay içerisinde kademeli olarak azaltılan steroid tedavisinin yeni antikor oluşumunu engellediği gösterilmiştir [29], [30]. Siklofosfamid tedavisinin 3. ayında hala anti-GBM antikor oluşumunun devam etmesi halinde tedaviye azatiopürin veya mikofenolat mofetil (steroid ile kombine olacak şekilde) eklenebilir. Relaps çok nadir olduğu için idame tedavi genel olarak önerilmez.

## 2.3. İmmün Kompleks Aracılı Glomerülonefritler

### 2.3.1. IgA Nefropatisi

Gelişmiş ülkelerde primer glomerülonefritin en sık sebebi IgA nefropatisidir [31]. IgA nefropatisi her yaşta görülebilir, ancak en sık 2.ve 3. dekatlarda görülür [32] – [35]. Kuzey Amerika ve Batı Avrupa ülkelerinde hem çocuklarda hem de genç erişkinlerde 2:1 erkek baskınlığı varken, Asya ülkelerinde her iki cinsiyet de eşit olarak etkilenir [36], [37].

Hastalık asemptomatik seyredebilir [38]. Bu grup hastalarda rutin tarama sırasında veya farklı bir hastalık araştırılırken IgA nefropatisi tanısı konulabilir. Hastaların yaklaşık %40-%50'si üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben gelişen makroskopik hematüri, %30-%40'ı ise mikroskopik hematüri ve hafif proteinüri, %10'dan azı ise nefrotik sendrom veya hızlı ilerleyen glomerülonefrit ile başvurur. Nadiren akut böbrek yetmezliği ile de prezente olabilir. Genellikle kresantik IgA nefropatisi veya tübüler oklüzyona sebep olan ağır glomerüler hematürilerde akut böbrek yetmezliği görülür.

IgA nefropatisinin en önemli tanısal özelliği böbrek biyopsisinde mesanjiumda tek başına veya IgG ve IgM ile beraber IgA birikiminin görülmesidir [39]. İzole IgA birikimi farklı kaynaklarda %0-%85 gibi geniş bir aralıkta bildirilmiştir [40], [41]. C3 ve properdin neredeyse tüm vakalarda gözlenirken, C1q genellikle mevcut değildir [42] – [44].

Işık mikroskopi bulguları hastadan hastaya değişkenlik gösterebilir. Mesanjial matrikste artış ve hipersellülerite sık görülür [38]. Diğer glomerüller özellikler arasında glomerüllerin az bir kısmını etkileyen fokal nekroz, segmental skar ve bowman kapsülünde kresent oluşumu yer alır [39]. Işık mikroskopisinde sınıflandırma için geliştirilen Oxford Sınıflandırılması kullanılmaktadır [45].

IgA nefropatisinin ışık mikroskopi bulguları non-spesifik olduğundan teşhis konulabilmesi için mesanjial IgA depolanmasının immünfloresan çalışmada gösterilmesi gerekmektedir. Elektron mikroskopisinde de immün birikimlere karşılık gelen elektron dense depozitler görülür. Bu birikimler genellikle mesanjial ve para-mesanjial alanlarda görülürken, nadiren glomerüler membranın subepitelyal veya subendotelyal kısımlarında da görülebilir [39].

Tedavide öncelikle hayat tarzı değişimleri, renin-anjiotensin sistem blokajı ile proteinürinin azaltılması ve kan basıncını optimal değerlere getirmek gibi destekleyici tedaviler uygulanır.

İmmünesüpresif tedavi ciddi yan etkilerinden dolayı son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme riski olan kişiler ile destekleyici tedaviye rağmen proteinürisi devam eden kişilere önerilir.

Tüm IgA nefropatisi olan hastalara destekleyici tedavi verilmelidir. Proteinüri 500 mg/günden fazla olduğunda, tüm hastalarda ACE inhibitörü veya ARB tedavisi önerilir. Diğer destekleyici tedaviler arasında kan basıncı kontrolü, tuzsuz beslenme, kilo kaybı, sigarayı bırakma gibi yaşam tarzı değişiklikleri yer alır.

En az 3 ay uygun destek tedavisine rağmen 1 gr/günden daha fazla proteinürisi olan hastalara 6 ay boyunca glukortikoid tedavisi verilebilir. Glukortikoid tedavisinin kullanılmadığı durumlarda mikofenolat mofetil de denenebilir. Hızlı ilerleyen kresentik glomerülonefriti olan IgA nefropatili hastalarda siklofosamid ve glukokortikoid içeren rejimler verilir [27].

### **2.3.2. Lupus Nefriti**

Sistemik lupus eritematozuslu hastalarda lupus nefriti önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Lupuslu hastaların yaklaşık yarısında klinik belirtileri olan böbrek hastalığı gelişirken, % 10'unda da son dönem böbrek yetmezliği gelişir [46]. Son dönem böbrek yetmezliği gelişme ihtimali Klas IV lupus nefritinde daha yüksektir [47].

Lupus hastalarında böbrek tutulumu genellikle anormal idrar tetkiki ile tespit edilir. Lupus nefritinde en sık görülen anormallik proteinürüdür [48] – [50]. Diğer sık görülen bulgular mikroskopik hematüri, böbrek fonksiyonlarında bozulma, nefrotik düzeyde proteinüri veya nefrotik sendrom ve hipertansiyondur [48]. Hematüriye eşlik eden aktif idrar sedimenti, proteinüri ve artmış serum kreatinin varlığında lupus nefritinden şüphelenilmelidir. Anti-dsDNA titresinde artış veya kompleman düzeyinde azalma da aktif lupus nefritine işaret eder.

Lupus nefriti tanısı böbrek biyopsisi ile konulur. Böbrek biyopsisi hem tanıyı kesinleştirmek hem de hastalığın histolojik alt-tipini belirlemek için yapılır. Revize edilmiş ISN/RPS sınıflandırma sistemi, SLE ile ilişkili glomerüler bozuklukları böbrek biyopsisi histopatolojisine dayalı olarak altı farklı sınıfa ayırır [51];

Minimal mesanjial LN (Klas I): Bu gruptaki hastalarda idrar tetkiki ve serum kreatinini normaldir, proteinüri minimal veya yoktur. Bu nedenle genellikle böbrek biyopsisi yapılmaz. Klas I LN'de ışık mikroskopisinde anormallik görülmez, immünfloresan ve elektron mikroskopisinde mesanjial immün birikimler görülür.

Mesanjial proliferatif LN (Klas II): Mikroskopik hematüri ve proteinüri görülebilir. Hipertansiyon, nefrotik sendrom ve böbrek fonksiyonlarında bozukluk görülmesi nadirdir. Işık mikroskopisinde mesanjial hipersellülerite ve mesanjial matrikste genişleme görülür. İmmünfloresan ve elektron mikroskopisinde az miktarda subepitelyal veya subendotelyal birikim görülebilir. Bu grupta prognoz iyidir, hastalık progresyon göstermediği sürece tedavi gerekmez.

Fokal LN (Klas III): Bu hastalarda genelde hematüri ve proteinüri vardır, bazı hastalarda hipertansiyon, azalmış GFR ve nefrotik sendrom da gözlenebilir. Histolojik olarak ışık mikroskopisinde glomerüllerin yüzde ellisinden daha azı etkilenmiştir. Endokapiller ve ekstrakapiller glomerülonefrit görülür. Elektron mikroskopisinde subendotelyal alanda ve mesanjiumda immün birikimler mevcuttur.

Diffüz LN (Klas IV): En sık görülen ve en kötü prognoza sahip histolojik tiptir. Hematüri ve proteinüri aktif hastalığı olan tüm klas IV hastalarında görülür. Nefrotik sendrom, hipertansiyon ve GFR'de azalma da sık gözlenir. Hipokomplementemi ve artmış anti-dsDNA seviyeleri görülebilir. Işık mikroskopisinde glomerüllerin yüzde 50'sinden fazlası etkilenmiştir. Endokapiller proliferasyon, mesanjial ve subendotelyal immünkompleks birikimi görülür. Aktif hastalıkta nekroz ve kresent oluşumu da görülebilir.

Membranöz LN (Klas V): Membranöz lupus nefriti, lupus nefritinin yüzde 10-20'sini oluşturur. Primer membranöz nefropati gibi nefrotik sendrom bulguları ile prezente olurlar. Işık mikroskopisinde glomerüler kapiller duvarda kalınlaşma, immünfloresan ve elektron mikroskopisinde subepitelyal immün birikimler görülür.

İleri skleroze LN (Klas VI): Glomerüllerin yüzde 90'ından fazlasında global skleroz gözlenir. İmmünsupresif tedavi vermek yararlı olmayacağı için tanı koymak önemlidir.

LN tedavisinin amacı kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve son dönem böbrek hastalığını önlemektir. Proliferatif LN'inde böbrek prognozu daha kötü olduğu için tedavi protokolleri Klas III ve IV LN üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu grup hastalarda otoantikör içeren immünkompleks birikimine bağlı olarak böbrekte orta veya ileri derecede inflamasyon mevcuttur. Tedavide böbrekte inflamasyonu azaltacak ve iyileşmeyi sağlayacak anti-inflamatuar ajanlar ile birlikte immün-kompleks oluşumunu engellemek ve otoimmüniteyi

baskılamak için idame immünsupresif ajanlar kullanılır. İndüksiyon tedavisi yaklaşık 3-6 ay sürer. İndüksiyon aşamasını daha az yoğunlukta ve uzamış idame dönemi takip eder. İdame dönemin ne zaman sonlandırılacağı konusunda net bir görüş yoktur [48].

LN tedavisinde inflamasyonun hızlı kontrolü için yüksek doz kortikosteroid ile birlikte otoimmüntenin kontrol altına alınması amacıyla MMF veya siklofosfamid de tedaviye eklenir [52]. Anti-malaryal kullanılmaması LN tedavi başarısızlığını arttırmaktadır [53]. Tüm hastalarda kontra-endikasyon olmadığı sürece anti-malaryal kullanımı önerilir. Yüksek doz immünsupresifler 3-6 ay verildikten sonra idame tedavide düşük doz kortikosteroid ile birlikte MMF veya azathioprin kullanılır.

Siklofosfamid, tek başına steroid tedavisine göre, böbrekte uzun dönem sağkalımı artırır [54]. Ancak toksik etkileri nedeniyle alternatif ajanlar araştırılmış ve MMF ile siklofosfamidin karşılaştırıldığı geniş randomize kontrollü çalışmalarda, tedavinin 6. ayında renal yanıt oranlarının benzer olduğu bulunmuştur [55]. Günümüzde lupus nefriti tedavisinde MMF de birinci basamakta indüksiyon tedavisi olarak kullanılmaktadır. Ancak uzun dönem böbrek sonuçları açısından MMF ile siklofosfamidin eş değer olup olmadığı halen tartışmalıdır. Bir meta-analizde siklofosfamid kullanılan 1970-1990 yılları arasında lupus nefriti hastalarında SDBH gelişme riski azalırken, yaygın olarak MMF'in kullanılmaya başlandığı 2000'li yıllardan sonra bu riskte artış olduğu görülmüştür [56].

### **2.3.3. Akut Post-streptokoksik Glomerülonefrit**

Post-streptokokkal glomerulonefrit, grup A beta-hemolitik streptokok (GAS) nefritojenik suşlarının sebep olduğu enfeksiyonlardan sonra gelişir. PSGN, çocuklarda en sık akut nefritik sendroma sebep olan glomerülonefrittir. Yılda yaklaşık 470.000 yeni vaka bildirilmektedir ve bu vakaların %97'si gelişmemiş ülkelerde gözlenir. 100.000 kişi başına 9,5 ile 28,5 arasında değişen yıllık bir insidansı vardır [57], [58].

PSGN, grup A beta-hemolitik streptokok nefritojenik suşlarının oluşturduğu glomerüler bir immünkompleks hastalığıdır. Oluşan glomerüler immünkompleksler, kompleman aktivasyonu ve inflamasyona yol açar.

Ödem, makroskopik hematüri, hipertansiyon, asemptomatik mikroskopik hematüri en sık görülen bulgulardır [57], [59], [60]. Vakaların %0,5'inden azında HİGN görülür [61]. PSGN

gelişmeden önce GAS cilt veya boğaz enfeksiyonu öyküsü mevcuttur. PSGN, GAS faranjitinden 1-3 hafta, cilt enfeksiyonundan ise 3-6 hafta sonra gelişir [62].

Serum kreatinin seviyelerinde artış olabilir. Diyaliz ihtiyacı gerektiren akut böbrek yetmezliği nadirdir. İdrar analizinde hematüri, dismorfik eritrositler ve eritrosit silenderleri, nefrotik düzeyde olmayan proteinüri görülebilir. Hastalığın ilk 2 haftasında hastaların yaklaşık %90'ında C3 ve CH50 seviyesinde ciddi bir düşüş görülür, 4-8 hafta içerisinde normal seviyesine döner [63], [64]. Anti-streptolizin O, anti-hyalünoridaz, anti-streptokinaz, anti-nikotinamid adenin dinükleotidaz ve anti-DNase B antikor düzeyleri artar. Faranjit sonrası %95, deri enfeksiyonu sonrası %80 oranında pozitif saptanır [65] –[67].

Yeni geçirilmiş grup A beta-hemolitik streptok enfeksiyonunun serolojik olarak veya kültür sonucu ile gösterilebildiği ve akut nefritin eşlik ettiği hastalarda PSGN tanısı koyulabilir. PSGN tanısını doğrulamak için renal biyopsi gerekmez.

Işık mikroskopisinde endokapiller proliferasyon ve nötrofillerin ön plana çıktığı diffüz proliferatif ve eksüdatif glomerülonefrit görülür. İmmünfloresan mikroskopta mesanjium ve glomerüler kapiller duvarda IgG ve C3'ün granüler paternde birikimi görülür [68]. Kapiller duvarda granüler C3 birikimi yıldızlı gökyüzü olarak adlandırılır [69]. IgG ve C3 birikimleri elektron mikroskopunda subendotelyal hörgüç şeklinde birikimler olarak gözükür [68].

