



**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK UYGULAMA VE**  
**ARAŞTIRMA MERKEZİ NEFROLOJİ KLİNİĞİNDE TEDAVİSİ YAPILAN**  
**PRİMER GLOMERÜLER HASTALIK TANILI HASTALARIN TEDAVİ**  
**SONUÇLARI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Şükran Sevde SAĞLAM**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Meltem GÜRSU**

**İSTANBUL-HAZİRAN 2023**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Şükran Sevde SAĞLAM, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi Nefroloji Kliniğinde Tedavisi Yapılan Primer glomerüler Hastalık Tanılı Hastaların Tedavi Sonuçları” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

**Tez Danışmanı :**

**Prof. Dr. Meltem GÜRSU**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Jüri Üyeleri :**

**Doç. Dr. Ömer Celal Elçioğlu**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Prof. Dr. Muharrem KISKAÇ**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Teslim Tarihi : 16.03.2023**

**Savunma Tarihi : 16.03.2023**

## **BEYAN FORMU**

Uzmanlık tezi olarak sunduğum “Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi Nefroloji Kliniğinde Tedavisi Yapılan Primer glomerüler Hastalık Tanılı Hastaların Tedavi Sonuçları” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Meltem GÜRSU’nun sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütun bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütun bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

**Dr. şükran Sevde SAĞLAM**

## TEŞEKKÜR

Öncelikle tıp fakültesi ve asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalanmanın yanında hastaya yaklaşımı, etik değerlere sahip çıkması ve çalışkanlığı bakımından kendime örnek aldığım, birlikte çalışmaktan onur duyduğum, üzerimde büyük emeği bulunan tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Meltem Gürsu'ya teşekkürlerimi sunarım.

Asistan eğitim toplantıları ve sınavları için emek veren, servis ve polikliniklerde bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan, çalışma motivasyonumuz için maddi manevi desteklerini esirgemeyen, bizlere hekimliği sevdiren değerli hocalarım anabilim dalı başkanı hocamız sayın Prof. Dr. Cumali Karatoprak ile Prof. Dr. Mesut Şeker'e, Prof. Dr. Güven Çetin'e ve Doç. Dr. Ömer Celal Elçioğlu'na çok teşekkür ederim.

Yine asistanlık eğitimime büyük katkıları olan sayın hocalarım Prof. Dr. Hacı Mehmet Türk, Prof. Dr. Ertuğrul Taşan, Prof. Dr. Özcan Karaman, Prof. Dr. Mehmet Zorlu, Doç. Dr. Elmas Biberici Keskin, Doç. Dr. Mehmet Beşiroğlu, Doç. Dr. Melih Şimşek, Dr. Öğretim üyesi Abdüsselam Şekerci'ye içten teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, mesai ve nöbetlerde desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Şafak Mirioğlu ve Uzm. Dr. Zehra Sucuoğlu İşleyen ile asistanlığımın ilk yıllarında beraber çalışma fırsatı bulduğum, bana ablalık yapan Uzm. Dr. Nang Hseng Kyio, Uzm. Dr. Ayşe İrem Yasin, Uzm. Dr. Tuba Baydaş'a teşekkür ederim.

Eşkıdemim kalmadığında beni eşkıdem sayan, kimi zaman beraber güldüğümüz kimi zaman beraber ağladığımız, asistanlık serüvenini benim için güzelleştiren sevgili arkadaşlarım Uzm. Dr. Tuğba İşlek, Uzm. Dr. Kübra Çingar Alpay, Uzm. Dr. İrem Abdulhayaoğlu Erim'e ve Dr. Elif Avşar Ataberk ile Dr. Arzu Valiyeva'ya teşekkür ederim.

Beraber çalıştığım, üzerimde hakkı bulunan İç Hastalıkları ve diğer branşlardan birlikte çalıştığım tüm hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Dostlarım Aslınur Meryem Soyyiğit, Ayşenur Yılmaz, Edanur Merttürk Potak, Ferdağ Demirel Sezer ve Rabia Taşkan Çetin'e sadece asistanlık sürecinde değil ne zaman ihtiyacım olduğunda beni yalnız bırakmadıkları ve maddi manevi tüm destekleri için çok teşekkür eder, dostluğumuzun daim olmasını dilerim.

Asistanlığımın başından beri en büyük desteği veren haklarını ödeyemeyeceğim canım anneme ve babam ile, tezime büyük katkıda bulunan ablam Betül'e, kardeşlerim Nesibe ve Abdullah'a maddi manevi tüm destekleri ve anlayışları için çok teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

BEYAN FORMU

TEŞEKKÜR

i

İÇİNDEKİLER

iii

KISALTMALAR

vi

TABLolar LİSTESİ

ix

ŞEKİLLER LİSTESİ

xiv

ÖZET

xv

SUMMARY

xvii

**1. GİRİŞ VE AMAÇ**

1

**2. GENEL BİLGİLER**

2

2.1. Glomerüler Hastalıklara Genel Bakış

2

2.1.1. Glomerül anatomisi ve fizyolojisi

2

2.1.2. Glomerüler hastalıkların etiyolojisi, sınıflandırılması

3

2.1.3. Glomerüler hastalıkların epidemiyolojisi

5

2.1.4. Glomerüler hastalıkların klinik özellikleri

7

2.1.5. Laboratuvar inceleme, görüntüleme yöntemleri ve genetik testler

8

2.2. Membranöz Nefropati

9

2.2.1. Epidemiyoloji

9

2.2.2. Etiyoloji

9

2.2.3. Patogenez

10

2.2.4. Patolojik bulgular

10

2.2.5. Klinik belirti ve bulgular

11

2.2.6. Tedavi

11

2.3. IgA Nefropatisi

12

2.3.1. Epidemiyoloji

12

2.3.2. Patogenez

12

2.3.3 Patoloji

13

2.3.4. Klinik tablo

14

2.3.5. Tedavi

14

2.4. Minimal Değişiklik Hastalığı	14
2.4.1. Epidemiyoloji	14
2.4.2. Etiyoloji	14
2.4.3. Patogenez	15
2.4.4. Patoloji	15
2.4.5. Klinik özellikler	15
2.4.6. Tedavi	15
2.5. Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS)	16
2.5.1. Epidemiyoloji	16
2.5.2. Etiyoloji ve sınıflandırma	17
2.5.3. Patogenez	17
2.5.4. Patoloji	18
2.5.5. Klinik özellikleri	19
2.5.6. Tedavi	19
2.6. MPGN	19
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	22
3.1. Dahil edilme kriterleri	22
3.2. Dışlanma kriterleri	23
3.3. Verilerin analizi	26
<b>4. BULGULAR</b>	27
4.1. Araştırma evreninin özellikleri	27
4.1.1. Demografik ve klinik veriler:	28
4.1.2. Biyopsi endikasyonları ve biyopsi uygulanan yerler	31
4.1.3. Laboratuvar verileri	33
4.1.4. Patoloji verileri	35
4.2. IgAN grubu	38
4.3. Membranöz Nefropati (MN) Grubu:	49
4.4. FSGS grubu	61
4.5. MDH grubu	72
4.6. MPGN grubu	82

4.7. C3 Glomerülopatisi ve fibriller glomerülopati	83
4.8. Hastalık ve immüsupresif tedavi ilişkili komplikasyonlar	84
<b>5. TARTIŞMA</b>	85
5.1. IgAN Nefropatisi	90
5.2. Membranöz Nefropati	98
5.3. FSGS	106
5.4. MDH	110
5.5. Diğer PGH alt tanılarıyla takip edilen hastalar	114
5.6. Araştırmanın güçlü ve zayıf yönleri	115
<b>6. SONUÇ</b>	117
<b>7. KAYNAKÇA</b>	118
Etik Kurul Kararı	136

## **KISALTMALAR**

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AF	Atriyal fibrilasyon
AİN	Akut interstisyel nefrit
ALT	Alanin aminotransferaz
ANCA	Anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar
Anti-GBM	Anti-glomerüler bazal membran antikorlu
APSGN	Akut post-streptokoksik glomerülonefrit
Anti-PLA2R	M tipi fosfolipaz A2 reseptör antikorlu
BPH	Benign prostat hiperplazisi
BT	Bilgisayarlı tomografi
C3 GP	C3 glomerülopati
COVID-19	Koronavirüs Hastalığı 2019
DHPKKB	Dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokerleri
DM	Diabetes Mellitus
DVT	Derin ven trombozu
EM	Elektron mikroskopi
ESA	Eritropoezi stimüle edici ajan
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
FSGS	Fokal segmental glomerüloskleroz
GBM	Glomerüler bazal membran
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
GN	Glomerülonefrit
HD	Hemodiyaliz
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HİGN	Hızlı ilerleyen glomerülonefrit

HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
HL	Hiperlipidemi
HT	Hipertansiyon
HÜS	Hemolitik üremik sendrom
IgAN	İmmunglobülin A nefriti
IM	Işık mikroskopi
İF	İmmunfloresan
İFN	İnterferon
İKH	İskemik kalp hastalığı
İS	İmmüsupresif
KB	Kan basıncı
KBH	Kronik böbrek hasarı
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KKB	Kalsiyum kanal blokerleri
KNİ	Kalsinörin inhibitörleri
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
MIDD	Monoklonal Ig birikim hastalığı
MM	Multipl myeloma
MMF	Mikofenolat mofetil
MN	Membranöz nefropati
MPGN	Membranoproliferatif glomerülonefrit
NDHPKKB	Non-dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokerleri
NSAİİ	Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar
PD	Periton diyalizi
PGNMID	Monoklonal Ig birikimli proliferatif GN

PTH	Paratiroid hormon
RAAS	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
RRT	Renal replasman tedavisi
OAD	Oral antidiyabetik ilaçlar
OD	Otozomal dominant
OR	Otozomal resesif
SARS-Cov-2	Şiddetli akut solunum sendromu Koronavirüs 2
SDBH	Son dönem böbrek hastalığı
SGLT-2	Sodyum-glukoztransporter 2
SVO	Serebrovasküler olay
TİN	Tübülointerstisyel nefrit
TND	Türk Nefroloji Derneği
VKİ	Vücut kütle indeksi

## TABLULAR LİSTESİ

**Tablo 2.1:** Glomerülonefritlerin histopatoloji temelli sınıflandırılması.

**Tablo 2.2:** Ükelere göre glomerülonefrit görülme sıklıkları.

**Tablo 2.3:** Glomerüler hastalıklara neden olabilen sık kullanılan ilaçlar.

**Tablo 2.4:** Malignitelere en sık eşlik eden glomerüler hastalıklar.

**Tablo 2.5:** Primer MN hastalarında sık görülen klinik ve laboratuvar bulguları.

**Tablo 2.6:** Membranoproliferatif paternde glomerül hasarının görüldüğü patolojiler.

**Tablo 3.1:** Eşlik eden komorbiditeler.

**Tablo 4.1:** Toplam hasta grubu ve tanı alt gruplarında hastaların kullandıkları ilaçların dağılımı.

**Tablo 4.2:** Toplam hasta grubunda ve tanı alt gruplarında komorbid hastalıkların dağılımı.

**Tablo 4.3:** Toplam hasta grubu ve tanı alt gruplarında hastaların kullandıkları ilaçların dağılımı.

**Tablo 4.4:** Toplam hasta grubu ve hastalık alt gruplarında laboratuvar bulguları.

**Tablo 4.5:** Toplam hasta grupları ve tanı alt gruplarında ışık mikroskopi bulguları.

**Tablo 4.6:** Hasta gruplarında immün floresan mikroskopi bulguları.

**Tablo 4.7:** İmmüsupresif tedavi verilen ve konservatif tedavi ile izlenen hastaların başlangıç klinik özellikleri.

**Tablo 4.8:** IgAN tanılı hastalardan kliniğimizde immüsupresif tedavi alanların ilk tedaviye yanıt durumlarının demografik verilerle birlikte değerlendirilmesi.

**Tablo 4.9:** IgAN tanılı hastalardan kliniğimizde immüsupresif tedavi alanların ilk tedaviye yanıt durumlarının komorbid hastalıklarla birlikte değerlendirilmesi.

**Tablo 4.10:** IgAN tanılı hastaların ilk tedaviye yanıt durumlarının kullanılan ilaçlarla birlikte değerlendirilmesi.

**Tablo 4.11:** IgAN tanılı hastaların ilk tedaviye yanıt durumlarının laboratuvar verileriyle birlikte değerlendirilmesi.

**Tablo 4.12:** IgAN tanılı hastaların ilk tedaviye yanıt durumlarının ışık mikroskopi verileriyle birlikte değerlendirilmesi.

**Tablo 4.13:** IgAN tanılı hastaların ilk tedaviye yanıt durumlarının immünfloresan mikroskopi verileriyle birlikte değerlendirilmesi.

**Tablo 4.14:** IgAN tanılı hastaların ilk tedaviye yanıt durumlarının Oxford-MEST-C skoruyla birlikte değerlendirilmesi.

**Tablo 4.15:** IgAN tanılı hastaların son tedavi yanıtlarının demografik veriler ile birlikte değerlendirilmesi.

**Tablo 4.16:** IgAN tanılı hastaların son yanıt durumlarının komorbiditelerle birlikte değerlendirilmesi.

**Tablo 4.17:** IgAN tanılı hastaların son yanıt durumlarının kullanılan ilaçlarla birlikte değerlendirilmesi.

**Tablo 4.18:** IgAN tanılı hastaların son yanıt durumlarının laboratuvar verileriyle birlikte değerlendirilmesi.

**Tablo 4.19:** IgAN tanılı hastaların son yanıt durumlarının ışık mikroskopi verileriyle birlikte değerlendirilmesi.

**Tablo 4.20:** IgAN tanılı hastaların son yanıt durumlarının immünfloresan mikroskopi verileriyle birlikte değerlendirilmesi.

**Tablo 4.21:** IgAN tanılı hastaların son yanıt durumlarının MEST-C skoruna göre karşılaştırılması.

**Tablo 4.22:** MN tanılı hastaların ilk basamak tedavilerinin tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi.

**Tablo 4.23:** MN tanılı hastalardan kliniğimizde immüsupresif tedavi alanların ilk tedaviye yanıt durumlarının demografik verilerle birlikte değerlendirilmesi.

**Tablo 4.24:** MN tanılı hastalardan kliniğimizde immüsupresif tedavi alanların ilk tedaviye yanıt durumlarının komorbid hastalıklarla birlikte değerlendirilmesi.

**Tablo 4.25:** MN tanılı hastaların ilk tedaviye yanıt durumlarının kullanılan ilaçlarla birlikte değerlendirilmesi.

**Tablo 4.26:** MN tanılı hastaların ilk tedaviye yanıt durumlarının laboratuvar verileriyle birlikte değerlendirilmesi.

**Tablo 4.27:** MN tanılı hastaların ilk tedaviye yanıt durumlarının ışık mikroskopi verileriyle birlikte değerlendirilmesi.

**Tablo 4.28:** MN tanılı hastaların ilk tedaviye yanıt durumlarının immünfloresan mikroskopi verileriyle birlikte değerlendirilmesi.

**Tablo 4.29:** MN tanılı hastalarda başlangıç tedavi yanıtının PLA2R antikor saptanma durumlarına göre değerlendirilmesi.

**Tablo 4.30:** MN tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının demografik verilerle birlikte değerlendirilmesi.

**Tablo 4.31:** MN tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının komorbiditelerle birlikte değerlendirilmesi.

**Tablo 4.32:** MN tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının kullanılan ilaçlarla birlikte değerlendirilmesi.

**Tablo 4.33:** MN tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının laboratuvar verilerine göre değerlendirilmesi.

**Tablo 4.34:** MN tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının ışık mikroskopi verilerine göre değerlendirilmesi.

**Tablo 4.35:** MN tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının immünfloresan mikroskopi verilerine göre değerlendirilmesi.

**Tablo 4.36:** MN tanılı hastalarda başlangıç tedavi yanıtında PLA2R antikor saptanma durumlarının karşılaştırılması.

**Tablo 4.37:** FSGS tanılı hastalardan kliniğimizde immünsupresif tedavi alanların ilk tedaviye yanıt durumlarının demografik verilerle birlikte değerlendirilmesi.

**Tablo 4.38:** FSGS tanılı hastalardan kliniğimizde immünsupresif tedavi alanların ilk tedaviye yanıt durumlarının komorbid hastalıklarla birlikte değerlendirilmesi.

**Tablo 4.39:** FSGS tanılı hastaların ilk tedaviye yanıt durumlarının kullanılan ilaçlarla birlikte değerlendirilmesi.

**Tablo 4.40:** FSGS tanılı hastaların ilk tedaviye yanıt durumlarının laboratuvar verileriyle birlikte değerlendirilmesi.

**Tablo 4.41:** FSGS tanılı hastaların ilk tedaviye yanıt durumlarının ışık mikroskopi verileriyle birlikte değerlendirilmesi.

**Tablo 4.42:** FSGS tanılı hastaların ilk tedaviye yanıt durumlarının immünfloresan mikroskopi verileriyle birlikte değerlendirilmesi.

**Tablo 4.43:** FSGS tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının demografik verilere göre değerlendirilmesi.

**Tablo 4.44:** FSGS tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının komorbiditelere göre değerlendirilmesi.

**Tablo 4.45:** FSGS tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının kullanılan ilaçlara göre değerlendirilmesi.

**Tablo 4.46:** FSGS tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının laboratuvar verilerine göre değerlendirilmesi.

**Tablo 4.47:** FSGS tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının ışık mikroskopi verilerine göre değerlendirilmesi.

**Tablo 4.48:** FSGS tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının immünfloresan mikroskopi verilerine göre değerlendirilmesi.

**Tablo 4.49:** MDH tanılı hastalardan kliniğimizde immünsupresif tedavi alanların ilk tedaviye yanıt durumlarının demografik verilerle birlikte değerlendirilmesi.

**Tablo 4.50:** MDH tanılı hastalardan kliniğimizde immünsupresif tedavi alanların ilk tedaviye yanıt durumlarının komorbid hastalıklarla birlikte değerlendirilmesi.

**Tablo 4.51:** MDH tanılı hastaların ilk tedaviye yanıt durumlarının kullanılan ilaçlarla birlikte değerlendirilmesi.

**Tablo 4.52:** MDH tanılı hastaların ilk tedaviye yanıt durumlarının laboratuvar verileriyle birlikte değerlendirilmesi.

**Tablo 4.53:** MDH tanılı hastaların ilk tedaviye yanıt durumlarının ışık mikroskopi verileriyle birlikte değerlendirilmesi.

**Tablo 4.54:** MDH tanılı hastaların ilk tedaviye yanıt durumlarının immünfloresan mikroskopi verileriyle birlikte değerlendirilmesi.

**Tablo 4.55:** MDH tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının demografik verilere göre değerlendirilmesi.

**Tablo 4.56:** MDH tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının komorbiditelere göre değerlendirilmesi.

**Tablo 4.57:** MDH tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının kullanılan ilaçlara göre değerlendirilmesi.

**Tablo 4.58:** MDH tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının laboratuvar verilerine göre değerlendirilmesi.

**Tablo 4.59:** MDH tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının ışık mikroskopi verilerine göre değerlendirilmesi.

**Tablo 4.60:** MDH tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının immünfloresan mikroskopi verilerine göre değerlendirilmesi.

**Tablo 4.61:** C3 Glomerülopatisi ve fibriller glomerülopati tanılı hastaların klinik özellikleri.

**Tablo 4.62:** Hastalık ilişkili komplikasyonların tüm hastalardaki sıklığı ve hastalık alt gruplarındaki dağılımı.

**Tablo 4.63:** İmmüsupresif tedavi verilen hastalarda (takip süresi >1 ay olmak koşuluyla) tedavi ilişkili yan etki ve komplikasyonların sıklığı.

## ŞEKİLLER LİSTESİ

**Şekil 2.1:** Glomerüler anatomi.

**Şekil 4.1:** Çalışmaya dahil edilen/dışlanan böbrek biyopsileri akış şeması.

**Şekil 4.2:** Toplam hasta grubu ve alt gruplarındaki biyopsi endikasyonlarının dağılımı.

**Şekil 4.3:** Biyopsi uygulanan birimlerin 2020 önce ve sonrası karşılaştırılması.



## ÖZET

Giriş ve Amaç: Primer glomerüler hastalıklar (PGH) nefroloji pratiğinde önemli bir yere sahip olup ülkemizde son dönem böbrek yetersizliği nedenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır. Birbirinden farklı etiyojileri, klinik ve laboratuvar bulguları ve sonlanımı olan farklı primer glomerüler hastalık tipleri mevcuttur. Farklı toplumlarda farklı glomerüler hastalıkların klinik özellikleri ve tedavi yanıtları farklılıklar gösterebilmektedir. Bu özellikleri bilmek etkin tedavi yaklaşımını geliştirmek açısından önem taşımaktadır [1]. Çalışmanın amacı, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM) Nefroloji Kliniği'nde primer glomerüler hastalık tanısı ile takip ve tedavisi yapılan hastaların klinik sunum şekillerini, sunum sırasındaki klinik ve laboratuvar bulgularını, böbrek biyopsisinde elde edilen histopatolojik bulguları, uygulanan tedaviler veya hastalığın kendisi ile ilişkili komplikasyonları tespit etmek, hem böbrek hem de hasta sağkalımını belirlemek ve sağkalım üzerine etki eden faktörleri tespit etmektir.

Materyal ve Metot: Bezmialem Vakıf Üniversitesi SUAM Nefroloji kliniğinde 2014-2022 yılları arasında PGH tanısıyla takip edilen hastaların hastane bilgi yönetim sistemi aracılığıyla böbrek biyopsi verileri dahil klinik takip verileri incelenerek kaydedildi. Hastaların takip süreleri boyunca aldıkları tedaviler, tedaviye yanıt durumları, verilen tedaviler ve primer hastalıklarla ilişkili gelişen komplikasyonlar ve yan etkiler değerlendirildi.

Bulgular: Ağustos 2014 ile Aralık 2022 tarihleri arasında nefroloji kliniğinde yapılan toplam 433 böbrek biyopsisi yapılan hastaların 196'sı PGH tanısıyla araştırmaya dahil edildi ve klinik ve laboratuvar verileri, patoloji verileri ile tedavi sonrası takip verileri incelendi. En sık karşılaşılan hastalık IgA nefropatisi (%43,3) iken bunu fokal segmental glomerüloskleroz (%24,4), membranöz nefropati (%19,3), minimal değişiklik hastalığı ve membranoproliferatif glomerülonefrit izlemekteydi. Toplam hasta grubunda en sık biyopsi endikasyonu nefrotik sendrom (%38,3) olarak saptandı, bunu asemptomatik idrar anormallikleri (%21,9) takip etmekteydi. Genel olarak MDH hastalarının tGFH'leri korunmuş izlenmekteyken MPGN hastalarında

tGFH düzeyi diğer gruplara göre düşük izlendi. Proteinüri düzeylerinin IgAN'de en düşük olduğu izlenmekle birlikte diğer gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. Patoloji verileri incelendiğinde FSGS grubunda segmental sklerotik glomerül sayısı anlamlı olarak daha yüksekti; mezengial proliferasyon IgAN ve MPGN gruplarında diğer gruplara göre sık saptandı ve subepitelyal birikim MN grubunda belirgin olarak daha sıklı. Endokapiller proliferasyon ise IgAN ve MPGN hasta gruplarında en sıklı. MPGN ve MN hastalarının tamamında IgG birikimi; IgAN hastalarının ise tamamına yakınında IgA pozitifliği izlendi. MPGN hastalarının tamamında C3 birikimi izlendi. Toplam 106 hastaya immünesupresif tedavi verildi. Hastaların ilk tedavi yanıtı ve sonlanımdaki yanıt durumları değişkenlere göre incelendiğinde anlamlı fark izlenmedi.

Sonuç: Kliniğimizde biyopsisi yapılan ve/veya takip edilen PGH tanılı hastaların klinik özellikleri ile patoloji verileri ve biyopsi endikasyonları daha önce ülkemizde yapılmış PGH çalışmalarının verileriyle uyumlu olarak sonuçlanmıştır. Hastalara verilen tedaviler incelendiğinde dönemin güncel kılavuzlarına uygun olduğu görülmüştür. Tedavi sonuçları alt parametrelere göre karşılaştırmalı incelendiğinde anlamlı fark izlenmemiştir. Bunun nedeninin alt gruplardaki hasta sayılarının yetersizliği olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Bezmialem, vakıf, üniversite, primer, glomerüler, hastalıklar, glomerüonefrit, IgA, nefropatisi, fokal, segmental, glomerüloskleroz, membranöz, nefropati, minimal, değişiklik, hastalığı, membranoproliferatif.

## SUMMARY

**Introduction and Aim:** Primary glomerular diseases (PGD) have an important place in the practice of nephrology and are the third leading cause of end-stage renal disease in our country. There are different types of primary glomerular diseases with different etiologies, clinical and laboratory findings and outcomes. Clinical features and treatment responses of glomerular diseases may differ in diverse populations. It is important to know these characteristics in order to develop an effective treatment approach [1]. The aim of this study was to determine the clinical features, laboratory and histopathological findings in renal biopsy at presentation, complications related to the treatments applied or the disease itself, to determine both renal and patient survival, and the factors affecting survival in patients with primary glomerular disease who were followed up and treated at Bezmialem Vakif University Health Application and Research Center Nephrology Clinic.

**Materials and Methods:** Clinical parameters, including renal biopsy data, of patients followed up in Bezmialem Vakif University Health Application and Research Center Nephrology Clinic between 2014 and 2022 with the diagnosis of PGD were recorded through the hospital information management system and analyzed. The treatments given to patients during the follow-up period, their response to treatment, complications and side effects related to the treatments given and primary diseases were evaluated.

**Results:** A total of 433 renal biopsies were performed in the nephrology clinic between August 2014 and December 2022. 196 of the 433 patients with PGH were included in the study and their clinical and laboratory features, histopathologic findings and follow-up data were analyzed. The most common disease was IgA nephropathy (43.3%), followed by focal segmental glomerulosclerosis (24.4%), membranous nephropathy (19.3%), minimal change disease and membranoproliferative glomerulonephritis. The most common indication for biopsy was nephrotic syndrome (38.3%), followed by asymptomatic urinary abnormalities (21.9%). In general, tGFH levels were preserved in MCD patients, whereas tGFH

levels were lower in MPGN patients compared to other groups. Proteinuria levels were lowest in IgAN, but no significant difference was observed between the other groups. According to histopathologic features, the number of segmental sclerotic glomeruli was significantly higher in the FSGS group; mesangial proliferation was more frequent in the IgAN and MPGN groups compared to the other groups and subepithelial deposition was significantly more frequent in the MN group. Endocapillary proliferation was most frequent in IgAN and MPGN patient groups. IgG deposition was observed in all MPGN and MN patients and IgA deposition was observed in almost all IgAN patients. C3 deposition was observed in all MPGN patients. A total of 106 patients received immunosuppressive treatment. No significant difference was observed when the initial treatment response and the response status of the patients at the endpoint were analyzed according to the variables.

Conclusion: The clinical characteristics, histopathologic findings and biopsy indications of patients diagnosed with PGH who were biopsied and/or followed up in our clinic were consistent with the data of previous PGH studies conducted in our country. Treatments given to the patients were in accordance with the current guidelines of the period. Treatment results were analyzed comparatively according to sub-parameters and no significant difference was observed. The reason for this is thought to be the insufficient number of patients in the subgroups.

Keywords: Bezmialem, vakif, university, primary, glomerular, disease, glomerulonephritis, IgA, nephropathy, focal, segmental, glomerulosclerosis, membranous, minimal, change, membranoproliferative.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

PGH nefroloji pratiğinde önemli bir yere sahip olup ülkemizde diyaliz bağımlı böbrek yetersizliği nedenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır. Birbirinden farklı etiyojileri, klinik ve laboratuvar bulguları ve sonlanımı olan farklı primer glomerüler hastalık tipleri mevcuttur. Zamanında tanısı konup, varsa ve mümkünse etiyojik faktörün ortadan kaldırılması ve uygun tedavi yöntemleri bu hastalıkların etkin tedavisine olanak sağlamaktadır. Farklı toplumlarda farklı glomerüler hastalıkların klinik özellikleri ve tedavi yanıtları farklılıklar gösterebilmektedir. Bu özellikleri bilmek etkin tedavi yaklaşımını geliştirmek açısından önem taşımaktadır [1].

Çalışmanın amacı, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Nefroloji Kliniği'nde primer glomerüler hastalık tanısı ile takip ve tedavisi yapılan hastaların klinik sunum şekillerini, sunum sırasındaki klinik ve laboratuvar bulgularını, böbrek biyopsisinde elde edilen histopatolojik bulguları, uygulanan tedaviler veya hastalığın kendisi ile ilişkili komplikasyonları tespit etmek, hem böbrek hem de hasta sağkalımını belirlemek ve sağkalım üzerine etki eden faktörleri tespit etmektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Glomerüler Hastalıklara Genel Bakış

#### 2.1.1. Glomerül anatomisi ve fizyolojisi

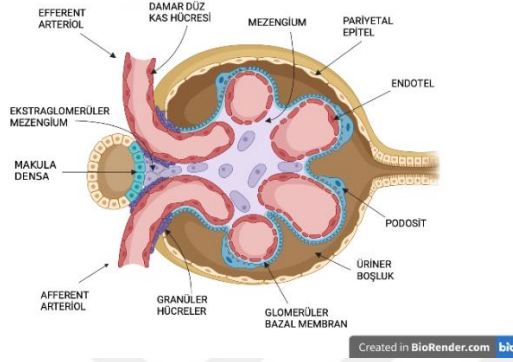
İnsan vücudunun işleyişinde hayati görevleri olan böbreklerin en küçük fonksiyonel birimi olan nefronlar glomerül yumağı, Bowman kapsülü, pariyetal epitel hücreleri, visseral epitel hücreleri (podositler), mezangial hücreler, mezangial matriks, tübüler yapılar ve interstisyel dokudan oluşur (Şekil.1). Glomerüler yumak afferent arteriolün dallanması ile oluşan bir kapiller yumak olup bu kapiller yapı yüzeyi negatif yüklü polianyonik glikoproteinler kaplı fenestre endotel ile örtülüdür.

Glomerüler kapillerlere ulaşan kan glomerüler filtrasyon bariyerinden süzülerek glomerüler filtratı oluşturur. Endotel hücrelerindeki fenestraların çapları ve negatif yükleri sırasıyla boyut ve yük selektif bariyerleri oluşturur. Endotel hücreleri koagülasyon ve inflamasyon kaskatında aktif rol oynarlar ve pek çok sitokin ve proteine ait reseptörleri vardır. Vazoaktif madde sekresyonunda da etkin olan bu hücreler vasküler tonusun ve filtrasyon basıncının ayarlanmasında da rol alırlar [2].

Filtrasyon bariyerinde endotel hücreleri dışındaki diğer iki bileşen ise glomerül bazal membranı ile podositlerdir. Podositler, gövdeleri üriner boşlukta olan, bu gövdeden çıkan primer uzantıları, ve bunların dallanması ile oluşan ayaksı çıkıntıları olan hücrelerdir. Podosit primer uzantıları ile ayaksı çıkıntılarda şekli koruyan bir iskelet olup mikrotübüller, filamanlar ve U şeklinde bantlar mevcut olup aktin ilişkili proteinler ( $\alpha$ -actinin-4, sinaptopodin, vs.) bulunur [3]. Podosit, bazal membran ve endotel hücrelerindeki proteinler, reseptörler ve iyon kanalları filtrasyon bariyerinin bütünlüğünü korumak yanında glomerüler filtratın oluşumunu da düzenler [4].

Mezangial hücreler düzensiz şekilli hücreler olup uzantıları bazal membrana tutunur ve ona şekil verir. Diğer yandan damar tonusu ve hücre proliferasyonu üzerinde etkilidir [5]. Mezangial matriks, mezangial hücreler ve perimezangial bazal membran arasını doldurur ve çok miktarda ekstraselüler matriks proteini, glikoproteinler ve proteoglikanlar içerir [6].

Filtrasyon bariyerinden geçerek Bowman boşluğuna ulaşan filtrat sonrasında tübüler yapılardan geçerken reabsorbsiyon ve sekresyon fonksiyonları ile olgun idrar haline dönüşür.



**şekil 2.1.** Glomerüler anatomi

### 2.1.2. Glomerüler hastalıkların etiyojisi, sınıflandırılması

Yüksek kan akım hızına sahip glomerüller gerek sistemik gerekse böbreğe sınırlı hastalıklarda direkt veya indirekt olarak etkilenmektedir. Glomerüler hastalıklar nefroloji pratiğinde geniş yere sahip olup poliklinik ve klinik hizmetlerinin önemli bir kısmını kapsamaktadır.

Glomerülonefrit (GN) terimi, glomerül ve nefronun diğer kompartmanlarında inflamasyona neden olan bir dizi immün aracılı bozukluğu kapsamaktadır [7]. Hastalığın ortaya çıkmasında bireyin genomu, çevresel maruziyetler ve doğuştan ve adaptif immün yanıt mekanizmaları rol oynamaktadır [8].

Glomerüler hastalıklar temelde primer ve sekonder glomerüler hastalıklar olarak ikiye ayrılmaktadır. PGH, etiyojisi net olarak belirlenememiş, bir kısmında otoimmüitenin rol oynadığı düşünölen hastalıklar olup alt tiplerinde farklı etiyopatogenetik mekanizmalar da anılmaktadır. Sekonder glomerüler hastalık kavramı çeşitli otoimmün, enfeksiyöz, malign veya metabolik hastalıklardan biriyle ilişkili formlarını ifade etmektedir [7].

Glomerüler hastalıkların görülme sıklığına dair veriler değişken olup literatürde farklı sıklık, farklı etiyolojiye dair çok sayıda yayın mevcuttur. Dünya genelinde saptanan farklılıklar ülkelerin sosyoekonomik durumu, sağlık hizmetlerine erişim imkanları, biyopsi endikasyonları, biyopsi verileri veya kayıt sistemlerindeki ve dolayısı ile bildirimlerdeki farklılıklar nedeniyle olabilir.

Glomerüler hastalıklar günlük pratikte geniş klinik spektrumda karşımıza çıkabilmektedir: Asemptomatik idrar anormallikleri (proteinüri ve/veya mikroskopik hematüri), makroskopik hematüri, nefrotik sendrom, nefritik sendrom, hızlı ilerleyen GN, ve kronik GN [9]. Hızlı ilerleyen glomerülonefrit tablosunda böbrek yetmezliğini önlemek için acil histolojik tanı ve tedavi gerekmektedirken asemptomatik idrar anormallikleri daha az acil bir yaklaşım gerektirmektedir [7].

PGH'nin alt grupları minimal değişiklik hastalığı (MDH), fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS), membranöz nefropati (MN), IgA nefropatisi (IgAN), IgA dışı mezangioproliferatif GN, membranoproliferatif GN, yoğun birikim hastalığı ve C3 glomerulopatisi (GP) olup tanıları ışık, immün floresan (İF) ve elektron mikroskopik (EM) bulgular ile bazı alt gruplarda laboratuvar bulguları ile konur. Her bir histolojik tipin kendisine has özellikleri olmakla beraber ortak bir noktaları çoğunun ilerleyici özellikte olup, erken dönemde etkin şekilde tedavi edilmez ise kalıcı glomerüler hasara yol açarak glomerüler filtrasyon hızının azalması, tubulointerstisyel fibrozis ile karakterize kronik böbrek hasarı ve son dönem böbrek hastalığına ilerleyebilmesidir [10]. Türk Nefroloji Derneği (TND)'nin 2021 yılı ortak raporuna göre prevalan hemodiyaliz hastalarının %4.95'inde, periton diyalizi hastalarının %8.27'sinde ve insidan böbrek nakli yapılan hastaların %14,39'unda son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) nedeni olarak glomerülonefritler gösterilmiştir [11]. Etiyolojisi hipertansiyon olarak kaydedilmiş ve biyopsi tanısı olmayan hastaların bir kısmının da kronik GN olabileceği göz önüne alındığında bu oranların daha yüksek olabileceği tahmin edilmektedir. Bu gerçek GN tanı ve tedavisine gösterilmesi gereken önemin önemini vurgulamaktadır.

2015 yılında glomerülonefritlerin etiyolojik olarak sınıflandırılması ve böbrek biyopsilerinin raporlanması konusunda standardizasyon oluşturabilmek amacıyla yayınlanan uzlaşma raporunda GN sınıflandırması temel olarak immün birikimlerin karakterine göre yapılmış olup patogenetik bir sınıflandırma olarak kabul edilebilir. Bu sistem ile GN tanı ve yönetiminin daha kolay olabileceği düşünülmektedir [10].

**Tablo 2.1:** Glomerülonefritlerin histopatoloji temelli sınıflandırılması

Primer Tanı	
İmmün kompleks aracılı GN	IgAN, Lupus nefriti, Enfeksiyon ilişkili GN, Fibriller GN
ANCA-ilişkili GN	PR-3 ANCA pozitif GN, MPO-ANCA pozitif GN
Anti-GBM GN	
Monoklonal Ig GN	Monoklonal Ig birikimli proliferatif GN (PGNMID), monoklonal Ig birikim hastalığı (MIDD), immünotaktoid GN, tip I ve bazı tip II kriyoglobulinemik GN, monoklonal Ig birikimli fibriller GN
C3 Glomerülopati	C3 glomerulopatisi, yoğun birikim hastalığı

### 2.1.3. Glomerüler hastalıkların epidemiyolojisi

Primer glomerüler hastalık sıklığı konusunda literatürde değişken rakamlar mevcuttur. Örneğin 1980–2010 yılları arasında yayınlanan 40 çalışmayı içeren bir derlemede böbrek biyopsisi yapılan yetişkin hastalarda primer glomerüler hastalık sıklığı 0.2/100.000/yıl ve 2.5/100.000/yıl olarak bildirilip en sık primer glomerüler hastalık nedeni IgAN olarak gösterilmiştir. Bu derlemeye dahil edilen çalışmaların çoğu Amerika Birleşik Devletleri ve Fransa’da yapılmıştır, dolayısıyla etnisite ve coğrafi farklılıklara ilişkin sonuçlara varmak zordur [12]. Ülkemiz de dahil olmak üzere dünyanın farklı ülkelerinden bildirilen glomerüler hastalıklar arasında en sık üç etiyoloji Tablo 2.2.’de sunulmuştur. Bu çalışmaların birebir karşılaştırması yoluyla net yorumlar yapmak mümkün değildir, zira bazı çalışmalarda sekonder glomerüler hastalıklar (SGH) da çalışma popülasyonuna dahil edilmiştir.

**Tablo 2.2:** Ülkelere göre glomerülonefrit görülme sıklıkları.

Ülke	Yayın	Örneklem	Glomerüler hastalıkların görülme sıklığı		
			1.	2.	3.
<b>Türkiye</b>	Turkmen A, et al. BMC Nephrol. 2020; 21:481 [13].	3875	MN (%28,8)	FSGS (%19.3)	IgAN (%17.2)
<b>İtalya</b>	Gesualdo L, et al. KidneyInt. 2004;66(3):890–4 [14].	8443	IgAN (%43,53,5)	MN (%23.4)	FSGS (%13.1)
<b>Fransa</b>	Simon P, et al. KidneyInt. 2004;66(3):905–8 [15].	898	IgAN (29.7%)	MN (19.0%)	CGN (16.8%)
<b>İngiltere</b>	Davison AM. ContribNephrol. 1985;48:24–35. [16].	1398	IgAN (%38.8)	MN (%29.4)	MDH (%9.8)
<b>İspanya</b>	Rivera F, et al. Nephrol Dial Transplant (2002) 17 [17].	2383	IgAN	FSGS	MN
<b>Çekya</b>	Rychlík I, et al. NephrolDialTransplant. 2004;19(12):3040–9. [18].	2333	IgAN (%34.5)	MDH (%12.5)	MezGN (%11.3)
<b>Japonya</b>	Sugiyama H, et al. ClinExpNephrol. 2011;15(4): 493–503. [19].	2126	IgAN (~%50)	MN	MsPGN
<b>Güney Kore</b>	Chang JH, et al. NephrolDialTransplant. 2009;24(8):2406–1020].	1561	IgAN (%32,9)	MDH (%18)	MN (%14,3)
<b>Çin</b>	Li L-S, Liu Z-H. KidneyInt. 2004;66(3):920–321].	9914	IgAN (%45,26)	MsPGN (%25,62)	MN (%9,89)
<b>Brezilya</b>	Malafrente P, et al. NephrolDialTransplant. 2006;21(11):3098–10522].	1844	FSGS (%29.7)	MN (%20.7)	IgAN (%17.8)
<b>ABD</b>	Nair R, et al. Kidney Int. 2006; 69(8):1455–823].	1228	FSGS (%35,4)	IgAN (%25,48)	MN (%25,2)
<b>Avustralya</b>	Briganti, E M et al. NephrolDialTransplant vol. 16,7 (2001): 1364-7 [24].	1147	IgAN (%34)	FSGS (%16,9)	MN (%10,5)

PGH'nin patogeneğinde otoimmünite, immün kompleks aracılıklı hasar, kompleman düzenlenmesinde bozukluklar, toksik ve metabolik anormallikler gibi farklı mekanizmalar gösterilmiş olup bu mekanizmalar GN alt gruplarında ayrı ayrı özetlenecektir.

#### 2.1.4. Glomerüler hastalıkların klinik özellikleri

Glomerüler hastalıkların değerlendirilmesindeki temel amaçlar glomerüler olmayan hastalığı dışlamak, sistemik hastalık ve yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon gibi altta yatan hastalık varsa tespit etmek ve böbrek fonksiyonunu belirlemektir [9]. Glomerüler hastalık tanısı klinik ve laboratuvar bulguları ile desteklendiğinde sekonder glomerüler tutulumu işaret edebilecek anamnez ve muayene bulguları (konstitüsyonel semptomlar, pulmoner semptomlar, cilt bulguları, vb.), kronik sistemik hastalık öyküsü, aile öyküsü, yakın geçmişte geçirilen enfeksiyöz hastalıklar ve ilaç öyküsünün ayrıntılı olarak incelenmesi gerekmektedir. Glomerulonefritler ile ilişkilendirilen bazı ilaçlar Tablo 2.3.'te sunulmuştur. Bazı glomerüler hastalıkların maligniteler ile birlikte olabileceği, hatta öncülük edebileceği akılda tutulmalıdır (Tablo 2.4) [25].

**Tablo 2.3:** Glomerüler hastalıklara neden olabilen sık kullanılan ilaçlar:

MDH	Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, İnterferon
MN	Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, penisilamin
Fokal segmental glomeruloskleroz	Pamidronat, eroin
Hemolitik üremik sendrom	Siklosporin, takrolimus, mitomisin C, oral kontraseptif ilaçlar

**Tablo 2.4:** Malignitelere en sık eşlik eden glomerüler hastalıklar

MN	Akciğer kanseri, meme kanseri, gastrointestinal sistem kanserleri
MDH	Hodgkin lenfoma
MPGN	Non-Hodgkin lenfoma
Amiloidoz	Renal hücreli karsinom

#### **2.1.5. Laboratuvar inceleme, görüntüleme yöntemleri ve genetik testler**

Laboratuvar incelemede başlangıç aşamasında böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve idrar tetkiki büyük öneme sahiptir. Serum glukoz, üre, kreatinin, kalsiyum, total protein, albümin, lipit düzeyleri, laktat dehidrogenaz, transaminazlar ve C-reaktif protein düzeyleri ile protein elektroforezi ayırıcı tanıda yardımcı olur.

