



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

**BİYOPSİ KANITLI PRİMER GLOMERÜLOPATİLİ  
HASTALARDA KLİNİK, LABORATUVAR VE  
HİSTOPATOLOJİK BULGULARIN PROGNOZ  
ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Kemal Can BAŞ**

**Antalya, 2021**



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

**BİYOPSİ KANITLI PRİMER GLOMERÜLOPATİLİ  
HASTALARDA KLİNİK, LABORATUVAR VE  
HİSTOPATOLOJİK BULGULARIN PROGNOZ  
ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Kemal Can BAŞ**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR**

*“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”*

**Antalya, 2021**

## TEŐEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında; tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Ender TERZİOĞLU olmak üzere bütün değerli öğretim üyelerine,

Asistanlık dönemim boyunca eğitimimde büyük emeği olan, desteğini her zaman yanımda hissettiğim, tez sürecinin her aşamasında sabırla ilgilenen, bilgi ve klinik tecrübesiyle örnek aldığım saygıdeğer tez hocam Sayın Prof. Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR'a,

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan hayatım boyunca desteğini esirgemeyen aileme

***Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...***

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>Simgeler ve Kısaltmalar Dizini</b>	<b>v</b>
<b>Tablolar Dizini</b>	<b>vii</b>
<b>Şekiller Dizini</b>	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. Primer Glomerülonefritler	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.1.2. Patogenez	7
2.1.3. Histopatoloji	8
2.1.4. Klinik	9
2.1.5. Nefrotik Sendrom	9
2.1.5.1. Nefrotik sendromun patofizyolojisi	10
2.1.5.1.1. Proteinüri	10
2.1.5.1.2. Ödem	10
2.1.5.1.3. Hipoalbuminemi	11
2.1.5.1.4. Hiperlipidemi	11
2.1.5.2. Nefrotik sendromun komplikasyonları	12
2.1.5.2.1. Tromboemboli	12
2.1.5.2.2. Sepsis	12
2.1.5.2.3. Diğer komplikasyonlar	12
2.1.6. Akut Nefritik Sendrom	13
2.1.7. İzole Nonnefrotik Proteinüri	13
2.1.8. İzole Glomerüler Hematüri	14
2.1.9. Hızlı İlerleyen Glomerülonefrit	14
2.1.10. Primer Glomerülonefrit Tipleri	15
2.1.10.1. Minimal değişiklik hastalığı (MDH)	15
2.1.10.2. Membranöz nefropati	17
2.1.10.3. Fokal segmental glomeruloskleroz	22

2.1.10.4. Membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN)	27
2.1.10.5. IgA nefropatisi (IgAN)	29
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER</b>	<b>34</b>
3.1. Demografik Özellikler ve Klinik Bulgular	34
3.2. Laboratuvar Bulguları	35
3.3. Böbrek Biyopsi Bulguları	36
3.4. Tedaviler	37
3.5. Renal Sağkalım ve Remisyon Durumu	37
3.6. İstatistiksel Yöntemler	38
<b>4. BULGULAR</b>	<b>39</b>
4.1. Demografik ve Klinik Özellikler	39
4.2. Laboratuvar Bulguları	44
4.3. Böbrek Biyopsi Bulguları	52
4.4. Tedaviler	58
4.5. Renal Sağkalım ve Remisyon Durumu	63
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>70</b>
<b>6. SONUÇLAR</b>	<b>81</b>
<b>7. ÖZET</b>	<b>83</b>
<b>8. ABSTRACT</b>	<b>85</b>
<b>9. KAYNAKLAR</b>	<b>87</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ACEi</b>	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
<b>ACTH</b>	Adrenokortikotropin Hormon
<b>AİA</b>	Asemptomatik İdrar Anormallikleri
<b>Anti-GBM</b>	Anti-Glomerül Bazal Membran
<b>APSGN</b>	Akut Poststreptokoksik Glomerülo nefrit
<b>ARB</b>	Anjiotensin Reseptör Blokörleri
<b>CLC-1</b>	Kardiyotropin Benzeri Sitokin-1
<b>CNI</b>	Kombine Kalsinörin İnhibitörleri
<b>CsA</b>	Siklosporin A
<b>DM</b>	Diyabetes Mellitus
<b>EM</b>	Elektron Mikroskopisi
<b>FSGS</b>	Fokal Segmental Glomerüloskleroz
<b>GBM</b>	Glomerüler Bazal Membran
<b>GFH</b>	Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>GN</b>	Glomerülo nefrit
<b>GVHH</b>	Graft-Versus Host Hastalığı
<b>HBV</b>	Hepatit B Virüsü
<b>HCV</b>	Hepatit C Virüsü
<b>HDL</b>	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>HİGN</b>	Hızlı İlerleyen Glomerülo nefrit
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>IDL</b>	Orta Dansiteli Lipoprotein
<b>IgAN</b>	IgA Nefropatisi
<b>IgG</b>	İmmünglobulin G
<b>IgM</b>	İmmünglobulin M
<b>IM</b>	Işık Mikroskopisi

<b>İF</b>	İmmünfloresan
<b>KBH</b>	Kronik Böbrek Hastalığı
<b>KDIGO</b>	Kidney Disease Improving Global Outcomes
<b>LDL</b>	Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>MDH</b>	Minimal Değişiklik Hastalığı
<b>MEST</b>	Mezangial Hipersellülarite ( <b>M</b> ), Endokapiller Hipersellülarite ( <b>E</b> ), Segmental Skleroz ( <b>S</b> ), İnterstisyel Fibrozis ve Tübüler Atrofi ( <b>T</b> )
<b>MezGN</b>	Mezangiyoproliferatif Glomerülonefrit
<b>MMF</b>	Mikofenolat Mofetil
<b>MN</b>	Membranöz Nefropati
<b>MPGN</b>	Membranoproliferatif Glomerülonefrit
<b>NELL-1</b>	Nöral Epidermal Büyüme Faktörü Benzeri-1
<b>NEP</b>	Nötral Endopeptidaz
<b>NS</b>	Nefrotik Sendrom
<b>PAS</b>	Periodic Acid-Schiff
<b>PTH</b>	Parathormon
<b>RA</b>	Romatoid Artrit
<b>RAS</b>	Renin-Anjiyotensin Reseptör
<b>RRT</b>	Renal Replasman Tedavisi
<b>SDBH</b>	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
<b>SLE</b>	Sistemik Lupus Eritematozus
<b>suPAR</b>	Soluble Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptör
<b>TAC</b>	Takrolimus
<b>THSD7A</b>	Trombospondin Tip-1 Alan İçeren 7A
<b>TND</b>	Türk Nefroloji Derneği
<b>USRDS</b>	Amerika Birleşik Devletleri Böbrek Veri Sistemi
<b>VLDL</b>	Düşük Dansiteli Lipoprotein

## TABLOLAR DİZİNİ

<b><u>Tablo</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
2.1. Türkiye’de hemodiyaliz tedavisi gereken yeni tanı almış son dönem böbrek hastalığı olanlarda etyolojik nedenlerin zamanla değişimi	4
2.2. TND veri tabanına kayıtlı primer GN tanılı hastalarda böbrek biyopsi endikasyonları	6
2.3. Ülke kayıt sistemlerine göre primer GN ve NS nedenlerinin dağılımı	7
2.4. Nefrotik sendromun sekonder nedenleri	10
2.5. Primer glomerüler hastalıklar	15
2.6. Membranöz nefropatide histopatolojik evreleme	19
2.7. Membranöz nefropatide risk sınıflaması	20
2.8. Fokal segmental glomerüloskerozun etyolojisi	24
2.9. FSGS Columbia patolojik sınıflaması	25
2.10. Oxford histopatolojik IgAN sınıflaması	31
3.1. Araştırma kriterleri	34
4.1. Sosyodemografik özellikler ile SDBH ilişkisi	40
4.2. Sistemik hastalıklar ile SDBH birlikteliği	42
4.3. Hipertansiyon ve ofis kan basıncı ölçümleri ile SDBH gelişmesi arasındaki ilişkisi	43
4.4. Böbrek biyopsi endikasyonları ile SDBH arasındaki ilişki	44
4.5. Hastaların bazal laboratuvar değerleri	45
4.6. Hastaların bazal laboratuvar bulgularının SDBH ile ilişkisi	46

<b><u>Tablo</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
4.7. SDBH ile serum kreatinin, GFH ve 24 saatlik idrar protein ortalamasının takiplerde değişimi	49
4.8. Hastaların 24 saatlik idrar protein değerlerinin remisyon durumuna göre dağılımı	51
4.9. Hematüri, proteinüri ve KBH evresi ile SDBH arasındaki ilişki	52
4.10. Histopatolojik tanı ile SDBH arasındaki ilişki	54
4.11. Renal biyopsideki glomerül sayılarının dağılımı	55
4.12. İnterstisyel fibrozis varlığı ve derecesi ile SDBH arasındaki ilişki	55
4.13. Klinikopatolojik özellikler açısından GN tanıları arasındaki karşılaştırmalar	57
4.14. İlaç tedavilerinin dağılımı	59
4.15. Tedavilerin tanıya göre dağılımı	61
4.16. Tedavilerin SDBH durumuna göre dağılımı	62
4.17. İkiye katlanma süresi ile SDBH ilişkisi	63
4.18. Remisyon durumu ile SDBH ilişkisi	64
4.19. Bağımsız değişkenlere göre renal sağkalım analizleri	68
4.20. Renal sağkalımı etkileyen prognostik faktörler – Tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi bulguları	69

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.	TND 2019 yılında RRT olarak ilk defa periton diyalizine başlanan hastalarda etyolojik nedenlerinin dağılımı	5
2.2.	TND 2019 yılında renal transplant yapılan hastaların etyolojik dağılımı	5
2.3.	Primer glomerülonefritlerin klinik prezentasyonları	9
2.4.	MPGN ve ışık mikroskopisi bulgularına göre sınıflandırılması	28
2.5.	IgA nefropati tedavi algoritması	33
4.1.	Hastaların cinsiyet dağılımları	39
4.2.	Hastaların yaş dağılımları	40
4.3.	Sistemik hastalıkların dağılımı	41
4.4.	Böbrek biyopsi endikasyonları dağılımı	43
4.5.	SDBH gelişimine göre bazal serum kreatinin analizi	47
4.6.	SDBH gelişimine göre bazal GFH değerleri	47
4.7.	Kreatinin değerlerinin zamanla değişim grafiği	50
4.8.	Hastaların GFH değerlerinin zamanla değişimi	50
4.9.	Hastaların 24 saatlik idrar protein değerlerinin zamanla değişimi	51
4.10.	Histopatolojik tanı dağılımı	53
4.11.	Yaş gruplarına göre histopatolojik tanı dağılımı	53
4.12.	Histopatolojik tanı ile SDBH ilişkisi	54
4.13.	İnterstisyel fibrozis derecesi ile SDBH ilişkisi	56
4.14.	SDBH gelişimi ile ikiye katlanma süresi ilişkisi	63

<b><u>Şekil</u></b>		<b><u>Sayfa</u></b>
<b>4.15.</b>	Cinsiyete göre renal sağkalım analizi	<b>64</b>
<b>4.16.</b>	Sigara kullanımına göre renal sağkalım analizi	<b>65</b>
<b>4.17.</b>	Hipertansiyon varlığına göre renal sağkalım analizi	<b>65</b>
<b>4.18.</b>	Kan basıncı ölçümüne göre renal sağkalım analizi	<b>66</b>
<b>4.19.</b>	Histopatolojik tanıya göre renal sağkalım analizi	<b>66</b>
<b>4.20.</b>	İnterstisyel fibrozis varlığı ve derecesi ile SDBH ilişkisi	<b>67</b>



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer glomerülonefritler (GN), akut ya da kronik enflamasyonla seyreden glomerüler hasarın, ikincil nedenlerinin (malignensi, sistemik lupus eritematozus, kollajen doku hastalıkları, romatoid artrit, amiloidoz, hepatit B, hepatit C, diyabetes mellitus, ilaçlar vb.) dışlandığı ve ön planda böbreklerin etkilendiği hastalıklar olarak tanımlanır (1). Primer GN'ler, diyaliz ve transplantasyon gibi renal replasman tedavisi (RRT) gerektiren son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBH) önemli bir nedenidir. Sıklıkla gençleri etkiler ve genç erişkinlerdeki SDBH'nın en sık nedenidir (2). Primer GN'ler, birçok ülkede kronik böbrek hastalığı (KBH) olgularının yaklaşık %10-20'sini oluşturur (3). Avrupa ve Kore'de SDBH'nın diyabetes mellitus (DM) ve hipertansiyonun (HT) ardından en sık üçüncü nedeni primer GN'lerdir (4, 5). Avustralya ve Yeni Zelanda'da DM'un ardından SDBH'nın ikinci en sık nedenidir (6). *Amerika Birleşik Devletleri Böbrek Veri Sistemi* (USRDS) 2019 kayıtlarında SDBH etyolojilerinin %7,1'ni primer GN'ler oluşturmaktadır (7). 2019 yılında Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği (TND) Ortak Raporuna göre; RRT gerektiren SDBH'nın, DM ve HT'dan sonra üçüncü en sık nedenidir (8). Yaş, ırk, coğrafya, alışkanlıklar, beslenme biçimi, kültürel ve sosyoekonomik durum glomerüler hastalıkların prevalansında rol oynar.

Primer GN'ler, birçok kalıtsal veya edinsel bozukluktan kaynaklanarak, asemptomatik idrar anormallikleri (AİA), nefrotik sendrom (NS), akut nefritik sendrom, hızlı ilerleyen GN (HİGN) ve kronik GN gibi klinik tablolarla karşımıza gelir. En sık klinik presentasyon, ödem, hipoalbuminemi, hiperlipidemi ve proteinüri ( $\geq 3500$  mg/gün) ile karakterize olan NS tablosudur.

Primer GN'lerin tanısında anamnez, klinik bulgular, laboratuvar sonuçlarının yanında deneyimli merkezler tarafından yapılan böbrek biyopsileri temel köşe taşı oluşturmaktadır. Böbrek biyopsisi, tanı konulması dışında prognozu ön görmeyi, tedavi modalitelerini belirlemeyi ve alternatif tedavi rejimlerinin geliştirilmesini sağlar (9, 10).

Primer GN'ler birden fazla alt tipi bulunan hastalıklardır. Bölgesel olarak değişmekle birlikte en sık görülen primer glomerüler hastalıklar; minimal değişiklik hastalığı (MDH), IgA nefropatisi (IgAN), membranöz nefropati (MN), fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) ve membranoproliferatif glomerülo nefrit (MPGN) olarak sayılabilir.

Primer GN'lerin tedavisi öncelikli olarak konservatif yaklaşımlarla desteklenmelidir. Diyetle tuz ve protein (0,8 mg/kg/gün) kısıtlaması, sigaranın bırakılması, obezitenin tedavisi, renin-anjiyotensin reseptör (RAS) blokajı yapan ilaçlarla kan basıncının kontrolü, hiperlipideminin tedavisi, ödemin tedavisi, tromboemboli riski yüksek olan hastalarda antikoagülan tedavinin başlanması gibi konservatif yaklaşımlar her hastaya önerilmelidir (11). İmmüno suppressif tedaviler toksik yan etkileri nedeniyle genellikle yüksek riskli hastalarda, hızlı ilerleyen böbrek hastalığında ve komplikasyonların gelişmesi durumunda başlanır (12).

Proteinüri (albüminüri), KBH için bağımsız bir risk faktörüdür (13, 14). Proteinüri/albüminüri, renal sağkalımı etkileyen en önemli prognostik faktördür (15, 16). Primer GN'lerde artmış serum kreatinin düzeyleri, kan basıncı yüksekliği ve histopatolojik değerlendirmede tübülointerstisyel hastalık kanıtı varlığı kötü renal sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (3, 17-19). İmmunosupresif tedavilere yanıt vermeyen hastaların prognozu kötüdür ve çoğu SDBH ile sonuçlanır. Bazı çalışmalarda sigara kullanan, erkek ve ileri yaş hastalarda böbrek yetmezliği ilerlemesi ile kötü sonuçlar görülmüştür (20-22).

Primer GN'lerin tedavisinde sık ihtiyaç duyulan immunosupresif ilaçların, toksik yan etkileri ve komplikasyonları ciddi sorun oluşturmaktadır. İmmunosupresif ilaçların ve RRT'nin yüksek maliyeti göz ardı edilemez. Bu hastalıkların prognozunu etkileyen faktörlerin bilinmesi, doğru tedavi rejimlerinin seçimi ve alternatif tedavilerin geliştirilmesi için çok önemlidir.

Bu tez çalışmasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı'nda biyopsi ile kanıtlanmış primer glomerülo nefrit tanılı hastaların klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgularının prognoz üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Primer Glomerülo nefritler

#### 2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Akut ya da kronik seyirli enflamasyonla birlikte glomerüller etkilenme ve hasar oluşması glomerülopati olarak tanımlanır. Glomerülopati veya GN genellikle birbirlerinin yerine kullanılabilen terimlerdir. Richard Bright tarafından 1827’de ödem, hematüri ve böbrek bozukluğunun birbiriyle ilişkili olduğunu belirterek ilk defa glomerülo nefrit tanımı kullanılmıştır. Ayrıca uzun yıllar boyunca GN yerine ‘Bright Hastalığı’ terimi kullanılmıştır (23).

Glomerülo nefritler etyolojilerine göre primer ve sekonder diye ayrılır. Primer GN’ler, glomerül hasarına yol açan diğer nedenlerin (sistemik lupus eritematozus, kollajen doku hastalıkları, romatoid artrit, amiloidoz, DM, malignensi, hepatit B, hepatit C, ilaçlar vb.) ekarte edildiği primer olarak glomerüllerin tutulduğu hastalıklardır (1, 24). Primer GN’ler, diyaliz ve transplantasyon gibi RRT gerektiren SDBH’nın önemli bir nedenidir. Sıklıkla gençleri etkiler ve birçoğu ömür boyu kronik böbrek hastası olarak yaşar (3).

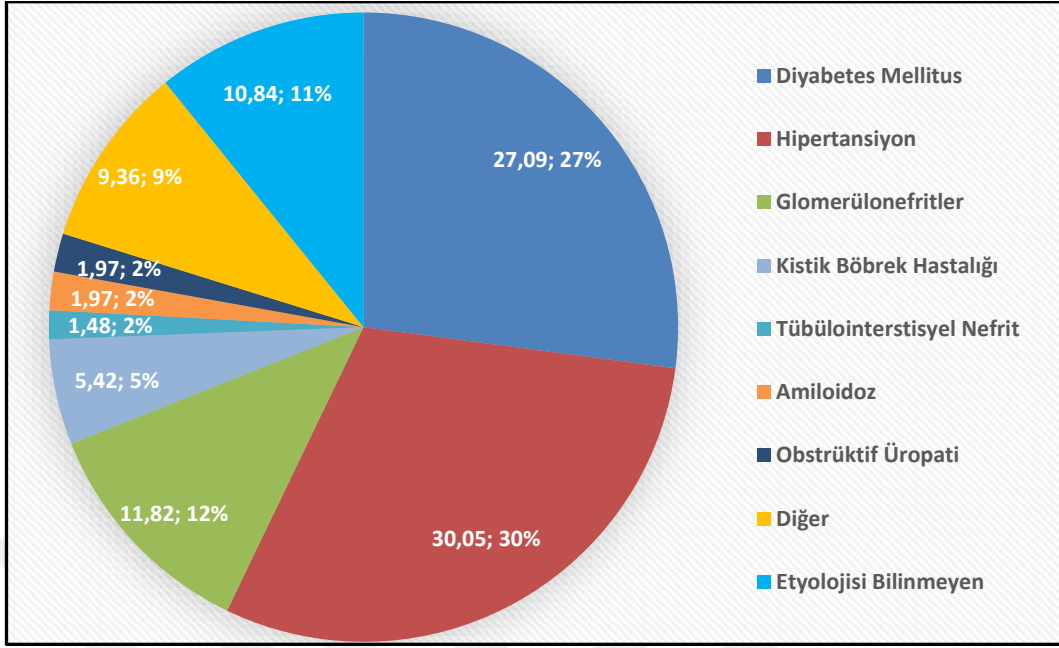
Primer GN’lerin insidansı 0.2-2.5/100000 arasında değişmektedir (25). Asemptomatik olguların teşhis edilememesi, spontan iyileşen hastaların olması, SDBH gelişmiş olanlara böbrek biyopsi yapılmaması ve renal biyopsi yaklaşımının bölgesel olarak değişmesi nedeniyle insidans oranları gerçeği yansıtmamaktadır. Yapılan çalışmalarda erkeklerde insidansı, kadınlara göre daha fazladır (17). Genç erişkinlerde SDBH’nın en sık nedenidir (3). Yaşlılarda yıllar içinde primer GN görülme sıklığının arttığı gözlenmiş olup bunun nedeni olarak yaşlı insanlarda renal biyopsi işleminin uygulanma oranının artmasıdır (2, 25). Primer GN’lerin insidansı, sosyoekonomik gelişmişlik düzeyi, sağlık sistemine erişim kolaylığı, sağlık taraması politikaları, böbrek biyopsi politikaları, yaşam tarzı, coğrafi konum, genetik ve beslenme durumundan etkilenir (25).

Primer GN’ler, birçok ülkede KBH olgularının yaklaşık %10-20’sini oluşturur (3). Avrupa ve Kore’de SDBH’nın DM ve HT’dan sonra üçüncü en sık nedenidir (4, 5). Avustralya ve Yeni Zelanda’da DM’un ardından SDBH’nın ikinci en sık nedenidir (6). USRDS, 2019 yılı veri kayıtlarında SDBH etyolojilerinin

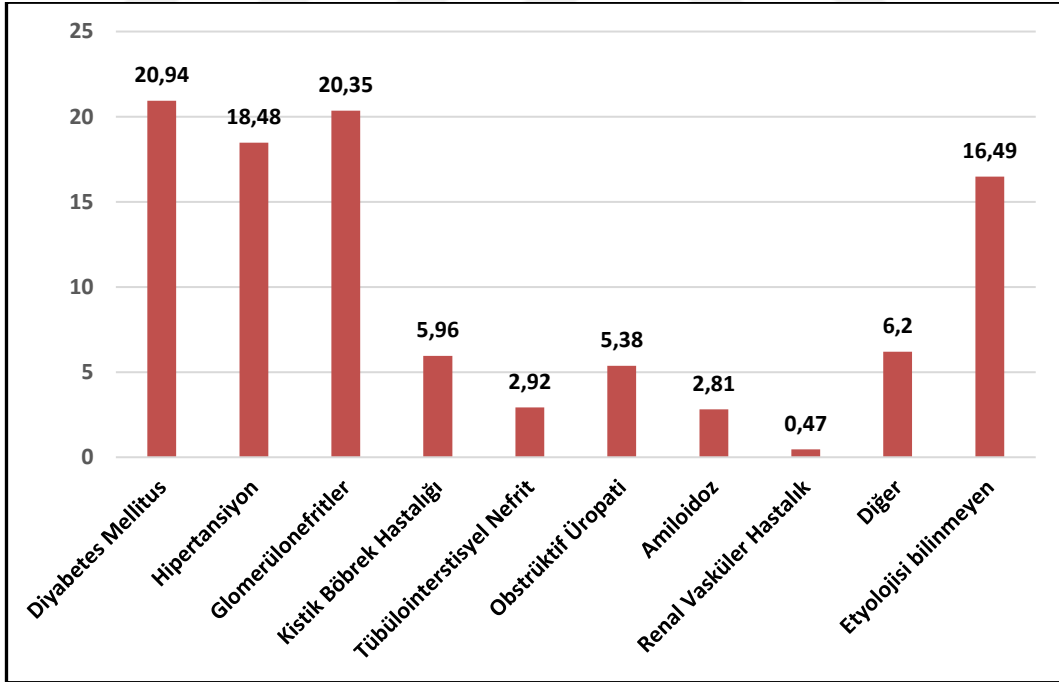
%7,1'ini primer GN'ler oluşturmaktadır (7). 2019 yılında Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği (TND) Ortak Raporuna göre; RRT gerektiren SDBH'nın, DM ve HT'dan sonra üçüncü en sık nedenidir (8). TND 2019 yılı verilerinde kayıt sistemi raporunda [GS1] GN'ler hemodiyalize yeni başlayan hastaların %5,7'sinde, periton diyalizine başlayan hastaların %11,82'sinde ve böbrek nakli hastalarının %20,35'inde SDBH etyolojisinde rol oynadığı belirtilmiştir (8). TND veri kayıt sisteminin ilk RRT olarak hemodiyaliz başlanan yeni tanı almış SDBH hastalarında etyolojik nedenlerin zamanla değişimi Tablo 2.1'de gösterilmiştir (26). Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon TND Kayıt Sistemi Raporuna göre 2019 yılında ilk RRT olarak periton diyalizine başlanan hastalarda etyolojik nedenlerin dağılımı Şekil 2.1'de, 2019 yılında renal transplantasyon yapılan hastalarda etyolojik nedenlerin dağılımı Şekil 2.2'de gösterilmiştir (8).

**Tablo 2.1.** Türkiye'de hemodiyaliz tedavisi gereken yeni tanı almış son dönem böbrek hastalığı olanlarda etyolojik nedenlerin zamanla değişimi

Etyolojik Neden	1995	2001	2005	2010	2015	2018
<b>Diyabetes mellitus</b>	15,3	21,9	27,5	34,9	41	36,8
<b>Hipertansiyon / Nefroskleroz</b>	9,2	14,8	24,2	27,2	26,5	30,5
<b>Glomerülonefritler</b>	28,1	19,3	9,9	7,5	7,5	5,3
<b>Tübülointerstisyel nefrit</b>	12,0	3,5	4,6	3,2	2,4	1,1
<b>Obstrüktif üropati</b>	7,6	7,1	5,7	-	1,0	1,2
<b>Kistik böbrek hastalıkları</b>	5,2	5,0	4,7	4,9	3,8	3,2
<b>Bilinen diğer nedenler</b>	4,4	4,3	6,4	11,2	6,8	7,1
<b>Nedeni bilinmeyenler</b>	18,2	23,8	19,3	14,7	11	15,2



Şekil 2.1. TND 2019 yılında RRT olarak ilk defa periton diyalizine başlanan hastalarda etyolojik nedenlerinin dağılımı



Şekil 2.2. TND 2019 yılında renal transplant yapılan hastaların etyolojik dağılımı

Primer GN'lerin genel olarak en sık görülen lezyonu, eskiden MN iken son çalışmalarda en sık İgAN olduğu görüldü (3). Son zamanlarda FSGS sıklığının belirgin oranda arttığı gözlemlendi (27). Asya ve Avrupa'da İgAN en sık görülen primer GN iken, Uzak Doğu ülkelerinde MDH, Amerika Birleşik Devletleri ve Brezilya'da FSGS daha sık görülmektedir (25, 28, 29).

Primer GN'lerin en sık başvuru nedeni ve biyopsi endikasyonu NS iken ardından AİA gelmektedir. Avrupa'da NS ile başvuruda en sık görülen primer GN, MN iken Uzak Doğu ülkelerinde MDH, Amerika Birleşik Devletleri ve Brezilya'da FSGS olduğu görülmüştür (27, 30).

Türkiye'de en sık görülen primer GN, TND 'Glomerülonefrit Çalışma Grubu'nun yayımlanmış verisine göre MN (%28,8) iken, ardından FSGS (%19,3) ve İgAN (%17,2) olarak açıklanmıştır. Türkiye'de en sık başvuru nedeni NS iken NS ile başvuranlarda en sık görülen primer GN, MN (%43,2) idi. Ardından FSGS ve MDH olarak açıklanmıştır. TND veri tabanına kayıtlı primer GN tanılı hastalarda böbrek biyopsi endikasyonları Tablo 2.2'de, ülke kayıt sistemlerine göre primer GN dağılımı ve NS ile başvuranlarda primer GN dağılımı Tablo 2.3'te gösterilmiştir (31).

**Tablo 2.2.** TND veri tabanına kayıtlı primer GN tanılı hastalarda böbrek biyopsi endikasyonları

Biyopsi Tanısı	Biyopsi Endikasyonu					
	AİA %	NS %	NS+Nefritik Sendrom %	Nefritik Sendrom *	Diğer %	Belirtilmemiş %
<b>FSGS</b>	13,4	61,0	7,3	13,8	2,8	1,6
<b>İgAN</b>	23,3	22,8	8,2	30,6	11,9	3,2
<b>MDH</b>	2,4	88,0	2,4	1,2	3,6	2,4
<b>MN</b>	5,2	84,2	3,8	2,7	3,0	1,1
<b>MPGN 1</b>	7,9	65,5	5,8	13,7	4,3	2,9
<b>MPGN 2</b>	0,0	48,0	16,0	24,0	8,0	4,0
<b>HİGN</b>	2,9	8,8	8,8	58,8	13,2	7,4

\* HİGN (hızlı ilerleyen glomerülonefrit) dahil

**Tablo 2.3.** Ülke kayıt sistemlerine göre primer GN ve NS nedenlerinin dağılımı

Ülke	Primer GN görülme yüzdeleri			NS nedenlerinin yüzdeleri		
	1.	2.	3.	1.	2.	3.
<b>Türkiye</b>	MN (%28,8)	FSGS (%19,3)	IgAN (%17,2)	MN (%43,2)	FSGS (%19,7)	MDH (%10,3)
<b>İtalya</b>	IgAN (%43,5)	MN (%23,4)	FSGS (%13,1)	MN (%44,1)	FSGS (%16,9)	MDH (%16,7)
<b>İspanya</b>	-	-	-	MN	MDH	FSGS
<b>İngiltere</b>	IgAN (%38,8)	MN (%29,4)	MDH (%9,8)	-	-	-
<b>Çekya</b>	IgAN (%34,5)	MDH (%12,5)	MezGN (%11,3)	IgAN *	MN	FSGS
<b>Japonya</b>	IgAN (%50)	-	-	MDH (%40)	MN (%35,6)	FSGS (%13)
<b>Kuzey Kore</b>	IgAN (%38,2)	MDH	MN	MDH (%38,5)	MN (%25,7)	IgAN (%11,1)
<b>Çin</b>	IgAN (%45,2)	MezGN (%25,6)	MN (%9,9)	-	-	-
<b>Brezilya</b>	FSGS (%29,7)	MN (%20,7)	IgAN (%17,8)	-	-	-
<b>A.B.D. **</b>	FSGS	IgAN	MN	FSGS	MN	MDH

*MezGN*: Mezangiyoproliferatif glomerülonefrit

\* Çekya’da erişkinlerde görülen en sık nefrotik sendrom nedeni IgA nefropatisidir. Tüm yaş grupları baz alınırsa MDH ilk sırada, IgA nefropatisi ikinci sıradadır.

\*\* Bu sonuçlar ABD’deki kayıt çalışması sonuçları değil, iki farklı çalışmanın sonuçlarının kombinasyonudur.

### 2.1.2. Patogenez

Glomerül, afferent arteriyolün dallanmasıyla oluşan merkezinde mezangial hücreler tarafından korunan ve mezangium olarak tanımlanan mezangial matriks ile desteklenen kapiller ağ şeklindedir. Kapillerlerin etrafında fenestrasyonlu endotelial hücrelerden oluşan bir tabaka vardır. Glomerüler bazal membran (GBM), endotel hücreleri ve mezangiumun etrafını sarar. GBM, dolaşımdaki makromoleküllerin plazmadan geçişine bariyer görevi görür (32). GBM’ın üriner kısmında, visseral epitel hücrelerden oluşan podositler bulunur. Podositlerin birbirleri arasında ayaksı çıkıntıları vardır. Bunların arasında slit diyafram denilen açıklıklar bulunur. Slit diyafram, makromoleküllerin filtrasyonunda bariyer görevi görür (33). Glomerüler kapiller yumağın etrafı Bowman kapsülü ile çevrilidir ve etrafında parietal epitel tabakası vardır. Glomerüler kapiller yumaktan gelen filtrat, ilk olarak Bowman kapsülü boşluğuna gelir oradan proksimal tübüle geçer.

Fenestrasyonlu endotelyum hücreleri, GBM ve slit diyaframlar, plazmanın ultrafiltrasyonu esnasında bariyer görevi görür. Glomerül hastalıklarının temelinde kapiller endotel hücreler, mezangial hücreler, GBM ve podositlerde meydana gelen hasarlanmalar rol oynar (24).

Otoimmünite, malignite ve böbrekteki ultrastrüktürel anormallikler gibi endojen faktörler ile enfeksiyon ve ilaç gibi ekzojen faktörler glomerül hasarını tetikleyebilir (17). Hastaların immün sistem duyarlılığı, genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin GN'lerin patofizyolojisinde etkili olduğu düşünülmektedir. Dolaşımdaki otoantikolar, kompleman anormallikleri, immün kompleksler ve fibrinin varlığı immün sistemin rolünü göstermektedir (17, 34).

### **2.1.3. Histopatoloji**

Primer GN'lerin tanısında anamnez, klinik bulgular, laboratuvar sonuçlarının yanında deneyimli merkezler tarafından yapılan böbrek biyopsileri temel köşe taşı oluşturmaktadır. Böbrek biyopsisi, tanı konulması dışında prognozu ön görmeyi, tedavi modalitelerini belirlemeyi ve alternatif tedavi rejimlerinin geliştirilmesini sağlar (9, 10). Ayırıcı tanı için histopatolojik incelemede ışık mikroskopisi (İM) ve immünfloresan (İF) kullanılır. Elektron mikroskopisi (EM) ise zor olgularda kesin tanı için kullanılmaktadır (3, 24).

Histopatolojik incelemede glomerül lezyonlarda tüm glomerüllerin tutulması 'diffüz', %50'den daha az glomerül tutulması 'fokal' olarak tanımlanır. Glomerülün kendi içinde tamamı tutulmuş ise 'global', %50'den daha az tutulursa 'segmental' olarak adlandırılır. Glomerül hücrelerinin sayısında artış proliferatif olarak tanımlanır. Proliferasyon, mezangiumda (mezangial proliferasyon), kapiller duvarda (endokapiller hiperselülerite) ve ekstrakapiller bir alanda meydana gelebilir (35). Ekstrakapiller proliferasyona kresent denir. Kresent; fibroblastların, makrofajların, çoğalan epitel hücrelerinin ve Bowman boşluğundaki fibrinin birikmesi sonucu oluşan lezyonlardır. Kresent görülmesi glomerül kapiller duvarda ciddi hasar olduğuna işaret eder (36).