Teşhis esnasında streptokok enfeksiyonu devam ediyorsa penisilin tedavisi verilebilir. Streptokok enfeksiyonun erken tedavisi glomerülonefrit şiddetini azaltabilir [70]. PSGN için spesifik bir tedavi yoktur, destek tedavisi verilir. Hastalığın hipertansiyon, ödem gibi klinik bulgu ve komplikasyonları tedavi edilmelidir.

#### **2.3.4. Membranoproliferatif Glomerülonefrit**

Membranoproliferatif glomerülonefrit glomerüler bazal membranda kalınlaşma ve hipersellülerite ile karakterize glomerüler hasarın olduğu bir glomerülonefrittir [71]. MPGN spesifik bir hastalık değildir, histolojik lezyona verilen isimdir. Böbrek biyopsisinde MPGN tanısı alan hastaların altta yatan sebebe yönelik araştırmaları gerekir.

Hastalar asemptomatik hematüri ve proteinüri, akut nefritik sendrom, kronik böbrek yetmezliği, hızlı ilerleyen glomerülonefrit gibi tablolarla başvurabilirler. Böbrek hasarı değişken olabilir. Hipertansiyon görülebilir. Hipokomplementemi, tüm MPGN tiplerinde

görülebilmektedir. İmmünkompleks aracılı MPGN’de kompleman aktivasyonu klasik yolak üzerinden ilerlediği için normal veya hafif azalmış C3 ve düşük C4 görülürken, kompleman aracılı MPGN alternatif yolak üzerinden ilerlediği için düşük C3, normal C4 seviyeleri görülür.

Elektron mikroskop bulguları göz önüne alındığında MPGN, tip I, tip II ve tip III MPGN olarak sınıflandırılır [72] – [75]. MPGN tip 1, en sık görülen tiptir ve subendotelyal birikimle karakterizedir. MPGN tip 3’de ise hem subepitelyal hem de subendotelyal birikim görülür. MPGN tip 2 ise glomerüler bazal membranda dense depozitler görülür.

Alternatif kompleman yolağının MPGN gelişimindeki rolündeki yeni gelişmeler, MPGN’yi immünkompleks aracılı ve kompleman aracılı şeklinde ikiye ayıran yeni bir sınıflandırma ortaya çıkarmıştır [76]. İmmünkompleks aracılı MPGN, dolaşımda artmış immünkompleks oluşumuyla, kompleman aracılı MPGN ise alternatif kompleman yolağında disregülasyonla ilişkilidir [71]. İmmünkompleks aracılı MPGN, kronik enfeksiyon, otoimmün hastalıklar ve monoklonal gamopati hastalarda görülebilir [77], [78]. Kompleman aracılı MPGN, glomerüler birikimlerdeki kompleman türüne göre C3 glomerülopati ve C4 glomerülopati olarak adlandırılır. C3 glomerülopatide mesanjium ve kapiller duvarlarda C3 boyanması görülürken, C4 glomerülopatide C4d ve C4 yıkım ürünleri görülmektedir.

Nefrotik sendrom, artmış kreatinin seviyesi, hipertansiyon ve böbrek biyopsisinde kresent olması kötü prognoz göstergesidir.

### **2.3.5. Membranöz Glomerülopati**

Membranöz nefropati (MN), diyabetik olmayanlar erişkinlerdeki en sık görülen nefrotik sendrom sebebidir [79]. Beyaz popülasyonda nefrotik sendromun yaklaşık %20-%30’nu oluşturur [80], [81]. Işık mikroskopisindeki karakteristik bulgu, belirgin hipersellülerite olmadan tüm glomerüller boyunca glomerüler bazal membranda kalınlaşma görülmesidir [82]. İmmünfloresan mikroskopta GBM boyunca yaygın granüler paternde IgG ve C3 birikimi görülür. Elektron mikroskopisinde GBM’nin dış yüzeyinde subepitelyal birikim, podosit ayaklarında silinme ve ekstrasellüler matriks birikimi nedeniyle GBM’de kalınlaşma mevcuttur.

Hastalar en sık nefrotik sendrom ile başvururlar. Asemptomatik proteinüri nedeni ile tetkik edilirken tanı alan hastalar da mevcuttur. Başvuru esnasında hastaların çoğunluğunda hipertansiyon görülmez ve GFR normal değerlerdedir.

MN hastalarının yaklaşık %80'ni primer MN oluşturur. Primer MN, podosit yüzeylerindeki antijenlere karşı oluşan otoantikorlar nedeniyle ortaya çıkar [83]. Tanımlanmış iki ana antijen mevcuttur: M-tip fosfolipaz A2 reseptör (PLA2R) ve trombospondin tip1 domain içeren 7A (THSD7A) [84] – [86]. PLA2R ilişkili MN ve THSD7A ilişkili MN, tüm primer MN vakalarının %80 kadarını oluşturur [83]. Hastaların yaklaşık %20'sinde MN enfeksiyon (Hepatit B), sistemik hastalıklar (SLE ve sarkoidoz), ilaçlar, tiroidit ve malignite ilişkili olabilir.

Böbrek biyopsisi tanı için altın standarttır. Son dönemde, PLA2R pozitif olan hastalarda biyopsi gerekliliği tartışılmaktadır [79], [87]. PLA2R antikor, hem tanıda hem de primer ve sekonder MN ayırımında kullanılabilir.

#### **2.4.Pauci-İmmün Glomerülonefritler**

Antinötrofil sitoplazmik otoantikor (ANCA) ilişkili vaskülitler (AİV), granümatöz polianjit, mikroskopik polianjit ve eozinofilik granümatöz polianjitisi içerir. Tüm bu hastalıklar küçük boyutlu damarları etkiler [88]. Böbrek histolojileri de benzer özellikler gösterir.

Granümatöz polianjit (GPA) ve mikroskopik polianjit (MPA) küçük boy damarlarda nekrotizan vaskülitte sebep olurlar. En sık etkilenen organlar üst ve alt solunum yolu ile böbreklerdir [89]. Antinötrofil sitoplazmik otoantikor ile güçlü ilişkileri nedeni ile ANCA ilişkili vaskülit olarak adlandırılırlar. Eozinofilik granümatöz polianjit (EGPA), klinik ve patolojik açıdan GPA ve MPA'dan farklıdır. EGPA hastalarının yarısından fazlası ANCA negatiftir.

GPA ve MPA genellikle ateş, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, artralji gibi nonspesifik semptomlar ile başlarlar [89] – [92]. Prodromal semptomlar spesifik organ tutulumu olmadan haftalarca ve aylarca devam edebilir [90], [93].

GPA ve MPA'lı hastaların sırasıyla yaklaşık %82 ile %94'ünde, hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olarak ANCA pozitifliği mevcuttur [94], [95]. Genel olarak GPA, PR3-ANCA (%65-%75) ile ilişkili iken, MPA ise MPO-ANCA (%55-%65) ile ilişkilidir [89]. Bununla birlikte, klinik GPA veya MPA hastalarının %20-%30'unda alternatif ANCA gözlenebilir ve

hastaların %10'dan fazlası ise ANCA negatiftir [92], [96], [97]. Renal sınırlı vaskülit olan hastaların çoğunluğu ANCA pozitifdir ve yüzde %75-%80'inde MPO-ANCA mevcuttur.

Böbreklerde, karakteristik olarak immünglobülin ve kompleman birikimi olmaksızın, glomerüler kapiller yumaklarda segmenter nekroz görülür. Bu durum pauci-immün fokal nekrotizan (kresentik) glomerülonefrit olarak adlandırılır [89]. Glomerüler lezyonlar, histopatolojik bir sınıflandırma ile AİV'de böbrek hastalığını evrelemek için kullanılır. Dört farklı hasar paterni mevcuttur [98]:

Sklerotik (glomerüllerin %50'den fazlası skleroze olan), fokal (glomerüllerin %50'sinden daha azı skleroze olan), kresenterik (%50'den fazla kresent görülen) ve miks tip (tek bir baskın lezyon olmayan). Sklerotik tip en kötü prognoza sahip iken, fokal tip en iyi prognoza sahiptir; kresenterik tip ise sklerotik tipten iyi, fokal tipten kötü prognozlidir.

MPA ve GPA hastalarında tedavinin amacı hızlı ve uzun sürecek remisyonu sağlamaktır. Tedavi, aktif hastalığı remisyona sokmayı amaçlayan indüksiyon tedavisi ve remisyonun devamını sağlayacak ve nüksü önleyecek idame tedaviden oluşmaktadır. Ciddi organ tutulumu olan GPA ve MPA standart indüksiyon tedavisinde glukortikoidler ile birlikte tedaviye ritüksimab veya siklofosfamid eklenir. Ritüksimab, remisyon indüksiyonunda siklofosfamide benzer fayda göstermektedir [99]. Ritüksimab, çocuklar, doğurganlık çağındaki yetişkinler, PR3-ANCA pozitif hastalar ve hastalık relapsında öne çıkan tedavi seçeneğidir [89]. İki randomize kontrollü çalışmada ritüksimabın PR3-ANCA pozitif hastalar ile relaps yapan hastalarda siklofosfamide üstün olduğu gösterilmiştir [100], [101].

İndüksiyon sonrası remisyona giren hastalarda idame tedavi olarak ritüksimab, azathiopürin, veya mikofenolat mofetil tedavileri verilebilir. İdame tedavi en az 12 -24 ay devam etmelidir. İdame tedavide nüks oranı mikofenolat mofetilde, azathiopürine kıyasla daha yüksektir [102]. Bu nedenle idame tedavide iki ajan arasından azathiopürin tercih edilir. Mikofenolat mofetil, ritüksimab veya azathiopürinin tolere edilemediği veya kontra-endike olduğu durumlarda kullanılabilir. Ritüksimab ile remisyona giren hastalarda, idamede ritüksimab tedavisi azathiopürine göre daha düşük nüks oranları ile ilişkilidir [103]. Bu nedenle, bu hasta grubunda idame tedavide ritüksimab tercih edilir.

#### **2.4.1. Mikroskopik Polianjit**

Ateş, kilo kaybı, yorgunluk halsizlik gibi sistemik vaskülit belirtileri görülür. GPA gibi küçük damar vaskülit semptom ve bulguları mevcuttur ancak biyopside granülomatöz inflamasyon

görülmez [89]. Üst solunum yolu bulguları görülebilir ancak GPA'ya oranla daha nadirdir. Genellikle hızlı ilerleyen nekrotize pauci-immün glomerülonefrit şeklinde böbrek tutulumu ve nekrotize lökoklastik vaskülit şeklinde cilt tutulumu görülür.

#### **2.4.2. Granülomatöz Polianjit**

Alt ve üst solunum yolu, cilt, böbrek ve periferik sinir sistemini tutan küçük damar vaskülitidir. PR3-ANCA pozitifliği, %65-%75 oranındadır [89]. Doku biyopsisinde üst ve alt solunum yollarında nekrotizan granülomatöz inflamasyon ve küçük-orta boy damarları etkileyen nekrotizan vaskülit görülür. Böbrek tutulumu pauci-immün kresentik glomerülonefrit şeklindedir. Relaps oranı, MPO'dan fazladır.

#### **2.4.3. Eozinofilik Granülomatöz Polianjit**

Eozinofilik granülomatöz polianjit (EPGA), kronik rinosinüzit, astım ve periferik kanda eozinofili ile karakterize, multisistemik bir hastalıktır [104]. Hastalığın başlangıç aşamasında vaskülitik tutulum belirgin olmayabilir. En sık başvuru sebepleri astım, nazal ve sinüs semptomları ve periferik nöropatidir [104], [105]. Renal tutulum hafif fokal segmenter nekrotizan glomerülonefrit şeklindedir [106], [107]. Bazı hastalarda hızlı ilerleyen glomerülonefrit görülebilir [108], [109].

#### **2.4.4. ANCA Negatif Pauci-İmmün Glomerülonefritler**

Pauci-immün kresentik glomerülonefritlerin %10-%30'unda ANCA negatifliği mevcuttur [110]. Bu grup hastalarda konstitüsyonel semptomlar ve böbrek dışı organ tutulumu daha az görülmektedir. Proteinüri düzeyi ise daha yüksek, nefrotik sendrom daha sıktır. Glomerüler hasarın şiddeti de ANCA pozitif hastalara göre daha fazla olabilir [111].

### **2.5. Kresentik Glomerülonefritlerde Hasta ve Böbrek Sağkalımı**

Günümüzde uygulanan standart tedaviler ile hızlı ilerleyen kresentik glomerülonefrit prognozunda belirgin iyileşme sağlanmıştır. Ancak halen uzun dönem hasta ve böbrek sağkalımı yeterli değildir. Kresentik glomerülonefritlerde prognoz ve uygulanacak tedavi, etyolojiye, organ tutulumuna, hastalık şiddetine ve immüno-patolojik kategoriye göre değişmektedir.

Anti-GBM hastalığı tüm kresenterik glomerülonefritlerin %10'nu oluşturur [112]. Genellikle hızlı ilerleyen glomerülonefrit kliniği ile başvururlar. Başvuru sırasında en yüksek kresent oranı ve renal yetmezliğin görüldüğü, en agresif kresentik glomerülonefrittir. Hastaların yaklaşık %85'inde tanı anında böbrek biyopsisinde %50'den fazla kresent bulunmaktadır [15]. Beş yıllık sağkalım %80'den fazladır ve hastaların %30'undan azında uzun dönem diyaliz ihtiyacı olur [113].