Kantitatif proteinüri, idrar sedimentinin mikroskopik incelenmesi, dismorfik eritrositlerin ve silendirlerin varlığı klinik sınıflama için yol gösterici olmaktadır. Bazı serolojik testler sekonder glomerüler hastalıkların tanısında yardımcı olabilir. Lupus nefriti için anti-nükleer antikor (ANA) ve anti-DNA antikorlar, kriyoglobulinemi için kriyoglobulinler ve romatoid faktör, Goodpasture hastalığı için anti-glomerüler bazal membran antikor (anti-GBM), vaskülit için anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ve post-streptokokal GN için anti-streptolizin O antikor titresi veya streptozim testi klinik pratikte kullanılmaktadır. Serum ve idrar elektroforezi ile serbest hafif zincirlerin varlığı ve miktarı monoklonal gammopatilere işaret etmektedir. Kan kültürleri, hepatit B, hepatit C, insan immün yetmezlik virüsüne (HIV) yönelik testler devam eden bakteriyel ve viral enfeksiyonların belirlenmesinde yardımcı olmaktadır. Serum C3, C4 ve CH5 ölçümleri kompleman yolu aktivasyonuna neden olan hastalıkların tespit edilmesinde önemlidir. MN olgularında hem tanı aşamasında hem de hastalığın izleminde anti-fosfolipaz A2 reseptör (PLA2R) antikor varlığı ve titresi önem taşımaktadır.

Görüntüleme yöntemleri genel olarak böbreklerde anatomik bir anormallik veya obstruktif bir patoloji varlığını dışlamak ve böbrek boyutlarını değerlendirmenin yanında biyopsi öncesi işlem başarısı ve risklerini değerlendirmek için kullanılmaktadır [9].

PLA2R antikoru pozitif MN, ANCA ilişkili vaskülitler, anti-GBM hastalığı, Alport hastalığı, Fabry hastalığı, iyi tanımlanmış mutasyonları olan ailesel FSGS olguları, proteinürinin 500 mg/gün'ün altında ve GFH düşüşü olmayan sistemik lupus eritematozus olgularında böbrek biyopsisi olmadan da tedavi başlanabilir [26].

PGH'nin klinik sunumu oldukça heterojen olabilmektedir (asemptomatik idrar anormallikleri-mikroskopik hematüri ve/veya proteinüri-, makroskopik hematüri, nefrotik sendrom, nefritik sendrom, miks nefrotik sendrom ve hızlı ilerleyen GN). Hangi GN tipinin hangi klinik sunumla karşımıza çıkabileceği konusunda keskin sınırlı yorum yapmak mümkün değildir. İlerleyen bölümlerde PGH hakkında kısa bilgiler paylaşılacaktır.

## **2.2. Membranöz Nefropati**

MN non-diyabetik yetişkinlerde nefrotik sendromun en sık nedenidir [13].

### **2.2.1. Epidemiyoloji**

MN insidansının Kuzey Amerika'da yılda yaklaşık 12/milyon, Avrupa'da ise yılda 2-17/milyon olduğu tahmin edilmektedir. Ortalama tanı yaşı 50-60 arasında olup ve erkeklerde daha sık (K:E=1:2) olduğu düşünülmektedir. ABD'de MN'ye bağlı SDBY gelişim insidansı yılda yaklaşık 1,9/milyondur [27]. TND'nin 2014 yılı biyopsi verilerine göre MN PGH arasında %28,8 oran ile ilk sırada yer almaktayken 2019 yılı verilerine göre (47 merkez, 3875 hasta) %25,6 oran ile 2. sıradadır. [28].

### **2.2.2. Etiyoloji**

Yüzde seksen hastada idiopatik olsa da %20 vakada sistemik hastalıklar ya da ilaçlar gibi sekonder bir durumla ilişkili olabilmektedir. Sekonder MN'nin en sık

karşılaşılan nedenleri arasında maligniteler (prostat, akciğer, meme, mesane, gastrointestinal sistem kanserleri, hematolojik maligniteler), enfeksiyonlar (hepatit B ve C virüs enfeksiyonları, sifiliz, HIV enfeksiyonu, şistozomiazis, sıtma, leptospirozis), otoimmün hastalıklar (sistemik lupus eritematozis, IgG4-ilişkili hastalık, otoimmün tiroidit), sarkoidoz, ilaçlar (penisilamin, altın tuzları, civa, anti-TNF tedaviler), hematopoetik hücre nakli, graft-versus-host hastalığı sayılabilir.

### **2.2.3. Patogenez**

İnsanda MN gelişimine dair ilk kanıtlar 2002 yılında ortaya konmuştur. Nöral endopeptidaz (NEP) eksikliği bulunan annelerden dünyaya gelen bebeklerde maternal anti-NEP antikorunun yenidoğanın podosit membranındaki NEP ile immünkompleks oluşturması sonucu alloimmün MN gelişimi gösterilmiştir [29]. 2009 yılında primer MN'li yetişkin hastaların yaklaşık %70'inde, podositlerce eksprese edilen PLA2R'a karşı gelişen dolaşımda bulunan ve aynı zamanda glomerülde depolanan IgG4 tipi antikorlar tespit edilmiştir [30]. Takip eden yıllarda çok sayıda antijen (THSD7A, EXT1 ve EXT2, NELL1 ve SEMA3B, PCDH7, HTRA1 ve NCAM1) ve bunlara karşı gelişen antikor tanımlanmış, özel durumlar ile ilişkilendirilmişlerdir [27, 31]. Bir takım genetik ve çevresel faktörler neticesinde antijenlere karşı tolerans kaybı ve antikorlar gelişmekte ve podosit bazal membranın altında immünkompleks birikimleri gelişmektedir. Bu immün kompleksler kompleman sistemini aktive ederek podosit ve glomerüler hücrelerde hasar oluşturmaktadır. Hastalık başlangıcında klasik; ilerleyen dönemde alternatif kompleman yolunun ön planda rolü olduğu düşünülmektedir [27].

MN patogenezinde immün sistemde değişiklikler (Treg oranından azalma, plazma hücreleri ve düzenleyici B lenfosit oranında artma) dışında bazı HLA genlerinin de rolü olduğu düşünülmektedir. Bazı alellerin varlığında MN gelişimi yaklaşık 100 kat artmıştır. PLA2R-pozitif hastaların neredeyse tamamı da bu risk alellerinden en az birini taşımaktadır [32].

### **2.2.4. Patolojik bulgular**

Hastalığın başlangıç evresinde ışık mikroskopik incelemede glomerüller ve interstisyel alan tamamen normal olup tanı IF inceleme ile konur. Zamanla kapiller

bazal membranda homojen kalınlaşma görülür. İmmun birikimler arasına uzanan bazal membran ‘spike’ görünümüne neden olur. Sonraki evrede immün birikimlerin erimesi ile GBM’de kraterler görülür. İmmün floresan incelemede IgG (baskın olarak IgG4), ve çoğu zaman C3 ve C5b-9 boyaması pozitifdir. EM’de subepitelyal elektron yoğun birikimler görülür. İlerleyen evrelerde spike oluşumları, yeni bazal membran oluşumu ve bazal membrandaki kalınlaşma başlıca bulgulardır. [9, 33, 34].

### 2.2.5. Klinik belirti ve bulgular

PMN’nin başlangıcında ve hastalık seyrinde sık karşılaşılan klinik belirti ve bulgular ve bunların görülme sıklıkları Tablo 2.5’te belirtilmiştir.

### 2.2.6. Tedavi

MN tedavisinde konzervatif tedavi yanında kılavuzlar ile tanımlanmış durumların varlığında immün supresif tedavi bulunmaktadır. Kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri (KNI), siklofosfamid ve rituksimab klasik tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır [9, 26].

**Tablo 2.5:** Primer MN hastalarda sık görülen klinik ve laboratuvar bulguları

<b>Klinik-laboratuvar bulgular</b>	<b>Hastalık başlangıcında</b>	<b>Hastalık seyrinde</b>
Nefrotik düzeyde proteinüri (>3,5g/gün)	%60	%75
Ödem	%60	%75
Hipoalbuminemi	%60	%75
Hiperlipidemi	%50	%75
Hipertansiyon	%30	%50
Hematüri	%50	%60
tGFH düşüşü	%20	%40
SDBY		%10-20 (tedavi altında) %33 (tedavisiz)
Anti-PLA2R pozitifliği	%70-80	%85
Tromboembolik olay	<%1	%7
Malignite varlığı/gelişimi	%10 (tüm yaş grubu); %20 (>57 yaş)	

### **2. 3. IgA Nefropatisi**

IgAN, mezangialproliferatif GN'nin eşlik ettiği mezangial IgA birikimi ile tanımlanmaktadır ve böbrek yetmezliğinin önemli bir nedenidir [8].

#### **2.3.1. Epidemiyoloji**

IgAN dünya genelinde en sık idiopatik GN'dir [35-37]. Biyopsi endikasyonlarındaki ve kayıt sistemlerindeki farklılıklar IgAN prevalansında değişkenliğe neden olmaktadır. Prevalans ABD'de düşük (PGH'nin %10-20'si), bazı Avrupa ülkelerinde daha yüksek (%20-30) ve Asya'daki gelişmiş ülkelerde en yüksek gösterilmiştir (%40-50). Gelişmekte olan bazı ülkelerde IgAN prevalansını düşük saptanmasının nedeni asemptomatik idrar bulguları olan hastalara biyopsi yapılmaması olabilir. Afrika toplumlarında idrar taraması yapılmadığı için veriler tartışmalı olarak yorumlanmaktadır. Tersine, bazı Asya ülkelerinde (Japonya, Kore ve Tayvan) idrar tarama testleri okullarda yapılmakta; bazı ülkelerde askerlik hizmeti ve/veya işe girmeden önce rutin idrar tahlilleri gerekmektedir. Bu da bu bölgelerde IgAN'nin belirgin yüksek insidansını açıklayabilmektedir. Prevalansı etkileyebilecek diğer faktörler arasında sosyoekonomik durum, ülkenin sosyal güvenlik ve geri ödeme sistemi, soy ve genetik geçmiş, yaş ve cinsiyet yer almaktadır. IgAN insidansı çocuklarda ve genç erişkinlerde (20-30 yaş) daha yüksektir. Geçmişte beyaz ırkta yapılmış olan çalışmalar IgAN'de erkek predominansına işaret etse de bu erkek baskınlığı, Asyalı hastaları içeren çalışmalarda veya tarama ile asemptomatik idrar anormallikleri saptanarak böbrek biyopsisi yapılan durumlarda belirgin olmamaktadır [38, 39, 40].

#### **2.3.2. Patogenez**

IgAN patogenezini pek çok yolak açıklansa da tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. IgAN'nin bağımsız bir hastalık mı olduğu yoksa mezangial IgA birikiminin bir dizi farklı böbrek hastalığı için nihai ortak yol mu olduğu henüz belirlenememiştir [41].

İnsanlarda en bol bulunan antikor IgA olup IgA1 ve IgA2 olmak üzere iki izoformu mevcuttur ve bu izoformlar monomer veya polimer (en yaygın olarak

dimerik) olarak bulunabilmektedir. IgAN'de mezangiumda biriken ağırlıklı olarak polimerik IgA1'dir. IgA1 ve IgA2 arasındaki en büyük fark, IgA1'in değişken bir O-bağlı karbonhidrat bileşimi taşıyan bir menteşe bölgesi içermesidir. O-bağlı karbonhidrat bileşimindeki değişiklikler, dünya genelinde IgAN hastalarında en tutarlı bulgudur. Zayıf galaktozillenmiş IgA1 O-glikoformlarındaki bu artışın IgAN patogenezinde merkezi bir rol oynadığına inanılmaktadır. Bu IgA1 formları, dolaşımda yüksek molekül ağırlıklı immün kompleksler oluşturmakta, bu kompleksler mezangiyal alanda birikerek hem mannoz bağlayıcı hem de alternatif kompleman yolağını aktive eder, mezangiyal hücre proliferasyonu (M), proinflamatuvar mediatörlerin salınımı ve inflamatuvar hücrelerin göçü (E) ve glomerüler hasara, nadiren kresent oluşumuna (C) neden olur. Ortaya çıkan mediyatörler podosit hasarına, skleroz (S) ve tubuler atrofiye (T) yol açar [42]. Bu değişiklikler Oxford sınıflandırmasına temel teşkil eder.

Mezangial IgA'nın özelliklerinin çoğu tipik olarak mukozal yüzeylerde salgılanan IgA'da görülen özelliklerdir. Bu antikörlerin kemik iliği kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Bu hücreler tarafından üretilen zayıf galaktozillenmiş IgA1'in doğrudan dolaşıma katılıp mezangial alana ulaştığı hipotezi öne sürülmüştür. IgAN'de B ve T lenfosit alt gruplarının yer değiştirdiğine dair yeni kanıtlar ortaya çıkmasına rağmen veriler kısıtlıdır. IgAN hastalarının sağlıklı akrabalarında da artmış zayıf galaktozillenmiş IgA1 düzeyleri gösterilmiştir. Bu da nefropati gelişimi için ikinci bir tetiğin olması gerektiğini düşündürmektedir. Bu otoimmün bir süreç olabileceği gibi çarpaz reaksiyon ile antikör oluşumuna neden olan bir enfeksiyon da olabilir. Alerjenlere artmış mukozal hassasiyetin de rolü olabilir [43].

### **2.3.3 Patoloji**

Mezangiumda IgA ve çoğu olguda C3 brikimi ile karakterizedir. Mezangial matriks ve hücre sayısında artış saptanır. Endokapiller proliferasyon görülebilir. Özellikle kronik dönemde skleroz ve tubuler atrofi gelişebilir. Kresentler eşlik edebilir. Patolojik bulgulara göre yapılan Oxford (MEST-C) sınıflandırması yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır [44]. Beş temel patolojik bulgu değerlendirilir:

mezangiyal proliferasyon (M), endokapiller proliferasyon (E), segmental glomerüloskleroz (S) ve tübüler atrofi ve interstisyel fibrosis (T), kresent varlığı (C).

#### **2.3.4. Klinik tablo**

Tekrarlayan makroskopik hematüri atakları, izole mikroskobik hematüri, izole proteinüri, nefrotik sendrom, akut böbrek hasarı ve KBH şeklinde prezente olabilir [39].

#### **2.3.5. Tedavi**

Düşük riskli hastalar konvratif önlemler ile takip edilirken yüksek riskli hastalarda immunsupresif tedavi planlanmalıdır. KDIGO'nun 2021 yılında yayınladığı kılavuzda önerilen immun supresif tedavi seçeneği glukokortikoidler olup Çin menşeli hastalarda mikofenolat mofetil (MMF) de kullanılabilir.

Hastaların %15-20'sinde 10 yıl içinde, %30-40'ında 20 yıl içinde ve daha büyük bir kısmı da daha uzun vadede son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ilerlemektedir. SDBH gelişim riski klinik ve histopatolojik özellikler doğrultusunda tahmin edilebilmektedir [26].

### **2.4. Minimal Değişiklik Hastalığı**

MDH erişkinlerde nefrotik sendrom vakalarının %10-15'ini oluşturmaktadır. Işık mikroskopik incelemede böbrek dokusunda bir değişiklik izlenmemekle birlikte EM'de podosit ayakları çıkıntılarda silinme saptanmaktadır [9, 45].

#### **2.4.1. Epidemiyoloji**

Yetişkinde nefrotik sendrom nedenleri sıralamasında MN ve FSGS'den sonra üçüncü sırada yer almaktadır [46, 47]. Asya bölgesinde daha yaygın olduğu kabul edilmektedir. Yetişkinlerde cinsiyetler arası fark saptanmamıştır [48].

#### **2.4.2. Etiyoloji**

MDH büyük oranda idiyomatik olmakla beraber ilaçlar (non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar-NSAİİ-, lityum, interferon, ampisilin, rifampisin, vd.), altın, civa,

alerjiler (polen, toz, böcek sokması, vs.), hematolojik hastalıklar (lenfomalar, lösemiler), solid organ tümörleri (akciğer, kolorektaal, böbrek karsinomu, timoma, pankreas, meme, over kanseri) ve aşılama ile ilişkili de olabilir [9].

### **2.4.3. Patogenez**

MDH'da esas histolojik bulgu podosit ayaksı çıkıntılarında füzyon olduğu için glomerüler filtrasyon bariyer bütünlüğündeki bozulmanın sebepleri araştırılmış ve bazı mekanizmalar öne sürülmüştür. Sistemik dolaşımdaki bir hastalık mediatörünün sorumlu olabileceği düşünülmektedir. T hücre aracılıklı immünite ile ilişkili sitokinler ve T hücre regülasyonundaki değişiklikler, hemopeksin, mikrobial ürünler filtrasyon bariyerindeki negatif gücün kaybı, podosit fonksiyonunda bozulma, B hücre disfonksiyonu öne sürülen hipotezler arasında olmakla beraber patogenez net değildir [49, 50, 51, 52].

### **2.4.4. Patoloji**

Işık mikroskopide glomerüler lezyon saptanmamakla birlikte segment başına 3-4 hücreyi aşmayan segmental hafif fokal mezengiyal proliferasyon ve matriks artışı görülebilmektedir. IF inceleme genellikle negatif saptanmaktadır. EM'de podosit ayaksı çıkıntılarında silinme dışında önemli bir değişiklik izlenmemektedir [53].

### **2.4.5. Klinik özellikler**

MDH en sık başvuru şekli nefrotik sendromdur. Üçüncü boşluklara sıvı geçişiyle anazarka tarzı ödem de gelişebilmektedir. Nadiren hastalar rutin idrar tetkikinde nefrotik düzeyde proteinüri saptanması neticesinde nefroloji kliniklerine yönlendirilebilmektedirler. Yetişkinlerde özellikle ek faktörler (dehidratasyon, diüretik, enfeksiyon, nefrotoksik ajan kullanımı vb.) varlığında oligüri/anüri ve akut böbrek hasarı da görülebilmektedir. Özellikle renal ven trombozu varlığında hastalarda %3 oranında aşikar hematüri de görülebilmekte, hastaların %20'sinde mikroskopik hematüri gözlenebilmektedir [9, 53].

### **2.4.6. Tedavi**

Başlangıç tedavi seçeneği glukokortikoidler olup, steroidin kontrendike olduğu durumlarda veya dirençli, sık relaps görülen veya steroidde bağımlı olgularda tedavi seçenekleri arasında kalsinörün inhibitörleri, siklofosfamid, rituksimab ve MMF yer almaktadır [26]. Hastalık prognozunu gösteren en önemli parametre steroid tedavisine yanıt olup olmamasıdır [53].

## **2.5. Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS)**

FSGS geçmiş yıllarda tek bir hastalık gibi kabul edilse de günümüzde spesifik bir hastalık ya da sendromdan ziyade ortak bir glomerül histolojisine sahip olan ve podosit hasarının aracılık ettiği bir grup klinik-patolojik antite (podositopati) olarak kabul edilmektedir [54]. Spesifik patolojik bulgusu böbrek biyopsisinde bazı glomerüllerde (fokal) saptanan segmental sklerozlardır. Hastalık başlangıcında sklerozlar fokal ve segmental olsa da ilerleyen dönemlerde daha yaygın ve global sklerozlar gelişebilmektedir. Klinikte farklı derecelerde proteinüriden tedavi edilmediği takdirde SDBY'ye kadar değişen tablolarla karşımıza çıkabilmektedir [8].

### **2.5.1. Epidemiyoloji**

FSGS sıklığı giderek artmaktadır ve SDBY'ne gidişin önemli bir nedeni olmaktadır. Dünya genelinde yapılmış derlemelere dayanarak FSGS insidansının 0,2-1,8/100.000 vaka/yıl arasında değiştiğini söylemek mümkündür [12]. Özellikle ABD'de yapılan çalışmalar göstermektedir ki 2000 yılından beri tüm yıllarda FSGS baskınlığı ve her yıl insidansta artış söz konusudur. Afrika kökenli Amerikalılarda ve Hispaniklerde sıklık belirgin olarak daha yüksektir. Ayrıca 1,5 kat erkek baskınlığı gözlenmiştir. Yıllara göre artan insidansın ise biyopsi imkanlarının gelişmesi ve metabolik sendrom oranlarında artış ile ilişkili olması ihtimal dahilindedir [55]. PGH arasında SDBY gelişme riski en yüksek olanı FSGS'dir. FSGS içinde ise APOL1 alt tipi SDBY gidişin en fazla olduğu formdur [56].

### **2.5.2. Etiyoloji ve sınıflandırma**

Altta yatan durumlara göre primer (idiopatik) ve sekonder FSGS olarak adlandırılmaktadır. Sekonder FSGS famiyal/genetik (podosit ilişkili mutasyonlar), viral enfeksiyon ilişkili (HIV, parvovirus B19, CMV, EBV, simian virüs), ilaç ve madde ilişkili (eroin, interferon, lityum, pamidronat, sirolimus, KNI, anabolik steroidler), adaptif (renal anatomik anormallikler, renal kitleler, reflü nefropati, renal allograft ilişkili ya da hipertansiyon, trombotik mikroanjiopati, renal arter stenozu, obezite, orak hücreli anemi, siyanotik konjenital kalp hastalıkları ile ilişkili) olarak gelişebilmektedir [54]. Bu formlardan günümüzde mekanizması hala en anlaşılamamış olan primer/idiopatik FSGS'dir. Dolaşımdaki bazı faktörler (suPAR, CLCF-1 ve anti CD40 antikorları) aracılığıyla olduğu düşünülmektedir, bu nedenle nakil sonrası tekrarlama potansiyeli mevcuttur. [57]. Adaptif FSGS glomerüler kapasitenin artan glomerüler kan akımı ve filtrasyon yükünü karşılayamadığı durumlar sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bunun nedeni tek taraflı renal kütlenin azalmasına neden olan durumlar olabildiği gibi hemodinamik stres yaratan durumlar da (obezite, konjenital kalp hastalıkları, orak hücreli anemi vb.) olabilmektedir [53].

APOL1 FSGS, apolipoprotein L1 genindeki varyasyonlardan kaynaklanmaktadır. Bu varyantların görüldüğü popülasyonlar Sahra altı Afrika kökenli bireylerdir. Diğer genetik FSGS tiplerinden daha sık olması, kliniğin değişken olması ve diğer FSGS tiplerini taklit edebilmesi, kalıtım modelinin ailelere özgü olması nedeniyle genetik FSGS'den farklı bir form olarak tanımlanmıştır [54].

### **2.5.3. Patogenez**

Temel patolojinin podositler üzerindeki shear stres (kayma stresi) olduğu düşünülmektedir. Herhangi bir FSGS türünden ya da diğer glomerüler hastalıklara sekonder adaptif FSGS'nin patolojik özelliklerini taşır [58]. Podositlerin mimari yapısı bozulduğunda hasarın derecesiyle ilişkili olarak ayaksı çıkıntılarda füzyon görülmektedir. Hasarlı podositler idrar ile atılmakta, kalan podositlerde hipertrofi gözlenmektedir. FSGS gelişiminde önemli rolü olduğu düşünülen diğer bir faktör de

bir kısmı tanımlanmış olan (suPAR, CLCF-1, CD40 antikorları, VEGF, hemopeksin) dolaşımdaki mediatörlerdir. Bu mediatörlerin hasar oluşturma mekanizmaları tamamen konulamamışsa da böbrek nakli sonrası FSGS nüksü ve in vitro glomerüllerin FSGS'li bireylerin plazmalarına maruz bırakıldığında albümin geçirgenliğinin önemli oranda artması dolaşım faktörlerinin önemli rolü olduğunu kanıtlar niteliktedir [53, 59]. Adaptif FSGS'de glomerülleri etkileyen patoloji sonrasında ortaya çıkan glomerüler hiperfiltrasyon ve glomerüler hipertansiyon suçlanmaktadır. Bu da birtakım patofizyolojik süreçler sonucu tek-nefronda GFH'de artmaya neden olmaktadır. Herhangi bir KBH'yi takiben de adaptif FSGS gelişebilir.

Tüm ekzom dizileme çalışmaları ilerledikçe FSGS ile ilişkili tanımlanan genlerin sayısı artmaktadır. Filtrasyon yarığında yer alan nefrin, podosin gibi proteinleri, aktin hücre iskeletinde yer alan alfa-aktinin, anilin, myozin gibi proteinleri, hücre membran proteinlerini ve GBM proteinlerini kodlayan genlerdeki varyantlar genetik FSGS'ye neden olmaktadır. LXMB1 ve COL4A3-5 varyantları genetik FSGS olgularında en sık saptanan varyantlardır. Ayrıca bazı varyantlar glukokortikoid duyarlılığı gibi terapötik yanıt ile ilişkilidir [60]. Apolipoprotein L1'i kodlayan gen varyantlarının FSGS gelişimiyle yakın ilişkili olduğu bilinmektedir [54]. SARS-COV-2 virüsünün de APOL1 risk genotipi ile FSGS'ye neden olabileceği gösterilmiştir [61].

#### **2.5.4. Patoloji**

Glomerüllerin %50'sinden azını, etkilenen glomerüllerin de bir bölümünü etkileyen skleroz ile karakterizedir. Ancak üç boyutlu morfometrik çalışmalarda neredeyse tüm glomerüllerde sklerotik lezyonların olduğu, konvansiyonel kesitler ile sklerotik lezyonların atlanabileceği de bildirilmiştir [62]. Sklerotik lezyonlar daha çok kortikomedüller bileşkede yer aldığından sadece korteksten oluşan bir biyopsi materyali yeterli olmayabilir. 15'ten az glomerül içeren biyopsi örneği FSGS'yi dışlayamaz. Hücresel tip, perihiler tip, tip lezyon, 'collapsing' ve diğer türlü sınıflandırılmayan histolojik alt tipleri tanımlanmıştır. İF incelemede birikim beklenmez. EM'de podosit ayaksız çıkıntılarında silinme izlenir.

### **2.5.5. Klinik özellikleri**

FSGS'li yetişkinlerin %50-60'ında başvuru sırasında nefrotik sendrom mevcuttur. Proteinüriye mikroskopik hematüri de eşlik edebilmektedir. Nefrotik sendrom kliniği idiopatik FSGS'de daha sık görülür. Hipertansiyon tüm formlarda saptanabilmekte; böbrek fonksiyonlarında bozulma ve tGFH düşüşü olguların üçte birinde saptanmaktadır [9, 53].

### **2.5.6. Tedavi**

Nedeni belirlenemeyen FSGS veya sekonder FSGS vakalarında immünsupresif (İS) tedavi endike değildir. Yetişkin primer FSGS olgularında ise ilk basamak tedavi glukokortikoiddir. Steroide yanıtı olmayan ya da ciddi yan etki gelişen hastalarda KNI, KNI'nin kontrendike olduğu ya da KNI'lere tolerans gelişen hastalarda MMF, yüksek doz deksametazon, rituksimab ve ACTH düşünülebilir [26].

## **2.6. Membranoproliferatif Glomerülonefrit (MPGN)**

MPGN kavramı spesifik bir hastalığı ifade etmemekte, farklı glomerüler hastalıkların oluşturdukları glomerüler hasarın histolojik bulgularını temsil etmektedir. Bu bulgular temel olarak glomerüllerde proliferasyon ile birlikte immünkomplekslerin, kompleman faktörlerinin ve bunların ürünlerinin subendotelyal ve mezengiyal alanda birikimidir. Bu patolojik modele neden olan etiyolojiler MPGN alt sınıflarını isimlendirmek için kullanılmaktadır (immün kompleks GN, monoklonal Ig GN ve C3 glomerülopati gibi). MPGN etiyoloji ve patogeneze dayalı yeni sınıflandırmaya (Mayo Klinik sınıflaması) göre gelişim mekanizmasına göre immün kompleks aracılı ve kompleman aracılı olarak ikiye ayrılmıştır [63]. İmmün kompleks aracılı MPGN çoğunlukla otoimmün hastalıklar ya da enfeksiyon hastalıklarının seyrinde ortaya çıkan immün kompleksleri sonucu gelişebilmektedir. Kompleman sisteminde genetik ya da edinilmiş anormallikler de MPGN gelişimine neden olabilmektedir. Ayrıca monoklonal gammopatilerde immünkompleksler yanında

kompleman birikimlerinin de eşlik ettiği MPGN görülebilmektedir. Primer immün kompleks MPGN ve C3 GP nadir olup prognozları kötüdür. Membranoproliferatif paternde glomerül hasarının görüldüğü patolojiler Tablo 2.6'da gösterilmiştir [9].

İmmün kompleks ve kompleman birikimlerinin meydana getirdiği akut hasar sonucu ortama nötrofillerin gelmesiyle akut proliferatif faz başlamaktadır. Ardından onarım fazında mezengial genişleme gerçekleşmekte ve ikinci bir bazal membran üretimi olmaktadır (tramvay izi, çift kontur). İF incelemeyle immün kompleks ve kompleman birikimlerinin karakteristiğine göre sınıflandırma ve ayırıcı tanı yapılabilmektedir. EM ile birikimlerin lokalizasyonları ile morfolojik özelliklerine göre etioloji daha net belirlenebilmektedir. Alternatif kompleman yolu ile ilgili bozukluklarda EM bulgularına göre yoğun birikim hastalığı ve C3 GP görülebilmektedir [64, 65].

Glokukortikoidler ve diğer İS ilaçlar, primer C3 GP ve immün kompleks aracılı MPGN'de çoğunlukla etkisizdir. Anti-C5 monoklonal antikoru olan ekulizumab, seçilmiş hastalarda tercih edilebilmekteyse de çok az hastada remisyon elde edilebilmiştir. Tedavi yanıtındaki farklılıkların kompleman aktivasyonunun bireysel olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Kompleman sistemini farklı düzeylerde hedef alan yeni tedaviler henüz geliştirilme aşamasındadır [66].

**Tablo 2.6:** Membranoproliferatif paternde glomerül hasarının görüldüğü patolojiler.

<b>İmmün kompleks aracılı MPGN</b>	Enfeksiyöz hastalıklar: HBV ve HCV enfeksiyonları, bakteriyel endokardit, meningokokal menenjit, malarya, şistozomiazis, mikoplazma, layşmanyaz
	Otoimmün hastalıklar: SLE, Sjögren, romatoid artrit
	Monoklonal gammopati sonucu monoklonal Ig birikimi: plazma hücre diskrazileri
<b>Kompleman aracılı MPGN (C3 GP ve yoğun birikim hastalığı)</b>	Kompleman düzenleyici proteinlerde mutasyonlar (CFH, CFI, CFHR5); C3 ve C4 nefritik faktöre ve CFH, CFI, or CFB'ye karşı otoantikor gelişimi, C3 ve CFH kompleman faktörlerinde mutasyon. Monoklonal gammopati
<b>Ig ve kompleman aracılı olmayan membranoproliferatif patern gösteren glomerülopatiler</b>	TMA iyileşme fazı, anti-fosfolipid antikor sendromu, POEMS, radyasyon nefriti, kemik iliği transfüzyonu ilişkili nefropati, transplant gomerülopati, orak hücreli anemi, polistemi, disfibrinojenemi
<b>İdiopatik</b>	Adı geçen hastalıklara dahil olmayan mekanizması bunlarla açıklanamayan membranoproliferatif paternde glomerül hasarına neden olan durumlar

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma retrospektif tipte bir analiz olup çalışma için Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM)'nden izin, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nda onay alınmıştır (Sayı: E-54022451-050.05.04-105465, Tarih: 26.04.2023).

Araştırmanın evrenini Bezmialem Vakıf Üniversitesi SUAM Nefroloji kliniğinde kaydı olan ve primer glomerüler hastalık tanısı almış ve verileri SUAM hastane bilgi yönetim sisteminde mevcut olan tüm hastalar oluşturmaktadır. Çalışmaya dahil edilecek hastaların seçimi için Bezmialem Vakıf Üniversitesi SUAM Nefroloji kliniğinde takibi olan ve böbrek biyopsisi yapılmış tüm hastalar tarandı. Hastane bilgi yönetim sisteminde ulaşılabilir en eski tarih olan Ağustos 2014 ile Aralık 2022 arasında nefroloji polikliniğinde muayene olmuş hastalar arasında N00, N01, N02, N03, N04, N06, N07, N18 ICD tanı kodları girilmiş olan hastalar süzüldü. Bunlar içerisinde böbrek biyopsi verileri olanlar seçildi. Böbrek biyopsisinin Bezmialem Vakıf Üniversitesi SUAM'de yapılmış olma şartı aranmadı. Biyopsisi başka bir klinikte yapılıp, takip ve tedavisi merkezimizde yapılan, patoloji verilerine ulaşılabilen hastalar da dahil edildi. Bu hastalar arasında ise dahil edilme kriterlerini taşıyan ve dışlanma kriterlerinden herhangi birine sahip olmayan hastalar analize dahil edildi.

### 3.1. Dahil Edilme Kriterleri:

1. Bezmialem Vakıf Üniversitesi SUAM Nefroloji Kliniği tarafından takip ve tedavisi yapılmış olmak
2. Verilerine hastane bilgi yönetim sisteminden ulaşılabilmesi
3. Böbrek biyopsisi ile tanısı konmuş primer glomerüler hastalığı (MDH, FSGS, MN, MPGN, IgAN) olmak
4. 18 yaş ve üzerinde olmak

### 3.2. Dışlanma Kriterleri:

1. Amiloidoz, postenfeksiyöz glomerülonefrit, diyabetik nefropati (DNP), SLE nefriti, vaskülitler, plazma hücre diskrazileri gibi SGH ile tubulointerstisyel nefrit (TİN) ve pausiimmün kresentik GN tanısı olan hastalar

2. 18 yaş altında olan hastalar

3. Verisi eksik olan hastalar

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri incelendi. Tanı anındaki demografik veriler (yaş, cinsiyet, ırk), sigara kullanım durumu, fizik muayene bulguları (boy, ağırlık, vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, ödem varlığı) kaydedildi. Vücut kitle indeksi vücut ağırlığı (kg) / boy<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>) formülü kullanılarak hesaplandı. Hastaların komorbid hastalıkları incelendi ve kaydedildi. Komorbiditeler ve içerikleri Tablo 3.1’de sunulmuştur.

Biyopsi tanısı sırasında hastanın kullanmakta olduğu ilaçlar gruplandırılarak kaydedildi. Sınıflandırılma RAS blokerleri, NSAİİ, diüretikler, non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri (KKB), dihidropiridin grubu KKB, beta blokerler, alfa blokerler, anti-trombosit ajanlar, antikoagülanlar, statinler, sodyum-glikoz transporter-2 (SGLT2) inhibitörleri, diğer oral antidiyabetik ilaçlar, insülinler, proton pompa inhibitörleri, allopürinol, kolşisin ve immunsupresif ajanlar olarak yapıldı.

Biyopsi endikasyonları asemptomatik idrar anormallikleri (nefrotik düzeyde olmayan proteinüri, mikroskobik hematüri), nefrotik sendrom, nefritik sendrom (HİGN dahil), mikst nefrotik sendrom, diğer (nefrotik düzeyde proteinürisi olup nefrotik sendrom kriterlerini karşılamayan hastalar, açıklanamayan kreatinin yüksekliği) olarak sınıflandırıldı.

Laboratuvar parametreleri: Biyopsi sırasındaki laboratuvar verilerinden üre (mg/dL), kan üre azotu (mg/dL), kreatinin (mg/dL), glukoz (mg/dL), ürik asit (mg/dL), total kolesterol (mg/dL), trigliserit(mg/dL), LDL kolesterol (mg/dL), HDL kolesterol (mg/dL), total protein (g/dL), albumin (g/dL), ALT (U/L), kalsiyum (mg/dL), hemoglobin (g/dL), hematokrit (%), eritrosit sedimentasyon hızı (mm/sa) düzeyleri ile kantitatif proteinüri (mg/gün) kaydedildi. tGFH CKD-EPI (2021) formülüne göre

hesaplanarak kaydedildi. Hastalar tGFH düzeylerine göre KDIGO tarafından önerilen KBH evrelemesine göre evrelendirilerek kaydedildi [67].

**Tablo 3.1:** Eşlik eden komorbiditeler.

Esansiyel hipertansiyon	
Diabetes mellitus	Tip 1 ve tip 2
Kardiyovasküler hastalıklar	İskemik kalp hastalığı, kalp yetersizliği, kalp kapak hastalıkları, aritmiler, derin ven trombozu, periferik arter hastalığı
Pulmoner hastalıklar	Kronik obstruktif akciğer hastalığı, astım, akciğer tüberkülozu, bronşiektazi, pulmoner fibrosis, geçirilmiş pulmoneremboli, vd.
Gastrointestinal sistem hastalıkları	İnflamatuvar barsak hastalığı, endoskopik kanıtlı peptik ülser, pankreatit, safra kesesi hastalıkları, vd.
Karaciğer hastalıkları	Kronik viral hepatitler, karaciğer sirozu
Romatolojik hastalıklar	Romatoid artrit, ankilozan spondilit, ailevi akdeniz ateşi, gut, vd.
Tiroid hastalıkları	Hipotiroidi, hipertiroidi, tiroidit
Maligniteler	
Nöropsikiyatrik hastalıklar	Serebrovasküler hastalıklar, epilepsi, demans, şizofreni, tanısı psikiyatri hekimince konulmuş duyu durum bozuklukları, kas hastalıkları, vd.
Ürolojik hastalıklar	Taş hastalığı, mesane fonksiyon bozuklukları, benign prostat hiperplazisi, vd.

Tam idrar analizinde piyüri ve hematüri varlığı mevcut ise not edildi. Piyüri ve hematüri için idrar incelemede her büyük büyütme alanında 5'ten fazla lökosit/eritrosit olması pozitif olarak kabul edildi. Viral serolojik testleri (HBsAg, Anti HCV), kompleman düzeylerinde (C3 ve C4) düşüklük olup olmadığı kaydedildi. MN tanılı hastalarda anti-PLA2R pozitifliği olup olmadığı kaydedildi.

Böbrek biyopsi raporu incelenerek ana tanı ile gerek ışık mikroskopik gerekse İF inceleme bulguları kaydedildi. Ana tanı olarak MDH, FSGS, IgAN, MN, MPGN

olarak kaydedildi ve MPGN tanılı hastaların alt tipleri belirtildi. Işık mikroskopisi bulgularından görülen toplam glomerül sayısı, global ve segmental sklerotik glomerül sayısı, mezengiyal proliferasyon varlığı, bazal membranda kalınlaşma, subendotelyal ve subepitelyal birikim varlığı, endokapiller proliferasyon, glomerüllerde eksudatif değişiklikler, varsa kresent sayısı ve tipleri (sellüler, fibrosellüler, fibröz), interstisyel inflamasyon ve fibrozis varlığı, tübüler atrofi varlığı ve vasküler değişiklikler kaydedildi. İnterstisyel fibrosis, %25'in altında ise grade 1, %25-50 alanı etkiledi ise grade 2 ve %50'den fazla alanı etkiledi ise grade 3 olarak derecelendirildi. Tübüler atrofi, tübüler alanın %25'inden az alanı etkiledi ise grade 1, %25-50'sini etkiledi ise grade 2 ve %50 den fazla alanda ise grade 3 olarak derecelendirildi. İF incelemede IgG, IgM, IgA, C3, C1q, kappa, lambda ve fibrinojen birikimleri negatif, 1+, 2+ veya 3+ olarak değerlendirilip kaydedildi. Patoloji raporunda patoloğun ek yorumları var ise kaydedildi. IgAN tanılı hastaların Oxford-MEST-C skoru kaydedildi. EM inceleme yapıldı ise bulguları kaydedildi.

Tanı sonrasında hastanın immunsupresif tedavi alıp almadığı incelenip aldı ise hangi ilaç grubunu kullandığı kaydedildi. İlaç grupları steroidler, KNI, mTOR inhibitörleri, siklofosfamid, MMF/mikofenolik asit, azatioprin ve rituksimab olarak tekli veya kombinasyonlar halinde kaydedildi. İmmunsupresif tedavi başlangıcı ile tanı arasındaki süre (ay), tedavi yanıtına kadar geçen süre (ay) ve tedavi altında izlendiği süre (ay) ile tedavi sürecinde verilen tedavi ile ilişkili olduğu düşünülen yan etkiler (cilt bulguları, Cushingoid görünüm, kemik ve kas metabolizması üzerine yan etkiler, kan şekeri regülasyonundaki bozukluklar, nörolojik yan etkiler vd.) ve hastalık ile ilişkili gelişen komplikasyonlar (enfeksiyon, tromboembolizm, hiperlipidemi, anazarka ödem veya akciğer ödemi, böbrek fonksiyonlarında geçici bozulma, vd.) kaydedildi.

İlk immunsupresif tedavi sonrası hastalık iyileşme durumu kaydedildi. Hastalık alt gruplarına göre KDIGO tarafından tanımlanmış kriterlere göre değerlendirilerek tam remisyon, kısmi remisyon veya yanıtız olarak tedavi yanıtı sınıflandırıldı [26]. Remisyon gerçekleşti ise tedavi başlangıcından ne kadar süre (ay) sonra geliştiği kaydedildi. İlk immunsupresif tedavi protokolü sonrasında elde edilen

klirik yanıt üzerine etkili faktörler her bir hastalık grubu için incelendi. Bu analize takip verisi olmayan hastalar dahil edilmedi.

Hastaların takip sürecinde 3. ay, 6. ay, 12. ay ve sonrasında yılda bir kez olmak üzere kreatinin, albümin ve proteinüri düzeyleri kaydedildi. Hastaların toplam takip süreleri (biyopsi tarihinden son kontrol gününe kadar olan süre) kaydedildi. Diyaliz tedavilerinden biri başladı ise diyalize başlandığı gün, ölüm gerçekleşti ise ölüm tarihi ile biyopsi tarihi arasındaki süre toplam takip süresi olarak kaydedildi. Takip sürecinde relaps gelişip gelişmediği, gelişti ise ne tedavi uygulandığı ve uygulanan tedaviye klinik yanıt durumu kaydedildi. Son klinik kontrolünde sonlanım durumları tam remisyon, kısmi remisyon, yanıtızlık ve ölüm olarak kaydedildi. Yanıtız hastalardan son dönem böbrek yetersizliği gelişip renal replasman tedavi başlananlar ve kronik böbrek hastası olarak takibine devam edenler ayrı olarak kaydedildi.

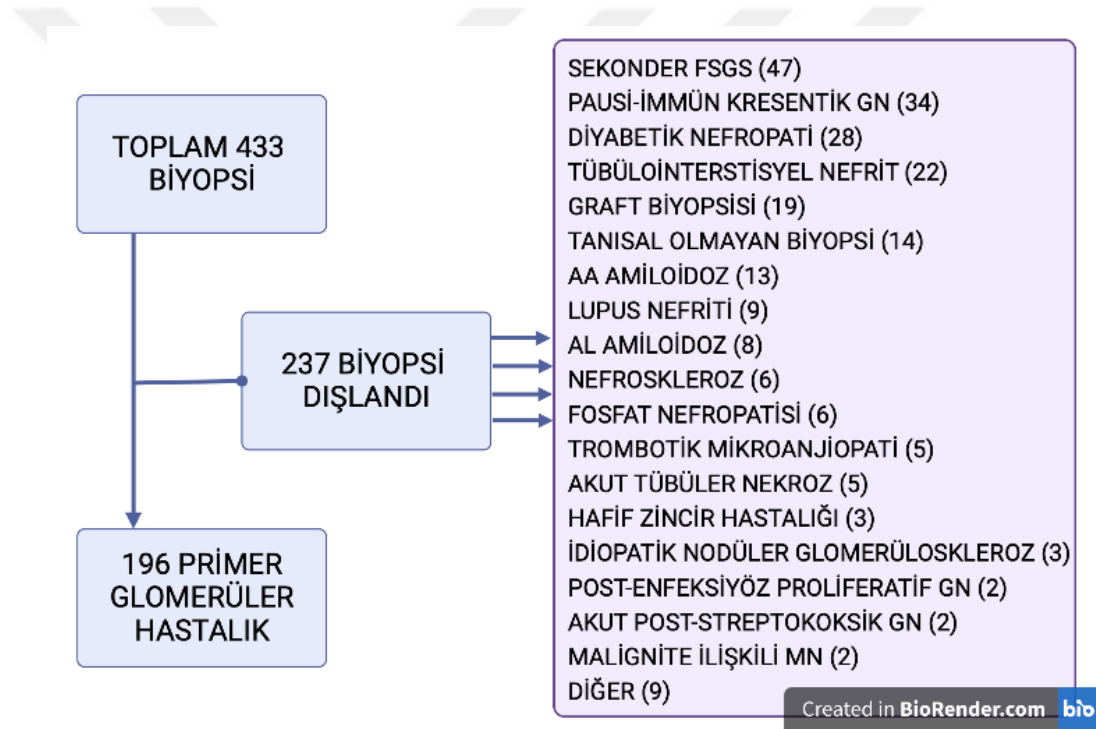
### **3.3. Verilerin Analizi**

İstatistiksel analizler için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) programı, 29.0.1.0 sürümü kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli veriler için; ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler; kesikli veriler ise yüzde oranlarla sunulmuştur. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testiyle değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılıma uymayan değişkenlerde iki grubun bulunduğu karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi; ikiden fazla grubun bulunduğu karşılaştırmalarda da Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Kruskal-Wallis analizinden sonra Bonferroni düzeltmesiyle post-hoc test olarak Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Verilerin karşılaştırılmasında kategorik veriler için Ki-kare, Fisher's Exact testleri kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık için %95 güven aralığında 0,05'in altında bulunan p değeri anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Araştırma Evreninin Özellikleri

Belirtilen tarih aralığında nefroloji kliniği tarafından toplam 433 hastaya böbrek biyopsisi yapıldığı tespit edildi. Bu hastalardan 237'si biyopsinin tanısız olmaması, transplante böbrek biyopsisi olması veya glomerüler hastalığın sekonder olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Bu grupta en sık üç etiyoloji sekonder FSGS, pausi-immun kresentik GN ve DNP idi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: Çalışmaya dahil edilen/dışlanan böbrek biyopsileri akış şeması.