#### 2.1.4. Klinik

Primer GN'lerin spesifik klinik bulguları yoktur. GN'ler birçok kalıtsal veya edinsel bozukluktan kaynaklanarak, AİA, NS, akut nefritik sendrom, HİGN ve kronik GN gibi klinik tablolarla karşımıza gelir (Şekil 2.3).

<b>Asemptomatik</b> 150-3000 mg/gün proteinüri Dismorfik eritrositler Mikroskopik hematüri	<b>Nefrotik sendrom</b> ≥3500 mg/gün proteinüri Hipoalbuminemi Ödem Hiperlipidemi, lipidüri	<b>Nefritik sendrom</b> <3500 mg/gün proteinüri Hematüri (Dismorfik eritrositler) Ödem Hipertansiyon Oligüri
<b>Hızlı ilerleyen glomerulonefrit</b> Günler ve haftalar içinde gelişen akut böbrek yetmezliği <3000 mg/gün proteinüri Hematüri (Dismorfik eritrositler) Vaskülit kliniği olabilir	<b>Kronik glomerülonefrit</b> >3000 mg proteinüri Hipertansiyon Renal yetmezlik Küçülmüş böbrek boyutları	

Şekil 2.3. Primer glomerülonefritlerin klinik prezentasyonları

#### 2.1.5. Nefrotik Sendrom

Nefrotik sendrom (NS), glomerüler hastalığın klinikte görülen en sık prezentasyonudur. NS, ≥3500 mg/gün proteinüri, hipoalbuminemi, yumuşak ve gode bırakan ödem, hiperlipidemi, lipidüri ve çeşitli metabolik bozukluklarla karakterize olan klinik bir sendromdur. Bazı hastalarda mikroskopik hematüri görülebilir. Genellikle yavaş seyirlidir. Erişkin hastalarda sekonder nedenler daha sık görülür. Erişkin hastalarda NS'un en sık nedeni DM'tur. Primer glomerüler hastalıklardan MDH, MN ve FSGS'da sık görülür. NS'un sekonder nedenleri Tablo 2.4'te gösterilmiştir.

**Tablo 2.4.** Nefrotik sendromun sekonder nedenleri

<b>Sistemik hastalıklar</b>	SLE, RA, kollajen doku hastalıkları, dermatomyozit, Sjögren sendromu, sarkoidoz, ülseratif kolit
<b>Malignite</b>	Karsinom (akciğer, mide, kolon, meme, serviks, böbrek, prostat, over), melanoma, feokrositoma, mezotelyoma, Hodgkin hastalığı, kronik lenfositik lösemi, multipl myelom, lenfoma
<b>Metabolik hastalıklar</b>	Diabetes mellitus, Hipotiroidi, Amiloidoz
<b>Enfeksiyonlar</b>	HBV, HCV, CMV, EBV, HIV, poststreptokok enfeksiyonu, enfektif endokardit, şant nefriti, sifiliz, Tbc, mikoplazma, sıtma, toksoplazma
<b>İlaçlar ve kimyasallar</b>	Altın, civa, penisilamin, probenesid, eroin, kaptopril, NSAİİ, lityum, interferon alfa, klorpropamid, rifampisin, pamidronat, warfarin, anabolik steroidler
<b>Allerjenler ve toksinler</b>	Arı sokması, polenler, zehirli sarmaşık, serum hastalığı, yılan zehri, aşılarda
<b>Genetik</b>	Alport sendromu, Fabry hastalığı, Nail-patella sendromu, Denys- Drash sendromu, konjenital NS (Fin tipi), sistinozis, nefrin mutasyonu, FAT2 mutasyonu
<b>Diğer nedenler</b>	Gebeliğe bağlı (preeklampsi), kronik böbrek allograft yetmezliği, renal arter stenozu, şiddetli konjestif kalp yetmezliği, konstriktif perikardit, morbid obezite

### **2.1.5.1. Nefrotik sendromun patofizyolojisi**

#### **2.1.5.1.1. Proteinüri**

Yetişkin bir insanda günlük idrarla atılan protein miktarı 50-150 mg/gün olması normal kabul edilir. 150 mg/gün aşması durumunda bunun altında yatan birden çok neden ve patogenez vardır. Proteinüri oluşum mekanizmaları temelde glomerüller, tubuler, taşma proteinürisi olarak 3'e ayrılır. NS'da esas olay, glomerüller proteinürinin gelişmesidir. GBM ve podositlerin etkilenmesi sonucunda por bariyeri ve negatif elektriksel yük bariyeri bozulur. Makromoleküllerin kapiller duvar boyunca glomerüller geçirgenliği artar (37). Proteinler, vitamin D3, mineraller, immünooglobulinler, pıhtılaşma faktörleri ve bazı hormonlar bozulan filtrasyon bariyerinden kolayca atılır (38).

#### **2.1.5.1.2. Ödem**

Ödem, NS'un en önemli klinik belirtilerinden biridir. Genellikle periorbital ve pretibial bölgede saptanır. Masif hale geldiğinde seröz effüzyonlar ve asit olarak

görülebilmektedir. İntestinal ödem geliştiğinde, iştahsızlık, bulantı, kusma ve absorpsiyon kusurları ortaya çıkar. Karın ağrısı ve ishal görülebilir. Başlıca 2 mekanizma temel olarak ödem gelişiminden sorumludur:

- i. Tübüllerde sodyum tutulumu
- ii. Hipoalbuminemiye bağlı gelişen düşük plazma onkotik basıncının sıvı ve solüt maddeleri vasküler boşluktan interstisyel boşluğa hareketini teşvik etmesi (39).

Ödem ile başvuran hastalar tuz kısıtlaması ve diüretik tedavilerden fayda görür. Hayatı tehdit eden durumlarda ultrafiltrasyon gibi ileri tedavi yöntemleri gerekebilir.

#### **2.1.5.1.3. Hipoalbuminemi**

Proteinüri ile birlikte idrarla albümin yoğun albümin kaybı olur. Ayrıca filtre edilen albüminin tübülüslerde katabolize olması hipoalbuminemiye katkıda bulunur. Normal şartlarda düşük plazma onkotik basıncına yanıt olarak hepatik albümin sentezi artar. NS'da karaciğerin yeterince albümin sentezini arttıramamasının nedeni net bilinmemekle birlikte inflamatuvar mediatörlerin hepatik albümin sentezini baskılayabileceği düşünülmektedir (40).

#### **2.1.5.1.4. Hiperlipidemi**

Böbrek hastalığı olanlarda lipid anormallikleri sık görülür. NS'da daha belirgin lipid anormallikleri görülür. Özellikle düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), orta dansiteli lipoprotein (IDL) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyleri artarken, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyi genellikle normal veya azalmıştır (41-43). Albümin kaybına bağlı düşük plazma onkotik basıncı hepatik lipoproteinlerin sentezini uyarır. Apolipoprotein B ve kolesterol içeren lipoproteinlerin hepatik sentezinin, kolesterol düzeylerindeki artıştan sorumlu olduğu düşünülmektedir (44). Ayrıca trigliseritten zengin lipoproteinlerin katabolizmasında azalma ve LDL kolesterolün reseptör aracılığıyla olan klirensinde azalma kolesterol düzeylerinde artışa katkıda bulunur (45). Artan lipoproteinlerden bazıları glomerüler filtrasyona uğrar, sonuçta lipidüri, idrar sedimentinde oval yağ gövdeleri ve yağ silindirleri görülebilir. NS hastalarında yapılan çalışmalarda

ateroskleroz riskinin sağlıklı bireylere göre arttığı görülmüştür (46). Hiperlipidemi tedavisinde HMG KoA redüktaz inhibitörü olan statinler kullanılır.

### **2.1.5.2. Nefrotik sendromun komplikasyonları**

#### **2.1.5.2.1. Tromboemboli**

Nefrotik sendromu olan hastalarda venöz ve arteriyel tromboz insidansı, genel popülasyonla karşılaştırıldığında çok daha yüksektir (47). NS'lu hastalarda hiperkoagülasyon durumunun nedeni tam olarak net değildir. Antitrombin III, plazminojen, protein C ve S gibi doğal antikoagülanların azalmış seviyeleri, artan trombosit aktivasyonu (hiperfibrinojenemi; plazminojen aktivasyonunun inhibisyonu ve dolaşımda yüksek moleküler ağırlıklı fibrinojen gruplarının varlığı) gibi tromboemboliye eğilim yaratan durumlar çalışmalarda gösterilmiştir (48, 49). Randomize kontrollü çalışmaların olmaması nedeniyle NS'lu hastalarda profilaktik antikoagülasyon için optimal yaklaşım iyi tanımlanmamıştır. Serum albumin seviyesinin yaklaşık olarak 2,8 gr/dl'nin altına düştüğü durumlarda tromboz riskinin arttığı belirtilmiştir (50).

#### **2.1.5.2.2. Sepsis**

Nefrotik sendromu olan çocuklarda sepsise bağlı ölüm, önde gelen sorunlardandır. Çocuklarda pnömokoklara bağlı gelişen primer peritonit görülebilir. Yetişkinlerde ise gram pozitif ve gram negatif bakterilerin etken olduğu pnömoni, peritonit, selülit, idrar yolu enfeksiyonu ve sepsis görülebilir. Protein kaybı sonucu oluşan hipogamaglobulinemi, kompleman düşüklüğü, üreme için uygun ödem ortamı, lökositlerin bakterisidal aktivitesinde azalma, immünoşüpresif tedavi gibi unsurlar enfeksiyon riskini artırır (51).

#### **2.1.5.2.3. Diğer komplikasyonlar**

Nefrotik sendromlu hastalarda proteinüri, hipoalbuminemi ve tübüler hasarın etkisiyle akut böbrek hasarı gelişebilir (52). NS'un bazı olgularında proksimal tübüler disfonksiyon nedeniyle vitamin-D eksikliği, aminoasidüri, fosfatüri, bikarbonatüri görülebilir. Uzun dönemde kemik metabolizması ile ilgili bozukluklar ortaya çıkabilir. Bazı hastalarda transferinin ve eritropoetinin üriner

kaybı ile birlikte eritropoetin sentezinde bozulma olması, anemiye neden olur (51, 53).

### **2.1.6. Akut Nefritik Sendrom**

Nefritik sendrom veya diğeri bir adıyla akut GN, klasik olarak ani başlayan hematüri, hipertansiyon, oligüri, azotemi, ödem, idrar sedimentinde eritrosit silindirleri, piyüri ve hafif ile orta dereceli proteinüri (genellikle <3500 mg/gün) ile karakterize tablodur. Hematüri sıklıkla makroskopiktir ve hastalar idrar rengini koyu kırmızı-kahverengi veya kola renginde tanımlarlar. İdrar sedimenti incelemesinde eritrositlerin çoğu dismorfiktir. Eritrosit silindirleri, lökositler, lökosit silindirleri ve akantositler görülür.

Temelde immünolojik bir sürece neden olan antijen-antikor reaksiyonu sonucu başlar. Kompleman sistemi, koagülasyon faktörleri, sitokinler, büyüme faktörleri gibi inflamatuvar mediatör sistemlerin aktivasyonu ile birlikte glomerüler inflamasyon ve damar geçirgenliğinde artış görülür. İM'de tipik olarak diffüz endokapiller proliferatif glomerülonefrit şeklindedir. Endotel ve mezangial hücre proliferasyonu ile glomerüler inflamasyona bağlı glomerüler hipersellülarite gözlenir. Glomerüllerdeki hipersellülaritenin kapiller yumakları tıkaması nedeniyle GFH azalır. Su ve diğeri metabolizma artıklarının idrarla atılamayıp vücutta birikmesi ile oligüri, azotemi, ödem ve hipertansiyon görülür. Endotel hasarı sonucunda hematüri ve proteinüri ortaya çıkar.

Nefritik sendrom ile başvuran hastalara kontrendikasyon yoksa böbrek biyopsi yapılmalıdır. Nefritik sendrom, çoğunlukla kendini sınırlayan bir hastalıktır. Ancak, klinik seyir altta yatan glomerüler hastalıklara ve nedenlere bağlı değişir. Primer glomerüler hastalıklardan İgAN, akut poststreptokoksik glomerülonefrit (APSGN) ve MPGN'de sık görülür. HİGN ile prezente olabilir. Bu durumda acil ve hızlı tedavi yapılmazsa SDBH'ne ilerler (54).

### **2.1.7. İzole Nonnefrotik Proteinüri**

Proteinürisi olup idrar tetkikinde hematüri gibi anormalliklerin olmaması, böbrek fonksiyonlarının normal olması, DM ve HT gibi sistemik hastalıkların olmaması olarak kabul edilir. Ödem ve hipoalbuminemi görülmez. Hastalar

asemptomatik olup 3500 mg/gün'den daha az proteinüri görülür. İzole proteinüri olan hastaların çoğunda 1000 mg/gün'den daha az proteinüri vardır. Aşırı protein yapımı, tübüler ve glomerüler disfonksiyona bağlı olacağı gibi emosyonel stres, aşırı kilo alımı, uyku apnesi, yüksek ateş, ağır egzersiz durumlarında görülen geçici proteinüride neden olabilir (55). Glomerüler hastalıklardan ön planda FSGS, MN ve İgAN'de görülebilir. Prognozları daha iyi seyrettiği için çoğunlukla immunosupresif tedaviye ihtiyaç duyulmaz (56).

### **2.1.8. İzole Glomerüler Hematüri**

Aseptomatik mikroskobik hematüri olan hastalarda idrar tetkikinde protein dipstick negatif gelmesi, kan basıncının normal ölçülmesi, ödemin olmaması, böbrek fonksiyon bozukluğunun görülmemesi ve idrar sedimentinde dismorfik eritrositlerin olması beklenir. NS kliniği olmadığı için böbrek biyopsisi pek tercih edilmez ve prognozları daha iyidir. İgAN, Alport sendromu veya ince bazal membran hastalığı gibi glomerüler hastalıklarda görülebilir. Proteinüri eşlik etmeyen hematüri hastalarda prognoz daha iyi olup renin-anjiotensin reseptör blokajı (RAS) tedavisine iyi yanıt verir. Glomerül kaynaklı olmayan hematürilerin çoğunlukla altında ürolojik nedenler aranmalıdır (57).

### **2.1.9. Hızlı İlerleyen Glomerülonefrit**

Hızlı ilerleyen glomerülonefrit (HİGN), günler ve haftalar içinde ilerleyici böbrek fonksiyonu kaybı ile kendini gösteren klinik bir sendromdur. Morfolojik olarak kresent oluşumu ile karakterizedir. Kresentik GN olarak bilinen bu sendromun kliniğinde makroskobik veya mikroskobik hematüri, eritrosit silendirleri ve nefrotik düzeyde olmayan proteinüri görülür. Kresent oluşumu, akut nefrit ile başvuran yaşlı erişkinlerde yaygın bir bulgudur. Kresent düzeyinin prognozla ilişkisi gösterilmiştir (58). İF mikroskop görünümüne göre anti-glomerül bazal membran (anti-GBM) antikor hastalığı, immün kompleks kresentik GN ve pauci-immün kresentik GN olarak 3 kresentik GN tipi tanımlanmıştır. Pauci-immün kresentik GN, %60-80 ile en sık görülen formudur. Tipik örneği, ANCA ilişkili vaskülitlerdir. Anti-GBM antikor hastalığının tipik örneği Good-pasture sendromudur. İmmün kompleks ilişkili kresentik GN'lere örnek olarak İgA

vaskülit, postenfeksiyöz GN, lupus nefriti, immün kompleks ilişkili MPGN ve İgAN sayılabilir (58).

### 2.1.10. Primer Glomerülonefrit Tipleri

Primer GN'ler birden fazla alt tipi olan hastalıklardır. Primer GN'lerin etyolojik sınıflaması Tablo 2.5'te gösterilmiştir (31).

**Tablo 2.5.** Primer glomerüler hastalıklar

Sık görülenler	Nadir görülenler
Minimal Değişiklik Hastalığı (MDH)	Diffüz Proliferatif GN
Membranöz Nefropati (MN)	Endokapiller Proliferatif GN
Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS)	Postenfeksiyöz GN
IgA Nefropatisi (IgAN)	CFHR5 Nefropati
Membranoproliferatif Glomerülonefrit (MPGN)	C1q Nefropatisi

#### 2.1.10.1. Minimal değişiklik hastalığı (MDH)

Minimal değişiklik hastalığı (MDH), ışık mikroskopisiyle incelenen böbrek dokusunda lezyon saptanmaması nedeniyle "nil" hastalığı (nothing in light microscopy) veya lipoid nefroz gibi isimlendirmeleri mevcuttur. NS kliniği nedeniyle tanınması kolaydır. 10 yaşın altındaki çocuklarda NS'un %90 sıklıkla en sık nedenidir. Erişkinlerde görülme sıklığı ise tüm NS'lar içinde %10-15'tir (59). TND verilerine göre ülkemizde erişkin idiyopatik NS kliniği olan hastaların yaklaşık %10'undan sorumludur. Asya ve Kafkas ülkelerinde sıklığı daha fazladır (60).

Minimal değişiklik hastalığında ışık mikroskopunda incelenen böbrek dokusunda glomerül yapısı normal olarak izlenir ancak genişlemiş glomerüller izlenebilir. IF mikroskopide immün kompleks birikimi görülmez. Temel olarak glomerül epitelinde zedelenme ile karakterizedir. EM'de epitel hücrelerinin ayaksı çıkıntılarının birleştiği, epitel hücrelerin bazal membrandan ayrıldığı ve tüm glomerülde yaygın epitel hasarı olduğu görülür. Epitel hücre hasarının nedeni belli değildir (61).

Minimal değişiklik hastalığının patogeneğinde sistemik T-hücre disfonksiyonu ön planda iken, son yapılan çalışmalar B-hücre disfonksiyonunun da rol oynadığını göstermiştir (62, 63). Son dönemde T helper-2 kökenli sitokinlerden özellikle interlökin 13 (IL-13)'un etkisi üzerinde durulmaktadır. Normalde GBM yapısındaki sialik asit ve heparan sülfat, GBM'a negatif yük kazandırır. Albumin negatif yüklü bir moleküldür ve normalde GBM tarafından negatif yükü nedeniyle itilir ve filtrasyonu engellenir. GBM'ın negatif yükünün kaybı ile albüminüride artış görülmesi MDH'nın patogeneğinde rol oynar (64). Bazı nadir genetik bozuklukların MDH'da rastlanması patogeneğinde genetik bozukluğunda rol oynayabileceğini göstermiştir (65).

Minimal değişiklik hastalığı genellikle solunum yolu enfeksiyonu veya sistemik enfeksiyon sonrası günler ve haftalar içinde gelişen yüksek proteinüri, düşük serum albumin düzeyi, ödem ve yüksek kolesterol düzeyleriyle kendini belli eden NS kliniğı ile karakterizedir. Yetişkinlerde nadiren nefritik sendrom ile başvurabilir (66). En sık başvuru nedeni ani başlayan ödemdir. Solunum yolu enfeksiyonu, hem hastalığı hem de relapsları tetikleyebilir. Tromboembolizm riski artmıştır. Özellikle alt ekstremitelerde ve renal venlerde venöz tromboembolizm görülür. MDH, sıklıkla idiyomatik NS şeklinde görülebildiğı gibi solid tümörler, hematolojik maligniteler, allerjenler ve bazı ilaçlar hastalığın sekonder nedenleri arasındadır. Çocuklarda pek gerekli olmasa da özellikle yetişkinlerde teşhis için böbrek biyopsisi gereklidir (67).

Glukokortikoid tedavisi olguların %85-90 proteinüride tam remisyona sağlar (67). Çocuklarda glukokortikoid tedavisi genellikle ampirik olarak başlatılır ve sadece glukokortikoid dirençli hastalık için böbrek biyopsisi yapılır. Tedaviye cevapta en önemli prognostik faktör başlangıç glukokortikoid tedavisine verilen cevaptır. Başlangıç tedavisine kısa sürede cevap alınıyorsa prognoz daha iyidir. Glukokortikoide cevap veren yetişkinlerin %50-75'inde relaps, %10-25'inde sık relaps ve %25-30'unda steroid bağımlılığı görülür. Steroid dirençli olgularda immunosupresifler tedavide kullanılır. Yetişkinlerde spontan erken remisyona oranı %5-10 civarındadır. SDBH nadir görülür (68, 69).

### 2.1.10.2. Membranöz nefropati

Membranöz nefropati (MN), erişkinlerde NS'un en sık nedenlerinden biridir. Subepitelyal immünglobulin G (IgG) birikmesiyle oluşan GBM kalınlaşması ile karakterize bir immün kompleks nefropatisidir (70). İlk kez 60 yıl önce Bell tarafından NS kliniği bulunan hastalarda, böbrek biyopsisinde; glomerüllerde inflamasyonun olmadığı, ancak glomerüler kapiller bazal membranın kalın görüldüğü bir grup hastanın böbrek patolojisini tanımlamak için kullanılmıştır (71). Ekstramembranöz nefropati ve epimembranöz glomerülo nefrit gibi isimleri mevcuttur.

Membranöz nefropati, etyolojilerine göre primer, sekonder ve post-transplant olmak üzere 3'e ayrılır. Primer MN ya da diğer bir adıyla idiyopatik MN yetişkinlerde olguların %75'inden sorumlu olan immün aracılı bir glomerüler hastalıktır. Sekonder olarak sistemik lupus eritematozus (SLE), tip 1 DM, romatoid artrit (RA), antiglomerül bazal membran hastalığı, ANCA-pozitif vaskülitler, graft-versus host hastalığı (GVHH) gibi otoimmün hastalıklar, hepatit B (HBV), hepatit C (HCV), sifiliz, şistozoma, malarya, lepra gibi bazı infeksiyöz ve paraziter hastalıklar; altın, kaptopril, non-steroid antiinflamatuvar, D-penisilamin gibi bazı ilaçlar; civa, formaldehid gibi bazı toksinler, prostat, meme, akciğer gibi solid organ tümörleri gibi nedenler sayılabilir (72). Post transplant olarak membranöz nefropati ise farklı bir böbrek bozukluğu nedeniyle transplantasyon yapılan olgularda ortaya çıkmaktadır.

Ülkemizde erişkin idiyopatik NS'lerin çoğunluğunda MN saptanır (31). Tanı sırasında GFH sıklıkla normaldir. 40 yaş üstünde ve erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir. Erkeklerde klinik seyir değişken olmakla birlikte daha şiddetli olabilmektedir. Beyazlarda, siyahilere göre daha sık görülür. Dördüncü ve beşinci dekatlarda zirve yapar. 20 yıllık geniş bir coğrafyayı kapsayan bir çalışmada primer MN, IgAN'den sonra ve FSGS ile birlikte en çok görülen 3 nefropatiden biridir (25, 73). Çocuklarda tüm glomerülo nefritler içerisinde MN oranı %5'in altındadır.

Membranöz nefropati patogenezinin dair bilgilerimizin büyük kısmı 'Heymann Nefriti Modeli' olarak bilinen 1959 yılında oluşturulmuş deneysel bir çalışmaya dayanmaktadır (74). Bu modelde dolaşımdaki antikorlar podosit ayakları çıkıntılarındaki antijen megalini hedefleyerek immün kompleks oluşumuna neden

olur. Oluşan subepitelyal immün komplekslerinin aktive ettiği C5b-9 ile membran atak kompleksi birleşmesinin podosit membranına girmesine yol açar. Bunun sonucunda GBM genişlemesi ve proteinüri ile sonuçlanması izler. Bu çalışma sıçanlar üzerinde yapıldığı için insanlarda patogenezi açıklamada yetersiz kalmıştır. Bu çalışmada insanlara göre farklı olan 2 durumdan ilki podositlerdeki hedef antijen megalin iken, insan podositlerinde megalin varlığı gösterilememiştir. İkinci olarak bu çalışmada IgG alt tipleri komplemanı klasik yoldan aktive edebilen IgG1, IgG2 ve IgG3'ü içermesi ve C1q'nun da pozitif boyanması görülmüş. Oysaki insanlarda primer MN'de IgG4'ün daha baskın boyandığını; C1q'nun eser miktarda saptandığını gösteren çalışmalar yayımlanmıştır (75).

Membranöz nefropati patogenezinin temelini supepitelyal bölgelerde immün kompleks birikimi oluşturmaktadır. Ancak bu depozitlerin oluşum mekanizması tam olarak net değildir. Üç önemli olası mekanizmadan söz edilmektedir:

- a. Daha önceden oluşan immün komplekslerin pasif olarak supepitelyal bölgelere yerleşmesidir.
- b. Bazı patolojik şekilde dolaşan antijenlerin subepitelyal alana yerleşmesi ve bu antijenlere karşı oluşan antikörlerle immün komplekslerin insitu olarak oluşumudur.
- c. GBM'ın podositlerindeki intrinsik hedef antijenlere karşı oluşan antikörlerin bu bölgeye bağlanması ve böylece supepitelyal alanda depolanmasıdır (76).

Primer MN'de sıklıkla IgG haricinde immunglobulin görülmez, mezangial ve endokapiller proliferasyon benzeri hücresel proliferasyon bulguları da saptanmaz. 1968'de Ehrenreich ve Churg elektron mikroskopisinde subepitelyal immün depozitlerin yerleşimine göre MN'nin evrelerini Tablo 2.6'da gösterildiği gibi tanımlamışlardır (77).

**Tablo 2.6.** Membranöz nefropatide histopatolojik evreleme (77)

	<b>Elektron mikroskopi</b>	<b>Işık mikroskopi</b>
<b>1. Evre</b>	Subepitelyal immün depozitler vardır. GBM normaldir.	GBM normaldir (Depozitler Malory trichrome boyası ile görülebilir)
<b>2. Evre</b>	GBM dış yüzeyinde ve immün depozitlerin arasında 'spike' (bazal membran benzeri materyal) oluşumları gözlenir.	'Spike' oluşumları periyodik asit-silver methenamine-Jones boyasıyla gösterilebilir.
<b>3. Evre</b>	Bazal membran benzeri materyal 'kubbe' görünümünde, GBM'da düzensiz kalınlaşma	Bazal membran benzeri materyal 'kubbe' görünümünde, GBM'da düzensiz kalınlaşma
<b>4. Evre</b>	İmmün depozitler elektron lüsenttir reabsorbedir; 'köpük' veya 'İsviçre peyniri' görüntüsü vardır.	GBM'da aşırı düzensiz kalınlaşma, depozitlerin çözünmesine eşlik eder.

2009 yılında Beck ve arkadaşları tarafından yetişkin primer MN olgularında dolaşımda transmembran glikoprotein M-tip PLA2R'ye karşı gelişmiş olan antikoları saptamışlardır. Anti-PLA2R antikoları primer MN açısından oldukça spesifiktir. Sağlıklı insanlarda, sekonder MN ve diğer NS yapan hastalıklarda görülmez. Anti-PLA2R antikor düzeyinde proteinürinin azalmasıyla düşüş izlenirken, rekürrens ile birlikte tekrar artış görülebilmektedir. Dolayısıyla kandaki antikor düzeyi ile klinik durumu paralellik göstermektedir (78).

Membranöz nefropati ile ilgili Anti-PLA2R gibi spesifik başka antijenler bulunmuştur. Trombospondin tip-1 alan içeren 7A (THSD7A), nöral epidermal büyüme faktörü benzeri-1 (NELL-1), somaphorin 3B ve nötral endopeptidaz (NEP) bunlardan bazılarıdır. Nötral endopeptidaz (NEP), insan böbreği podositleri, polimorf nüveli lökositler ve lenfoid dışı organların epitel hücrelerinde bulunan bir antijendir. Yapılan bir çalışmada NEP defekti olan anne ilk gebeliği sırasında enzim aktivitesi normal olan fetusun böbreğindeki antijene karşı antikor oluşturmuş, annenin daha sonraki gebeliğinde antijen ve antikor kompleksi fetusta MN geliştirmiştir (79).

Membranöz nefropatili hastalar %80 oranında NS ile başvururlar. Proteinüri subnefrotik düzeyden 20 g/gün proteinüriye kadar değişkenlik gösterebilir. Proteinüri seçici değildir ve %50 hastada mikroskopik hematüri eşlik edebilir. Makroskopik hematüri ve eritrosit silendirleri görülmez (80). Hastalığın belirtileri genellikle sinsi olup, birçok olguda ilk belirti yavaş oluşan ödemdir. NS bulguları,

ödem gelişimi ve proteinüri düzeylerinin yüksekliği MDH ve FSGS'a göre daha yavaş geliştiği için her zaman gürültülü bir tablo ile karşımıza çıkmayabilir. FSGS'dan farklı olarak serum albümin seviyeleri normal iken yüksek proteinüri düzeyleri görülmez. Hastaların %10-20 civarında başvuruda kreatinin yüksekliği vardır özellikle tübülointerstisyel hasar ve ileri yaşa bağlı olarak görülebilir. Genellikle başvuruda hipertansiyon olmaz ancak önceden varsa böbrek sağkalımını negatif yönde etkiler (81, 82). NS kliniği olanların çoğunda şiddetli hiperlipidemi bulguları görülür. Hipoalbuminemiye ikincil gelişen tromboemboli riski ve sıklığı artmıştır. Özellikle albümin <2 g/dl olan hastalarda antikoagülan tedavi önerilmektedir (83).

Primer MN'de 5 yıl içinde %5-30 tam remisyon ve %25-40 kısmi remisyon görülmekte iken, tedavi almamış NS'lu hastalarda 5 yıl sonunda %14, 10 yıl sonunda %35, 15 yıl sonunda %41 SDBH'ne ilerlediği belirtilmiştir (84-87). Subnephrotik proteinüri olan hastalarda 10 yıl sonunda %2 kadar düşük SDBH gelişimi görülmüştür (88).

Membranöz nefropati tedavisinde öncelikle primer ve sekonder nedenlerin ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Sekonder nedenlere bağlı gelişen MN tedavisinde öncelikle altta yatan hastalık tedavi edilmelidir. Primer MN'de tedavi seçiminde progresyonu gösteren GFH, 24 saatlik idrar protein düzeyleri ve Anti-PLA2R düzeylerine göre risk sınıflaması yapılması önerilmektedir (89) (Tablo 2.7).

**Tablo 2.7.** Membranöz nefropatide risk sınıflaması

Progresyon Riski	Düşük	Orta	Yüksek	Çok yüksek
	* 3-6 aylık takip sonunda en az 2 kriterin varlığı			Başlangıçta en az 2 kriterin varlığı
<b>GFH</b>	Normal veya <%25 azalma	Normal veya <%25 azalma	>%25 azalma, başka nedenle açıklanamayan	→Serum kreatinin ≥1,5 mg/dl, MN'ye bağlı artış →GFH'da önceki 2 yıla göre ≥%25 azalma, MN'ye bağlı azalma →Şiddetli, yaşamı tehdit eden NS **
<b>Proteinüri</b>	<4 g/gün	4-8 g/gün	≥8 g/gün veya Dirençli NS	
<b>Anti-PLA2R</b>	Ardışık ölçümlerde <50 RU/ml veya >%25 azalma	Ardışık ölçümlerde <150 RU/ml veya <%25 artma	Ardışık ölçümlerde ≥150 RU/ml veya ≥150 RU/ml artma	

\* 3-6 aylık takip boyunca konservatif tedavileri alan hastalarda her 1 ile 3 ay zaman diliminde 24 saatlik idrar protein, serum albümin, serum kreatinin ve anti-PLA2R düzeyleri ölçülür.

\*\* Şiddetli NS; serum albümin <2,5 ve refrakter ödem olması veya tromboemboli durumu

Primer MN’de tedavide ilk olarak tüm hastalara sodyum ve proteinden (0.8 gr/kg/gün) kısıtlı diyet verilmesi, kilo verilmesi, sigaranın bırakılması, ödem tedavisi, renin anjiotensin inhibisyonu sağlanarak kan basıncının normal hedeflere indirilmesi, HMG-KoA redüktaz inhibitörleri olan statin grubu ilaçlarla hiperlipideminin kontrol altına alınması ve tromboemboli riski yüksek olan hastalarda antikoagülan tedavinin başlanması sağlanmalıdır.

Tüm hastalara tedavide mutlaka renin anjiotensin inhibisyonu yapan anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi) ve/veya anjiotensin reseptör blokörleri (ARB) ile kan basıncının etkin kontrolü sağlanmalıdır (11). ACEi ve/veya ARB grubu antihipertansif ilaçlar, proteinüriyi azaltmakta, diyabetik olan ve olmayan tüm kronik nefropatili hastalarda böbrek hastalığı progresyonunu yavaşlatmaktadır (90).

Düşük riskli hastalıkta öncelikli olarak konservatif tedaviler tercih edilir. Konservatif tedavilere 3-6 aylık izlem sürecinde progresyon görülüp yüksek risk grubuna giren hastalara immunosupresif tedavi başlanabilir. İmmunosupresif tedavilerin toksisitesi göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle tercih edilmesi gerekiyor ise progresif hastalık için yüksek risk grubunda olması (hızlı kötüleşen renal yetmezlik) ve yaşamı tehdit eden şiddetli NS kliniği ile olması durumunda başlanabilir (89). Başlangıçta progresyon açısından çok yüksek riskli olan hastalara konservatif tedavilerle birlikte immunosupresif ler daha erken tercih edilmelidir.

Yüksek riskli grupta ve hızlı progresyon görülen hastalarda immunosupresif tercih ederken glukokortikoidlerin tek başına verilmesi önerilmez. Glukokortikoidlerin alkilleyici (sitotoksik) ajanlarla kombinasyonu tercih edilir. Toksikitesi daha az olması nedeniyle siklofosamid, klorambusile tercih edilir (91).

Yüksek riskli hastalarda sitotoksik tedavi dışında rituksimab veya glukokortikoidler ile kombine kalsinörin inhibitörleri (CNI) tercih edilebilir. Rituksimab, humoral immunité üzerine etkili anti-CD20 monoklonal antikorudur. 2019’da 130 MN hastası üzerine yapılan randomize kontrolü bir çalışmada rituksimab ile kalsinörin inhibitörü olan siklosporin (CsA) karşılaştırılmış. Rituksimab için daha iyi renal sağkalım sonuçları görülmüştür (92). Rituksimab ile alkilleyici ajanlarla karşılaştırılmalı randomize kontrollü bir çalışma olmamasına

rağmen son çıkan çalışmaların yan etki profilinin daha güvenilir olmasından dolayı rituksimab öncelikli önerilmektedir (92-94).