Tip 2 kresentik glomerülonefrit, tüm kresentik glomerülonefritlerin %15-20'ni oluşturur [112]. Granüler immün birikiminin görüldüğü, farklı hastalıkları içeren heterojen bir grup hastalıktır. Bu grup içerisinde kresentik seyreden post-enfeksiyöz glomerulonefrit, lupus nefriti, IgA nefropatisi ve kriyoglobülinemik nefrit sayılabilir [114]–[117]. IgA nefropatisinde renal sağkalım ve hasta sağkalımı 3 risk faktörüne bağlıdır; İdrarda 1 gram/gün'den fazla proteinüri, hipertansiyon ile glomerüler, vasküler, tübüler veya interstisyel alanda ciddi histolojik tutulum. Bu risk faktörleri olmayan hastalarda 20 yıllık renal sağkalım %96 iken, bu 3 risk faktörü olanlarda %36'dır [39]. Lupus nefritinde ilk 12 ay için tam remisyon oranları %10-%40 arasında değişirken, uzun dönem takiplerde hastaların yaklaşık %30'u SDBH'na ilerler [49].

Tip 3 kresentik glomerülonefrit, kresentik glomerülonefritlerin yaklaşık %60-80'ni oluşturur [112]. ANCA ilişkili vaskülitlerde sıklıkla böbrek tutulumu mevcuttur. Hastalık başlangıcında hastaların yarısından fazlasında renal tutulum vardır [118]. Yeni tedavilere rağmen böbrek tutulumu olan hastaların prognozunda yeterli iyileşme sağlanamamıştır. Renal sağkalım, hastalık prognozu ile yakından ilişkilidir [119], [120]. Böbrek biyopsisi sadece hastalığın aktivitesini yansıtmakla kalmayıp, aynı zamanda prognoz ve tedaviye verilecek yanıtı dair de bilgi verir. Böbrek biyopsisinde skleroz oranının yüksek olması renal prognozu kötü etkiler [121], [122]. Sellüler kresentlerin hasar bırakmaksızın iyileşme şansı mevcutken, fibröz kresentlerin varlığı ise uzun dönem böbrek sağkalımını olumsuz etkiler. Glomerüler lezyonların dışında akut ve kronik tübülo-interstisyel lezyonların olması da renal sağkalımı etkilemektedir. Tübüler atrofi, renal fonksiyonlarda bozulma için en önemli risk faktörlerinden biridir [123]. GPA ve MPO hastalarının %75'den fazlasında hızlı ilerleyen glomerülonefrit gelişirken, EPGA'da ise böbrek tutulumu daha ılımlı bir seyir gösterir [124]. MPA'da genel olarak renal biyopside skleroz ve fibröz oranı daha yüksektir [125].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Bölümünde Aralık 1999 ile Mayıs 2021 arasında takip edilmiş veya edilen, böbrek biyopsisinde %10'dan fazla kresent saptanmış olan 58 hasta dahil edilmiştir. Onsekiz yaşından küçükler ve 1 yıldan az takip süresi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma 07.01.2022 tarihinde Marmara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Etik kurul protokol kodu 09.2022.45) tarafından onaylanmıştır.

Hastaların dosyaları retrospektif olarak taranmıştır. Yapılan taramada aşağıda sıralanan veriler tarandı.

#### 1- Demografik özellikler

- Yaş, cinsiyet, tanı anında yaş, tanı tarihi

#### 2- Sistemik Hastalıklar

- Diyabetes Mellitus, Hipertansiyon, Hiperlipidemi, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Pulmoner Emboli, Osteoporoz

#### 3- Kullanılan immünsüpresif ilaçlar ve bu ilaçların total dozları

- Steroid, siklofosamid, azathiopürin, mikofenolat mofetil, ritüksimab, plazmaferez

#### 4-Hastanın başvuru esnasında bakılan laboratuvar tetkikleri

- Beyaz küre sayısı, hemoglobin, hematokrit, MCV, platelet, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, açlık kan şekeri, albümin, total protein, sedimentasyon, CRP, tam idrar tetkiki, 24 saatlik idrar protein miktarı, HbsAg, Anti-HCV, ANA, MPO-ANCA, PR3-ANCA, p-ANCA, c-ANCA, C3 ve C4 değerleri

#### 5-Renal biyopsi sonuçları

- Kresent sayısı ve oranı, sellüler kresent sayısı ve oranı, fibrösellüler kresent sayısı ve oranı, fibröz kresent sayısı ve oranı, skleroz oranı, interstiyel fibröz ve tübüler atrofi derecesi

#### 6-Takipleri esnasında bakılan laboratuvar teknikleri

- 1.,3.,6. ve 12.ay kreatinin ve eGFR değerleri, 6. ve 12.ay 24 saatlik idrarda protein miktarı

Hastaların böbrek biyopsi sonuçları incelendi. Kresent oranı, kresent yaşı (sellüler, fibrösellüler, fibröz), kresent yaşına göre kresent oranları kaydedildi. Kresent oranı, kresentik glomerül sayısı, sklerotik olmayan toplam glomerül sayısına bölünerek bulundu. İnterstisyel fibrozis varlığı ve tübüler atrofi derecesi (yok, fokal, yaygın) kaydedildi. ANCA pozitif ve negatif olan hastaların böbrek biyopsi sonuçları karşılaştırıldı.

Hastaların başlangıç, 1.yıl ve son eGFR düzeyleri CKD-EPI formülü kullanılarak hesaplandı. Birinci yıl eGFR ile son eGFR arasındaki fark, takipli olduğu yıl sayısına bölünerek yıllık eGFR düşüşü hesaplandı. Başlangıç eGFR ve son eGFR arasında %40 oranında azalma olup olmadığı değerlendirildi. ANCA pozitif ve negatif olan hastalarda yıllık eGFR azalması ve %40'dan fazla azalma gösteren hasta oranları karşılaştırıldı.

Hastaların tam ve kısmi remisyon oranları, remisyona girme süreleri, 6.ay ve 1.yıl remisyon oranları hesaplandı. Tam remisyon, 24 saatlik idrarda proteinüri miktarının 500 mg/günden az olması ve serum kreatinin değerinin normal aralıkta olması kabul edildi. Kısmi remisyon ise, 24 saatlik idrar proteinüri miktarında en az %50 azalma olması ve 3500 mg/gün altına inmesi ile serum kreatinin değerinin normal sınırlarda olması kabul edildi. ANCA pozitif ve negatif hastalarda remisyon oranları karşılaştırıldı.

Takipte kronik diyaliz ihtiyacı olan hastalar, böbrek nakli olanlar ve ölen hastalar kaydedildi.

### **3.1. İstatiksel Analiz**

SPSS 28.0 kullanılarak verilerin analizi yapıldı. Nitel verilerin sıklık ve yüzdesi hesaplandı. Nitel verilerin analizinde Pearson ki-kare testi ve Fisher ki-kare testi kullanıldı. Nicel verilerin normalitesi Kolmogronov Smirov testi ile kontrol edildi. Normal dağılım göstermeyen verilerde Mann Whitney U, normal dağılım gösteren verilerde ise independent samples t-test kullanıldı. Tüm veriler için  $p < 0,05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Kresenterik Glomerülonefrit Hastalarının Demografik, Laboratuvar ve Histopatolojik Bulguları

Çalışmaya 30 (%51,7) kadın, 28 (%48,3) erkek olmak üzere toplam 58 hasta dahil edildi. Ortalama yaş  $51,8 \pm 16,9$  (23-81) yıl olarak bulundu. Tanı yaşı ortalama  $44,1 \pm 17,0$  (13-77) yıl, takip süresi ise 3 (1-22) yıl idi. En sık gözlenen komorbidite hipertansiyon ve diyabetes mellitus olarak saptandı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Onbeş (%25,9) hastada hastaneye başvurusu esnasında hemodiyaliz ihtiyacı mevcuttu. Takiplerde 13 (%22,4) hastada son dönem böbrek yetmezliği gelişmişti. Son dönem böbrek yetmezliği gelişen 8 (%13,8) kişiye böbrek nakli yapılmıştı. Takiplerde 10 (%18,2) hastada eGFR’de en az %40 azalma görüldü. Tüm hasta grubunda mortalite %10,3 saptandı.

**Tablo-2. Kresenterik Glomerülonefrit Hastalarının Demografik Özellikleri**

Demografik Özellikler	N=58
Cinsiyet (K/E)	30/28
Yaş (Yıl)	$51,8 \pm 16,9$
Tanı Yaşı (Yıl)	$44,1 \pm 17,0$
Takip süresi (Yıl)	3 (1-22)
<b>Sistemik Hastalıklar</b>	
Hipertansiyon	36 (%62,1)
Diyabetes Mellitus	14 (%24,1)
Hiperlipidemi	1 (%1,7)
Koroner Arter Hastalığı	3 (%5,2)
Pulmoner Emboli	3 (%5,2)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	3 (%5,2)

Oniki hasta (%20) SLE nefriti, 7 (%12) hasta IgA nefropatisi, 12 (%20) hasta granümatöz polianjit, 9 (%15) hastada ise mikroskopik polianjit tanısı mevcuttu. 6 (%10) hasta P-ANCA pozitif, 1 (%2) hasta C-ANCA pozitif kresenterik glomerülonefrit olarak değerlendirilmiş olup, bu hastalarda sistemik vaskülit bulguları olmayıp, izole böbrek tutulumu görülmüştür ve renal sınırlı pauci-immün glomerülonefrit olarak değerlendirilmiştir. 1 (%2) hasta PSGN

sekonder kresenterik glomerülonefrit, 1(%2) hasta enfeksiyon sekonder kresenterik glomerülonefrit, 9 (%15) hasta ise idiyopatik kresenterik glomerülonefrit olarak değerlendirilmiştir.

Yirmidokuz hasta ANCA pozitif, 29 (%50) hasta ise ANCA negatifti. Onyedide hastada p-ANCA pozitif, 12 hastada ise c-ANCA pozitif saptandı.

Hastaların hastaneye ilk başvuru anındaki laboratuvar değerleri Tablo 3’de gösterilmiştir. Serum kreatinin değeri  $3,21 \pm 2,48$  mg/dL, sedimentasyon hızı  $73,3 \pm 33,3$  mm/saat, CRP değeri 10 (4-191) mg/L, 24 saatlik idrarda protein miktarı  $4115 \pm 3228$  mg olarak hesaplandı.

**Tablo-3. Hastaların İlk Başvuru Anındaki Laboratuvar Değerleri**

	<b>N=58</b>
Glukoz (mg/dl)	$119,10 \pm 34,90$
BUN (mg/dl)	$47,79 \pm 30,40$
Kreatinin (mg/dl)	$3,21 \pm 2,48$
AST (U/L)	$20,60 \pm 11,80$
ALT (U/L)	$17,80 \pm 14,70$
Sodyum (mEq/L)	$136,82 \pm 4,00$
Potasyum (mEq/L)	$4,60 \pm 0,82$
Kalsiyum (mg/dL)	$8,44 \pm 0,69$
Fosfor (mg/dL)	$4,59 \pm 0,82$
Albümin (gr/dL)	$3,19 \pm 0,63$
Total Protein (mg/dl)	$6,35 \pm 0,88$
Beyaz Küre Sayısı ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	$10\ 551 \pm 5262$
Hemoglobin (gr/dL)	$10,04 \pm 2,02$
Hematokrit (%)	$29,70 \pm 5,87$
MCV (fL)	$83,40 \pm 5,56$
Trombosit ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	$299\ 672 \pm 139\ 528$
CRP (mg/L)	10 (4-191)
Sedimentasyon (mm/saat)	$73,30 \pm 33,30$
24 saatlik idrarda protein (mg)	2965 (260-15 000)
İdrar RBC sayısı	28 (2-649)

Hastaların böbrek biyopsisindeki histopatolojik bulguları Tablo 4’te gösterilmiştir. İncelenen biyopsilerde kresent sayısının tüm glomerül sayısına oranı %47 (%11-100) olarak saptandı. En sık görülen kresent tipi sellüler kresent, en az görülen kresent tipi ise fibröz kresent idi. Benzer şekilde sklerotik glomerüllerin tüm glomerül sayısına oranı %12,5 (%0-66) olarak

bulundu. Ondokuz (%32,8) hastada interstisyel fibröz mevcutken, 6 (%10) hastada diffüz fokal atrofi, 37 (%63) hastada ise fokal tübüler atrofi gözlemlendi.

**Tablo-4. Böbrek Biyopsisi Histopatolojik Bulguları**

Kresent oranı (%)	47 (11-100)
Sellüler Kresent oranı (%)	25 (0-88)
Fibroselüler kresent oranı (%)	3,5 (0-94)
Fibröz Kresent oranı (%)	0 (0-70)
Glomerüler Skleroz oranı (%)	12,5 (0-66)

#### 4.2. Tedavi ve Remisyon Oranları

Hastaların tümüne steroid tedavisi uygulanmıştı. Steroid tedavisinin yanısıra 31 hasta (%53,4) siklofosfamid, 22 hasta (%37,9) ritüksimab, 35 hasta (%60,3) azathiopürin, 16 (%27,6) hasta ise mikofenolat mofetil tedavisi kullanmıştı. Ayrıca 22 (%37,9) hastaya plazmaferez tedavisi uygulanmıştı. İndüksiyon tedavisinde 31 hastada siklofosfamid, 11 hastada ritüksimab tedavisi verilmişti. İdame tedavide ise başta azatiopürin olmak üzere, mikofenolat mofetil ve ritüksimab kullanılmıştı. Hastaların kümülatif immüsupresif ilaç dozları Tablo 5’de gösterilmiştir. Takiplerde 27 (%47) hastada tam remisyon, 13 (%22) hastada ise parsiyel remisyon mevcuttu. Zaman aralıklarına göre tam ve parsiyel remisyon oranları Tablo 6’da görülmektedir.