Primer glomerüler hastalık tanısı olan 196 hasta çalışmamıza dahil edilip veri kaydı yapıldı. Bu hastaların 104'ü (%53,1) kadın, 92'si (%46,9) erkek olup tanı anındaki yaş ortalaması 42,57±14,33 yıl idi. Hastaların patolojik tanısı 85 (%43,36) hastada IgAN, 48 (%24,48) hastada FSGS, 38 (%19,38) hastada MN, 14 (%7,14) hastada MDH ve 8 (%4,08) hastada MPGN idi. Bir hastanın patolojisi elektron mikroskopik inceleme sonucu fibriller glomerülopati ve iki hastanın patolojisi de C3 GP olarak sonuçlandı.

#### 4.1.1. Demografik ve klinik veriler:

Toplam hasta grubunun ve tanı alt gruplarının yaş, cinsiyet, tanı anındaki fizik muayene bulguları ve sigara kullanım durumları Tablo 4.1’de sunulmuştur. Cinsiyet, VKİ, sigara kullanım durumu, kan basınçları ve ödem varlığı açısından hasta grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ortalama yaşın MDH grubunda en düşük olduğu, MPGN grubunda en yüksek olduğu görüldü. İstatistiksel analizde MN grubunun yaş ortalamasının MDH ( $p=0,005$ ) ve IgAN ( $p=0,036$ ) gruplarından daha yüksek olduğu tespit edildi.

Toplam hasta grubunda ve hastalık alt gruplarında kaydedilmiş olan komorbid hastalıklar Tablo 4.2’de sunulmuştur. Tüm grup bir arada değerlendirildiğinde en sık üç komorbidite hipertansiyon, tip 2 DM ve tiroid hastalıkları idi. Tanı alt grupları komorbiditeler açısından karşılaştırıldığında DM dışında benzer bulundular. Tip 2 DM tanısının IgAN grubunda FSGS ve MN gruplarına göre daha az sıklıkta olduğu görüldü ( $0,004$ ).

Hastaların biyopsi yapıldığı dönemde kullanmakta oldukları ilaçlar Tablo 4.3’te sunulmuştur. Hastaların %50,5’inin RAS blokeri, %24,5’inin diüretik ve %11,7’inin anti-trombosit ajan kullandığı tespit edildi. Ayrıca toplam hasta grubunda %14,5 hastanın NSAİİ maruziyeti mevcuttu. RAS blokeri kullanımının MN ve IgAN gruplarında MDH ve MPGN gruplarına göre daha fazla olduğu görüldü. SGLT2-i kullanım oranının MN grubunda IgAN ve FSGS gruplarına göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi. SGLT2-i dışındaki oral antidiyabetik ilaç kullanım oranı IgAN grubunda MN ve FSGS gruplarına göre daha düşük idi. Diğer gruplar arası karşılaştırmalarda anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 4.1:** Toplam hasta grubunun ve tanı alt gruplarının yaş, cinsiyet, tanı anındaki fizik muayene bulguları ve sigara kullanım durumları.

	<b>Toplam</b> (n=196)	<b>IgAN</b> (n=85)	<b>MN</b> (n=38)	<b>FSGS</b> (n=48)	<b>MDH</b> (n=14)	<b>MPGN</b> (n=8)	<b>P</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	41 (16-79)	40,5±11,3	48,7±14,3	42,8±14,8	26,5 (16-65)	51,5±23,0	<b>0,003<sup>1</sup></b>
<b>Cinsiyet</b>							0,521
Kadın [n (%)]	104 (%53,1)	42 (%49,4)	18 (%47,4)	27 (%56,3)	10 (%71,4)	5 (%62,5)	
Erkek [n (%)]	92 (%46,9)	43(%50,6)	20 (%52,6)	21 (%43,8)	4 (%28,6)	3 (%37,5)	
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,5±5,0	27,6±4,8	28,3±5,8	28,6 (17,2–34,3)	24,3 (17,8-42,7)	25,1±4,1	0,458
<b>Sistolik KB (mmHg)</b>	130 (100-220)	130 (100-220)	133,42±19,1 1	130 (100-90)	120 (100-70)	146,2±23,3	0,100
<b>Diastolik KB (mmHg)</b>	82,5±11,9	83,5±12,1	81,2±9,3	83,1±12,5	76,8±15,6	83,1±8,8	0,125
<b>Ödem varlığı [n (%)]</b>	79 (%40,3)	25 (%29,4)	19 (%50)	22 (%45,8)	7 (%50)	5 (%62,5)	0,068
<b>Sigara kullanımı [n (%)]</b>							0,708
Hiç kullanmayan	85 (%43,4)	40 (%47,1)	13 (%34,2)	18 (%37,5)	9 (%64,3)	4 (%50)	
Eski kullanıcı	34 (%17,3)	16 (%18,8)	8 (%21,1)	7 (%14,6)	2 (%14,3)	1 (%12,5)	
Aktif kullanıcı	45 (%23)	18 (%21,2)	12 (%31,6)	13 (%27,1)	1 (%7,1)	1 (%12,5)	
Sorgulanmayan	32 (%16,3)	11 (%12,9)	5 (%13,2)	10 (%20,8)	2 (%14,3)	2 (%25)	

Dağılımı normal olan parametreler için ortalama±standart sapma, dağılımı normal olmayan parametreler için ortanca, minimum ve maksimum değerler verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalar için sürekli değişkenler için Kruskal-Wallis testi, kategorik değişkenler için Fisher'sExact test kullanılmıştır.

<sup>1</sup>: MN-MDH: 0,005; MN-IgAN:0,036

**Tablo 4.2:** Toplam hasta grubunda ve tanı alt gruplarında komorbid hastalıkların dağılımı.

<b>Komorbidite</b>	<b>Toplam (n=196)</b>	<b>IgAN (n=85)</b>	<b>MN (n=38)</b>	<b>FSGS (n=48)</b>	<b>MDH (n=14)</b>	<b>MPGN (n=8)</b>	<b>P</b>
<b>HT [n (%)]</b>	75 (%38,3)	33 (%38,8)	20 (%52,6)	16 (%33,3)	2 (%14,3)	3 (%37,5)	0,123
<b>Diabetes mellitus</b>							<b>0,004<sup>1</sup></b>
Tip 1 [n (%)]	1 (%0,5)	0 (%0)	1 (%2,6)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
Tip 2 [n (%)]	20 (%10,2)	3 (%3,5)	9 (%23,7)	7 (%14,6)	1 (%7,1)	0 (%0)	
<b>Kardiyovasküler hastalıklar [n (%)]</b>	14 (%7,1)	7 (%8,2)	2 (%5,3)	4 (%8,3)	0 (%0)	1 (%12,5)	0,745
<b>Pulmoner hastalıklar [n (%)]</b>	13 (%6,6)	3 (%3,5)	4 (%10,5)	5 (%10,4)	0 (%0)	1 (%12,5)	0,236
<b>Gastrointestinal sistem hastalıkları [n (%)]</b>	6 (%3,1)	1 (%1,2)	1 (%2,6)	3 (%6,3)	1 (%7,1)	0 (%0)	0,300
<b>Karaciğer hastalıkları [n (%)]</b>	9 (%4,6)	5 (%5,9)	2 (%5,3)	1 (%2,1)	0 (%0)	1 (%12,5)	0,548
<b>Romatolojik hastalıklar [n (%)]</b>	13 (%6,6)	5 (%5,9)	1 (%2,6)	6 (%12,5)	0 (%0)	0 (%0)	0,373
<b>Tiroid hastalıkları [n (%)]</b>	17 (%8,7)	5 (%5,9)	7 (%18,4)	4 (%8,3)	1 (%7,1)	0 (%0)	0,237
<b>Maligniteler [n (%)]</b>	8 (%4,1)	3 (%3,5)	2 (%5,3)	1 (%2,1)	1 (%7,1)	1 (%12,5)	0,413
<b>Nöropsikiyatrik hastalıklar [n (%)]</b>	7 (%3,6)	3 (%3,5)	1 (%2,6)	3 (%6,3)	0 (%0)	0 (%0)	0,868
<b>Ürolojik hastalıklar [n (%)]</b>	9 (%4,6)	5 (%5,9)	3 (%7,9)	1 (%2,1)	0 (%0)	0 (%0)	0,692

<sup>1</sup>IgAN-MN; IgAN-FSGS

**Tablo 4.3:** Toplam hasta grubu ve tanı alt gruplarında hastaların kullandıkları ilaçların dağılımı.

	<b>Toplam (n=196)</b>	<b>IgAN (n=85)</b>	<b>MN (n=38)</b>	<b>FSGS (n=48)</b>	<b>MDH (n=14)</b>	<b>MPGN (n=8)</b>	<b>P</b>
<b>RAS Blokerleri [n (%)]</b>	99 (%50,5)	48 (%56,5)	23 (%60,5)	23 (%47,9)	3 (%21,4)	0 (%0)	<b>0,002<sup>2</sup></b>
<b>NSAİİ [n (%)]</b>	28 (%14,3)	11 (%12,9)	4(%10,5)	10 (%20,8)	3 (%21,4)	0 (%0)	0,446
<b>Diüretikler [n (%)]</b>	48 (%24,5)	21 (%24,7)	13 (%34,2)	11 (%22,9)	3 (%21,4)	0 (%0)	0,356
<b>Nondihidropiridin KKB [n (%)]</b>	19 (%9,7)	10 (%11,8)	4 (%10,5)	5 (%10,4)	0 (%0)	0 (%0)	0,798
<b>Dihidropiridin KKB [n (%)]</b>	12 (%6,1)	6 (%7,1)	3 (%7,9)	3 (%6,3)	0 (%0)	0 (%0)	0,964
<b>Beta-blokerler [n (%)]</b>	18 (%9,2)	8 (%9,4)	3 (%7,9)	6 (%12,5)	0 (%0)	1 (%12,5)	0,679
<b>Alfa-blokerler [n (%)]</b>	5 (%2,6)	2 (%2,4)	1 (%2,6)	2 (%4,2)	0 (%0)	0 (%0)	0,915
<b>Anti-trombosit ajanlar [n (%)]</b>	23 (%11,7)	10 (%11,8)	7 (%18,4)	6 (%12,5)	0 (%0)	0 (%0)	0,447
<b>Antikoagülanlar [n (%)]</b>	5 (%2,6)	2 (%2,4)	2 (%5,3)	1 (%2,1)	0 (%0)	0 (%0)	0,843
<b>Statin [n (%)]</b>	9 (%4,6)	1 (%1,2)	4 (%10,5)	4 (%8,3)	0 (%0)	0 (%0)	0,093
<b>SGLT-2i [n (%)]</b>	4 (%2)	0 (%0)	4 (%10,5)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	<b>0,010<sup>3</sup></b>
<b>Diğer OAD [n (%)]</b>	15 (%7,7)	2 (%2,4)	8 (%21,1)	5 (%10,4)	0 (%0)	0 (%0)	<b>0,008<sup>4</sup></b>
<b>İnsülin [n (%)]</b>	1 (%0,5)	0 (%0)	1 (%2,6)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0,311
<b>PPI [n (%)]</b>	13 (%6,6)	7 (%8,2)	2 (%5,3)	4 (%8,3)	0 (%0)	0 (%0)	0,913
<b>Allopurinol [n (%)]</b>	1 (%0,5)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%2,1)	0 (%0)	0 (%0)	0,560
<b>Kolşisin [n (%)]</b>	9 (%4,6)	4 (%4,7)	2 (%5,3)	3 (%6,3)	0 (%0)	0 (%0)	0,969
<b>İmmüsupresif ajanlar<sup>1</sup> [n (%)]</b>	12 (%6,1)	4 (%4,7)	0 (%0)	6 (%12,5)	0 (%0)	1 (%12,5)	0,075

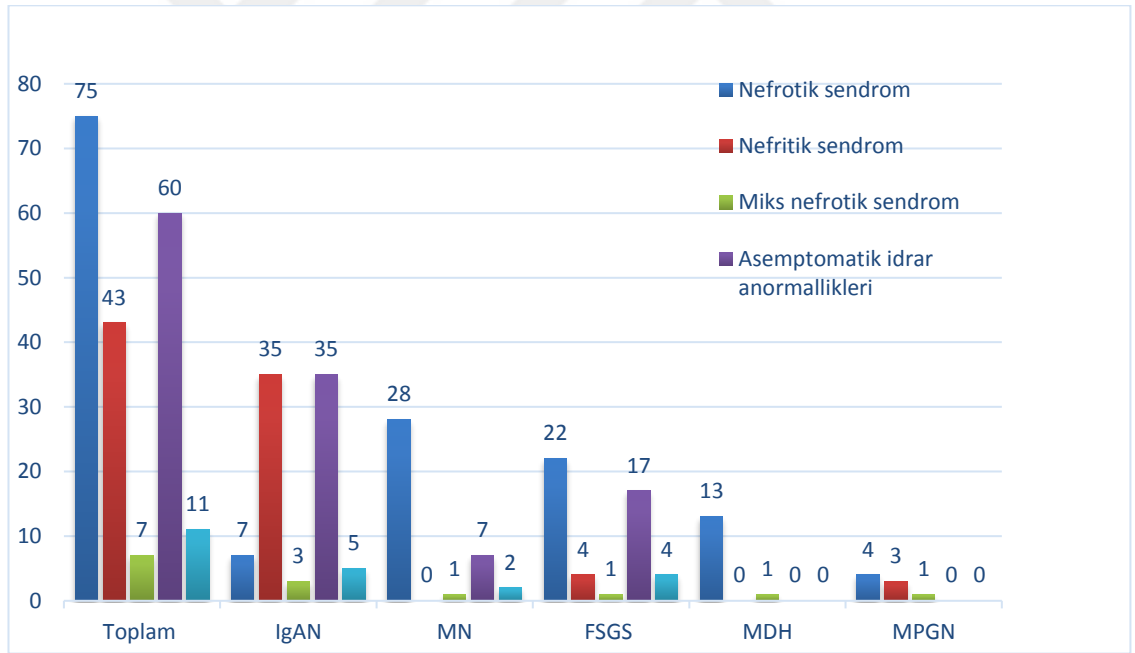
<sup>1</sup>: Böbrek dışı hastalıklar için kullanılan ajanlar (steroid, siklosporin, metotreksat, adalimumab, azatioprin, hidroksiklorakin)

<sup>2</sup>: IGA-MDH; IGA-MPGN; MN-MDH; MN-MPGN; <sup>3</sup>: IgAN-MN; MN-FSGS; <sup>4</sup>IgAN-MN; IgAN-FSGS

#### 4.1.2. Biyopsi endikasyonları ve biyopsi uygulanan yerler

Toplam hasta grubunda en sık biyopsi endikasyonu nefrotik sendrom (n=75, %38,3) olup bunu sırası ile asemptomatik idrar anormallikleri (n=60, %30,6), nefritik sendrom (n=43, %21,9), diğer (n=11, %5,6) ve mikst nefrotik sendrom (n=7, %3,6) takip etmekte idi. ‘Diğer’ grubunda yer alan hastaların 10’una (%5,1) ‘nefrotik

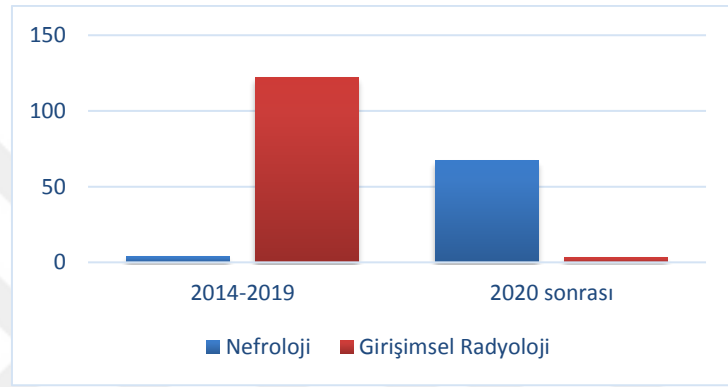
düzye proteinüri (nefrotik sendrom kriterleri karşılanmaksızın) nedeniyle, 1'ine ise 'açıklanamayan kreatinin yüksekliği' nedeniyle biyopsi yapılmıştı. Toplam hasta grubu ve alt gruplardaki biyopsi endikasyonları Şekil 4.2'de sunulmuştur. IgAN grubunda en sık endikasyonlar nefritik sendrom (%41,2) ve asemptomatik idrar anormallikleri (%41,2) iken, MN hastalarının %73,7'sinde biyopsi endikasyonu nefrotik sendrom idi. FSGS grubunda en sık endikasyon nefrotik sendrom (%45,8) iken bunu sırası ile asemptomatik idrar anormallikleri (%35,4) ve nefritik sendrom (%8,3) ile nefrotik düzeyde proteinüri (%8,3) izliyordu. MDH hastalarında %92,9 oranında nefrotik sendrom biyopsi nedeni idi. MPGN grubunda biyopsi endikasyonu en sık olarak nefrotik sendrom (%50,0) olup %37,5 hastada nefritik sendrom idi.



*IgAN: IgA nefropatisi, MN: membranöz nefropati, FSGS: fokal segmental glomerüloskleroz, MDH: minimal değişiklik hastalığı, MPGN: membranoproliferatif glomerülo nefrit*

**Şekil 4.2:** Toplam hasta grubu ve alt gruplarındaki biyopsi endikasyonlarının dağılımı.

Toplam 196 hastanın 71'i uzman nefrologlar tarafından ve 125'i girişimsel radyoloji uzmanları tarafından uygulandı. 2020 yılından önce yapılan 196 biyopsinin 126 biyopsinin 4'ü (%3,1) nefroloji kliniğinde; 122'si (%96,8) girişimsel radyolojide uygulandı. 2020 yılından itibaren yapılmış olan 70 biyopsi işleminin 67'si (%95,7) nefroloji kliniğinde; 3'ü (%4,2) girişimsel radyolojide uygulandı (Şekil 4.3).



**Şekil 4.3:** Biyopsilerin yapıldığı klinikler.

#### 4.1.3. Laboratuvar verileri

Tüm grubun ve tanı alt gruplarının laboratuvar verileri Tablo 4.4'te sunulmuştur. MDH grubunun GFH'si korunmuş, MPGN grubunun ise en düşük olduğu görüldü. Ürik asit düzeyler IgAN grubunda MN grubuna göre daha yüksek olup diğer gruplar arasında fark saptanmadı. Total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri MDH grubunda diğer gruplara göre belirgin yüksek saptandı. MN grubundaki değerlerin de IgAN grubundan yüksek olduğu görüldü. Total protein ve albümin düzeyleri IgAN grubunda diğer gruplara göre anlamlı yüksek saptandı. MDH grubundaki bu parametreler FSGS grubuna göre daha düşük idi. Hemoglobin ve hematokrit düzeyleri en düşük MPGN grubunda idi. MDH ve MPGN grubunda saptanan ESH IgAN grubuna göre daha düşüktü. Ortanca proteinüri düzeyleri IgAN grubunda diğer tüm gruplara kıyasla anlamlı düşük saptandı. Piyüri en sık olarak MPGN grubunda, hematüri ise IgAN grubunda tespit edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık taşıyanlar tablo altı açıklamada sunulmuştur.

**Tablo 4.4:** Toplam hasta grubu ve hastalık alt gruplarında laboratuvar bulguları.

	<b>Toplam grup (n=196)</b>	<b>IgAN (n=85)</b>	<b>MN (n=38)</b>	<b>FSGS (n=48)</b>	<b>MDH (n=14)</b>	<b>MPGN (n=8)</b>	<b>P</b>
<b>Glukoz (mg/dL)</b>	94 (71-169)	95 (71-152)	96 (84-166)	94 (73-169)	90 (79-168)	89 (78-121)	0,313
<b>Üre (mg/dL)</b>	39 (13-276)	42 (13-276)	33 (17-141)	36 (16-181)	30 (15-73)	77 (25-105)	<0,001 <sup>1</sup>
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0,9 (0,4-9,7)	1,2 (0,5-9,2)	0,7 (0,4-5,4)	0,8 (0,5-9,7)	0,6 (0,4-1,4)	2,05 (0,8-3,9)	<0,001 <sup>2</sup>
<b>tGFH (ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>)</b>	91 (6-163)	66 (6-127)	109,5 (8-163)	96,5 (6-135)	128,5 (45-149)	33 (13-108)	<0,001 <sup>3</sup>
<b>Ürik asit (mg/dL)</b>	6,6±1,8	7.1±1,8	6,1±1,3	6,5±1,8	5,8±1,5	7±1,8	<b>0,013<sup>4</sup></b>
<b>Total Kolesterol (mg/dL)</b>	235 (112-681)	217 (112-417)	278 (156-681)	231 (135-549)	438 (347-616)	217 (122-381)	<0,001 <sup>5</sup>
<b>Trigliserit (mg/dL)</b>	184 (42-999)	165 (50-702)	227 (73-717)	187 (42-778)	248 (118-999)	119 (58-188)	<b>0,017<sup>6</sup></b>
<b>HDL (mg/dL)</b>	54,0±21,3	48±18	58±18	53±16	90±30	48±16	<0,001 <sup>7</sup>
<b>LDL (mg/dL)</b>	142,5 (44-517)	129 (56-274)	167 (44-517)	131 (47-395)	319 (144-488)	133 (70-235)	<0,001 <sup>8</sup>
<b>Total protein (g/dL)</b>	6,1 (3,3-8,7)	6,9 (4-8,3)	5,3 (3,3-7,4)	6,1 (3,3-8,7)	4,6 (3,4-5,5)	5,2 (3,9-7,3)	<0,001 <sup>9</sup>
<b>Albümin (g/dL)</b>	3,39±0,9	3.8±0,6	2,8±0,8	3,2±0,9	2,1±0,5	2,7±0,6	<b>0,001<sup>10</sup></b>
<b>ALT (U/L)</b>	17 (6-80)	15 (6-46)	18 (6-47)	19 (7-69)	19 (8-79)	10 (8-43)	<b>0,045<sup>11</sup></b>
<b>Kalsiyum (mg/dL)</b>	9,1 (7,4-8,5)	9,1 (7,6-88,5)	9,1 (7,4-10,5)	9,1 (7,7-11,3)	9,2 (7,6-9,8)	9,1 (8,2-9,8)	0,918
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	12,9±2,2	12.7±2,1	13,2±2,1	12,9±2	14,4±2,3	10,7±1,7	<b>0,002<sup>12</sup></b>
<b>Hematokrit (%)</b>	38,5±6,3	38±6,0	39±6,0	38±6,0	42±7,0	33±7,0	<b>0,016<sup>13</sup></b>
<b>ESH (mm/sa)</b>	30,5 (1-108)	25 (1-82)	44 (4-108)	23 (2-101)	56 (5-85)	71 (25-95)	<0,001 <sup>14</sup>
<b>Proteinüri (mg/gün)</b>	3694 (80-50150)	2020 (80-11193)	7850 (1762-32488)	4044 (456-50150)	8899 (1119-20000)	6110 (3000-11570)	<0,001 <sup>15</sup>
<b>HbsAg pozitifliği [n (%)]</b>	5 (%2,6)	4 (%4,7)	1 (%2,7)	0 (%0)	0(%0)	0 (%0)	0,643
<b>C3 düşüklüğü [n (%)]</b>	7 (%3,9)	2 (%2,3)	0 (%0)	1 (%2,3)	0(%0)	2 (%25)	0,052
<b>C4 düşüklüğü [n (%)]</b>	2 (%1,2)	1 (%1,3)	0 (%0)	1 (%2,6)	0(%0)	0 (%0)	1,000
<b>Piyüri [n (%)]</b>	29 (%15,5)	11 (%13,1)	3 (%8,6)	9 (%20)	1 (%7,7)	5 (%62,5)	<b>0,011<sup>17</sup></b>
<b>Hematüri [n (%)]</b>	109(%58,3)	65 (%77,4)	11 (%31,4)	22 (%48,9)	2 (%15,4)	0 (%0)	<0,001 <sup>18</sup>

Sürekli değişkenler Kruskal-Wallis, kategorik değişkenler Fisher's Exact Test kullanılarak karşılaştırıldı.

<sup>1</sup>MN-IgAN  $p=0,036$ ; MN-MPGN  $p=0,036$ ; <sup>2</sup>MDH-FSGS  $p=0,029$ ; MDH-IgAN  $p<0,001$ ; MDH-MPGN  $p<0,001$ ; MN-IgAN  $p<0,001$ ; MN-MPGN  $p=0,008$ ; FSGS-IgAN  $p=0,017$ ; <sup>3</sup>MPGN-MN  $p=0,028$ ; MPGN-MDH  $p<0,001$ ; IgAN-FSGS  $p=0,033$ ; IgAN-MN  $p=0,001$ ; IgAN-MDH  $p<0,001$ ; FSGS-MDH  $p=0,029$ ; <sup>4</sup>MN-IgAN  $p=0,042$ ; <sup>5</sup>IgAN-MN  $p=0,003$ ; IgAN-MDH  $p<0,001$ ; MPGN-MDH  $p=0,004$ ; FSGS-MDH  $p<0,001$ ; MN-MDH  $p=0,012$ ; <sup>6</sup>MPGN-MN  $p=0,011$ ; MPGN-MDH  $p=0,16$ ; IgAN-MN  $p=0,013$ ; <sup>7</sup>IgAN-MDH  $p<0,001$ ; FSGS-MDH  $p=0,004$ ; <sup>8</sup>IgAN-MN  $p=0,015$ ; IgAN-MDH  $p<0,001$ ; MPGN-MDH  $p=0,012$ ; FSGS-MDH  $p<0,001$ ; MN-MDH  $p=0,02$ ; <sup>9</sup>MDH-FSGS  $p=0,014$ ; MDH-IgAN  $p<0,001$ ; MN-IgAN  $p<0,001$ ; MPGN-IgAN  $p=0,046$ ; FSGS-IgAN  $p<0,001$ ; <sup>10</sup>MDH-FSGS  $p=0,001$ ; MDH-IgAN  $p<0,001$ ; MPGN-IgAN  $p=0,002$ ; MN-IgAN  $p<0,001$ ; FSGS-IgAN  $p=0,002$ ; <sup>11</sup>MPGN-MDH  $p=0,043$ ; <sup>12</sup>MPGN-MN  $p=0,029$ ; MPGN-MDH  $p<0,001$ ; <sup>13</sup>MPGN-MDH  $p=0,008$ ; <sup>14</sup>IgAN-MDH  $p=0,04$ ; IgAN-MPGN  $p=0,027$ ; <sup>15</sup>IgAN-FSGS  $p<0,001$ ; IgAN-MN  $p<0,001$ ; IgAN-MPGN  $p=0,005$ ; IgAN-MDH  $p<0,001$ ; <sup>17</sup>MPGN-MDH; MPGN-MN; MPGN-FSGS; MPGN-IgAN; <sup>18</sup>MPGN-MDH; MPGN-FSGS; MPGN-MN; FSGS-MDH; IgAN-MN; IgAN-FSGS

#### 4.1.4. Patoloji verileri

Tüm hasta grubunun ve tanı alt gruplarının ışık mikroskopik inceleme bulguları verileri Tablo 4.5'te sunulmuştur. Global sklerotik glomerül sayısı IgAN hasta grubunda MN ve MDH hasta grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Segmental sklerotik glomerül sayısı karşılaştırıldığında FSGS hasta grubundaki segmental sklerotik glomerül sayısı diğer gruplara göre daha fazla saptandı. Mezengial proliferasyonun saptandığı biyopsilerin sayısı IgAN ve MPGN hasta gruplarında diğer hasta gruplarına göre anlamlı olarak fazla saptandı. Bazal membranda kalınlaşma varlığı karşılaştırıldığında MN ve MPGN hasta gruplarında diğer gruplarına göre anlamlı yükseklik saptandı. Subendotelial birikim sadece 1 MPGN hastasında saptandı. Subepitelial birikim varlığı ise MN hasta grubunda diğer gruplara göre belirgin fazla saptandı. Endokapiller proliferasyon varlığı IgAN ve MPGN hasta gruplarında diğer hasta gruplarına kıyasla daha yüksek oranda saptandı. Kresentik glomerül sayısı MN ve FSGS tanıli hastalarda en az oranda saptandı. İnterstisyel inflamasyon IgAN hasta grubunda MDH hasta grubuna göre daha sıklıkla saptandı. Tübüler atrofi saptanma oranı IgAN hasta grubunda diğerlerine kıyasla daha yüksek idi. Tüm hasta grubu ve tanı alt gruplarının İF mikroskopi bulguları ile alt grupların karşılaştırmaları Tablo 4.6'da sunulmuştur.

**Tablo 4.5:** Toplam hasta grupları ve tanı alt gruplarında ışık mikroskopi bulguları.

	<b>Toplam (n=196)</b>	<b>IgAN (n=85)</b>	<b>MN (n=38)</b>	<b>FSGS (n=48)</b>	<b>MDH (n=14)</b>	<b>MPGN (n=8)</b>	<b>P</b>
<b>Toplam glomerül sayısı</b>	22,5 (3-62)	22 (4-51)	24,5 (10-62)	21 (3-49)	26,5 (3-48)	30 (13-38)	0,355
<b>Global sklerotik glomerül sayısı</b>	3 (0-45)	4 (0-45)	2 (0-16)	2,5 (0-16)	0,5 (0-10)	2 (0-28)	<b>&lt;0,001<sup>1</sup></b>
<b>Segmental sklerotik glomerül sayısı</b>	1 (0-25)	2 (0-12)	0 (0-14)	2 (0-25)	0 (0-0)	0 (0-1)	<b>&lt;0,001<sup>2</sup></b>
<b>Mezengial proliferasyon [n (%)]</b>	107 (%54,6)	74 (%87,1)	12 (%31,6)	8 (%16,7)	3 (%21,4)	7 (%87,5)	<b>&lt;0,001<sup>3</sup></b>
<b>Bazal membranda kalınlaşma [n (%)]</b>	70 (%35,7)	10(%11,8)	37 (%97,4)	11 (%22,9)	2 (%14,3)	0 (%0)	<b>&lt;0,001<sup>4</sup></b>
<b>Subendotelial birikim [n (%)]</b>	1 (%0,5)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%12,5)	<b>0,041<sup>5</sup></b>
<b>Subepitelial birikim [n (%)]</b>	22 (%11,2)	1 (%1,2)	18 (%47,4)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%37,5)	<b>&lt;0,001<sup>6</sup></b>
<b>Endokapiller proliferasyon [n (%)]</b>	38 (%19,4)	28 (%32,9)	3 (%7,9)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%62,5)	<b>&lt;0,001<sup>7</sup></b>
<b>Glomerüllerde eksudatif değişiklik [n (%)]</b>	12 (%6,1)	5 (%5,9)	1 (%2,6)	2 (%4,2)	0 (%0)	2 (%25)	0,1911
<b>Kresentik glomerül sayısı</b>	0 (0-18)	0 (0-18)	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-1)	1,5(0-13)	<b>&lt;0,001<sup>8</sup></b>
Sellüler [n (%)]	0 (0-14)	0 (0-14)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-12)	<b>&lt;0,001<sup>9</sup></b>
Fibrosellüler [n (%)]	0 (0-13)	0 (0-13)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-2)	<b>&lt;0,001<sup>10</sup></b>
Fibröz [n (%)]	0 (0-3)	0 (0-3)	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-1)	0,261
<b>İnterstisyel inflamasyon</b>							<b>&lt;0,001<sup>11</sup></b>
Yok [n (%)]	35 (%17,9)	7 (%8,2)	9 (%23,7)	10 (%20,8)	8 (%57,1)	1 (%12,5)	
<%25 [n (%)]	160 (%81,6)	78 (%91,8)	29 (%76,3)	37 (%77,1)	6 (%42,9)	7 (%87,5)	
%25-50 [n (%)]	1 (%0,5)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%2,1)	0 (%0)	0 (%0)	
>%50 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
<b>İnterstisyel fibrozis [n (%)]</b>							<b>0,012</b>
Yok [n (%)]	166 (%84,7)	63 (%74,1)	36 (%94,7)	44 (%91,7)	12 (%85,7)	8 (%100)	
<%25 [n (%)]	29 (%14,8)	22 (%25,9)	2 (%5,3)	3 (%6,3)	2 (%14,3)	0 (%0)	
%25-50 [n (%)]	1 (%0,5)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%2,1)	0 (%0)	0 (%0)	
>%50 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
<b>Damar değişiklikleri [n (%)]</b>	112 (%57,1)	51 (%60)	20 (%52,6)	30 (%62,5)	5 (%35,7)	4 (%50)	0,415
<b>Tübüler atrofi</b>							<b>&lt;0,001<sup>12</sup></b>
Yok [n (%)]	78 (%39,8)	18 (%21,2)	19 (%50)	28 (%58,3)	10 (%71,4)	3 (%37,5)	
<%25 [n (%)]	109 (%55,6)	62 (%72,9)	19 (%50)	16 (%33,3)	4 (%28,6)	5 (%62,5)	
%25-50 [n (%)]	9 (%4,6)	5 (%5,9)	0 (%0)	4 (%8,3)	0 (%0)	0 (%0)	
>%50 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	

Sürekli değişkenler Kruskal-Wallis, kategorik değişkenler Fisher's Exact Test kullanılarak karşılaştırıldı. <sup>1</sup> MDH-IgAN 0,004, MN-IgAN; 0,004; <sup>2</sup> MDH-FSGS p<0,001; MDH-IgAN p<0,001; MPGN-FSGS 0,026; MPGN-IgAN 0,012; MN-FSGS 0,001; MN-IgAN p<0,001; <sup>3</sup> IgAN-MN; IgAN-

FSGS; IgAN-MDH; MPGN-MN; MPGN-FSGS; MPGN-MDH; <sup>4</sup> IgAN-MN; IgAN-MPGN; MN-FSGS, MN-MDH; MPGN-MDH, MPGN-FSGS; <sup>5</sup> MPGN-IgAN; MPGN-MN; MPGN-FSGS; <sup>6</sup> IgAN-MN; IgAN-MPGN; MN-FSGS; MN-MDH; FSGS-MPGN; MDH-MPGN; <sup>7</sup> IgAN-MN; IgAN-FSGS; IgAN-MDH; MN-FSGS; MN-MPGN; FSGS-MPGN; MDH-MPGN; <sup>8</sup> MN-IgAN  $p<0,001$ ; MN-MPGN 0,004; FSGS-IgAN  $p<0,001$ ; FSGS-MPGN 0,005; <sup>9</sup> MN-IgAN 0,001; FSGS-IgAN  $p<0,001$ ; MN-MPGN 0,024; FSGS-MPGN 0,019; <sup>10</sup> MN-IgAN 0,003; FSGS-IgAN 0,001; FSGS-MPGN 0,029; MN-MPGN 0,034; <sup>11</sup> IgAN-MDH; <sup>12</sup> IgAN-MN; IgAN-FSGS; IgAN-MDH

**Tablo 4.6:** Hasta gruplarında immün floresan mikroskopi bulguları.

	Toplam (n=196)	IgAN (n=85)	MN (n=38)	FSGS (n=48)	MDH (n=14)	MPGN (n=8)	P
<b>IgG</b>							<0,001 <sup>1</sup>
(-) [n (%)]	138 (%71,1)	79 (%92,9)	0(%0)	45 (%93,8)	13 (%100)	0 (%0)	
+1 [n (%)]	7 (%3,6)	4 (%4,7)	0(%0)	2 (%4,2)	0 (%0)	0 (%0)	
+2 [n (%)]	17 (%8,8)	0 (%0)	13(%35,1)	1 (%2,1)	0 (%0)	3 (%37,5)	
+3 [n (%)]	32 (%16,5)	2 (%2,4)	24(%64,9)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%62,5)	
<b>IgM</b>							0,194
(-) [n (%)]	146 (%75,3)	60 (%70,6)	31(%83,8)	39 (%81,3)	10 (%76,9)	4 (%50)	
+1 [n (%)]	36 (%18,6)	20 (%23,5)	3(%8,1)	8 (%16,7)	2 (%15,4)	2 (%25)	
+2 [n (%)]	12 (%6,2)	5 (%5,9)	3(%8,1)	1 (%2,1)	1 (%7,7)	2 (%25)	
+3 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	0(%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
<b>IgA</b>							<0,001 <sup>2</sup>
(-) [n (%)]	101 (%52,1)	2 (%2,4)	32(%86,5)	46 (%95,8)	13 (%100)	6 (%75)	
+1 [n (%)]	13 (%6,7)	4 (%4,7)	5(%13,5)	2 (%4,2)	0 (%0)	1 (%12,5)	
+2 [n (%)]	43 (%22,2)	42 (%49,4)	0(%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%12,5)	
+3 [n (%)]	37 (%19,1)	37 (%43,5)	0(%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
<b>C3</b>							<0,001 <sup>3</sup>
(-) [n (%)]	71 (%36,6)	14 (%16,5)	7(%18,9)	39 (%81,3)	11 (%84,6)	0 (%0)	
+1 [n (%)]	48 (%24,7)	20 (%23,5)	18(%48,6)	7 (%14,6)	2 (%15,4)	1 (%12,5)	
+2 [n (%)]	59 (%30,4)	41 (%48,2)	9(%24,3)	2 (%4,2)	0 (%0)	4 (%50)	
+3 [n (%)]	16 (%8,2)	10 (%11,8)	3(%8,1)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%37,5)	
<b>C1q</b>							<0,001 <sup>4</sup>
(-) [n (%)]	178 (%91,8)	80 (%94,1)	33(%89,2)	46 (%95,8)	13 (%100)	3 (%37,5)	
+1 [n (%)]	11 (%5,7)	4 (%4,7)	3(%8,1)	2 (%4,2)	0 (%0)	2 (%25)	
+2 [n (%)]	5 (%2,6)	1 (%1,2)	1(%2,7)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%37,5)	
+3 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	0(%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
<b>Kappa</b>							<0,001 <sup>5</sup>
(-) [n (%)]	84 (%43,5)	24 (%28,2)	4(%10,8)	42 (%89,4)	12 (%92,3)	1 (%12,5)	
+1 [n (%)]	52 (%26,9)	38 (%44,7)	8(%21,6)	4 (%8,5)	1 (%7,7)	0 (%0)	
+2 [n (%)]	39 (%20,2)	21 (%24,7)	12(%32,4)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%62,5)	
+3 [n (%)]	18 (%9,3)	2 (%2,4)	13(%35,1)	1 (%2,1)	0 (%0)	2 (%25)	
<b>Lambda</b>							<0,001 <sup>6</sup>
(-) [n (%)]	69 (%35,8)	10 (%11,8)	3(%8,1)	42 (%89,4)	12 (%92,3)	1 (%12,5)	
+1 [n (%)]	41 (%21,2)	25 (%29,4)	9(%24,3)	4 (%8,5)	0 (%0)	2 (%25)	
+2 [n (%)]	59 (%30,6)	40 (%47,1)	14(%37,8)	0 (%0)	1 (%7,7)	3 (%37,5)	
+3 [n (%)]	24 (%12,4)	10 (%11,8)	11(%29,7)	1 (%2,1)	0 (%0)	2 (%25)	
<b>Fibrinojen</b>							0,211
(-) [n (%)]	174 (%90,2)	75 (%88,2)	33(89,2)	45 (%95,7)	13 (%100)	6 (%75)	
+1 [n (%)]	15 (%7,8)	8 (%9,4)	4(%10,8)	2 (%4,3)	0 (%0)	0 (%0)	
+2 [n (%)]	3 (%1,6)	1 (%1,2)	0(%0)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%25)	
+3 [n (%)]	1 (%0,5)	1 (%1,2)	0(%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	

Fisher's Exact Test Kullanıldı.

<sup>1</sup> IgAN-MN; IgAN-MPGN; MN-FSGS; MN-MDH; FSGS-MPGN; MDH-MPGN; <sup>2</sup> IgAN-MN; IgAN-FSGS; IgAN-MDH; IgAN-MPGN; <sup>3</sup> IgAN-FSGS; IgAN-MDH; MN-FSGS; MN-MDH; FSGS-MPGN; MDH-MPGN; <sup>4</sup> MPGN-IgAN; MPGN-MN; MPGN-FSGS; MPGN-MDH; <sup>5</sup> FSGS-IgAN; FSGS-MN; FSGS-MPGN; MDH-IgAN; MDH-MN; MDH-MPGN; <sup>6</sup> FSGS-IgAN; FSGS-MN; FSGS-MPGN; MDH-IgAN; MDH-MN; MDH-MPGN)

## 4.2. IgAN Grubu

IgAN tanılı toplam 85 hasta saptanmış olup hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri Tablo 4.1, Tablo 4.2 Tablo 4.3 ve Tablo 4.4'te sunulmuştur.

İmmünespresif verilmeyen 44 hastanın 9'u 1 aydan kısa takip süresi olması nedeniyle takipsiz kabul edilmiştir. Kalan 35 hastanın 22'si (%62,9) kadın, 13'ü (%37,1) erkekti ve ortalama yaş  $39 \pm 11$  saptandı. Ortalama tGFH değeri  $74 \pm 40,4$  mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>, kreatinin düzeyi 1,1 (0,5-9,2) mg/dL, serum albümin düzeyi  $3,9 \pm 0,4$  g/dL, ortanca proteinüri düzeyi 1790 (80-7300) mg/gün saptandı.

IgAN tanılı toplam 41 hastaya kliniğimizde İS tedavi verilmiştir. İmmünespresif tedavi verilen hastaların 17'si (%41,5) kadın, 24'i (58,5) erkekti ve yaş ortalaması  $41,4 \pm 11,7$  yıl saptandı. Ortalama tGFH değeri  $66,6 \pm 32,4$  mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>, ortanca kreatinin düzeyi 1,2 (0,5-6) mg/dL, serum albümin düzeyi ortalaması  $3,7 \pm 0,6$  mg/dL, ortalama proteinüri düzeyi  $3369 \pm 2170$  mg/gün saptandı.

**Tablo 4.7:** İmmünespresif tedavi verilen ve konservatif tedavi ile izlenen hastaların başlangıç klinik özellikleri.

	IS tedavi (n=41)	Konservatif tedavi (n=35)
<b>Kadın cinsiyet</b>	17 (%41,5)	22 (%62,9)
<b>Yaş (yıl)</b>	$41,4 \pm 11,7$	$39 \pm 11$
<b>tGFH (mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	$66,6 \pm 32,4$	$74 \pm 40,4$
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	1,2 (0,5-6,0)	1,1 (0,5-9,2)
<b>Albümin (g/dL)</b>	$3,7 \pm 0,6$	$3,9 \pm 0,4$
<b>Proteinüri (mg/gün)</b>	$3369 \pm 2170$	1790 (80-7300)

41 hastada ilk basamak tedavi olarak glukokortikoidler tercih edilmiş olup beraberinde 1 hastada azatioprin, 1 hastada siklofosfamid ve 3 hastada MMF de kullanılmıştır. 7 hastada nüks ya da yanıtızsızlık nedeniyle ikinci basamak tedavi verilmiştir (6 hastada steroid+azatioprin, 1 hastada siklosporin). 3 hastaya ikinci basamak tedaviye yanıtızsızlık ya da nüks nedeniyle üçüncü basamak tedavi verilmiştir (1 hastada steroid, 1 hastada steroid+MMF, 1 hastada MMF). 1 hastada ise tedavi yanıtı alınamaması nedeniyle ardışık olarak glukokortikoid, rituksimab ve takrolimus tedavileri verilmiştir.