Orta riskli grupta immunosupresif tercihi için rituksimab veya glukokortikoid ile alkilleyici ajan kombinasyonu veya glukokortikoid ile CNI kombinasyonu önerilmektedir. Bu ajanlar verilemiyor ya da yanıt alınmazsa mikofenolat mofetil (MMF) veya adrenokortikotropin hormon (ACTH) tercih edilebilir. Kalsinörin inhibitörleri olarak siklosporin (CsA) ve takrolimus (TAC), MN tedavisinde tercih edilir. Bu ajanlar ile 6 aylık tedavi sonrasında remisyon sağlanamazsa bu ajanların kesilmesi önerilir. Mikofenolat mofetil (MMF) ile kortikosteroid kombinasyon tedavisi MN tedavisinde etkinliği gösterilmiştir. MN tedavisinde MMF monoterapisinin etkili olmadığı çalışmalarda gösterildiği için önerilmemektedir (11, 95).

Primer MN’de erkek cinsiyet, ileri yaş (özellikle 60 yaş üstü), nefrotik düzeyde proteinüri (özellikle 8000 mg/gün üzeri), yüksek serum kreatinin düzeyleri, yüksek saptanan anti-PLA2R düzeyleri, histopatolojik incelemede tübülointerstisyel hasar kanıtı ve immunosupresif tedavilere dirençli hastalarda daha kötü renal sağkalım sonuçları görülmüştür (86, 96-101).

### **2.1.10.3. Fokal segmental glomeruloskleroz**

Fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS), çeşitli etyolojileri olan, podosit hasarı ve renal kitlede azalmanın görüldüğü, glomerüllerin bir kısmında fokal ve etkilenen glomerülün bir bölümünde segmental skleroz ile karakterize histolojik bir lezyondur. Bu lezyon birçok değişik etyoloji ve patolojik mekanizma sonucu oluşmaktadır. Hepsinin ortak noktasının MDH gibi podositlerde hasar ve sayısındaki azalmayla seyreden ‘podositopati’ olduğu belirlenmiştir (102).

Fokal segmental glomeruloskleroz, SDBH’nın önde gelen nedenlerindedir. Tüm dünyada insidansı ve prevalansı artmaktadır. Çalışmaların çoğunda FSGS lezyonlarının ikincil bir nedene bağlı olduğu hatta bazı çalışmalarda 2/3 oranında ikincil FSGS görülmektedir. Prevalans ve insidansı artsa bile ikincil ve birincil FSGS oranı değişmemektedir (103). Ülkemizde erişkin idiyopatik NS hastalarının yaklaşık %20’sinden sorumludur. Amerika Birleşik Devletleri ve Brezilya’da en sık NS nedeni FSGS olarak bildirilmiştir (31). Amerika Birleşik Devletleri’nde

yetişkin NS nedenlerinin %35'ini oluşturmaktadır (104). Siyahi hastalarda, erkeklerde ve Asya'lılarda daha fazla SDBH riski gösterilmiştir.

Fokal segmental glomerüloskleroz heterojen bir hastalıktır. Primer, sekonder ve genetik formlar olarak sınıflandırılır (Tablo 2.8). Primer FSGS tanımı genellikle dolaşan permeabilite faktörlerinin neden olduğu podosit hasarı olan hastalar için kullanılmaktadır. Dolaşan faktörlere ek olarak, çok çeşitli hasarlar fokal ve segmental skleroz gelişimine neden olabilir. Diğer nedenlere bağlı oluşan segmental skarlar sekonder FSGS olarak tanımlanır. Ağır immün kompleks hastalıkları, nekrotizan kresentik pauci immün glomerülofritler, arteriyonefroskleroz, kronik pyelonefrit, kronik obstrüksiyon veya nefron hasarına yol açan herhangi bir duruma bağlı nefron sayısında azalmaya sekonder fokal segmental skarlar oluşabilir (105). FSGS'da podosit hasarı ve kaybı glomerül kapiller yüzeyinde düzleşmeye neden olur, böylece protein kaybına yol açar. FSGS olgularının önemli bir kısmında tübülointerstisyel fibrozis eşlik etmektedir. Tübülointerstisyel fibrozis, hastalığın prognozu için belirleyici bir faktördür (106).

Kardiyotropin benzeri sitokin-1 (CLC-1) ve soluble ürokinaz plazminojen aktivatör reseptör (suPAR) gibi birçok dolaşan faktör primer FSGS gelişiminde rol oynamaktadır (107). Bir kohort çalışmasında FSGS tanılı hastaların %70'inde suPAR düzeyleri yüksek iken, kontrol grubunda sadece %6'sında yüksek saptanmıştır (108). Aynı zamanda bir akut faz reaktanı olan suPAR'ın inflamatuvar durumlarda düzeyi artmaktadır (109). Serum suPAR düzeyleri sekonder FSGS'da artabildiğinden primer ve sekonder FSGS ayırımında spesifik bir molekül olarak görülmemelidir (110). MDH ve FSGS tanılı çocuk yaş grubu hastalarda yüksek suPAR düzeyi gösterilmiştir (111).

Tablo 2.8'de FSGS'un primer, sekonder ve genetik nedenleri gösterilmiştir.

**Tablo 2.8.** Fokal segmental glomerülosklerozun etyolojisi

Primer FSGS	Dolaşan permeabilite faktörleri
<b>Sekonder FSGS</b> <b>Hiperfiltrasyona adaptif yanıt</b> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Azalmış nefron kütle</li><li>➤ Düşük doğum ağırlığı</li><li>➤ Tek taraflı böbrek agenezisi</li><li>➤ Şiddetli obezite</li></ul> <b>İlaçlar ve toksinler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Anabolik steroidler</li><li>➤ İnterferon</li><li>➤ mTOR inhibitörleri</li><li>➤ Kalsinörin inhibitörleri</li><li>➤ Antrasiklinler</li><li>➤ Bifosfonatlar</li><li>➤ Eroin</li><li>➤ Lityum</li></ul>	<b>Virüsler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ HIV</li><li>➤ EBV</li><li>➤ CMV</li><li>➤ Parvovirüs B19</li><li>➤ SV40</li></ul> <b>Diğer nedenler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Fokal proliferatif glomerülonefritin iyileşme aşaması (lupus nefriti, ANCA ilişkili GN)</li><li>➤ Orak hücre anemisi</li><li>➤ Trombotik mikroangiopati</li><li>➤ Fabry hastalığı</li><li>➤ Hemofagositik sendrom</li><li>➤ Membranöz nefropati</li></ul>
<b>Genetik FSGS</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ NPHS-1- nefrin</li><li>➤ NPHS -2-podosin</li><li>➤ TRPC6 mutasyonları</li><li>➤ APOL-1</li><li>➤ WT1</li><li>➤ PLCE1</li><li>➤ KANK4</li></ul>

Işık mikroskopide erken dönemde özellikle kortikomedüller bölgedeki glomerüllerde tutulum başlar. Biyopside özellikle bu alanın örneklenmesi, tanı koyma şansını artırır (112). Glomerüllerin yarısından azında ve yumağın bir kısmında (segmental) skleroz görülür. Segmental sklerotik lezyonlar genellikle Bowman kapsülüne yapışık olarak görülür. Segmental sklerotik lezyonlar içerisinde köpük hücreleri ve hyalinizasyon görülebilir. Sellülarite artışı eşlik edebilir (113). EM'de sklerotik alanlarda bazal membranlar kalınlaşmış, kıvrımlaşmış ve kapillerler oblitere olmuştur. Bu alanlarda köpüksü makrofajlar, lipid damlacıkları, granüler matriks, fibriller ve elektron dense depozitler görülebilir. Podositlerin ayaksı çıkıntılarında silinmeler görülür. IF mikroskopide spesifik bir immün birikim paterni olmamakla birlikte normal görünümlü glomerüllerde mezangial immünglobulin M (IgM) birikimi, sklerotik glomerüllerde IgM ve C3 birikimi görülebilir (114). Arteriyoller hiyalinozis ve intimal fibrozis, nonspesifik bulgulardır. FSGS için 5 patolojik sınıf önerilmiştir. Tablo 2.9'da gösterilmiştir (114).

**Tablo 2.9.** FSGS Columbia patolojik sınıflaması

Varyant	Tanı Kriterleri
<b>Kollapsing Varyant</b>	→Kapiller yumak oblitere olmuş ve çevresinde epitel hücrelerinde hipertrofi ile hiperplazi izlenir. →Epitel proliferasyonu kresenti taklit eder.
<b>Tip Varyant</b>	→Vasküler kutbun karşısında proksimal tübülün açıldığı alanda yapışıklık görülür. →Esas olarak iki histolojik komponenti vardır. →İntrakapiller komponentinde köpüksü hücreler ve hyalinizasyon, ekstrakapiller komponentinde ise podositlerde belirginleşme ve proliferasyon vardır.
<b>Sellüler Varyant</b>	→En az bir glomerülde segmental kapiller lümenin endokapiller hipersellülarite sonucu tıkanması
<b>Perihiler Varyant</b>	→En az bir glomerülde perihiler hiyalinozis görülmesi →Segmental lezyonlar bulunan glomerülün %50'den fazlasında glomerüler vasküler uçta perihiler hiyalinozis ve skleroz olması
<b>FSGS NOS (Tanımlanamayan)</b>	→En az bir glomerülde glomerüler kapillerin ekstrasellüler matriks tarafından segmental tıkanması

Primer FSGS'li hastalar klinik olarak en çok NS şeklinde ortaya çıkmaktadır. Başvuruda erişkin hastaların %70-100'ünde NS görülür (102). En sık saptanan bulgu ödemdir (115). Başvuruda hastaların %30-50'sinde hipertansiyon, %25-75'inde mikroskopik hematüri ve %20-30'unda GFH'da düşüş mevcuttur (116). Kompleman seviyeleri ve diğer serolojik testler normal saptanır. Proteinüri non-selektiftir ve idrarla protein atılımı 1 g/gün ile 30 g/gün arasında değişkenlik gösterebilir. Tübül ve glomerül hasarını gösteren glukozüri, amino asidüri, fosfatüri veya konsantrasyon bozukluğu görülebilir.

Sekonder FSGS'li hastalar, nefrotik düzeyde olmayan proteinüri, normal serum albümin düzeyi ve periferik ödemin olmaması ile primer FSGS'den farklı klinik bulgularla gelir (112). Sekonder FSGS'de uzun sürede yavaş şekilde gelişen ılımlı proteinüri ve böbrek yetmezliği bulguları vardır.

Tedavi almayan NS'lu hastalarda spontan remisyon oranları %10'dan düşüktür. Primer FSGS'da başlıca prognostik faktör tedaviye verilen yanıttır. Kısmi veya tam remisyon görülen hastalarda genel sağkalım %80 iken, yanıt vermeyenlerde %50'den düşüktür. Aynı şekilde kısmi veya tam remisyon görülen hastaların renal sağkalım oranları remisyon görülmeyen hastalara göre daha yüksektir (117-119).

Tedaviye başlamadan önce primer ve sekonder FSGS ayrımı yapılmalı ve kötü prognostik faktörler belirlenmelidir. Primer FSGS'nin spesifik tedavisi hala net değildir. Birçok alt tipi olması ve bu alt tiplerin seyirlerinin farklı olması, prognostik faktörlerin yakın zamanda tanımlanabilmiş olması ile tedavide uzlaşma sağlanamamasının etkileri bulunmaktadır.

Primer FSGS tedavisinde konservatif yaklaşımlar her hastaya önerilmelidir. Nefrotik düzeyde olmayan proteinüri durumlarında RAS blokajı ile daha iyi sonuçlar alınabilir. Ancak nefrotik düzeyde proteinüri olan hastalarda çoğu zaman immunosupresif tedaviye ihtiyaç duyulur. Tedavide amaç; tam veya parsiyel remisyon sağlayarak SDBH gelişmesini önlemek ve geciktirmektir.

Daha önce tedavi almamış nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalara başlangıç immunosupresif tedavi olarak glukokortikoidler önerilir. KDIGO kılavuzu, NS gelişmiş olan primer FSGS tanılı hastalara en az 4 hafta ve en fazla 16 hafta olacak şekilde yüksek doz oral kortikosteroid verilmesini, tam remisyon sağlandıktan sonra yavaş ve kademeli doz azaltımı yapılarak tedavinin 6 aya tamamlanmasını önermektedir (120). Yüksek serum kreatinin düzeyleri ve tübülointerstisyel hasar durumlarında tek başına glukokortikoidlere yanıt daha düşüktür (119, 121).

Steroid toksisitesi gelişmiş olanlar, sık relaps meydana gelenler, steroide bağımlı veya dirençli olgularda CNI kullanılabilir (122). CNI tedavisi tek başına veya düşük doz glukokortikoid ile kombine verilebilir. Tedavi en az 6 ay sürdürülmelidir. Bu süre sonunda eğer remisyon elde edilemezse hasta CNI dirençli olarak kabul edilmeli ve tedavi sonlandırılmalıdır. Tam veya kısmi remisyon sağlandıktan sonra tedaviye minimum 12 ay daha devam edilir ve daha sonra doz azaltılarak kesilir. Bu ajanlarda özellikle nefrotoksik olduğu için tedavide kreatinin anormal artışı durumlarında tedavinin kesilmesi önerilir.

KDIGO kılavuzu kortikosteroid dirençli ve CNI tedavisini tolere edemeyen hastalara MMF ve deksametazon tedavisini önermektedir (123). MMF, ağır seyreden kontrolsüz hastalık seyri olan FSGS hastalarında kullanılmaktadır. FSGS'da CsA ile MMF yanıtlarının benzer olduğu çalışmalar mevcuttur (124).

Primer FSGS tedavisinde sınırlı veri ve sınırlı yararı olan sitotoksik tedaviler (siklofosamid, klorambusil), rituksimab, ACTH, plazmaferez ve abatacept gibi ajanlar diğer seçeneklerdir.

Başvuruda nefrotik düzeyde proteinüri olması, böbrek yetmezliği, histopatolojik olarak tübülointerstisyel fibrozis olması, FSGS'nin seyri sırasında, kısmi veya tam iyileşmenin olmaması gibi durumlar kötü prognoz ile ilişkilidir (113, 117, 125-128).

#### **2.1.10.4. Membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN)**

Glomerüler bazal membran (GBM)'da kalınlaşma ve mezangioproliferatif değişiklikler ile karakterize NS, nefritik sendrom ve mikst tip formları ile prezente olabilen GN tipidir. Adını genellikle glomerüllerin lobüler görünümüne yol açan, hipersellülerite ve GBM'in kalınlaşmasını içeren karakteristik histolojik değişikliklerden almıştır (129).

Membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN), çocuk ve genç erişkinlerde daha sık görülür. Erişkin hastalarda 10 yıl içinde %60 SDBH'ne ilerler. TND verilerine göre tüm erişkin idiyopatik NS biyopsilerin yaklaşık %13'ünde MPGN saptanır (31).

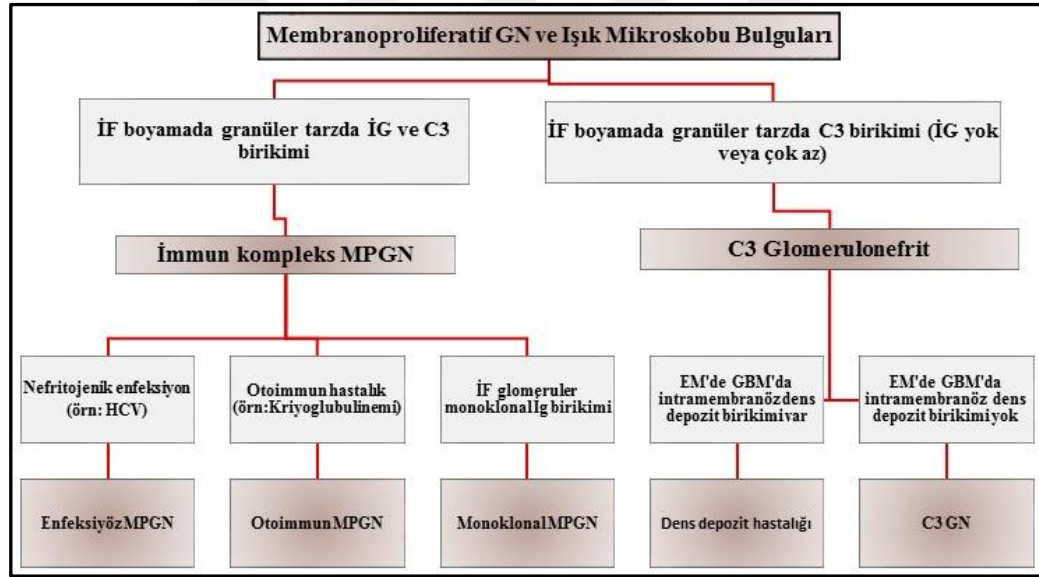
Membranoproliferatif glomerülonefrit patogenezinde iki mekanizma rol oynar. İlk olarak 'İmmün kompleks aracılı MPGN' olarak bilinen immün komplekslerin veya monoklonal immünglobulinlerin birikmesiyle kompleman aktivasyonudur. İkinci olarak 'Kompleman aracılı MPGN' olarak bilinen alternatif kompleman yolunun düzensizliği ve kalıcı aktivasyonudur. Bu ayırım için en iyi yöntem IF mikroskopidir. İmmünfloresan boyanma özelliklerine göre sınıflandırma klinik değerlendirme ve tedavi kararı için daha değerlidir (130).

- **İmmün kompleks/monoklonal immünglobulin aracılı MPGN:** İmmün kompleks aracılı MPGN, kronik antijenemi ve dolaşan immün komplekslere bağlı gelişir. Otoimmün hastalıklar (SLE, Sjögren sendromu, romatoid artrit), kronik viral enfeksiyonlar (HBV, HCV) ve bazen de idiyopatik olarak görülebilir. İmmünglobulin aracılı MPGN, monoklonal gamopatilerde görülür. Ayrıca daha nadir olarak non-Hodgkin lenfoma, alfa-1 antitripsin eksikliği, renal hücreli karsinom ve melanomda

MPGN görülebilir. İmmünfloresan mikroskopi ile immün kompleks ve monoklonal immünglobulin aracılı MPGN etyolojisi aydınlatılabilir. İmmünglobulin aracılı MPGN’de elektron mikroskopide subendotelial ve mezangial immünglobulin birikimleri görülür.

- **Kompleman aracılı MPGN:** Daha az sıklıkta görülür. Alternatif kompleman yolunun düzensiz olması ve kalıcı aktivasyon görülmesinden kaynaklanır. Kılcal damar ve mezangiumda kompleman birikimine bağlı gelişir. Kompleman aracılı MPGN, biriken komplemanın türüne göre C3 ve C4 glomerülopati olarak 2 gruba ayrılır. Elektron mikroskopi bulgularına göre ise Dens depozit hastalığı ve C3 glomerülopati diye 2’ye ayrılır.

Şekil 2.4’te MPGN ve ışık mikroskopisi bulgularına göre sınıflandırması gösterilmiştir (131).



Şekil 2.4. MPGN ve ışık mikroskopisi bulgularına göre sınıflandırılması

Klinik olarak farklı bulgularla gelebilir. Mikroskobik hematüri ve/veya proteinüri, idrar mikroskopisinde aktif sediment bulguları görülebilir. Hipertansiyon ve artmış serum kreatinin değerleri görülebilir. Asemptomatik seyredebilir. Hipokomplementemi tüm formlarında sık görülür. İmmün-kompleks

aracılı MPGN'de C3 ve C4, kompleman aracılı MPGN'de C3 düşük olabilir. C3 nefritik faktör DDH'da %80 pozitif saptanır (132).

Membranoproliferatif glomerülonefrit, sekonder nedenlerin en sık neden olduğu GN tipidir. İmmün kompleks ve monoklonal immüoglobulin aracılı MPGN hastalarında altta yatan hastalığın tedavisi yapılmalıdır. İdiyopatik olan ve altta bir neden bulunamayan immün kompleks MPGN'de optimal tedavi bilinmemektedir. Bu grupta nefrotik olmayan proteinüri ve normal böbrek fonksiyonları olan hastalarda öncelikle konservatif tedaviler tercih edilir (133). İmmunosupresif tedaviler progresyon, nefrotik düzeyde proteinüri ve hızlı ilerleyen glomerülonefrit gelişmesi durumunda tercih edilir (130). MPGN hastalarının çoğunun altında yatan neden aydınlatılabildiği için eskisi kadar çok idiyopatik MPGN hastası ile karşılaşmıyoruz.

İmmunosupresif tedavi tercih edilecekse ilk olarak düşük doz kortikosteroid tedavisi önerilir. İdiyopatik MPGN'li erişkin hastalarda glukortikoidler ile ilgili randomize kontrollü çalışma yoktur. Gözlemsel birkaç çalışmada faydası gösterilememiştir (134, 135). Bu tedaviye cevap vermeyen veya steroid kullanmak istemeyen hastalarda CNİ verilebilir. Düşük doz kortikosteroid ile birlikte MMF tedavisinin 6 ay süreyle verilmesi faydalı olabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur (136). Siklofosamid ve Rituksimab dirençli hastalıkta verilebilir. Eculizumab ise özellikle MPGN'nin bir alt grubu olan C3GP'de olumlu sonuçlara sahiptir (137).

Membranoproliferatif glomerülonefritli hastalarda nefrotik düzeyde olmayan proteinüri, normal kan basıncı düzeyleri, normal serum kreatinin düzeyleri ve hematüri yokluğu iyi prognoz lehinedir. Hipertansiyon, renal yetmezlik, biyopside hilal görünümü, tübülointerstisyel hastalık varlığı ve nefrotik düzeyde proteinüri olması kötü prognoza işaret etmektedir (133, 138-142).

#### **2.1.10.5. IgA nefropatisi (IgAN)**

IgA nefropati (IgAN) ilk olarak 1968 yılında, Berger ve Hinglais'in persistan mikroskopik hematüri, makroskopik hematüri atakları ve bazen boğaz ağrısının eşlik ettiği, nefrotik düzeyde olmayan ılımlı ya da ciddi proteinürinin olduğu, çoğunlukla normal renal fonksiyonun görüldüğü hastalarını bildirmeleriyle tanınmıştır (143). Primer IgAN, immünohistokimyasal olarak glomerüllerde diffüz

mezangial IgA depositlerinin görüldüğü immün kompleks ilişkili bir GN olarak tanımlanmıştır.

IgA nefropati, dünyada en sık görülen primer GN'tir (144-148). Farklı coğrafyalarda prevalansı değişebilir. Asya ve Kafkas ırklarında daha sık görülmektedir (149). Her yaşta görülebilir ancak 2. ve 3. dekatta daha sık görülür. Çalışmalar incelendiğinde IgAN, Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha sık görülmektedir. TND'nin yayınlanmış çalışmasında GN nedenleri arasında %17,2 ile 3. sırada saptanmıştır. TND'nin daha yayınlanmayan çalışmasında güncel verilere göre %25,7 ile Türkiye'de en sık görülen glomerülopatinin IgAN olduğu belirtilmiştir (31). Coğrafi ve genetik varyasyonların dışında bölgesel böbrek hastalığı taramaları ve renal biyopsi yaklaşımları nedeniyle insidansı ve prevalansı değişkenlik gösterir (145, 146). Çoğu yerde asemptomatik hematüri ve proteinüri ile başvuran hastalarda renal biyopsi tercih edilmediği için daha düşük prevalans ile karşımıza çıkmaktadır.

IgA nefropatinin varlığı böbrek biyopsisi ile kesinleştirilebilir. Patognomonik histopatolojik bulgu, İF mikroskopisi altında mezangiumda ve daha az sıklıkla glomerüler kapiller duvar boyunca; belirgin ve baskın globüler IgA birikimidir. Kapiller duvar boyunca subendotelyal IgA birikimi kötü prognoz ile ilişkilidir (150). Sıklıkla C3 ve IgG birikimi eşlik eder, fakat her durumda baskın olan IgA'dır. IgAN, ışık mikroskopi bulguları değişkenlik göstermektedir. Normal glomerüler yapı veya diffüz mezangioproliferatif glomerülofritten, fokal segmental glomerülofrit veya nadiren ekstrakapiller proliferasyonun da eşlik ettiği fokal segmental nekrotizan glomerülofrite dek değişik aşamada patolojik bulgular saptanabilir (151).

IgA nefropati ile ilgili uluslararası bir böbrek çalışma grubunun 2009'da yayınlanan Oxford sınıflaması klinik, proteinüri miktarı ve kan basıncından bağımsız olarak dört histolojik sınıflamayı içermektedir (152, 153). 2011 yılında 265 Kafkasyalı IgAN hastası üzerine yapılan bir çalışma ile bu sınıflama desteklenmiştir (150). Bu çalışmada histopatolojik olarak mezangial hipersellülarite (**M**), endokapiller hipersellülarite (**E**), segmental skleroz (**S**), interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi (**T**) değerlendirilerek belli skorlar oluşturulmuştur. Bu sınıflamanın immunosupresif tedavi seçiminde yol gösterici

olup olmayacağı hala tartışmalıdır. IgAN üzerine yapılan çalışmalar sonrası Oxford sınıflama sisteminin MEST skoruna kresent varlığı eklenerek MEST-C skoru şeklinde teyit edilmiştir. Kresent varlığı 1 puana tekabül etmektedir (154). MEST-C skorunun klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte değerlendiren bir çalışmada 5 ile 7 yıl içinde renal sağkalım tahminini doğrulamıştır (155). Oxford histopatolojik IgAN sınıflaması Tablo 2.10'da gösterilmiştir.

**Tablo 2.10.** Oxford histopatolojik IgAN sınıflaması

Değişken	Tanımlama	Skor
<b>Mezangial hipersellülarite (M)</b>	Mezangial alan başına düşen mezangial hücre sayısı: <4 ise=0 4-5 ise=1 6-7 ise=2 8 ise=3 Mezangial hipersellülarite skoru tüm glomerüllerin ortalama skorudur.	M0=0.5 ve altı M1>0.5
<b>Endokapiller hipersellülarite (E)</b>	Glomerüler kapiller lümeni içinde hücre artışı ve buna bağlı lümen daralması	E0=yok E1=var
<b>Segmental skleroz (S)</b>	Glomerüler yumağın herhangi bir kısmında skleroz olması, fakat global skleroz ile adezyon dahil değil.	S0=skleroz yok S1=skleroz var
<b>İnterstisyel fibrozis Tübüler atrofi (T)</b>	Tübüler atrofi ya da interstisyel fibrozisten ön planda olanın etkilediği kortikal doku oranı	T0=%0-25 T1=%26-50 T2>%50

IgA nefropati, genellikle böbreğe sınırlı bir hastalıktır. Bazı hastalıklara sekonder yoğun IgA birikimi görülebilir. Siroz, HIV, çölyak hastalığı, granülomatöz polianjitis, MN ve MDH gibi nefropatiler, inflamatuvar bağırsak hastalığı, lenfoma gibi durumlar IgA birikimi ile ilişkilidir.

IgA nefropati, %40-50 oranında enfeksiyöz hastalıklara eşlik eden ve tekrarlayan ağrısız makroskobik hematüri ile ortaya çıkar (146). Bahsedilen enfeksiyöz hastalıklar sıklıkla farenjit veya tonsillit, daha az olarak da pnömoni, gastroenterit veya idrar yolu enfeksiyonudur. Düşük dereceli ateş ve yan ağrıları

eşlik edebilir. Tekrarlayan makroskobik hematüri, IgAN'nin ayırt edici özelliği olarak bilinmektedir. Proteinüri ile beraber mikroskobik hematüri ise diğer sık (%30-40) klinik başlangıcı oluşturur. Bu durumda genelde asemptomatiktir ve çoğunlukla rutin muayenede saptanır. Daha az sıklıkta (<%10) NS, ödem, akut böbrek yetmezliği, hematüri ve hipertansiyon ile seyreden hızlı ilerleyen GN görülebilir.

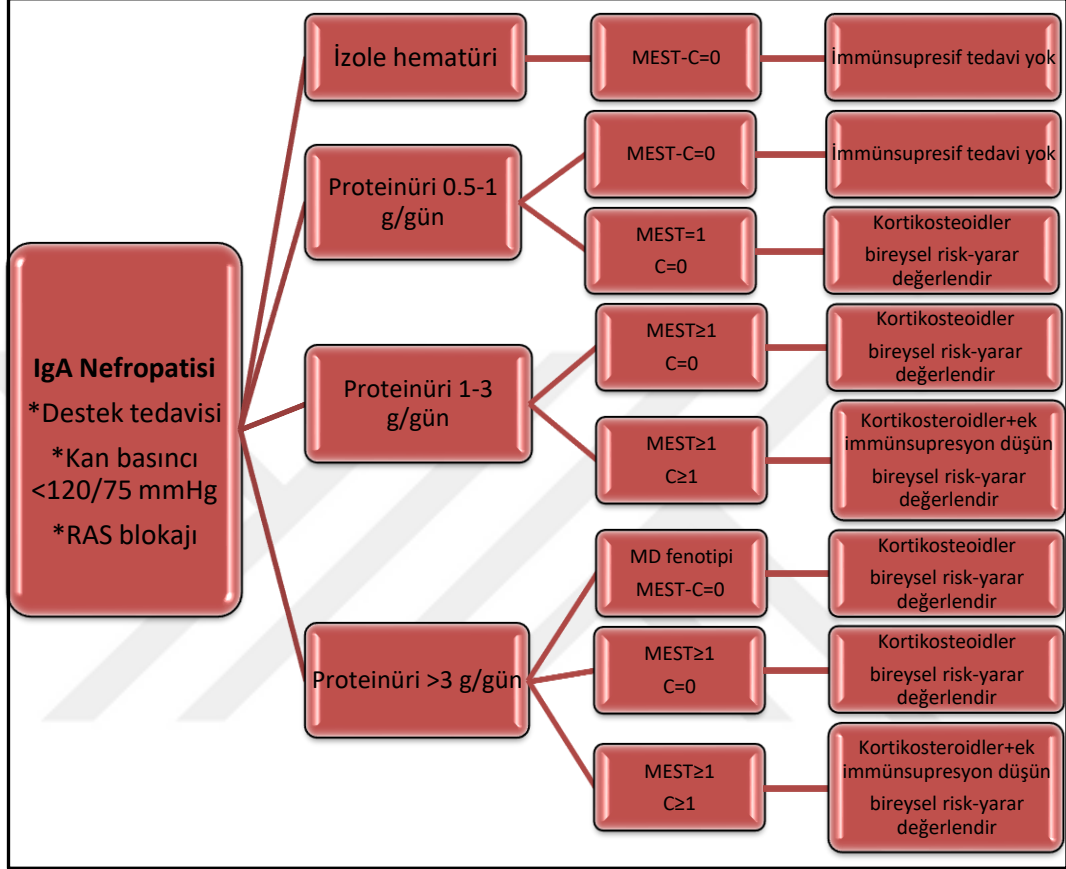
IgA nefropatinin optimal tedavisinde öncelikli olarak konservatif tedavi yaklaşımları her hastaya önerilmelidir. RAS blokajı ile kan basıncı kontrolü ve kan basıncının 130/80 mmHg'nın altı hedeflenmesiyle daha iyi renal sağkalım sonuçları görülmüştür (156). Proteinüri <1 g/gün olan hastalarda uzun süreli ACEi ya da ARB verilmelidir (35). Bazı çalışmalarda ACEi ve ARB kombinasyonu ile monoterapiye göre proteinüri de daha fazla düşüş görülmüştür (157). Diğer önemli konservatif tedavi yaklaşımı ise statin grubu ilaçlarla hiperlipideminin kontrol altına alınmasıdır.

IgA nefropati tedavisinde glukokortikoidler ve immunosupresif tedaviler pek tercih edilmez (158). 3-6 aylık ACEi veya ARB ile kan basıncı kontrolünün sağlanması için yapılan destek tedavisine cevap vermeyen hastalarda kalıcı proteinüri ( $\geq 1$  g/gün) bulunması ve GFH  $>50$  ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olması halinde 6 aylık kortikosteroid tedavisi uygulanması önerilmektedir (159). Kortikosteroid tedavisi verilmeden önce yan etkileri gözden geçirilmelidir.

Kronik olarak yüksek serum kreatinin değerleri, biyopside belirgin glomerüloskleroz, tübüler atrofi veya interstisyel fibrozis gibi kronik fibrotik hastalık durumunda glukokortikoidlerin faydası olmadığı gösterilmiş ve tedavide kullanılması önerilmez.

Hızlı ilerleyen klinik seyir ve biyopside hilal oluşumu gibi durumlarda kombine immunosupresif tedavi önerilmektedir. Hızlı ilerleyen böbrek fonksiyonları ve hilal oluşumu görülen hastalarda yüksek doz glukokortikoid ile birlikte siklofosamid, ardından idame tedavide azatiopirin önerilmektedir. Hızlı kötüleşen böbrek fonksiyonu ve kresentik IgAN olmadığı sürece siklofosamid veya azatiopirin kortikosteroidlerle kombine edilmesi önerilmemektedir. Rituksimab, MMF ve CNI için IgAN'de sınırlı veri vardır. Birinci basamak tedavide önerilmemektedir.

Tedavi planlaması yapılırken MEST-C skorunu öneren çalışmalar mevcuttur. 2018 yılında Nephrology Dialysis and Transplantation dergisinde yayınlanan bir yazıda tedavi algoritması Şekil 2.5'te özetlenmiştir (160).



Şekil 2.5. IgA nefropati tedavi algoritması

IgAN yavaş seyirli olduğu için genellikle daha iyi huylu bir hastalık olarak bilinmektedir ancak 20-25 yıllık süreçte %50 oranında SDBH'ne yol açtığı kabul edilmektedir (161). IgAN için öncelikli olarak kan basıncı yüksekliği, 1000 mg üzerinde kalıcı proteinüri, artmış serum kreatinin değerleri, histopatolojik olarak hilal oluşumu ve tübülointerstisyel hastalık varlığı düşük renal sağkalım ile ilişkilidir (97, 140, 162-171). Sigara, obezite, hipertrigliseridemi ve hiperürisemi kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (172-174).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmaya başlamadan önce Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 08.07.2020 tarihli (Karar No: 482) etik kurul onayı alınmıştır (Ek-1).