**Tablo-5. Hastaların Kümülatif İmmüsupresif İlaç Dozları**

Tedavi	N (%)	Kümülatif Doz
Steroid (mg)	58 (%100)	10 445 ± 6836
Siklofosfamid (mg)	31 (%53,4)	4443 ± 3369
Azatiopürin (gr)	35 (%60,3)	118 ± 115
Mikofenolat Mofetil (gr)	16 (%27,6)	1741 ± 1837
Ritüksimab (gr)	22 (%37,9)	5,95 ± 3,36

**Tablo-6. Hastaların Tam ve Parsiyel Remisyon Oranları**

	N (%)
Tam Remisyon	27 (%47,4)
Kısmi Remisyon	13 (%22,4)
6.ayda Tam Remisyon	11 (%19,6)
6.ayda Kısmi Remisyon	23 (%39,7)
1.yılda Tam Remisyon	20 (%34,5)
1.yılda Kısmi Remisyon	14 (%24,1)

### 4.3 ANCA durumuna göre Hastaların Değerlendirilmesi

Kresentik glomerulonefrit hastaları ANCA pozitifliğine göre ANCA (+) ve ANCA (-) olacak şekilde 2 gruba ayrılarak incelendi. Her 2 grupta da 29 hasta vardı. ANCA (+) hasta grubunda yaş ortalaması ( $59,00 \pm 14,57$  vs  $44,69 \pm 16,30$  yıl,  $p<0,001$ ) ve tanı anındaki yaş ( $51,59 \pm 14,13$  vs  $36,79 \pm 16,95$  yıl,  $p<0,001$ ), ANCA (-) hastalardan daha yüksekti. Takip süresi açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Her iki grupta da 14 erkek ve 15 kadın hasta vardı. Her iki hasta grubunun demografik verileri Tablo 7’de gösterilmiştir.

**Tablo-7. ANCA (+) ve ANCA (-) Hastaların Demografik Verileri**

	ANCA (+) (n=29)	ANCA (-) (n=29)	p değeri
Yaş (Yıl)	$59,00 \pm 14,57$	$44,69 \pm 16,30$	<b>&lt;0,001</b>
Tanı yaşı (Yıl)	$51,59 \pm 14,13$	$36,79 \pm 16,95$	<b>&lt;0,001</b>
Takip süresi (Yıl)	4 (1-18)	3 (1-22)	0,387
Cinsiyet (n)	Kadın	15	1
	Erkek	14	

ANCA (+) ve ANCA (-) hasta grupları için hastaların başvuru esnasında bakılan laboratuvar değerleri Tablo 8’de belirtilmiştir. BUN ( $50$  ( $14-154$ ) vs  $34$  ( $10-113$ ) mg/dL;  $p=0,042$ ), kreatinin ( $4,1 \pm 2,84$  vs  $2,29 \pm 1,62$  mg/dL;  $p=0,004$ ) ve CRP ( $30$  ( $7-191$ ) vs  $8,2$  ( $0,40-123$ ) mg/L;  $p=0,009$ ), ANCA (+) hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Hemoglobin ( $8,6$  ( $6,2-13,9$ ) vs  $11$  ( $7,4-15$ ) g/dL;  $p<0,001$ ) ve 24 saatlik idrarda protein miktarı ( $1600$  ( $260$

-8300) vs 5110 (1079-15000) mg;  $p < 0,001$ ) ise ANCA (+) hastalarda anlamlı olarak daha düşüktür.

Takip sırasında 1. ay, 6. ay ve 1. yıl kreatinin değerleri ANCA (+) hastalarda daha yüksek saptanmıştır (Tablo 8). Benzer şekilde 1. yıl eGFR değerleri de ANCA (-) hastalar ile karşılaştırıldığında daha düşüktür ( $51.7 \pm 28.3$  vs  $82.51 \pm 41.9$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup>;  $p = 0,002$ ).

Ancak takip sürelerinin sonunda ANCA (+) ve ANCA (-) kresentik glomerulonefrit hastalarında, eGFR değerleri açısından anlamlı bir fark mevcut değildi (49 (7-110) vs 62 (7-133) ml/dk/1.73m<sup>2</sup>;  $p = 0,160$ ).

**Tablo-8. ANCA Durumuna Göre Başvuru ve Takip Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması**

	ANCA (+) (n=29)	ANCA (-) (n=29)	p değeri
Glukoz (mg/dL)	105 (85-184)	114 (62-253)	0,95
BUN (mg/dL)	50 (14-154)	34 (10-113)	<b>0,042</b>
Kreatinin (mg/dL)	4,1 ± 2,84	2,29 ± 1,62	<b>0,004</b>
Başlangıç eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	16 (4-118)	38 (9.9-143)	<b>0,008</b>
AST (U/L)	16 (9-43)	18 (7-62)	0,336
ALT (U/L)	13 (3-76)	14 (4-49)	0,409
Sodyum (mEq/L)	136,8 ± 4,3	136,7 ± 3,7	0,897
Potasyum (mEq/L)	4,60 ± 0,66	4,70 ± 0,95	0,418
Kalsiyum (mg/dL)	8,59 ± 0,632	8,28 ± 0,72	0,089
Albümin (gr/dL)	3,30 ± 0,67	3,06 ± 0,55	0,109
Beyaz Küre Sayısı (x10 <sup>3</sup> /µL)	10300 (5400-27900)	9150 (3000-170000)	0,129
Hemoglobin (gr/dL)	8,6 (6,2-13,9)	11 (7,4-15)	<b>&lt;0,001</b>
CRP (mg/L)	30 (7-191)	8,2 (4-123)	<b>0,009</b>
Sedimentasyon (mm/saat)	82,4 ± 33,0	63,2 ± 30,6	0,05
24 saatlik idrar protein (mg)	1600 (260-8300)	5110 (1079-15000)	<b>&lt;0,01</b>
1. ay kreatinin (mg/dL)	2,48 ± 1,20	1,54 ± 0,82	<b>0,002</b>
3. ay kreatinin (mg/dL)	1,60 (0,82-5,60)	1,18 (0,42-4,33)	0,225
6. ay kreatinin (mg/dL)	1,50 (0,84-3,62)	1,08 (0,54-6,29)	<b>0,034</b>

1.yıl kreatinin (mg/dL)	1,53 (0,80-5,45)	0,95 (0,43-4,99)	<b>0,008</b>
6.ay 24 saatlik idrar proteinüri (mg)	551 (90-5250)	997 (135-5000)	0,325
1.yıl 24 saatlik idrar proteinüri (mg)	456 (68-3960)	647 (25-3500)	0,207
1.yıl eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	51,7 ± 28,3	82,5 ± 41,9	<b>0,002</b>
Son eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	50,1 ± 31,3	67,2 ± 45,2	0,160

Kısaltmalar:BUN:Blood urea nitrogen,eGFR:Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı, AST:Aspartat aminotransferaz, ALT:Alanin aminotransferaz,CRP:C Reaktif Protein

ANCA (+) ve ANCA (-) hastalar, böbrek biyopsisindeki histopatolojik bulgular açısından da karşılaştırıldı. Ancak iki hasta grubu arasında kresent yüzdesi, sellüler ve fibrosellüler kresent oranı, skleroz oranı, interstisyel fibroz ve tubuler atrofi açısından anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 9).

**Tablo-9. ANCA Durumuna Göre Histopatolojik Bulgular**

	ANCA (+) (n=29)	ANCA (-) (n=29)	p değeri
Kresent oranı (%)	50 (11-100)	42 (17-100)	0,815
Sellüler kresent oranı (%)	20 (0-84)	28 (0-88)	0,204
Fibrosellüler kresent oranı (%)	11 (0-62)	0 (0-94)	0,276
Skleroz oranı (%)	14 (0-66)	9 (0-45)	0,123
İnterstisyel Fibröz (n/%)			
Yok	20 (%68)	19 (%65)	0,780
Var	9 (%32)	10 (%35)	
Tübüler Atrofi (n/%)			
Yok	8 (%27)	7 (%24)	0,849
Fokal	19 (%66)	18 (%62)	
Diffüz	2 (%7)	4 (%14)	

ANCA (+) hastalarda sayısal olarak kümülatif steroid, siklofosamid ve azatiopürin dozları daha yüksek, mikofenolat mofetil dozu daha düşük bulunmakla birlikte, bu farkların hiçbiri istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (Tablo 10). Her iki hasta grubundaki remisyon oranları karşılaştırıldı. ANCA (+) grupta 13 (%44) hastada tam remisyon, 6 (%20) hastada kısmi

remisyon; ANCA (-) grupta ise 14 (%48) hastada tam remisyon, 7 (%24) hastada ise kısmi remisyon saptandı. Her iki grupta da tam ve kısmi remisyon oranları açısından anlamlı bir fark yoktu (Tablo 11). Benzer şekilde eGFR'de %40 ve üzerinde azalma, son dönem böbrek hastalığı gelişimi ve mortalite oranları da benzer bulundu (Tablo 11).

**Tablo-10: ANCA Durumuna Göre Total İmmünesüpresif Dozları**

	ANCA Pozitif (n=29)	ANCA Negatif (n=29)	p değeri
Steroid Total doz (mg)	10092 (1680-23820)	8056 (2126-32992)	0,699
Siklofosfamid Total Doz (mg)	4250 (500-10500)	2875 (1250-13500)	0,710
Azatiopürin Total Doz (gr)	100,5 (0,7-479)	84,85 (1,40-286,05)	0,489
Mikofenolat Mofetil Total Doz (gr)	435 (16-1605)	960 (210-5655)	0,150
Ritüksimab Total Doz (gr)	6,5 (1-11)	6,5 (6-8)	0,873

**Tablo-11: ANCA durumuna göre Remisyon Oranları**

	ANCA Pozitif (n=29)	ANCA Negatif (n=29)	p değeri
Tam Remisyon (%)	%44	%48	0,945
Kısmi Remisyon (%)	%20	%24	0,923
6.ay da Tam Remisyon (%)	%24	%13	0,322
6.ay da Kısmi Remisyon (%)	%27	%51	0,365
1.yıl da Tam Remisyon (%)	%31	%37	0,785
1.yıl da Kısmi Remisyon (%)	%24	%24	1
eGFR de %40 azalma (%)	%13	%20	0,543
Kısmi remisyona girme süresi (ay)	4,08±2,99	4,05±3,55	0,739
Tam remisyona girme süresi(ay)	13,61±19,1	11,64±7,37	0,420
Yıllık eGFR düşüşü (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	1,52±3,2	2,010±3,73	0,841
Son Dönem Böbrek Hastalığı (%)	%20	%24	0,753
Mortalite (n)	%13	%7	0,670

Kısaltmalar:ANCA:Anti nötrofilik sitoplazmik antikor, eGFR:Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

#### 4.4. Son Dönem Böbrek Hastalığı Gelişen ve Gelişmeyen Grupların Karşılaştırılması

Tüm kresentik glomerulonefrit hastaları SDBH gelişen ve gelişmeyen hastalar olarak iki gruba ayrılarak incelendi. Takip süresi boyunca toplam 13 (%22) hastada SDBH gelişti. Son dönem böbrek hastalığı gelişen hastalarda başvuru sırasındaki BUN ( $70,31 \pm 34,65$  vs  $41,29 \pm 26,07$  mg/dL;  $p=0,003$ ) ve WBC ( $12\ 541 \pm 4746$  vs  $10\ 020 \pm 5314 \times 10^3/\mu\text{L}$ ;  $p=0,043$ ) daha yüksek, eGFR ( $22$  (8-42) vs  $38$  (4-143) ml/min/1.73m<sup>2</sup>;  $p=0,041$ ) ve sedimentasyon hızı ( $40,67 \pm 25,51$  vs  $81,08 \pm 30,33$  mm/saat;  $p=0,002$ ) daha düşüktü. Takiplerde 1.ay ve 1.yıl kreatinin değerleri SDBH gelişen grupta anlamlı olarak yüksek iken, beklendiği üzere eGFR değerleri ise anlamlı olarak daha düşüktü (Tablo 12). Her iki grupta da ANCA pozitifliği açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,978$ ).

**Tablo-12. SDBH Gelişen ve Gelişmeyen Hastalarda Başlangıç ve Takip Laboratuvar Bulguları**

	SDBH (-) (n=45)	SDBH (+) (n=13)	p değeri
Glukoz (mg/dL)	$116,69 \pm 36,10$	$129,88 \pm 29,12$	0,142
BUN (mg/dL)	$41,29 \pm 26,07$	$70,31 \pm 34,65$	<b>0,003</b>
Kreatinin (mg/dL)	$3,01 \pm 2,59$	$3,91 \pm 1,95$	0,058
Başlangıç eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	38 (4-143)	22 (8-42)	<b>0,041</b>
Albümin (gr/dL)	$3,16 \pm 0,63$	$3,31 \pm 0,64$	0,480
Beyaz Küre Sayısı ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	$10\ 020 \pm 5314$	$12\ 541 \pm 4746$	<b>0,043</b>
Hemoglobin (gr/dL)	$10,09 \pm 2,00$	$9,90 \pm 2,16$	0,903
Sedimentasyon (mm/h)	$81,08 \pm 30,33$	$40,67 \pm 25,51$	<b>0,002</b>
CRP (mg/L)	$53,15 \pm 64,15$	$19,83 \pm 37,09$	0,170
24 saat idrar proteinüri (mg)	2744 (260-15000)	5141 (1079-8336)	0,472
1.ay Kreatinin (mg/dL)	$1,79 \pm 1,10$	$2,87 \pm 1,00$	<b>0,004</b>
1.yıl kreatinin (mg/dL)	$1,28 \pm 0,81$	$3,55 \pm 1,24$	<b>&lt;0,001</b>
1.yıl eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	$76,56 \pm 35,17$	$22,64 \pm 13,69$	<b>&lt;0,001</b>
ANCA pozitiflik oranı (%)	51	46	0,978

Kısaltmalar:SDBY:Son Dönem Böbrek Hastalığı, eGFR:Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı. ANCA:Anti nötrofilik sitoplazmik antikor

SDBH gelişen ve gelişmeyen hastaların böbrek biyopsilerinin histopatolojik bulguları karşılaştırıldı. SDBH gelişen grupta, kresentik glomerül oranı (%78 (%37-100) vs %40 (%11-100);  $p<0,001$ ) ile fibrosellüler kresent oranı (%20 (%0-62) vs %0 (%0-94);  $p=0,036$ ) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Diğer histopatolojik parametreler açısından iki grup arasında anlamlı bir fark yoktur.