IgAN tanılı hastalardan İS tedavi verilen 41 kişinin 41'inin  $\geq 1$  ay takibi mevcuttu. Bu hastalardan ilk tedavi sonrası tam remisyon gelişen 7 hasta (%17,1), kısmi remisyon gelişen 17 hasta (%41,5), tedaviye yanıtızsız olan 17 hasta (%41,5) mevcuttu. İlk İS tedavi sonrası tam remisyon gelişen, kısmi remisyon gelişen ve yanıt alınamayan hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanım durumu, kan basıncı ve ödem varlığı açısından fark saptanmadı (Tablo 4.8). Bu üç grup komorbid hastalıklar (Tablo 4.9) ve kullanılan ilaç grupları (Tablo 4.10) açısından da benzer idi. Laboratuvar parametreleri açısından yapılan karşılaştırılmada kreatinin düzeylerinin yanıtızsız grupta diğer gruplara göre daha yüksek, tGFH düzeyinin ise daha düşük olduğu görüldü. Üre, lipit parametreleri, total protein, albümin, proteinüri düzeyleri gruplarda benzer düzeylerde olup kompleman düşüklüğü, piyüri ve hematüri varlığı benzer olan ve olmayan hastalarda yanıt ve yanıtızsızlık oranları benzerdi (Tablo 4.11). İnterstisyel fibrosis olmayan hastalarda kısmi yanıt daha sık iken, fibrosis görülen hastalarda yanıtızsızlık daha sık idi (Tablo 4.12). Diğer ışık mikroskopik bulgular açısından gruplar arasında fark saptanmadı. İF bulguları açısından tedaviye kısmi veya tam yanıt alınan veya cevap alınmayan hastalar benzer olup (Tablo 4.13), MEST sınıflandırması açısından da tedavi yanıt grupları arasında fark tespit edilmedi (Tablo 4.14).

**Tablo 4.8:** IgAN tanılı hastalardan kliniğimizde İS tedavi alanların ilk tedaviye yanıt durumlarının demografik verilerle birlikte değerlendirilmesi.

	<b>Tam remisyon (n=7)</b>	<b>Kısmi remisyon (n=17)</b>	<b>Tedaviye yanıtız (n=17)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	45 (31-67)	39 (26-64)	39 (22-68)	0,610
<b>Cinsiyet (K/E)</b>				0,056
Kadın	0 (%0)	8 (%47,1)	9 (%52,9)	
Erkek	7 (%29,2)	9 (%37,5)	8 (%33,3)	
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,56 (22,49-32,45)	29,67 (21,36-35,94)	23,35 (19,98-33,66)	0,321
<b>Sistolik KB (mmHg)</b>	120 (100-170)	140 (110-180)	130 (110-180)	0,832
<b>Diyastolik KB (mmHg)</b>	80 (75-90)	80 (65-100)	80 (70-100)	0,844
<b>Ödem varlığı</b>	0 (%0)	3 (%50)	3 (%50)	0,712
<b>Sigara kullanımı</b>				0,893
Hiç kullanmayan [n (%)]	3 (%15)	10 (%50)	7 (%35)	
Eski kullanıcı [n (%)]	2 (%25)	3 (%37,5)	3 (%37,5)	
Aktif kullanıcı [n (%)]	1 (%11,1)	3 (%33,3)	5 (%55,6)	
Sorgulanmayan [n (%)]	1(%25)	1 (%25)	2 (%50)	

Sürekli değişkenlerde Kruskal-Wallis, kategorik değişkenlerde Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 16:** IgAN tanılı hastalardan kliniğimizde İS tedavi alanların ilk tedaviye yanıt durumlarının komorbid hastalıklarla birlikte değerlendirilmesi.

	<b>Tam remisyon</b>	<b>Kısmi remisyon</b>	<b>Tedaviye yanıtız</b>	<b>P</b>
<b>HT [n (%)]</b>	3 (%15,8)	8 (%42,1)	8 (%42,1)	1,000
<b>Diabetes mellitus [n (%)]</b>	0 (%0)	2 (%100)	0 (%0)	0,648
<b>Kardiyovasküler hastalıklar [n (%)]</b>	1 (%20)	1 (%20)	3 (%60)	0,580
<b>Pulmoner hastalıklar [n (%)]</b>	0 (%0)	0 (%0)	1 (%100)	1,000
<b>Gastrointestinal sistem hastalıkları [n (%)]</b>	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	-
<b>Karaciğer hastalıkları [n (%)]</b>	0 (%0)	3 (%60)	2 (%40)	0,827
<b>Romatolojik hastalıklar [n (%)]</b>	0 (%0)	0 (%0)	1 (%100)	1,000
<b>Tiroid hastalıkları [n (%)]</b>	0 (%0)	2 (%66,7)	1 (%33,3)	1,000
<b>Maligniteler [n (%)]</b>	0 (%0)	1 (%100)	0 (%0)	1,000
<b>Nöropsikiyatrik hastalıklar [n (%)]</b>	0 (%0)	1 (%100)	0 (%0)	1,000
<b>Ürolojik hastalıklar [n (%)]</b>	1 (%20)	2 (%40)	2 (%40)	1,000

Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 17:** IgAN tanılı hastaların ilk tedaviye yanıt durumlarının kullanılan ilaçlarla birlikte değerlendirilmesi.

	<b>Tam remisyon</b>	<b>Kısmi remisyon</b>	<b>Tedaviye yanıtız</b>	<b>P</b>
<b>RAS Blokerleri [n (%)]</b>	4 (%17,4)	12 (%52,2)	7 (%30,4)	0,251
<b>NSAİİ [n (%)]</b>	1 (%16,7)	2 (%33,3)	3 (%50)	1,000
<b>Diüretikler[n (%)]</b>	2 (%15,4)	7 (%53,8)	4 (%30,8)	0,564
<b>Nondihidropiridin KKB [n (%)]</b>	0 (%0)	3 (%75)	1 (%25)	0,498
<b>Dihidropiridin KKB [n (%)]</b>	1 (%33,3)	1 (%33,3)	1 (%33,3)	0,566
<b>Beta-blokerler[n (%)]</b>	1 (%20)	2 (%40)	2 (%40)	1,000
<b>Alfa-blokerler [n (%)]</b>	1 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0,171

Gruplar arası karşılaştırmalarda Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.11:** IgAN tanılı hastaların ilk tedaviye yanıt durumlarının laboratuvar verileriyle birlikte değerlendirilmesi.

	<b>Tam remisyon</b>	<b>Kısmi remisyon</b>	<b>Tedaviye yanıtız</b>	<b>p</b>
<b>Üre (mg/dL)</b>	44(25-82)	40(20-76)	61(25-180)	0,062
<b>GFR</b>	84(24-121)	79(40-121)	47(9-125)	<b>0,013<sup>1</sup></b>
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	1,1(0,8-2,8)	1,1(0,5-1,9)	1,4(0,7-6)	<b>0,034<sup>2</sup></b>
<b>Total kolesterol (mg/dL)</b>	183(112-311)	236(164-417)	221(187-282)	0,373
<b>Trigliserit (mg/dL)</b>	135(83-292)	198(89-336)	180(56-267)	0,598
<b>HDL (mg/dL)</b>	45(23-79)	48(11-136)	53(28-84)	0,751
<b>LDL (mg/dL)</b>	102(56-230)	136(97-274)	129(101-189)	0,454
<b>Total protein (mg/dL)</b>	7,1(4-7,4)	6,6(5-8,1)	6,1(4,2-7,9)	0,424
<b>Albümin (mg/dL)</b>	4,2(2,1-4,8)	3,8(2,4-4,8)	3,7(2-4,7)	0,134
<b>Proteinüri (mg/gün)</b>	2162(479-11193)	2766(880-5916)	3690(1200-9635)	0,377
<b>C3 düşüklüğü [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	1(%100)	1,000
<b>C4 düşüklüğü [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	0(%0)	-
<b>Piyüri [n (%)]</b>	0(%0)	3(%50)	3(%50)	0,712
<b>Hematüri [n (%)]</b>	4(%12,9)	12(%38,7)	15(%48,4)	0,102

<sup>1</sup>Kısmi yanıt-Yanıtsız  $p=0,016$ ; <sup>2</sup>Kısmi yanıt-yanıtsız  $p=0,030$ . Sürekli değişkenlerde Kruskal-Wallis, kategorik değişkenlerde Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.12:** IgAN tanılı hastaların ilk tedaviye yanıt durumlarının ışık mikroskopi verileriyle birlikte değerlendirilmesi.

	<b>Tam remisyon</b>	<b>Kısmi remisyon</b>	<b>Tedaviye yanıtız</b>	<b>P</b>
<b>Toplam glomerül sayısı</b>	24(13-39)	26(4-35)	22(4-41)	0,622
<b>Global sklerotik glomerül sayısı</b>	2(0-11)	3(0-18)	5(0-20)	0,140
<b>Segmental sklerotik glomerül sayısı</b>	1(0-8)	2(0-11)	2(0-12)	0,757
<b>Mezengiyal proliferasyon [n (%)]</b>	7(%20)	13(%37,1)	15(%42,9)	0,523
<b>Bazal membranda kalınlaşma [n (%)]</b>	1(%25)	2(%50)	1(%25)	0,817
<b>Subendotelyal birikim [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	0(%0)	-
<b>Subepitelyal birikim [n (%)]</b>	0(%0)	1(%100)	0(%0)	1,000
<b>Endokapiller proliferasyon [n (%)]</b>	3(%14,3)	9(%42,9)	9(%42,9)	1,000
<b>Glomerüllerde eksudatif değişiklik [n (%)]</b>	0(%0)	3(%100)	0(%0)	0,198
<b>Kresentik glomerül sayısı</b>	0(0-3)	1(0-18)	1(0-16)	0,535
Sellüler [n (%)]	0(0-2)	0(0-5)	0(0-14)	0,572
Fibrosellüler [n (%)]	0(0-2)	0(0-13)	0(0-7)	0,438
Fibröz [n (%)]	0(0-0)	0(0-2)	0(0-3)	0,367
<b>İnterstisyel inflamasyon</b>				0,376
Yok [n (%)]	1(%33,3)	2(%66,7)	0(%0)	
<%25 [n (%)]	6(%15,8)	15(%39,5)	17(%44,7)	
%25-50 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
>%50 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<b>İnterstisyel fibrozis [n (%)]</b>				<b>0,039<sup>1</sup></b>
Yok [n (%)]	5(%16,1)	16(%51,6)	10(%32,3)	
<%25 [n (%)]	2(%20)	1(%10)	7(%70)	
%25-50 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
>%50 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<b>Vasküler değişiklikler [n (%)]</b>	3(%13)	10(%43,5)	10(%43,5)	0,836
<b>Tübüler atrofi</b>				0,226
Yok [n (%)]	3(%33,3)	4(%44,4)	2(%22,2)	
<%25 [n (%)]	4(%13,3)	13(%43,3)	13(%43,3)	
%25-50 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	2(%100)	
>%50 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	

<sup>1</sup>Kısmi yanıt-Yanıt yok. Gruplar arası karşılaştırmada sürekli değişkenler için Kruskal-Wallis, kategorik değişkenler için Ki-kare, Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.13:** IgAN tanılı hastaların ilk tedaviye yanıt durumlarının immünfloresan mikroskopi verileriyle birlikte değerlendirilmesi.

	Tam remisyon	Kısmi remisyon	Tedaviye yanıtız	P
<b>IgG</b>				0,364
(-) [n (%)]	5(% 13,9)	15(% 41,7)	16(% 44,4)	
+1 [n (%)]	1(% 33,3)	2(% 66,7)	0(% 0)	
+2 [n (%)]	0(% 0)	0(% 0)	0(% 0)	
+3 [n (%)]	1(% 50)	0(% 0)	1(% 50)	
<b>IgM</b>				0,162
(-) [n (%)]	7(% 21,9)	14(% 43,8)	11(% 34,4)	
+1 [n (%)]	0(% 0)	2(% 25)	6(% 75)	
+2 [n (%)]	0(% 0)	1(% 100)	0(% 0)	
+3 [n (%)]	0(% 0)	0(% 0)	0(% 0)	
<b>IgA</b>				1,000
(-) [n (%)]	0(% 0)	0(% 0)	1(% 100)	
+1 [n (%)]	0(% 0)	2(% 66,7)	1(% 33,3)	
+2 [n (%)]	3(% 15)	9(% 45)	8(% 40)	
+3 [n (%)]	4(% 23,5)	6(% 35,3)	7(% 41,2)	
<b>C3</b>				1,000
(-) [n (%)]	1(% 14,3)	3(% 42,9)	3(% 42,9)	
+1 [n (%)]	1(% 11,1)	6(% 66,7)	2(% 22,2)	
+2 [n (%)]	4(% 19)	7(% 33,3)	10(% 47,6)	
+3 [n (%)]	1(% 25)	1(% 25)	2(% 50)	
<b>C1q</b>				1,000
(-) [n (%)]	7(% 17,9)	16(% 41)	16(% 41)	
+1 [n (%)]	0(% 0)	0(% 0)	1(% 100)	
+2 [n (%)]	0(% 0)	1(% 100)	0(% 0)	
+3 [n (%)]	0(% 0)	0(% 0)	0(% 0)	
<b>Kappa</b>				0,453
(-) [n (%)]	1(% 7,7)	5(% 38,5)	7(% 53,8)	
+1 [n (%)]	4(% 20)	8(% 40)	8(% 40)	
+2 [n (%)]	1(% 16,7)	3(% 50)	2(% 33,3)	
+3 [n (%)]	1(% 50)	1(% 50)	0(% 0)	
<b>Lambda</b>				0,379
(-) [n (%)]	18(% 16,7)	1(% 16,7)	4(% 66,7)	
+1 [n (%)]	0(% 0)	7(% 58,3)	5(% 41,7)	
+2 [n (%)]	4(% 22,2)	8(% 44,4)	6(% 33,3)	
+3 [n (%)]	2(% 40)	18(% 20)	2(% 40)	
<b>Fibrinojen</b>				0,566
(-) [n (%)]	6(% 15,8)	168(% 42,1)	16(% 42,1)	
+1 [n (%)]	1(% 33,3)	1(% 33,3)	1(% 33,3)	
+2 [n (%)]	0(% 0)	0(% 0)	0(% 0)	
+3 [n (%)]	0(% 0)	0(% 0)	0(% 0)	

Gruplar arası karşılaştırmada Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır. İmmünfloresan mikroskopi sonuç değişkenleri pozitif-negatif olarak kodlanarak gruplar arası karşılaştırma yapılmıştır.

**Tablo 4.14:** IgAN tanılı hastaların ilk tedaviye yanıt durumlarının Oxford-MEST-C skoruyla birlikte değerlendirilmesi.

	<b>Tam ya da kısmi remisyon</b>	<b>Tedaviye yanıtız</b>	<b>p</b>
<b>M</b>	20 (%55,6)	16 (%44,4)	0,580
<b>E</b>	10 (%50)	10 (%50)	0,646
<b>S</b>	18 (%58,1)	13 (%41,9)	0,447
<b>T</b>	3 (%37,5)	5 (%62,5)	0,336
<b>C</b>	14 (%56)	11 (%44)	0,637

Gruplar arası karşılaştırmalarda Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

İmmüsupresif tedavi verilen 41 IgAN tanılı hastanın takip süresi 20,7 (2,2-69,3) aydır. Takip süresi sonundaki remisyon durumları şu şekildedir: 9 hasta (%22) tam remisyonda, 13 hasta (%31,7) kısmi remisyonda, 19 (%46,3) hasta yanıtız. Yanıtız kabul edilen 8 hastada SDBY gelişmiştir. 1 hasta ise takip sırasında pulmoner emboli nedeniyle ölmüştür.

Konservatif tedavi ile izlenen 35 hastanın takip süresi 11 (1,1-84,9) aydır. Takip süresi sonundaki remisyon durumları şu şekildedir: 7 hasta (%20) tam remisyonda, 12 hasta (%34,3) kısmi remisyonda, 16 (%45,7) hasta yanıtız.

Toplam 76 hasta takip süresinin sonundaki yanıt durumlarına göre kısmi remisyon, tam remisyon ve yanıtız olarak gruplandırıldı. Bu üç grup yaş, cinsiyet, BKİ, kan basınçları, ödem varlığı ve sigara kullanım öyküsü açısından benzer idi (Tablo 4.15). Pulmoner hastalıkların kısmi remisyon görülen hastalarda daha sık olduğu, diğer komorbid hastalıkların gruplarda benze oranda görüldüğü tespit edildi (Tablo 4.16). Tanımlanan üç grup hastaların kullandığı ilaçlar (Tablo 4.17) ve laboratuvar bulguları (Tablo 4.18) açısından da benzer tespit edildi. İntestisyel inflamasyonun yanıtız hastalarda daha sık olduğu görüldü, diğer ışık mikroskopik bulgular açısından fark saptanmadı (Tablo 4.19). İF bulguları (Tablo 4.20) ve MEST sınıflandırması (Tablo 4.20) açısından da anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 4.15:** IgAN tanılı hastaların son tedavi yanıtlarının demografik veriler ile birlikte değerlendirilmesi.

		<b>Tam Remisyon (n=16)</b>	<b>Kısmi Remisyon (n=25)</b>	<b>Yanıtsız (n=35)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş (Yıl)</b>		44±7	42±13	38±12	0,083
<b>Cinsiyet</b>	Kadın [n(%)]	8 (%20,5)	14 (%35,9)	17 (%43,6)	0,834
	Erkek [n(%)]	8 (%21,6)	11 (%29,7)	18,00 (%48,6)	
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>		29,73 (19,1-41,8)	28,89 (19,8-35,9)	26,49 (19,9-33,2)	0,214
<b>Sistolik KB (mmHg)</b>		131± 22	133 ±22	135±21	0,770
<b>Diastolik KB (mmHg)</b>		84±14	80±12	84±10	0,324
<b>Ödem</b>	Yok [n (%)]	14 (%25)	18 (%32,1)	24 (%42,9)	0,371
	Var [n (%)]	2 (%10)	7(%35)	11(%55)	
<b>Sigara Kullanımı</b>	Hiç Kullanmamış [n (%)]	8 (%21,6)	12 (%32,4)	17(%45,9)	0,951
	Eski Kullanıcı [n (%)]	2 (%14,3)	5(%35,7)	7(%50)	
	Aktif Kullanıcı [n (%)]	3(%17,6)	6(%35,3)	8(%47,1)	
	Sorgulanmayan [n (%)]	3 (%37,5)	2(%25)	3 (%37,5)	

Sürekli değişkenlerde Kruskal-Wallis, kategorik değişkenlerde Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.16:** IgAN tanılı hastaların son yanıt durumlarının komorbiditelerle birlikte değerlendirilmesi.

	<b>Tam Remisyon</b>	<b>Kısmi Remisyon</b>	<b>Yanıtsız</b>	<b>P</b>
<b>HT [n (%)]</b>	6 (%20,7)	7(%24,1)	16 (%55,2)	0,378
<b>Tip 2 Diabetes mellitus</b>	1 (%33,3)	2(%66,7)	0 (%0)	0,211
<b>Kardiyovasküler hastalıklar [n (%)]</b>	0(%0)	3(%42,9)	4 (%57,1)	0,461
<b>Pulmoner hastalıklar [n (%)]</b>	0(%0)	3 (%100)	0 (%0)	<b>0,041</b>
<b>Gastrointestinal sistem hastalıkları [n(%)]</b>	1 (%100)	0(%0)	0 (%0)	0,211
<b>Karaciğer hastalıkları [n (%)]</b>	1(%20)	2(%40)	2 (%40)	1,000
<b>Romatolojik hastalıklar [n (%)]</b>	1 (%33,3)	1(%33,3)	1 (%33,3)	0,788
<b>Tiroid hastalıkları [n (%)]</b>	2(%40)	1 (%20)	2 (%40)	0,597
<b>Maligniteler [n (%)]</b>	0(%0)	2 (%100)	0 (%0)	0,147
<b>Nöropsikiyatrik hastalıklar [n (%)]</b>	1(%33,3)	1 (%33,3)	1 (%33,3)	0,788
<b>Ürolojik hastalıklar [n (%)]</b>	2(%40)	1 (%20)	2 (%40)	0,704

Gruplar arası karşılaştırmalarda Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.17:** IgAN tanılı hastaların son yanıt durumlarının kullanılan ilaçlarla birlikte değerlendirilmesi.

	Tam Remisyon	Kısmi Remisyon	Yanıtsız	P
<b>RAS Blokerleri [n (%)]</b>	9(%21,4)	13 (%31)	20(%47,6)	0,954
<b>NSAİİ [n (%)]</b>	2(%18,2)	6 (%54,5)	3 (%27,3)	0,246
<b>Diüretikler [n (%)]</b>	4 (%21,1)	5 (%26,3)	10(%52,6)	0,742
<b>Nondihidropiridin KKB [n (%)]</b>	1(%12,5)	2 (%25)	5(%62,5)	0,702
<b>Dihidropiridin KKB [n (%)]</b>	0 (%0)	2 (%50)	2 (%50)	0,814
<b>Beta-blokerler [n(%)]</b>	1(%14,3)	3 (%42,9)	3(%42,9)	0,885
<b>Alfa-blokerler [n (%)]</b>	1(%50)	0 (%0)	1(%50)	0,484

Gruplar arası karşılaştırmalarda Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.18:** IgAN tanılı hastaların son yanıt durumlarının laboratuvar verileriyle birlikte değerlendirilmesi.

	Tam remisyon	Kısmi remisyon	Yanıtsız	P
<b>Üre (mg/dL)</b>	43(19-168)	40(13-82)	49 (23-239)	0,271
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	1,2(0,5-9,2)	1,1(0,6-2,8)	1,23(0,5-6)	0,148
<b>tGFH (ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>)</b>	75 (6-121)	80 (24-126)	56 (9-127)	0,197
<b>Total Kolesterol (mg/dL)</b>	230(112-417)	221(130-314)	212(144-324)	0,905
<b>Trigliserit (mg/dL)</b>	156(98-420)	135(76-302)	186(50-702)	0,789
<b>HDL (mg/dL)</b>	41(19-79)	47(11-136)	52(28-84)	0,558
<b>LDL (mg/dL)</b>	139(56-274)	128(62-230)	125(66-189)	0,812
<b>Total protein (g/dL)</b>	7 (5-7,6)	6,9 (4-8)	6,6(4,2-8,1)	0,346
<b>Albümin (g/dL)</b>	3,9 (2,4-4,7)	4 (2,1-4,8)	3,7 (2-4,8)	0,175
<b>Proteinüri (mg/gün)</b>	1900(80-5819)	1965 (526-11193)	3000 (250-9635)	0,107
<b>C3 düşüklüğü [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	1(%100)	1,000
<b>C4 düşüklüğü [n (%)]</b>	0(%0)	1(%100)	0(%0)	0,537
<b>Piyüri [n (%)]</b>	3(%27,3)	4(%36,4)	4(%36,4)	0,765
<b>Hematüri [n (%)]</b>	11(%19,3)	18(%31,6)	28(%49,1)	0,475

Sürekli değişkenlerde Kruskal-Wallis, kategorik değişkenlerde Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.19:** IgAN tanılı hastaların son yanıt durumlarının ışık mikroskopi verileriyle birlikte değerlendirilmesi.

	<b>Tam remisyon</b>	<b>Kısmi remisyon</b>	<b>Yanıtsız</b>	<b>P</b>
<b>Toplam glomerül sayısı</b>	24 (13-47)	24 (4-38)	22(4-51)	0,899
<b>Global sklerotik glomerül sayısı</b>	4 (0-32)	3 (0-18)	5 (0-45)	0,234
<b>Segmental sklerotik glomerül sayısı</b>	1 (0-11)	1 (0-7)	2 (0-12)	0,732
<b>Mezengial proliferasyon [n (%)]</b>	15 (%22,7)	20 (%30,3)	31 (%47)	0,454
<b>Bazal membranda kalınlaşma [n (%)]</b>	1 (%10)	3 (%30)	6 (%60)	0,683
<b>Subendotelyal birikim [n (%)]</b>	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
<b>Subepitelyal birikim [n (%)]</b>	0(%0)	1 (%100)	0 (%0)	0,539
<b>Endokapiller proliferasyon [n (%)]</b>	4 (%15,4)	7 (%26,9)	15 (%57,7)	0,401
<b>Glomerüllerde eksudatif değişiklik [n (%)]</b>	0 (%0)	2 (%40)	3 (%60)	0,704
<b>Kresentik glomerül sayısı</b>	0 (0-6)	0 (0-3)	0 (0-18)	0,807
Sellüler [n (%)]	0 (0-5)	0 (0-3)	0 (0-14)	0,690
Fibrosellüler [n (%)]	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-13)	0,416
Fibröz [n (%)]	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-3)	0,547
<b>İnterstisyel inflamasyon</b>				<b>0,004<sup>1</sup></b>
Yok [n (%)]	1 (%14,3)	6 (%85,7)	0 (%0)	
<%25 [n (%)]	15 (%21,7)	19 (%27,5)	35 (%50,7)	
<b>İnterstisyel fibrozis</b>				0,083
Yok [n (%)]	14 (%24,6)	21(%36,8)	22 (%38,6)	
<%25 [n (%)]	2 (%10,5)	4 (%21,1)	13 (%68,4)	
<b>Damar değişiklikleri [n (%)]</b>	7 (%16,7)	14 (%33,3)	21 (%50)	0,550
<b>Tübüler atrofi</b>				0,114
Yok [n (%)]	5 (%29,4)	8 (%47,1)	4 (%23,5)	
<%25 [n (%)]	11 (%20)	16 (%29,1)	28 (%50,9)	
%25-50 [n (%)]	0 (%0)	1 (%25)	3 (%75)	

<sup>1</sup>Yanıtsız-Kısmi Remisyon. Gruplar arası karşılaştırmada sürekli değişkenler için Kruskal-Wallis, kategorik değişkenler için Ki-kare, Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.20:** IgAN tanılı hastaların son yanıt durumlarının immünfloresan mikroskopi verileriyle birlikte değerlendirilmesi.

	Tam remisyon	Kısmi remisyon	Yanıtız	<i>P</i>
<b>IgG</b>				1,000
(-) [n (%)]	15 (%21,4)	23 (%32,9)	32 (%45,7)	
+1 [n (%)]	1 (%25)	2 (%50)	1 (%25)	
+2 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
+3 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	2 (%100)	
<b>IgM</b>				0,248
(-) [n (%)]	14 (%25,9)	16 (%29,6)	24 (%44,4)	
+1 [n (%)]	2 (%11,1)	8 (%44,4)	8 (%44,4)	
+2 [n (%)]	0 (%0)	1 (%25)	3 (%75)	
+3 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
<b>IgA</b>				1,000
(-) [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	1 (%100)	
+1 [n (%)]	1 (%25)	2 (%50)	1 (%25)	
+2 [n (%)]	8 (%22,2)	13 (%36,1)	15 (%41,7)	
+3 [n (%)]	7 (%20)	10 (%28,6)	18 (%51,4)	
<b>C3</b>				0,204
(-) [n (%)]	5 (%41,7)	3 (%25)	4 (%33,3)	
+1 [n (%)]	5 (%29,4)	7 (%41,2)	5 (%29,4)	
+2 [n (%)]	5 (%13,2)	12 (%31,6)	21 (%55,3)	
+3 [n (%)]	1 (%11,1)	3 (%33,3)	5 (%55,6)	
<b>C1q</b>				1,000
(-) [n (%)]	15 (%21,1)	23 (%32,4)	33 (%46,5)	
+1 [n (%)]	1 (%25)	1 (%25)	2 (%50)	
+2 [n (%)]	0 (%0)	1 (%100)	0 (%0)	
+3 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
<b>Kappa</b>				0,636
(-) [n (%)]	6 (%28,6)	6 (%28,6)	9 (%42,9)	
+1 [n (%)]	5 (%15,2)	11 (%33,3)	17 (%51,5)	
+2 [n (%)]	4 (%20)	8 (%40)	8 (%40)	
+3 [n (%)]	1 (%50)	0 (%0)	1 (%50)	
<b>Lambda</b>				0,527
(-) [n (%)]	3 (%33,3)	3 (%33,3)	3 (%33,3)	
+1 [n (%)]	6 (%27,3)	5 (%22,7)	11 (%50)	
+2 [n (%)]	5 (%14,3)	15 (%42,9)	15 (%42,9)	
+3 [n (%)]	2 (%20)	2 (%20)	6 (%60)	
<b>Fibrinojen</b>				1,000
(-) [n (%)]	14 (%21,2)	22 (%33,3)	30 (%45,5)	
+1 [n (%)]	2 (%25)	2 (%25)	4 (%50)	
+2 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	1 (%100)	
+3 [n (%)]	0 (%0)	1 (%100)	0 (%0)	

Gruplar arası karşılaştırmada Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.21:** IgAN tanılı hastaların son yanıt durumlarının MEST-C skoruna göre karşılaştırılması.

	<b>Tam ya da kısmi remisyon</b>	<b>Tedaviye yanıtız hastalar</b>	<b>P</b>
<b>M</b>	34 (%53,1)	30 (%46,9)	1,000
<b>E</b>	10 (%41,7)	14 (%58,3)	0,216
<b>S</b>	29 (%52,7)	26 (%47,3)	0,800
<b>T</b>	8 (%36,4)	14 (%63,6)	0,075
<b>C</b>	18 (%54,5)	15 (%45,5)	1,000

Belirtilen değerler M1, E1, S1, T1/2, C1/2'yi göstermektedir. Gruplar arası karşılaştırmalarda Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

Tüm hasta grubunda İS tedavi alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında sonlanım açısından fark saptanmadı. İS alan grupta tam remisyon tespit edilen hasta sayısı ve oranı 9 (%22), kısmi remisyon saptanan hasta sayısı ve oranı 13 (%31,7) ve yanıt alınamayan hasta sayısı ve oranı 19 (%46,3) iken bu değerler İS tedavi almayan grupta sırası ile 7 (%20), 12 (%34,3) ve 16 (%45,7) (p=1.000). İS tedavi alan ve almayan hastalar kısmi veya tam remisyon saptanan hastalar ve yanıt alınamayan hastalar açısından karşılaştırıldığında da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=1,000). İS alan grupta tam veya kısmi remisyon sağlanan hasta sayı ve oranı 22 (%53,7), remisyon sağlanamayan hasta sayı ve oranı 19 (%46,3) iken bu değerler İS tedavi almayan grupta sırası ile 19 (%54,3) ve 16 (%45,7) idi.

### **4.3. Membranöz Nefropati (MN) Grubu**

MN tanılı toplam 38 hasta saptanmış olup hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri Tablo 4.8, Tablo 4.9 ve Tablo 4.10'da sunulmuştur.

Hastaların 26'sında (%68,42) anti-PLA2R aktivitesi bakılmıştır. 11 hastada (26 üzerinden değerlendirildiğinde %42,30; 38 üzerinden değerlendirildiğinde %28,94) Anti-PLA2R negatif, 14 (26 üzerinden değerlendirildiğinde %53,84; 38 üzerinden değerlendirildiğinde %36,84) hastada pozitif sonuçlanmıştır. 1 hastada ise antikor titresi referans aralığa göre 'sınırdaki değer' olarak sonuçlanmıştır.

Toplam 38 hastadan 23 hastaya kliniğimizde İS tedavi verilmiştir. 15 hasta destek tedavisi ile izlenmiştir. İS tedavi verilen hastaların 12'si (%52,2) kadın, 11'i (47,8) erkekti ve yaş ortalaması  $50,7 \pm 12,8$  yıl saptandı. Ortalama tGFH değeri  $95,2 \pm 31,7$  mL/dk/ $1,73$  m<sup>2</sup>, ortanca kreatinin düzeyi 0,7 (0,5-5,4) mg/dL, serum albümin düzeyi ortalaması  $2,5 \pm 0,7$  mg/dL, ortanca proteinüri düzeyi 8260 (1854-32488) mg/gün saptandı. İS tedavi verilmeyen 15 hastanın (4'ü takipsiz, 11'i konservatif tedavi ile izlendi) 6'sı (%40) kadın, 9'u (%60) erkekti ve ortanca yaş 45 (17-70) saptandı. Ortanca tGFH değeri 116 (42-163) mL/dk/ $1,73$  m<sup>2</sup>, kreatinin düzeyi 0,7 (0,4-1,8) mg/dL, serum albümin düzeyi 3,2 (1,8-4,1) mg/dL, ortanca proteinüri düzeyi 5140 (1762-11000) mg/gün saptandı.

Birinci basamak tedavi olarak üç hastada steroid, 14 hastada siklosporin+steroid, 5 hastada rituksimab ve 1 hastada takrolimus kullanılmıştır. İkinci basamak tedavi gereken 11 hastanın 9'unda rituksimab, 1'inde takrolimus ve 1'inde steroid tedavisi verilmiştir. Üçüncü basamak tedavi olarak 1 hastaya steroid, 1 hastaya takrolimus tedavisi kullanılmış ve bu hastalardan birinde cevap alınamaması nedeniyle rituksimab uygulanmıştır. Uygulanan İS tedaviye göre yanıt oranları Tablo 4.22'da sunulmuştur.

**Tablo 4.22:** MN tanılı hastaların ilk basamak tedavilerinin tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi.

İlk Tedavide Kullanılan İlaç	Tam yanıt	Kısmi yanıt	Yanıtsız	p
Steroid (n=3)	0 (%0)	1 (%33,3)	2 (%66,6)	0,198
Steroid+siklosporin (n=14)	2 (%14,2)	9 (%64,3)	3 (%21,4)	
Rituksimab (n=5)	2 (%40,0)	3 (%60,0)	0 (%0)	
Takrolimus(n=1)	1 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	

Gruplar arası karşılaştırmada Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır

MN tanılı hastalardan İS tedavi verilen 23 kişinin 23'ünün  $\geq 1$  ay takibi mevcuttu. Bu hastalardan ilk basamak tedavi sonrası tam remisyon gelişen 5 hasta (%21,7), kısmi remisyon gelişen 13 hasta (%56,5), tedaviye yanıtsız olan 5 hasta (%21,7) mevcuttu.

Tam remisyon gelişen, kısmi remisyon gelişen ve yanıt alınamayan hastalar yaş, cinsiyet, BKİ, sigara kullanım durumu, kan basınçları ve ödem varlığı açısından benzer bulundular (Tablo 4.23). Gruplar arasında komorbid hastalıklar (Tablo 4.24) ve kullanılan ilaçlar (Tablo 4.25) açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında albümin düzeyinin yanıtız grupta tam remisyon görülen hastalara kıyasla daha düşük olduğu, diğer parametreler açısından grupların benzer olduğu görüldü (Tablo 4.26). Tanımlanan gruplar arasında ışık mikroskopisi (Tablo 4.27) ve İF inceleme (Tablo 4.28) sonuçları açısından da fark tespit edilmedi. Anti-PLAR2 mevcudiyeti ile ilk basamak İS tedaviye yanıt oranları arasında bir ilişki tespit edilmedi (Tablo 4.29).

**Tablo 4.23:** MN tanılı hastalardan kliniğimizde İS tedavi alanların ilk tedaviye yanıt durumlarının demografik verilerle birlikte değerlendirilmesi.

	<b>Tam remisyon (n=5)</b>	<b>Kısmi remisyon (n=13)</b>	<b>Tedaviye yanıtız (n=5)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	49 (39-64)	49 (28-66)	57 (22-72)	0,966
<b>Cinsiyet (K/E)</b>				0,077
Kadın	5 (%41,7)	5 (%41,7)	2 (%16,7)	
Erkek	0 (%0)	8 (%72,7)	3 (%27,3)	
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	31,9 (27,4-34,6)	27,0 (21,9-36,3)	24,2 (19,4-27,7)	0,103
<b>Sistolik KB (mmHg)</b>	130 (120-190)	130 (100-180)	120 (120-140)	0,609
<b>Diastolik KB (mmHg)</b>	80 (70-90)	80 (70-100)	80 (70-90)	0,681
<b>Ödem varlığı</b>	1 (%8,3)	6 (%50)	5 (%41,7)	0,058
<b>Sigara kullanımı</b>				0,653
Hiç kullanmayan [n (%)]	3 (%30)	6 (%60)	1 (%10)	
Eski kullanıcı [n (%)]	1 (%25)	2 (%50)	1 (%25)	
Aktif kullanıcı [n (%)]	1 (%12,5)	5 (%62,5)	2 (%25)	
Sorgulanmayan [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	1 (%100)	

Sürekli değişkenlerde Kruskal-Wallis, kategorik değişkenlerde Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.24:** MN tanılı hastalardan kliniğimizde İS tedavi alanların ilk tedaviye yanıt durumlarının komorbid hastalıklarla birlikte değerlendirilmesi.

	<b>Tam remisyon</b>	<b>Kısmi remisyon</b>	<b>Tedaviye yanıtız</b>	<b>P</b>
<b>HT [n (%)]</b>	4(%28,6)	7(%50)	3(%21,4)	0,843
<b>Diabetes mellitus [n (%)]</b>	3(%33,3)	4(%44,4)	2(%22,2)	0,633
<b>Kardiyovasküler hastalıklar [n (%)]</b>	0(%0)	1(%100)	0(%0)	1,000
<b>Pulmoner hastalıklar [n (%)]</b>	0(%0)	2(%100)	0(%0)	1,000
<b>Gastrointestinal sistem hastalıkları [n (%)]</b>	0(%0)	1(%100)	0(%0)	1,000
<b>Karaciğer hastalıkları [n (%)]</b>	0(%0)	1(%100)	0(%0)	1,000
<b>Romatolojik hastalıklar [n (%)]</b>	0(%0)	1(%100)	0(%0)	1,000
<b>Tiroid hastalıkları [n (%)]</b>	0(%0)	3(%100)	0(%0)	0,376
<b>Maligniteler [n (%)]</b>	1(%50)	0(%0)	1(%50)	0,178
<b>Nöropsikiyatrik hastalıklar [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	0(%0)	-
<b>Ürolojik hastalıklar [n (%)]</b>	0(%0)	1(%50)	1(%50)	0,692

Gruplar arası karşılaştırmalarda Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.25:** MN tanılı hastaların ilk tedaviye yanıt durumlarının kullanılan ilaçlarla birlikte değerlendirilmesi.

	<b>Tam remisyon</b>	<b>Kısmi remisyon</b>	<b>Tedaviye yanıtız</b>	<b>P</b>
<b>RAS Blokerleri [n (%)]</b>	4(%25)	8(%50)	4(%25)	0,708
<b>NSAİİ [n (%)]</b>	0(%0)	2(%100)	0(%0)	1,000
<b>Diüretikler[n (%)]</b>	2(%16,7)	5(%41,7)	5(%41,7)	0,077
<b>Nondihidropiridin KKB [n (%)]</b>	1(%33,3)	1(%33,3)	1(%33,3)	0,560
<b>Dihidropiridin KKB [n (%)]</b>	0(%0)	2(%100)	0(%0)	1,000
<b>Beta-blokerler[n (%)]</b>	0(%0)	2(%100)	0(%0)	1,000
<b>Alfa-blokerler [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	0(%0)	-

Gruplar arası karşılaştırmalarda Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.26:** MN tanılı hastaların ilk tedaviye yanıt durumlarının laboratuvar verileriyle birlikte değerlendirilmesi.

	<b>Tam remisyon</b>	<b>Kısmi remisyon</b>	<b>Tedaviye yanıtız</b>	<b>P</b>
<b>Üre (mg/dL)</b>	32(18-62)	33(17-93)	39(35-141)	0,275
<b>GFR</b>	90(66-109)	111(26-129)	101(8-140)	0,448
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0,8(0,6-1,1)	0,7(0,5-2,7)	0,7(0,6-5,4)	0,728
<b>Total kolesterol (mg/dL)</b>	271(237-369)	328(156-397)	300(234-681)	0,878
<b>Trigliserit (mg/dL)</b>	213(132-594)	267(93-567)	278(96-348)	0,804
<b>HDL (mg/dL)</b>	69(59-81)	50(34-111)	55(42-75)	0,233
<b>LDL (mg/dL)</b>	174(154-212)	168(44-270)	182(152-517)	0,407
<b>Total protein (mg/dL)</b>	6(4,5-6,9)	4,9(4,2-7,4)	4(3,3-7,4)	0,153
<b>Albümin (mg/dL)</b>	3,1(2,5-3,6)	2,6(1,6-4,2)	1,7(1,3-2,9)	<b>0,047<sup>1</sup></b>
<b>Proteinüri (mg/gün)</b>	6700(2328-10491)	8380(1854-25780)	8260(3800-32488)	0,278
<b>C3 düşüklüğü [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	0(%0)	-
<b>C4 düşüklüğü [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	0(%0)	-
<b>Piyüri [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	0(%0)	-
<b>Hematüri [n (%)]</b>	0(%0)	5(%62,5)	3(%37,5)	0,061

<sup>1</sup>Yanıt yok-Tam Remisyon  $p=0,046$ . Sürekli değişkenlerde Kruskal-Wallis, kategorik değişkenlerde Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.27:** MN tanılı hastaların ilk tedaviye yanıt durumlarının ışık mikroskopi verileriyle birlikte değerlendirilmesi.

	<b>Tam remisyon</b>	<b>Kısmi remisyon</b>	<b>Tedaviye yanıtız</b>	<b>p</b>
<b>Toplam glomerül sayısı</b>	21(15-29)	23(13-52)	40(10-45)	0,599
<b>Global sklerotik glomerül sayısı</b>	4(2-4)	2(0-6)	1(0-4)	0,265
<b>Segmental sklerotik glomerül sayısı</b>	0(0-2)	0(0-6)	0(0-0)	0,518
<b>Mezengiyal proliferasyon [n (%)]</b>	1(% 12,5)	4(%50)	3(%37,5)	0,504
<b>Bazal membranda kalınlaşma [n (%)]</b>	5(%21,7)	13(%56,5)	5(%21,7)	1,000
<b>Subendotelial birikim [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	0(%0)	-
<b>Subepitelial birikim [n (%)]</b>	3(%27,3)	6(%54,5)	2(%18,2)	1,000
<b>Endokapiller proliferasyon [n (%)]</b>	0(%0)	1(%50)	1(%50)	0,692
<b>Glomerüllerde eksudatif değişiklik [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	0(%0)	-
<b>Kresentik glomerül sayısı</b>	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	-
Sellüler [n (%)]	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	-
Fibrosellüler [n (%)]	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	-
Fibröz [n (%)]	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	-
<b>İnterstisyel inflamasyon</b>				1,000
Yok [n (%)]	1(%33,3)	2(%66,7)	0(%0)	
<%25 [n (%)]	4(%20)	11(%55)	5(%25)	
%25-50 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
>%50 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<b>İnterstisyel fibrozis [n (%)]</b>				1,000
Yok [n (%)]	5(%23,8)	11(%52,4)	5(%23,8)	
<%25 [n (%)]	0(%0)	2(%100)	0(%0)	
%25-50 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
>%50 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<b>Vasküler değişiklikler [n (%)]</b>	4(%26,7)	7(%46,7)	4(%26,7)	0,592
<b>Tübüler atrofi</b>				1,000
Yok [n (%)]	2(%18,2)	7(%63,6)	2(%18,2)	
<%25 [n (%)]	3(%25)	6(%50)	3(%25)	
%25-50 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
>%50 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	

Gruplar arası karşılaştırmada sürekli değişkenler için Kruskal-Wallis, kategorik değişkenler için Ki-kare, Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.28:** MN tanılı hastaların ilk tedaviye yanıt durumlarının immünfloresan mikroskopi verileriyle birlikte değerlendirilmesi.