Ocak 2015 ile Haziran 2019 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı'nda biyopsi ile tanı almış primer GN olarak takip ve tedavi edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri ve klinik bulguları, laboratuvar bulguları, böbrek biyopsi endikasyonları ve biyopsi bulguları, verilen tedaviler, renal sağkalımları, remisyon durumu hasta dosyalarından ve hastane veri tabanından kaydedildi. Çalışmanın dahil edilme ve dışlanma kriterleri Tablo 3.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.1.** Araştırma kriterleri

<b>Dahil edilme kriterleri</b>
18 yaş ve üzeri hastalar
Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalında en az 12 ay takibi olan hastalar
Hasta dosyalarından ve hastane veri tabanından yeterli veriye ulaşılabilen hastalar
Akdeniz Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalında böbrek biyopsileri değerlendirilmiş hastalar
Biyopsi incelemesi ve klinik değerlendirme ile primer glomerülonefrit tanısı alan hastalar
<b>Dışlanma kriterleri</b>
Sekonder glomerülonefrit olanlar
Yeterli veriye ulaşılamayan hastalar
12 aydan daha kısa süre takibi olan hastalar

#### 3.1. Demografik Özellikler ve Klinik Bulgular

Demografik özellikler olarak yaş, cinsiyet, medeni durumu ve sigara kullanımını hasta dosyalarından hastane veri tabanından öğrenildi. Hastaların özgeçmişinde sistemik hastalıkların (HT, DM, kalp hastalığı, tiroid hastalıkları vb.) sorgulaması kaydedildi. Klinik olarak başvuruda periferik ödem, assit, periorbital ödem, anazarka ödem gibi durumlar hasta dosyalarından hastane veri tabanı kullanılarak kaydedildi. Başvurudaki sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri

hasta dosyalarından ve hastane veri tabanından kaydedildi. ESC/ESH 2018 hipertansiyon kılavuzunda belirtildiği üzere, sistolik kan basıncının  $\geq 140$  mmHg veya diyastolik kan basıncının  $\geq 90$  mmHg olması ya da antihipertansif ilaç kullanılması hipertansiyon olarak kabul edildi. Çalışmaya alınan hastaların başvuru klinik ve laboratuvar bulguları ile böbrek biyopsisi kararı için endikasyonları 5 kategoride tanımlandı:

- ❖ **Nefritik sendrom:** Glomerüler hematürinin (dismorfik eritrositler veya akantosit veya eritrosit silendirlerinin görülmesi) varlığında sistemik hipertansiyon, oligüri, ödem ve  $< 3500$  mg/gün proteinüri saptanması olarak kabul edildi.
- ❖ **Nefrotik sendrom:**  $3500$  mg/gün proteinüri varlığında ödem, hipoalbuminemi, hiperlipidemi ve lipidüri saptanması olarak kabul edildi.
- ❖ **Nefritik ve nefrotik sendrom:** İki sendromunda özelliklerinin birlikteliği olarak kabul edildi.
- ❖ **Asemptomatik idrar anormallikleri:** Asemptomatik olup mikroskopik hematüri ve/veya  $< 2000$  mg/gün proteinüri saptanması olarak kabul edildi.
- ❖ **Açıklanamayan akut böbrek hasarı:** Genelde ilerleyici seyreden GFH düşüklüğü ve/veya oligüri saptanması ve bununla ilişkili bir nedenin bulunamaması olarak kabul edildi.

### 3.2. Laboratuvar Bulguları

Araştırma hastalarının verilerinin değerlendirilmesinde böbrek biyopsisi zamanı izlemin başlangıcı olarak kabul edildi.

Analiz edilen laboratuvar verileri;

- ❖ 24 saatlik idrar protein miktarı
- ❖ Serum kreatinini
- ❖ Glomerüler filtrasyon hızı (GFH)
- ❖ Serum albümini
- ❖ Serum LDL kolesterolü
- ❖ Plazma glukozu

- ❖ Parathormon (PTH) düzeyi
- ❖ 25 OH Vitamin D3 düzeyi
- ❖ Serum kalsiyumu
- ❖ Serum fosforu
- ❖ Kalsiyum ve fosfor çarpımı
- ❖ Hemoglobin düzeyi

Araştırmaya alınan hastalarda 24 saatlik idrar proteinüri düzeylerine göre hastalar <3500 mg/gün, 3500-7999 mg/gün,  $\geq$ 8000 mg/gün şeklinde 3 gruba kategorize edildi.

Serum GFH değerlerine göre evre-1 (GFH  $\geq$ 90 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>), evre-2 (GFH 60-89 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>), evre-3 (GFH 30-59 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>), evre-4 (GFH 15-29 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>) ve evre-5 (GFH<15 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>) olarak gruplandırıldı.

Hastaların hematüri incelemesinde mikroskopik büyük büyütmede (x 400) >3 eritrosit olması mikroskopik hematüri olarak kabul edildi. Mikroskopik ve makroskopik hematüri varlığı kaydedildi.

Başlangıçtan itibaren serum kreatinini, GFH ve 24 saatlik idrar protein düzeylerinin 6. ay,12. ay, 18. ay, 24. ay, 36. ay ve 48. ay değerleri kaydedildi.

### **3.3. Böbrek Biyopsi Bulguları**

Böbrek biyopsi örnekleri tüm hastalar için ışık mikroskobu ve immünfloresan yöntemiyle incelenmişti. Biyopsi örnekleri hematoxylin-eosin, periodic acid-Schiff (PAS), Masson trichrome, kristal viyole, C4d ve SV40 boyaları ile boyanmıştı. İmmunflorasan mikroskopisi ile de IgA, IgG, IgM, C3c, C1q, kappa ve lambda varlığı değerlendirilmiştir.

Böbrek biyopsilerinin hepsi Akdeniz Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı tarafından değerlendirilmiştir. Tanı histopatolojik değerlendirme ve immünfloresan boyama özelliklerine göre MN, MPGN, FSGS ve IgAN olarak sınıflandırıldı.

Böbrek biyopsilerinde toplam glomerül sayısı, sklerotik glomerül sayısı, nekroz bulunan glomerül sayısı ve interstisyel fibrozis varlığı incelendi. İnterstisyel fibrozis varlığı, böbrek biyopsi incelemesinde kronisite skoru en az 1 olan hastalar

olarak kabul edildi. İnterstisyel fibrozis derecesi yok, hafif, orta şekilde gruplandırıldı.

### 3.4. Tedaviler

- ❖ **Konservatif tedavi:** RAS blokajı (ACE inh, ARB) kullanımı, kan basıncının kontrolü, statin kullanımı, diüretik tedavisi, diyetle protein ve tuz kısıtlanması olarak kabul edildi.
- ❖ **İmmunosupresif tedavi:** Metilprednizolon, prednizolon, siklofosfamid, kalsinörin inhibitörleri (siklosporin, takrolimus), azatiopirin, mikofenolat mofetil ve rituksimab tedavilerini en az 6 ay almış olması olarak kabul edildi.

### 3.5. Renal Sağkalım ve Remisyon Durumu

Son dönem böbrek hastalığı (SDBH), GFH <15 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olup kalıcı olarak renal replasman tedavisine (hemodiyaliz, periton diyalizi, renal transplantasyon) ihtiyaç duyulması olarak tanımlandı. Primer sonlanım noktası, RRT gerektiren SDBH gelişenler ve gelişmeyenler şeklinde tanımlandı. SDBH gelişen hastaların klinik ve laboratuvar verileri ile SDBH gelişmeyen hastaların verileri karşılaştırıldı.

Veri yeterliliği durumuna göre uygun hastalarda ikiye katlanma zamanı (kreatinin ikiye katlanmasına kadar geçen süre veya GFH'da %50 düşmeye kadar geçen süre) sekonder sonlanım noktası olarak kabul edilerek analizi yapıldı.

Remisyon durumları analiz edildi. 24 saatlik idrarda proteinüri düzeyi 300 mg/gün'den az olan hastalar tam remisyon, başlangıç proteinüri düzeylerine göre %50'den fazla azalma sağlanan hastalar parsiyel remisyon, tam ya da parsiyel remisyon sağlanamayan hastalar yanıtız olarak tanımlandı.

### 3.6. İstatistiksel Yöntemler

Veriler IBM SPSS Statistics 20<sup>©</sup> Copyright IBM Corporation 1989, 2011 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, ortanca, en küçük ve en büyük değerleriyle sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare ve Fisher Ki kare anlamlılık testleri kullanılmış, Yates düzeltmesi yapılmıştır. Parametrik test varsayımları sağlanmadığından dolayı iki grup ortalama karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grup ortalama karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Yaşam olasılıkları Kaplan-Meier yöntemi ile tahmin edilmiş ve değişken düzeyleri arasında yaşam olasılıkları açısından fark olup olmadığını görmek için log-rank testi yapılmış, daha sonra renal sağkalımı etkileyen faktörleri belirlemek için Cox regresyon çözümlemesi yapılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

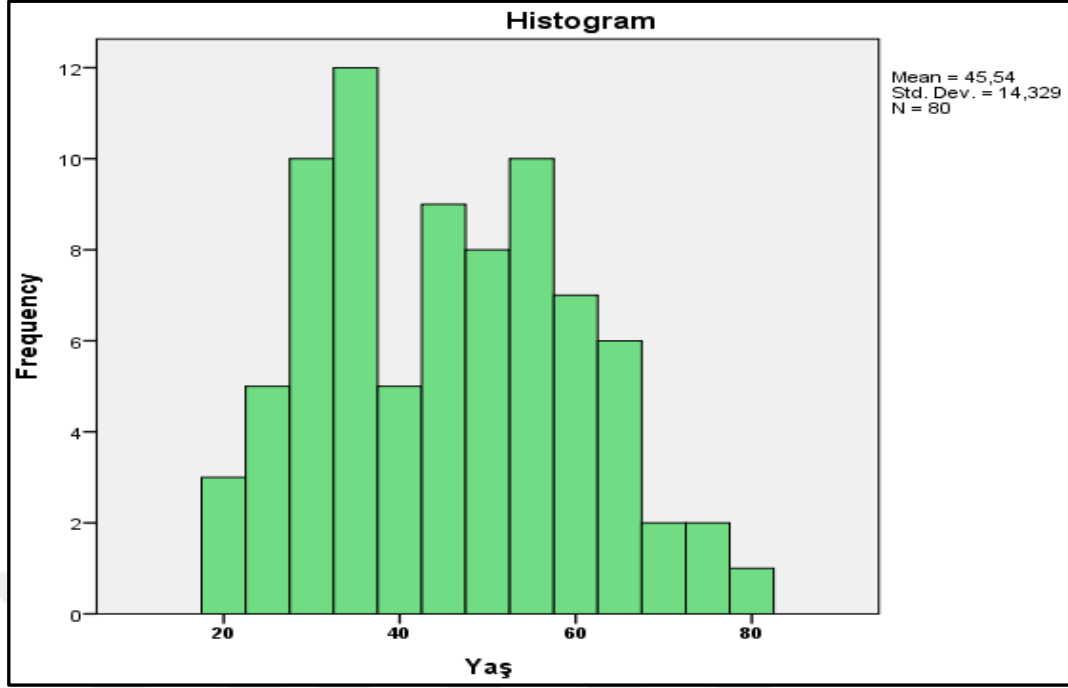
Bu çalışmada, biyopsi kanıtlı primer glomerülopatili hastalarda klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulguların prognoz üzerine etkileri incelenmiş ve bu bölümde, çalışmaya dâhil edilen hastalara ait tanımlayıcı istatistikler, genel klinik özelliklerinin karşılaştırılması ve hastaların genel klinik özelliklerine göre elde edilen sağkalım analizi sonuçlarına değinilmiştir.

### 4.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Akdeniz Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalı'nda 2015-2019 yılları arasında primer GN tanısı ile takip ve tedavi edilen ve çalışmaya alınan 80 (n=80) hasta vardı. Çalışmaya alınan hastaların 43'ü (%53,7) erkek iken 37'si (%46,3) kadındı (Şekil 4.1). 40 yaş altında olan hasta sayısı 31 (%38,7), 40 yaş ve üstü hasta sayısı 49 (%61,3) idi. Hastaların yaşları 20 ile 80 arasında değişmektedir. Yaş ortalaması  $45,54 \pm 14,32$ , ortanca yaş ise 46'dır (Şekil 4.2). Çalışmaya alınan hastaların 5'i (%6,25) sigara kullanmıyorken, 26 (%32,5) hasta sigara kullanıyordu.



Şekil 4.1. Hastaların cinsiyet dağılımları



Şekil 4.2. Hastaların yaş dağılımları

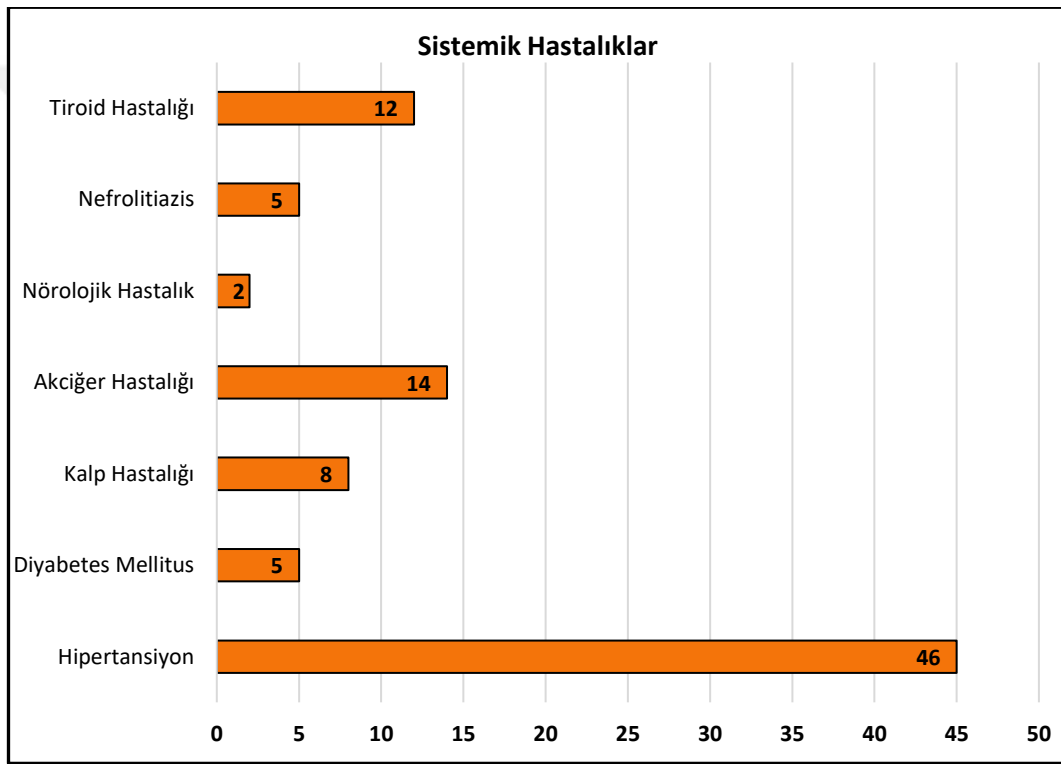
Tablo 4.1’de hastaların sosyodemografik özellikler ile SDBH ilişkisi gösterilmiştir. SDBH gelişen olguların 7’si (%16,3) erkek, 1’i (%2,7) kadındı ( $p < 0,05$ ). Sigara kullanmayan 2 olguda (%3,7) SDBH gelişirken, sigara kullanan 6 olguda (%23,1) SDBH gelişmiştir ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,05$ ). Her iki grup yaş bakımından benzerdir.

Tablo 4.1. Sosyodemografik özellikler ile SDBH ilişkisi

	SDBH (+)		SDBH (-)		Toplam		p değeri
	n	% *	n	%	n	%	
<b>Cinsiyet</b>							
Kadın	1	2,7	36	97,3	37	100,0	<b>0,046</b>
Erkek	7	16,3	36	83,7	43	100,0	
<b>Yaş, <math>\bar{X}</math> (min-maks) <sup>#</sup></b>							
< 40 yaş	2	6,5	29	93,5	31	100,0	AD
≥ 40 yaş	6	12,2	43	87,8	49	100,0	
<b>Sigara kullanımı</b>							
Yok	2	3,7	52	96,3	54	100,0	<b>0,021</b>
Var	6	23,1	20	76,9	26	100,0	
<b>Toplam</b>	<b>8</b>	<b>10,0</b>	<b>72</b>	<b>90,0</b>	<b>80</b>	<b>100,0</b>	

\* Satır yüzdesi, Ki kare testi, <sup>#</sup> Mann Whitney U test, AD: Anlamlı değil

Özgeçmişlerindeki sistemik hastalıklar incelendiğinde; 46 hastada (%57,5) HT, 5 hastada (%6,25) DM, 8 hastada (%10) kalp hastalığı (koroner arter hastalığı, aritmi), 14 hastada (%17,5) akciğer hastalığı (astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, obstrüktif uyku apne sendromu, pulmoner tromboemboli), 2 hastada (%2,5) nörolojik hastalık (serebrovasküler hastalık, epilepsi), 12 hastada (%15) tiroid hastalığı (hipertiroidi, hipotiroidi, nodüler guatr), 5 hastada (%6,25) nefrolitiazis öyküsü vardı (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Sistemik hastalıkların dağılımı

Sistemik hastalıklar ve SDBH gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde; hipertansiyon, diyabetes mellitus, kalp hastalığı, nefrolitiazis, akciğer hastalığı ve tiroid hastalığı olanlarda SDBH gelişim oranının daha fazla olduğu gözlenmiştir ancak bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Sistemik hastalıklar ile SDBH birlikteliği

	SDBH (+)		SDBH (-)		Toplam		p değeri
	n	% *	n	%	n	%	
<b>Hipertansiyon</b>							
Yok	1	2,9	33	97,1	34	100,0	AD
Var	7	15,2	39	84,8	46	100,0	
<b>Diyabetes Mellitus</b>							
Yok	7	9,3	68	90,7	75	100,0	AD
Var	1	20,0	4	80,0	5	100,0	
<b>Kalp Hastalığı</b>							
Yok	7	9,7	65	90,3	72	100,0	AD
Var	1	12,5	7	87,5	8	100,0	
<b>Nefrolitiazis</b>							
Yok	7	9,3	68	90,7	75	100,0	AD
Var	1	20,0	4	80,0	5	100,0	
<b>Akciğer Hastalığı</b>							
Yok	5	7,6	61	92,4	66	100,0	AD
Var	3	21,4	11	78,6	14	100,0	
<b>Nörolojik Hastalık</b>							
Yok	8	10,3	70	89,7	78	100,0	AD
Var	0	0,0	2	100,0	2	100,0	
<b>Tiroid Hastalığı</b>							
Yok	6	8,8	62	91,2	68	100,0	AD
Var	2	16,7	10	83,3	12	100,0	

\* Satır yüzdesi, Ki kare testi, **AD**: Anlamlı değil

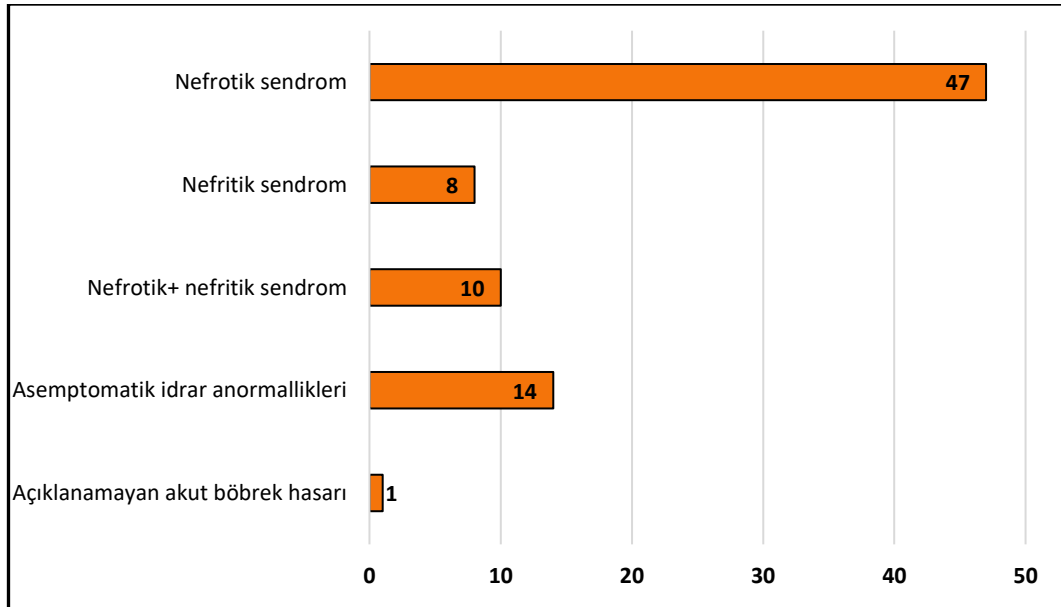
Hipertansiyonu olup antihipertansif tedavi alan hasta sayısı 45 (%56,25) iken, 1 hasta (%1,25) herhangi bir tedavi almıyordu. Hipertansiyonu olup başvuruda ofis kan basıncı  $\geq 140/90$  mmHg olan 20 hasta (%25) varken, kan basıncı 140/90 mmHg altında olan 27 hasta (%33,75) vardı. Başvuruda ofis kan basıncı 140/90 mmHg altında olan 2 hastada (%3,3) SDBH gözlenmişken, ofis kan basıncı  $\geq 140/90$  mmHg olan 6 hastada (%30,0) SDBH gelişmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Hipertansiyon ve ofis kan basıncı ölçümleri ile SDBH gelişmesi arasındaki ilişkisi

	SDBH (+)		SDBH (-)		Toplam		p değeri
	n	%*	n	%	n	%	
<b>Hipertansiyon</b>							
Var	7	15,2	39	84,8	46	100,0	AD
Yok	1	2,9	33	97,1	34	100,0	
<b>Kan Basıncı (mmHg)</b>							
<140/90	2	3,3	58	96,7	60	100,0	<b>0,003</b>
≥140/90	6	30,0	14	70,0	20	100,0	

\* Satır yüzdesi, Ki kare testi, AD: anlamlı değil

Başvuruda 47 hasta (%58,75) nefrotik sendrom, 8 hasta (%10) nefritik sendrom, 10 hasta (%12,5) nefrotik ve nefritik sendromun beraber olduğu durum, 14 hasta (%17,5) asemptomatik idrar anormallikleri, 1 hasta (%1,25) açıklanamayan akut böbrek hasarı endikasyonu ile böbrek biyopsisi yapıldı. Böbrek biyopsisi endikasyonları Şekil 4.4'te gösterilmiştir.



**Şekil 4.4.** Böbrek biyopsi endikasyonları dağılımı

Tablo 4.4'te hastaların böbrek biyopsi endikasyonları ile SDBH gelişmesi arasındaki ilişki gösterilmiştir. NS ve nefritik sendromu varlığı ile SDBH gelişimi açısından anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir. Sadece NS olan 2 hasta (%4,3) SDBH'na ilerlemiş iken, sadece nefritik sendromu olan 3 hastada (%37,5) SDBH gelişmiştir ve iki grup birbirinden farklıdır ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.4.** Böbrek biyopsi endikasyonları ile SDBH arasındaki ilişki

	SDBH (+)		SDBH (-)		Toplam		p değeri
	n	%*	n	%	n	%	
<b>Böbrek biyopsi endikasyonları</b>							
Nefrotik sendrom <sup>a</sup>	2	4,3	45	95,7	47	100,0	<b>0,006</b>
Nefritik sendrom <sup>b</sup>	3	37,5	5	62,5	8	100,0	
Asemptomatik idrar anormallikleri <sup>a,b</sup>	0	0,0	14	100,0	14	100,0	
Açıklanamayan ABH <sup>a,b</sup>	0	0,0	1	100,0	1	100,0	
Nefrotik+nefritik sendrom <sup>a,b</sup>	3	30,0	7	70,0	10	100,0	

\* Satır Yüzdesi, Ki kare testi, gruplar arası istatistiksel farklar farklı küçük harflerle gösterilmiştir

## 4.2. Laboratuvar Bulguları

Hastaların tanı zamanında serum kreatinin ortalaması  $1,18\pm0,88$  mg/dl, GFH ortalaması  $85\pm35$  ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>, serum ürik asit ortalaması  $1,98\pm0,78$  mg/dl, serum albümin ortalaması  $3,1\pm0,75$  mg/dl, serum kalsiyum ortalaması  $8,47\pm0,76$  mg/dl, serum fosfor ortalaması  $3,87\pm0,85$  mg/dl, kalsiyum ile fosfor çarpımı ortalaması  $32,64\pm7,13$ , serum glukoz ortalaması  $91,72\pm20,21$  mg/dl, serum PTH ortalaması  $70,5\pm59$  pg/ml, LDL kolesterol ortalaması  $187\pm78$  mg/dl, kan hemoglobin ortalaması  $12,9\pm1,96$  g/dl, 25 OH Vitamin D3 ortalaması  $14,69\pm12,66$  mg/dl, 24 saatlik idrar protein ortalaması  $6519,06\pm4810,11$  mg/gün olarak bulundu.

Tablo 4.5'te hastaların başlangıç (0. ay) laboratuvar bulguları sunulmuştur.

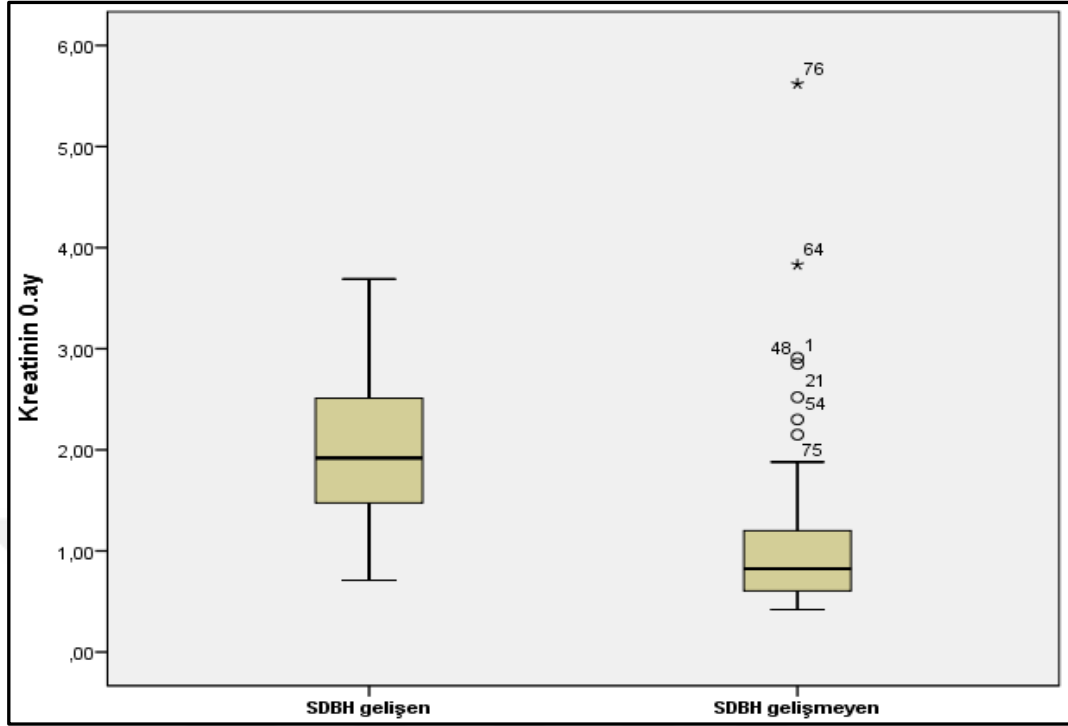
**Tablo 4.5.** Hastaların bazal laboratuvar değerleri

	<b>Ortalama±SD</b>	<b>Ortanca</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	1,18±0,88	0,86	0,42	5,62
<b>GFH (ml/dk/1.73m<sup>2</sup>)</b>	85,5±35,85	95,0	10,0	142,0
<b>Ürik asit (mg/dl)</b>	1,98±0,78	2,0	1,0	3,0
<b>Kalsiyum (mg/dl)</b>	8,47±0,76	8,40	6,70	10,10
<b>Fosfat (mg/dl)</b>	3,87±0,85	3,80	2,20	6,70
<b>Kalsiyum x fosfor oranı</b>	32,64±7,13	32,45	20,20	51,60
<b>Albümin (mg/dl)</b>	3,10±0,75	3,05	1,60	4,50
<b>PTH (pg/ml)</b>	70,50±59,02	48,50	11,0	273,0
<b>Plazma glukoz (mg/dl)</b>	91,72±20,21	89,0	66,0	194,0
<b>LDL kolesterol (mg/dl)</b>	187,59±78,14	174,0	75,0	404,0
<b>24 saatlik idrar protein düzeyi (mg/gün)</b>	6519,06±4810,11	5871,50	190,0	26063,0
<b>Vitamin D3 (mg/dl)</b>	14,69±12,66	11,0	3,0	72,3
<b>Hemoglobin (g/dl)</b>	12,95±1,96	13,15	6,80	16,80

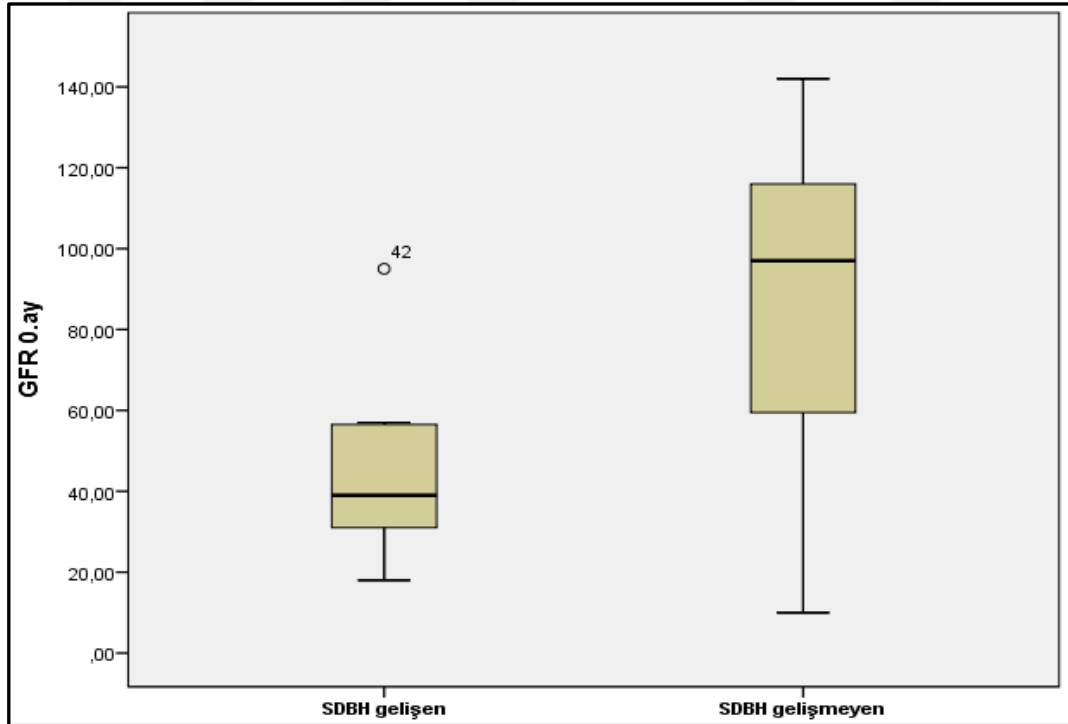
Tablo 4.6’da hastaların başvuru anındaki laboratuvar bulgularının SDBH gelişmesi yönünden analizi sunulmuştur. Bazal kreatinin SDBH gelişenlerde gelişmeyenlere göre daha yüksek (Şekil 4.5), bazal GFH değerleri ise SDBH gelişenlerde gelişmeyenlere göre daha düşük bulunmuştur (Şekil 4.6) (p<0,05). Bazal PTH, SDBH gelişenlerde gelişmeyenlere göre daha yüksek iken (p<0,05), diğer laboratuvar değerleri SDBH gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarında benzerdir.

**Tablo 4.6.** Hastaların bazal laboratuvar bulgularının SDBH ile ilişkisi

	SDBH (+)		SDBH (-)		Genel		p değeri
	Ort±SD	Min-Maks	Ort±SD	Min-Maks	Ort±SD	Min-Maks	
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	2,02±0,9	0,71-3,69	1,08±0,8	0,42-5,62	1,18±0,88	0,42-5,62	<b>0,003</b>
<b>GFH (ml/dk/1,73m<sup>2</sup>)</b>	49,6±28,9	18,0-95,0	91,1±34,6	10,0-142,0	85,50±35,85	10,0-142,0	<b>0,001</b>
<b>Ürik asit (mg/dl)</b>	11,06±2,89	4,30-12,0	13,33±1,65	4,0-12,0	6519,06±4810,11	1,0-3,0	0,608
<b>Ca x P</b>	33,32±13,23	22,6-51,6	32,17±6,67	20,2-50,2	32,64±7,13	20,2-51,60	0,597
<b>Kalsiyum (g/dl)</b>	8,26±0,63	7,60-9,40	8,43±0,78	6,70-10,10	8,47±0,76	6,70-10,10	0,981
<b>Fosfat (g/dl)</b>	4,02±1,44	2,80-6,30	3,85±0,87	2,20-6,70	3,87±0,85	2,20-6,70	0,736
<b>Albümin (g/dl)</b>	2,96±0,67	2,0-4,0	3,09±0,75	1,60-4,50	3,10±0,75	1,60-4,50	0,879
<b>PTH (pg/ml)</b>	125,50±66,03	48,0-232,0	64,61±56,45	11,0-273,0	70,50±59,02	11,0-273,0	<b>0,003</b>
<b>Plazma glukoz (mg/dl)</b>	105,50±41,54	72,0-189,0	88,23±12,47	66,0-194,0	91,72±20,21	66,0-194,0	0,904
<b>LDL kolesterol (mg/dl)</b>	153,00±81,70	75,0-265,0	184,16±70,20	78,0-404,0	187,59±78,14	75,0-404,0	0,101
<b>Proteinüri (mg/gün)</b>	8603,16±8878,75	2557-26063	6453,85±3856,84	190-16739	6519,06±4810,11	190-26063	0,608
<b>Vitamin D3 (ng/ml)</b>	10,70±5,59	3,0-19,0	15,50±13,62	3,1-72,3	14,69±12,66	3,0-72,3	0,268
<b>Hemoglobin (g/dl)</b>	11,50±2,80	6,8-14,2	13,18±1,75	7,2-16,8	12,95±1,96	6,80-16,8	0,072



Şekil 4.5. SDBH gelişimine göre bazal serum kreatininin analizi



Şekil 4.6. SDBH gelişimine göre bazal GFH değerleri

Hastaların serum kreatinin, GFH ve 24 saatlik idrar protein değerlerinin zamanla değişim ortalaması ile SDBH ilişkisi analizi Tablo 4.7’de sunulmuştur.