İki grup arasında kümülatif immüsupresif ilaç dozları karşılaştırıldığında, SDBH gelişen hastalarda siklofosamid dozu (1875 (1250-7500) vs 4500 (500-13500) mg;  $p=0,031$ ) anlamlı olarak düşüktü. Diğer ilaçlar her iki grupta da benzerdi (Tablo 14).

**Tablo-13. SDBH Gelişen ve Gelişmeyen Hastalarda Histopatolojik Bulgular**

	SDBY (-) (n=45)	SDBY (+) (n=13)	p değeri
Kresent oranı (%)	40 (11-100)	78 (37-100)	<b>&lt;0,001</b>
Sellüler kresent oranı (%)	23 (0-84)	44 (0-88)	0,341
Fibrösellüler kresent oranı (%)	0 (0-94)	20 (0-62)	<b>0,036</b>
Fibröz Kresent oranı (%)	0 (0-46)	0 (0-70)	0,283
Skleroz oranı (%)	12 (0-66)	36 (0-56)	0,083
İnterstisyel Fibröz (n/%)			
Yok	32 (%71)	7 (%53)	0,243
Var	13 (%29)	6 (%46)	
Tübüler Atrofi (n/%)			
Yok	13 (%29)	2 (%15)	0,642
Fokal	28 (%62)	9 (%70)	
Diffüz	4 (%8)	2 (%15)	

**Tablo-14. SDBH Gelişen ve Gelişmeyen Hastalarda Kümülatif İmmünespresif Dozları**

	SDBH (-) (n=45)	SDBH (+) (n=13)	p değeri
Steroid (mg)	8520 (1680-32 992)	8576 (2126-23 820)	0,734
Siklofosfamid (mg)	4500 (500-13 500)	1875 (1250-7500)	<b>0,031</b>
Azatiopürin (gr)	101,25 (0,7-479)	67,50 (1,4-170)	0,728
Ritüksimab (gr)	6,5 (1-11)	5,25 (1-9)	0,705

#### 4.6. Remisyona Giren ve Girmeyen Hasta Gruplarının Karşılaştırılması

Kresentik glomerulonefrit hastaları remisyona giren ve girmeyen hastalar olarak 2 ayrı gruba ayrılarak incelendi. Hasta sayısı az olduğu için, tam ve parsiyel remisyon tek bir başlık altında remisyon grubu olarak değerlendirildi. Remisyona giren hastalarda başvuru esnasında bakılan BUN ( $40,65 \pm 26,77$  vs  $66,29 \pm 31,79$  mg/dL,  $p=0,002$ ) ve kreatinin ( $3,09 \pm 2,83$  vs  $3,62 \pm 1,34$  mg/dL;  $p=0,038$ ) değerleri daha düşük, eGFR ( $40$  (4-143) vs  $19$  (8-42) ml/min/1.73m<sup>2</sup>;  $p=0,030$ ) ise daha yüksekti. Benzer şekilde takip sırasında da 1.ay ve 1.yıl kreatinin değerleri daha düşük, 1. yıl eGFR değerleri daha yüksekti (Tablo 15).

Remisyona giren ve girmeyen hastaların laboratuvar verileri Tablo 15'te gösterilmiştir.

Böbrek biyopsisindeki histopatolojik bulgular incelendiğinde, remisyona giren hastalarda kresent oranı (%38 (%11-100) vs %71 (%33-100);  $p<0,001$ ), fibrosellüler kresent oranı (%0 (%0-75) vs %17 (%0-94);  $p=0,019$ ) ve skleroz oranı (%9 (%0-66) vs %23 (%0-56);  $p=0,041$ ) daha düşüktü (Tablo 16).

Her iki grup kümülatif ilaç dozları açısından karşılaştırıldı. Remisyona giren hasta grubunda sayısal olarak tüm immünespresif ilaçların kümülatif dozları daha yüksek olmakla birlikte, hiçbiri istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (Tablo-17)

**Tablo-15. Remisyona Giren ve Girmeyen Hastaların Laboratuvar Bulguları**

	Remisyon (-) (n=18)	Remisyon (+) (n=40)	p değeri
Glukoz (mg/dL)	113,73 ± 30,17	121,00 ± 36,74	0,666
BUN (mg/dL)	66,29 ± 31,79	40,65 ± 26,77	<b>0,002</b>
Kreatinin (mg/dL)	3,62 ± 1,34	3,09 ± 2,83	<b>0,038</b>
Başlangıç eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	19 (8-42)	40 (4-143)	<b>0,030</b>
Albümin (gr/dL)	3,30 ± 0,58	3,13 ± 0,63	0,238
Beyaz Küre Sayısı (x10 <sup>3</sup> /µL)	10 488 ± 2927	10 585 ± 6099	0,354
Hemoglobin (gr/dL)	10,07 ± 1,76	9,94 ± 2,07	0,727
CRP (mg/L)	10 (7-178)	11,5 (4-191)	0,847
Sedimentasyon (mm/saat)	60 (3-115)	84 (25-137)	0,064
24 saatlik idrarda protein (mg)	2800 (455-8972)	3458 (742-15000)	0,329
1.ay Kreatinin	2,79 ± 0,86	1,73 ± 1,14	<b>&lt;0,001</b>
1.yıl Kreatinin	3,36 ± 1,45	1,18 ± 0,55	<b>&lt;0,001</b>
1.yıl eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	27,49 ± 20,55	78,58 ± 34,75	<b>&lt;0,001</b>

**Tablo-16: Remisyona Giren ve Girmeyen Hastaların Histopatolojik Bulguları**

	Remisyon (-) (n=18)	Remisyon (+) (n=40)	p değeri
Kresent oranı (%)	71 (33-100)	38 (11-100)	<b>&lt;0,001</b>
Selüler kresent oranı (%)	23 (0-88)	26 (0-73)	0,944
Fibröselüler kresent oranı (%)	17 (0-94)	0 (0-75)	<b>0,019</b>
Glomerüler Skleroz oranı (%)	23 (0-56)	9 (0-66)	<b>0,041</b>

**Tablo-17. Remisyona Giren ve Girmeyen Hastaların Kümülatif İmmünesüpresif Dozları**

	Remisyon (-) (n=18)	Remisyon (+) (n=40)	P değeri
Steroid (mg)	7754 (1680-23 820)	9208 (2080-32 992)	0,374
Siklofosamid (mg)	2250 (1250-7500)	4500 (500-13 500)	0,084
Azatiopürin (gr)	67,5 (1,4-205)	92,75 (0,7-479)	0,272
Ritüksimab (gr)	2 (1-8,5)	7 (1-11)	0,178

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda ANCA pozitif ve negatif kresentik glomerülonefrit hastalarının demografik özellikleri, laboratuvar bulguları, histopatolojik bulguları, tedavileri ile hastalık ve böbrek progresyonlarını inceleyerek karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda kresentik glomerulonefrit hastalarının ortalama yaşı  $51,8 \pm 16,9$  yılıdır. Ülkemizde daha önce 2 farklı merkezde yapılan çalışmalarda ortalama yaş  $34,4 \pm 15,7$  ve  $34,4 \pm 15,7$  yıl olarak saptanmıştır [126], [127]. Bizim çalışmamızda iki diğer çalışmaya göre yaş ortalamasının yüksek olması, ANCA ilişkili glomerülonefrit hasta oranının daha yüksek olması ile ilişkili olabilir. ANCA pozitif hastaların yaş ortalaması, ANCA negatif grup ile karşılaştırıldığında daha yüksekti. Bu durum ANCA ilişkili glomerülonefritlerin sıklıkla 60 yaş ve üzeri hastalarda görülmesi ile açıklanabilir olup, literatür ile uyumludur [88]. Ortalama tanı yaşı ise  $44,1 \pm 17,0$  yıl olarak saptandı. Chen ve arkadaşlarının 528 kresentik glomerülonefritli hastada yaptığı çalışmada ortalama tanı yaşı  $37,6 \pm 16,4$  olarak bulunmuştur [128].

Çalışmamızda ANCA pozitif hastalarda başvuru esnasında bakılan kreatinin değeri, ANCA negatif gruba göre daha yüksek saptanmıştır ( $4,1 \pm 2,84$  vs  $2,29 \pm 1,62$  yıl,  $p=0,004$ ). Bu bulgu ile uyumlu olarak başvuru anındaki eGFR değeri de anlamlı olarak daha düşüktü ( $16$  ( $4-118$ ) vs  $38$  ( $10-143$ ) ml/min/1.73m<sup>2</sup>  $p=0,008$ ). Ülkemizden bildirilen ve 49 kresenterik glomerülonefrit hastası içeren bir çalışmada, ANCA ilişkili glomerülonefritlerde kreatinin değeri  $2,6$  mg/dL, 41 hasta içeren başka bir çalışmada ise  $5,9 \pm 4,4$  mg/dL olarak raporlanmıştır [129], [130]. Her iki çalışmada da bizim çalışmamız ile uyumlu olarak ANCA ilişkili glomerülonefritlerin kreatinin değeri, immün kompleks ilişkili glomerülonefritlerden daha yüksek bulunmuştur.

ANCA ilişkili glomerülonefritlerde normositik anemi, lökositoz ve trombositoz görülebilir [91]. Bizim çalışmamızda da ANCA pozitif hastaların hemoglobin değeri, ANCA negatif hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü ( $8,6$  ( $6,2-13,9$ ) vs  $11$  ( $7,4-15,0$ )  $p=0,001$ ).

Sasatomi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada anemi, kresentik glomerulonefrit hastalarında prognostik bir faktör olarak saptanmıştır [131]. Benzer şekilde sedimentasyon hızı ve CRP de ANCA vaskülitlerde yoğun inflamatuvar süreç nedeni ile yüksek saptanabilir. Yüzellisekiz granümatöz polianjit hastasını içeren bir çalışmada, ortalama sedimentasyon hızı  $71$  mm/saat olarak saptanmış ve hastalık aktivitesini gösterdiği belirtilmiştir [91]. Bizim çalışmamızda sedimentasyon hızı, ANCA pozitif grupta ortalama  $82$  mm/saat olarak

saptanmıştır ve ANCA negatif gruptan daha yüksektir. Öztürk ve ark. yaptığı bir çalışmada da ANCA ilişkili glomerülo nefritlerde sedimentasyon hızı 84 mm/saat saptanmış olup, bizim çalışmamızdaki değer ile benzerdir [129]. Çalışmamızda CRP değeri de ANCA pozitif grupta daha yüksektir.

Çalışmamızda 24 saatlik idrarda protein miktarı ANCA negatif grupta daha yüksek bulunmuştur. Chen ve arkadaşlarının yaptığı, 528 kresenterik glomerülo nefrit içeren çalışmada da immüno kompleks kresenterik glomerülo nefritlerde, ANCA ilişkili glomerülo nefritlere göre proteinüri miktarının daha fazla olduğu görülmüştür (4,0 g/gün vs 1,8 g/gün;  $p < 0,001$ ) [128]. Çalışmamızda ANCA negatif hasta grubunda önemli sayıda SLE nefriti ve IgA nefropatili hastalar mevcut olup, ağırlıklı olarak bu hastalarda başvuru anında nefrotik düzeyde proteinüri mevcuttu. ANCA pozitif hastalarda ise sıklıkla sub-nefrotik düzeyde proteinüri vardı.

ANCA pozitif glomerülo nefritlerin başlangıç kreatinin değerlerinin yanı sıra takip esnasında bakılan 1.yıl kreatinin değerleri de ANCA negatif gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ve beklendiği üzere eGFR de daha düşüktür. Ancak takip süreleri sonunda hesaplanan eGFR seviyeleri, her ne kadar ANCA pozitif grupta  $49 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , ANCA negatif grupta ise  $62 \text{ ml/min/1.73m}^2$  bulunsa da, benzerlik göstermektedir. Chen ve ark., 532 glomerülo nefrit hastasını 10 yıl süreyle takip ettiklerinde, pauci-immün glomerulonefrit ve immüno kompleks glomerulonefrit hastalarının son eGFR değerleri arasında anlamlı bir fark saptadılar; sırasıyla  $32,9 \pm 2,7 \text{ ml/min/1.73m}^2$  ve  $44,0 \pm 2,4 \text{ ml/min/1.73m}^2$  [128]. Bizim çalışmamızda her ne kadar sayısal bir farklılık tespit edilse de bunun istatistik anlamlılığa ulaşmaması hasta sayısının az olması ve takip süresinin daha kısa olması ile açıklanabilir.

ANCA pozitif hastaların böbrek biyopsilerindeki kresent oranı %50 (11-100) iken, ANCA negatif hastalarda bu oran %42 (17-100) olarak bulundu ve iki grup arasında benzerdi. Benzer şekilde sellüler kresent, fibrösellüler kresent ve fibröz kresent oranları açısından da iki grup arasında fark yoktu. Jennette ve ark.nın 632 kresenterik glomerülo nefrit hastasını içeren çalışmalarında, 181 ANCA ilişkili glomerulonefrit vakasında glomerüler kresent oranı %47 olarak bulunmuştur ve bizim ANCA pozitif hasta grubumuzun kresent oranı ile benzerdir [15]. Chen ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise pauci-immün glomerülo nefrit tanılı hastalarda kresent oranı %73,2 iken, immüno kompleks ilişkili glomerülo nefritlerde bu oran %63,1 saptanmıştır [128]. Çalışmamızda glomerüler skleroz, interstisyel fibröz ve tübüler atrofi oranları da ANCA negatif ve pozitif grupta benzerdir.