	Tam remisyon	Kısmi remisyon	Tedaviye yanıtız	P
<b>IgG</b>				1,000
(-) [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
+1 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
+2 [n (%)]	1(%10)	6(%60)	3(%30)	
+3 [n (%)]	4(%30,8)	7(%53,8)	2(%15,4)	
<b>IgM</b>				<b>0,050</b>
(-) [n (%)]	2(%11,1)	12(%66,7)	4(%22,2)	
+1 [n (%)]	2(%100)	0(%0)	0(%0)	
+2 [n (%)]	1(%33,3)	1(%33,3)	1(%33,3)	
+3 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<b>IgA</b>				0,068
(-) [n (%)]	4(%20)	13(%65)	3(%15)	
+1 [n (%)]	1(%33,3)	0(%0)	2(%66,7)	
+2 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
+3 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<b>C3</b>				1,000
(-) [n (%)]	1(%25)	2(%50)	1(%25)	
+1 [n (%)]	2(%20)	7(%70)	1(%10)	
+2 [n (%)]	1(%16,7)	4(%66,7)	1(%16,7)	
+3 [n (%)]	1(%33,3)	0(%0)	2(%66,7)	
<b>C1q</b>				0,068
(-) [n (%)]	3(%15)	13(%65)	4(%20)	
+1 [n (%)]	2(%100)	0(%0)	0(%0)	
+2 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	1(%100)	
+3 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<b>Kappa</b>				0,692
(-) [n (%)]	1(%50)	1(%50)	0(%0)	
+1 [n (%)]	0(%0)	4(%66,7)	2(%33,3)	
+2 [n (%)]	2(%28,6)	3(%42,9)	2(%28,6)	
+3 [n (%)]	2(%25)	5(%62,5)	1(%12,5)	
<b>Lambda</b>				0,435
(-) [n (%)]	1(%100)	0(%0)	0(%0)	
+1 [n (%)]	0(%0)	5(%83,3)	1(%16,7)	
+2 [n (%)]	2(%25)	3(%37,5)	3(%37,5)	
+3 [n (%)]	2(%25)	5(%62,5)	1(%12,5)	
<b>Fibrinojen</b>				0,560
(-) [n (%)]	4(%20)	12(%60)	4(%20)	
+1 [n (%)]	1(%33,3)	1(%33,3)	1(%33,3)	
+2 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
+3 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	

Gruplar arası karşılaştırmada Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.29:** MN tanılı hastalarda başlangıç tedavi yanıtının PLA2R antikor saptanma durumlarına göre değerlendirilmesi.

	<b>Tam remisyon</b>	<b>Kısmi remisyon</b>	<b>Tedaviye yanıtız</b>	<b>p</b>
<b>Negatif</b>	1(% 14,3)	3(%42,9)	3(%42,9)	0,663
<b>Pozitif</b>	3 (% 27,3)	7 (%63,6)	1(%9,1)	
<b>Sınırdı</b>	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<b>Bakılmamış</b>	1 (%20)	3 (%60)	1(%20)	

Gruplar arası karşılaştırmada Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

İS tedavi verilen 23 hastanın ortanca takip süresi 47,5 (2,3-95,9) ay idi. Toplam takip süresi sonunda hastaların sonlanımı şu şekilde saptandı: 7 hasta (%30,4) tam remisyonda, 11 hasta (%47,8) kısmi remisyonda, 5 hasta (%21,8) yanıtız.

Konservatif tedavi ile  $\geq 1$  ay takip edilen hastaların (11 hasta) takip süresi 12,9 (1,1-90,9) aydı. Bu hastaların sonlanımı incelendiğinde 2 hasta (%18,2) tam remisyonda, 4 hasta (%36,4) kısmi remisyonda, 5 hasta (%45,5) yanıtız saptandı.

1 ay ve üzeri takip süresi olan (immünespresif tedavi alan ya da almayan) 34 hasta toplam takip süresi sonunda kısmi remisyon saptanan, tam remisyon saptanan ve yanıtız olarak sınıflandırıldı. Bu grupların demografik ve klinik verileri arasında anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 4.30). Aynı şekilde gruplar komorbid hastalıklar (Tablo 4.31) ve kullanılan ilaçlar (Tablo 4.32) açısından da benzer idi. Başlangıçtaki laboratuvar verileri (Tablo 4.33), ışık mikroskopi bulguları (Tablo 4.34) ve İF bulguları (Tablo 4.35) açısından gruplar arasında fark tespit edilmedi. Anti-PLA2R pozitifliği ile takip süresi sonundaki klinik sonlanım arasında da ilişki tespit edilmedi (Tablo 4.35).

**Tablo 4.30:** MN tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının demografik verilerle birlikte değerlendirilmesi.

	<b>Tam remisyon (n=9)</b>	<b>Kısmi remisyon (n=15)</b>	<b>Tedaviye yanıtız (n=10)</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Yaş (yıl)</b>	45 (18-64)	49 (28-66)	60 (17-72)	0,246
<b>Cinsiyet (K/E)</b>				0,067
Kadın	4 (%25)	10 (%62,5)	2 (%12,5)	
Erkek	5 (%27,8)	5 (%27,8)	8 (%44,4)	
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23,9 (15,6-34,2)	29,7 (23,4-36,3)	26,7 (24,2-42,9)	0,169
<b>Sistolik KB (mmHg)</b>	120 (100-190)	130 (100-160)	140 (110-180)	0,433
<b>Diastolik KB (mmHg)</b>	80 (60-90)	80 (70-100)	80 (70-100)	0,342
<b>Ödem varlığı</b>	2 (%12,5)	8 (%50)	6 (%37,5)	0,231
<b>Sigara kullanımı</b>				0,895
Hiç kullanmayan [n (%)]	3 (%23,1)	7 (%53,8)	3 (%23,1)	
Eski kullanıcı [n (%)]	1 (%14,3)	3 (%42,9)	3 (%42,9)	
Aktif kullanıcı [n (%)]	3 (%30)	4 (%40)	3 (%30)	
Sorgulanmayan [n(%)]	2(%50)	1(%25)	1 (%25)	

Sürekli değişkenlerde Kruskal-Wallis, kategorik değişkenlerde Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.31:** MN tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının komorbiditelerle birlikte değerlendirilmesi.

	<b>Tam remisyon</b>	<b>Kısmi remisyon</b>	<b>Tedaviye yanıtız</b>	<b><i>p</i></b>
<b>HT [n (%)]</b>	3 (%16,7)	9 (%50)	6 (%33,3)	0,463
<b>Diabetes mellitus [n (%)]</b>	3 (%30)	3 (%30)	4 (%40)	0,569
<b>Kardiyovasküler hastalıklar [n (%)]</b>	0 (%0)	1(%50)	1 (%50)	1,000
<b>Malignite [n (%)]</b>	0 (%0)	1(%50)	1 (%50)	1,000
<b>Ürolojik hastalıklar [n (%)]</b>	0 (%0)	1 (%33,3)	2 (%66,7)	0,441

Gruplar arası karşılaştırmalarda Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.32:** MN tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının kullanılan ilaçlarla birlikte değerlendirilmesi.

	<b>Tam remisyon</b>	<b>Kısmi remisyon</b>	<b>Tedaviye yanıtız</b>	<i>p</i>
<b>RAS Blokerleri [n (%)]</b>	6 (%28,6)	8 (%38,1)	7 (%33,3)	0,738
<b>NSAİİ [n (%)]</b>	0 (%0)	2 (%66,7)	1 (%33,3)	0,774
<b>Diüretikler [n (%)]</b>	2 (%15,4)	5 (%38,5)	6 (%46,2)	0,211
<b>Nondihidropiridin KKB [n (%)]</b>	1 (%33,3)	0 (%0)	2 (%66,7)	0,162
<b>Dihidropiridin KKB [n (%)]</b>	0 (%0)	3 (%100)	0 (%0)	0,238
<b>Beta-blokerler [n (%)]</b>	0 (%0)	2 (%66,7)	1 (%33,3)	0,774

Gruplar arası karşılaştırmalarda Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.33:** MN tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının laboratuvar verilerine göre değerlendirilmesi.

	<b>Tam remisyon</b>	<b>Kısmi remisyon</b>	<b>Tedaviye yanıtız</b>	<i>p</i>
<b>Üre (mg/dL)</b>	32 (17-62)	29 (22-56)	39 (19-141)	0,086
<b>GFR</b>	109 (66-140)	110 (65-129)	100 (8-163)	0,809
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0,7 (0,6-1,1)	0,7 (0,5-1,2)	0,75 (0,4-5,4)	0,336
<b>Total kolesterol (mg/dL)</b>	255 (156-369)	297 (177-397)	274 (180-681)	0,720
<b>Trigliserit (mg/dL)</b>	202 (132-356)	316 (93-594)	219 (73-717)	0,422
<b>HDL (mg/dL)</b>	52 (36-81)	58 (34-111)	55 (38-75)	0,997
<b>LDL (mg/dL)</b>	159 (44-197)	174 (90-270)	171 (99-517)	0,337
<b>Total protein (mg/dL)</b>	4,9 (3,3-6,9)	5,6 (4,2-7,4)	4,7 (3,3-7,4)	0,282
<b>Albümin (mg/dL)</b>	3 (1,7-3,9)	3 (1,6-4,2)	2,3 (1,3-3,6)	0,105
<b>Proteinüri (mg/gün)</b>	6700 (2280-10491)	7900 (1762-25780)	8005 (2443-32488)	0,531
<b>C3 düşüklüğü [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	0 (%0)	----- -
<b>Piyüri [n (%)]</b>	1 (%33,3)	2 (%66,7)	0 (%0)	0,782
<b>Hematüri [n (%)]</b>	3 (%27,3)	4 (%36,4)	4 (%36,4)	0,564

Sürekli değişkenlerde Kruskal-Wallis, kategorik değişkenlerde Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.34:** MN tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının ışık mikroskopi verilerine göre değerlendirilmesi.

	<b>Tam remisyon</b>	<b>Kısmi remisyon</b>	<b>Tedaviye yanıtız</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Toplam glomerül sayısı</b>	29 (13-43)	22(13-62)	24 (10-45)	0,754
<b>Global sklerotik glomerül sayısı</b>	2 (0-5)	2(0-6)	2 (0-5)	0,986
<b>Segmental sklerotik glomerül sayısı</b>	0(0-5)	0(0-6)	0 (0-3)	0,634
<b>Mezengiyal proliferasyon [n(%)]</b>	2 (%18,2)	4 (%36,4)	5 (%45,5)	0,457
<b>Endokapiller proliferasyon[n (%)]</b>	0 (%0)	1 (%33,3)	2 (%66,7)	0,441
<b>Glomerüllerde eksudatif değişiklik[n (%)]</b>	0 (%0)	0 (%0)	1 (%100)	0,559
<b>İnterstisyel inflamasyon</b>				0,255
Yok [n (%)]	4 (%50)	2 (%25)	2 (%25)	
<%25[n (%)]	5 (%19,2)	13 (%50)	8 (%30,8)	
<b>İnterstisyel fibrozis [n (%)]</b>				0,492
Yok [n (%)]	9 (%28,1)	13 (%40,6)	10 (%31,3)	
<%25[n (%)]	(%0)	2 (%100)	(%0)	
<b>Vasküler değişiklikler [n (%)]</b>	5 (%26,3)	6 (%31,6)	8 (%42,1)	0,138
<b>Tübüler atrofi</b>				0,231
Yok [n (%)]	7 (%38,9)	7 (%38,9)	4 (%22,2)	
<%25[n (%)]	2 (%12,5)	8 (%50)	6 (%37,5)	

Gruplar arası karşılaştırmada sürekli değişkenler için Kruskal-Wallis, kategorik değişkenler için Ki-kare, Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.35:** MN tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının immünfloresan mikroskopi verilerine göre değerlendirilmesi.

	Tam remisyon	Kısmi remisyon	Tedaviye yanıtız	<i>P</i>
<b>IgG</b>				1,000
[n (%)]	5 (%41,7)	5 (%41,7)	2 (%16,7)	
+3 [n (%)]	4 (%19)	9 (%42,9)	8 (%38,1)	
<b>IgM</b>				0,734
(-) [n (%)]	7 (%25,9)	11 (%40,7)	9 (%33,3)	
+1 [n (%)]	1 (%33,3)	2 (%66,7)	0 (%0)	
+2 [n (%)]	1 (%33,3)	1 (%33,3)	1 (%33,3)	
<b>IgA</b>				0,077
(-) [n (%)]	7 (%25)	14 (%50)	7 (%25)	
+1 [n (%)]	2 (%40)	0 (%0)	3 (%60)	
<b>C3</b>				0,194
(-) [n (%)]	2 (%33,3)	4 (%66,7)	0 (%0)	
+1 [n (%)]	4 (%26,7)	5 (%33,3)	6 (%40)	
+2 [n (%)]	3 (%33,3)	4 (%44,4)	2 (%22,2)	
+3 [n (%)]	0 (%0)	1 (%33,3)	2 (%66,7)	
<b>C1q</b>				0,800
(-) [n (%)]	8 (%26,7)	13 (%44,8)	8 (%27,6)	
+1 [n (%)]	1 (%33,3)	1 (%33,3)	1 (%33,3)	
+2	0 (%0)	0(%0)	1(%100)	
<b>Kappa</b>				0,602
(-) [n (%)]	1 (%33,3)	2 (%66,7)	0 (%0)	
+1 [n (%)]	2 (%28,6)	3 (%42,9)	2 (%28,6)	
+2 [n (%)]	2 (%18,2)	5 (%45,5)	4 (%36,4)	
+3 [n (%)]	4 (%33,3)	4 (%33,3)	4 (%33,3)	
<b>Lambda</b>				0,735
(-) [n (%)]	1 (%50)	1 (%50)	0 (%0)	
+1 [n (%)]	2 (%25)	5 (%62,5)	1 (%12,5)	
+2 [n (%)]	3 (%23,1)	5 (%38,5)	5 (%38,5)	
+3 [n (%)]	3 (%30)	3(%30)	4 (%40)	
<b>Fibrinojen</b>				1,000
(-) [n (%)]	8 (%26,7)	13 (%43,3)	9 (%30)	
+1 [n (%)]	1 (%33,3)	1 (%33,3)	1 (%33,3)	

Gruplar arası karşılaştırmada Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.36:** MN tanılı hastalarda başlangıç tedavi yanıtında PLA2R antikor saptanma durumlarının karşılaştırılması.

	<b>Tam remisyon</b>	<b>Kısmi remisyon</b>	<b>Tedaviye yanıtız</b>	<b>P</b>
<b>Negatif</b>	1(%9,1)	5 (%45,5)	5 (%45,5)	0,455
<b>Pozitif</b>	5 (%38,5)	6 (%46,2)	2 (%15,4)	
<b>Sınırdı</b>	0(%0)	1 (%100)	0(%0)	
<b>Bakılmamış</b>	3 (%33,3)	3 (%33,3)	3 (%33,3)	

Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

#### **4.4. FSGS Grubu**

FSGS tanılı 48 hasta saptanmış olup hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri Tablo 4.8, Tablo 4.9 ve Tablo 4.10'da sunulmuştur.

FSGS tanılı 48 hastanın 19'una (%39,6) kliniğimizde İS tedavi verildi. İS tedavi verilen hastaların 10'u kadın (%52,6), 9'u erkekti (%47,4) ve ortalama yaş 43 (20-74) yıl saptandı. Ortalama tGFH değeri 95 (12-135) mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>, kreatinin düzeyi 0,8 (0,5-5,3) mg/dL, serum albümin düzeyi 2,8 (1,6-3,9) mg/dL, proteinüri düzeyi 8100 (1980-50150) g/gün saptandı.

Başlangıç tedavisinde 19 hastanın 15'ine sadece steroid verildi. 1 hastaya MMF, 1 hastaya steroid+siklosporin, 1 hastaya steroid+azatioprin, 1 hastaya steroid+takrolimus verildi. İlk tedaviye yanıt değerlendirildiğinde, 4 hastada (tümünün tedavisi steroid) tam remisyon gelişti. 8 hastada kısmi remisyon gelişti (1 hasta steroid+azatioprin, 7 hasta steroid). 7 hastada tedaviye yanıt izlenmedi. 9 hastaya tedavi yanıtızlığı veya nüks nedeniyle ikinci basamak tedavi verildi: 4 hastada siklosporin, 1 hastada steroid, 1 hastada steroid+siklosporin, 1 hastada MMF, 1 hastada steroid+MMF, 1 hastada rituksimab. Dört hastaya üçüncü basamak tedavi verildi: 3 hastada rituksimab, 1 hastada steroid+MMF. Tedavi yanıtızlığı nedeniyle 2 hastaya (1'i takrolimus, 1'i MMF) dördüncü basamak tedavi ve bunlardan 1'ine de beşinci basamak tedavi olarak steroid+MMF verildi.

FSGS tanıli hastalardan İS tedavi verilen 19 kişinin 19'unun  $\geq 1$  ay takibi mevcuttu. Bu hastalardan ilk tedavi sonrası tam remisyona gelişen 4 hasta (%21,1), kısmi remisyona gelişen 8 hasta (%42,1), tedaviye yanıtı olmayan 7 hasta (%36,8) mevcuttu. Birinci basamak tedaviye yanıt durumlarına göre oluşturulan bu üç grup arasında demografik ve klinik bulgular açısından fark tespit edilmedi (Tablo 4.37). Komorbid hastalıklar (Tablo 4.38) ve kullanılan ilaçlar (Tablo 4.39) açısından da benzer saptanan grupların başlangıç laboratuvar verileri karşılaştırıldığında tam remisyona sağlanan grupta kısmi remisyona saptanan hastalara göre LDL kolesterol düzeyinin daha yüksek, total protein düzeyinin daha düşük olduğu tespit edildi (Tablo 4.40). Segmental skleroz tespit edilen glomerül sayısının kısmi remisyona görülen hastalarda yanıtı olmayanlara göre daha fazla, vasküler değişiklik saptanan hasta oranının kısmi remisyona saptanan hastalarda tam remisyona saptananlara göre daha sık olduğu görüldü (Tablo 4.41). Diğer ışık mikroskopisi bulguları ile İF inceleme sonuçları gruplarda benzer tespit edildi (Tablo 4.42).

**Tablo 4.37:** FSGS tanıli hastalardan kliniğimizde İS tedavi alanların ilk tedaviye yanıt durumlarının demografik verilerle birlikte değerlendirilmesi.

	<b>Tam remisyona (n=4)</b>	<b>Kısmi remisyona (n=8)</b>	<b>Tedaviye yanıtı olmayan (n=7)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	40(24-60)	46(31-74)	43(20-65)	0,686
<b>Cinsiyet (K/E)</b>				0,607
Kadın	1(%10)	5(%50)	4(%40)	
Erkek	3(%33,3)	3(%33,3)	3(%33,3)	
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,9 (29,7-30,0)	28,5 (22,2-31,2)	29,2 (18,4-34,3)	0,933
<b>Sistolik KB (mmHg)</b>	145(120-190)	145(110-170)	130(100-180)	0,892
<b>Diastolik KB (mmHg)</b>	95(80-110)	90(60-100)	80(70-90)	0,186
<b>Ödem varlığı</b>	3(%25)	4(%33,3)	5(%41,7)	0,704
<b>Sigara kullanımı</b>				0,597
Hiç kullanmayan [n (%)]	2(%20)	4(%40)	4(%40)	
Eski kullanıcı [n (%)]	1(%25)	1(%25)	2(%50)	
Aktif kullanıcı [n (%)]	1(%25)	3(%75)	0(%0)	
Sorgulanmayan [n (%)]	0(%0)	0(%0)	1(%100)	

Sürekli değişkenlerde Kruskal-Wallis, kategorik değişkenlerde Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.38:** FSGS tanılı hastalardan kliniğimizde İS tedavi alanların ilk tedaviye yanıt durumlarının komorbid hastalıklarla birlikte değerlendirilmesi.

	<b>Tam remisyon</b>	<b>Kısmi remisyon</b>	<b>Tedaviye yanıtız</b>	<b>P</b>
<b>HT [n (%)]</b>	1(%12,5)	5(%62,5)	2(%25)	0,417
<b>Diabetes mellitus [n (%)]</b>	0(%0)	2(%66,7)	1(%33,3)	0,769
<b>Kardiyovasküler hastalıklar [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	2(%100)	0,158
<b>Pulmoner hastalıklar [n (%)]</b>	1(%33,3)	1(%33,3)	1(%33,3)	1,000
<b>Gastrointestinal sistem hastalıkları [n (%)]</b>	0(%0)	2(%100)	0(%0)	0,485
<b>Karaciğer hastalıkları [n (%)]</b>	0(%0)	1(%100)	0(%0)	1,000
<b>Romatolojik hastalıklar [n (%)]</b>	0(%0)	1(%50)	1(%50)	1,000
<b>Tiroid hastalıkları [n (%)]</b>	0(%0)	2(%100)	0(%0)	0,485
<b>Maligniteler [n (%)]</b>	0(%0)	1(%100)	0(%0)	1,000
<b>Nöropsikiyatrik hastalıklar [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	0(%0)	-
<b>Ürolojik hastalıklar [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	0(%0)	-

Gruplar arası karşılaştırmalarda Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.39:** FSGS tanılı hastaların ilk tedaviye yanıt durumlarının kullanılan ilaçlarla birlikte değerlendirilmesi.

	<b>Tam remisyon</b>	<b>Kısmi remisyon</b>	<b>Tedaviye yanıtız</b>	<b>P</b>
<b>RAS Blokerleri [n (%)]</b>	1(%10)	6(%60)	3(%30)	0,247
<b>NSAİİ [n (%)]</b>	2(%50)	1(%25)	1(%25)	0,372
<b>Diüretikler[n (%)]</b>	0(%0)	3(%50)	3(%50)	0,465
<b>Nondihidropiridin KKB [n (%)]</b>	0(%0)	2(%100)	0(%0)	0,485
<b>Dihidropiridin KKB [n (%)]</b>	0(%0)	2(%66,7)	1(%33,3)	0,769
<b>Beta-blokerler[n (%)]</b>	1(%33,3)	0(%0)	2(%66,7)	0,278
<b>Alfa-blokerler [n (%)]</b>	0(%0)	1(%50)	1(%50)	1,000

Gruplar arası karşılaştırmalarda Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.40:** FSGS tanılı hastaların ilk tedaviye yanıt durumlarının laboratuvar verileriyle birlikte değerlendirilmesi.

	<b>Tam remisyon</b>	<b>Kısmi remisyon</b>	<b>Tedaviye yanıtız</b>	<b>P</b>
<b>Üre (mg/dL)</b>	47(27-71)	35(16-80)	57(25-181)	0,246
<b>GFR</b>	108(69-122)	105(31-132)	56(12-135)	0,642
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	1,05(0,6-1,4)	0,7(0,5-2,3)	1,1(0,5-5,3)	0,359
<b>Total kolesterol (mg/dL)</b>	495(378-549)	305(200-382)	328(203-448)	0,094
<b>Trigliserit (mg/dL)</b>	727(185-778)	220(115-483)	219(86-348)	0,349
<b>HDL (mg/dL)</b>	50(35-56)	51(40-74)	63(51-85)	0,095
<b>LDL (mg/dL)</b>	291(205-395)	109(47-246)	188(135-332)	<b>0,025<sup>1</sup></b>
<b>Total protein (mg/dL)</b>	3,8(3,3-4,7)	5,9(4,2-8,7)	4,6(4,2-6,1)	<b>0,015<sup>2</sup></b>
<b>Albümin (mg/dL)</b>	1,8(1,6-2,6)	3,1(1,6-3,9)	2,9(1,6-3,4)	0,095
<b>Proteinüri (mg/gün)</b>	16965(8000-50150)	6915(1980-11355)	5870(2760-24391)	0,107
<b>C3 düşüklüğü [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	0(%0)	-
<b>C4 düşüklüğü [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	0(%0)	-
<b>Piyüri [n (%)]</b>	1(%25)	2(%50)	1(%25)	1,000
<b>Hematüri [n (%)]</b>	1(%11,1)	4(%44,4)	4(%44,4)	0,714

<sup>1</sup>Kısmi remisyon-Tam remisyon  $p=0,026$ ; <sup>2</sup>Kısmi remisyon-Tam remisyon  $p=0,012$ . Sürekli değişkenlerde Kruskal-Wallis, kategorik değişkenlerde Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.41:** FSGS tanılı hastaların ilk tedaviye yanıt durumlarının ışık mikroskopi verileriyle birlikte değerlendirilmesi.

	<b>Tam remisyon</b>	<b>Kısmi remisyon</b>	<b>Tedaviye yanıtız</b>	<b>P</b>
<b>Toplam glomerül sayısı</b>	23(3-42)	24(14-39)	21(6-49)	0,882
<b>Global sklerotik glomerül sayısı</b>	0(0-2)	3(0-7)	3(0-16)	0,115
<b>Segmental sklerotik glomerül sayısı</b>	1(0-3)	4(0-6)	0(0-3)	<b>0,026<sup>1</sup></b>
<b>Mezenjiyal proliferasyon [n (%)]</b>	1(%25)	1(%25)	2(%50)	0,798
<b>Bazal membranda kalınlaşma [n (%)]</b>	1(%14,3)	1(%14,3)	5(%71,4)	0,059
<b>Subendotelial birikim [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	0(%0)	-
<b>Subepitelial birikim [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	0(%0)	-
<b>Endokapiller proliferasyon [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	0(%0)	-
<b>Glomerüllerde eksudatif değişiklik [n (%)]</b>	0(%0)	1(%100)	0(%0)	1,000
<b>Kresentik glomerül sayısı</b>	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	-
Sellüler [n (%)]	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	-
Fibrosellüler [n (%)]	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	-
Fibröz [n (%)]	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	-
<b>İnterstisyel inflamasyon</b>				0,798
Yok [n (%)]	1(%20)	3(%60)	1(%20)	
<%25 [n (%)]	3(%21,4)	5(%35,7)	6(%42,9)	
%25-50 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
>%50 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<b>İnterstisyel fibrozis [n (%)]</b>				0,579
Yok [n (%)]	4(%22,2)	8(%44,4)	6(%33,3)	
<%25 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	1(%100)	
%25-50 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
>%50 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<b>Vasküler değişiklikler [n (%)]</b>	1(%6,7)	8(%53,3)	6(%40)	<b>0,007<sup>2</sup></b>
<b>Tübüler atrofi</b>				0,471
Yok [n (%)]	3(%25)	6(%50)	3(%25)	
<%25 [n (%)]	1(%20)	2(%40)	2(%40)	
%25-50 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	2(%100)	
>%50 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	

<sup>1</sup>Kısmi remisyon-Yanıt yok  $p=0,036$ ; <sup>2</sup>Tam remisyon-Kısmi remisyon. Gruplar arası karşılaştırmada sürekli değişkenler için Kruskal-Wallis, kategorik değişkenler için Ki-kare, Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.42:** FSGS tanılı hastaların ilk tedaviye yanıt durumlarının immünfloresan mikroskopisi verileriyle birlikte değerlendirilmesi.

	Tam remisyon	Kısmi remisyon	Tedaviye yanıtız	P
<b>IgG</b>				0,158
(-) [n (%)]	4(%23,5)	8(%47,1)	5(%29,4)	
+1 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	1(%100)	
+2 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	1(%100)	
+3 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<b>IgM</b>				1,000
(-) [n (%)]	3(%21,4)	6(%42,9)	5(%35,7)	
+1 [n (%)]	1(%20)	2(%40)	2(%40)	
+2 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
+3 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<b>IgA</b>				1,000
(-) [n (%)]	4(%22,2)	7(%38,9)	7(%38,9)	
+1 [n (%)]	0(%0)	1(%100)	0(%0)	
+2 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
+3 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<b>C3</b>				0,485
(-) [n (%)]	3(%17,6)	8(%47,1)	6(%35,3)	
+1 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	1(%100)	
+2 [n (%)]	1(%100)	0(%0)	0(%0)	
+3 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<b>C1q</b>				0,579
(-) [n (%)]	4(%22,2)	8(%44,4)	6(%33,3)	
+1 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	1(%100)	
+2 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
+3 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<b>Kappa</b>				0,137
(-) [n (%)]	4(%25)	8(%50)	4(%25)	
+1 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	2(%100)	
+2 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
+3 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<b>Lambda</b>				0,137
(-) [n (%)]	4(%25)	8(%50)	4(%25)	
+1 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	2(%100)	
+2 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
+3 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<b>Fibrinojen</b>				0,556
(-) [n (%)]	4(%23,5)	8(%47,1)	5(%29,4)	
+1 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	1(%100)	
+2 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
+3 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	

Takip süresi  $\geq 1$  ay olan hastalar değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

İS tedavi verilen hastaların (19 hasta) ortalama takip süresi 16,5 (3,2-66,4) ay idi. Bu sürenin sonundaki değerlendirmede 5 hastada (%26,3) yanıt izlenmedi. 3 hastada (%15,8) tam yanıt, 11 hastada (%57,9) kısmi yanıt elde edildi. Yanıtsız hastalardan 1'i SDBY idi. Ölüm takibimiz sırasında izlenmedi.

Konservatif tedavi ile izlenen 29 hastanın 17'si kadın (%58,6), 12'si erkekti (%41,4) ve ortalama yaş  $38 \pm 12,9$  yıl saptandı. Ortalama tGFH değeri 98 (6-127) mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>, kreatinin düzeyi 0,8 (0,5-9,7) mg/dL, serum albümin düzeyi 3,7 (1,5-4,7) mg/dL, proteinüri düzeyi 2587 (456-25000) mg/gün saptandı.

$\geq 1$  ay takip edilen 19 hasta mevcuttu, bunların ortalama takip süresi 20,3 (1,0-90,1) ay idi. Takip edilen hastaların sonlanımı değerlendirildiğinde 9 hastanın (%31) yanıtsız, 3 hastanın (%10,3) tam remisyonda; 7 hastanın da (24,1) kısmi remisyonda olduğu görüldü. Yanıtsız kabul edilen hastalardan 1 tanesi SDBY saptandı. Takibimiz sırasında ölüm izlenmedi.

İS alan ve almayan 38 hastanın 1 ay ve üzeri takip süresi mevcuttu. Toplam takip süresi sonunda tam remisyona saptanan, kısmi remisyona saptanan ve yanıtsız hastaların demografik ve klinik verileri arasında ödem dışında fark yoktu (Tablo 4.43). Ödem yanıtsız hastalarda daha sık idi. Komorbid hastalıklardan hipertansiyonun kısmi remisyona saptanan hastalarda daha sık olduğu, diğer hastalıkların farksız olduğu tespit edildi (Tablo 4.44). Kullanılan ilaçlar tanımlanan gruplarda benzer idi (Tablo 4.45). Proteinüri düzeyinin tam remisyona saptanan hastalarda yanıtsız hastalara göre daha yüksek olduğu, diğer laboratuvar verileri açısından grupların benzer olduğu tespit edildi (Tablo 4.46). Toplam takip süresi sonundaki yanıt durumlarına göre oluşturulan gruplar arasında ışık mikroskopik (Tablo 4.47) ve İF bulguları (Tablo 4.48) açısından fark tespit edilmedi.

**Tablo 4.43:** FSGS tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının demografik verilere göre değerlendirilmesi.

	Tam remisyon (n=6)	Kısmi remisyon (n=17)	Tedaviye yanıtız (n=15)	P
Yaş (yıl)	30 (23-51)	44 (31-74)	45 (20-70)	0,070
Cinsiyet (K/E)				0,746
Kadın	3 (%13,6)	11(%50)	8 (%36,4)	
Erkek	3 (%18,8)	6 (%37,5)	7 (%43,8)	
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	25,5 (18,4-29,3)	29,2(20,2-34,3)	28,4(17,2-31,6)	0,540
Sistolik KB (mmHg)	140 (110-190)	130 (100-170)	130 (100-180)	0,405
Diastolik KB (mmHg)	90(70-110)	80 (60-100)	80 (60-90)	0,376
Ödem varlığı	4 (%22,2)	4 (%22,2)	10 (%55,6)	<b>0,033<sup>1</sup></b>
Sigara kullanımı				0,180
Hiç kullanmayan [n (%)]	3 (%20)	7 (%46,7)	5 (%33,3)	
Eski kullanıcı [n (%)]	0 (%09)	4 (%57,1)	3 (%42,9)	
Aktif kullanıcı [n (%)]	2 (%25)	5 (%62,5)	1 (%12,5)	
Sorgulanmayan [n (%)]	1 (%12,5)	1 (%12,5)	6 (%75)	

<sup>1</sup>Yanıt yok-Kısmi Remisyon. Sürekli değişkenlerde Kruskal-Wallis, kategorik değişkenlerde Ki-Kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.44:** FSGS tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının komorbiditelere göre değerlendirilmesi.

	Tam remisyon	Kısmi remisyon	Tedaviye yanıtız	P
HT [n (%)]	0 (%0)	9(%75)	3 (%25)	<b>0,029</b>
Diabetes mellitus [n (%)]	0(%0)	3(%42,9)	4 (%57,1)	0,475
Kardiyovasküler hastalıklar [n (%)]	0 (%0)	1 (%25)	3 (%75)	0,357
Pulmoner hastalıklar [n (%)]	0 (%0)	1 (%25)	3 (%75)	0,357
Gastrointestinal sistem hastalıkları [n (%)]	0 (%0)	2 (%66,7)	1 (%33,3)	1,000
Karaciğer hastalıkları [n (%)]	0 (%0)	1 (%100)	0 (%0)	1,000
Romatolojik hastalıklar [n (%)]	0 (%0)	3(%50)	3(%50)	0,710
Tiroid hastalıkları [n (%)]	0 (%0)	3 (%100)	0 (%0)	0,268
Maligniteler [n (%)]	0 (%0)	1(%100)	0 (%0)	1,000
Nöropsikiyatrik hastalıklar [n (%)]	1(%50)	1(%50)	0 (%0)	0,294
Ürolojik hastalıklar [n (%)]	1 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0,158

Gruplar arası karşılaştırmalarda Ki-Kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.45:** FSGS tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının kullanılan ilaçlara göre değerlendirilmesi.

	Tam remisyon	Kısmi remisyon	Tedaviye yanıtız	P
RAS Blokerleri [n (%)]	2 (%11,1)	8 (%44,4)	8(%44,4)	0,760
NSAİİ [n (%)]	3(%33,3)	5 (%55,6)	1 (%11,1)	0,074
Diüretikler[n (%)]	1 (%12,5)	3 (%37,5)	4 (%50)	0,867
Nondihidropiridin KKB [n (%)]	0 (%0)	1 (%25)	3 (%75)	0,357
Dihidropiridin KKB [n (%)]	0 (%0)	2 (%66,7)	1(%33,3)	1,000
Beta-blokerler[n (%)]	1(%33,3)	1(%33,3)	1(%33,3)	0,547
Alfa-blokerler [n (%)]	0 (%0)	1(%50)	1(%50)	1,000

Gruplar arası karşılaştırmalarda Ki-Kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.46:** FSGS tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının laboratuvar verilerine göre değerlendirilmesi.

	Tam remisyon	Kısmi remisyon	Tedaviye yanıtız	p
Üre (mg/dL)	47 (27-109)	36 (16-129)	33 (17-181)	0,486
GFR	107 (43-135)	95 (31-128)	93 (12-132)	0,811
Kreatinin (mg/dL)	0,85 (0,5-2,1)	0,8(0,5-2,3)	0,8 (0,5-5,3)	0,905
Total kolesterol (mg/dL)	367(196-495)	224(171-549)	222(135-448)	0,309
Trigliserit (mg/dL)	196(143-778)	177 (78-465)	228(58-483)	0,530
HDL (mg/dL)	50 (35-72)	52(25-71)	51(27-85)	0,976
LDL (mg/dL)	225(93-291)	131 (68-395)	123(47-332)	0,231
Total protein (mg/dL)	5,2 (3,3-7,2)	6,3 (3,8-8,7)	5,8(4,2-7,6)	0,347
Albümin (mg/dL)	2,5 (1,6-4,4)	3,4 (1,7-4,2)	3,6 (1,6-4,7)	0,206
Proteinüri (mg/gün)	10125(2575-50150)	3930(658-15059)	3371(456-24391)	<b>0,050<sup>1</sup></b>
C3 düşüklüğü [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	1(%100)	0,515
C4 düşüklüğü [n (%)]	1(%100)	0 (%0)	0 (%0)	0,194
Piyüri [n (%)]	2(%28,6)	2(%28,6)	3 (%42,9)	0,314
Hematüri [n (%)]	2(%10,5)	9(%47,4)	8(%42,1)	0,903

<sup>1</sup>Yanıt yok-Tam Remisyon  $p=0,046$ . Sürekli değişkenlerde Kruskal-Wallis, kategorik değişkenlerde Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.47:** FSGS tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının ışık mikroskopi verilerine göre değerlendirilmesi.

	<b>Tam remisyon</b>	<b>Kısmi remisyon</b>	<b>Tedaviye yanıtız</b>	<b>P</b>
<b>Toplam glomerül sayısı</b>	40(6-45)	22(3-39)	17(6-49)	0,312
<b>Global sklerotik glomerül sayısı</b>	1(0-5)	2(0-13)	3(0-16)	0,647
<b>Segmental sklerotik glomerül sayısı</b>	1(0-2)	3(0-6)	1(0-25)	0,056
<b>Mezengiyal proliferasyon [n (%)]</b>	1(0-2,5)	4(%50)	3(%37,5)	1,000
<b>Bazal membranda kalınlaşma [n (%)]</b>	3(%27,3)	6(%54,5)	2(%18,2)	0,152
<b>Subendotelial birikim [n (%)]</b>	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	-
<b>Subepitelial birikim [n (%)]</b>	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	-
<b>Endokapiller proliferasyon [n (%)]</b>	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	-
<b>Glomerüllerde eksudatif değişiklik [n (%)]</b>	0 (%0)	1(%100)	0 (%0)	1,000
<b>Kresentik glomerül sayısı</b>	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	-
<b>İnterstisyel inflamasyon</b>				0,592
Yok [n (%)]	1(%11,1)	3(%33,3)	5(%55,6)	
<%25 [n (%)]	5(%17,2)	14(%48,3)	10 (%34,5)	
%25-50 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
>%50 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
<b>İnterstisyel fibrozis [n (%)]</b>				0,758
Yok [n (%)]	6(%17,1)	16(%45,7)	13(%37,1)	
<%25[n (%)]	0 (%0)	1(%50)	1(%50)	
%25-50 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	1(%100)	
>%50 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
<b>Vasküler değişiklikler [n (%)]</b>	3(%12)	10(%40)	12(%48)	0,306
<b>Tübüler atrofi</b>				0,912
Yok [n (%)]	4(%18,2)	10(%45,5)	8(%36,4)	
<%25 [n (%)]	2(%15,4)	5(%38,5)	6(%46,2)	
%25-50 [n (%)]	0 (%0)	2(%66,7)	1(%33,3)	
>%50 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	

Gruplar arası karşılaştırmada sürekli değişkenler için Kruskal-Wallis, kategorik değişkenler için Ki-kare, Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.48:** FSGS tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının immünfloresan mikroskopisi verilerine göre değerlendirilmesi.

	Tam remisyon	Kısmi remisyon	Tedaviye yanıtız	P
<b>IgG</b>				0,059
(-) [n (%)]	4(%11,4)	16(%45,7)	15(%42,9)	
+1 [n (%)]	2(%100)	0 (%0)	0 (%0)	
+2 [n (%)]	0 (%0)	1(%100)	0 (%0)	
+3 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
<b>IgM</b>				0,560
(-) [n (%)]	4(%12,9)	14(%45,2)	13(%41,9)	
+1 [n (%)]	1(%16,7)	3(%50)	2(%33,3)	
+2 [n (%)]	1(%100)	0 (%0)	0 (%0)	
+3 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
<b>IgA</b>				1,000
(-) [n (%)]	6(%16,7)	16(%44,4)	14(%38,9)	
+1 [n (%)]	0 (%0)	1(%50)	1(%50)	
+2 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
+3 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
<b>C3</b>				0,734
(-) [n (%)]	5(%16,1)	15(%48,4)	11(%35,5)	
+1 [n (%)]	0 (%0)	1(%20)	4(%80)	
+2 [n (%)]	1(%50)	1(%50)	0 (%0)	
+3 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
<b>C1q</b>				1,000
(-) [n (%)]	6(%16,2)	16(%43,2)	15(%40,5)	
+1 [n (%)]	0 (%0)	1(%100)	0 (%0)	
+2 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
+3 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
<b>Kappa</b>				0,256
(-) [n (%)]	4(%12,1)	15(%45,5)	14(%42,4)	
+1 [n (%)]	2(%66,7)	1(%33,3)	0 (%0)	
+2 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	0(%0)	
+3 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	1(%100)	
<b>Lambda</b>				0,256
(-) [n (%)]	4(%12,1)	15(%45,5)	14(%42,4)	
+1 [n (%)]	2(%66,7)	1(%33,3)	0 (%0)	
+2 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	0(%0)	
+3 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	1(%100)	
<b>Fibrinojen</b>				0,158
(-) [n (%)]	5(%14,3)	16(%45,7)	14(%40)	
+1 [n (%)]	1(%50)	0 (%0)	1(%50)	
+2 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
+3 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	

Gruplar arası karşılaştırmada Ki-Kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

#### 4.5. MDH Grubu

MDH tanılı 14 hasta saptanmış olup hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri Tablo 4.8, Tablo 4.9 ve Tablo 4.10'da sunulmuştur. 14 hastanın 13'üne kliniğimizde İS tedavi verildi. 1 hasta biyopsi sonrası takibine devam etmediği için tedavi verilemedi. İS tedavi verilen hastaların 10'u kadın (%76,9), 3'ü erkekti (%23,1) ve ortalama yaş 28 (16-65) saptandı. Ortalama tGFH değeri 129 (45-149) mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>, kreatinin düzeyi 0,6 (0,4-1,4) mg/dL, serum albümin düzeyi 2 (1,5-3), proteinüri düzeyi 9,19 (1,11-20,00) g/gün saptandı.

13 hastanın 12'sinin (%92,3) başlangıç tedavisi steroid, 1 hastanın başlangıç tedavisi rituksimab idi. 13 hastanın 12'sinde tam remisyon izlendi. Remisyon gelişim süresi ortalama 1 (1-3) ay idi. Yanıt gözlenmeyen hasta (steroid verilen gruptan) 1,2 aydan sonra takibe devam etmedi. 4 hastaya nüks gelişmesi nedeniyle ikinci basamak tedavi verildi (3 hastada steroid, 1 hastada takrolimus).

MDH tanılı hastalardan İS tedavi verilen tüm hastaların takip süresi  $\geq 1$  ay idi. Bu hastalardan ilk tedavi sonrası 12 hastada (%92,3) tam remisyon gelişirken 1 hasta (%7,7) tedaviye yanıtız olarak değerlendirildi. İlk tedaviye yanıt süresi 1-3 ay olarak saptandı. Tam remisyon gelişen hastalar ile yanıtız hasta arasında demografik ve klinik özellikler, komorbid hastalıklar, kullandıkları ilaçlar, başlangıç laboratuvar bulguları ve patolojik bulguları açısından fark saptanmadı (Tablo 4.49-61).

**Tablo 4.49:** MDH tanılı hastalardan kliniğimizde İS tedavi alanların ilk tedaviye yanıt durumlarının demografik verilerle birlikte değerlendirilmesi.

	Tam remisyon (n=12)	Tedaviye yanıtız (n=1)	<i>p</i>
<b>Yaş (yıl)</b>	28 (16-65)	28	1,000
<b>Cinsiyet (K/E)</b>			1,000
Kadın	9 (%90)	1 (%10)	
Erkek	3 (%100)	0 (%0)	
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,3 (17,8-42,7)	Verisi yok	
<b>Sistolik KB (mmHg)</b>	120(100-170)	100	0,308
<b>Diastolik KB (mmHg)</b>	75 (60-125)	60	0,154
<b>Ödem varlığı</b>	5 (%83,3)	1 (%16,7)	0,462

<b>Sigara kullanımı</b>			1,000
Hiç kullanmayan [n (%)]	8 (%88,9)	1 (%11,1)	
Eski kullanıcı [n (%)]	2 (%100)	0 (%0)	
Aktif kullanıcı [n (%)]	1 (%100)	0 (%0)	
Sorgulanmayan [n (%)]	1 (%100)	0 (%0)	

Sürekli değişkenlerde Mann-Whitney U, kategorik değişkenlerde Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.50:** MDH tanılı hastalardan kliniğimizde İS tedavi alanların ilk tedaviye yanıt durumlarının komorbid hastalıklarla birlikte değerlendirilmesi.