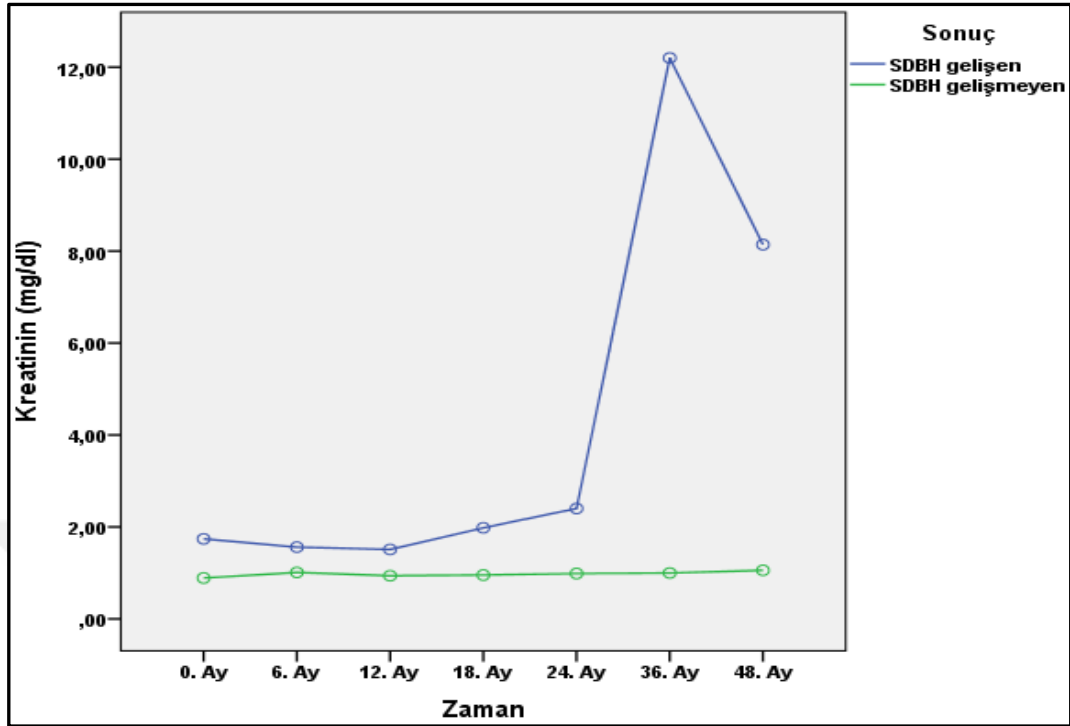
Serum kreatinin değerleri, ölçülen tüm zamanlarda SDBH gelişenlerde gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Şekil 4.7). 48 aylık takiplerde SDBH gelişen tek bir hastanın ölçümü olduğu için analiz yapılamamıştır.

Hastaların ölçülen GFH değerleri ölçülen tüm zamanlarda SDBH gelişenlerde gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Şekil 4.8). 48 aylık takiplerde SDBH gelişen tek bir hastanın ölçümü olduğu için analiz yapılamamıştır.

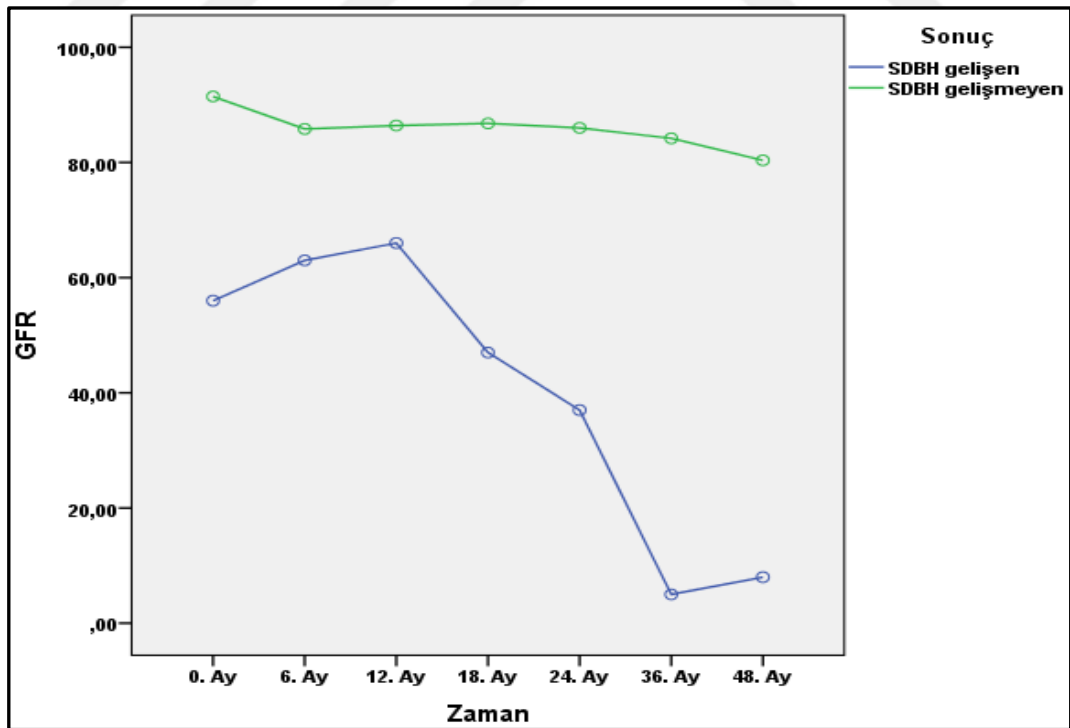
Hastaların proteinüri değerleri 12. ve 36. aylarda SDBH gelişenlerde gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Şekil 4.9). Diğer aylarda proteinüri bakımından iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

**Tablo 4.7.** SDBH ile serum kreatinin, GFH ve 24 saatlik idrar protein ortalamasının takiplerde değişimi

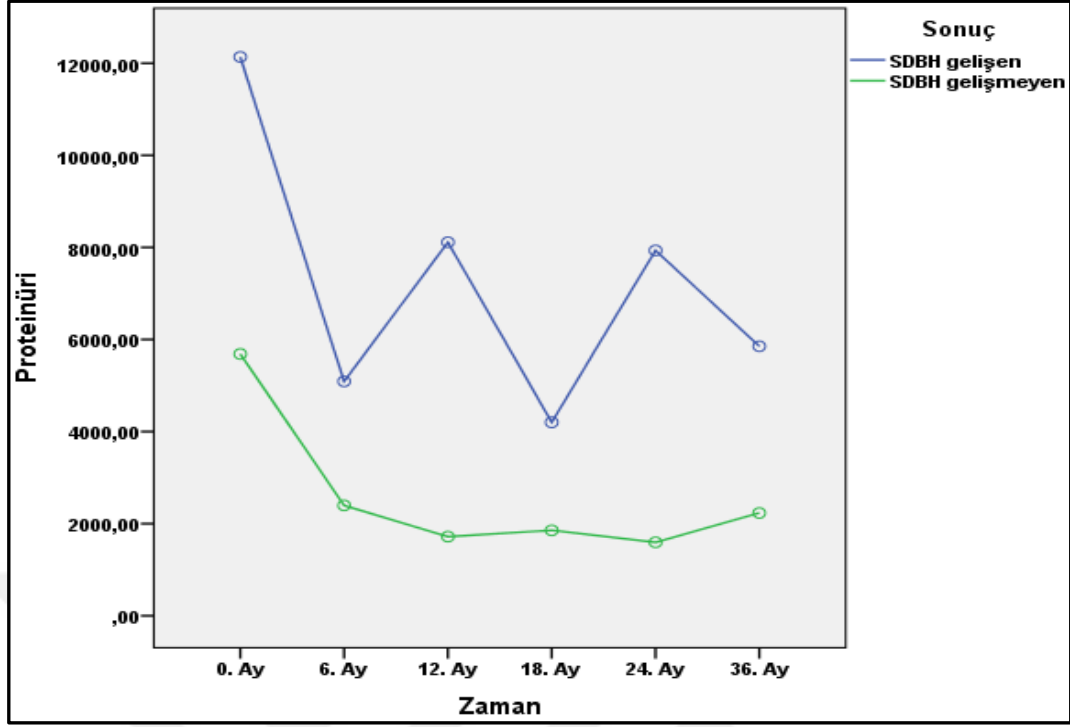
	SDBH (+)		SDBH (-)		Genel		p değeri
	Ort±SD	Min-Maks	Ort±SD	Min-Maks	Ort±SD	Min-Maks	
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>							
0. Ay	2,02±0,93	0,71-3,69	1,08±0,83	0,42-5,62	1,18±0,88	0,42-5,62	<b>0,003</b>
6. Ay	1,64±0,71	0,70-2,70	1,03±0,49	0,43-3,06	1,09±0,55	0,43-3,06	<b>0,020</b>
12. Ay	2,09±1,26	0,81-3,93	1,01±0,42	0,41-2,72	1,12±0,64	0,41-3,93	<b>0,003</b>
18. Ay	2,63±1,78	0,98-5,55	1,01±0,44	0,38-2,13	1,19±0,87	0,38-5,55	<b>0,001</b>
24. Ay	2,09±1,54	1,01-5,09	1,04±0,43	0,50-2,42	1,15±0,68	0,50-5,09	<b>0,011</b>
36. Ay	6,51±4,94	3,25-12,20	1,14±0,55	0,51-2,50	1,52±1,85	0,51-12,20	<b>0,004</b>
48. Ay	-	-	1,05±0,49	0,53-2,51	1,35±1,52	0,53-8,14	0,097
<b>GFH (ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>)</b>							
0. Ay	45,75±23,88	18,0-95,0	89,91±34,30	10,0-142,0	85,50±35,85	10,0-142,0	<b>0,001</b>
6. Ay	57,37±28,06	27,0-101,0	86,55±30,26	21,0-134,0	83,63±31,15	21,0-134,0	<b>0,014</b>
12. Ay	51,00±28,92	16,0-89,0	86,05±28,83	28,0-139,0	82,55±30,55	16,0-139,0	<b>0,005</b>
18. Ay	43,50±28,98	10,0-77,0	86,72±30,33	25,0-142,0	81,78±33,02	10,0-142,0	<b>0,002</b>
24. Ay	50,33±25,54	11,0-80,0	83,00±27,10	24,0-126,0	79,73±28,50	11,0-126,0	<b>0,011</b>
36. Ay	14,00±7,93	5,0-20,0	79,92±31,02	21,0-131,0	75,09±34,57	5,0-131,0	<b>0,004</b>
48. Ay	-	-	80,36±26,75	26,0-126,0	77,21±30,17	8,0-126,0	0,097
<b>Proteinüri (mg/gün)</b>							
0. Ay	9842,62±9724,03	2557-26063	6149,77±3877,99	190,0-16739	6519,06±4810,11	190,0-26063	0,608
6. Ay	4619,37±3687,67	330-10470	2937,36±2860,72	30,0-12020,0	3105,56±2969,48	30,0-12020,0	0,199
12. Ay	6593,87±6718,72	105-17316	2083,31±2307,81	2,0-11993,0	2534,37±3262,01	2,0-17316,0	<b>0,036</b>
18. Ay	4722,14±4973,64	251-14590	2235,63±2820,19	40,0-11868,0	2484,28±3140,41	40,0-14590,0	0,083
24. Ay	5097,00±5479,95	157-12227	2071,94±2612,42	30,0-11534,0	2390,36±3106,77	30,0-12227,0	0,160
36. Ay	5853,00±1879,99	3700-7170	2181,22±2628,00	23,0-11130,0	2463,66±2744,02	23,0-11130,0	<b>0,027</b>
48. Ay	-	-	1042,43±1310,67	60,0-4136,0	1042,43±1310,67	60,0-4136,0	-



Şekil 4.7. Kreatinin değerlerinin zamanla değişim grafiği



Şekil 4.8. Hastaların GFH değerlerinin zamanla değişimi



Şekil 4.9. Hastaların 24 saatlik idrar protein değerlerinin zamanla değişimi

Çalışmaya alınan hastaların remisyon durumları analiz edildi. Hastaların 24 saatlik idrar protein değerlerinin değişimi başlangıç değeri olan 0. ay dışındaki tüm zamanlarda, tam veya parsiyel remisyon gelişenlerde remisyon gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hastaların 24 saatlik idrar protein değerlerinin remisyon durumuna göre dağılımı

	Remisyon (+)		Remisyon (-)		p değeri
	Ort±SD	Min-Maks	Ort±SD	Min-Maks	
0. Ay	6173,23±3970,25	190,0-16739,0	7279,88±6310,02	1746,0-26063	0,815
6. Ay	2393,98±2347,02	30,0-8535,0	4671,04±3594,15	126,0-12020,0	<b>0,005</b>
12. Ay	1292,65±1362,16	2,0-4708,0	5266,16±4420,85	105,0-17316,0	<b>&lt;0,001</b>
18. Ay	1312,39±1907,81	40,0-9897,0	5041,13±3777,62	251,0-14590,0	<b>&lt;0,001</b>
24. Ay	1109,63±1630,92	30,0-7636,0	4951,84±3764,62	157,0-12227,0	<b>&lt;0,001</b>
36. Ay	1691,00±2555,47	23,0-11130,0	4704,40±1993,12	1918,0-7170,0	<b>&lt;0,001</b>
48. Ay	558,84±651,92	60,0-2156,0	3339,50±1237,41	1495,0-4136,0	<b>0,005</b>

Çalışmaya alınan hastaların hematüri ve proteinüri grupları SDBH gelişen ve gelişmeyen gruplarda benzer iken GFH evrelerine göre SDBH gelişimi farklılık göstermektedir. GFH evre 1 olan 1 hastada (%2,3) SDBH gelişirken, evre 3 ve 4 olanlarda sırası ile 5 hasta (%27,8) ve 2 hasta (%33,3) SDBH ile sonuçlanmış ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.9).

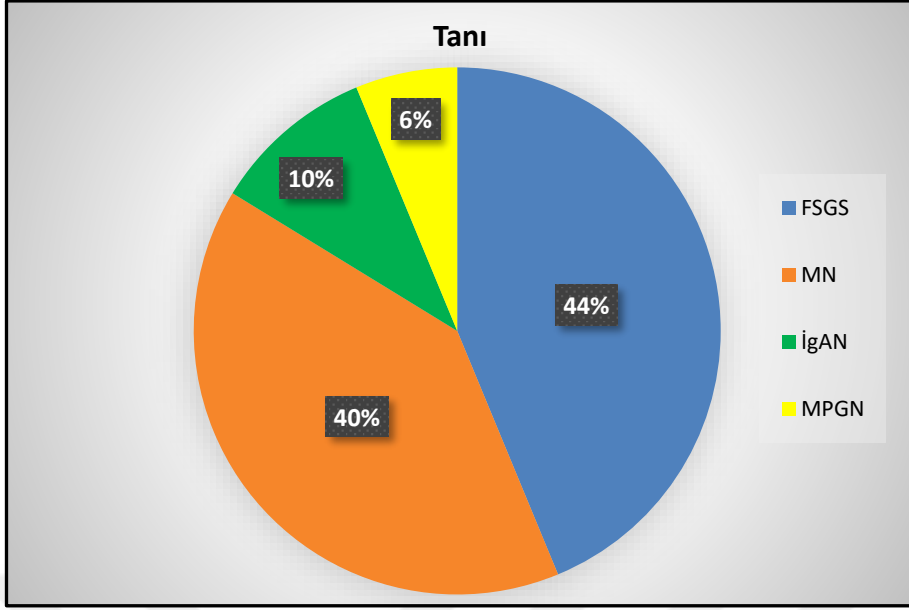
**Tablo 4.9.** Hematüri, proteinüri ve KBH evresi ile SDBH arasındaki ilişki

	SDBH (+)		SDBH (-)		Toplam		p değeri
	n	% *	n	%	n	%	
<b>Hematüri</b>							
Yok	3	6,0	47	94,0	50	100,0	AD
Mikroskopik	5	17,9	23	82,1	28	100,0	
Makroskopik	0	0,0	2	100,0	2	100,0	
<b>Proteinüri (mg/gün)</b>							
<3500	3	12,0	22	88,0	25	100,0	AD
3500-7999	2	6,5	29	93,5	31	100,0	
≥8000	3	12,5	21	87,5	24	100,0	
<b>KBH Evreleme (ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>)</b>							
Evre 1 (≥90) <sup>a</sup>	1	2,3	42	97,7	43	100,0	<b>0,007</b>
Evre 2 (60-89) <sup>a,b</sup>	0	0,0	12	100,0	12	100,0	
Evre 3 (30-59) <sup>b</sup>	5	27,8	13	72,2	18	100,0	
Evre 4 (15-29) <sup>b</sup>	2	33,3	4	66,7	6	100,0	
Evre 5 (<15) <sup>a,b</sup>	0	0,0	1	100,0	1	100,0	

\* Satır Yüzdesi, Ki kare testi, gruplar arası istatistiksel farklar farklı küçük harflerle gösterilmiştir  
AD: Anlamlı değil

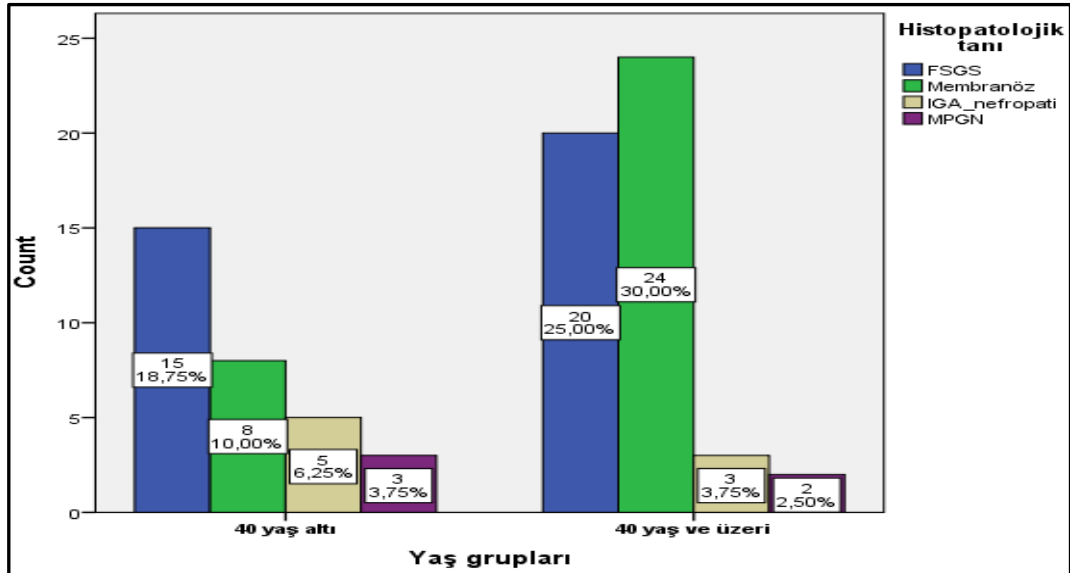
### 4.3. Böbrek Biyopsi Bulguları

Araştırmamızda 35 olgu (%44) FSGS, 32 olgu (%40) MN, 8 olgu (%10) IgAN, 5 olgu (%6) MPGN olarak bulundu. Şekil 4.10'da tanı dağılım grafiğinde gösterilmiştir.



Şekil 4.10. Histopatolojik tanı dağılımı

Hastaların yaş gruplarına göre histopatolojik tanı sıklığı Şekil 4.11’de gösterilmiştir. 40 yaş altında 15 hastada (%18,75) FSGS, 8 hastada (%10) MN, 5 hastada (%6,25), 3 hastada (%3,75) MPGN görülmüş iken 40 yaş ve üstünde 24 hastada (%30) MN, 20 hastada (%25) FSGS, 3 hastada (%3,75) İgAN, 2 hastada (%2,5) MPGN görülmüştür.



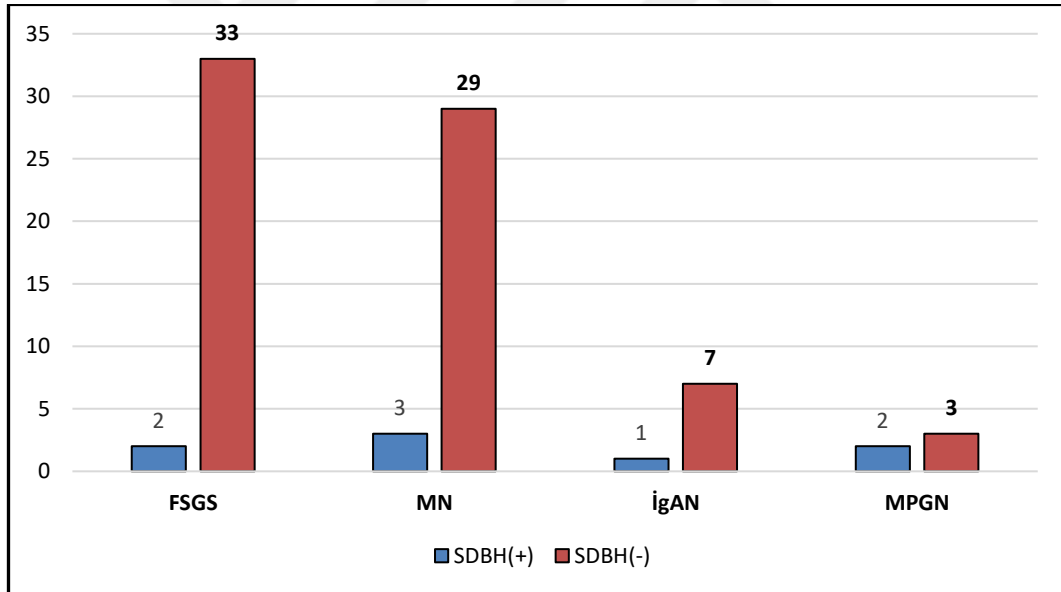
Şekil 4.11. Yaş gruplarına göre histopatolojik tanı dağılımı

Histopatolojik tanısı FSGS olan 2 olguda (%5,7), MN olan 3 olguda (%9,4), İgAN olan 1 olguda (%12,5) ve MPGN olan 2 olguda (%40) SDBH gelişmiştir (Şekil 4.12). Histopatolojik tanı ile SDBH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** Histopatolojik tanı ile SDBH arasındaki ilişki

Histopatolojik tanı	SDBH (+)		SDBH (-)		Toplam		p değeri
	n	% *	n	%	n	%	
FSGS	2	5,7	33	94,3	35	100,0	AD
Membranöz GN	3	9,4	29	90,6	32	100,0	
İgA Nefropatisi	1	12,5	7	87,5	8	100,0	
MPGN	2	40,0	3	60,0	5	100,0	

\* Satır yüzdesi, Ki kare testi, AD: Anlamlı değil



**Şekil 4.12.** Histopatolojik tanı ile SDBH ilişkisi

Hastaların renal biyopsilerindeki glomerül sayıları incelendiğinde; toplam glomerül sayısı  $15,51 \pm 8,11$ , global sklerotik glomerül sayısı  $2,62 \pm 3,34$ , segmental sklerotik glomerül sayısı  $1,54 \pm 2,09$  olarak hesaplanmıştır. Nekroz bulunan glomerül varlığı sadece 1 hastada gözlenmiştir ve sayısı 4'tür. Ekstrakapiller proliferasyon bulunan glomerül varlığı ise sadece 2 hastada gözlenmiştir ve sayısı her iki hastada da 1'dir (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** Renal biyopsideki glomerül sayılarının dağılımı

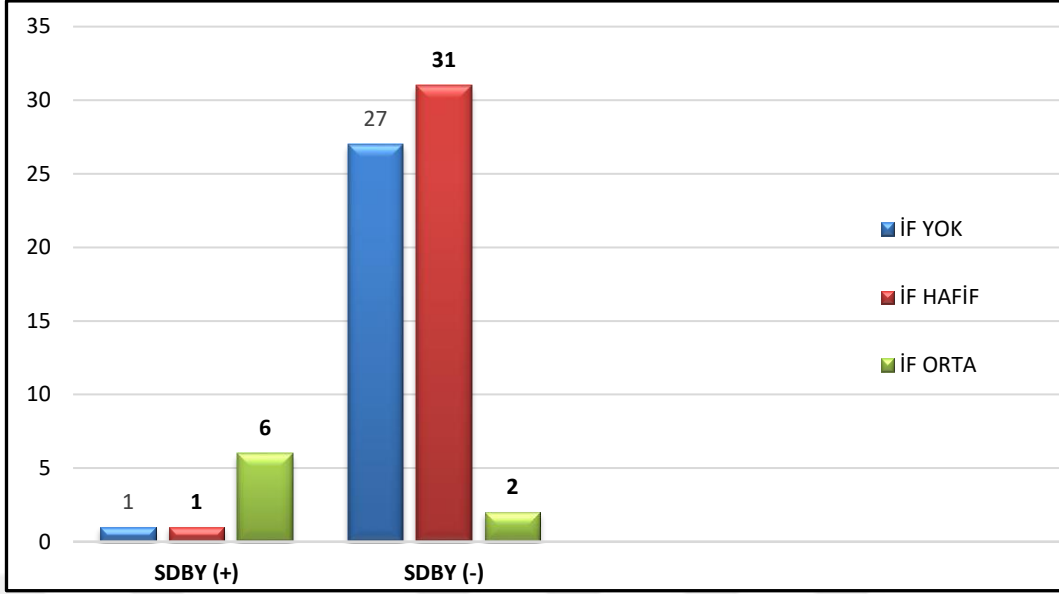
	Ortalama	SD	Ortanca	Minimum	Maksimum
<b>Toplam glomerül sayısı</b>	15,51	8,11	13,0	7,0	42,0
<b>Global sklerotik glomerül sayısı</b>	2,62	3,34	1,0	0,0	12,0
<b>Segmental sklerotik glomerül sayısı</b>	1,54	2,09	1,0	0,0	13,0
<b>Nekroz bulunan glomerül sayısı</b>	0,05	0,45	0,0	0	4
<b>Ekstrakapiller proliferasyon bulunan glomerül sayısı</b>	0,02	0,15	0,0	0	1

Biyopsi değerlendirmesinde 52 hastada (%65) tübülointerstisyel fibrozis vardı. 32 hastada (%40) hafif, 20 hastada (%25) orta derecede interstisyel fibrozis saptandı. İnterstisyel fibrozis olan 7 hastada (%13,5) SDBH gelişmiş iken, interstisyel fibrozis olmayan 1 hastada (%3,6) SDBH gelişmiştir. İnterstisyel fibrozis varlığı ile SDBH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Orta derece interstisyel fibrozis olan 6 hastada (%30), hafif derece interstisyel fibrozis olan 1 hastada (%3,1), interstisyel fibrozis olmayan 1 hastada (%3,6) SDBH gelişmiştir (Şekil 4.13). Orta derece interstisyel fibrozis olanlarda renal sağkalımın daha kötü olması istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12.** İnterstisyel fibrozis varlığı ve derecesi ile SDBH arasındaki ilişki

	SDBH (+)		SDBH (-)		Toplam		p değeri
	n	% *	n	%	n	%	
<b>İnterstisyel fibrozis varlığı</b>							
Var	7	13,5	45	86,5	52	100,0	AD
Yok	1	3,6	27	96,4	28	100,0	
<b>İnterstisyel fibrozis varlığı ve derecesi</b>							
Yok <sup>a</sup>	1	3,6	27	96,4	28	100,0	<b>0,003</b>
Hafif <sup>a</sup>	1	3,1	31	96,9	32	100,0	
Orta <sup>b</sup>	6	30,0	14	70,0	20	100,0	

\* Satır Yüzdesi, Ki kare testi, gruplar arası istatistiksel farklar farklı küçük harflerle gösterilmiştir  
AD: Anlamlı değil



**Şekil 4.13.** İnterstiyel fibrozis derecesi ile SDBH ilişkisi

Tablo 4.13'te proteinüri grupları, KBH evreleri, biyopsi endikasyonları, interstiyel fibrozis varlığı ve derecesinin histopatolojik tanı ile ilişkisi gösterilmiştir.

Başvuruda 24 saatlik idrar protein düzeyi <3500 mg/gün olan 12 hastada (%48,0) FSGS, 4 hastada (%16,0) MN, 7 hastada (%28,0) IgAN ve 2 hastada (%8,0) MPGN görülmüştür. 24 saatlik idrar protein düzeyi 3500-7999 mg/gün olan 14 hastada (%45,2) FSGS, 14 hastada (%45,2) MN, 1 hastada (%3,2) IgAN ve 2 hastada (%6,5) MPGN görülmüştür. 24 saatlik idrar protein düzeyi  $\geq$ 8000 mg/gün olan 9 hastada (%37,5) FSGS, 14 hastada (%58,3) MN ve 1 hastada (%4,2) MPGN olduğu görülmüştür. Yüksek proteinüri düzeylerinde en sık saptanan MN ardından FSGS olduğu gözlenmiştir ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Böbrek biyopsi endikasyonları ile histopatolojik tanı arasındaki ilişki incelendiğinde de yine anlamlı farklar olduğu tespit edilmiştir. Sadece NS'u olan 47 hastanın 26'sında (%55,3) MN olduğu gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Nefritik sendrom olsun veya olmasın MN olan 30 hastada (%93,75) NS vardı.

Tanı öncesi kliniğinde ödem saptanan 57 (%71,25) hasta vardı. Başvuruda ödem olan 24 hastada (%42,1) FSGS, 30 hastada (%52,6) MN, 1 hastada (%1,8) IgAN ve 2 hastada (%3,5) MPGN gözlenmiştir. Ödem saptanan hastalarda MN ve

FSGS görülme oranı istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ).

İnterstisyel fibrozis varlığı ve derecesi ile histopatolojik tanı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulgu yoktu.

Hipertansiyon varlığı ile histopatolojik tanı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulgu yoktu.

**Tablo 4.13.** Klinikopatolojik özellikler açısından GN tanıları arasındaki karşılaştırmalar

	FSGS (n:35)		Membranöz (n:32)		IgA (n:8)		MPGN (n:5)		p değeri
	n	% *	n	%	n	%	n	%	
<b>Proteinüri Grupları (mg/gün)</b>									
<3500	12	48,0	4	16,0	7	28,0	2	8,0	<b>0,005</b>
3500-7999	14	45,2	14	45,2	1	3,2	2	6,5	
≥8000	9	37,5	14	58,3	0	0,0	1	4,2	
<b>KBH Evreleme (ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>)</b>									
Evre 1 (≥90)	17	39,5	19	44,2	5	11,6	2	4,7	AD
Evre 2 (60-89)	5	41,7	5	41,7	2	16,7	0	0,0	
Evre 3 (30-59)	9	50,0	6	33,3	0	0,0	3	16,7	
Evre 4 (15-29)	4	66,7	1	16,7	1	16,7	0	0,0	
Evre 5 (<15)	0	0,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0	
<b>Hipertansiyon</b>									
Yok	14	41,2	14	41,2	4	11,8	2	5,9	AD
Var	21	45,7	18	39,1	4	8,7	3	6,5	
<b>Ödem</b>									
Yok	11	47,8	2	8,7	7	30,4	3	13,0	<b>&lt;0,001</b>
Var	24	42,1	30	52,6	1	1,8	2	3,5	
<b>Böbrek biyopsi endikasyonları</b>									
Nefrotik sendrom	20	42,6	26	55,3	1	2,1	0	0,0	<b>&lt;0,001</b>
Nefritik sendrom	4	50,0	0	0,0	2	25,0	2	25,0	
AİA	6	42,9	2	14,3	5	35,7	1	7,1	
ABH	1	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
NS+Nefritik send.	4	40,0	4	40,0	0	0,0	2	20,0	
<b>İnterstisyel fibrozis varlığı</b>									
Var	24	46,2	19	36,5	5	9,6	4	7,7	AD
Yok	11	39,3	13	46,4	3	10,7	1	3,6	
<b>İnterstisyel fibrozis derecesi</b>									
Yok	11	39,3	13	46,4	3	10,7	1	3,6	AD
Hafif	14	43,8	12	37,5	4	12,5	2	6,2	
Orta	10	50,0	7	35,0	1	5,0	2	10,0	

\* Satır Yüzdesi, Ki kare testi, AD: Anlamlı değil

#### 4.4. Tedaviler

Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü (ACEi) ya da anjiyotensin reseptör blokörü (ARB) alan hasta sayısı 75 (%93,8), statin kullanan hasta sayısı 35 (%43,8), diüretik kullanan hasta sayısı 19 (%23,8), steroid monoterapi alan hasta sayısı 11 (%13,75), düşük doz steroid ile kombine CsA alan hasta sayısı 27 (%33,75), düşük doz steroid ile kombine MMF alan hasta sayısı 18 (%22,5), düşük doz steroid ile kombine TAC alan hasta sayısı 8 (%10), siklofosfamid alan hasta sayısı 9 (%11,25), düşük doz steroid ile kombine azatiopirin alan hasta sayısı 3 (%3,75), rituksimab alan hasta sayısı 8 (%10), intravenöz immünglobulin (IVIG) alan hasta sayısı 3 (%3,8) olarak bulundu. CsA, MMF, TAC ve azatiopirin alan hastaların hepsi beraberinde düşük doz steroid ile kombine tedavi alıyordu. İmmunosupresif almayan hasta sayısı 27 (%33,75) idi.

İmmunosupresif almayan hastalarda parsiyel veya tam yanıt görülen hasta sayısı 20 (%74,1), steroid monoterapi alan hastalarda parsiyel veya tam yanıt görülen hasta sayısı 8 (%72,8), MMF ile kombine düşük doz steroid alan hastalarda parsiyel veya tam yanıt görülen hasta sayısı 10 (%55,6), CsA ile kombine düşük doz steroid alan hastalarda parsiyel veya tam yanıt görülen hasta sayısı 24 (%88,9), TAC ile kombine düşük doz steroid alan hastalarda parsiyel veya tam yanıt görülen hasta sayısı 4 (%50), siklofosfamid alan hastalarda parsiyel veya tam yanıt görülen hasta sayısı (%44,5), azatiopirin ile kombine düşük doz steroid alan hastalarda parsiyel veya tam yanıt görülen hasta sayısı 1 (%33,3), rituksimab alan hastalarda parsiyel veya tam yanıt görülen hasta sayısı 6 (%75) olarak bulundu.