ANCA pozitif grupta tam remiyon oranı %44, kısmi remiyon oranı %20 olarak saptanırken, ANCA negatif grupta tam remiyon oranı %48, kısmi remiyon oranı %24 olarak saptandı. İki grup arasında remiyon verileri arasında bir fark saptanmadı. Çalışmamızda ANCA pozitifliğinin hastaların remiyon durumu üzerinde etkisi olmadığı görüldü. Çalışmamızda ayrıca ANCA pozitifliğinin renal prognoz üzerindeki etkisini inceledik. Her ne kadar ANCA pozitif hastalarda başlangıç ve 1. yıl kreatinin değerleri anlamlı olarak daha yüksek olsa da takiplerde son dönem böbrek yetmezliği gelişimi ve/veya eGFR'de en az %40 azalma sonlanım noktalarında iki grup arasında fark saptanmadı. Aynı zamanda SDBH gelişen ve gelişmeyen hastalarda da ANCA pozitifliği açısından bir fark mevcut değildi. Hastaların başlangıç böbrek fonksiyonları arasında fark olmasına rağmen, uygulanan tedavilerin etkili olması nedeni ile eGFR'nin düzeldiği ve SDBH gelişiminin yavaşlatıldığı düşünüldü. Bu veri de literatürde diyaliz ihtiyacı ile başvuran ANCA pozitif hastalarda immünsüpresif tedavilerin etkili olduğunu gösteren çalışmalar ile uyumludur. Bunun yanı sıra hastalar daha uzun süre takip edildiğinde eGFR'de azalma ile SDBH gelişiminde artış olacağı da göz önünde bulundurulmalıdır. Böbrek sonlanım noktalarını değerlendirirken aynı zamanda iki grup için kümülatif immünsüresif ilaç dozları da hesaplandı. Ancak ANCA pozitif ve negatif gruplar arasında ilaç dozları açısından bir fark saptanmadı.

Kresentik glomerulonefrit hastalarını aynı zamanda SDBH gelişen ve gelişmeyen hastalar olarak iki gruba ayırarak inceledik. Bu hasta grubunda başvuru anındaki renal yetmezlik derecesinin böbrek yetmezliği gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda da bu literatür bilgisine uyumlu şekilde, SDBH gelişen grupta başvuru esnasında kreatinin değerlerinin daha yüksek, eGFR değerleri de daha düşük bulundu. SDBH gelişen grupta başlangıçta eGFR 22 (8-42) ml/min/1.73m<sup>2</sup> iken, SDBH gelişmeyen grupta 38 (4-143) ml/min/1.73m<sup>2</sup> olarak saptandı. Öztürk ve ark. çalışmasında da SDBH gelişen ve gelişmeyen grup arasında başlangıç eGFR'lerinde anlamlı fark saptanmıştır (10,3 ± 14,4 vs 36,0 ± 20,1 ml/min/1.73m<sup>2</sup>; p<0,001) [129]. Verilerimizi destekler nitelikte başka bir çalışmada da küçük damar vaskülitlerinde başvuru anındaki kreatinin değerinin renal prognoz açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [132]. Çalışmamızda SDBH gelişen grupta 1.ay ve 1.yıl takiplerinde de kreatinin değeri daha yüksek seyretmiştir. SDBH gelişen grupta başvuru sırasındaki sedimentasyon değeri 81,08 ± 30,33 mm/saat iken, SDBH gelişmeyen grupta 40,67 ± 25,51 olarak bulunmuştur (p=0,002). Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sedimentasyon değeri SDBH gelişen grupta 89,0 ± 29,5, SDBH gelişmeyen grupta 66,0 ± 32,0 olarak saptanmıştır; bizim çalışmamıza kıyasla SDBH

gelişmeyen grupta sedimentasyon değeri daha yüksek çıkmıştır [129]. Çalışmamızda beyaz küre sayısı da SDBH grubunda anlamlı olarak daha yüksektir. Bu iki parametrenin yüksek olması inflamatuvar süreçlerin SDBH grubunda daha yoğun olması ile açıklanabilir. Aynı zamanda böbrek biyopsi bulguları da renal progresyon açısından yol göstericidir. Renal biyopside %80'den fazla kresent olması durumunda böbrek yetmezliği gelişme ihtimali yüksektir [2]. SDBH gelişen grupta kresent oranı %78 (%37-100), SDBH gelişmeyen grupta ise %40 (%11-100) olarak saptanmış olup, literatür bilgisi ile uyumlu olarak SDBH gelişen grupta daha yüksektir. Benzer şekilde fibrosellüler kresent oranı da SDBH gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksektir. ANCA ilişkili vaskülitlerde 100 renal biyopsiyi kapsayan bir çalışmada glomerüllerin %50'sinden daha fazlasında normal glomerül olan grupta böbrek sağkalımı %93 iken, glomerüllerin %50'sinden fazlasında sklerotik glomerül olanlarda böbrek sağkalımı %50, glomerüllerin %50'sinden fazlasında selüler kresent olanlarda renal sağkalım %76 olarak hesaplanmıştır [133]. Qudah ve Chen'in çalışmasında da glomerüler skleroz SDBH gelişimi açısından risk faktörü olarak saptanmış [128], [134]. Çalışmamızda oransal olarak glomerüler skleroz SDBH gelişen grupta daha yüksek bulunmuş olsa da iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Glomerüler lezyonların dışında akut ve kronik tübülointerstisyel lezyonlar da renal sağkalımı etkilemektedir. Tübüler atrofi ise renal fonksiyonlarda bozulma için önemli bir risk faktörüdür [123]. Ancak bizim çalışmamızda SDBH gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında interstisyel fibröz ve tübüler atrofi açısından bir fark saptanmadı. Bu farklılık hasta sayımızın az olması ve takip süremizin kısa olması ile açıklanabilir.

İmmünsüpresif ilaçlar kresentik glomerulonefritde kullanılan ve hasta ile böbrek sağkalımını arttırdığı gösterilen en önemli ilaç grubudur. Yetersiz tedavi SDBH gelişimini hızlandırır ve artırır. Bu nedenle SDBH gelişen ve gelişmeyen hastalarda kullanılan ilaç dozlarını da inceledik. İki grup arasında sadece siklofosfamid kümülatif dozu açısından anlamlı bir fark olup, SDBH gelişen grupta daha düşük saptandı. Diğer ilaçların kümülatif dozlarında anlamlı bir farklılık yoktu. Siklofosfamid renal fonksiyonlara göre doz ayarlaması yapılan bir ilaçtır. Dolayısıyla SDBH gelişen grupta siklofosfamid dozunun daha düşük saptanması, bu hastalarda başlangıç eGFR değerinin daha düşük olması nedeni ile azaltılmış doz siklofosfamid uygulaması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda ayrıca remisyona girmeyi etkileyen faktörleri araştırmayı hedefledik. Remisyona giren ve girmeyen hastaların başvuru laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında, remisyona giren grupta kreatinin değerinin daha düşük olduğu saptandı ( $3,09 \pm 2,83$  vs  $3,62 \pm$

1,34; p=0,034). Bu durumla uyumlu olarak eGFR de remisyona giren hastalarda daha yüksekti. Kresenterik glomerülonefritler için başvuru anındaki kreatinin değerinin renal prognoz için en önemli göstergelerden biri olduğu bilinmektedir ve bizim verilerimiz de literatür ile uyumludur [112]. Benzer şekilde 1.ay ve 1.yıl takiplerinde de kreatinin değeri remisyona giren hastalarda daha düşüktü. Remisyona girmeyen 18 hastanın kresent oranı, remisyona giren gruptan anlamlı olarak yüksek saptandı (%71 (%33-100) vs %38 (%11-100); p<0,001). Fibrösellüler kresent, fibröz kresent ve glomerüler skleroz oranı da remisyona girmeyen grupta anlamlı olarak daha yüksekti. Ancak interstisyel fibröz ve tübüler atrofi açısından iki grup arasında fark saptanmadı. Sasatomi ve arkadaşlarının yaptığı 109 hastalık çalışmada glomerüler skleroz ve glomerülerlerde yüksek kresent yüzdesi ve tübülointerstisyel hasarın renal prognozu etkilediği ortaya koyulmuştur [131]. Bizim çalışmamızda interstisyel fibroz ve tubuler atrofi açısından fark bulunmaması, ön planda hasta sayısının az olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

### **5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları**

Kresenterik glomerülonefritler, diğer böbrek hastalıklarına göre daha nadir görülen hastalıklardır. Dolayısıyla çalışmamız da tek merkezli olduğundan, hasta sayısı azdır. Aynı zamanda takip sürelerimiz de literatürdeki bazı çalışmalara göre daha kısadır. Böbrek biyopsisi sadece başvuru anında bir kez yapılmış olup, bu nedenle takiplerde böbrek histopatolojisindeki değişimleri gözlememiz mümkün olmamıştır. Ayrıca böbrek biyopsileri farklı patolojiler tarafından incelenmiştir.

### **5.2. Sonuç**

Böbrek biyopsisinde kresenterik glomerülonefrit tespit edilen hastalarda, alta yatan etiyojiden bağımsız olarak ANCA pozitifliği remiyon, son dönem böbrek yetmezliği ve mortaliteyi etkilememektedir. Her ne kadar ANCA pozitif hastaların başlangıç böbrek fonksiyonları daha kötü olsa da uygun tedavi ile bu hasta grubunda da olumlu sonuçlar alınmakta olup, sonlanım noktaları ANCA negatif kresentik glomerulonefritler ile benzerlik göstermektedir. Tüm kresentik glomerulonefrit hasta grubu için başvuru anındaki böbrek fonksiyonları ve böbrek biyopsisindeki kresent oranı renal sağkalım açısından prognostik faktörlerdir.

## KAYNAKÇA

- [1] G. H. B. Greenhall and A. D. Salama, "What is new in the management of rapidly progressive glomerulonephritis?," *Clinical Kidney Journal*, vol. 8, no. 2, pp. 143–150, Apr. 2015, doi: 10.1093/ckj/sfv008.
- [2] D. S. Baldwin, J. Neugarten, H. D. Feiner, M. Gluck, and B. Spinowitz, "The existence of a protracted course in crescentic glomerulonephritis," *Kidney International*, vol. 31, no. 3, pp. 790–794, 1987, doi: 10.1038/ki.1987.67.
- [3] W. G. Couser, "Rapidly Progressive Glomerulonephritis: Classification, Pathogenetic Mechanisms, and Therapy," *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 11, no. 6, pp. 449–464, Jun. 1988, doi: 10.1016/S0272-6386(88)80079-9.
- [4] S. M. Bonsib, "Glomerular basement membrane necrosis and crescent organization," *Kidney International*, vol. 33, no. 5, pp. 966–974, 1988, doi: 10.1038/ki.1988.95.
- [5] R. C. Atkins, D. J. Nikolic-Paterson, Q. Song, H. v Lan, R. Atkins, and J. Nikolic-Paterson, "Modulators of Crescentic Glomerulonephritis1 PATHOGENESIS OF CRESCENT FORMATION," 1996.
- [6] Y. Han, F. Y. Ma, G. H. Tesch, C. L. Manthey, and D. J. Nikolic-Paterson, "Role of macrophages in the fibrotic phase of rat crescentic glomerulonephritis," *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, vol. 304, no. 8, pp. 1043–1053, 2013, doi: 10.1152/ajprenal.00389.2012.
- [7] S. P. McAdoo and C. D. Pusey, "Anti-glomerular basement membrane disease," *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 12, no. 7, pp. 1162–1172, Jul. 2017, doi: 10.2215/CJN.01380217.
- [8] A. S. Bomback *et al.*, "C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy," *Kidney International*, vol. 93, no. 4, pp. 977–985, Apr. 2018, doi: 10.1016/j.kint.2017.10.022.
- [9] J. L. Rosenstock and G. S. Markowitz, "Fibrillary Glomerulonephritis: An Update," *Kidney International Reports*, vol. 4, no. 7, pp. 917–922, Jul. 2019, doi: 10.1016/j.ekir.2019.04.013.
- [10] X. Puéchal, "Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides," *Joint Bone Spine*, vol. 74, no. 5, pp. 427–435, Oct. 2007, doi: 10.1016/j.jbspin.2007.02.001.
- [11] T. G. Woodworth, J. G. Abuelo, H. A. Austin, and A. Esparza, "Severe glomerulonephritis with late emergence of classic Wegener's granulomatosis. Report of 4 cases and review of the literature.," *Medicine*, vol. 66, no. 3, pp. 181–91, May 1987, doi: 10.1097/00005792-198705000-00002.
- [12] S. P. McAdoo *et al.*, "Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients.," *Kidney Int*, vol. 92, no. 3, pp. 693–702, 2017, doi: 10.1016/j.kint.2017.03.014.
- [13] S. H. Nasr *et al.*, "Necrotizing and crescentic lupus nephritis with antineutrophil cytoplasmic antibody seropositivity," *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 3, no. 3, pp. 682–690, May 2008, doi: 10.2215/CJN.04391007.