	<b>Tam remisyon</b>	<b>Tedaviye yanıtız</b>	<b>p</b>
<b>HT [n (%)]</b>	2(%100)	0(%0)	1,000
<b>Diabetes mellitus [n (%)]</b>	1(%100)	0(%0)	1,000
<b>Kardiyovasküler hastalıklar [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	-
<b>Pulmoner hastalıklar [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	-
<b>Gastrointestinal sistem hastalıkları [n (%)]</b>	1(%100)	0(%0)	1,000
<b>Karaciğer hastalıkları [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	-
<b>Romatolojik hastalıklar [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	-
<b>Tiroid hastalıkları [n (%)]</b>	1(%100)	0(%0)	1,000
<b>Maligniteler [n (%)]</b>	1(%100)	0(%0)	1,000
<b>Nöropsikiyatrik hastalıklar [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	-
<b>Ürolojik hastalıklar [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	-

Gruplar arası karşılaştırmalarda Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.51:** MDH tanılı hastaların ilk tedaviye yanıt durumlarının kullanılan ilaçlarla birlikte değerlendirilmesi.

	<b>Tam remisyon</b>	<b>Tedaviye yanıtız</b>	<b>p</b>
<b>RAS Blokerleri [n (%)]</b>	3(% 100)	0(%0)	1,000
<b>NSAİİ [n (%)]</b>	3(% 100)	0(%0)	1,000
<b>Diüretikler[n (%)]</b>	3(% 100)	0(%0)	1,000
<b>Nondihidropiridin KKB [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	-
<b>Dihidropiridin KKB [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	-
<b>Beta-blokerler[n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	-
<b>Alfa-blokerler [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	-

Gruplar arası karşılaştırmalarda Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.52:** MDH tanılı hastaların ilk tedaviye yanıt durumlarının laboratuvar verileriyle birlikte değerlendirilmesi.

	<b>Tam remisyon</b>	<b>Tedaviye yanıtız</b>	<b>p</b>
<b>Üre (mg/dL)</b>	30 (15-73)	15	0,154
<b>GFR</b>	129 (45-149)	138	0,308
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0,6 (0,4-1,4)	0,4	0,154
<b>Total kolesterol (mg/dL)</b>	560 (401-616)	422	0,600
<b>Trigliserit (mg/dL)</b>	248 (118-999)	136	0,545
<b>HDL (mg/dL)</b>	90 (48-150)	93	0,909
<b>LDL (mg/dL)</b>	337 (144-488)	232	0,500
<b>Total protein (mg/dL)</b>	4,6 (3,4-5,5)	4,6	1,000
<b>Albümin (mg/dL)</b>	2 (1,5-3)	1,9	0,769
<b>Proteinüri (mg/gün)</b>	8899 (1119-20000)	11000	0,769
<b>C3 düşüklüğü [n (%)]</b>	0 (%0)	0(%0)	-
<b>C4 düşüklüğü [n (%)]</b>	0 (%0)	0(%0)	-
<b>Piyüri [n (%)]</b>	1 (%100)	0(%0)	1,000
<b>Hematüri [n (%)]</b>	2 (%100)	0(%0)	1,000

Sürekli değişkenlerde Mann-Whitney U, kategorik değişkenlerde Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.53:** MDH tanılı hastaların ilk tedaviye yanıt durumlarının ışık mikroskopi verileriyle birlikte değerlendirilmesi.

	Tam remisyon	Tedaviye yanıtız	<i>p</i>
<b>Toplam glomerül sayısı</b>	27 (16-48)	3	0,154
<b>Global sklerotik glomerül sayısı</b>	1 (0-10)	0	0,462
<b>Segmental sklerotik glomerül sayısı</b>	0 (0-0)	0	1,000
<b>Mezengiyal proliferasyon [n (%)]</b>	3 (% 100)	0 (%0)	1,000
<b>Bazal membranda kalınlaşma [n (%)]</b>	2 (% 100)	0 (%0)	1,000
<b>Subendotelyal birikim [n (%)]</b>	0 (%0)	0 (%0)	-
<b>Subepitelyal birikim [n (%)]</b>	0 (%0)	0 (%0)	-
<b>Endokapiller proliferasyon [n (%)]</b>	0 (%0)	0 (%0)	-
<b>Glomerüllerde eksudatif değişiklik [n (%)]</b>	0 (%0)	0 (%0)	-
<b>Kresentik glomerül sayısı</b>	0 (0-1)	0	1,000
Sellüler [n (%)]	0 (0-0)	0	1,000
Fibrosellüler [n (%)]	0 (0-1)	0	1,000
Fibröz [n (%)]	0 (0-0)	0	1,000
<b>İnterstisyel inflamasyon</b>			1,000
Yok [n (%)]	6 (%85,7)	1 (%14,3)	
<%25 [n (%)]	6 (%100)	0 (%0)	
%25-50 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	
>%50 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	
<b>İnterstisyel fibrozis [n (%)]</b>			1,000
Yok [n (%)]	10 (%90,9)	1 (%9,1)	
<%25[n (%)]	2 (%100)	0 (%0)	
%25-50 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	
>%50 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	
<b>Vasküler değişiklikler [n (%)]</b>	5 (%100)	0 (%0)	1,000
<b>Tübüler atrofi</b>			1,000
Yok [n (%)]	8 (%88,9)	1 (%11,1)	
<%25 [n (%)]	4 (%100)	0 (%0)	
%25-50 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	
>%50 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	

Gruplar arası karşılaştırmada sürekli değişkenler için Kruskal-Wallis, kategorik değişkenler için Ki-kare, Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.54:** MDH tanılı hastaların ilk tedaviye yanıt durumlarının immünfloresan mikroskopisi verileriyle birlikte değerlendirilmesi.

	<b>Tam remisyon</b>	<b>Tedaviye yanıtız</b>	<b>P</b>
<b>IgG</b>			1,000
(-) [n (%)]	11 (%91,7)	1 (%8,3)	
+1 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	
+2 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	
+3 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	
<b>IgM</b>			1,000
(-) [n (%)]	8 (%88,9)	1 (%11,1)	
+1 [n (%)]	2 (%100)	0 (%0)	
+2 [n (%)]	1 (%100)	0 (%0)	
+3 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	
<b>IgA</b>			-
(-) [n (%)]	11 (%91,7)	1 (%8,3)	
+1 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	
+2 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	
+3 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	
<b>C3</b>			1,000
(-) [n (%)]	9 (%90)	1 (%10)	
+1 [n (%)]	2 (%100)	0 (%0)	
+2 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	
+3 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	
<b>C1q</b>			-
(-) [n (%)]	11 (%91,7)	1 (%8,3)	
+1 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	
+2 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	
+3 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	
<b>Kappa</b>			1,000
(-) [n (%)]	10 (%90,9)	1 (%9,1)	
+1 [n (%)]	1 (%100)	0 (%0)	
+2 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	
+3 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	
<b>Lambda</b>			1,000
(-) [n (%)]	10 (%90,9)	1 (%9,1)	
+1 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	
+2 [n (%)]	1 (%100)	0 (%0)	
+3 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	
<b>Fibrinojen</b>			-
(-) [n (%)]	11 (%91,7)	1 (%8,3)	
+1 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	
+2 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	
+3 [n (%)]	0 (%0)	0 (%0)	

Gruplar arası karşılaştırmada Ki-kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

Tedavi verilen hastaların ortanca takip süresi 24,3 (1,2-78,5) ay idi. Takip süresi sonunda MDH tanılı 14 hastanın 13'üne immünespresif tedavi verildi ve sonlanımda 11 hasta (%84,6) remisyonda izlendi. SDBY ya da ölüm takibimiz sırasında izlenmedi. Sonlanımlarına göre gruplandırılan hastalar arasında demografik, klinik, laboratuvar ve vasküler değışiklikler dışındaki patolojik bulgular açısından belirgin bir fark saptanmadı (Tablo 4.59 ve Tablo 4.60) Vasküler değışiklikler kısmi remisyon tespit edilen hastalarda daha sık idi.

**Tablo 4.55:** MDH tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının demografik verilere göre değerlendirilmesi.

	<b>Tam remisyon (n=8)</b>	<b>Kısmi remisyon (n=3)</b>	<b>Tedaviye yanıtsız (n=3)</b>	<i>P</i>
<b>Yaş (yıl)</b>	23(16-55)	54(32-64)	28 (18-65)	0,141
<b>Cinsiyet (K/E)</b>				1,000
Kadın	6(%60)	2(%20)	2 (%20)	
Erkek	2(%50)	1(%25)	1(%25)	
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23,7 (17,8-30,4)	34,4 (26,2-42,7)	-	0,116
<b>Sistolik KB (mmHg)</b>	115 (100-167)	140 (120-170)	120 (100-120)	0,147
<b>Diyastolik KB (mmHg)</b>	70 (60-125)	80 (80-80)	70 (60-80)	0,284
<b>Ödem varlığı</b>	4 (%57,1)	1 (%14,3)	2 (%28,6)	1,000
<b>Sigara kullanımı</b>				0,443
Hiç kullanmayan [n (%)]	6 (%66,7)	1 (%11,1)	2 (%22,2)	
Eski kullanıcı [n (%)]	1 (%50)	1 (%50)	0 (%0)	
Aktif kullanıcı [n (%)]	0 (%0)	1 (%100)	0 (%0)	
Sorgulanmayan [n (%)]	1 (%50)	0 (%0)	1 (%50)	

Sürekli değışkenlerde Kruskal-Wallis, kategorik değışkenlerde Ki-Kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.56:** MDH tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının komorbiditelere göre değerlendirilmesi.

	<b>Tam remisyon</b>	<b>Kısmi remisyon</b>	<b>Tedaviye yanıtız</b>	<b><i>p</i></b>
<b>HT [n (%)]</b>	0(%0)	2(%100)	0(%0)	0,066
<b>Diabetes mellitus [n (%)]</b>	0(%0)	1(%100)	0(%0)	0,429
<b>Kardiyovasküler hastalıklar [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<b>Pulmoner hastalıklar [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<b>Gastrointestinal sistem hastalıkları [n (%)]</b>	1(%100)	0(%0)	0(%0)	1,000
<b>Karaciğer hastalıkları [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<b>Romatolojik hastalıklar [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<b>Tiroid hastalıkları [n (%)]</b>	1(%100)	0(%0)	0(%0)	1,000
<b>Maligniteler [n (%)]</b>	0(%0)	1(%100)	0(%0)	0,429
<b>Nöropsikiyatrik hastalıklar [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<b>Ürolojik hastalıklar [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	0(%0)	

Gruplar arası karşılaştırmalarda Ki-Kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.57:** MDH tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının kullanılan ilaçlara göre değerlendirilmesi.

	<b>Tam remisyon</b>	<b>Kısmi remisyon</b>	<b>Tedaviye yanıtız</b>	<b><i>p</i></b>
<b>RAS Blokerleri kullanım oranı [n (%)]</b>	2(%66,7)	1(%33,3)	0(%0)	1,000
<b>NSAİİ [n (%)]</b>	2(%66,7)	1(%33,3)	0(%0)	1,000
<b>Diüretikler[n (%)]</b>	0(%0)	2(%66,7)	1(%33,3)	0,055
<b>Nondihidropiridin KKB [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	0(%0)	-
<b>Dihidropiridin KKB [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	0(%0)	-
<b>Beta-blokerler[n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	0(%0)	-
<b>Alfa-blokerler [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	0(%0)	-

Gruplar arası karşılaştırmalarda Ki-Kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.58:** MDH tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının laboratuvar verilerine göre değerlendirilmesi.

	<b>Tam remisyon</b>	<b>Kısmi remisyon</b>	<b>Tedaviye</b>	<b>p</b>
<b>Üre (mg/dL)</b>	27(15-73)	31(30-50)	32(15-61)	0,496
<b>GFR</b>	131(111-137)	100(45-149)	127(100-138)	0,685
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0,6(0,5-0,8)	0,6(0,4-1,4)	0,6(0,4-0,9)	0,986
<b>Total kolesterol (mg/dL)</b>	560(425-601)	409(401-616)	422(347-604)	0,654
<b>Trigliserit (mg/dL)</b>	185(127-441)	336(307-999)	136(118-334)	0,191
<b>HDL (mg/dL)</b>	114(51-150)	87(48-93)	84(59-93)	0,349
<b>LDL (mg/dL)</b>	337(167-411)	297(144-394)	261(232-488)	0,868
<b>Total protein (mg/dL)</b>	4,7(3,4-5,5)	4,6(4,6-5,2)	4,4(4,3-4,6)	0,635
<b>Albümin (mg/dL)</b>	2,1(1,5-3)	2(1,8-2)	1,9(1,5-2,2)	0,731
<b>Proteinüri (mg/gün)</b>	10099 (1119-15820)	8600 (7730-20000)	7903 (5354-11000)	0,802
<b>C3 düşüklüğü [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	0(%0)	-
<b>C4 düşüklüğü [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	0(%0)	-
<b>Piyüri [n (%)]</b>	1(%100)	0(%0)	0(%0)	1,000
<b>Hematüri [n (%)]</b>	1(%50)	1(%50)	0(%0)	0,641

Sürekli değişkenlerde Kruskal-Wallis, kategorik değişkenlerde Ki-Kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.59:** MDH tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının ışık mikroskopi verilerine göre değerlendirilmesi.

	<b>Tam remisyon</b>	<b>Kısmi remisyon</b>	<b>Tedaviye yanıtız</b>	<b>p</b>
<b>Toplam glomerül sayısı</b>	24(16-48)	33(16-33)	30(3-33)	0,941
<b>Global sklerotik glomerül sayısı</b>	0(0-10)	2(1-5)	0(0-3)	0,323
<b>Segmental sklerotik glomerül sayısı</b>	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	-
<b>Mezengiyal proliferasyon [n (%)]</b>	1(%33,3)	2(%66,7)	0(%0)	0,187
<b>Bazal membranda kalınlaşma [n (%)]</b>	1(%50)	1(%50)	0(%0)	0,692
<b>Subendotelyal birikim [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	0(%0)	-
<b>Subepitelyal birikim [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	0(%0)	-
<b>Endokapiller proliferasyon [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	0(%0)	-
<b>Glomerüllerde eksudatif değişiklik [n (%)]</b>	0(%0)	0(%0)	0(%0)	-
<b>Kresentik glomerül sayısı</b>	0(0-0)	0(0-1)	0(0-0)	0,160
Sellüler [n (%)]	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	-
Fibrosellüler [n (%)]	0(0-0)	0(0-1)	0(0-0)	0,160
Fibröz [n (%)]	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	-
<b>İnterstisyel inflamasyon</b>				0,119
Yok [n (%)]	6(%75)	0(%0)	2(%25)	
<%25 [n (%)]	2(%33,3)	3(%50)	1(%16,7)	
%25-50 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
>%50 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<b>İnterstisyel fibrozis [n (%)]</b>				0,692
Yok [n (%)]	7(%58,3)	2(%16,7)	3(%25)	
<%25 [n (%)]	1(%50)	1(%50)	0(%0)	
%25-50 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
>%50 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<b>Vasküler değişiklikler [n (%)]</b>	1(%20)	3(%60)	1(%20)	<b>0,027<sup>1</sup></b>
<b>Tübüler atrofi</b>				0,413
Yok [n (%)]	6(%60)	1(%10)	3(%30)	
<%25 [n (%)]	2(%50)	2(%50)	0(%0)	
%25-50 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
>%50 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	

<sup>1</sup>Kısmi remisyon-Tam Remisyon. Gruplar arası karşılaştırmada sürekli değişkenler için Kruskal-Wallis, kategorik değişkenler için Ki-Kare, Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

**Tablo 4.60:** MDH tanılı hastaların sonlanımda tedaviye yanıt durumlarının immünfloresan mikroskopi verilerine göre değerlendirilmesi.

	Tam remisyon	Kısmi remisyon	Tedaviye yanıtız	<i>p</i>
<b>IgG</b>				
(-) [n (%)]	7(%53,8)	3(%23,1)	3(%23,1)	
+1 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
+2 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
+3 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<b>IgM</b>				0,217
(-) [n (%)]	6(%60)	1(%10)	3(%30)	
+1 [n (%)]	0(%0)	2(%100)	0(%0)	
+2 [n (%)]	1(%100)	0(%0)	0(%0)	
+3 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<b>IgA</b>				
(-) [n (%)]	7(%53,8)	3(%23,1)	3(%23,1)	
+1 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
+2 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
+3 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<b>C3</b>				1,000
(-) [n (%)]	6(%54,5)	2(%18,2)	3(%27,3)	
+1 [n (%)]	1(%50)	1(%50)	0(%0)	
+2 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
+3 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<b>C1q</b>				
(-) [n (%)]	7(%53,8)	3(%23,1)	3(%23,1)	
+1 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
+2 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
+3 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<b>Kappa</b>				1,000
(-) [n (%)]	6(%50)	3(%25)	3(%25)	
+1 [n (%)]	1(%100)	0(%0)	0(%0)	
+2 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
+3 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<b>Lambda</b>				1,000
(-) [n (%)]	6(%50)	3(%25)	3(%25)	
+1 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
+2 [n (%)]	1(%100)	0(%0)	0(%0)	
+3 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
<b>Fibrinojen</b>				
(-) [n (%)]	7(%53,8)	3(%23,1)	3(%23,1)	
+1 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
+2 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
+3 [n (%)]	0(%0)	0(%0)	0(%0)	

Gruplar arası karşılaştırmada Ki-Kare ve Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

#### 4.6. MPGN Grubu

MPGN tanılı 8 hastanın 7'sine kliniğimizde İS tedavi verilmiştir. Hastaların 2'si erkek, 5'i kadındı. İS tedavi verilen hastaların yaş ortalaması 60 (23-72) yıl saptandı. Ortanca tGFH değeri 43 (13-108) mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>, kreatinin düzeyi 1,7 (0,8-3,9) mg/dL, serum albümin düzeyi 2,9 (2,2-3,4), proteinüri düzeyi 5,93 (3,0-11,5) g/gün saptandı. Tüm hastalarda hematüri mevcutken piyüri 4 hastada saptandı. 2 hastada C3 düzeyi düşük saptandı.

Hastaların 7'sinden 4'üne başlangıç immünsupresif tedavi olarak steroid verilmiştir. Diğer hastalarda başlangıç tedavisi şu şekildeydi: 1 hastada steroid+siklofosfamid, 1 hastada steroid+MMF, 1 hastada steroid+azatioprin. Başlangıç tedavisi olarak sadece steroid alan 4'ünden 1 hastada kısmi remisyon gözlemlendi. Steroid+azatioprin alan hastada tam yanıt gözlemlendi. Bu hasta başka tedavi almadı, tam remisyonda takip edilmektedir. Diğer 5 hasta başlangıç tedavisine yanıt saptandı. Hastalardan 5 tanesine ikinci basamak tedavi verilmiştir (2 hastaya steroid+siklofosfamid, 2 hastaya MMF, 1 hastaya rituksimab). İkinci basamak tedavi sonrası 2 hastada remisyon gözlemlendi. 1 hasta takipten çıktı. Remisyon sağlanmayan 2 hastaya 3. basamak tedavi verildi (1 hastada rituksimab, 1 hastada steroid+siklosporin). Üçüncü basamakta rituksimab verilen hasta septik şok nedeniyle öldü. Diğer hastaya remisyon sağlanamaması nedeniyle rituksimab uygulandıktan sonra kısmi remisyona girdi.

İS tedavi verilen 7 hastanın ortanca takip süresi 15,9 (0,6-84,6) aydı. Son kontrolde 7 hastanın 5'inde tedaviye yanıt izlenmedi. 1 hastada tam remisyon 1 hastada kısmi remisyon sağlandı. Yanıt izlenmeyen hastaların 1'inde SDBY gelişti, 1 hasta öldü.

#### 4.7. C3 Glomerülopatisi ve Fibriller Glomerülopati

Toplam 196 biyopsinin elektron mikroskopik inceleme sonucunda iki hastada C3 GP, bir hastada fibriller glomerülopati saptandı. Hastaların klinik, laboratuvar ve histopatolojik özellikleri ile takip sonuçları Tablo 4.61’de belirtilmiştir.

**Tablo 4.61:** C3 Glomerülopatisi ve fibriller glomerülopati tanılı hastaların klinik özellikleri.

	<b>C3 GP-1. Hasta</b>	<b>C3 GP-2. Hasta</b>	<b>Fibriller GP</b>
Yaş (yıl)	34	35	43
Cinsiyet	Kadın	Kadın	Erkek
SKB/DKB (mmHg)	160/100	120/80	150/90
Ek hastalık		HT ve Sjögren	
Kullanılan ilaç		RAS blokeri Hidroksiklorakin	RAS blokeri
Kreatinin (mg/dL)	5,4	0,7	1,6
tGFH (mL/dk/1,73 m <sup>2</sup> )	10	116	54
Albümin (g/dL)	2,6	3,2	3,6
Proteinüri (mg/gün)	1580	867	8650
Biyopsi endikasyonu	Nefritik Sendrom (HİGN)	Asemptomatik idrar anormallikleri	Nefrotik Sendrom
Işık mikroskopi bulguları	41 glomerül, 35 global skleroz, 1 segmental skleroz, mezengial proliferasyon, endokapiller proliferasyon, glomerüllerde eksudatif değişiklikler, interstisyel inflamasyon, vasküler değişiklikler	Mezengial proliferasyon, BM kalınlaşma, endokapiller proliferasyon, glomerüllerde eksudatif değişiklikler, interstisyel inflamasyon	Mezengial proliferasyon, BM kalınlaşma, interstisyel inflamasyon, vasküler değişiklikler
İmmunfloresan mikroskopi	C3 2+, Kappa 1+, Lambda 1+, Fibrinojen 1+	IgG 1+, C3 2+,	IgG 3+, IgM 1+, IgA 1+, C3 2+, Kappa 2+, Lambda 2+
İlk tedavi	Steroid	Steroid	Ritüksimab
Sonraki tedaviler		MMF ve ritüksimab	
Takip süresi (ay)	1	49	22
Sonlanım	Yanıt izlenmemiş, SDBH	Yanıt izlenmemiş, takipsiz	Kısmi remisyonda, takipte

#### 4.8. Hastalık ve İmmünespresif Tedavi İlişkili Komplikasyonlar

Hastalık ile direk olarak ilişkilendirilen komplikasyonlardan en sık üçü hiperlipidemi, böbrek fonksiyonlarında azalma ve enfeksiyonlar olmuştur (Tablo 4.62). GN için kullanılan tedavi ile ilişkilendirilen en sık üç yan etki ise sırası ile cushingoid görünüm, cilt lezyonları ve fırsatçı enfeksiyonlar olarak kaydedilmiştir (Tablo 4.63).

**Tablo 4.62:** Hastalık ilişkili komplikasyonların tüm hastalardaki sıklığı ve hastalık alt gruplarındaki dağılımı.

	Toplam (n=170)	IgAN (n=76)	MN (n=34)	FSGS (n=38)	MDH (n=14)	MPGN (n=6)
Hiperlipidemi	33(%19,4)	0(%0)	15(%44,1)	12(%31,6)	4(%28,6)	1(%16,7)
Enfeksiyon	14(%8,2)	4(%5,3)	4(%11,8)	3(%7,9)	2(%14,3)	1(%16,7)
Tromboemboli	5(%2,9)	2(%2,6)	2(%5,9)	1(%2,6)	0(%0)	0(%0)
Akciğer ödemi/ anazarka ödem	10(%5,9)	3(%3,9)	2(%5,9)	2 (%5,3)	2(%14,3)	1(%16,7)
Böbrek fonksiyonlarında geçici bozulma	30(%17,6)	12(%15,8)	8(%23,5)	8(%21,1)	2(%14,3)	0(%0)

Takip süresi  $\geq 1$  ay olanlar hastalar alınmıştır.

**Tablo 4.63:** İmmünespresif tedavi verilen hastalarda (takip süresi  $>1$  ay olmak koşuluyla) tedavi ilişkili yan etki ve komplikasyonların sıklığı.

İmmünespresif tedavi verilen toplam hasta sayısı =105	
Fırsatçı enfeksiyonlar	11 (%10,5)
Cilt bulguları	25 (%23,8)
Kuşingoid görünüm	30 (%28,6)
Osteopeni-Osteoporoz	5 (%4,8)
Myopati	6 (%5,7)
Kan şekere regülasyonunda bozukluk (yeni tanı DM ya da mevcut DM kötüleşme)	8 (%7,6)
Nörolojik sorunlar	2 (%1,9)

## 5. TARTIŞMA

Glomerüler hastalıklar nefroloji pratiğinde önemli yer tutan bir konu olup zamanlı tanı ve tedavi ile böbrek fonksiyonlarının korunabilmesi ve böbrek yetersizliğinin ilerlemesinin yavaşlatılması/durudurulması mümkün olabilmektedir. Glomerüler hastalıklar klinik olarak farklı suumlara sahip olabilir. Bu klinik sunumlar karşısında uygulanan tanı ve tedavi yöntemleri konusunda her ne kadar uluslararası kılavuzlar yol gösterici olsa da farklı ülkelerde ve hatta aynı ülkenin farklı kliniklerinde farklı yaklaşımlara rastlanabilmektedir.

Çalışmamızda Bezmialem Vakıf Üniversitesi SUAM Nefroloji Kliniğinde takibi yapılan primer glomeruler hastalık tanısı olan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları ile uygulanan tedavileri ve bu tedavilerin sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Belirtilen tarih aralığında nefroloji kliniği tarafından toplam 433 hastaya böbrek biyopsisi yapıldığı tespit edildi. Bu hastalardan 47'sinde sekonder FSGS, 28'inde DNP, 9 hastada lupus nefriti, 13 hastada AA amiloidoz, 11 hastada plazma hücreli diskraziler, 14 hastada postenfeksiyöz glomerüler hastalıklar tespit edildi. Bunun dışında çalışmamızda dahil edilmeyen pausimmün kresentik GN ve tubuler hastalıklar da önemli sayıda hastada tespit edilmiştir.

Yapılan böbrek biyopsilerinde elde edilen sonuçların dağılımında üniteden üniteye, ülkeden ülkeye farklılıklar gösterebilir. Bu farklılıkların temel nedenleri arasında klinik presentasyonlara yaklaşım farkı ve sağlık hizmetine ulaşım imkanları sayılabilir. PGH'nin klinik prezentasyonu asemptomatik idrar anormalliklerinde HİGN'ye kadar geniş bir spektrumdadır. Nefrotik sendrom, nefritik sendrom ve HİGN ile prezente olan hastalarda biyopsi endikasyonu net olmakla beraber asemptomatik idrar anormalliklerine yaklaşım konusunda farklılıklar vardır. Örneğin izole mikroskopik hematürisi olan hastalarda pek çok merkezde biyopsisiz takip kararı verilirken bazı merkezlerde bu hastalara da biyopsi yapılabilir. Son yıllarda bazı ülkelerde okul, askerlik, işe alım gibi durumlarda idrar tetkiki istenmesi nedeniyle

asemptomatik idrar anormallikleri saptanan bireylerin sayısı artmıştır [68]. Bu da bu klinik prezentasyon ile karşımıza çıkan IgAN gibi hastalıkların insidansında artış şeklinde yansımaktadır. Proteinüri ve mikrohematüri birlikteliği glomerüler hastalıklar için ilk gösterge sayılmaktadır. Düşük dereceli proteinüri ve korunmuş böbrek fonksiyonları varlığında böbrek biyopsisi ve spesifik tedavi gerekliliği çok nadir olduğundan toplum genelinde asemptomatik idrar anormalliği olan bireylerin taranması için yeterli kanıt yoktur. Bunun yanında erken diyabet, hipertansiyon, otoimmün hastalıklar veya ailede böbrek hastalığı öyküsü olanlar gibi yüksek riskli popülasyonlarda hematüri ve proteinüri taraması faydalı olabilmektedir. [9].

Dünya genelinde epidemiyolojik çalışmalar incelendiğinde PGH'nin SGH'ye baskın olduğu izlenmektedir. PGH ve SGH etiyojisi bölgelere ve yıllara göre değişmektedir. Çin'den tek merkezli bir retrospektif çalışmada 2009–2018 arasında yapılan 34,630 biyopsi incelenmiştir. En sık biyopsi endikasyonu nefrotik sendrom olup PGH tanısı çoğunlukta idi (%65). Sekonder GN'ler (%22) ve tübülointerstisyel hastalıklar (%2,5) bunu takip etmekteydi. PGH içinden en sık MN (%24,9) ve IgAN (%24) saptandı. Sekonder GN içerisinde yetişkinde en sık saptanan GN lupus nefriti idi [69].

Bir başka retrospektif çalışmada 2013-2018 arasında 4 merkezde yapılan 545 biyopsi incelenmiştir. En sık biyopsi endikasyonunun non-nefrotik proteinürinin eşlik ettiği ABH olduğu bildirildi (179 biyopsi, %32,8). 365 biyopsi (%65,3) primer GN olarak sonuçlandı. Bunların içinde en sık alt tanı IgAN (85 biyopsi, PGH içerisinde %23,9) idi. Sekonder GN'ler tüm biyopsilerin içerisinde 134 vaka (%24,6) ile ikinci sıradaydı ve bu grupta en sık lupus nefriti (56 biyopsi, SGN içerisinde %41,8) kaydedildi [70].

Güney Kore'den bir tek merkezli çalışmada 818 nativ böbrek biyopsisi retrospektif olarak incelenmiştir. 18-59 yaş arası yetişkinlerde en sık böbrek biyopsi endikasyonu asemptomatik idrar anormallikleri (%75,3) olarak saptanmıştır. Bunu sırasıyla nefrotik sendrom (%19,8) ve ABH (%3,4) takip etmektedir. En sık böbrek biyopsi tanısı mezengioproliferatif GN (%34,5) olarak sonuçlanmıştır. Bunu IgAN

(%33,3) ve MN (%8,8) takip etmektedir. Sekonder GN arasında en sık olanı ise lupus nefriti olarak raporlanmıştır [71]. Gopaliah, L. R., ve ark. Tarafından yapılan tek merkezli retrospektif çalışmada, Eylül 2009 ile Mart 2016 arasında yapılan böbrek biyopsileri incelenmiştir. Toplam 271 hastanın 145'i erkek, 126'sı kadındı. Hastaların yaş ortalaması 41,9±14,9 yıl saptandı. Biyopsi sonuçları değerlendirildiğinde PGH'ler çoğunluğu oluşturuyordu (%77,7) ve bunu SGH (%12,2) takip etmekteydi. PGH'ler içerisinde en sık görüleni IgAN (65 hasta, tüm biyopsiler içinde %23,3) saptandı ve bunu sırasıyla FSGS (37 hasta, %13,7), diffüz proliferatif GN (30 hasta %11,1) ve MN (21 hasta, %7,7) takip etmekteydi. Sekonder GN arasında en sık saptanan DNP (16 hasta, tüm biyopsiler içinde %5,9) ve LN (14 hasta, %5,1) idi [72]. Uzun süreli olması, Türkiye'ye coğrafik olarak yakın olması ve Balkan popülasyonunu yansıtması açısından bahsetmeye değer başka bir çalışma da Naumovic, R., ve ark. tarafından Sırbistan'da yapılan 20 yıllık biyopsi verilerini (tek merkez) inceleyen retrospektif bu çalışmada 1987-2006 yılları arasında yapılan 2362 nativ böbrek biyopsisi değerlendirilmiştir. En sık biyopsi endikasyonu olarak nefrotik sendrom (%53,6) ve nefrotik sendromun en sık sebebi olarak da MN (tüm biyopsiler içerisinde %21,6) saptanmıştır. Biyopsilerin yaklaşık 2/3'ü PGH olarak sonuçlanmıştır. PGH içerisinde en sık saptanan tanı IgA-dışı mezengioproliferatif GN'dir (tüm biyopsiler içerisinde %25). Sekonder GN içerisinde ise en sık olanı LN'dir (SGN içerisinde %75,6) [73]. Brkovic, V., ve ark. 2007'den itibaren 2018'e kadar aynı bölgede yapılan biyopsileri prospektif olarak takip etmiştir. 665 biyopsi incelenmiş ve önceki çalışmanın verileriyle karşılaştırılmıştır. Yıl başına düşen biyopsi sayısı 10% artmıştır ve yaşlı hasta oranı artmıştır. En sık biyopsi endikasyonu nefrotik sendrom olarak sebat etmiştir, ABH nedeniyle yapılan biyopsi sayısı artmıştır. NS en sık sebebi yine MN olarak sonuçlanmıştır. PGN yine biyopsilerin çoğunluğunu oluşturmaktadır fakat en sık PGN bu çalışmanın sonucunda MN saptanmıştır. IgAN-dışı mezengioproliferatif GN sıklığı ize belirgin şekilde düşüş göstermiştir. Sekonder GN en sık nedeni öncekine benzer şekilde LN olarak saptanmıştır. Biyopsi anındaki yaş ortalamasının artışı yaşlı popülasyonun artışı ile açıklanmıştır [74].

Bizim çalışmamız da 433 biyopsinin değerlendirilmiş olması nedeniyle değer taşımaktadır. Tek merkezden uzun süre içerisinde ulaşılabilen tüm biyopsilerin değerlendirildiği çalışmamızda sekonder nedenlerin oldukça sık olması daha önce anılan çalışmalardan farklılık göstermektedir. Bu farklılık biyopsi endikasyonlarının geniş tutulması ile ilişkili olabilir. Örneğin 28 hastada DNP saptanmış olması hastalar diyabetik de olsalar atipik bir klinik seyir tespit edildiğinde biyopsi endikasyonu koyma konusunda daha istekli bir klinik davranışın işareti olarak değerlendirilebilir. Bu davranış diyabetik olmasına rağmen biyopsi yapılan 21 hastada PGH tanısının konmasını sağlamıştır.

Bazı çalışmalarda bazı GN tiplerinde cinsiyet farklılıkları tespit edilse de bizim çalışmamızda dağılımın homojen olduğu tespit edilmiştir.

Yukarıda da belirtildiği gibi dünyanın farklı bölgelerinde çalışmalarda en sık PGH olarak IgAN ve MN bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda PGH arasında en sık olanı IgAN iken bunu sırası ile FSGS ve MN izlemiştir. Bu sonuçlar TND verileri ile uyumaktadır. TND tarafından yapılan çalışmada 2009-2019 yılları arasında 47 merkezden kaydedilen toplam 3875 hastanın değerlendirilmesinde en yaygın PGH nedeni IgAN (%25,7) olup bunu MN (%25,6) ve FSGS (%21,9) takip etmektedir. Ayrıca 2014 yılı verileriyle kıyaslandığında, IgAN ve FSGS insidansının arttığı, MN, MPGN ve mezangioproliferatif GN insidansının azaldığı gözlenmektedir. MDH sıklığında ise önemli bir değişiklik saptanmamıştır. Hastalar yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde 40 yaş ve üzeri hastalarda MN, 40 yaş altı hastalarda ise IgAN en sık primer glomerüler hastalık nedeni olarak saptanmıştır [13]. Bu eğilim ülkemizdeki sağlık hizmetine erişim kolaylığının da katkısı ile biyopsi endikasyonlarının genişletilmesi ile ilişkili olabilir. Son kılavuzda IgAN'nde İS tedavi endikasyonlarının genişlemesi ile beraber asemptomatik idrar anormallikleri olan hastalarda biyopsi yapılma sıklığı artmıştır. Bu gerçek bizim çalışmamız için de geçerlidir. Zira bu endikasyon bizim çalışma grubumuzda %30,6 oran ile ikinci sırada yer almaktadır. Proteinüri ve mikrohematüri birlikteliği glomerüler hastalıklar için ilk gösterge sayılmaktadır. Özellikle son yıllarda bazı ülkelerde okul, askerlik, işe alım gibi

durumlarda idrar tetkiki istenmesi nedeniyle asemptomatik idrar anormallikleri saptanan bireylerin sayısı artmıştır. Bu da bu klinik prezentasyon ile karşımıza çıkan IgAN gibi hastalıkların insidansında artış şeklinde görünmektedir. Yaşın ilerlemesi ile birlikte asemptomatik idrar anormallikleri oranında artış gözlenmektedir fakat düşük dereceli proteinüri ve korunmuş böbrek fonksiyonları varlığında böbrek biyopsisi ve spesifik tedavi gerekliliği çok nadir olduğundan toplum genelinde asemptomatik idrar anormalliği olan bireylerin taranması için yeterli kanıt yoktur. Bunun yanında erken diyabet, hipertansiyon, otoimmün hastalıklar veya ailede böbrek hastalığı öyküsü olanlar gibi yüksek riskli popülasyonlarda hematüri ve proteinüri taraması faydalı olabilmektedir [9].

Yayınlanan çalışmaların büyük çoğunluğunda en sık böbrek biyopsi endikasyonu nefrotik sendrom olarak belirtilmiştir. Ülkemizde TND tarafından yapılan çalışmada da en sık böbrek biyopsi endikasyonu nefrotik sendrom (%52,7) olarak raporlanmış olup bizim çalışmamız sonuç ile uyumludur [13].

PGH tipi ve biyopsi endikasyonları yaş gruplarında farklılık gösterebilmektedir. Hastalar yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde 40 yaş ve üzeri hastalarda MN, 40 yaş altı hastalarda ise IgAN en sık primer glomerüler hastalık nedeni olarak saptanmıştır [13]. Ülkemizden bir çalışmada 65 yaş ve üstü hastaların klinikopatolojik bulguları 16-64 yaş arası hastalar ile karşılaştırılmıştır. Tek merkezden 750 böbrek biyopsisi incelenmiş, 93'ü (%12,4)  $\geq 65$  yaş saptanmıştır. Yaşlı ve genç grupta en sık biyopsi endikasyonu nefrotik sendrom olup yaşlı hastalarda en sık tanı MN (%42,8) olarak saptanmıştır. Genç hastaların biyopsi sonuçlarıyla karşılaştırıldığında yaşlı hastalarda MN ve pausi-immun GN daha sık gözlenmekteyken, IgAN, lupus nefriti ve akut tübüler nekroz daha az sıklıkta gözlemlendi [75]. Bizim çalışmamızda da MN tanılı hastalarda yaş ortalamasının daha yüksek saptandı. IgAN tanılı hastalar ise daha genç idi. Bu bulgular mevcut literatür verileri ile uyumludur.

Sonuç olarak çalışmamıza dahil edilen PGH tanılı hastaların biyopsi sırasındaki demografik ve klinik özellikleri Türkiye verileriyle tutarlı izlenmektedir.

Bizim çalışmamızda 60 yaş üzeri 31 hasta mevcuttu. Bu hastalardan 17'si (%54,8) kadın iken 14 hasta (%45,2) erkekti. Yaş ortalaması  $65,7 \pm 4,7$  saptandı. 31 hastanın biyopsilerinden 11'i (%35,5) MN, 7'si (%22,6) FSGS, 6'sı (%19,4) IgAN olarak sonuçlandı. 31 hastanın 23'üne (%74,2) immüsupresif tedavi verildi. Bu hastaların 27 tanesi >1 ay takip edildi. Ortalama takip süresi 10,9 (1,1-84,6) ay idi. Takip edilen hastanın sonlanımında 2'sinde (%7,4) tam remisyona, 13'ünde (%48,1) kısmi remisyona izlendi, 12'si (%44,4) tedaviye yanıtız saptandı. Yanıtız kabul edilen hastaların 3'ünde SDBY gelişti, 2'si öldü.

Biyopsi uygulanan bölümün farklı olması merkezler arasındaki rutin pratikler ile ilişkili görünmektedir. Aggarwal, S., ve ark. tarafından yayınlanan bir çalışmada IR tarafından yapılan biyopsilerin nefrologlar ve cerrahlar tarafından yapılan biyopsilere üstün olduğu (glomerül sayısı daha fazla) sonucuna varılmıştır [76]. Biz çalışmamızda biyopsi yapılan yerleri belirtmiş olsak da herhangi bir yeterlilik, güvenlik veya komplikasyon değerlendirmesi yapamadık.

### **5.1. IgA Nefropati**

Belirli bir bölgede farklı böbrek biyopsisi politikalarına sahip tek merkezli çalışmalar karşılaştırıldığında IgAN prevalansında önemli değişkenlikler görülmektedir. Birleşik Krallık'ta, Sissons ve ark. tarafından hazırlanan ilk rapor düşük bir IgAN sıklığı (%4) göstermiştir, ancak daha sonra Power ve ark. böbrek biyopsi için farklı endikasyonların IgAN prevalansını %38'e kadar çıkardığını göstermiştir [77]. Yani, biyopsi kriterleri genişletildiğinde ve daha fazla biyopsi yapıldığında, IgAN prevalansı artmaktadır. Ayrıca, böbrek biyopsisi tekniğindeki gelişmeler de biyopsi güvenliğini artırmış ve komplikasyonları azaltarak daha fazla biyopsi yapılmasına yol açmıştır. Yapılan çalışmaların çoğunda IgAN prevalansı Asya ve beyaz ırkında daha sık görülmektedir. (Magistrone ve ark. 2015; Kiryluk ve ark. 2012). IgAN ayrıca Doğu Asya'da Avrupa veya Amerika Birleşik Devletleri'ne kıyasla daha yaygındır (Li ve Liu 2004; Magistrone ve ark. 2015). Hastalıkla ilgili çalışmaların çoğu da Asya popülasyonlarında yapılmıştır, bu çalışmalardan elde edilen verilerin diğer genetik popülasyonlarda geçerli olup olmayacağı ise tartışma konusudur. IgAN en sık genç

erişkin bireylerde görülmekle birlikte çocuk yaş grubunda geriatrik yaş grubuna kadar her yaşta saptanabilmektedir. Avrupa’da erkeklerde daha sık saptanmıştır. Ayrıca yetişkinlerde türlü gerekçelerle idrar testi taramaları asemptomatik idrar anormalliklerinin saptanıp IgAN tanısına yönlendirebilmektedir. Daha seyrek olarak da nefrotik/nefritik sendrom ya da hızlı ilerleyen glomerülonefrit tablosu ile karşımıza çıkabilmektedir.

Bizim çalışmamızda IgAN tanılı hastalar PGH’nin çoğunluğunu oluşturmaktaydı (%43,3). Hastaların yaş ortalaması  $40,5 \pm 11,3$  idi ve cinsiyetlere göre dağılımı benzerdi. Hastaların çoğunluğuna (%56,5) biyopsi öncesinde RAS blokeri başlanmıştır. Albümin düzeyi diğer gruplarla karşılaştırıldığında korunmuş ve proteinüri düzeyi daha düşük saptandı. IgAN’nin karakteristik bulgusu mikroskobik hematüri bizim hastalarımızda %77,4 oranında saptandı.

IgAN histopatolojik özellikleri incelendiğinde en sık rastlanan bulgu mezengial hipersellülerite bu da genellikle diffüz ve global olmaktadır. IgAN’de kresent görülme sıklığı özellikle başvuru sırasında tGFH düşüşü ve aşikar hematürisi mevcut olan hastalarda sık olsa da genellikle  $> \%30$  değildir. Glomerüllerin  $\geq \%50$ ’inin kresentik olması hastalık progresyonu ve 10 yıllık SDBH gelişim riskinin yüksek olduğunu göstermektedir [78,79]. Diğer ilerleyici GN görüldüğü üzere hasarın ilerlediğini gösteren tübülointerstisyel değişiklikler IgAN’de de görülebilmektedir ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir.