Tedavi ile parsiyel ya da tam remisyon görülemeyen hastaların aldıkları tedavilerde immunosupresif almayan 7 hastada (%25,9), steroid monoterapi alan 3 hastada (%27,2), MMF ile kombine düşük doz steroid alan 8 hastada (%44,4), CsA ile kombine düşük doz steroid alan 3 hastada (%11,1), TAC ile kombine düşük doz steroid alan 4 hastada (%50), siklofosfamid alan 5 hastada (%55,5), azatiopirin ile kombine düşük doz steroid alan 2 hastada (%66,6), rituksimab alan 2 hastada (%25) tedavi yanıtızsız bulundu.

Tablo 4.14'te hastaların kullandıkları tedavilerin dağılımı sunulmuştur.

**Tablo 4.14.** İlaç tedavilerinin dağılımı

<b>TEDAVİ</b>	<b>Sayı (n)</b>	<b>Yüzde (%)</b>
<b>ACEi ya da ARB kullanımı</b>		
Yok	5	6,3
Var	75	93,8
<b>Statin kullanımı</b>		
Yok	45	56,3
Var	35	43,8
<b>Diüretik kullanımı</b>		
Yok	61	76,3
Var	19	23,8
<b>Nonimmunosupresif tedavi</b>		
Yanıtız	7	25,9
Parsiyel + tam yanıtı	20	74,1
<b>Steroid monoterapi</b>		
Yanıtız	3	27,2
Parsiyel + tam yanıtı	8	72,8
<b>Siklosporin + düşük doz steroid</b>		
Yanıtız	3	11,1
Parsiyel + tam yanıtı	24	88,9
<b>MMF + düşük doz steroid</b>		
Yanıtız	8	44,4
Parsiyel + tam yanıtı	10	55,6
<b>Tacrolimus + düşük doz steroid</b>		
Yanıtız	4	50,0
Parsiyel + tam yanıtı	4	50,0
<b>Siklofosamid</b>		
Yanıtız	5	55,5
Parsiyel + tam yanıtı	4	44,5
<b>Azatiopirin +düşük doz steroid</b>		
Yanıtız	2	66,6
Parsiyel + tam yanıtı	1	33,3
<b>Ritüksimab tedavisi</b>		
Yanıtız	2	25,0
Parsiyel + tam yanıtı	6	75,0
<b>IVIG</b>		
Yok	77	96,3
Var	3	3,8

Fokal segmental glomerülosleroz olan 33 hasta (%94,2), MN olan 31 hasta (%96,8), IgAN olan 6 hasta (%75) ve MPGN olan 5 hasta (%100) ACEi ya da ARB kullanıyordu.

Fokal segmental glomerülosleroz olan 15 hasta (%42,8), MN olan 19 hasta (%59,3) ve IgAN olan 1 hasta (%12,5) statin kullanmıştı. MPGN'de statin alan hasta yoktu.

Fokal segmental glomerülosleroz olan 10 hasta (%28,5), MN olan 8 hasta (%25,0) ve MPGN olan 1 hasta (%20,0) diüretik kullanmıştı. IgAN'de diüretik kullanan hasta yoktu.

Fokal segmental glomerüloslerozu olan 9 hasta (%25,7), MN olan 14 hasta (%43,7), IgAN olan 3 hasta (%37,5) ve MPGN olan 1 hasta (%20,0) hiç immünosupresif tedavi almamıştı.

Fokal segmental glomerülosleroz olan 5 hasta (%20) ve IgAN olan 4 hasta (%50) immunosupresif tedavi olarak sadece steroid almıştı. MN ve MPGN'de sadece steroid alan hasta yoktu.

Fokal segmental glomerüloslerozu olan 14 hasta (%40,0) ve MN olan 13 hasta (%40,6) CsA ile düşük doz steroid kombinasyonu kullanmıştı. IgAN ve MPGN'de CsA ile düşük doz steroid kombinasyonu kullanan hasta yoktu.

Fokal segmental glomerüloslerozu olan 8 hasta (%22,8), MN olan 5 hasta (%15,6), IgAN olan 1 hasta (%12,5) ve MPGN olan 4 hasta (%80,0) MMF ile düşük doz steroid kombinasyonu kullanmıştı.

Fokal segmental glomerüloslerozu olan 5 hasta (%14,2) ve MN olan 3 hasta (%9,3) TAC ile düşük doz steroid kombinasyonu kullanmıştı. IgAN ve MPGN'de kullanan hasta yoktu.

Fokal segmental glomerüloslerozu olan 7 hasta (%20,0) ve MN olan 2 hasta (%6,2) siklofosamid kullanmıştı. IgAN ve MPGN'de kullanan hasta yoktu.

Fokal segmental glomerüloslerozu olan 2 hasta (%5,7) ve MN olan 1 hasta (%3,1) azatiopirin ile düşük doz steroid kombinasyonu kullanmıştı. IgAN ve MPGN'de kullanan hasta yoktu.

Fokal segmental glomerüloslerozu olan 1 hasta (%2,8) ve MN olan 7 hasta (%21,8) rituksimab tedavisi almıştı. IgAN ve MPGN'de rituksimab alan hasta yoktu.

Tablo 4.15'te tedavilerin histopatolojik tanıya göre dağılımı sunulmuştur.

**Tablo 4.15.** Tedavilerin tanıya göre dağılımı

TEDAVİ	FSGS (n=35)		MN (n=32)		IgAN (n=8)		MPGN (n=5)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ACEi/ARB	33	94,2	31	96,8	6	75	5	100
Statin	15	42,8	19	59,3	1	12,5	0	0
Diüretik	10	28,5	8	25,0	0	0	1	20,0
Nonimmunosupresif	9	25,7	14	43,7	3	37,5	1	20,0
Steroid monoterapi	7	20,0	0	0	4	50,0	0	0
CsA+steroid	14	40,0	13	40,6	0	0	0	0
MMF+steroid	8	22,8	5	15,6	1	12,5	4	80,0
TAC+steroid	5	14,2	3	9,3	0	0	0	0
Siklofosamid	7	20	2	6,2	0	0	0	0
Azatiopirin+steroid	2	5,7	1	3,1	0	0	0	0
Ritüksimab	1	2,8	7	21,8	0	0	0	0
IVIG	2	5,7	1	3,1	0	0	0	0

Son dönem böbrek hastalığı gelişen 7 hasta (%87,5) ACEi veya ARB tedavisi kullanmış iken SDBH gelişmeyen 68 hasta (%94,4) ACEi veya ARB kullanmıştı.

Son dönem böbrek hastalığı gelişen 2 hasta (%25,0) statin tedavisi kullanmış iken SDBH gelişmeyen 33 hasta (%45,8) statin kullanmıştı.

Son dönem böbrek hastalığı gelişen 4 hasta (%50,0) diüretik tedavisi kullanmış iken SDBH gelişmeyen 15 hasta (%20,8) diüretik kullanmıştı.

Hiç immünosupresif tedavi almayan ve SDBH gelişen 1 hasta (%12,5) var iken SDBH gelişmeyen 26 hasta (%45,8) vardı.

Son dönem böbrek hastalığı gelişen 3 hasta (%37,5) immünosupresif tedavi olarak sadece steroid kullanmış iken SDBH gelişmeyen 8 hasta (%11,1) immünosupresif tedavi olarak sadece steroid kullanmıştı.

Son dönem böbrek hastalığı gelişen 1 hasta (%12,5) CsA ile düşük doz steroid kombinasyon tedavisi kullanmış iken SDBH gelişmeyen 26 hasta (%36,1) CsA ile düşük doz steroid kombinasyon tedavisi kullanmıştı.

Son dönem böbrek hastalığı gelişen 3 hasta (%37,5) MMF ile düşük doz steroid kombinasyon tedavisi kullanmış iken SDBH gelişmeyen 15 hasta (%20,8) MMF ile düşük doz steroid kombinasyon tedavisi kullanmıştı.

Son dönem böbrek hastalığı gelişen 1 hasta (%12,5) TAC ile düşük doz steroid kombinasyon tedavisi kullanmış iken SDBH gelişmeyen 7 hasta (%9,7) TAC ile düşük doz steroid kombinasyon tedavisi kullanmıştı.

Son dönem böbrek hastalığı gelişen 1 hasta (%12,5) rituksimab kullanmış iken SDBH gelişmeyen 7 hasta (%9,7) rituksimab tedavisi kullanmıştı.

Siklofosfamid, azatiopirin ve IVIG alanlarda SDBH görülmedi.

Tablo 4.16’da SDBH görülmesine göre tedavilerin dağılımı sunulmuştur.

**Tablo 4.16.** Tedavilerin SDBH durumuna göre dağılımı

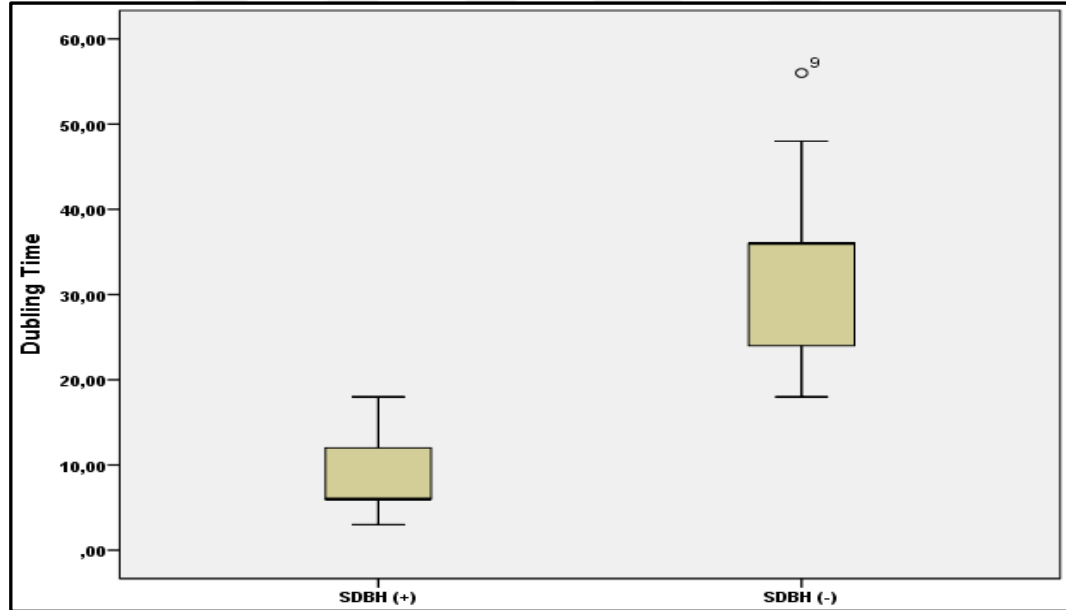
TEDAVİ	SDBH (+) (n=8)		SDBH (-) (n=72)	
	n	%	n	%
<b>ACEi/ARB</b>	7	87,5	68	94,4
<b>Statin</b>	2	25,0	33	45,8
<b>Diüretik</b>	4	50,0	15	20,8
<b>Nonimmunosupresif</b>	1	12,5	26	36,1
<b>Steroid monoterapi</b>	3	37,5	8	11,1
<b>CsA+steroid</b>	1	12,5	26	36,1
<b>MMF+steroid</b>	3	37,5	15	20,8
<b>TAC+steroid</b>	1	12,5	7	9,7
<b>Siklofosfamid</b>	0	0	9	12,5
<b>Azatiopirin+steroid</b>	0	0	3	4,1
<b>Ritüksimab</b>	1	12,5	7	9,7
<b>IVIG</b>	0	0	3	4,1

#### 4.5. Renal Sağkalım ve Remisyon Durumu

Son dönem böbrek hastalığı gelişenlerde kreatinin ikiye katlanma süresi (dubbling time)  $8,62 \pm 4,92$  ay, gelişmeyenlerde ise  $34,4 \pm 11,38$  ay olarak hesaplanmış ve SDBH gelişenlerde dubbling time anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4.17) (Şekil 4.14).

**Tablo 4.17.** İkiye katlanma süresi ile SDBH ilişkisi

	İkiye katlanma süresi (ay)					p
	Ortalama	SD	Ortanca	Min.	Maks.	
<b>SDBH</b>						
SDBH (+)	8,62	4,92	6,0	3,0	18,0	<b>&lt;0,001</b>
SDBH (-)	34,4	11,38	36,0	18,0	56,0	



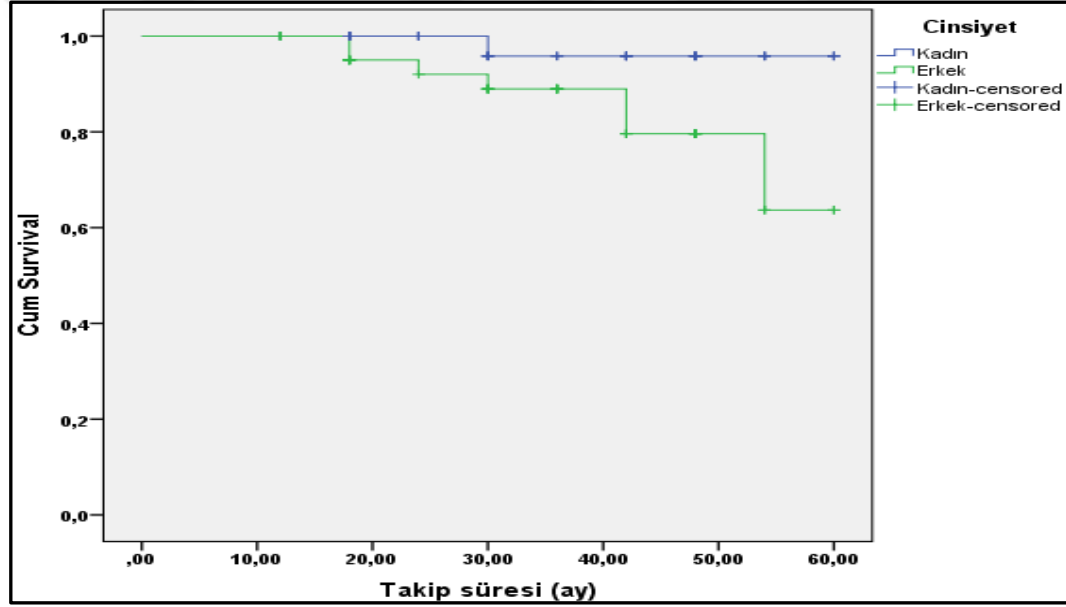
**Şekil 4.14.** SDBH gelişimi ile ikiye katlanma süresi ilişkisi

Remisyon durumu ile SDBH gelişimi arasında ise anlamlı bir fark olduğu gözlenmiştir. Remisyon olmayanlarda olanlara göre daha yüksek oranda SDBH gelişmiştir ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4.18).

**Tablo 4.18.** Remisyon durumu ile SDBH ilişkisi

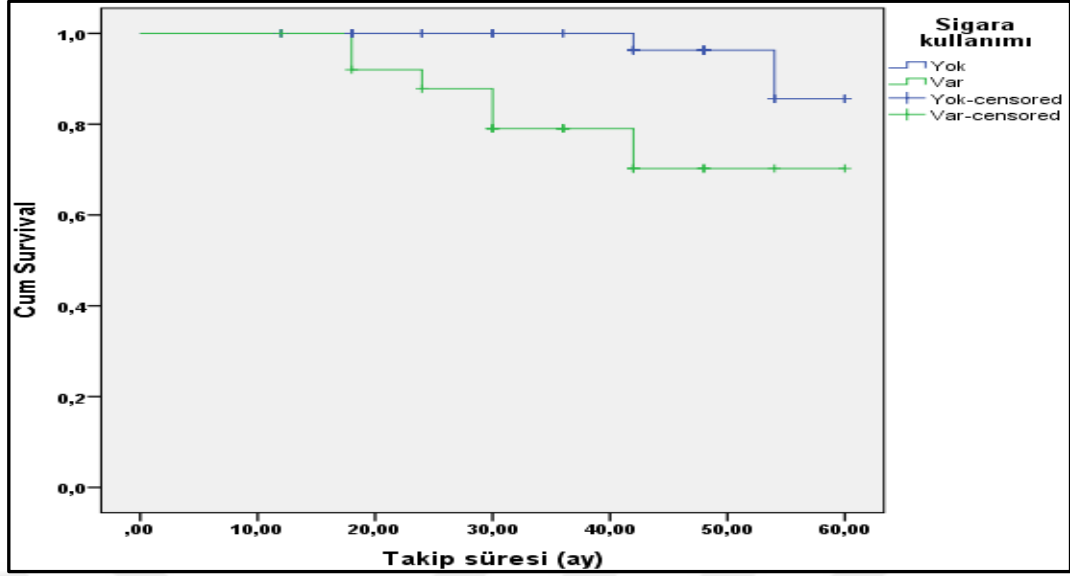
Remisyon durumu	SDBH (+)		SDBH (-)		Toplam		p değeri
	n	%	n	%	n	%	
Var	0	0	54	100,0	54	100,0	<b>&lt;0,001</b>
Yok	8	30,0	18	70,0	26	100,0	

Kadınların renal sağkalım süresi 58,75 ay (56,35-61,14), erkeklerin sağkalım süresi 53,27 ay (48,87-57,66) olarak hesaplanmıştır ( $p<0,05$ , Log-rank test) (Şekil 4.15).



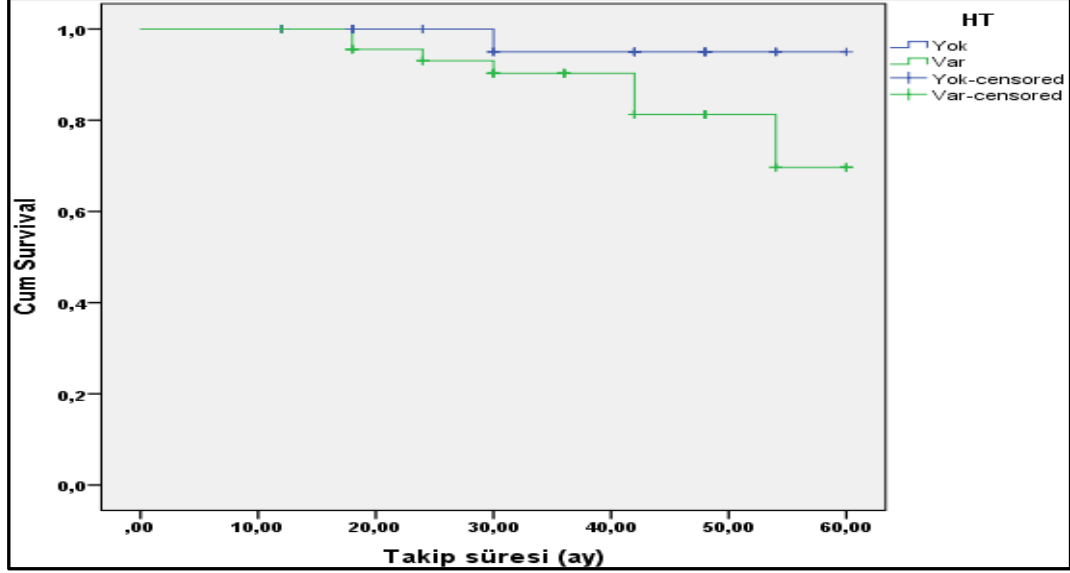
**Şekil 4.15.** Cinsiyete göre renal sağkalım analizi ( $p<0,05$ , Log-rank test)

Sigara kullananlarda sağkalım süresi 50,91 ay (44,61-57,22) kullanmayanlarda sağkalım süresi 58,69 ay (56,97-60,40) olarak hesaplanmıştır ( $p<0,05$ , Log-rank test) (Şekil 4.16).



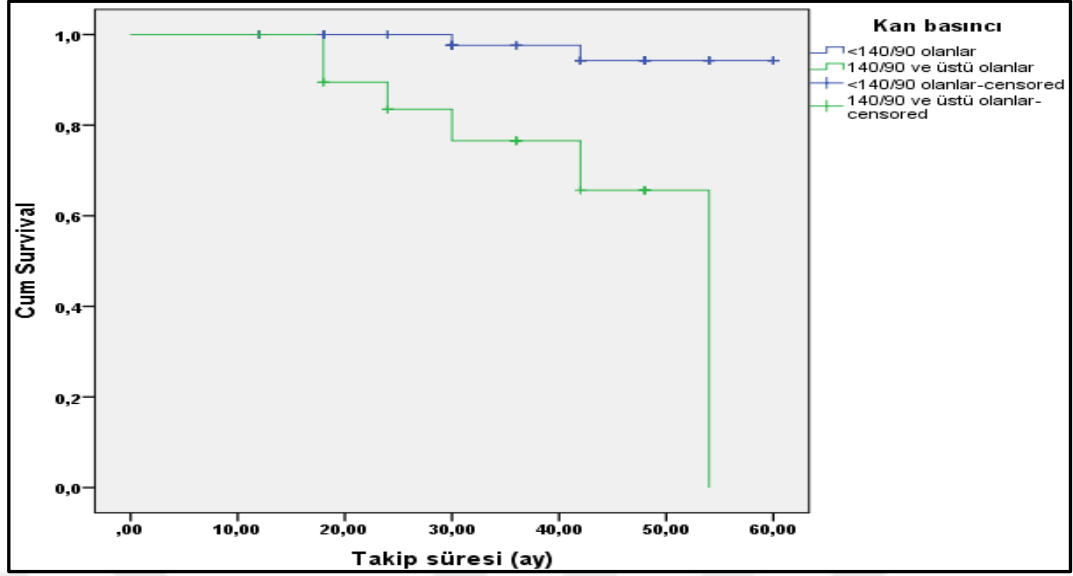
Şekil 4.16. Sigara kullanımına göre renal sağkalım analizi ( $p < 0,05$ , Log-rank test)

Hipertansiyonu olanlarda sağkalım süresi 54,08 ay (50,14-58,02), hipertansiyonu olmayanlarda sağkalım süresi 58,50 ay (55,63-61,36) olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.17).



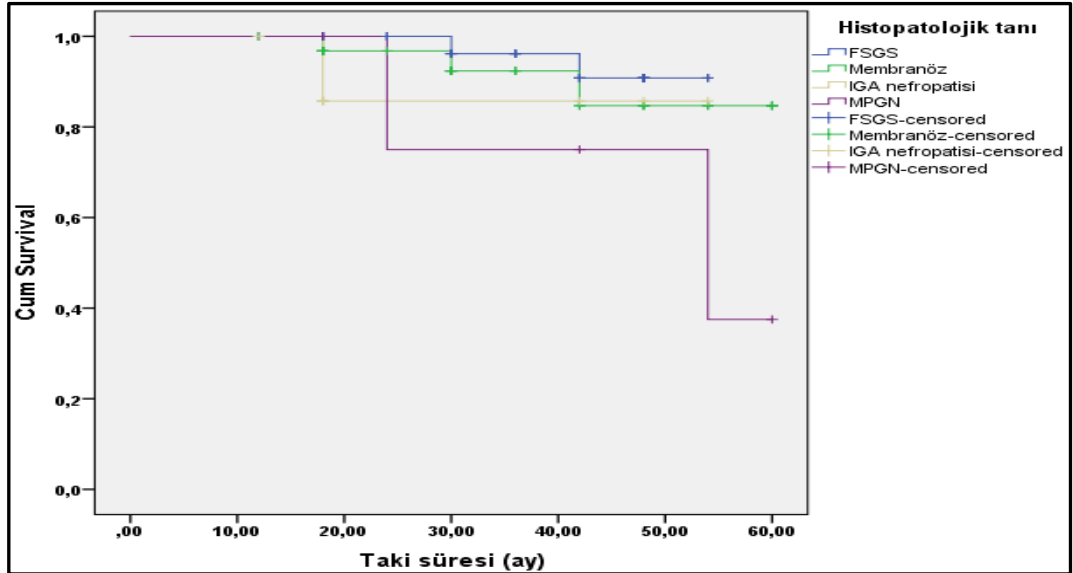
Şekil 4.17. Hipertansiyon varlığına göre renal sağkalım analizi ( $p = 0,112$ , Log-rank test)

Antihipertansif kullanımına bakılmaksızın başvuruda ofis kan basıncı 140/90 mmhg'nin altında olanlarda sağkalım süresi 58,68 ay (56,89-60,46), 140/90 mmhg ve üzerinde olanlarda sağkalım süresi 45,43 ay (38,42-52,44) olarak hesaplanmıştır ( $p < 0,05$ , Log-rank test) (Şekil 4.18).



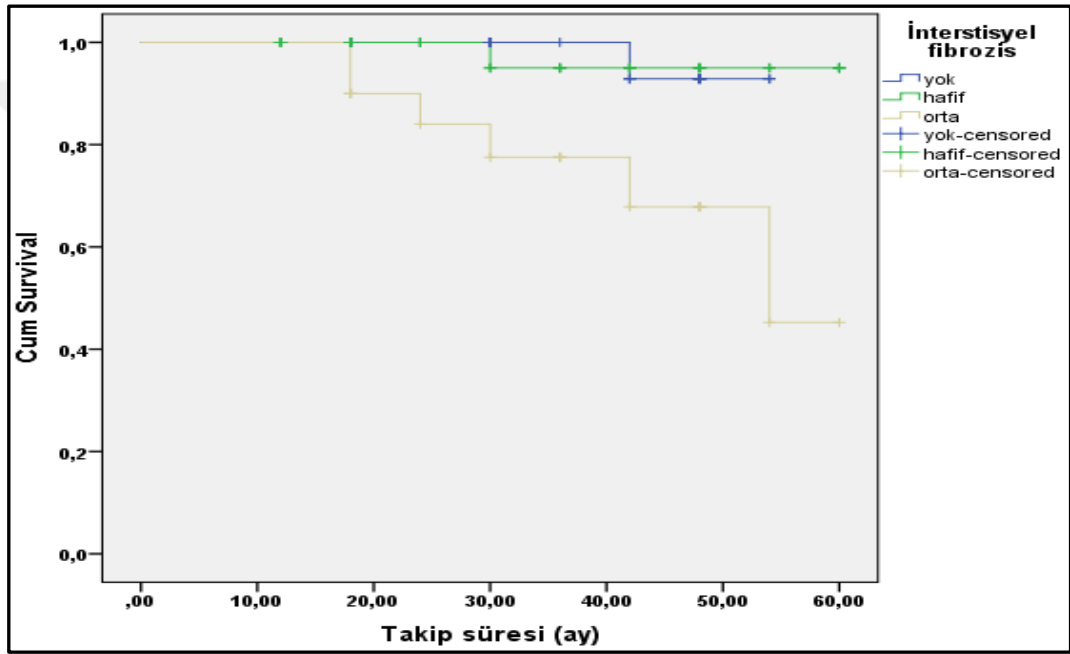
**Şekil 4.18.** Kan basıncı ölçümüne göre renal sağkalım analizi ( $p < 0,05$ , Log-rank test)

Histopatolojik tanısı FSGS olanlarda renal sağkalım süresi 52,43 ay, MN olanlarda renal sağkalım süresi 55,94, IgAN olanlarda renal sağkalım süresi 48,85 ay ve MPGN olanlarda renal sağkalım süresi 48,75 ay olarak hesaplanmıştır. Histopatolojik tanılara göre renal sağkalım süresinin anlamlı olarak değişmediği gözlenmiştir (Şekil 4.19).



**Şekil 4.19.** Histopatolojik tanıya göre renal sağkalım analizi ( $p > 0,05$ , Log-rank test)

İnterstisyel fibrozis olanlarda renal sağkalım süresi 54,37 ay iken interstisyel fibrozis olmayanlarda renal sağkalım süresi 53,14 ay idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Orta derecede fibrozis olanlarda renal sağkalım süresi 48,60 ay, hafif derecede interstisyel fibrozis olanlarda renal sağkalım süresi 58,50 ay, interstisyel fibrozis olmayanlarda renal sağkalım süresi 53,14 ay olarak bulundu. Orta derece interstisyel fibrozis saptanan hastalarda renal sağkalımın daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ , Long-rank test) (Şekil 4.20).



**Şekil 4.20.** İnterstisyel fibrozis varlığı ve derecesi ile SDBH ilişkisi ( $p<0,05$ , Log-rank test)

Tüm hastalarda ortalama renal sağkalım süresi 55,80 ay (53,16-58,32) iken kadınlarda, sigara kullanmayanlarda, başvuruda kan basıncı ölçümü 140/90 mmHg altı olanlarda, remisyon gelişenlerde ve orta derecede interstisyel fibrozis olmayanlarda renal sağkalım süresi anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur ( $p<0,05$ , Log-rank test).

**Tablo 4.19.** Bağımsız değişkenlere göre renal sağkalım analizleri

	Ortalama sağkalım (ay)	STD ERR	%95 GA Alt sınır	%95 GA Üst sınır	p değeri
<b>Genel renal sağkalım süresi</b>	<b>55,8</b>	<b>1,36</b>	<b>53,16</b>	<b>58,32</b>	-
<b>Cinsiyet</b>					
Kadın	58,75	1,22	56,35	61,14	<b>0,046</b>
Erkek	53,27	2,24	48,87	57,66	
<b>Sigara kullanımı</b>					
Yok	58,69	0,87	56,97	60,40	<b>0,006</b>
Var	50,91	3,21	44,61	57,22	
<b>Kan basıncı ölçümü (mmHg)</b>					
<140/90	58,68	0,91	56,89	60,46	<b>&lt;0,001</b>
≥140/90	45,43	3,57	38,42	52,44	
<b>Hipertansiyon varlığı</b>					
Yok	58,50	1,46	55,63	61,36	AD
Var	54,08	2,01	50,14	58,02	
<b>Remisyon durumu</b>					
Var	59,18	0,80	57,62	60,75	<b>0,001</b>
Yok	49,82	3,22	43,51	56,14	
<b>Histopatolojik tanı</b>					
FSGS	52,43	1,07	50,32	54,54	AD
Membranöz GN	55,94	2,19	51,64	60,23	
IgA Nefropatisi	48,85	4,76	39,52	58,18	
MPGN	48,75	7,32	34,40	63,09	
<b>Proteinüri (mg/gün)</b>					
<3500	55,23	2,57	50,19	60,28	AD
3500-7999	56,98	2,03	52,99	60,97	
≥8000	51,54	2,07	47,46	55,61	
<b>İnterstisyel fibrozis varlığı</b>					
Yok	53,14	0,82	51,52	54,76	AD
Var	54,37	1,95	50,53	58,20	
<b>İnterstisyel fibrozis derecesi</b>					
Yok	53,14	0,82	51,52	54,76	<b>0,004</b>
Hafif	58,50	1,46	55,63	61,36	
Orta	48,60	3,76	41,22	55,97	

Kaplan-Meier Testi, **AD**: Anlamli değil

Tablo 4.20’de genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörleri belirlemek amacıyla yapılan tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları sunulmuştur. Yapılan tek değişkenli analiz sonucunda, cinsiyet, hipertansiyon varlığı, histopatolojik tanı ve proteinüri gruplarının renal sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

Sigara kullanan hastaların renal sağkalımının sigara kullanmayanlara göre istatistiksel olarak daha kötü olduğu belirlenmiştir (HR:7,15; %95 GA: 1,41-36,08; p=0,017).

Remisyonu olmayan hastaların renal sağkalımının remisyonu olanlara göre daha kötü olduğu belirlenmiştir (HR:14,32; %95 GA: 1,75-116,8; p=0,013).

Orta derecede interstisyel fibrozis olanların renal sağkalımının hafif derece ve interstisyel fibrozis olmayanlara göre daha düşük olduğu belirlenmiştir (HR:8,70; %95 GA: 1,04-72,74; p=0,046).

Çok değişkenli regresyon analizinde istatistiksel anlamlı bulgu izlenmedi.

**Tablo 4.20.** Renal sağkalımı etkileyen prognostik faktörler – Tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi bulguları

Değişkenler	Univariate		Multivariate	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
<b>Cinsiyet</b>				
Kadın	1	-	-	-
Erkek	6,34 (0,77-51,65)	AD	-	-
<b>Sigara kullanımı</b>				
Yok	1	-	1	-
Var	7,15 (1,41-36,08)	<b>0,017</b>	4,04 (0,65-25,03)	AD
<b>HT</b>				
Yok	1	-	-	-
Var	4,63 (0,56-37,71)	AD	-	-
<b>Remisyon durumu (kısmi ya da tam)</b>				
Var	1	-	1	-
Yok	14,32 (1,75-116,8)	<b>0,013</b>	8,28 (0,85-80,61)	AD
<b>Histopatolojik tanı</b>				
FSGS	1	-	-	-
MN	1,68 (0,27-10,23)	AD	-	-
IgAN	3,02 (0,27-33,75)	AD	-	-
MPGN	5,73 (0,77-42,30)	AD	-	-
<b>Proteinüri grupları (mg/gün)</b>				
<3500	1	-	-	-
3500-7999	0,61 (0,10-3,69)	AD	-	-
≥8000	1,16 (0,22-5,92)	AD	-	-
<b>İnterstisyel fibrozis derecesi</b>				
Yok	1	-	1	-
Hafif	0,89 (0,05-14,49)	AD	1,42 (0,07-25,87)	AD
Orta	8,70 (1,04-72,74)	<b>0,046</b>	3,46 (0,37-32,31)	AD

AD: Anlamlı değil

## 5. TARTIŞMA

Diyaliz ve transplantasyon gibi renal replasman tedavisi (RRT) gerektiren SDBH, yüksek tedavi maliyeti ile birlikte ciddi iş gücü kaybına yol açan ve sonuçta ölüme neden olan kronik bir hastalıktır. Primer GN'ler bölgesel olarak değişmekle birlikte DM ve HT'dan sonra SDBH'nın en sık nedeni olarak bilinir. Amerika Birleşik Devletleri, *The United States Renal Data System (USRDS)* 2019 verilerine göre primer GN'lerin %7,1 gibi SDBH'ne ilerlediği gösterilmiştir (7). Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon TND Ortak Raporuna göre; 2019 yılında RRT gerektiren SDBH hastalarının DM ve HT'dan sonra üçüncü en sık nedenidir (8).

Primer GN'lerin tedavisinde konservatif yaklaşımların yanında yan etkisi ve maliyeti oldukça fazla olan immunosupresif tedavilere çoğu zaman ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tedavilerle yanıt alınmadığı takdirde çoğu zaman SDBH ile sonuçlanmaktadır (175).

Primer glomerülopatilerin son zamanlarda ülkemizde ve dünyada artan epidemiyolojik çalışmaların hepsi bu hastalıkların artan morbidite ve mortalitesine ışık tutmak içindir. Epidemiyolojik verilerin ışığında hastalığın gidişatını etkileyen prognostik faktörleri bilmek doğru tedavi seçimi ve alternatif tedavi rejimlerinin geliştirilmesi için çok önemlidir. Bizde çalışmamızda primer GN'lerin prognozunu etkileyen klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulguları literatür eşliğinde değerlendirmeyi amaçladık.