- [14] M. Canney *et al.*, "Article Spatial and Temporal Clustering of Anti-Glomerular Basement Membrane Disease," *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 11, pp. 1392–1399, 2016, doi: 10.2215/CJN.13591215.
- [15] J. C. Jennette, "Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis," *Kidney Int*, vol. 63, no. 3, pp. 1164–77, Mar. 2003, doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00843.x.
- [16] W. Tang *et al.*, "Anti-glomerular basement membrane antibody disease is an uncommon cause of end-stage renal disease," *Kidney International*, vol. 83, no. 3, pp. 503–510, 2013, doi: 10.1038/ki.2012.375.
- [17] R. Kalluri *et al.*, "Identification of the  $\alpha 3$  Chain of Type IV Collagen as the Common Autoantigen in Antibasement Membrane Disease and Goodpasture Syndrome1," 1995.
- [18] N. Tumer *et al.*, "Molecular Cloning of the Human Goodpasture Antigen Demonstrates It To Be the  $\alpha 3$  Chain of Type IV Collagen."
- [19] S. J. Cashman, C. D. Pusey, and D. J. Evans, "Extraglomerular distribution of immunoreactive Goodpasture antigen.," *J Pathol*, vol. 155, no. 1, pp. 61–70, May 1988, doi: 10.1002/path.1711550110.
- [20] A. Srivastava, G. K. Rao, P. E. Segal, M. Shah, and D. Geetha, "Characteristics and outcome of crescentic glomerulonephritis in patients with both antineutrophil cytoplasmic antibody and anti-glomerular basement membrane antibody.," *Clin Rheumatol*, vol. 32, no. 9, pp. 1317–22, Sep. 2013, doi: 10.1007/s10067-013-2268-5.
- [21] D. M. Taylor, M. Yehia, I. J. Simpson, H. Thein, Y. Chang, and J. R. de Zoysa, "Anti-glomerular basement membrane disease in Auckland.," *Intern Med J*, vol. 42, no. 6, pp. 672–6, Jun. 2012, doi: 10.1111/j.1445-5994.2011.02621.x.
- [22] T. Hellmark and M. Segelmark, "Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM)," *Journal of Autoimmunity*, vol. 48–49, pp. 108–112, Feb. 2014, doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.024.
- [23] B. A. MacDonald *et al.*, "Zebrafish to humans: evolution of the 3-chain of type IV collagen and emergence of the autoimmune epitopes associated with Goodpasture syndrome," 2006, doi: 10.1182/blood-2005.
- [24] J. B. Levy, A. N. Turner, A. J. Rees, and C. D. Pusey, "Long-Term Outcome of Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody Disease Treated with Plasma Exchange and Immunosuppression," *Annals of Internal Medicine*, vol. 134, no. 11, p. 1033, Jun. 2001, doi: 10.7326/0003-4819-134-11-200106050-00009.
- [25] I. J. Simpson *et al.*, "Plasma Exchange in Goodpasture's Syndrome," *American Journal of Nephrology*, vol. 2, no. 6, pp. 301–311, 1982, doi: 10.1159/000166666.
- [26] J. P. JOHNSON, J. MOORE, H. A. AUSTIN, J. E. BALOW, T. T. ANTONOVYCH, and C. B. WILSON, "Therapy of Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody Disease," *Medicine*, vol. 64, no. 4, pp. 219–227, Jul. 1985, doi: 10.1097/00005792-198507000-00003.
- [27] B. H. Rovin *et al.*, "KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases," *Kidney International*, vol. 100, no. 4, pp. S1–S276, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021.

- [28] J. C. Flores *et al.*, "CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EVOLUTION OF OLIGOANURIC ANTI-GBM NEPHRITIS TREATED BY HAEMODIALYSIS," *The Lancet*, vol. 327, no. 8471, pp. 5–8, Jan. 1986, doi: 10.1016/S0140-6736(86)91893-3.
- [29] "302 Patients and methods", doi: 10.1136/bmj.292.6516.301.
- [30] J. B. Levy, A. N. Turner, A. J. Rees, and C. D. Pusey, "Long-Term Outcome of Anti–Glomerular Basement Membrane Antibody Disease Treated with Plasma Exchange and Immunosuppression," *Annals of Internal Medicine*, vol. 134, no. 11, p. 1033, Jun. 2001, doi: 10.7326/0003-4819-134-11-200106050-00009.
- [31] G. D'Amico, "The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy.," *Q J Med*, vol. 64, no. 245, pp. 709–27, Sep. 1987.
- [32] R. J. Hogg, F. G. Silva, R. J. Wyatt, J. S. Reisch, J. Craig Argyle, and D. A. Savino, "Prognostic indicators in children with IgA nephropathy ? Report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group," *Pediatric Nephrology*, vol. 8, no. 1, pp. 15–20, Feb. 1994, doi: 10.1007/BF00868251.
- [33] L. S. Ibels and A. Z. Györy, "IgA nephropathy: analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature.," *Medicine*, vol. 73, no. 2, pp. 79–102, Mar. 1994.
- [34] M. G. Radford, J. v Donadio, E. J. Bergstralh, and J. P. Grandet, "Predicting Renal Outcome in IgA Nephropathy."
- [35] G. D'Amico *et al.*, "Long-term follow-up of IgA mesangial nephropathy: clinico-histological study in 374 patients.," *Semin Nephrol*, vol. 7, no. 4, pp. 355–8, Dec. 1987.
- [36] D. T. Selewski *et al.*, "Clinical Characteristics and Treatment Patterns of Children and Adults With IgA Nephropathy or IgA Vasculitis: Findings From the CureGN Study," *Kidney International Reports*, vol. 3, no. 6, pp. 1373–1384, Nov. 2018, doi: 10.1016/j.ekir.2018.07.021.
- [37] S. C. Yeo, S. M. Goh, and J. Barratt, "Is immunoglobulin A nephropathy different in different ethnic populations?," *Nephrology*, p. nep.13592, May 2019, doi: 10.1111/nep.13592.
- [38] J. Ames, V. D. Onadio, J. Oseph, and P. G. Rande, "The New England Journal of Medicine IgA NEPHROPATHY," 2002. [Online]. Available: [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
- [39] L. A. Pramono, D. Priyono, P. Nugroho, G. Nainggolan, M. Sardjana, and S. Endarjo, "IgA nephropathy.," *Acta Med Indones*, vol. 45, no. 2, pp. 148–149, 2013, doi: 10.1056/nejmra1206793.
- [40] F. Berthoux *et al.*, "Autoantibodies Targeting Galactose-Deficient IgA1 Associate with Progression of IgA Nephropathy," *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 23, no. 9, pp. 1579–1587, Sep. 2012, doi: 10.1681/ASN.2012010053.
- [41] J. T. Sanders and R. J. Wyatt, "IgA nephropathy and Henoch–Schönlein purpura nephritis," *Current Opinion in Pediatrics*, vol. 20, no. 2, pp. 163–170, Apr. 2008, doi: 10.1097/MOP.0b013e3282f4308b.

- [42] A. Roos *et al.*, “Glomerular Activation of the Lectin Pathway of Complement in IgA Nephropathy Is Associated with More Severe Renal Disease,” *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 17, no. 6, pp. 1724–1734, Jun. 2006, doi: 10.1681/ASN.2005090923.
- [43] M. Espinosa *et al.*, “Mesangial C4d deposition: a new prognostic factor in IgA nephropathy,” *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 24, no. 3, pp. 886–891, Oct. 2008, doi: 10.1093/ndt/gfn563.
- [44] H. Miyamoto, K. Yoshioka, T. Takemura, N. Akano, and S. Maki, “Immunohistochemical study of the membrane attack complex of complement in IgA nephropathy,” *Virchows Archiv A Pathological Anatomy and Histopathology*, vol. 413, no. 1, pp. 77–86, 1988, doi: 10.1007/BF00844284.
- [45] D. C. Cattran *et al.*, “The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification A Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society,” *Kidney International*, vol. 76, pp. 534–545, 2009, doi: 10.1038/ki.2009.243.
- [46] G. S. Alarcón, “Multiethnic lupus cohorts: What have they taught us?,” *Reumatología Clínica*, vol. 7, no. 1, pp. 3–6, Jan. 2011, doi: 10.1016/j.reuma.2010.11.001.
- [47] M. G. Tektonidou, A. Dasgupta, and M. M. Ward, “A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis,” *ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY*, vol. 68, no. 6, pp. 1432–1441, 2016, doi: 10.1002/art.39594.
- [48] S. Almaani, A. Meara, and B. H. Rovin, “Update on Lupus Nephritis,” *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 12, pp. 825–835, 2017, doi: 10.2215/CJN.05780616.
- [49] S. v Parikh and B. H. Rovin, “BRIEF REVIEW Current and Emerging Therapies for Lupus Nephritis,” *J Am Soc Nephrol*, vol. 27, pp. 2929–2939, 2016, doi: 10.1681/ASN.2016040415.
- [50] L. Ortega, D. Schultz, O. Lenz, V. Pardo, and G. Contreras, “Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions,” *Lupus*, vol. 19, no. 5, pp. 557–574, Apr. 2010, doi: 10.1177/0961203309358187.
- [51] J. J. Weening *et al.*, “The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited and MICHIO NAGATA\*\*\*\* ON BEHALF OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY and RENAL PATHOLOGY SOCIETY WORKING GROUP ON THE CLASSIFICATION OF LUPUS NEPHRITIS,” 2004, doi: 10.1097/01.ASN.0000108969.21691.5D.
- [52] K. Jain, P. Jawa, V. K. Derebail, and R. J. Falk, “Review Article Treatment Updates in Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies (ANCA) Vasculitis,” 2021, doi: 10.34067/KID.0007142020.
- [53] M. Dall’era, V. Levesque, N. Solomons, M. Truman, and D. Wofsy, “Identification of clinical and serological factors during induction treatment of lupus nephritis that are associated with renal outcome,” *Lupus Science & Medicine*, vol. 2, p. 89, 2015, doi: 10.1136/lupus.
- [54] H. A. Austin *et al.*, “Therapy of Lupus Nephritis,” *New England Journal of Medicine*, vol. 314, no. 10, pp. 614–619, Mar. 1986, doi: 10.1056/NEJM198603063141004.
- [55] G. B. Appel *et al.*, “Mycophenolate Mofetil versus Cyclophosphamide for Induction Treatment of Lupus Nephritis,” *J Am Soc Nephrol*, vol. 20, pp. 1103–1112, 2009, doi: 10.1681/ASN.2008101028.

- [56] M. G. Tektonidou, A. Dasgupta, and M. M. Ward, "A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis," *ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY*, vol. 68, no. 6, pp. 1432–1441, 2016, doi: 10.1002/art.39594.
- [57] J. R. Carapetis, A. C. Steer, E. K. Mulholland, and M. Weber, "The global burden of group A streptococcal diseases," *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 5, no. 11, pp. 685–694, Nov. 2005, doi: 10.1016/S1473-3099(05)70267-X.
- [58] B. Rodriguez-Iturbe and J. M. Musser, "The Current State of Poststreptococcal Glomerulonephritis," 2008, doi: 10.1681/ASN.2008010092.
- [59] J. E. Lewy, L. Salinas-Madrigal, P. B. Herdson, C. L. Pirani, and J. Metcoff, "Clinico-pathologic correlations in acute poststreptococcal glomerulonephritis. A correlation between renal functions, morphologic damage and clinical course of 46 children with acute poststreptococcal glomerulonephritis," *Medicine*, vol. 50, no. 6, pp. 453–501, Nov. 1971.
- [60] S. SANJAD, A. TOLAYMAT, J. A. Y, and S. LEVIN, "Acute Glomerulonephritis in Children," *Southern Medical Journal*, vol. 70, no. 10, pp. 1202–1206, Oct. 1977, doi: 10.1097/00007611-197710000-00015.
- [61] B. Rodríguez-Iturbe, "Epidemic poststreptococcal glomerulonephritis.," *Kidney Int*, vol. 25, no. 1, pp. 129–136, 1984, doi: 10.1038/ki.1984.19.
- [62] A. R. NISSENSON, "Poststreptococcal Acute Glomerulonephritis: Fact and Controversy," *Annals of Internal Medicine*, vol. 91, no. 1, p. 76, Jul. 1979, doi: 10.7326/0003-4819-91-1-76.
- [63] J. S. Cameron, R. M. Vick, C. S. Ogg, W. M. Seymour, C. Chantler, and D. R. Turner, "Plasma C3 and C4 Concentrations in Management of Glomerulonephritis," *British Medical Journal*, vol. 3, pp. 668–672, 1973, doi: 10.1136/bmj.3.5882.668.
- [64] E. J. LEWIS, "Serum Complement Component Levels in Human Glomerulonephritis," *Annals of Internal Medicine*, vol. 75, no. 4, p. 555, Oct. 1971, doi: 10.7326/0003-4819-75-4-555.
- [65] T. M. Eison, B. H. Ault, D. P. Jones, R. W. Chesney, and R. J. Wyatt, "Post-streptococcal acute glomerulonephritis in children: clinical features and pathogenesis," *Pediatric Nephrology*, vol. 26, no. 2, pp. 165–180, Feb. 2011, doi: 10.1007/s00467-010-1554-6.
- [66] E. L. Kaplan, B. F. Anthony, S. S. Chapman, E. M. Ayoub, and L. W. Wannamaer, "The Influence of the Site of Infection on the Immune Response to Group A Streptococci."
- [67] E. M. Ayoub and L. W. Wannamaker, "Streptococcal antibody titers in Sydenham's chorea.," *Pediatrics*, vol. 38, no. 6, pp. 946–56, Dec. 1966.
- [68] K. Sorger *et al.*, "The garland type of acute postinfectious glomerulonephritis: morphological characteristics and follow-up studies.," *Clin Nephrol*, vol. 20, no. 1, pp. 17–26, Jul. 1983.
- [69] K. Sorger *et al.*, "Follow-up studies of three subtypes of acute postinfectious glomerulonephritis ascertained by renal biopsy.," *Clin Nephrol*, vol. 27, no. 3, pp. 111–24, Mar. 1987.
- [70] F. JOHNSTON, J. CARAPETIS, M. S. PATEL, T. WALLACE, and P. SPILLANE, "Evaluating the use of penicillin to control outbreaks of acute poststreptococcal glomerulonephritis," *The Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 18, no. 4, pp. 327–332, Apr. 1999, doi: 10.1097/00006454-199904000-00003.