Bizim çalışmamızdaki hastalarda mezengial proliferasyon görülme oranı %87,1; endokapiller proliferasyon görülme oranı %32,9 saptandı. Kresent görülme sıklığı değişken olup tüm hastalardan elde edilen toplam glomerül sayısına oranı (109/2025) %5 idi fakat bunların sonlanım üzerine etkisi belirlenmemiştir. İnterstisyel inflamasyon ve tübüler atrofi hastaların çoğunda (sırayla %91,8 ve %78,8) görülmekteydi; interstisyel fibrozis ise çoğu hastada (%74,1) negatif saptandı. Ayrıca %60 hastada vasküler değişiklikler saptandı. İmmun floresan incelemede baskın mezengial IgA birikimleri IgAN’nin tanımlayıcı özelliğidir. IgA birikimi izole olabildiği gibi IgG ve IgM birikimleri eşlik edebilir. Yoshikawa ve ark. IgA

vakalarının %32'sinde IgG, %8'inde IgM ve %11'inde IgG ve IgM birikimlerinin mevcut olduğunu göstermişlerdir [80]. Vakaların %95'inde C3 kompleman birikimleri de mevcuttur. C1q birikim varlığında hastada lupus nefriti araştırılmalıdır [8].

Bizim hastalarımızın İF bulguları incelendiğinde mezengial IgA birikimi vakaların %97,6'sında, IgG birikimi %7,1'inde, IgM birikimi %29,4'ünde, C3 birikimi %91,7'inde ve C1q birikimi 5 hastada (%5,8) saptandı. C1q birikimi olan hastaların birinde bilinen SLE tanısı mevcuttu.

KDIGO PGH tanı ve tedavi kılavuzunda belirtildiği üzere IgAN'nin standart tedavisi, diyetle sodyum kısıtlaması, sigaranın bırakılması, kilo kontrolü ve egzersizin de içinde bulunduğu yaşam tarzı değişikliği ile kan basıncının kontrolü ve tolere edilebilen maksimum dozda RAS blokeridir. Ayrıca kardiyovasküler riski yüksek olan hastalar için antiagregan tedaviler gibi ek tedaviler bireyselleştirilerek tedaviye eklenmelidir. Hastaların tanı anındaki progresyon riski belirlenmeli (*IgAN Prediction Tool*), acil tedavi gerektiren durumlar ile sekonder nedenler araştırılarak hastaya özel tedaviler belirlenmelidir. Uluslararası IgAN Tahmin Uygulaması (*The International IgAN Prediction Tool: www.qxmd.com*) biyopsi sırasındaki klinik ve patoloji bulgularına dayanmaktadır ve tGFH'de %50'lik düşüş veya böbrek yetmezliği riskini tahmin etmede kullanılmaktadır. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için kullanılamaz. Bu tahmin aracı sadece biyopsi anında kullanılabilenken takip eden yıllarda geliştirilmiştir ve modifiye edilmiş versiyonu ile daha uzun süreli kullanıma uygun hale getirilmiştir [81, 82]. KDIGO 2021 glomerüler hastalıklar tanı ve tedavi kılavuzunda belirtildiği üzere IgAN'de tGFH ve proteinüri dışında prognoz üzerine kanıtlanmış etkisi olan herhangi bir serum ya da idrar belirteci henüz belirlenmemiştir [26]. Optimal destek tedavi ile progresif KBH riski yüksek olan hastalar ( $\geq 3$  ay destek tedaviye rağmen proteinüri düzeyinin  $\geq 750$  mg/gün olduğu hastalar) İS tedavi açısından değerlendirilmelidir. Bir önceki KDIGO kılavuzunda  $< 1$  g/gün'den az proteinürisi olan hastalar için İS tedavi önerilmemekteydi. Yeni kılavuzda bu eşiğin aşağıya çekilmiş olmasının proteinürisi  $< 1$  g/gün olan ve IgAN düşünülen hastalarda biyopsi yapılma sıklığı ve biyopsi kanıtlı IgAN tanısında artışa neden olması olasıdır.

Güncel kılavuzda tGFH <50 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> olan hastalarda fayda-risk dengesinin gözetilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Ayrıca glukokortikoidlerin IgAN'deki etkisi kanıtlanmış olmadığından belirli durumlarda (tGFH <30 ml/dak/ 1.73 m<sup>2</sup>, diyabet, VKİ >30 kg/m<sup>2</sup> olan hastalar, viral hepatit ve tbc gibi latent enfeksiyon varlığı, aktif peptik ülser, tedavisiz psikiyatrik hastalık, şiddetli osteoporoz) steroid tedavisinden kaçınılması önerilmektedir. Siklofosfamidin HİGN dışı hastalıkta ve diğer İS tedavilerin (azatioprin, rituksimab, KNİ) IgAN tedavisinde etkinliği olduğuna dair yeterli kanıt olmadığı için önerilmemektedir. Ayrıca Çinli olmayan hastalar dışında MMF ve HCQ kullanımını destekleyen yeterli veri yoktur. Buna rağmen kılavuzdaki tedavi önerileriyle çelişen yayınlar bulunmaktadır. Hou ve ark. tarafından yapılan randomize çalışmada proteinürisi >1 g/gün ve tGFH 30-60 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> arasında olan 170 hasta 85'i sadece destek tedavi, 85'i de destek tedavisine ek olarak MMF alacak şekilde randomize edildi. Primer sonlanım noktası kreatinin düzeyinin iki katına çıkması, SDBH, ölüm ya da KBH gelişimi olarak belirlendi. MMF grubunda 6 hasta, destek tedavi grubunda ise 18 hasta primer sonlanıma ulaştı. MMF grubunda 7 hastada, destek tedavi grubunda 23 hastada KBH gelişimi izlendi. Çalışma sonrası takipte MMF kesilmesinden sonra yıllık tGFH düşüşü hızlanmıştır (2,9±1,0 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>/yıl ve 6,1±1,2 mL/dk/1,73m<sup>2</sup>/yıl). Ciddi yan etki sıklığı iki grupta benzer idi. Bu çalışma sonucunda söylenebilir ki ilerleyici IgAN hastalarında destek tedaviye MMF eklenmesi hastalık ilerleme riskinde anlamlı düşüş sağlamaktadır [83]. Siklofosfamid kullanımıyla ilgili literatürde yayınlanan çalışmalar retrospektif özelliktedir. 2020-2022 arasında tek merkezde IgAN tanısıyla takip edilen 131 hastanın incelendiği çalışmada. İS tedavi verilen 65 hastanın 20'sine steroid+siklofosfamid ya da sadece siklofosfamid verilmiştir. Bu hastalar standart destek tedavi alan grupta (66 hasta) karşılaştırılmıştır. İS tedavi grubundaki hastaların MEST-C skoru daha fazla inflamatuvar aktiviteyi destekleyecek şekilde olup kresent ve endokapiller proliferasyon görülme oranı daha yüksekti. Proteinüri ve hematüride gerileme İS tedavi grubunda daha belirgin, tGFH düzeylerindeki düşüş daha az idi. Hastaneye yatış ya da enfeksiyon sıklığı açısından iki grupta anlamlı fark izlenmedi.

IgAN'da İS tedavi verilmesi hala tartışma konusuyken bu çalışma göstermektedir ki seçili hastalar agresif İS tedaviden fayda görebilmektedir [84].

Bazı çalışmalar MEST-C skorunun tedavi etkinliği açısından belirleyici olduğunu göstermiştir. 101 IgAN tanılı hastanın retrospektif olarak incelendiği çalışmada S1 ve M1 skorlarının İS tedavinin etkinliğini belirlemede önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Çoklu regresyon analizinde M1, T2 ve başlangıç tGFH düzeyinin kötü renal sonuçlar için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir [85]. Itami, S., ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise 858 IgAN tanılı hasta MEST-C skorlamasına göre sınıflandırılmış, M1, E1, S1 ve C1+2 skoruna sahip olan hastalar steroid tedaviye iyi yanıt vermiştir, öte yandan T1+2 skoruna sahip olan hastaların steroid tedaviye yanıtının kötü olduğu saptanmıştır [86]. Güncel GN tanı ve tedavi kılavuzunda MEST-C skoru, biyopsideki kresent sayısı ya da tahmin aracı ile hesaplanan risk skorunun İS tedavi kararları açısından belirleyici olmadığı vurgulanmaktadır.

Bizim çalışmamızda hastaların %48,2'sine İS tedavi verildi. İS tedavi verilen hastaların bazal proteinüri düzeyleri konservatif tedavi verilen gruba göre daha yüksekti, ayrıca tGFH düzeyleri de diğer gruba göre daha düşüktü. Sonlanım açısından immünespresif tedavi verilen grup ile konservatif tedavi ile takip edilen grup arasında anlamlı fark izlenmedi. MEST-C skoruna göre ya da patoloji bulgularına göre hastalarda ilk tedavi ya da sonlanımdaki tedavi yanıtı açısından anlamlı fark izlenmedi. Sadece ilk tedavi yanıtı değerlendirilmesinde patoloji bulgularından interstisyel fibrozis için kısmi yanıt sağlanan hastalar ve yanıtız hastalar arasında fark izlenmekteyken, takip sonundaki tedavi yanıtı değerlendirmesinde interstisyel inflamasyon açısından kısmi yanıt gözlenen ve yanıtız olan hasta grupları arasında anlamlı fark saptandı. Başlangıç laboratuvar bulgularının tedavi yanıtı ile ilişkisi incelendiğinde başlangıç tGFH düzeyinin ilk tedavi sonrası kısmi yanıt sağlanan ve yanıt elde edilemeyen hastalar arasında anlamlı farklı olduğu gözlendi. Diğer laboratuvar ya da klinik parametreler için yanıt grupları arasında fark izlenmedi. MEST-C sınıflandırması ile ilk tedaviye yanıt ve sonlanım arasında ilişki tespit

edilmedi. Ancak çalışmamıza dahil edilen hasta sayısının az olması bu konuda etkili olabilir. Ayrıca dahil edilen hastalar uzun bir zaman dilimi içerisinde tanısı konup tedavisi yapılan hastalar olduğundan tedavi protokollerinin standardize olamamış olması da bir etken olarak düşünülebilir.

Son dönemde IgAN ile ilgili önemli çalışmalardan biri olan STOP-IgAN çalışmasında destek tedavisine eklenen İS tedavinin etkileri araştırıldığı çok merkezli, açık etiketli, randomize kontrollü bir çalışmadır. 6 aylık alıştırma fazında RAS blokajı ve diğer destek tedavi yapılmış, proteinürisi 0,75 g/gün'den yüksek olan hastalar destek tedavi (n=80) veya destek tedaviye ek İS tedavi (n=80) almak üzere randomize edilmiştir [87]. 3 yıllık takip süresinin ardından IS grubundaki 14 hastada (%17); destek tedavi grubundaki 4 hastada (%5) tam klinik remisyon gelişmiştir (p=0,01). İki grup arasında yıllık tGFH düşüşü açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. IS grubunda destek tedavi grubuna göre ciddi enfeksiyon tablosu, bozulmuş glukoz toleransı ve tedavinin ilk yılında >5 kg kilo alımı gözlenmiştir. IS grubundaki bir hasta sepsis nedeniyle ölmüştür. Çalışmaya dahil edilen hastaların başlangıç proteinüri düzeylerinin ortalaması 2,2±1,8 g/gün olarak belirlenmiştir. Dolayısıyla bu çalışma nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalar için geçerli sayılmamaktadır. Yaş grubu ortalaması 43,7±12,8'dir. Sonuç olarak, orta derecede proteinürisi ve evre 1-3 KBH'si olan IgAN hastalarında yoğun destek tedavisine IS tedavi eklenmesinin faydası olmadığı gösterilmiştir, bunun yanında daha fazla yan etki görülmüştür. 2020'de STOP-IgAN çalışmasında yer alan hastaların 10 yıllık takip verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Destek tedaviye eklenen IS tedavinin IgAN hastalarında temel klinik sonuçlarda farklılık yaratmadığı tespit edilmiştir [88, 89]. Bu çalışmanın devamı niteliğinde başka bir çalışma MEST-C skorlamasının prognoza etkisi üzerine yapılmıştır. Daha önceki çalışmalarda MEST skoru ile klinik verilerin birleşiminin 2 yıllık takip süresine eşdeğer risk tahmin gücü olduğu gösterilmiştir. [90] 2017'de bu parametreler kresent oluşumunu temsil eden 5.si eklenmiştir [91]. STOP-IgAN çalışmasının ikinci kısmında çalışmaya dahil edilen 70 hastanın biyopsisi incelenmiş ve 3 yıllık takip sonundaki hastalık progresyonu histolojik verilerle karşılaştırılmıştır. Bunun sonucunda yıllık tGFH kaybının en yakın ilişkili olduğu parametre mezengial

hipersellüerite (M1) olarak bulunmuştur. M0 skoruna sahip olan hastaların ise tam remisyon ile zayıf bir ilişkisi olduğu ortaya konmuştur. SDBY gelişimi tübülointerstisyel fibrozisin görüldüğü hastalarda daha sık saptanmıştır. İS tedavi alanlarla sadece destek tedavisi alanlar arasında SDBY açısından fark izlenmemiştir. Beklenildiği gibi tübülointerstisyel fibrozis (T1/2) mevcut olanların başlangıçtaki tGFH düzeyleri anlamlı derecede daha düşüktü. Endokapiller hipersellüerite ile segmental skleroz varlığı herhangi bir klinik sonuçla ilişkilendirilememiştir. Biyopsisinde kresenti saptanan (C1/2) hastaların 3 yıllık takip süresince SDBY geliştirme olasılığı daha yüksek bulunmuştur fakat bu sadece destek tedavisi alan hastalar için geçerli bulunmuştur. Özet olarak bu çalışmada M1, T1/2 ve C1/2 skorlarının daha kötü renal sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir [92].

IgAN'de glukokortikoidlerin etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren diğer bir çalışma ise The Therapeutic Evaluation of Steroids in IgA Nephropathy Global (TESTING) çalışmasıdır. Bu çok merkezli, çift kör, randomize klinik çalışma proteinürisi 1 g/gün'den fazla ve RAS blokajı ile en az 3 aylık kan basıncı kontrolünden sonra tahmini tGFH'si 20 ila 120 mL/dak/1.73 m<sup>2</sup> olan 750 katılımcıyı içermektedir. 136 hastaya 2 ay süreyle oral metilprednizolon (0,6-0,8 mg/kg/gün; maksimum dozu 48 mg/gün) ve 126 hastaya plasebo verilmiştir. Tedavi 4-6 ay içinde kesilmiştir. Primer sonlanım noktası SDBH, renal yetmezlik ilişkili ölüm ve tGFH'de  $\geq$ %40 düşüş olmasıdır. Gerekli ortalama takip süresi 5 yıl olarak hesaplanmıştır. 262 katılımcının başlangıç yaş ortalaması 38,6 $\pm$ 11,1 yıl; %37 kadın; tGFH 60 $\pm$ 24,8; proteinüri düzeyi 2,4 g/gün olup ortanca 2,1 yıl takip sonunda ciddi yan etkiler nedeniyle çalışmaya hasta alımı durdurulmuştur. Steroid grubunda 20 katılımcıda (%14,7), plasebo grubunda 4 katılımcıda (%3,2) ciddi olaylar (çoğunlukla ciddi enfeksiyonlar ve 2 ölüm) meydana gelmiştir. Yıllık tGFH düzeylerindeki düşüş steroid grubunda -1,79 mL/dak/1,73 m<sup>2</sup> iken, plasebo grubunda -6,95 mL/dak/1,73 m<sup>2</sup> saptanmıştır (p=0,03). Takip süresince hastaların proteinüri düzeyleri steroid grubunda önemli ölçüde azalmıştır (1,37 $\pm$ 1,08 g/gün ve 2,36 $\pm$ 1,67 g/gün, p<0,001). Proteinüride 6 ayda tam veya kısmi remisyon elde eden bireylerin oranı steroid grubunda %45,1 iken plasebo grubunda %13,7 olmuştur (p<0,001). 6. ayda tam remisyon oranları steroid grubundan

%7,8 iken plasebo grubunda %1,1 ( $p<0,001$ ). Bu olumlu etkilere rağmen kesin hükümler vermek için yeterli primer sonuçlanım yoktur. İS alan grupta ciddi yan etki görülme olasılığının 5 kat artmış olması önemli bir bulgudur. Bu durumun spesifik tedavi rejimi ile ilgili olma olasılığı bulunsa da daha önce yapılmış olan STOP-IgAN çalışmasında da IS grubunda benzer şekilde ciddi yan etki görülme oranı belirgin yüksek saptanmıştır. Diğer yandan bu çalışmada saptanan glukokortikoid tedavinin tGFH ve proteinüri üzerine potansiyel olumlu etkileri, STOP-IgAN çalışması ile çelişmektedir. Bunun nedeni bu çalışmadaki hastaların başlangıç proteinüri düzeylerinin daha yüksek olması nedeniyle daha yüksek risk altında olmaları olabileceği gibi, IgAN'nin Doğu Asya kökenli bireylerde daha hızlı tGFH düşüşüne ve renal yetmezliğe neden olmaları da ihtimal dahilindedir [93]. Bu çalışmanın destek tedavi grubundaki tGFH düşüş oranı STOP-IgAN çalışmasındakinden daha fazladır; bu da diğer grupta fayda görülmesi ihtimalini arttırmaktadır. STOP-IgAN destek tedavi grubundaki hastaların daha uzun süre RAS blokeri kullanması başka bir farklılıktır. Fakat TESTING çalışmasında plasebo grubunda takip sırasında RAS maruziyet süresi uzamış olmasına rağmen tGFH düşüş hızı yavaşlamamıştır, ayrıca doz farklılıkları ile de değişiklik saptanmamıştır. Bu çalışmanın STOP-IgAN çalışmasına göre daha kısa süreli olması da sonuçlardaki farklılığı etkileyen bir faktör olabilir. Çalışmaların devam eden takibi süresince ortaya çıkacak olan uzun vadeli renal sonuçlar açısından değerlidir. Çalışmanın steroid kolunda erken dönemdeki tGFH'de artışı glukokortikoidlerin sarkopeni yapıcı etkisi ya da glomerüllerde hiperfiltrasyona neden olabilmesi ile açıklanabilmektedir. Ancak takip boyunca tGFH düşüş oranı steroid kolunda önemli ölçüde düşük kalmıştır. Devam eden katılımcı takibinin glukokortikoidlerin etkilerinin daha iyi değerlendirilmesine imkan tanıyacağı düşünülmektedir [94].

Kliniğimizde IgAN tanısı ile tedavi verilen hastaların tedavileri incelendiğinde en sık tercih edilen ajanın glukokortikoidler olduğu görülmektedir. Buna ek olarak birkaç hastada steroid tedaviye ek olarak ya da steroide yanıtız olgularda KNI, azatioprin, MMF ve rituksimab verildiği de görüldü. İmmüsupresif ilaçların etkinliğini karşılaştırmak için yeterli hasta sayısı olmadığından etkinlik açısından

karşılaştırma yapılamadı. İmmüsupresif tedavi alan ve almayan gruplar arasında da son tedavi yanıtları açısından (tam/kısmi remisyon ya da yanıtız şekilde) anlamlı fark gözlenmedi. Bu da hasta sayısının azlığı yanında tedavi doz ve sürelerinde standardizasyonun tam olmamasından da kaynaklanabilir.

## 5.2. Membranöz Nefropati

MN yetişkinde nefrotik sendromun önde gelen nedenidir. İmmünogenetik risk varlığında çeşitli tetik çekicileri (enfeksiyonlar, çeşitli ilaç ve toksinler vb) takiben klinik ortaya çıkabilmektedir. MN klinikte karşımıza daha çok nefrotik sendrom tablosuyla çıkmaktadır. Hastaların büyük çoğunluğunun tGFH'si korunmuşken %10'luk bir hasta grubunda tGFH düşük saptanabilmektedir. Mikroskopik hematüri de sık gözlenmektedir. Hipertansiyon sık rastlanmayan bir bulgudur, hastaların %10-20'sinde görülmektedir [53]. Bizim çalışmamızın başlangıç aşamasında 433 biyopsinin 2'si maligniteye sekonder MN nedeniyle dışlanmıştı. PGH tanısıyla incelenen toplam 196 hastanın 38'inde (%19,3) PMN saptandı. MN tanılı hastaların en sık biyopsi endikasyonu nefrotik sendromdu (%73,6) ve nefrotik sendrom nedeniyle yapılan biyopsilerde en sık rastlanan tanı da MN idi (%50,6). Kliniğimizde takip edilen MN tanılı hastaların klinik özellikleri incelendiğinde hastaların %50'sinde ödem saptandı. Kan basıncı ortalaması 133/81±19/9 mmHg saptandı. Ortanca tGFH'nin 109,5 (8-163) mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> olduğu görüldü. %30 hastada mikroskopik hematüri mevcuttu. Takipleri boyunca 2 hastada tromboembolik olay ve 2 hastada anazarka tarzı ödem/akciğer ödemi geliştiği saptandı.

2009 yılında Beck ve ark. tarafından yayınlanan makalede primer MN tanılı yetişkin hastaların yaklaşık %70'inde, podositlerce eksprese edilen PLA2R'a karşı gelişen dolaşımda bulunan ve aynı zamanda glomerülde depolanan IgG4 tipi antikorlar tespit edilmiştir. [95]. Daha sonra PLA2R ile benzer özelliklere sahip bir podosit membran antijeni olan THSD7A'ya karşı gelişen ikinci bir IgG4 antikorunu primer MN hastaların bir kısmında (%2-5) tanımlanmıştır. [96]. Her iki antikorun geliştiği hastalık prezentasyonları benzer olsa da tek önemli fark THSD7A antikorunu saptanan hastalarda kadın predomansının tespit edilmiş olması ve malignite sıklığının daha fazla

bulunmasıdır. Antikor pozitif hastaların çoğunda ve antikor negatif MN hastalarının %70'inde biyopside glomerüllerde PLA2R/THSD7A boyanması mevcuttur; bu da tüm primer MN vakalarının %85-90'ında Anti-PLA2R/THSDA7 antikorlarının olduğunu düşündürmektedir. Sekonder etiyoloji bulunmayan primer MN olarak kabul edilen az bir kısım hastada ise serumda PLA2R/THSDA7 antikorları saptanmamış olup biyopside glomerüllerde PLA2R/THSD7A boyanması da negatif sonuçlanmaktadır. Bu durumu açıklamak için birkaç fikir öne sürülmüştür: bu gruptaki hastalar hastalığın erken döneminde olması nedeniyle saptanabilir antikorların daha sonra ortaya çıkması beklenmektedir. Diğer yandan henüz tanımlanmamış farklı anti-podosit antikorlar aracılığıyla MN gelişebilir veya altta yatan tanısı konmamış bir hastalığa (özellikle otoimmün hastalık) sekonder olarak MN gelişmiş olabilir [97]. Bunlar dışında 2019 yılında keşfedilen EXT1 ve EXT2, 2020'de keşfedilen NELL1 ve SEMA3B ve 2021'de keşfedilen PCDH7, HTRA1 ve NCAM1 MN gelişiminde rol oynayan yeni antijenlerdir. Başta lupus nefriti olmak üzere otoimmün hastalığa sekonder gelişen MN'de EXT1 ve EXT2 içeren granüler birikimler saptanmıştır. NELL1 primer MN'li hastalarda PLA2R'dan sonra en sık saptanan antijendir. Malignite ilişkili MN vakalarında da saptanmış olmasına rağmen altta yatan hastalıkla ilişkili bulunmamıştır. SEMA3B antijeni çocuk ve genç yetişkin MN vakalarında saptanmıştır. NCAM1 de hem primer MN'de hem de LMN'de tanımlanmış bir antijendir. PCDH7 antijeni de ileri yaş MN vakalarında saptanan bir antijendir. Bu hastaların yaklaşık %20'sinde malignite öyküsü vardır. HTRA1 antijeni de ileri yaş MN vakalarında saptanmıştır. Ayrıca bunların dışında ekzoantijenler olarak isimlendirilen diyet ilişkili ya da gıda dışı antijenlerin oluşturduğu immun kompleksler glomerül bazal membranında birikerek MN tablosuna yol açabilmektedir [27]. Çalışmamıza dahil edilen MN'li hastaların %68,4'ünde PLA2R antikor aktivitesi bakıldı. PLA2R antikor düzeyi istenen hastaların %53,8'inde pozitif, %42,3'ünde negatif sonuçlanmıştır, 1 hastanın test sonucu referans aralığına göre 'sınırdaki' olarak sonuçlanmıştır. Başlangıç PLA2R antikor düzeyi ile ilk tedavi ve sonlanımdaki tedavi yanıtları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

MN histopatolojisi incelendiğinde ışık mikroskopide erken dönemde normal glomerüller bazal membran görünümü izlenebilmekte, hastalık ilerlediğinde bazal membranda spike ve iğne deliği görünümleri saptanabilmektedir. MN’de proliferatif bulgular genellikle gözlenmemektedir. Çok nadir olarak eşlik eden kresentler izlenebilir. Kliniğimizde MN tanısıyla takip edilen hastaların biyopsileri incelendiğinde ışık mikroskopik bulgulardan en sık olanı bazal membran kalınlaşması olup hastaların %97,4’ünde saptandı. Hastaların %31,6’sında mezengial proliferasyon; %7,9’unda endokapiller proliferasyon saptandı. Hiçbir hastada kresent izlenmedi. %47,4 hastada ise subepitelyal birikim izlendi. MN’de rutin İF incelemede IgG, C3 kompleman ve kabaca eşit yoğunlukta kappa ve lambda hafif zincirleri ile yaygın boyanma izlenmektedir. Bazı merkezlerde PMN olguları için biyopsilerde PLA2R ve/veya THSD7A boyama yapılmakta ve IgG birikimleri için de alt sınıflara göre inceleme yapılmaktadır. PMN’deki IgG birikimlerinde baskın tip IgG4 olup IgG1 birikimleri de hastalığın erken evrelerinde saptanabilmektedir. IgG alt sınıfları için yapılan boyamalar primer ve sekonder MN ayrımı konusunda faydalı olabilmektedir. IgG4 alt grup birikimlerin baskınlığı daha çok PMN’yi düşündürürken IgG1 ve IgG3 alt gruplarının baskınlığı lupus nefriti ve malignite ilişkili MN gibi sekonder MN’ler lehine değerlendirilebilmektedir [98] [99]. Rutin İF incelemede bakılan IgG, IgA, IgM, C3 ve C1q birikimlerinin tümünde poitiflik saptanması ‘full-house patern’ olarak isimlendirilmektedir ve genellikle altta yatan lupus gibi sistemik otoimmün hastalıkların varlığını düşündürmektedir. İF mikroskopi bulgularının hastalık prognozu ile ilişkisini inceleyen çalışmalarda C3 boyanmasının yoğunluğu ile kronik tübülointerstisyel hasar derecesinin korele olduğu ortaya konmuştur. Bu hasta gruplarında PLA2R antikor pozitiflik oranının daha yüksek düzeyde olduğu, proteinüri düzeyi ve serum kreatinin düzeylerinin daha yüksek seyrettiği, serum albümin düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Kronik tübülointerstisyel hasar derecesi ile SDBH’ye gidiş oranı ve tGFH düşüş hızı yakın ilişkilidir. Bu da C3 boyanma yoğunluğu ile anti-PLA2R antikor düzeylerinin prognozu tahmin etmede önemli olabileceğini göstermektedir [100].

Bizim kliniğimizdeki MN vakalarının İF incelemeleri değerlendirildiğinde hastaların tamamında IgG boyanması pozitif saptandı (%64,9'unda 3+, %35,1'inde 2+). C3 boyanma pozitifliği %81 oranındaydı. İlk tedavi yanıtı ve sonlanımdaki yanıt durumları İF mikroskopi bulgularıyla birlikte değerlendirildiğinde, hastaların tedavi yanıtlarında bu bulgular arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

MN tedavisinde geçmişten günümüze önerilen tedavi modaliteleri değişim göstermiştir. Erken yıllarda yapılan çalışmaları çoğunlukla KNİ ve glukokortikoidlerin destek tedavileriyle karşılaştırılmalarına dayanan randomize kontrollü çalışmalar oluşturmaktadır. [101]. Bunlardan biri de 1984 yılında Ponticelli C., ve ark. tarafından yayınlanan idiopatik MN'de metilprednizolon ve klorambusilin kontrollü çalışmasıdır. Bu çalışmada 67 yetişkin hasta sadece semptomatik tedavi ve klorambusil ile metilprednizolon tedavisine randomize edildi. Tedavi grubundaki hastaların ortalama takip süresi 31,4±18,2 ay; kontrol grubunun ortalama takip süresi 37,0±22,0 ay idi. Takip sonunda tedavi grubundaki 32 hastanın 23'ünde (12 hastada tam remisyon), kontrol grubundaki 30 hastanın ise 9'unda (2 hastada tam remisyon) tam ya da kısmi remisyon görüldü ( $p=0,001$ ). Tedavi grubundaki hastaların takip süresindeki tGFH düzeylerinde değişim görülmezken, kontrol grubundaki hastaların tGFH düzeyleri iki yıllık takipten sonra önemli ölçüde azalmış saptandı ( $p=0.00017$ ). Bu çalışma 6 aylık metilprednizolon ve klorambusil tedavisinin PMN tanılı hastalarda remisyon ve böbrek fonksiyonlarını koruyuculuk açısından etkili olduğu ortaya konmuştur [102].

MN tedavisinde diğer bir tedavi alternatifi KNİ'dir. Cattran ve ark. tarafından 18-70 yaş arası, en az 8 haftalık başlangıç prednizon tedavisine yanıtızsız 51 nefrotik sendromlu MN hastası siklosporin+düşük doz prednizolon ve plasebo+prednizolon tedavisi olmak üzere iki gruba randomize edilmiştir [103]. 26 hafta sonunda tedavi grubundaki hastaların %75'inde, kontrol grubundaki hastaların ise %22'sinde proteinüri düzeylerinde kısmi ya da tamamen gerileme gözlenmiştir. 52. haftada siklosporin grubunun %43'ünde, plasebo grubunun %40'ında nüks gelişmiştir. Plaseboya (%13) göre siklosporin grubunda (%39) remisyonda kalan hasta sayısı anlamlı olarak fazladır ( $p=0,007$ ). tGFH düzeyleri tedavi verilen süre boyunca

değişmemiş ve her iki grupta benzer kalmıştır. Bu çalışmaya göre siklosporinin steroid-dirençli MN olgularında etkili bir tedavi seçeneği olduğu söylenebilir. Nüks oranı fazla gibi görünse de remisyonda kalan önemli sayıda hasta mevcuttur ve tGFH üzerine olumsuz etki izlenmemiştir.

Takrolimus monoterapisinin etkinliğini inceleyen prospektif randomize çalışmada hastalar 6 aylık takrolimus tedavisi (n=25) ve kontrol grubuna (n= 23) randomize edildi [104]. Tedavi grubunda remisyon oranı 6. ayda %58, 12. ayda %82, 18. ayda %94 saptandı. Kontrol grubundaki remisyon oranları ise sırasıyla %10, %24 ve %35 bulundu. Takrolimus kesildikten sonraki 18. ayda remisyon gözlenen hastaların yaklaşık yarısında nüks gelişmiştir. Bu çalışma ile takrolimusun MN tanılı ve böbrek fonksiyonları korunmuş hastalarda remisyon açısından ve böbrek fonksiyonlarının kötüleşme riskini azaltma açısından etkin bir tedavi seçeneği olduğu sonucuna varılmıştır.

Bir diğer tedavi seçeneği olan sentetik ACTH, 2006 yılında Ponticelli ve ark. tarafından çalışıldı [105]. Bir gruptaki hastalara 6 ay boyunca metilprednizolon ile dönüşümlü olarak sitotoksik ajan uygulandı; ikinci gruptaki hastalara 1 yıl boyunca haftada iki kez intramüsküler ACTH uygulandı. İlk gruptaki 16 hastanın 15'inde, ikinci gruptaki 16 hastanın 14'ünde tam ya da kısmi remisyon gözlemlendi. 24 aylık takip süresi sonunda ilk grupta 12 hasta (4 tam, 8 kısmi remisyon), ikinci grupta 14 hasta (8 tam, 6 kısmi remisyon) remisyonda izlendi. Proteinüri düzeyinin ilk grupta 5,1 (4,0-7,3) g/gün'den 2,1 (0,4-3,8) g/gün'e (p=0,004) gerilediği gözlenirken, ikinci grupta 6,0 (4,4-8,5) g/gün'den 0,3 (0,2-,9) g/gün'e (p=0,049) gerilediği gözlemlendi. Sonuç olarak ACTH, metilprednizolon+sitotoksik tedaviye eşdeğer etkinlikte bulunmuştur.

Böbrek fonksiyonları bozulmuş olan MN tanılı hastalarda İS tedavinin faydasının araştırıldığı randomize kontrollü çalışmada Birleşik Krallık'ta 37 merkezden serum kreatinin düzeyi <3,39 mg/dL olan, önceki 2 yıl içinde 3 ay veya daha uzun bir süre boyunca tGFH'de az %20 azalma olan 18-75 yaş arası hastalar dahil edildi [106]. 108 hasta destek tedavi (n=38), destek tedavi+prednizolon ve klorambusil (n=33), destek tedavi+12 aylık siklosporin tedavisi (n=37) olmak üzere randomize

edilmiştir. Böbrek fonksiyonlarında %20'lik azalma riski prednizolon+klorambusil grubunda destek tedavi grubuna göre anlamlı oranda düşük saptanmasına rağmen siklosporin grubu ile destek tedavi grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ciddi yan etki oranları üç grupta da sık görülmekle birlikte prednizolon+klorambusil grubunda daha yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak PMN ile birlikte böbrek fonksiyonları bozulan hastalarda prednizolon+klorambusil ile 6 aylık tedavi bu çalışmanın kanıtları doğrultusunda en iyi tedavi seçeneği olarak görünmektedir. Bu grup hastalarda siklosporin tedavisinden kaçınılması gerektiği ortaya konmuştur.

Retrospektif veriler doğrultusunda MMF'nin etkin bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülse de bu yöndeki prospektif kontrollü verilerin yetersiz olduğu düşünülerek Chan ve ark. tarafından yapılan prospektif randomize kontrollü açık-etiketli çalışmada hastalar MMF+prednizolon ve 'modifiye Ponticelli rejimi' olarak iki gruba ayrıldı. İki tedavi modalitesiyle hastalardaki proteinüri gerileme miktarları benzer bulundu. MMF grubundaki kümülatif prednizolon dozu daha düşüktü ( $p<0,001$ ). İki grubun tam/kısmi remisyon elde edilme oranları arasında anlamlı fark izlenmedi (MMF grubunda %63,6, diğer grupta %66,7;  $p=1,000$ ) ve iki grubun kreatinin düzeyleri ve kreatinin klirensi takip boyunca stabil seyretti. Sonuç olarak MMF'in steroid kümülatif dozunu azaltmak ve sitotoksik ajanlara göre yan etki profilinin daha dar olması açısından iyi bir alternatif olabileceği ortaya konuldu [107].

2012 KDIGO kılavuzunda MN başlangıç tedavisi olarak 'Ponticelli rejimi' önerilmekteyken, bu tedavinin kontrendike olduğu ya da hastanın bu tedaviyi reddettiği durumlarda KNİ içeren rejimlerin tercih edilmesi önerilmekteydi.

Ramachandran ve ark. Tarafından yürütülen takrolimus+glukokortikoid tedavisi ile siklik sitotoksik ajan+glukokortikoid (Modifiye Ponticelli rejimi, MPR) tedavilerini karşılaştıran randomize kontrollü çalışmada en az 6 aylık konservatif tedavi sonrasında nefrotik sendromu sebat eden ya da nefrotik sendrom ilişkili komplikasyon gözlenen 70 hasta dahil edildi [108]. Tedavi verilen sürede 6. ayda (takrolimus grubunda %74, MPR grubunda %60;  $p=0,30$ ) ve 12. ayda (takrolimus grubunda %71, MPR grubunda %77;  $p=0,78$ ) remisyon görülme oranları benzer

sonuçlanmıştır. Yan etkiler incelendiğinde sitotoksik ajan verilen grupta amenore sıklığı daha yüksek iken takrolimus verilen grupta geri-dönüşümlü böbrek hasarı daha sık saptandı. Sonuç olarak bu iki rejimin etkinlik açısından benzer, yan etki profili açısından birbirinden farklı olduğu gösterildi. Aynı grup bu hastaların 2 yıllık takip sonuçlarını yayınladı [109]. 18. ay verilerine göre takrolimus grubundaki hastaların %66'sı ile sitotoksik ajan verilen hastaların %89'u remisyonda izlendi ( $p=0.04$ ). 24. ayda ise takrolimus grubunun %60'ı, sitotoksik ajan grubunun %86'sı remisyonda izlendi ( $p=0.03$ ). Tam ya da kısmi remisyon elde edildikten sonra nüks oranları karşılaştırıldığında ilk grupta %40, ikinci grupta %6,7 oranında nüks gelişimi saptandı ( $p=0,007$ ). Dolayısıyla sitotoksik ajan+glukokortikoid rejiminin uzun vadeli sonuçlar açısından takrolimus+glukokortikoid rejimine üstün olduğu söylenebilir. Aynı hastaların 6 yıllık prospektif takip verileri de yayınlanmıştır [110]. 6 yılın sonunda takrolimus grubundaki 9 hasta (%28,1) ile Modifiye Ponticelli grubundaki 21 hasta (%61,7) nüks gelişmeden remisyonda izlenmiştir. tGFH'de %40'luk kayıp, SDBY ve ölüm açısından bakıldığında iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi. Bu çalışmanın sonucunda da modifiye Ponticelli rejiminin ilk basamak tedavide takrolimus+glukokortikoid tedavisine uzun vadeli sonuçlar bakımından üstün olduğu söylenebilir.

B lenfositlerin MN patogenezinde rol oynadığı bilindiğinden MN tedavisinde CD20'yi hedefleyen rituksimabın rolünü araştıran birçok çalışma yayınlanmıştır. Siklosporinin yüksek nüks oranlarıyla ilişkili olması MN remisyon induksiyonunda rituksimabın etkin bir alternatif olması nedeniyle uzun vadede rituksimabın siklosporine inferior olmadığı hipotezinden yola çıkılarak yürütülen MENTOR çalışmasında hastalar rituksimab ile siklofosfamid kollarına randomize edilmiştir [111, 112]. 12. ayda rituksimab grubundaki 39 hastada (%65) ve siklosporin grubundaki 34 hastada (%52) remisyon sağlandı ( $p=0,004$ ). 24. ayda ise rituksimab grubunda 39 hastada (%60), siklosporin grubunda ise 13 hastada (%20) remisyon izlendi ( $p<0,001$ ). Ayrıca PLA2R antikor titresinin düşüş hızı rituksimab grubunda daha büyüktü. Sonuç olarak 12. ay remisyon gelişiminde rituksimab siklosporine inferior olmadığı gibi, 24. ay remisyon sağlamada üstün olduğu gösterildi.

2021’de yayımlanan STARMEN çalışmasında ise progresyon riski yüksek olan hastalarda takrolimus+rituksimab tedavisi ile siklik kortikosteroid+siklofosfamid tedavisi karşılaştırıldı [113]. 24. ayda kısmi ya da tam remisyon sağlanması kortikosteroid+siklofosfamid grubunda %83,7, takrolimus+rituksimab grubunda %58,1 hastada izlendi. İlk grupta 1, ikinci grupta 3 hastada nüks gelişmiştir. Bu çalışmanın sonucunda 24 aylık takip süresinde kortikosteroid+siklofosfamid tedavisinin remisyon sağlanması açısından takrolimus+rituksimab tedavisine üstün olduğu söylenebilir.

Güncel kılavuz önerilerine göre MN tedavisi planlanmadan önce hastalarda risk sınıflaması yapılır. Düşük riskli hastaların (proteinüri miktarı  $<3,5$  g/gün, serum albümin düzeyi  $>3$  g/dL ve tGFH normal sınırlarda olan ya da 6 aylık konservatif tedavi ile proteinüri düzeyi  $>50$  gerileyen hastalar) İS tedavi verilmeden takip edilmesi önerilmektedir. Orta riskli hastalarda (tGFH normal sınırlarda olup proteinüri düzeyi  $>3,5$  g/gün olan ve konservatif tedaviye yeterli yanıt olmayan, bunun yanında yüksek risk kriterlerini karşılamayan hastalar) İS tedavisiz takip seçeneğinin yanı sıra rituksimab veya KNI±glukokortikoid verilmesi düşünülebilir. Yüksek riskli hastalarda (orta risk kriterlerine ek olarak serum albümin düzeyinin  $<2,5$  g/dL ya da PLA2R antikor titresinin  $>50$  RU/ml ya da idrar  $\alpha 1$ -mikroglobulin  $>40$   $\mu$ g/dk ya da idrar IgG  $>1$   $\mu$ g/dk ya da idrar  $\beta 2$ -mikroglobulin  $>250$  mg/gün ya da seçicilik indeksi  $>0,20$  olması. Ayrıca tGFH düzeyi  $<60$  ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> ve/veya  $>6$  ay süreyle proteinüri düzeyinin  $>8$  g/gün olması) rituksimab±KNI veya glukokortikoid+siklofosfamid önerilen tedavi modaliteleridir. Son olarak çok yüksek riskli hasta grubu olarak tanımlanan hayatı tehdit eden nefrotik sendrom ve başka sebep ile açıklanamayan HİGN olgularında tedavi önerisi siklofosfamid+glukokortikoidlerdir [114].

Serum kreatinin ve proteinüri düzeyleri eskiden beri progresif hastalık riski ile ilişkili olduğu bilinen faktörlerdir. Başvuruda nefrotik sendrom olması gibi diğer biyobelirteçler tek başına risk belirlemek için kesin ve doğrulanmış belirteçler değildir [115]. Polanco, N. ve ark. tarafından yayınlanan çalışmada başlangıçta proteinüri düzeyi  $>12$  g/gün olan hastaların en az %22’sinde spontan remisyon geliştiği

gösterilmiştir [116]. Toronto risk skorlama sistemi proteinüri düzeyi ile renal fonksiyon değerlerinin kombinasyonu ile oluşturulmuştur ve risk tahmininde başarılıdır fakat bu skorlamanın handikapı 12-24 ay takip sonrasında kullanılabilir olmasıdır [117]. Logt, A. V. ve ark. tarafından yayınlanan çalışmada PLA2R antikor düzeyi ile nefrotik sendrom şiddeti arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Tek değişkenli analiz sonucunda antikor titresini hastalık progresyonu ile de ilişkili bulundu fakat Cox regresyon modelinde (süre ile ilişkili sonuçların değerlendirilmesi) ilişki bulunamadı. Bu doğrultuda PLA2R antikor düzeyinin prognostik biyobelirteç olarak kullanılması tartışmalıdır [118]. Genel olarak progresyon risk tahmini için bazal PLA2R ve proteinüri anlık düzeylerinin ölçümü yerine bu değişkenlerin takipteki değişimleri daha değerlidir denilebilir. Özetlemek gerekirse serum kreatinin ve proteinüri düzeyi ile takipte tGFH ve proteinüri düzeylerindeki değişim ve üriner hafif zincir ve IgG atılım düzeyleri geçerli ve klinik olarak anlamlı prognostik faktörlerdir. Serum albümin düzeyi ile anti-PLA2R antikor düzeyleri klinikte prognostik anlamı olmakla birlikte geçerli biyobelirteçler sayılabilmesi için yeterli kanıt yoktur. Diğer biyobelirteçlerden yaş, cinsiyet, üriner kompleman düzeyleri, kan basıncı, böbrek hasar belirteçleri ile üriner protein seçicilik indeksi klinik değer açısından kısıtlı veriler olmasıyla birlikte geçerli biyobelirteçler değildir.

Bizim kliniğimizde tedavi verilen MN tanılı hastaların çoğunluğunda ilk tedaviyi steroid+siklosporin oluşturmaktaydı. İlk tedavi olarak tercih edilen diğer ajanlar rituksimab, tek ajan steroid ve tek ajan takrolimus idi. İlk tedaviye yanıt açısından bizim hastalarımızda verilen tedavilerde anlamlı fark izlenmedi. Hastaların tedavi yanıtlarının değişkenlere göre değerlendirilmesinde sadece ilk tedavi yanıtında tam remisyon sağlanan hastalar ile remisyon izlenmeyen hastalar arasında başlangıç serum albümin düzeyleri açısından anlamlı fark izlendi ( $p=0,047$ ); diğer değişkenler için yanıt grupları arasında anlamlı fark izlenmedi.