Bizim çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalında Ocak 2015 ile Haziran 2019 arasında biyopsi ile kanıtlanmış ve takip edilen 80 primer GN hastası vardı. Takiplerin sonucunda 1 hasta ölmüş ve 8 hasta SDBH'na ilerlemişti. Sadece 1 hastada ölüm ile sonuçlandığı için genel sağkalım analizi yapılamadı. Çalışmanın primer sonlanım noktası RRT gerektiren SDBH olarak belirlendi.

Çalışmamızda olguların histopatolojik tanılarına göre dağılımı incelendiğinde, 80 hastanın 35'inde (%44) FSGS, 3'sinde (%40) MN, 8'inde (%10) IgAN ve 5'inde (%6) MPGN saptandı. Asya ve Avrupa'da yapılmış çalışmaların sonucunda en sık tanı alan primer GN, IgAN iken MN 2. sıradadır

(29, 145, 176-179). Çek Cumhuriyetinde yapılan çalışmada çocuk hastalarında çalışmaya eklenmesi sonucu MDH ikinci sırada gelmiştir (180). Amerika Birleşik Devletleri ve Brezilya'da yapılan çalışmalarda en sık görülen primer GN, FSGS olarak sonuçlanmıştır (27, 30). Ülkemizde TND 'Glomerülonefrit Çalışma Grubu' tarafından 2014'te çok merkezli, 1274 hasta üzerinden yapılan çalışmasında Türkiye'de en sık primer GN, MN (%28,8) iken, sırasıyla FSGS (%19,3) ve IgAN (%17,2) olarak sonuçlanmıştır (181). Yine ülkemizde Hür ve arkadaşları tarafından 1996-2009 yılları arasında 1702 hasta üzerinden yapılan tek merkezli başka bir çalışmada FSGS (%19,6) ilk sırada bulunmuştur (182).

Bizim çalışmamızda IgAN sayısı literatüre göre daha az saptandı. Bunun nedeni IgAN hastalarının sık olarak asemptomatik olması, kliniğinin yavaş seyirli olması, ilerleyici serum kreatinin ve proteinüri artışı görülmemesinden dolayı renal biyopsi tercihinin nispeten daha az olması ile ilişkilidir. Eski çalışmalarda daha sık görülen MPGN'in sıklığında azalmanın özellikle ikincil nedenlerin daha iyi tanınması ve enfeksiyon kontrolünün artmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Renal biyopsi tercihinde NS ile başvuru en sık endikasyondur. Çalışmamızda FSGS ve MN hasta sayısının fazla olması, NS kliniği ile başvuran yetişkin hastalarda en sık görülen 2 primer GN'in FSGS ve MN olmasından dolayı beklenen bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır.

Çalışmamızda FSGS'li 2 olguda (%5,7), MN'li 3 olguda (%9,4), IgAN'li bir olguda (%12,5), MPGN'li 2 olguda (%40) SDBH gelişmiştir ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ) bulunmuştur. Sağkalım süreleri FSGS'li olgularda 52,4 ay, MN olgularda 55,9 ay, IgAN olgularda 48,8 ay ve MPGN olgularda 48,7 ay olarak hesaplanmıştır. Histopatolojik tanımlara göre sağkalım süresinin anlamlı olarak değişmediği gözlenmiştir.

Moranne ve arkadaşlarının 1994-2001 yılları arasında 129 MN, 124 FSGS ve 283 IgAN tanısı alan 536 hasta üzerinden yaptığı primer GN'lerin uzun vadeli sonuçlarını karşılaştıran bir çalışmada FSGS'un renal sağkalımı IgAN ve MN'ye göre daha yüksekti (183). 2012'de Çin'de yapılan 580 primer GN hastasının olduğu primer GN'lerin uzun dönem sonuçlarını karşılaştıran bir çalışmada FSGS'un %25,8 ile en kötü renal sağkalıma sahip olması ile bir önceki çalışmadan farklı bulunmuştur (184). Ayrıca bu çalışmada MN %4,3 ile IgAN'den %19,2

daha iyi renal sağkalıma sahipti ancak bu çalışmada genel sağkalım MN’de %17,2 ile en kötü sonuca ulaştı. Sonuç olarak, FSGS ve MN’de renal sağkalım çalışmaları değişkenlik göstermektedir.

Membranoproliferatif GN ile diğer primer GN’lerin prognozunu karşılaştıran literatürde fazla çalışma yoktur. Little ve arkadaşlarının İrlanda’da 2006’da yayınlanan 1972-1995 arasında 70 MPGN hastası üzerinden yaptığı çalışmasında 5 yıl sonunda %32, 10 yıl sonunda %54 ve 20 yıl sonunda %70 oranında SDBH ile sonuçlanmıştı (138). Çalışmanın ortalama takip süresi arttıkça renal sağkalımın düşmesi, MPGN’in prognozunun kötü olduğunu göstermiştir.

Bizim çalışmamızda MPGN hastalarının oran olarak daha düşük renal sağkalımı olması kötü prognoz ile ilişkilendirilebilir ancak çalışmamız yeterli sayıda hasta olmadığı için bu sonucun güvenilirliği yeterli değildir. Prognozu etkileyen kreatinin yüksekliği, proteinüri miktarı, tübülointerstisyel hasar kanıtı gibi faktörleri göz önünde bulundurarak daha büyük ölçekli ve daha uzun süreli çalışmalar renal sağkalım hakkında daha doğru bilgi verebilir.

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması  $45,54 \pm 14,32$ , ortalanca yaş 46 idi. 40 yaş altında 31 hasta (%38,75), 40 yaş ve üstünde 49 hasta (%61,25) vardı. Yaş arttıkça hasta sayısının artması literatür ile uyumlu iken 40 yaş ve üstü ile 40 yaş altı hastalar arasında renal sağkalım farkı anlamlı bulunmadı.

Kırk yaş ve üzerinde olan 24 hasta (%49) MN tanılı iken 20 hasta (%40) FSGS idi. MN hastalarının %75’i 40 yaş üstündeydi. MN’de yaş arttıkça insidans artar. 30-50 yaş arasında pik yapar ancak güncel çalışmalarda yaşlılarda daha sık olduğunu göstermektedir (185). MN hastalarının ileri yaşlarda fazla olması literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda hastaların 43’ü (%54) erkek, 37’si (%46) kadındı. Cinsiyet dağılım oranı TND verilerine benzerlik göstermektedir (181). Dünya genelinde KBH hastaları dağılımında erkek egemenliği görülmektedir.

Son dönem böbrek hastalığı gelişen 8 hastadan 7’si erkek 1’i kadındı. Erkek hastalarda SDBH oranı %16,3 iken kadınlarda %2,7 olarak bulundu. Erkek hastalarda renal sağkalımın daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ). Kadınların renal sağkalım süresi 58,7 ay (56,3-61,1), erkeklerin renal

sağkalım süresi 53,2 ay (48,8-57,6) olarak hesaplanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ).

Cattran ve arkadaşlarının 2008'de yaptığı 395 MN, 370 FSGS, 542 IgAN hastasının olduğu cinsiyetin primer glomerülonefritler üzerine etkisi ile ilgili çalışmada MN ve FSGS'da renal sağkalımın kadınlarda erkeklere göre daha yüksek, IgAN'de ise anlamlı fark olmadığı yönündeydi (186). Cinsiyetin renal sağkalıma etkisi ile ilgili çalışmalar genellikle kadınlarda renal sağkalımın daha iyi yönde olduğu lehinedir (19, 187-189). Ancak erkeklerde renal sağkalımın daha kötü olmasının proteinüri miktarı, kan basıncı yüksekliği, interstisyel fibrozis varlığı ve kreatinin yüksekliği ile ilgili verilerinin farklı olmasının bu sonuçlarda etkili olabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamız erkeklerde renal sağkalımın anlamlı şekilde daha kısa olduğu saptanmış olup prognozun erkeklerde daha kötü olduğunu savunan tezlerle uyumludur.

Araştırmamızda sigara kullanan hastalarda SDBH'na ilerleme oranı (%32,5) sigara kullanmayanlara (%23) göre daha yüksek bulundu. İstatistiksel olarak sigara kullanımının renal sağkalım üzerine kötü prognostik etkisi olduğu çalışmamızda anlamlı bulunmuştur. Sigara kullananlarda renal sağkalım süresi 50,9 ay (44,6-57,2), sigara kullanmayanlarda renal sağkalım süresi 58,7 ay (56,9-60,4) olarak hesaplanmıştır ( $p<0,05$ ).

Sigara kullanımının KBH progresyonunu olumsuz yönde etkilediği birçok çalışmada gösterilmiştir (20). Primer GN'lerde sigara kullanımının renal sağkalıma etkisi üzerine yapılan çalışmalarda ise farklı sonuçlar karşımıza çıkmaktadır.

Stengel ve arkadaşlarının, 295 primer GN hastasının olduğu yaş, cinsiyet, sigara ve kan basıncının kreatinin artışına etkilerini sunduğu çalışmada sigara kullanan 40 yaş üstü, erkek ve kan basıncı yüksek hastalarda kreatinin artışı daha fazla olduğu ancak sigara kullanan 40 yaş altı, kadın ve normotansif hastalarda anlamlı bir ilişki olmadığı lehineydi (190).

Yaqoob ve arkadaşlarının 55 primer GN hastası ile 45 DM, HT ve kronik piyelonefrite bağlı KBH olan çalışmada, sigaranın DM ve HT için renal sağkalımı olumsuz etkilediği ancak primer GN'ler için anlamlı bir ilişki olmadığını bildirdiler (191).

Orth ve arkadaşlarının 582 IgAN ve polikistik böbrek hastasının sigara ile renal sağkalım sonuçlarında hem IgAN hem de polikistik böbrek hastalarında sigaranın renal sağkalımı olumsuz etkilediği belirtilmiştir (20).

Schiffel ve arkadaşlarının yaptığı 55 primer GN ve tübülointerstisyel nefrit hastasında sigara bıraktırılan 26 hastanın renal sağkalımının sigara bırakmayanlara göre daha iyi olduğunu belirttiler (192).

Yamamoto ve arkadaşlarının yaptığı 971 IgAN hastasında sigara içiminin doza bağlı olarak kötü prognostik sonuçlarla anlamlı ilişki olduğu lehineydi (172).

Yamaguchi ve arkadaşlarının proteinüri ve kreatinin yüksekliği gibi faktörleri göz önünde bulundurarak sigaranın 171 MN hastasında renal sağkalım üzerine etkisini incelediği çalışmada sigaranın MN’de doza bağımlı olarak kötü prognozla ilişkili olduğunu belirtmiştir (21).

Çalışmalar IgAN ve MN’de sigaranın renal sağkalımı olumsuz etkilediğini desteklerken diğer GN’ler için bu ilişki anlamlı değildi. Bizim çalışmamız yeterli hasta sayısına ulaşamamış olmasına rağmen sigara kullanan hastaların renal sağkalımının kötü olduğunu destekleyen çalışmalara benzerlik göstermiştir.

Çalışmamızda hipertansiyon tanılı 46 hasta (%57,5) vardı. SDBH gelişen 8 hastanın 7’si hipertansiyon hastası idi. Hipertansiyon varlığı ile SDBH ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Antihipertansif tedavi alan veya tedavi almayan tüm hastalar arasında başvuruda poliklinik kan basıncı ölçümleri 140/90 mmHg ve üzerinde olan 20 hasta (%25) vardı. Kan basıncı 140/90 mmHg’den düşük olan hastaların yalnızca 2’sinde (%3,3) SDBH gelişimi gözlenmişken, kan basıncı 140/90 mmHg ve üzerinde olan 6 hastada (%30,0) SDBH gelişmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ). Kan basıncı 140/90 mmHg’nin altında olanlarda renal sağkalım süresi 58,6 ay (56,9-60,4), 140/90 mmHg ve üzerinde olanlarda renal sağkalım süresi 45,4 ay (38,4-52,4) olarak hesaplanmıştır ( $p<0,05$ ).

Hipertansiyon, akut ve kronik böbrek hastalığında, özellikle de glomerüler hastalıklarda sık görülen bir bozukluktur (193). KBH’nda hipertansiyon görülme sıklığı %80-85 civarındadır (194). Amerika Birleşik Devletleri’nde 3708 KBH hastasının alındığı çok merkezli çalışmada, KBH progresyonu ile sistolik kan basıncı düzeyleri karşılaştırılmış ve sistolik kan basıncı 130 mmHg üzerinde KBH

progresyonu belirgin artmıştır (195). Proteinürik nondiyabetik KBH hastaları ile ilgili bir çalışmanın sonucunda, 130 mmHg üzeri sistolik kan basıncı olanların renal sağkalımı daha kötü olduğu görülmüştür (196).

Quirós ve arkadaşları İspanya'da 394 primer GN hastasında hipertansiyonun prognoz üzerine etkisini incelemişlerdir. Hastaların %39'u hipertansifti. Hipertansif hastalarda renal sağkalım, 5 yıl içinde %54, 10 yıl içinde %28, 15 yıl içinde %20 ve 20 yıl içinde %4 olarak bulunurken hipertansiyon olmayan grupta sırasıyla %83, %75, %66 ve %62 olarak bulunmuş. Bu sonuçlar IgAN ve MN'de daha belirgin görülmüştür. Sonuçta bu çalışma hipertansiyonun renal sağkalımı olumsuz etkileyen önemli bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir (197). Bizim çalışmamızda önceden hipertansiyonu olan hastalarda renal sağkalım istatistiksel olarak anlamlı değildi ancak başvuruda ofis kan basıncı ölçümleri 140/90 ve üzeri olanlarda daha kötü renal sağkalım sonuçları izlendi ( $p<0,05$ ).

Çalışmaya alınan hastaların özgeçmişleri incelendiğinde 45 hasta (%56) tanı öncesi hipertansiyon nedeniyle en az bir antihipertansif ilaç kullanmaktaydı. Sistemik hastalıklar ve SDBH arasındaki ilişki incelendiğinde; hipertansiyon, DM, kalp hastalığı, nefrolitiazis, akciğer hastalığı ve tiroid hastalığı olanlarda SDBH oranının daha fazla olduğu gözlenmiştir ancak bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir (Tablo 3.1).

Başvuruda kan basıncı ölçümleri yüksek olan hastalarda renal sağkalımın kötü sonuçları önceden hipertansiyonu olup ilaç kullananlarda görülmedi. Literatürde yapılmış çalışmalar, önceden hipertansiyonu olan hastaların uzun dönemde renal yetmezliğin progresyon göstermesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (18, 195, 197, 198).

Primer GN hastalarının en sık başvuru nedeni ve biyopsi endikasyonu NS'dur (1). Bizim çalışmamızda 47 olguda (%59) NS, 8 olguda (%10) nefritik sendrom, 14 olguda (%17,5) AİA, bir olguda (%1,25) açıklanamayan ABH, 10 olguda (%12,5) nefrotik-nefritik sendromun bulguları vardı. NS ile başvuru literatür ile uyumluydu (31).

Membranöz nefropatide NS görülme sıklığı %81, NS ile birlikte nefritik sendrom görülme sıklığı %12 idi. FSGS'da NS görülme sıklığı %57, NS ile birlikte nefritik sendrom görülme sıklığı %11 olarak bulundu. MN ve FSGS'da NS ile başvuru istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). FSGS ve MN'de NS görülme sıklığının fazla olması, TND 'Glomerülonefrit Çalışma Grubu'nun çalışmasında çıkan sonuçlara yakındır (31) (Tablo 2.2).

Nefritik sendrom ile başvuran 8 hastadan 3'ü (%37,5) SDBH'na ilerledi. NS ile başvuran 47 hastadan 2'si (%4,3) SDBH'na ilerledi. Miks NS ve nefritik sendrom ile başvuran 10 hastadan 3'ü (%30) SDBH'na ilerledi. Nefritik sendromda renal sağkalımın NS'a göre daha kötü olması istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ).

Nefritik sendromun prognozu altta yatan nedene ve yaşa bağlı olarak değişebilmektedir. Çocuklarda akut gelişen ve kendi kendini sınırlayan GN görülürken yetişkinlerde kronik bir seyir gösterir. Çocuklarda prognoz yetişkinlere göre daha iyidir (199). Primer GN'ler arasında MPGN ve IgAN'de daha sık görülmektedir. Kronik glomerülonefriti olan hastaların ilk başvurusu olabilir. Çalışmamıza göre nefritik sendromda daha kötü renal sağkalımın yüksek serum kreatinin ve artmış kan basıncı düzeylerine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Laboratuvar parametreleri analiz sonuçlarına göre SDBH gelişen ve SDBH gelişmeyenlerde başlangıç değerlerinin ortalamaları sırasıyla; serum kreatinin ortalaması 1,92 mg/dl'ye 0,82 mg/dl, GFH ortalaması 39 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'ye 97 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>, PTH ortalaması 118 pg/ml'ye 46 pg/ml olarak bulundu. 24 saatlik idrar protein düzeylerinin ortalaması SDBH gelişenlerde 5184 mg/gün iken SDBH gelişmeyenlerde 5871 mg/gün olarak bulundu. Başlangıçta serum kreatinin, GFH ve 24 saatlik idrar protein düzeylerinin 6, 12, 18, 24, 36 ve 48. ay değerleri karşılaştırıldı. Tüm aylarda SDBH gelişenlerde yüksek serum kreatinin ve düşük GFH düzeyleri görüldü ( $p<0,05$ ). 24 saatlik idrar protein ortalaması ise 12 ve 36. aylarda SDBH gelişenlerde daha yüksekti ( $p<0,05$ ). Başlangıçta GFH düzeylerinin KBH-5. evresine göre dağılımı ile SDBH ilişkisi incelendiğinde evre 3 ve evre 4 KBH olanların renal sağkalımı daha kötüydü ( $p<0,05$ ). 24 saatlik idrar protein düzeylerinin takipler sonucu remisyon görülen ve remisyon görülmeyen hastalarla analizi yapıldı. Remisyon görülmeyen hastaların 6, 12, 18, 24, 36 ve

48. ay proteinüri ortalamaları daha yüksek izlendi ( $p<0,05$ ). Yüksek PTH seviyelerinin renal sağkalım üzerine kötü etkisi istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). Ürik asit, kalsiyum, fosfor, serum albümin, glukoz, LDL kolesterol, vitamin D3 ve hemoglobin değerlerinin ortalamaları benzer bulundu.

Bütün GN tiplerinde başlangıçta ve takiplerde yüksek serum kreatinin değerlerinin renal sağkalımı kötü etkilediği kanıtlanmıştır (82, 97, 117, 127, 133, 138, 140, 146, 162, 165, 200). Çalışmamızda böbrek fonksiyonlarında bozukluk olan hastaların kötü renal sağkalım sonuçları literatür ile uyumludur.

Proteinüri varlığı KBH için bağımsız risk faktörü ve böbrek sağkalımının en güçlü prognostik göstergesi olduğu kabul edilmektedir (13, 14). Artmış proteinüri düzeylerinin kötü renal sağkalım ile sonuçlandığı birçok çalışmada kanıtlanmıştır (15, 16, 19, 96, 97, 162, 163, 166, 168, 201-204). Artmış proteinüri düzeylerinde remisyon oranları daha düşük seyretmektedir (117, 125, 163, 168, 205). Yüksek proteinüri düzeyleri olup normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarla, proteinüri az ya da olmayıp orta derece böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar arasında yapılmış bir çalışmada, yüksek proteinüri olan grubun renal sağkalımının daha kötü olduğu belirtilmiştir (206). Bizim çalışmamızda yeterli hasta sayısına ulaşılamaması ve daha kısa takip süreleri olması nedeniyle proteinüri düzeylerinin anlamlı çıkmadığı düşünülmektedir. Daha uzun süreli ve hasta sayılarının yeterli olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

PTH, özellikle GFH'nın  $60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$  altına düşmesiyle yükselir. Kalsiyum ve fosfor dengesi ile yakın ilişkilidir (207). KBH'da PTH düzeyleri, yüksek saptanır. KBH'da PTH artışı, yüksek döngülü kemik hastalığına (osteitis fibroza sistika), kemik kırıklarına, hiperkalsemi, hiperfosfatemi ve kalsifilaksiye neden olur. SDBH hastalarında daha yüksek PTH ortalaması görülmesi renal yetmezliğe sekonderdir.

Ürik asit düzeyleri renal yetmezlik ilerledikçe yükselir. Hiperürisemiye bağlı akut böbrek hasarı görülebilir. Başlangıçta renal yetmezlik ile başvuran hastalarda daha yüksek olması beklenir. Bizim çalışmamızda ürik asit düzeyleri ile SDBH arasında anlamlı ilişki yoktu.

Tübülointerstisyel tutulum, FSGS, IgAN, MPGN, MN dahil bütün GN'lerde glomerüler hasarın ciddiyetini gösterir ve düşük renal sağkalım ile ilişkilidir (138-140, 208-212). Özellikle böbrek biyopsisi sonucunda tübülointerstisyel hasarın kanıtı olan interstisyel fibrozis varlığı ve derecesi yüksek proteinüri düzeyleri ile ilişkilidir (113). Bizim çalışmamızda şiddetli interstisyel fibrozis olan hasta yoktu. Hafif ve orta derece interstisyel fibrozis olan hastaların toplamının renal sağkalım analizi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Orta derecede interstisyel fibrozis olan hastalarda renal sağkalım hafif derece interstisyel fibrozis olan ve interstisyel fibrozis olmayanlara göre daha düşüktü ( $p<0,05$ ).

Çalışmamızda hastaların aldıkları tüm tedaviler incelendi. RAS blokajı alan 75 hasta (%94) vardı. 5 hasta yan etki veya hipotansiyon nedeniyle kullanmıyordu. RAS blokajı tüm tanı gruplarında yüksek oranda kullanılmaktaydı. Konservatif tedavilerin başında kan basıncını düşürmek gelir. KDİGO 2012 kılavuzuna göre diyabetik olan veya olmayan KBH hastalarında 30 mg/gün ve üzerinde albüminüri olanların kan basıncının 130/80 mmHg altına düşürülmesi önerilmektedir (213). Özellikle intraglomerüler basıncı azaltarak proteinüriyi azaltmada faydası olan RAS blokajı kullanımını kontrendike bir durum yoksa her hastaya başlanmalıdır (214, 215).

Çalışmamızda tanı öncesi ve sonrası statin tedavisi kullanan 35 hasta (%44) vardı. Statin alan hastaların 19'u (%59,3) MN, 15'i (%42,8) FSGS olarak bulundu. KBH hastalarının yüksek kardiyovasküler risk taşıdığı bilinmektedir ve son zamanlarda yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalık eş değeri kabul edilmektedir (216). Statinlerin kardiyovasküler olumlu etkisi kanıtlamıştır. Bazı çalışmalarda statinlerin renoprotektif etkileri olduğu belirtilmişse de büyük ölçekli çalışmalarda bu etki görülmedi (217, 218). NS kliniği ile gelen MN ve FSGS'da hiperlipidemi görülmesi ve statin kullanma oranlarının yüksek olması beklenen bir sonuçtur.

Çalışmamızda 27 olgu (%33,75) hiç immunosupresif tedavi almamıştı. İmmunosupresif tedavi almayan hastaların çoğunluğu (%51,8) MN tanılı olgu idi. İmmunosupresif tedavi almayan olguların 7'sinde (%25,9) remisyona girilmez iken bir olguda (%3,7) ise SDBH gelişti.

İmmunosupresif tedavide kombine tedaviler, steroid monoterapisine göre daha çok tercih edilmiştir. İmmunosupresif tedavi seçiminde en çok tercih edilen düşük doz steroid ile kombine CNI tedavisiydi. CNI içinde en çok tercih CsA olarak bulundu. CsA ve düşük doz steroid kullanan 14 olgu (%51,8) FSGS ve 13 olgu (%48,2) MN tanılıydı. CsA ve düşük doz steroid alan 24 olgu (%88,9) tedaviye parsiyel ya da tam yanıt göstermiştir (Tablo 4.15).

Sekiz hasta (%10) rituksimab tedavisi aldı. Bunlardan 7'si MN 1'i FSGS tanılıydı. Rituksimab alan 6 (%75) olguda tedaviye parsiyel ya da tam yanıt alındı. Rituksimab tedavisi diğer immunosupresif tedavilere yanıt vermeyen dirençli olgularda başlanmıştı. Rituksimab sonrası düşük doz steroid ile kombine tedaviler idame tedavisi kullanıldı.

İmmunosupresif tedavi olarak steroid monoterapisi kullanan 11 hasta vardı. Bunlardan 7'si FSGS, 4'ü İgAN idi. MN ve MPGN'de steroid monoterapisi alan hasta yoktu. Steroid monoterapi alan hastaların 3'ünde SDBH gelişti.

MPGN tanı 4 (%80) olguda MMF ve düşük doz steroid kullanmıştı. MPGN'de immunosupresif tedavide MMF ve düşük doz steroid kombinasyonu daha çok tercih edilmişti.

İmmunosupresif tedavi seçimleri genel olarak literatüre uygun şekilde başlanmıştı. Rituksimab, genelde CNI ve düşük doz steroid kombinasyonundan sonra başlanmıştı. MN'de yan etki profili ve güvenilirliği daha yüksek olan rituksimab tedavisinin öncelikli tercih edilmesi önerilmektedir (92). Histopatolojik alt tipine göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde hasta sayısının azlığı ve tedavi dağılımının heterojen olması nedeniyle tedaviler arasında karşılaştırmalar analiz edilemedi. Bu durum çalışmamızı kısıtlılıklarından birisidir. Ayrıca tedavilerin yanıtını etkileyen serum kreatinin yüksekliği, interstisyel fibrozis derecesi, kan basıncı yüksekliği ve proteinüri düzeylerinin göz önünde bulundurulması gerekir.

Çalışmamızda kısmi ya da tam remisyon görülen hastaların hiçbirinde SDBH görülmedi. Remisyon sağlanamayan hastalarda düşük renal sağkalım anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). Hiç remisyon sağlanmayan hastaların prognozunun kötü olması literatür ile uyumludur.

Glomerüler hastalığı olan hastaların prognozunu değerlendirmek için diğer bir parametre kreatinin ikiye katlanma süresinin belirlenmesidir. Bu parametre böbrek hastalığının progresyonunu gösteren önemli bir ölçüttür. Çalışmamızda da kreatininin ikiye katlanma süresi kısa olan hastaların renal sağkalımı genel literatür bilgisi ile uyumlu olarak daha düşük bulundu.

Çalışmamızın dezavantajları olarak hasta sayısının ve takip süresinin bu konuda yapılmış çalışmalara göre daha kısıtlı olmasıydı. Hastaların çoğunun takipten çıkması ve/veya başka merkezlerde takibe devam etmesi, çalışmamızın hasta sayısının azalmasında önemli faktör olarak değerlendirilmiştir.



## 6. SONUÇLAR

Primer GN'lerin renal sağkalımını etkileyen faktörleri incelediğimiz çalışmamızda biyopsi ile kanıtlanmış 80 primer GN hastası vardı. 8 hasta (%10) SDBH'na ilerledi. Çalışmamızda hasta sayısının ve takip süresinin daha az olması nedeniyle SDBH'na ulaşan hasta sayısı literatüre göre daha az görüldü.

Hastaların 43'ü (%53,7) erkek, 37'si (%46,3) kadındı. SDBH gelişen olguların 7'si (%16,3) erkek, 1'i (%2,7) kadındı ( $p<0,05$ ). Kadınların renal sağkalım süresi 58,75 ay (56,35-61,14), erkeklerin sağkalım süresi 53,27 ay (48,87-57,66) olarak hesaplanmıştır ( $p<0,05$ , Log-rank test). Erkek hastalarda renal sağkalım daha kötüydü.

Sigara içen 26 (%32,5) hasta vardı. Sigara kullanan 6 hastada (%23,1) SDBH gelişmiştir ( $p<0,05$ ). Sigara kullananlarda sağkalım süresi 50,91 ay (44,61-57,22) kullanmayanlarda sağkalım süresi 58,69 ay (56,97-60,40) olarak hesaplanmıştır ( $p<0,05$ , Log-rank test). Sigara kullanan hastalarda renal sağkalım daha kötüydü.

40 yaş altında 2 hastada (%6,5) SDBH gelişirken  $\geq 40$  yaş olan 6 hastada (%12,2) SDBH gelişmiştir. Yaş ile renal sağkalım arasında anlamlı ilişki yoktu.

Hipertansiyonu olan 46 hasta (%57,5), antihipertansif alan 45 hasta (%56,25) vardı. Başvuruda ofis kan basıncı ölçümü  $\geq 140/90$  mmHg olan 20 hasta (%25) vardı. Hipertansiyonu olan hastalarla SDBH arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu. Başvuruda ofis kan basıncı ölçümü  $\geq 140/90$  mmHg olan hastalarda daha fazla SDBH görülmesi istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). Başlangıçta ölçülen yüksek kan basıncı düzeylerinin renal sağkalımı daha kötüdür.

Son dönem böbrek hastalığı gelişen 2 hasta (%5,7) FSGS, 3 hasta (%9,4) MN, 1 hasta (%12,5) IgAN ve 2 hasta (%40) MPGN idi. Histopatolojik tanı ile SDBH arasında anlamlı ilişki görülmedi.

Nefritik sendrom ile başvuran 3 hasta (%37,5), nefrotik sendrom ile başvuran 2 hasta (%4,3), nefrotik-nefritik sendrom ile başvuran 3 hasta (%30) SDBH'na ilerledi ( $p<0,05$ ). Nefritik sendromu olanlarda renal sağkalım nefrotik sendroma göre daha kötüydü.

Başvuruda yüksek serum kreatinin düzeyi, düşük glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ve yüksek parathormon (PTH) ortalamasına sahip olan hastaların renal sağkalımı daha kötüydü ( $p<0,05$ ).

Başvuruda proteinüri düzeyi ve serum albümin ile SDBH arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi. Takiplerde yüksek proteinüri düzeyleri olan hastalarda remisyonun daha az görülmesi istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). Literatürde yüksek proteinüri düzeylerinde prognozun daha kötü olduğu bizim çalışmamızda gösterilememiştir. Yeterli hasta sayısına ulaşılamadığı için anlamlı çıkmadığı düşünülmelidir.

Böbrek biyopsisi histopatolojik değerlendirmesinde 32 hastada (%40) hafif derecede tübülointerstiyel fibrozis var iken 20 hastada (%25) orta derecede interstiyel fibrozis görüldü. Biyopside interstiyel fibrozis olan 7 hastada (%13,2) SDBH görülmüşken, orta derecede interstiyel fibrozis olan 6 hastada (%30) SDBH görülmüştür ( $p<0,05$ ). Tübülointerstiyel fibrozis derecesinin artması ile renal sağkalım daha kötüydü.

26 hastada (%32,5) kısmi ya da tam remisyon sağlanamadı. Remisyon sağlanamayan 8 hasta (%30) SDBH'na ilerledi ( $p<0,05$ ). Kısmi ya da tam remisyon görülen hastalarda SDBH gelişmedi. Tedavi ile herhangi bir yanıt alınamayan hastaların renal sağkalımı daha kötüydü.

Serum kreatinin ikiye katlanma süresi SDBH gelişenlerde  $62\pm4,92$  ay iken SDBH gelişmeyenlerde  $34,4\pm11,38$  ay olarak hesaplanmış ve SDBH gelişenlerde kreatinin ikiye katlanma süresi anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur.

Tek ve çok değişkenli cox regresyon analizinde remisyon görülmeyenlerde, orta derece interstiyel fibrozis görülenlerde ve sigara kullananlarda kötü renal sağkalım sonuçları izlendi ( $p<0,05$ ).

Sonuçta cinsiyetin, sigara kullanımının, kan basıncı ölçümünün, böbrek fonksiyonlarının, tübülointerstiyel hastalığın ve remisyon durumunun primer GN'lerin prognozu üzerinde etkisi olduğu görülmüştür.

## 7. ÖZET

### **Biyopsi Kanıtlı Primer Glomerülopatili Hastalarda Klinik, Laboratuvar ve Histopatolojik Bulguların Prognoz Üzerine Etkileri**

**Giriş ve Amaç:** Primer glomerülopatiler (GN), renal replasman tedavisi gerektiren son dönem böbrek hastalığının (SDBH) önemli bir nedenidir. Primer glomerülopatilerin renal sağkalımını etkileyen faktörleri bilmek tedavi stratejileri için önem arz eder. Bu çalışmamızda primer glomerülopatili hastalarda renal sağkalım üzerine etkili faktörleri inceledik.

**Materyal ve Metod:** Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalında Ocak 2015 ile Haziran 2019 yıllarında biyopsi ile kanıtlanmış 80 primer GN hastaları dahil edildi. Tek merkezli retrospektif bir çalışmadır. En az 12 ay takibi olan hastalar dahil edildi. Renal replasman tedavisine ulaşmış olması ya da bu tedavilere ihtiyaç duyulan SDBH'nın gelişmesi primer sonlanım noktası kabul edildi. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmada hastaların 43'ü (%53,7) erkek, 37'si (%46,3) kadındı. Yaş ortalaması 45,54±14,32, ortanca yaş 46 idi. SDBH gelişen 8 olgunun 7'si (%16,3) erkek, 1'i (%2,7) kadındı (p<0,05). Sigara içen 26 (%32,5) hasta vardı ve sigara kullanan 6 hastada (%23,1) SDBH gelişmiştir (p<0,05). Hipertansiyonu olan hastalarla SDBH arasında istatistiksel anlamlı ilişki yok iken, başvuruda ofis kan basıncı ölçümü  $\geq 140/90$  mmHg olan hastalarda renal sağkalımın daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). Nefritik sendrom ile 3 hasta (%37,5), nefrotik sendrom ile 2 hasta (%4,3) SDBH'na ilerledi (p<0,05). Yüksek serum kreatinin, ve yüksek parathormon (PTH) ortalamasına sahip olan hastaların renal sağkalımı daha kötüydü (p<0,05). Proteinüri düzeyi ile SDBH arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi. Takiplerde proteinüri düzeyi yüksek olan hastalarda remisyonun daha az görülmesi istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). Biyopside orta derecede interstisyel fibrozis olan 20 hasta (%25) vardı ve 6 hastada (%30) SDBH gelişti (p<0,05). 26 hastada (%32,5) kısmi ya da tam remisyon sağlanamadı. Remisyon sağlanamayan 8 hasta (%30) SDBH'na ilerledi (p<0,05).