- [71] S. Sethi and F. C. Fervenza, "Membranoproliferative Glomerulonephritis-A New Look at an Old Entity," 2012.
- [72] C. F. Strife, P. T. McEnery, A. J. McAdams, and C. D. West, "Membranoproliferative glomerulonephritis with disruption of the glomerular basement membrane.," *Clin Nephrol*, vol. 7, no. 2, pp. 65–72, Feb. 1977.
- [73] E. C. Jackson, A. J. McAdams, C. F. Strife, J. Forristal, T. R. Welch, and C. D. West, "Differences between membranoproliferative glomerulonephritis types I and III in clinical presentation, glomerular morphology, and complement perturbation.," *Am J Kidney Dis*, vol. 9, no. 2, pp. 115–20, Feb. 1987, doi: 10.1016/s0272-6386(87)80088-4.
- [74] R. Habib, C. Kleinknecht, M. C. Gubler, and M. Levy, "Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in children. Report of 105 cases.," *Clin Nephrol*, vol. 1, no. 4, pp. 194–214.
- [75] D. Anders and W. Thoenes, "Basement membrane-changes in membranoproliferative glomerulonephritis," *Virchows Archiv A Pathological Anatomy and Histology*, vol. 369, no. 2, pp. 87–109, 1975, doi: 10.1007/BF00433236.
- [76] S. Sethi and F. C. Fervenza, "Membranoproliferative Glomerulonephritis: Pathogenetic Heterogeneity and Proposal for a New Classification," *Seminars in Nephrology*, vol. 31, no. 4, pp. 341–348, Jul. 2011, doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.06.005.
- [77] S. H. Nasr and A. B. Fogo, "New developments in the diagnosis of fibrillary glomerulonephritis," *Kidney International*, vol. 96, no. 3, pp. 581–592, Sep. 2019, doi: 10.1016/j.kint.2019.03.021.
- [78] S. H. Nasr *et al.*, "Fibrillary Glomerulonephritis: A Report of 66 Cases from a Single Institution," *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 6, no. 4, pp. 775–784, Apr. 2011, doi: 10.2215/CJN.08300910.
- [79] P. Ronco and H. Debiec, "Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care," *The Lancet*, vol. 385, no. 9981, pp. 1983–1992, May 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(15)60731-0.
- [80] D. C. Cattran and P. E. Brenchley, "Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management," *Kidney International*, vol. 91, no. 3, pp. 566–574, Mar. 2017, doi: 10.1016/j.kint.2016.09.048.
- [81] H. Debiec and P. Ronco, "Immunopathogenesis of membranous nephropathy: an update," *Seminars in Immunopathology*, vol. 36, no. 4, pp. 381–397, Jul. 2014, doi: 10.1007/s00281-014-0423-y.
- [82] A. B. Fogo, M. A. Lusco, B. Najafian, and C. E. Alpers, "AJKD Atlas of Renal Pathology: Membranous Nephropathy," *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 66, no. 3, pp. e15–e17, Sep. 2015, doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.006.
- [83] A. S. de Vriese, R. J. Glassock, K. A. Nath, S. Sethi, and F. C. Fervenza, "A proposal for a serology-based approach to membranous nephropathy," *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 28, no. 2. American Society of Nephrology, pp. 421–430, Feb. 01, 2017. doi: 10.1681/ASN.2016070776.

- [84] N. M. Tomas *et al.*, "Autoantibodies against thrombospondin type 1 domain-containing 7A induce membranous nephropathy," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 126, no. 7, pp. 2519–2532, Jul. 2016, doi: 10.1172/JCI85265.
- [85] N. M. Tomas *et al.*, "Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A in Idiopathic Membranous Nephropathy," *New England Journal of Medicine*, vol. 371, no. 24, pp. 2277–2287, Dec. 2014, doi: 10.1056/nejmoa1409354.
- [86] L. H. Beck *et al.*, "M-Type Phospholipase A 2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy," 2009.
- [87] Y. Du *et al.*, "The diagnosis accuracy of PLA2R-AB in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy: A meta-analysis," *PLoS ONE*, vol. 9, no. 8, Aug. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0104936.
- [88] D. Geetha and J. A. Jefferson, "ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020," *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 75, no. 1. W.B. Saunders, pp. 124–137, Jan. 01, 2020. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.04.031.
- [89] A. R. Kitching *et al.*, "ANCA-associated vasculitis," *Nature Reviews Disease Primers*, vol. 6, no. 1. Nature Research, Dec. 01, 2020. doi: 10.1038/s41572-020-0204-y.
- [90] R. J. Falk, S. Hogan, T. S. Carey, and J. Charles Jennette, "Clinical Course of Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibody-associated Glomerulonephritis and Systemic Vasculitis The Glomerular Disease Collaborative Network\*," 1990. [Online]. Available: <http://annals.org/>
- [91] G. S. Hoffman *et al.*, "Wegener Granulomatosis: An Analysis of 158 Patients," 1992. [Online]. Available: <http://annals.org/>
- [92] R. J. Falk and J. C. Jennette, "DISEASE OF THE MONTH ANCA Small-Vessel Vasculitis."
- [93] D. Jayne, "The diagnosis of vasculitis," *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, vol. 23, no. 3, pp. 445–453, Jun. 2009, doi: 10.1016/J.BERH.2009.03.001.
- [94] J. D. Finkelstein *et al.*, "ANCA Are Detectable in Nearly All Patients with Active Severe Wegener's Granulomatosis," *American Journal of Medicine*, vol. 120, no. 7, Jul. 2007, doi: 10.1016/j.amjmed.2006.08.016.
- [95] L. Loi *et al.*, "MICROSCOPIC POLYANGIITIS Clinical and Laboratory Findings in Eighty-Five Patients," 1999.
- [96] J. Savige, P. B. of Medicine Wendy Pollock Appl Sci, and M. B. Trevisin Appl Sci, "5 What do antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) tell us?," doi: 10.1016/j.berh.2004.10.003.
- [97] E. Christiaan Hagen *et al.*, "Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis," 1998.
- [98] C. Rahmattulla, J. A. Bruijn, and I. M. Bajema, "Histopathological classification of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis," *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, vol. 23, no. 3, pp. 224–231, May 2014, doi: 10.1097/01.mnh.0000444818.95496.a4.
- [99] J. H. Stone *et al.*, "Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis A BS TR AC T," 2010.

- [100] M. (u S. Rochester and K. M. ; P. A. Merkel, "Efficacy of Remission-Induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis," *P.A. Monach) and Massa-chusetts General Hospital (J.H.S.)-both in Boston*, doi: 10.1056/NEJMoa1213277.
- [101] S. Unizony *et al.*, "Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type.," *Ann Rheum Dis*, vol. 75, no. 6, pp. 1166–9, Jun. 2016, doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208073.
- [102] T. F. Hiemstra *et al.*, "Mycophenolate Mofetil vs Azathioprine for Remission Maintenance in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis A Randomized Controlled Trial." [Online]. Available: <http://www.vasculitis.org>.
- [103] "(No Title)," 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1404231.
- [104] L. Guillevin, P. Cohen, M. Gayraud, F. Lhote, B. Jarrousse, and P. Casassus, "Churg-Strauss Syndrome Clinical Study and Long-Term Follow-Up of 96 Patients," *Medicine*, vol. 78, no. 1, pp. 26–37, Jan. 1999, doi: 10.1097/00005792-199901000-00003.
- [105] C. Comarmond *et al.*, "Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss) Clinical Characteristics and Long-Term Followup of the 383 Patients Enrolled in the French Vasculitis Study Group Cohort," *ARTHRITIS & RHEUMATISM*, vol. 65, no. 1, pp. 270–281, 2013, doi: 10.1002/art.37721.
- [106] I. Noth, M. E. Streck, and A. R. Leff, "Churg-Strauss syndrome," *The Lancet*, vol. 361, no. 9357, pp. 587–594, Feb. 2003, doi: 10.1016/S0140-6736(03)12518-4.
- [107] J. A. Eustace, T. Nadasdy, and M. Choi, "DISEASE OF THE MONTH The Churg Strauss Syndrome," 1999.
- [108] G. Amiga, A. VolpiG Battini, G. Bignottid, F. M. Giordanah MeroniM MinazzF RA Sinicoe, and A. Sessa, "Acute Renal Failure in a Patient Affected with Churg and Strauss Syndrome," 1991.
- [109] E. J. Clutterbuck, D. J. Evans, and C. D. Pusey, "Renal Involvement in Churg-Strauss Syndrome," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 5, no. 3, pp. 161–167, Jan. 1990, doi: 10.1093/ndt/5.3.161.
- [110] M. Chen, C. G. M. Kallenberg, and M. H. Zhao, "ANCA-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis," *Nature Reviews Nephrology*, vol. 5, no. 6. pp. 313–318, Jun. 2009. doi: 10.1038/nrneph.2009.67.
- [111] M. Chen, F. Yu, S.-X. Wang, W.-Z. Zou, M.-H. Zhao, and H.-Y. Wang, "Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Negative Pauci-immune Crescentic Glomerulonephritis," *J Am Soc Nephrol*, vol. 18, pp. 599–605, 2007, doi: 10.1681/ASN.2006091021.
- [112] G. Moroni and C. Ponticelli, "Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must," *Autoimmunity Reviews*, vol. 13, no. 7. Elsevier, pp. 723–729, 2014. doi: 10.1016/j.autrev.2014.02.007.
- [113] A. Greco *et al.*, "Goodpasture's syndrome: A clinical update," *Autoimmunity Reviews*, vol. 14, no. 3. Elsevier B.V., pp. 246–253, Mar. 01, 2015. doi: 10.1016/j.autrev.2014.11.006.
- [114] G. Moroni *et al.*, "Long-term prognosis of diffuse proliferative glomerulonephritis associated with infection in adults."

- [115] G. Moroni, S. Quaglini, B. Gallelli, G. Banfi, P. Messa, and C. Ponticelli, "The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis", doi: 10.1093/ndt/gfm245.
- [116] R. Coppo, G. Mazzucco, L. Cagnoli<sup>1</sup>, A. Lupo<sup>2</sup>, and F. P. Schena<sup>3</sup>, "Nephrology Dialysis Transplantation Long-term prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in adults and children\* Previously published reports have involved small series," 1997.
- [117] A. Tarantino *et al.*, "Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis," *Kidney International*, vol. 47, no. 2, pp. 618–623, Feb. 1995, doi: 10.1038/ki.1995.78.
- [118] X. Bosch, A. Guilabert, G. Espinosa, and E. Mirapeix, "Treatment of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis A Systematic Review." [Online]. Available: <https://jamanetwork.com/>
- [119] Y.-X. Chen *et al.*, "Analyzing Fatal Cases of Chinese Patients with Primary Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies-Associated Renal Vasculitis: A 10-Year Retrospective Study," *Kidney and Blood Pressure Research*, vol. 31, no. 5, pp. 343–349, 2008, doi: 10.1159/000165117.
- [120] A. Berti *et al.*, "Incidence, prevalence, mortality and chronic renal damage of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a 20-year population-based cohort", doi: 10.1093/ndt/gfy250.
- [121] H. A. Hauer *et al.*, "Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: A prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients," *Kidney International*, vol. 62, no. 5, pp. 1732–1742, Nov. 2002, doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00605.x.
- [122] I. M. Bajema *et al.*, "Kidney biopsy as a predictor for renal outcome in ANCA-associated necrotizing glomerulonephritis," 1999.
- [123] R. A. F. de Lind van Wijngaarden *et al.*, "Clinical and Histologic Determinants of Renal Outcome in ANCA-Associated Vasculitis: A Prospective Analysis of 100 Patients with Severe Renal Involvement," *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 17, no. 8, pp. 2264–2274, Aug. 2006, doi: 10.1681/ASN.2005080870.
- [124] C. F. M. Franssen *et al.*, "Antiproteinase 3- and antimyeloperoxidase-associated vasculitis," *Kidney International*, vol. 57, no. 6, pp. 2195–2206, Jun. 2000, doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00080.x.
- [125] P. Seo and J. H. Stone, "The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides," *American Journal of Medicine*, vol. 117, no. 1, pp. 39–50, Jul. 01, 2004. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.02.030.
- [126] E. Ok *et al.*, "Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi/ 532 BÖBREK BİYOPSİSİNDE KRESENTİK GLOMERULONEFRIT SIKLIĞI VE KLİNİK SEYRİ THE FREQUENCY AND CUNICAL OUTCOME OF CRESENTIC GLOMERULONEPHRITIS AMONG 532 RENAL BIOPSIES," 1997.
- [127] "Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi /Official Journal of the Turkish Society of Nephrology."
- [128] S. Chen *et al.*, "Etiology and Outcome of Crescentic Glomerulonephritis From a Single Center in China: A 10-Year Review," *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 67, no. 3, pp. 376–383, Mar. 2016, doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.034.

- [129] R. Ozturk *et al.*, "KIDNEY DISEASES Prognostic Factors in Crescentic Glomerulonephritis A Single-Center Experience," 2015. [Online]. Available: [www.ijkd.org](http://www.ijkd.org)
- [130] H. Haci Yeter, I. Gonul, E. Demirel, B. Korucu, and U. Derici, "Prognostic factors in glomerular diseases with crescents", doi: 10.2478/rjim-2019-0010.
- [131] Y. Sasatomi, Y. Kiyoshi, and S. Takabayashi, "A clinical and pathological study on the characteristics and factors influencing the prognosis of crescentic glomerulonephritis using a cluster analysis."
- [132] S. Weidner, S. Geuss, S. Hafezi-Rachti, A. Wonka, and H. D. Rupperecht, "ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis," *Nephrol Dial Transplant*, vol. 19, pp. 1403–1411, 2004, doi: 10.1093/ndt/gfh161.
- [133] A. E. Berden *et al.*, "Histopathologic Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis," 2010, doi: 10.1681/ASN.2010050477.
- [134] N. Oudah *et al.*, "Glomerulonephritis with crescents among adult Saudi patients outcome and its predictors," *Clinical and Experimental Medicine*, vol. 12, no. 2, pp. 121–125, Jun. 2012, doi: 10.1007/s10238-011-0147-4.