**Sonuçlar:** Erkek cinsiyet, sigara kullanımı, nefritik sendrom, yüksek serum kreatinin düzeyi, yüksek kan basıncı, biyopside tübülointerstisyel fibrozis derecesinin şiddeti ve tedavilerle remisyona sağlanamayan hastalarda renal sağkalım daha kötü izlendi. Primer GN'lerin genel ve renal sağkalımı ile ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Primer Glomerülonefrit, Nefrotik Sendrom, Son Dönem Böbrek Hastalığı, Proteinüri, Prognoz



## 8. ABSTRACT

### **Effects of Clinical, Laboratory and Histopathological Findings on Prognosis in Patients with Biopsy-Proven Primary Glomerulopathy**

**Introduction and Objective:** Primary glomerulonephritis (GN) is an important cause of end-stage renal disease (ESRD) which requires renal replacement therapy. It is important to know the factors affecting kidney survival in primary glomerulonephritis for treatment strategies. In this study, we examined the factors affecting kidney survival in patients with primary glomerulopathy.

**Material and Method:** We included 80 primary GN patients diagnosed with biopsy at Akdeniz University Hospital Nephrology Department between January 2015 and June 2019 in this study. It is a single center retrospective study. Patients with at least 12 months follow-up were included. The primary endpoint was the access to renal replacement therapy or the development of ESRD that needed these treatments. The statistical significance level was accepted as 0.05 in the study.

**Results:** In this study 43 (53.7%) of the patients were male and 37 (46.3%) were female. The mean age was  $45.54 \pm 14.32$  and the median age was 46. Among 8 patients who developed ESRD, 7 (16.3%) of them were male and 1 (2.7%) was female ( $p < 0.05$ ). There were 26 (32.5%) patients who smoked and ESRD developed in 6 (23.1%) smoking patients ( $p < 0.05$ ). Although there was no statistically significant relationship between patients with hypertension and ESRD ( $p > 0.05$ ), lower renal survival was statistically significant in patients with office blood pressure measurement  $\geq 140 / 90$  mmHg at admission ( $p < 0.05$ ). 3 patients (37.5%) with nephritic syndrome, 2 patients (4.3%) with nephrotic syndrome, 3 patients (30%) presenting with mixed nephrotic and nephritic syndrome progressed to ESRD and worse renal survival in nephritic syndrome was statistically significant ( $p < 0.05$ ). Patients with high average serum creatinine and parathyroid hormone (PTH) levels at admission had worse renal survival ( $p < 0.05$ ). There was no statistically significant relationship between proteinuria level and ESRD at admission. The lower rate of remission was statistically significant in patients with high proteinuria levels during the follow-up ( $p < 0.05$ ). In the histopathological

evaluation of kidney biopsies, 20 patients (25%) had moderate interstitial fibrosis and ESRD was observed in 6 (30%) of them ( $p < 0.05$ ). Remission (complete or partial) could not be achieved in 26 patients (32.5%) with the treatment given, and as a result, 8 (30%) of 26 patients progressed to ESRD ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Worse renal survival observed with male gender, smoking, presenting with nephritic syndrome, high blood pressure, severity of interstitial fibrosis in biopsy and in patients whom remission could not be achieved with treatments. More comprehensive studies are needed on the overall and renal survival of primary GN.

**Key Words:** Primary Glomerulonephritis Nephrotic Syndrome, End-Stage Kidney Disease, Proteinuria, Prognosis

## 9. KAYNAKLAR

1. Wetmore JB, Guo H, Liu J, Collins AJ, Gilbertson DT. The incidence, prevalence, and outcomes of glomerulonephritis derived from a large retrospective analysis. *Kidney Int* 2016;90:853-60.
2. Neild GH. Primary renal disease in young adults with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1025-32.
3. Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides. *Lancet* (London, England) 2016;387:2036-48.
4. Jin DC. Current status of dialysis therapy in Korea. *Korean J Intern Med* 2011;26:123-31.
5. Luijtgarden M, Noordzij M, Wanner C, Jager K. Renal replacement therapy in Europe - A summary of the 2009 ERA-EDTA Registry Annual Report. *Clin Kidney J* 2012;5:109-19.
6. Chembo CL, Marshall MR, Williams LC, Walker RJ, Lynn KL, Irvine J, et al. Long-term outcomes for primary glomerulonephritis: New Zealand Glomerulonephritis Study. *Nephrology* (Carlton) 2015;20:899-907.
7. United States Renal Data System. 2019 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2019. <https://www.usrds.org/annual-data-report/>
8. TC Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu. Türkiye’de, Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon, Registry 2019. Türk Nefroloji Derneği Yayınları (Eds; Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N). Ankara 2020. ISBN 978-605-62465-0-0. [http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/registry\\_2019.pdf](http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/registry_2019.pdf)
9. Walker PD. The renal biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:181-8.
10. Pirani CL. Evaluation of kidney biopsy specimens. In: Tisher CG, Brenner BM (eds) *Renal Pathology: With Clinical and Functional Correlation* (2<sup>nd</sup> Ed) Philadelphia PA: Lippincott 1994;85-115.

11. Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines--application to the individual patient. *Kidney Int* 2012;82:840-56.
12. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis 2012;2.
13. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80:17-28.
14. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3:19-62.
15. Coresh J, Heerspink HJL, Sang Y, Matsushita K, Arnlov J, Astor BC, et al. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:115-27.
16. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, Marcantoni C, et al. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 2001;60:1131-40.
17. Chadban SJ, Atkins RC. Glomerulonephritis. *Lancet* (London) 2005;365:1797-806.
18. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C, et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Int Med* 2001;161:1207-16.
19. Ruggenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* (London) 2005;365:939-46.
20. Orth SR. Effects of smoking on systemic and intrarenal hemodynamics: influence on renal function. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:58-63.

21. Yamaguchi M, Ando M, Yamamoto R, Akiyama S, Kato S, Katsuno T, et al. Smoking is a risk factor for the progression of idiopathic membranous nephropathy. *PloS One* 2014;9:e100835.
22. Schratzberger G, Mayer G. Primary glomerulonephritis. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118:57-66; quiz 7.
23. Stratta P, Canavese C, Sandri L, Ciccone G, Santi S, Barolo S, et al. The concept of 'glomerulonephritis'. The fascinating history of evolution and emergence of a specialist's nosology focus on Italy and Torino. *Am J Nephrol* 1999;19:83-91.
24. Kaartinen K, Safa A, Kotha S, Ratti G, Meri S. Complement dysregulation in glomerulonephritis. *Semin Immunol* 2019;45:101331.
25. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:414-30.
26. TC Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu. Türkiye'de, Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon, Registry 2018. Türk Nefroloji Derneği Yayınları (Eds; Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N). Ankara 2019. ISBN 978-605-62465-0-0. [http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/Registry\\_2018.pdf](http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/Registry_2018.pdf)
27. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 1997;30:621-31.
28. Hanko JB, Mullan RN, O'Rourke DM, McNamee PT, Maxwell AP, Courtney AE. The changing pattern of adult primary glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3050-4.
29. Chang JH, Kim DK, Kim HW, Park SY, Yoo TH, Kim BS, et al. Changing prevalence of glomerular diseases in Korean adults: a review of 20 years of experience. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2406-10.
30. Malafrente P, Mastroianni-Kirsztajn G, Betônico GN, Romão JE, Jr, Alves MAR, Carvalho MF, et al. Paulista registry of glomerulonephritis: 5-year data report. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3098-105.

31. Türk Nefroloji Derneği Ulusal Uzlaşı Raporu. Primer Glomerüler Hastalıklar Tanı ve Tedavisi 2019 (Eds; Öztürk S, Şumnu A, Cebeci E). ISBN: 978-605-82019-4-1. [http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/Primer\\_Glomeruler\\_Hastaliklarin\\_Tani\\_ve\\_Tedavisi.pdf](http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/Primer_Glomeruler_Hastaliklarin_Tani_ve_Tedavisi.pdf)
32. Dickinson BL. Unraveling the immunopathogenesis of glomerular disease. *Clin Immunol* 2016;169:89-97.
33. Tryggvason K, Wartiovaara J. How Does the Kidney Filter Plasma? *Physiology* 2005;20:96-101.
34. Mathieson P. Primary glomerular disease. *Medicine* 2019;47:636-43.
35. Fogo AB, Kashgarian M. Diagnostic Atlas of Renal Pathology. 2016 2<sup>nd</sup> Ed. Elsevier Health Sciences. E-Book ISBN: 9780323462495.
36. Kambham N. Crescentic Glomerulonephritis: an update on Pauci-immune and Anti-GBM diseases. *Adv Anat Pathol* 2012;19:111-24.
37. Schönenberger E, Ehrich JH, Haller H, Schiffer M. The podocyte as a direct target of immunosuppressive agents. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:18-24.
38. Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:1202-11.
39. Humphreys MH. Mechanisms and management of nephrotic edema. *Kidney Int* 1994;45:266-81.
40. Clement LC, Macé C, Avila-Casado C, Joles JA, Kersten S, Chugh SS. Circulating angiopoietin-like 4 links proteinuria with hypertriglyceridemia in nephrotic syndrome. *Nat Med* 2014;20:37-46.
41. D'Amico G. Statins and renal diseases: from primary prevention to renal replacement therapy. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:148-52.
42. Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1246-61.
43. Weiner DE, Sarnak MJ. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Gen Intern Med* 2004;19:1045-52.

44. Vaziri ND, Liang KH. Acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase inhibition ameliorates proteinuria, hyperlipidemia, lecithin-cholesterol acyltransferase, SRB-1, and low-density lipoprotein receptor deficiencies in nephrotic syndrome. *Circulation* 2004;110:419-25.
45. Demant T, Mathes C, Gütlich K, Bedynek A, Steinhauer HB, Bosch T, et al. A simultaneous study of the metabolism of apolipoprotein B and albumin in nephrotic patients. *Kidney Int* 1998;54:2064-80.
46. Ordoñez JD, Hiatt RA, Killebrew EJ, Fireman BH. The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993;44:638-42.
47. Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F, Veeger NJ, Brouwer JL, Vogt L, et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. *Circulation* 2008;117:224-30.
48. Singhal R, Brimble KS. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management. *Thromb Res* 2006;118:397-407.
49. Loscalzo J. Venous thrombosis in the nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:956-8.
50. Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O, Levin A, Hladunewich MA, Nachman PH, et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012;81:190-5.
51. Crew RJ, Radhakrishnan J, Appel G. Complications of the nephrotic syndrome and their treatment. *Clin Nephrol* 2004;62:245-59.
52. Chen T, Lv Y, Lin F, Zhu J. Acute kidney injury in adult idiopathic nephrotic syndrome. *Ren Fail* 2011;33:144-9.
53. Mähr N, Neyer U, Prischl F, Kramar R, Mayer G, Kronenberg F, et al. Proteinuria and hemoglobin levels in patients with primary glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 2005;46:424-31.

54. Vinen CS, Oliveira DB. Acute glomerulonephritis. *Postgraduate Med J* 2003;79:206-13; quiz 12-3.
55. Harrison's Principles of Internal Medicine. Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J (editors), 18<sup>th</sup> ed. 2011;1782-96.
56. Yamagata K, Yamagata Y, Kobayashi M, Koyama A. A long-term follow-up study of asymptomatic hematuria and/or proteinuria in adults. *Clin Nephrol* 1996;45:281-8.
57. Schramek P, Schuster FX, Georgopoulos M, Porpaczy P, Maier M. Value of urinary erythrocyte morphology in assessment of symptomless microhaematuria. *Lancet (London)* 1989;2:1316-9.
58. Moroni G, Ponticelli C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must. *Autoimmun Rev* 2014;13:723-9.
59. Cameron JS. The nephrotic syndrome and its complications. *Am J Kidney Dis* 1987;10:157-71.
60. Feehally J, Kendell NP, Swift PG, Walls J. High incidence of minimal change nephrotic syndrome in Asians. *Arch Dis Child* 1985;60:1018-20.
61. Shirato I. Podocyte process effacement in vivo. *Microscopy Res Techniq* 2002;57:241-6.
62. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet (London)* 1974;2:556-60.
63. Yang T, Nast CC, Vo A, Jordan SC. Rapid remission of steroid and mycophenolate mofetil (mmf)-resistant minimal change nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:377-80.
64. Carrie BJ, Salyer WR, Myers BD. Minimal change nephropathy: an electrochemical disorder of the glomerular membrane. *Am J Med* 1981;70:262-8.
65. Chiang CK, Inagi R. Glomerular diseases: genetic causes and future therapeutics. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:539-54.

66. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, Busch J, Stokes B, Markowitz G, et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:445-53.
67. Hogan J, Radhakrishnan J. The treatment of minimal change disease in adults. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:702-11.
68. Nakayama M, Katafuchi R, Yanase T, Ikeda K, Tanaka H, Fujimi S. Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2002;39:503-12.
69. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:769-76.
70. Stahl D, Venetz JP, Lacroix-Desmazes S, Rondeau E, Bonnin E, Kazatchkine MD, et al. Idiopathic membranous glomerulonephritis is associated with altered patterns of self-reactive IgM and IgG antibody repertoires. *Scand J Immunol* 2001;54:534-42.
71. Bell ET. Renal Diseases. In: Lea & Febiger, Philadelphia PA, 1946;141-253.
72. Kerjaschki D. Pathogenetic concepts of membranous glomerulopathy (MGN). *J Nephrol* 2000;13 Suppl 3:96-100.
73. Braden GL, Mulhern JG, O'Shea MH, Nash SV, Ucci AA Jr, Germain MJ. Changing incidence of glomerular diseases in adults. *Am J Kidney Dis* 2000;35:878-83.
74. Gaut JP. Immune-Mediated Glomerular Injury. In: McManus LM, Mitchell RN, editors. *Pathobiology of Human Disease*. San Diego: Academic Press, 2014;2788-801.
75. Doi T, Mayumi M, Kanatsu K, Suehiro F, Hamashima Y. Distribution of IgG subclasses in membranous nephropathy. *Clin Exp Immunol* 1984;58:57-62.

76. De Heer E, Bruijn JA, Hoedemaeker PJ. Heymann nephritis revisited--new insights into the pathogenesis of experimental membranous glomerulonephritis. *Clin Exp Immunol* 1993;94:393-4.
77. Ehrenreich T, Churg J. Pathology of membranous nephropathy. In: *Pathology Annual* Appleton-Century-Crofts, New York 1968;3:145-86.
78. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361:11-21.
79. Debiec H, Guignon V, Mougenot B, Decobert F, Haymann JP, Bensman A, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med* 2002;346:2053-60.
80. Wasserstein AG. Membranous glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:664-74.
81. McQuarrie EP, Stirling CM, Geddes CC. Idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome: outcome in the era of evidence-based therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:235-42.
82. Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Prognostic factors in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998;31:1-11.
83. Nickolas TL, Radhakrishnan J, Appel GB. Hyperlipidemia and thrombotic complications in patients with membranous nephropathy. *Semin Nephrol* 2003;23:406-11.
84. Hogan SL, Muller KE, Jennette JC, Falk RJ. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1995;25:862-75.
85. Jha V, Ganguli A, Saha TK, Kohli HS, Sud K, Gupta KL, et al. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1899-904.

86. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, Mecca G, Bertani T, Garattini S, et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:85-9.
87. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, Locatelli F, Pasquali S, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995;48:1600-4.
88. Hladunewich MA, Troyanov S, Calafati J, Cattran DC. The natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1417-22.
89. De Vriese AS, Glasscock RJ, Nath KA, Sethi S, Fervenza FC. A Proposal for a Serology-Based Approach to Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:421-30.
90. Markowitz GS. Membranous glomerulopathy: emphasis on secondary forms and disease variants. *Adv Anat Pathol* 2001;8:119-25.
91. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E, Cagnoli L, Pozzi C, Passerini P, et al. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1994;330:946-50.
92. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, Rovin BH, Lafayette RA, Aslam N, et al. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N Engl J Med* 2019;381:36-46.
93. Segarra A, Praga M, Ramos N, Polanco N, Cargol I, Gutierrez-Solis E, et al. Successful treatment of membranous glomerulonephritis with rituximab in calcineurin inhibitor-dependent patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1083-8.
94. Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, Brusegan V, Bontempelli M, Ruggenti P. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet (London)* 2002;360:923-4.
95. Branten AJ, du Buf-Vereijken PW, Vervloet M, Wetzels JF. Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: a clinical trial with

- comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis* 2007;50:248-56.
96. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, Mitarai T, Yorioka N, Yoshimura A, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int* 2004;65:1400-7.
  97. Wakai K, Kawamura T, Endoh M, Kojima M, Tomino Y, Tamakoshi A, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2800-8.
  98. Cattran DC, Pei Y, Greenwood CM, Ponticelli C, Passerini P, Honkanen E. Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. *Kidney Int* 1997;51:901-7.
  99. Glassock RJ. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. *Semin Nephrol* 2003;23:324-32.
  100. Timmermans SA, Abdul Hamid MA, Cohen Tervaert JW, Damoiseaux JG, van Paassen P. Anti-PLA2R Antibodies as a Prognostic Factor in PLA2R-Related Membranous Nephropathy. *Am J Nephrol* 2015;42:70-7.
  101. Mahmud M, Pinnschmidt HO, Reinhard L, Harendza S, Wiech T, Stahl RAK, et al. Role of phospholipase A2 receptor 1 antibody level at diagnosis for long-term renal outcome in membranous nephropathy. *Plos One* 2019;14:e0221293.
  102. Sethi S, Glassock RJ, Fervenza FC. Focal segmental glomerulosclerosis: towards a better understanding for the practicing nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:375-84.
  103. Hommos MS, De Vriese AS, Alexander MP, Sethi S, Vaughan L, Zand L, et al. The Incidence of Primary vs Secondary Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Clinicopathologic Study. *Mayo Clin Proc* 2017;92:1772-81.
  104. Kitiyakara C, Eggers P, Kopp JB. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004;44:815-25.

105. Rossini M, Fogo AB. Interpreting segmental glomerular sclerosis. In *Current Diagnostic Pathology* 2004;10:1-10.
106. Rodríguez-Iturbe B, Johnson RJ, Herrera-Acosta J. Tubulointerstitial damage and progression of renal failure. *Kidney Int* 2005;68:S82-S6.
107. Hayek SS, Sever S, Ko Y-A, Trachtman H, Awad M, Wadhvani S, et al. Soluble Urokinase Receptor and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2015;373:1916-25.
108. Jefferson JA, Shankland SJ. Has the circulating permeability factor in primary FSGS been found? *Kidney Int* 2013;84:235-8.
109. Wei C, El Hindi S, Li J, Fornoni A, Goes N, Sageshima J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* 2011;17:952-60.
110. Huang J, Liu G, Zhang Y-M, Cui Z, Wang F, Liu X-J, et al. Plasma soluble urokinase receptor levels are increased but do not distinguish primary from secondary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2013;84:366-72.
111. Sinha A, Bajpai J, Saini S, Bhatia D, Gupta A, Puraswani M, et al. Serum-soluble urokinase receptor levels do not distinguish focal segmental glomerulosclerosis from other causes of nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 2014;85:649-58.
112. Altun B, Yılmaz Mİ, Güngör Ö. Glomerülonefritlerde Tanı ve Tedavi. *Türk Nefroloji Derneği Yayınları, Reaktif Yayıncılık* 2016.
113. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, Ten Holder S, Jennette CE, Falk RJ, et al. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006;69:920-6.
114. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004;43:368-82.
115. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011;365:2398-411.

116. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2169-77.
117. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC, Toronto Glomerulonephritis Group. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1061-8.
118. Ponticelli C, Villa M, Banfi G, Cesana B, Pozzi C, Pani A, et al. Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? *Am J Kidney Dis* 1999;34:618-25.
119. Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 1995;25:534-42.
120. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group (Eds: Cattran DC, Feehally J, Cook HT). KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2:139-274.
121. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 1994;23:773-83.
122. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int* 1999;56:2220-6.
123. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, Greene TH, Radeva MK, Gassman JJ, et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int* 2011;80:868-78.
124. Hogg RJ, Friedman A, Greene T, Radeva M, Budisavljevic MN, Gassman J, et al. Renal function and proteinuria after successful immunosuppressive therapies in patients with FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:211-8.

125. Stirling CM, Mathieson P, Boulton-Jones JM, Feehally J, Jayne D, Murray HM, et al. Treatment and outcome of adult patients with primary focal segmental glomerulosclerosis in five UK renal units. *QJM* 2005;98:443-9.
126. Korbet SM. Angiotensin antagonists and steroids in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003;23:219-28.
127. Chitalia VC, Wells JE, Robson RA, Searle M, Lynn KL. Predicting renal survival in primary focal glomerulosclerosis from the time of presentation. *Kidney Int* 1999;56:2236-42.
128. Wehrmann M, Bohle A, Held H, Schumm G, Kendziorra H, Pressler H. Long-term prognosis of focal sclerosing glomerulonephritis. An analysis of 250 cases with particular regard to tubulointerstitial changes. *Clin Nephrol* 1990;33:115-22.
129. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis--a new look at an old entity. *N Engl J Med* 2012;366:1119-31.
130. Sethi S, Nester CM, Smith RJ. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy: resolving the confusion. *Kidney Int* 2012;81:434-41.
131. Brenner and Rector's The Kidney. Authors; Yu A, Chertow G, Luyckx V, Marsden P, Skorecki K, Taal M. Elevent Edition. Elsevier, Volume One, Chap: 31; 1043.
132. Smith RJ, Alexander J, Barlow PN, Botto M, Cassavant TL, Cook HT, et al. New approaches to the treatment of dense deposit disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2447-56.
133. Somers M, Kertesz S, Rosen S, Herrin J, Colvin R, Palacios de Carreta N, et al. Non-nephrotic children with membranoproliferative glomerulonephritis: are steroids indicated? *Pediatr Nephrol (Berlin)* 1995;9:140-4.
134. Schena FP, Cameron JS. Treatment of proteinuric idiopathic glomerulonephritides in adults: a retrospective survey. *Am J Med* 1988;85:315-26.

135. Donadio JV Jr, Offord KP. Reassessment of treatment results in membranoproliferative glomerulonephritis, with emphasis on life-table analysis. *Am J Kidney Dis* 1989;14:445-51.
136. Bayazit AK, Noyan A, Cengiz N, Anarat A. Mycophenolate mofetil in children with multidrug-resistant nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2004;61:25-9.
137. Bomback AS. Eculizumab in the treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephron Clin Pract* 2014;128:270-6.
138. Little MA, Dupont P, Campbell E, Dorman A, Walshe JJ. Severity of primary MPGN, rather than MPGN type, determines renal survival and post-transplantation recurrence risk. *Kidney Int* 2006;69:504-11.
139. Sethi S, D'Agati VD, Nast CC, Fogo AB, De Vriese AS, Markowitz GS, et al. A proposal for standardized grading of chronic changes in native kidney biopsy specimens. *Kidney Int* 2017;91:787-9.
140. D'Amico G. Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adult patients with idiopathic IgA nephropathy, membranous nephropathy, and membranoproliferative glomerulonephritis: survey of the recent literature. *Am J Kidney Dis* 1992;20:315-23.
141. Bennett WM, Fassett RG, Walker RG, Fairley KF, d'Apice AJ, Kincaid-Smith P. Mesangiocapillary glomerulonephritis type II (dense-deposit disease): clinical features of progressive disease. *Am J Kidney Dis* 1989;13:469-76.
142. Cameron JS, Turner DR, Heaton J, Williams DG, Ogg CS, Chantler C, et al. Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis. *Am J Med* 1983;74:175-92.
143. Berger J, Hinglais N. Intercapillary deposits of IgA-IgG. *J Urol Nephrol (Paris)* 1968;74:694-5.
144. Barratt J, Feehally J. IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2088-97.

145. Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies. *Kidney Int* 2004;66:920-3.
146. Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2002;347:738-48.
147. Simon P, Ramee MP, Boulahrouz R, Stanescu C, Charasse C, Ang KS, et al. Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. *Kidney Int* 2004;66:905-8.
148. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2013;368:2402-14.
149. Lai KN, Tang SC, Schena FP, Novak J, Tomino Y, Fogo AB, et al. IgA nephropathy. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16001.
150. Bellur SS, Troyanov S, Cook HT, Roberts IS. Immunostaining findings in IgA nephropathy: correlation with histology and clinical outcome in the Oxford classification patient cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2533-6.
151. Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG. *Hepinstall's Pathology of the Kidney*, 6<sup>th</sup> Edition. 2008.
152. Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts IS, Troyanov S, et al, Working Group Int IgA Nephro Network and the Renal Pathol Soc. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009;76:534-45.
153. Roberts IS, Cook HT, Troyanov S, Alpers CE, Amore A, Barratt J, et al, Working Group Int IgA Nephro Network and the Renal Pathol Soc. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int* 2009;76:546-56.
154. Haas M, Verhave JC, Liu ZH, Alpers CE, Barratt J, Becker JU, et al. A Multicenter Study of the Predictive Value of Crescents in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:691-701.
155. Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, Liu ZH, Suzuki Y, Matsuzaki K, et al. Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. *JAMA Intern Med* 2019;179:942-52.

156. Kanno Y, Okada H, Saruta T, Suzuki H. Blood pressure reduction associated with preservation of renal function in hypertensive patients with IgA nephropathy: a 3-year follow-up. *Clin Nephrol* 2000;54:360-5.
157. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008;148:30-48.
158. Floege J, Eitner F. Present and future therapy options in IgA-nephropathy. *J Nephrol* 2005;18:354-61.
159. Chapter 10: Immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int Suppl* (2011). 2012;2:209-17.
160. Moran SM, Cattran DC. Immunoglobulin A nephropathy: prognosis and management. *Nephrol Dial Transplant* 2018;34:1099-101.
161. Geddes CC, Rauta V, Gronhagen-Riska C, Bartosik LP, Jardine AG, Ibels LS, et al. A tricontinental view of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1541-8.
162. Izzi C, Ravani P, Torres D, Prati E, Viola BF, Guerini S, et al. IgA nephropathy: the presence of familial disease does not confer an increased risk for progression. *Am J Kidney Dis* 2006;47:761-9.
163. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC, Toronto Glomerulonephr Reg. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3177-83.
164. Donadio JV, Bergstralh EJ, Grande JP, Rademcher DM. Proteinuria patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1197-203.
165. Ikee R, Kobayashi S, Saigusa T, Namikoshi T, Yamada M, Hemmi N, et al. Impact of hypertension and hypertension-related vascular lesions in IgA nephropathy. *Hypertension Research* 2006;29:15-22.

166. Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, Cattran DC. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001;38:728-35.
167. Rekola S, Bergstrand A, Bucht H. Deterioration of GFR in IgA nephropathy as measured by <sup>51</sup>Cr-EDTA clearance. *Kidney Int* 1991;40:1050-4.
168. Berthoux F, Mohey H, Laurent B, Mariat C, Afiani A, Thibaudin L. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:752-61.
169. Daniel L, Saingra Y, Giorgi R, Bouvier C, Pellissier JF, Berland Y. Tubular lesions determine prognosis of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000;35:13-20.
170. Lai FM, Szeto CC, Choi PC, Li PK, Tang NL, Chow KM, et al. Primary IgA nephropathy with low histologic grade and disease progression: is there a "point of no return"? *Am J Kidney Dis* 2002;39:401-6.
171. Weber CL, Rose CL, Magil AB. Focal segmental glomerulosclerosis in mild IgA nephropathy: a clinical-pathologic study. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:483-8.
172. Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, Iwatani H, Hamano T, et al. Cigarette smoking and progression of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2010;56:313–24.
173. Syrjänen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:34-42.
174. Bonnet F, Deprele C, Sassolas A, Moulin P, Alamartine E, Berthezène F, et al. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. *Am J Kidney Dis* 2001;37:720-7.
175. Tune BM, Mendoza SA. Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: regimens and outcomes in children and adults. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:824-32.

176. Davison AM. The United Kingdom Medical Research Council's Glomerulonephritis Registry1. (Eds; D'Amico G, Colasanti G) Current Studies in Nephrology, Dialysis and Transplantation. 48: Karger Publishers 1985;24-35.
177. Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito T, Kohda Y, Nishi S, et al. Japan Renal Biopsy Registry: the first nationwide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. Clin Exp Nephrol 2011;15:493-503.
178. Gesualdo L, Di Palma AM, Morrone LF, Strippoli GF, Schena FP. The Italian experience of the national registry of renal biopsies. Kidney Int 2004;66:890-4.
179. Horvatic I, Tisljar M, Bulimbasic S, Bozic B, Galesic Ljubanovic D, Galesic K. Epidemiologic data of adult native biopsy-proven renal diseases in Croatia. Int Urol Nephrol 2013;45:1577-87.
180. Rychlík I, Jancová E, Tesar V, Kolsky A, Lácha J, Stejskal J, et al. The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994-2000. Nephrol Dial Transplant 2004;19:3040-9.
181. Ozturk S, Sumnu A, Seyahi N, Gullulu M, Sipahioglu M, Artan S, et al. Demographic and clinical characteristics of primary glomerular diseases in Turkey. Int Urol Nephrol 2014;46:2347-55.
182. Hur E, Taskin H, Bozkurt D, Sarsik B, Sen S, Ertlav M, et al. Adult native renal biopsy experience of Ege University for 12 consecutive years. BANTAO Journal 2010;8:22-9. [http://www.bantao.org/8\\_1/8\\_1\\_5.pdf](http://www.bantao.org/8_1/8_1_5.pdf)
183. Moranne O, Watier L, Rossert J, Stengel B, Progress Study Group GN. Primary glomerulonephritis: an update on renal survival and determinants of progression. QJM 2008;101:215-24.
184. Chou Y-H, Lien Y-C, Hu F-C, Lin W-C, Kao C-C, Lai C-F, et al. Clinical Outcomes and Predictors for ESRD and Mortality in Primary GN. Clin J Am Soc Nephrol 2012;7:1401-8.

185. Nair R, Bell JM, Walker PD. Renal biopsy in patients aged 80 years and older. *Am J Kidney Dis* 2004;44:618-26.
186. Cattran DC, Reich HN, Beanlands HJ, Miller JA, Scholey JW, Troyanov S. The impact of sex in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2247-53.
187. Neugarten J, Acharya A, Silbiger SR. Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:319-29.
188. Coggins CH, Breyer Lewis J, Caggiula AW, Castaldo LS, Klahr S, Wang SR. Differences between women and men with chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1430-7.
189. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int* 2006;69:375-82.
190. Stengel B, Couchoud C, Cenee S, Hemon D. Age, blood pressure and smoking effects on chronic renal failure in primary glomerular nephropathies. *Kidney Int* 2000;57:2519-26.
191. Yaqoob M, Bell GM, Percy DF, Finn R. Primary glomerulonephritis and hydrocarbon exposure: a case-control study and literature review. *QJ Med* 1992;83:409-18.
192. Schifffl H, Lang SM, Fischer R. Stopping smoking slows accelerated progression of renal failure in primary renal disease. *J Nephrol* 2002;15:270-4.
193. Bakris GL, Ritz E. The message for World Kidney Day 2009: hypertension and kidney disease: a marriage that should be prevented. *Kidney Int* 2009;75:449-52.
194. Whaley-Connell AT, Sowers JR, Stevens LA, McFarlane SI, Shlipak MG, Norris KC, et al. CKD in the United States: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis* 2008;51:13-20.

195. Anderson AH, Yang W, Townsend RR, Pan Q, Chertow GM, Kusek JW, et al. Time-updated systolic blood pressure and the progression of chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015;162:258-65.
196. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244-52.
197. Quirós PL, Ceballos M, Remón C, Hernández Romero MC, Benavides B, Pérez Pérez-Ruilópez MA, et al. Systemic arterial hypertension in primary chronic glomerulonephritis: prevalence and its influence on the renal prognosis. *Nefrologia* 2005;25:250-7.
198. Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS, Iribarren C. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med* 2005;165:923-8.
199. Montseny JJ, Meyrier A, Kleinknecht D, Callard P. The current spectrum of infectious glomerulonephritis. Experience with 76 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:63-73.
200. Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, Ariza F, Carreño A, Vigil A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:697-704.
201. Cattran DC, Kim ED, Reich H, Hladunewich M, Kim SJ. Membranous Nephropathy: Quantifying Remission Duration on Outcome. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:995-1003.
202. Maixnerova D, Bauerova L, Skibova J, Rysava R, Reiterova J, Merta M, et al. The retrospective analysis of 343 Czech patients with IgA nephropathy--one centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1492-8.
203. Le W, Liang S, Hu Y, Deng K, Bao H, Zeng C, et al. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1479-85.

204. Chen X, Chen Y, Ding X, Zhou Y, Lv Y, Li D, et al. Baseline proteinuria level is associated with prognosis in idiopathic membranous nephropathy. *Ren Fail* 2019;41:363-9.
205. Zuo K, Wu Y, Li S-J, Xu F, Zeng C-H, Liu Z-H. Long-term outcome and prognostic factors of idiopathic membranous nephropathy in the Chinese population. *Clin Nephrol* 2013;79:445-53.
206. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, et al. Relation Between Kidney Function, Proteinuria, and Adverse Outcomes. *JAMA* 2010;303:423-9.
207. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:913-21.
208. Nath KA. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 1992;20:1-17.
209. Bazzi C, Petrini C, Rizza V, Arrigo G, Napodano P, Paparella M, et al. Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase excretion is a marker of tubular cell dysfunction and a predictor of outcome in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1890-6.
210. Meyer TW. Tubular injury in glomerular disease. *Kidney Int* 2003;63:774-87.
211. Ong AC, Fine LG. Loss of glomerular function and tubulointerstitial fibrosis: cause or effect? *Kidney Int* 1994;45:345-51.
212. Hodgkins KS, Schnaper HW. Tubulointerstitial injury and the progression of chronic kidney disease. *Pediatric Nephrol (Berlin)* 2012;27:901-9.
213. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease 2012. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-Blood-Pressure-Guideline-English.pdf>

214. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Garini G, Zoccali C, Salvadori M, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet (London)* 1999;354:359-64.
215. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet (London)* 1997;349:1857-63.
216. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003;42:1050-65.
217. Haynes R, Lewis D, Emberson J, Reith C, Agodoa L, Cass A, et al. Effects of lowering LDL cholesterol on progression of kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:1825-33.
218. Atthobari J, Brantsma AH, Gansevoort RT, Visser ST, Asselbergs FW, van Gilst WH, et al. The effect of statins on urinary albumin excretion and glomerular filtration rate: results from both a randomized clinical trial and an observational cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3106-14.