### **5.3. FSGS**

FSGS yetişkin nefrotik sendrom vakalarının yaklaşık 1/3'ünü oluşturmaktadır. Klinikte karşımıza nefrotik sendrom, nefrotik düzeyde proteinüri ve subnefrotik

düzye proteini ile ıkabilmektedir. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde tGFH başvuru sırasında düşük saptanmaktadır ve mikroskopik hematüri görülebilmektedir. Kliniğimizde böbrek biyopsisi ile tanısı konulan ve/veya takip edilen primer FSGS olguları incelendiğinde başvuru sırasındaki ortanca tGFH düzeyi 96,5 (6-135) saptandı; hematüri ise hastaların %48,9'unda mevcuttu. FSGS hastalarının böbrek biyopsi endikasyonları incelendiğinde nefrotik sendrom ve asemptomatik idrar anormallikleri başı çekiyordu.

FSGS'nin histopatolojik alt tipleri perihiler varyant, hüresel varyant, glomerüler uç lezyonu, çöken varyant ve diğer dördünün özelliklerinden hiçbirini mevcut değilse başka türlü belirtilmemiş tiptir. Bu alt tipler prognoz açısından da fikir vermektedir. Kliniğimizde takip edilen FSGS tanılı hastaların patoloji bulguları incelendiğinde bu histolojik sınıflamaya göre tüm biyopsilerde alt tip belirtilmemişti, elektron mikroskopik inceleme hastaların az bir kısmında uygulanmıştı. Bu nedenle histolojik alt tipler ile klinik ve laboratuvar bulguları ve prognoz arasında korelasyon incelenemedi.

Prognozun belirleyicisi olarak kabul edilen bir diğer faktör de proteinürünün gerilemesidir. Nefrotik sendromda tam remisyon sağlanması böbrek sağkalımı ile yakın ilişkilidir. Kısmi remisyon elde edilmesi ile bile böbrek sağkalımında önemli bir iyileşme saptanmıştır [119].

FSGS tedavisinde ilk yapılması gereken sekonder nedenleri araştırmak ve proteinüri düzeyi, böbrek fonksiyonları ve patoloji bulguları göz önüne alınarak tedavi seçimi yapmaktır. Kan basıncı kontrolü, RAS bloker tedavisi, hiperlipidemi tedavisi gibi konservatif tedavilerin yanında İS tedavi seçilmiş olgularda verilebilmektedir.

2000'li yılların öncesinde FSGS alanındaki çalışmalar İS tedavi etkinliğinin sınırlı olduğunu ve sık nüks ile ilişkili olduğunu göstermekteydi. 1999 yılında Ponticelli ve ark. yayınladığı çalışmada FSGS'li hastalarda uzamış İS tedavinin klinik sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir [120].

Diğer prognostik faktörlerin yaş ve biyopsi sırasındaki serum kreatinin düzeyi olduğu ve tübülointerstisyel nefrit derecesinin tedavi yanıtını öngörmeye önemli olabileceği de gösterilmiştir. [121].

Daha sonraki yıllarda yapılan bir kontrollü klinik çalışmada FSGS'li hastalarda prednizolonun tek başına veya azatioprin veya siklosporin ile birlikte kullanımının etkinlik açısından incelemesi yapılmıştır. Primer FSGS tanısıyla 5 yıl takip edilen 51 hasta çalışmaya dahil edilerek 25 hastaya prednizolon monoterapi veya prednizolon+azatioprin veya prednizolon+siklosporin verilmiş, kademeli doz azaltımı yapılmıştır. 26 hasta ise konservatif tedavi ile izlenmiştir. Konservatif tedavi grubunda 9 hastada (%35), immünesupresif tedavi grubunda 2 hastada (%8) serum kreatinin düzeyi %50 artış göstermiştir ( $p=0,03$ ). Kreatinin düzeyinde iki kat artma veya SDBY gelişim oranları iki grupta benzer idi. Remisyon oranları IS tedavi grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ( $p=0,05$ ). Prednizolon monoterapisi verilen grupta remisyon oranı %62,5 iken azatioprin ve siklosporinli kombinasyon verilen grupta %80 ve %85,7 saptanmıştır. Bu çalışma İS tedavinin remisyon üzerinde etkili olduğunu ve steroid yan etki riski yüksek hastalarda düşük doz kortikosteroid içeren kombinasyon rejimlerin tercih edilebileceğini göstermektedir. [122].

Steroid dirençli olgularda KNİ tedavi alternatifleri olabilir. Bunun ilk kanıtlarından biri olan çok merkezli, randomize, kontrollü bir çalışmada 12 aylık siklosporin ile deksametazon+MMF tedavisinin etkinliğini karşılaştırılmıştır. En az 4 haftalık kortikosteroid tedavisi sonrası proteinürisi 1g/gün üzerinde olan hastalar dahil edildi. İlk yılda remisyon oranları benzer idi. Tedavi kesildikten sonra remisyonun korunma oranları da benzerdi. Ancak örneklem boyutunun görece küçük olması bu çalışmanın kısıtlılığı olarak gösterilebilmektedir [123]. Bu çalışmayı takiben siklosporinin etkinliğini destekleyen başka çalışmalar da yayınlanmıştır [124]. [125]. Diğer KNİ olan takrolimusun siklofosfamid ile karşılaştırıldığı çalışmada ilk tedaviye yanıt süresi, 6 ve 12. Ayda remisyon oranları benzer idi [126]. Siklofosfamid uygulanan hastalarda enfeksiyonlar, takrolimus verilen hastalarda ise hiperglisemi sıklığı daha yüksekti. Bahsi geçen çalışmaların çoğu steroide yanıtız hastaları

içermekteydi ve erken dönem kullanımına ilişkin veriler yetersizdi. 1980-2012 yılları arasında primer FSGS tanısı konan hastaların dahil edildiği çalışmada ise ilk basamak ajan olarak sadece KNİ verilen hastalar ile glukokortikoid+KNİ verilen hastaların İS tedavi verilmeyen hastalara kıyasla böbrek sağkalımı daha iyi bulundu. Fakat sadece KNİ verilen hastaların SDBY gelişme riski kombinasyon tedavisine göre daha düşük bulunmadı. Sonuç olarak FSGS erken dönemde KNİ (glukokortikoid kombinasyonu ile ya da tek başına) böbrek sağkalımı üzerine olumlu etkilere sahiptir fakat KNİ'nin glukokortikoidlere üstünlüğü gösterilmemiştir. [127].

Güncel kılavuz önerilerine göre primer FSGS olgularında ise ilk basamak tedavi (kontrendikasyon yoksa) yüksek doz (1 mg/kg/gün, maksimum doz 80 mg/gün) oral glukokortikoiddir [26]. Yüksek doz glukokortikoid kullanım süresi remisyon gelişimi ve hastanın tolerasyonuna bağlı olarak en fazla 16 haftadır. Tedavi yanıtı olan hastalarda glukokortikoid tedavisine doz azaltılarak  $\geq 6$  ay devam edilmelidir. Steroide yanıtı olmayan ya da steroid ilişkili ciddi yan etki gelişen hastalarda alternatif ajan düşünülmelidir. Steroid kontrendikasyonu ya da intoleransı olan hastalarda başlangıç tedavisi için KNİ kullanılabilir. KNİ tedavi etkinliğini değerlendirmek için mevcut ilaçlar hedef dozlarda en az 6 ay boyunca verilmeli, remisyon sağlanan hastalarda en az 12 ay devam edilmelidir. tGFH'nin 30 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> altına düştüğü durumlarda KNİ kesilmesi düşünülmelidir. KNİ'nin kontrendike olduğu ya da KNİ'lere tolerans gelişmesi durumunda spesifik bir ajan önerisi olmamakla birlikte MMF, yüksek doz deksametazon, rituksimab ve ACTH düşünülebilir.

Merkezimizde biyopsi yapıp FSGS tanısı konan hastalardan 47'si sekonder olarak değerlendirildi ve bu hastaların büyük çoğunluğunu obezite ve hipertansiyon ilişkili hastalar teşkil etmekte idi. Kılavuzların da önerdiği şekilde bu hastalara İS tedavi verilmemiş ve başta RAS blokerleri olmak üzere konservatif tedavi ile izlenmişlerdir. Diğer 48 hasta primer FSGS olarak değerlendirilmiş ve çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların %33'ü hipertansif, %14,6'sı ise diyabetik idi ancak klinik ve laboratuvar bulgular FSGS'nin primer olduğunu düşündürdü. Primer FSGS tanılı hastalarımızda ilk tedavide çoğunlukla (15/19) seçilen ajan glukokortikoid tedavidir.

İlk tedavide steroide ek olarak MMF, KNI ve azatioprin diğer seçilen ajanlardır. Yanıtsız veya nüks gelişen hastalarda sonraki basamak tedavilerinde seçilen ajanlar KNI, MMF ile bunların steroid ile kombine edilmiş rejimleri ve rituksimab olmuştur. Tedavi tercihleri kılavuz bilgileri ile uyumludur. İlk tedaviye yanıt değerlendirildiğinde, 4 hastada tam, 8 hastada kısmi remisyon gelişti. Segmetal sklerotik glomerül oranu yüksek ve vasküler değişiklikleri belirgin olan hastalarda remisyon daha seyrek idi. Ancak tedavi şekilleri (tür, doz, süre, vs.) hastalarda homojen olmadığından ve hasta sayısı az olduğundan hangi başlangıç verilerinin remisyonu öngörmede yardımcı olabileceğini belirlemek zordur.

#### **5.4. MDH**

MDH nefrotik sendromun çocuklarda en sık nedenidir, yetişkinlerde ise %10-20'sini oluşturmaktadır. Pediatrik popülasyonda erkek cinsiyet baskınlığı saptanmışken yetişkinlerde cinsiyetler arası fark izlenmemiştir. Işık mikroskopisinde belirgin bir patolojinin olmaması, steroid tedavisine iyi yanıt vermesi MDH'nin karakteristik özellikleridir. Patogenezinde dolaşımdaki bazı faktörler (sitokinler, hemopeksin, antikorlar vb.) ve B lenfositler rol oynamakta, glomerül ve podosit hasarı gelişimi ile hastalık ortaya çıkmaktadır. Vakaların çoğunluğu idiopatik olmakla birlikte daha önce anılmış olan hastalıklara ve bazı ilaç ve toksinlere maruziyetlere sekonder de olabilirler. Nüks oranının yüksek olması uzun süreli steroid kullanımının yan etkilerine maruziyet ve alternatif immünsupresif tedavi ihtiyacı açısından önemli bir sorundur. Literatürde MDH klinik ve tedavisiyle ilgili yayınlanan çalışmaların çoğu pediatrik popülasyon ileldir.

Bizim kliniğimizde takip edilen 14 MDH tanılı hastanın 10'u kadın 4'ü erkekti ve yaş ortancası diğer PGH alt tiplerinden daha düşük olup 26,5 (16-65) saptandı. Hastaların bir kısmının çocuklukta nefrotik sendrom nedeniyle immünsupresif tedavi verilme öyküsü mevcuttu. 14 hastanın 13'ünün biyopsi endikasyonu nefrotik sendrom olup 1 hastanın endikasyonu mikst nefrotik sendrom idi. Hastaların tGFH'leri nispeten korunmuş idi, diğer alt tanımlara göre daha yüksekti ve ortancası 128,5 (45-149) mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> saptandı. Ortanca proteinüri düzeyleri 8899 (1119-20000) mg/gün,

serum albümin konsantrasyon ortalaması  $2,1\pm 0,5$  g/dL saptandı. Bu bulgular literatürde bildirilen MDH klinik bulguları ile uyumludur.

MDH'nin 'minimal değişiklik hastalığı-*nothing in light*-' olarak adlandırılmasının nedeni ışık mikroskopisinde spesifik bir patoloji gözlenmemesidir. Kliniğimizde takip edilen MDH tanılı hastaların biyopsilerinin ışık mikroskopi bulguları incelendiğinde biyopsilerin %42,9'unda interstisyel inflamasyon ve %28,6'sında tübüler atrofi saptanmış olup diğer bulgular açısından büyük oranda negatif bulundu. İmmün floresan incelemede birikim biyopsilerin çoğunluğunda negatif saptandı. Bu bulgular da mevcut literatür verileri ile uyumludur.

Prognoz pediatrik popülasyonda genellikle çok iyidir. Hastalık seyrinde nökslerin izlendiği ya da immünespresif tedavi ihtiyacının olduğu pediatrik hasta grubunda yetişkinlikte kalıcı hastalık gelişme riski daha yüksektir. MDH'li hastalarda progresif böbrek hastalığı görülme riski düşüktür, KBH ile karakterize olguların FSGS tanısı konulamamış vakaları temsil edebileceği düşünülmektedir. Hastalık ilişkili tromboembolik olaylar, uzun süreli steroid maruziyetine bağlı ödem, enfeksiyon gibi komorbid durumlar MDH'de prognozu etkileyen faktörlerdendir.

MDH tedavisinin temelini glukokortikoidler oluşturmaktadır. Bahsedildiği gibi MDH'nin steroid tedavisine iyi yanıt verdiği bilinse de sık nöksler nedeniyle maruziyetin fazla olması ile ilişkili komplikasyonlar nedeniyle steroid dışı, uzun süreli remisyon sağlayacak tedavilere ihtiyaç vardır. MDH'de steroid dışında çalışması yapılmış ve pratikte kullanımda olan diğer ajanlar arasında KNİ, MMF, siklofosfamid ve rituksimab sayılabilir.

Shinzawa ve ark. tarafından yapılan çok merkezli kohortta 2000-2009 yılları arasında Japonya'dan 5 merkezde başlangıçta glukokortikoid ile tedavi edilen 125 erişkin başlangıçlı MDH hastaları dahil edilmiştir [128]. Başlangıçta IV metilprednizolon ve takibinde prednizolon kullanan 65 hasta ile başlangıçta sadece prednizolon kullanan 60 hasta, remisyon ve nöks süreleri açısından karşılaştırılmıştır. Medyan 2,6 yıllık takip süresince IV metilprednizolon ile prednizolon alan 65 hastanın

tamamı 11 (8-20) gün içerisinde remisyona girerken, prednizolon grubundaki 60 hastanın 58'i (%96,7) 19 (12-37) gün içinde remisyona girmiştir ( $p<0,001$ ). Remisyon sonrasında ise ilk grupta (mprd+prd) 32 (%49,2) hastada, prednizolon grubunda ise 43 (%74,1) hastada bir ya da daha fazla nüks gelişimi bildirilmiştir. Yan etki sıklıklarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmaya göre prednizolon tedavisine eklenen metilprednizolonun, sadece prednizolon kullanımına göre erken remisyon ve düşük nüks oranlarıyla anlamlı ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak bu verileri destekleyecek ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bir başka çok merkezli çalışmada ise takrolimus monoterapisinin etkinliği değerlendirilmiştir [129]. 25 hasta glukokortikoid monoterapisi ve 27 hasta takrolimus monoterapisi almak üzere randomize edilmiştir. 8. haftada takrolimus kolundaki 25 hastadan 17'sinde (%68), KS kolunda ise 25 hastadan 21'inde (%84) tam remisyon gözlenmiştir ( $p=0,32$ ). Benzer şekilde 16. haftada da iki grup arasında tam remisyon oranları açısından anlamlı fark bulunmamıştır (takrolimus kolunda %76, KS kolunda %92,  $p=0,25$ ). 26. haftanın sonunda tam remisyon oranı takrolimus kolunda %88, KS kolunda %92 saptanmıştır ( $p=0,99$ ). İki grubun nüks oranları ve remisyon sonrası nüks gelişim süreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Sonuç olarak takrolimus monoterapisi, MDH hastalarında glukokortikoid kontrendikasyonu bulunan ya da uzun dönem steroid kullanımının yan etkilerinden kaçınılmak istenen hastalar için etkin tedavi alternatifi olabilir.

Bir diğer alternatif tedavi seçeneği olan mikofenolat sodyum 116 yetişkin hastanın dahil edildiği çalışmada test edilmiştir [130]. Hastalar düşük doz prednizolon+MMF ve yüksek doz prednizolon almak üzere randomize edilmişlerdir. Tam remisyon toplam 109 hastada sağlanmış ve iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. 8. ve 24. haftada remisyon oranları da benzer bulunmuştur. Bir yıllık takip süresince 15 hastada (%23) nüks saptanmıştır. İki grup arasında remisyon sonrası nüks gelişim süresi ve yan etki görülme sıklığı benzer saptandı. Bu çalışmaya göre düşük doz prednizolona eklenen mikofenolat sodyum tedavisinin tek başına yüksek doz prednizolon tedavisine göre tam remisyon açısından üstünlüğü bulunmamaktadır.

Rituksimab (RTX) 2006 yılından beri çocuklarda sık tekrarlayan MDH'da kullanılmaktadır. RTX tedavisinin relaps sıklığını azalttığı gösterilmişse de yetişkin MDH'de RTX etkinliğini değerlendiren veriler kısıtlıdır [131]. Yetişkin MDH'de ilk basamak tedavi olarak RTX kullanılan hasta serisinin sunulduğu bir çalışmada 6 hastaya ilk basamak tedavi olarak, 4 hafta, 375 mg/m<sup>2</sup>/hafta dozunda RTX verilmiştir [132]. 6 aylık takip sonunda 5 hastada tam remisyona saptanmıştır. RTX ilişkili klinik anlamlı yan etki gözlenmemiştir. Bu vaka serisine dayanarak RTX'in MDH ilk basamak tedavide özellikle steroid verilemeyen hastalarda ya da sık tekrarlayan MDH vakalarında etkin bir alternatif olabileceği söylenebilmektedir. Uygulama şekli, yan etki, etkinlikle ilgili daha fazla veri elde edebilmek için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Güncel kılavuzda erişkin MDH başlangıç tedavisinde önerilen immünesupresif ajan kontrendikasyon olmadığı takdirde glukokortikoidlerdir. Kontrendikasyon bulunduğu durumlarda ilk basamak tedavide seçilebilecek diğer ajanlar siklofosfamid, KNİ, mikofenolat olmakla birlikte rituksimabın ilk basamak tedavide kullanımı hala tartışmalıdır. Glukokortikoidlerin dozu tam remisyona görüldükten 2 hafta sonradan itibaren doz azaltımı yapılmalıdır. Sık tekrarlayan ya da steroid-bağımlı olgularda siklofosfamid, rituksimab, KNİ ve mikofenolat seçilebilecek diğer ajanlardır.

Kliniğimizde takip edilen MDH tanılı hastalar incelendiğinde bir kısmının çocuklukta NS nedeniyle steroid kullandığı öğrenildi, biyopsi sonrası ilk tedavide seçilen ajanın 12/13 hastada (%92,3) steroid olduğu görüldü. 1 hastaya ilk basamak tedavi olarak rituksimab verildi. 12 hastada da tam remisyona izlendi ve remisyona gelişim süresi 0,5-3 ay arasındaydı. MDH tedavisinde steroide yanıt süresi çocuklarda genellikle 10-14 gün arasında değişmekle birlikte 1 aya kadar uzayabildiği, yetişkinlerde ise remisyona gelişim süresinin 24 haftayı bulabildiği bilinmektedir [133]. Nüks gelişen olgularda sonraki tedavilerde tercih edilen ajanların yine steroidler ile takrolimus olduğu görüldü. Hastaların ilk tedavi yanıtları ile sonlanımdaki yanıt durumları incelendiğinde yanıt tipleri arasında klinik, laboratuvar ve patoloji bulguları açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Az sayıda hastanın dahil edilmiş olması

nedeniyle prognozu belirleyen faktörlerin net olarak tespit edilmesi mümkün olmamıştır.

### **5.5. Diğer PGH alt tanılarıyla takip edilen hastalar**

İdiopatik immün kompleks ilişkili MPGN (8 hasta), fibriller glomerülopati (1 hasta) ve C3 GP (2 hasta) tanılı toplamda 11 hasta mevcuttu. Bu hastaların klinik özellikleri ve verilen tedaviler ile takip süreçleri bulgular kısmında belirtilmiştir. Bu hastalıklar nadir görülen hastalıklardır.

MPGN sıklığı, muhtemelen enfeksiyon hastalıklarının iyi kontrol altına alınması nedeniyle, gelişmiş ülkelerde giderek azalmaktadır fakat Güney Amerika, Asya ve Afrika ülkeleri başta olmak üzere düşük sosyoekonomik düzeye sahip ülkelerde yaygındır. Yüksek gelirli ülkelerde insidansı 1-2/milyon nüfus/yıl'dan daha düşük saptanmıştır [12]. C3 glomerülopati insidansı da benzer şekilde 1-2/milyon nüfus/yıl olarak bildirilmiştir ve hastaların %40'ı 16 yaş altındadır. C3 GP patogeneğinde otoantikolar ve işlevsiz kompleman proteinlerini kodlayan genetik varyantlar da dahil olmak üzere, kompleman alternatif yolağı disregülasyonu rol oynamaktadır [53]. Güncel kılavuzda MPGN sınıflaması yeni sınıflama düzenine göre yapılmıştır. Tanıda yardımcı olabilecek fonksiyonel testler (CH50, AP50, FH fonksiyon), kompleman komponenti ve regülatuvarlarının (C3, C4, FI, FH, FB, Properdin) miktarlarının tayini, kompleman aktivasyon ölçümü (C3d, Bb, sMAC), otantikolar (anti-FH, anti-FB, nefritik faktörler: C3, C4, C5), genetik testler (C3, CFH, CFI, CFB, CFHR1-5 MLPA), plazma hücre bozuklukları (serum serbest hafif zincirleri, serum ve idrar elektroforezi ve immünfiksasyonu) ve böbrek biyopsisi immün floresan incelemeleri alternatif kompleman yolundaki anormallikleri değerlendirmek için kullanılabilir testler olarak listelenmiştir [26].

Özellikle C3 GP tanısı konulmadan önce enfeksiyon ilişkili GN dışlanmalıdır. Ayrıca 50 yaşın üzerinde C3GP saptanan olgularda monoklonal protein varlığı bakılmalıdır. MPGN tedavisi altta yatan patolojiye göre yapılmalıdır. Sessiz (indolan) immün-kompleks GN optimal destek tedavi ile izlenmesi önerilmekte ve seçilmiş

olgularda immüsupresif kullanımı tercih edilebilmektedir. İdiopatik immün-kompleks GN'de proteinüri düzeyi 3,5 g/gün'ün altındaysa ve tGFH düzeyi normal sınırlardaysa RAS blokeri içeren destek tedavisi önerilmektedir. Bu hastaların tGFH düzeyi, <30 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> ise hastanın yine destek tedavi ile takip edilmesi önerilmektedir. Nefrotik sendromu olan ve serum kreatinin düzeyi normal sınırlarda olan hastalar için sınırlı süre ile glukokortikoid tedavi önerilmektedir. HİGN vakaları için tedavide yüksek doz kortikosteroidler ve siklofosfamid verilmesi önerilmektedir. C3 GP tanılı hastalarda ise başlangıç tedavisi olarak MMF+glukokortikoid önerilmekle birlikte bu tedaviye yanıtız olgularda ekulizumab önerilmektedir [26]. Ekulizumab tedavisi maliyetlidir, kronik olarak intravenöz uygulanması gereklidir ve meningokok enfeksiyon riskinde artışa yol açmaktadır. Bu nedenle, özellikle genç hastalarda bu tedavinin önerilebilmesi için daha büyük ve iyi yapılandırılmış klinik çalışmalara ihtiyaç vardır [134].

### **5.6. Araştırmanın güçlü ve zayıf yönleri**

Araştırmamızın en güçlü yanı son on yılda araştırma merkezine başvuran tüm yetişkin primer glomerülo nefrit hastalarının araştırmaya dahil edilmiş olmasıdır. Ayrıca araştırma merkezimiz olan Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, nüfus yoğunluğu fazla olan bir ilde ve merkezi konumda olup yüz yılı aşkın bir süredir sağlık hizmeti vermesi sebebiyle başvuru sıklığının fazla olduğu hastanelerden biridir. Biyopsi olanaklarının ve yan dalların bulunması da bu hastaların tanı ve takip sürecini uygun hale getirmektedir.

---

Çalışmamıza son on yılda merkezimize başvuran tüm yetişkin primer GN hastaları dahil edilmiş olsa da PGH sıklığının az olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte bazı GN alt tiplerinin çok nadir olması nedeniyle de özellikle MPGN, MDH ilhastalar grubunun dahil olduğu karşılaştırmalarda istatistiksel analiz gücü istenilen düzeyde olmamıştır. Çalışmanın retrospektif tipte araştırma olması nedeniyle tedavi kontrolü araştırmacılar tarafından belirlenmemiştir. Ayrıca verilere ulaşım konusundaki kısıtlılıklar hem çalışmaya dahil edilen hasta sayısında düşüşe neden olmuş hem de istatistiksel analiz gücünü olumsuz yönde etkilemiştir. Hastaların bir

kısmının takibe devam etmemesi ya da düzenli takibe gelmemesi nedeniyle de takip verilerinde eksiklikler bulunmaktadır. Araştırmamızın tek merkezli bir çalışma olması nedeniyle bulgularımız Türkiye’deki tüm GN hastalarına genellenemez.



## 6. SONUÇ

Bezmialem Vakıf Üniversitesi SUAM’de Ağustos 2014 ile Aralık 2022 arasında kliniğimizde PGH tanısı ile biyopsisi yapılan ve/veya takip edilen hastaların klinik, laboratuvar, patoloji verileri ile tedavi sonrası takipleri, yanıt durumları, gelişen komplikasyonlar retrospektif olarak incelendi. Hastaların başlangıçtaki klinik özellikleri, laboratuvar ve patoloji bulguları genel olarak daha önce yapılmış olan ve PGH tanılı Türk hastaların verilerini inceleyen çalışmalar ile uyumlu olduğu saptandı. Benzer şekilde hastaların biyopsi endikasyonları ve endikasyon-tanı ilişkileri de literatürdeki veriler ile koreleydi. PGH tanılı hastalarının klinik özellikleri ile biyopsi endikasyonlarının toplumlar ve coğrafi bölgeler arası farklılık göstermesi nedeniyle farklı ülkelerde farklı popülasyonlar ile yapılan çalışmalar ile birebir uyumluluk gözlenmedi. Ayrıca pediatrik hasta grupları ile erişkin hasta grupları arasında klinik özellikler ve uygulanan tedaviler arasında farklılıklar bulunmaktadır dolayısıyla bizim araştırmamızın sonuçları çocuk hasta grupları ile karşılaştırılırsa uyumsuzluklar gözlenebilmektedir.

Kliniğimizde PGH tanısıyla tedavi verilen hastaların tedavileri incelendiğinde uygulanan tedavilerin dönemin güncel kılavuzlarına uygun olduğu görülmektedir. İlaç yan etkileri incelendiğinde özellikle en sık glukokortikoidler başta olmak üzere immüsupresif ajanların beklenen yan etkilerinin gözlemlendiği hastalar olmuştur. Yan etki veya komplikasyon gelişiminde uygun müdahaleler yapılmıştır.

PGH tanı ve tedavisinin tam standardizasyonu için yeterli sayıda hastanın dahil edildiği randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu hastalıkların düşük görülme oranları göz önüne alındığında çalışmaların çok merkezli olması gerektiği açıktır. Her nefroloji ünitesinin tanı ve tedavi algoritmalarını oluşturup kılavuzlar ışığında klinik yaklaşımlarını oluşturmaları gerekmektedir. Çalışmamız kendi merkez verilerimizin ortaya konması açısından değerli olup ilerleyen yıllarda hastaların tedavilerinin yönlendirilmesinde kullanılacak veriler sunmaktadır.

## 7. KAYNAKÇA

1. Gül, C. B., Küçük, M., Öztürk, S., Demir, E., Eren, N., Şumnu, A., Seyahi, N., Güllülü, M., Dede, F., Derici, Ü., Koç, Y., Şahin, G., Oymak, O., Sahin, G. M., Tatar, E., Dursun, B., Dheir, H., Apaydın, S., Süleymanlar, G., Ulu, S., ... Selçuk, N. Y. (2022). Trends of primary glomerular disease in Turkey: TSN-GOLD registry report. *International urology and nephrology*, 54(9), 2285–2294.
2. Obeidat, M., Obeidat, M., & Ballermann, B. J. (2012). Glomerular endothelium: a porous sieve and formidable barrier. *Experimental cell research*, 318(9), 964–972.
3. Welsh, G. I., & Saleem, M. A. (2011). The podocyte cytoskeleton--key to a functioning glomerulus in health and disease. *Nature reviews. Nephrology*, 8(1), 14–21.
4. Bartlett, C. S., Jeansson, M., & Quaggin, S. E. (2016). Vascular Growth Factors and Glomerular Disease. *Annual review of physiology*, 78, 437–461.
5. Schlöndorff, D., & Banas, B. (2009). The mesangial cell revisited: no cell is an island. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 20(6), 1179–1187.
6. Kriz, W., Elger, M., Lemley, K., & Sakai, T. (1990). Structure of the glomerular mesangium: a biomechanical interpretation. *Kidney international. Supplement*, 30, S2–S9.
7. Chadban, S. J., & Atkins, R. C. (2005). Glomerulonephritis. *Lancet (London, England)*, 365(9473), 1797–1806.
8. Trachtman, H. (2019). *Glomerulonephritis (1st ed.)*. Springer Cham
9. Feehally, J., Floege, J., Tonelli, M., & Johnson, R. J. (2019). *Comprehensive clinical nephrology*. Elsevier.
10. Sethi, S., & Fervenza, F. C. (2019). Standardized classification and reporting of glomerulonephritis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 34(2), 193–199.

11. Türk Nefroloji Derneği Registry Kurulu (2019). Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon, Registry 2019. Türk Nefroloji Derneği Yayınları.
12. McGrogan, A., Franssen, C. F., & de Vries, C. S. (2011). The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association- European Renal Association*, 26(2), 414–430.
13. Turkmen, A., Sumnu, A., Cebeci, E., Yazici, H., Eren, N., Seyahi, N., Dilek, K., Dede, F., Derici, U., Unsal, A., Sahin, G., Sipahioglu, M., Gok, M., Tatar, E., Dursun, B., Sipahi, S., Yilmaz, M., Suleymanlar, G., Ulu, S., Gungor, O., ... Ozturk, S. (2020). Epidemiological features of primary glomerular disease in Turkey: a multicenter study by the Turkish Society of Nephrology Glomerular Diseases Working Group. *BMC nephrology*, 21(1), 481.
14. Gesualdo, L., Di Palma, A. M., Morrone, L. F., Strippoli, G. F., Schena, F. P., & Italian Immunopathology Group, Italian Society of Nephrology (2004). The Italian experience of the national registry of renal biopsies. *Kidney international*, 66(3), 890–894.
15. Simon, P., Ramee, M. P., Boulahrouz, R., Stanescu, C., Charasse, C., Ang, K. S., Leonetti, F., Cam, G., Laruelle, E., Autuly, V., & Rioux, N. (2004). Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. *Kidney international*, 66(3), 905–908.
16. Davison A. M. (1985). The United Kingdom Medical Research Council's glomerulonephritis registry. *Contributions to nephrology*, 48, 24–35.
17. Rivera, F., López-Gómez, J. M., Pérez-García, R., & Spanish Registry of Glomerulonephritis (2002). Frequency of renal pathology in Spain 1994-1999. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 17(9), 1594–1602
18. Rychlík, I., Jancová, E., Tesar, V., Kolsky, A., Lácha, J., Stejskal, J., Stejskalová, A., Dusek, J., & Herout, V. (2004). The Czech registry of renal

- biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994-2000. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 19(12), 3040–3049
19. Sugiyama, H., Yokoyama, H., Sato, H., Saito, T., Kohda, Y., Nishi, S., Tsuruya, K., Kiyomoto, H., Iida, H., Sasaki, T., Higuchi, M., Hattori, M., Oka, K., Kagami, S., Nagata, M., Kawamura, T., Honda, M., Fukasawa, Y., Fukatsu, A., Morozumi, K., ... Committee for Standardization of Renal Pathological Diagnosis and Working Group for Renal Biopsy Database, Japanese Society of Nephrology, Tokyo, Japan (2011). Japan Renal Biopsy Registry: the first nationwide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. *Clinical and experimental nephrology*, 15(4), 493–503.
  20. Chang, J. H., Kim, D. K., Kim, H. W., Park, S. Y., Yoo, T. H., Kim, B. S., Kang, S. W., Choi, K. H., Han, D. S., Jeong, H. J., & Lee, H. Y. (2009). Changing prevalence of glomerular diseases in Korean adults: a review of 20 years of experience. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association- European Renal Association*, 24(8), 2406–2410.
  21. Li, L. S., & Liu, Z. H. (2004). Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies. *Kidney international*, 66(3), 920–923.
  22. Malafrente, P., Mastroianni-Kirsztajn, G., Betônico, G. N., Romão, J. E., Jr, Alves, M. A., Carvalho, M. F., Viera Neto, O. M., Cadaval, R. A., Bérnago, R. R., Woronik, V., Sens, Y. A., Marrocos, M. S., & Barros, R. T. (2006). Paulista Registry of glomerulonephritis: 5-year data report. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 21(11), 3098–3105.
  23. Nair, R., & Walker, P. D. (2006). Is IgA nephropathy the commonest primary glomerulopathy among young adults in the USA?. *Kidney international*, 69(8), 1455–1458.

24. Briganti, E. M., Dowling, J., Finlay, M., Hill, P. A., Jones, C. L., Kincaid-Smith, P. S., Sinclair, R., McNeil, J. J., & Atkins, R. C. (2001). The incidence of biopsy-proven glomerulonephritis in Australia. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association- European Renal Association*, 16(7), 1364–1367.
25. Khanna R. (2011). Clinical presentation & management of glomerular diseases: hematuria, nephritic & nephrotic syndrome. *Missouri medicine*, 108(1), 33–36
26. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group (2021). KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney international*, 100(4S), S1–S276.
27. Ronco, P., Beck, L., Debiec, H. et al. Membranous nephropathy. *Nat Rev Dis Primers* 7, 69 (2021).
28. Türk Nefroloji Derneği TND (2019) *Primer Glomerüler Hastalıkların Tanı ve Tedavisi: Türk Nefroloji Derneği Ulusal Uzlaşı Raporu*
29. Debiec H, Guignonis V, Mougnot B, Decobert F, Haymann JP, Bensman A, Desche<sup>^</sup>nes G, Ronco PM: Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med* 346: 2053–2060, 2002
30. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ: M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 361: 11–21, 2009
31. Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, Dolla G, Hoxha E, Helmchen U, Dabert-Gay AS, Debayle D, Merchant M, Klein J, Salant DJ, Stahl RA, Lambeau G: Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 371: 2277–2287, 2014
32. Gu, Y., Xu, H., & Tang, D. (2021). Mechanisms of Primary Membranous Nephropathy. *Biomolecules*, 11(4), 513.

33. Cybulsky A. V. (2011). Membranous nephropathy. *Contributions to nephrology*, 169, 107–125.
34. Alsharhan, L., & Beck, L. H., Jr (2021). Membranous Nephropathy: Core Curriculum 2021. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 77(3), 440–453.
35. Wyatt, R. J., & Julian, B. A. (2013). IgA nephropathy. *The New England journal of medicine*, 368(25), 2402–2414.
36. Barratt, J., & Feehally, J. (2005). IgA nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 16(7), 2088–2097.
37. Magistroni, R., D'Agati, V. D., Appel, G. B., & Kiryluk, K. (2015). New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. *Kidney international*, 88(5), 974–989.
38. Schena, F. P., & Nistor, I. (2018). Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective. *Seminars in nephrology*, 38(5), 435–442.
39. Rodrigues, J. C., Haas, M., & Reich, H. N. (2017). IgA Nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 12(4), 677–686.
40. Rajasekaran, A., Julian, B. A., & Rizk, D. V. (2021). IgA Nephropathy: An Interesting Autoimmune Kidney Disease. *The American journal of the medical sciences*, 361(2), 176–194.
41. Pattrapornpisut, P., Avila-Casado, C., & Reich, H. N. (2021). IgA Nephropathy: Core Curriculum 2021. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 78(3), 429–441.
42. Leung JCK, Lai KN, Tang SCW. Role of mesangial-podocytic-tubular cross-talk in IgA nephropathy. *Semin Nephrol*. 2018;38:485–495
43. Floege J, Feehally J. The mucosa-kidney axis in IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12:147–156.
44. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, et al. Oxford classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA nephropathy classification working group. *Kidney Int*. 2017;91:1014–1021.

45. Vivarelli, M., Massella, L., Ruggiero, B., & Emma, F. (2017). Minimal Change Disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 12(2), 332–345.
46. Cameron JS. Nephrotic syndrome in the elderly. *Semin Nephrol.* 1996;16:319–329
47. 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;30:621–631
48. Eddy AA, Symons JM: Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 362: 629–639, 2003
49. Kim, A. H., Chung, J. J., Akilesh, S., Koziell, A., Jain, S., Hodgin, J. B., Miller, M. J., Stappenbeck, T. S., Miner, J. H., & Shaw, A. S. (2017). B cell-derived IL-4 acts on podocytes to induce proteinuria and foot process effacement. *JCI insight*, 2(21), e81836.
50. Liu, L. L., Qin, Y., Cai, J. F., Wang, H. Y., Tao, J. L., Li, H., Chen, L. M., Li, M. X., Li, X. M., & Li, X. W. (2011). Th17/Treg imbalance in adult patients with minimal change nephrotic syndrome. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 139(3), 314–320.
51. Garin, E. H., West, L., & Zheng, W. (1997). Effect of interleukin-8 on glomerular sulfated compounds and albuminuria. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 11(3), 274–279.
52. Chen, S., Wassenhove-McCarthy, D. J., Yamaguchi, Y., Holzman, L. B., van Kuppevelt, T. H., Jenniskens, G. J., Wijnhoven, T. J., Woods, A. C., & McCarthy, K. J. (2008). Loss of heparan sulfate glycosaminoglycan assembly in podocytes does not lead to proteinuria. *Kidney international*, 74(3), 289–299.
53. Greenberg, A. (2009). *Primer on Kidney Diseases*. Elsevier.
54. D'Agati, V. D., Kaskel, F. J., & Falk, R. J. (2011). Focal segmental glomerulosclerosis. *The New England journal of medicine*, 365(25), 2398–2411.

55. Sim JJ, Batech M, Hever A, Harrison TN, Avelar T, Kanter MH, Jacobsen SJ: Distribution of biopsy-proven presumed primary glomerulonephropathies in 2000-2011 among a racially and ethnically diverse US population. *Am J Kidney Dis* 68: 533–544, 2016
56. 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* 44: 815–825, 2004
57. Königshausen, Eva, and Lorenz Sellin. “Circulating Permeability Factors in Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Review of Proposed Candidates.” *BioMed research international* vol. 2016 (2016): 3765608. doi:10.1155/2016/3765608
58. Rosenberg, Avi Z, and Jeffrey B Kopp. “Focal Segmental Glomerulosclerosis.” *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* vol. 12,3 (2017): 502-517.
59. Kriz W, Lemley KV: A potential role for mechanical forces in the detachment of podocytes and the progression of CKD. *J Am Soc Nephrol* 26: 258–269, 2015
60. Ozaltin F, Ibsirlioglu T, Taskiran EZ, Baydar DE, Kaymaz F, Buyukcelik M, Kilic BD, Balat A, Iatropoulos P, Asan E, Akarsu NA, Schaefer F, Yilmaz E, Bakkaloglu A; PodoNet Consortium: Disruption of PTPRO causes childhood-onset nephrotic syndrome. *Am J Hum Genet* 89: 139–147, 2011
61. Qamar, M. A., Kogut, L. M., Tebha, S. S., Arif, A., Nimmol, J., Abdul Razzaque, M. R., Qamar, K., & Yosufi, A. (2023). Collapsing focal segmental glomerulosclerosis secondary to COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Annals of medicine and surgery* (2012), 85(2), 92–101.
62. Fuiano, G., Comi, N., Magri, P., Sepe, V., Balletta, M. M., Esposito, C., Uccello, F., Dal Canton, A., & Conte, G. (1996). Serial morphometric analysis of sclerotic lesions in primary "focal" segmental glomerulosclerosis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 7(1), 49–55.

63. Sethi S, Haas M, Markowitz GS, et al. Mayo clinic/renal pathology society consensus report on pathologic classification, diagnosis, and reporting of GN. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(5):1278–1287.
64. Sanjeev Sethi, M.D., Ph.D., and Fernando C. Fervenza, M.D., Ph.D. Membranoproliferative Glomerulonephritis -A New Look at an Old Entity, *N Engl J Med* 2012; 366:1119-1131
65. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. *Semin Nephrol.* 2011;31:341–348.
66. Noris, M., Daina, E., & Remuzzi, G. (2023). Membranoproliferative glomerulonephritis: no longer the same disease and may need very different treatment. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 38(2), 283–290.
67. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* (2013)
68. Schena, F. P., & Nistor, I. (2018). Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective. *Seminars in nephrology*, 38(5), 435–442.
69. Hu, R., Quan, S., Wang, Y., Zhou, Y., Zhang, Y., Liu, L., Zhou, X. J., & Xing, G. (2020). Spectrum of biopsy proven renal diseases in Central China: a 10-year retrospective study based on 34,630 cases. *Scientific reports*, 10(1), 10994.
70. AlYousef, A., AlSahow, A., AlHelal, B., Alqallaf, A., Abdallah, E., Abdellatif, M., Nawar, H., & Elmahalawy, R. (2020). Glomerulonephritis Histopathological Pattern Change. *BMC nephrology*, 21(1), 186.
71. Shin, H. S., Cho, D. H., Kang, S. K., Kim, H. J., Kim, S. Y., Yang, J. W., Kang, G. H., Kim, Y. N., Jung, Y., Cheon, B. K., & Rim, H. (2017). Patterns of renal disease in South Korea: a 20-year review of a single-center renal biopsy database. *Renal failure*, 39(1), 540–546.

72. Gopaliah, L. R., Sudakaran, I., Nalumakkal, S. V., Narayanan, R., & Vareed, B. M. (2018). Spectrum of biopsy-proven renal diseases: A single center experience. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation: an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*, 29(2), 392–400.
73. Naumovic, R., Pavlovic, S., Stojkovic, D., Basta-Jovanovic, G., & Nestic, V. (2009). Renal biopsy registry from a single centre in Serbia: 20 years of experience. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 24(3), 877–885.
74. Brkovic, V., Milinkovic, M., Kravljaca, M., Lausevic, M., Basta-Jovanovic, G., Marković-Lipkovski, J., & Naumovic, R. (2018). Does the pathohistological pattern of renal biopsy change during time?. *Pathology, research and practice*, 214(10), 1632–1637.
75. Ozdemir, A., Yucel Kocak, S., Ozagari, A. A., & Yilmaz, M. (2022). Spectrum of biopsy-based renal disease in an elderly Turkish population. *Clinical nephrology*, 97(1), 46–52.
76. Aggarwal, S., Siddiqui, W. J., Shahid, N., Baynes, J., Khattak, M. W., Ahmed, I., Soundararajan, S., & Ahmed, Z. (2019). A Comparison between Kidney Allograft Biopsies Performed by Nephrologists and Surgeons Versus Interventional Radiologists. *Cureus*, 11(12), e6315.
77. Power, D. A., Muirhead, N., Simpson, J. G., Nicholls, A. J., Horne, C. H., Catto, G. R., & Edward, N. (1985). IgA nephropathy is not a rare disease in the United Kingdom. *Nephron*, 40(2), 180–184.
78. Rodrigues, J. C., Haas, M., & Reich, H. N. (2017). IgA Nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 12(4), 677–686.
79. Abe T, Kida H, Yoshimura M, Yokoyama H, Koshino Y, Tomosugi N, Hattori N: Participation of extracapillary lesions (ECL) in progression of IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 25: 37–41, 1986

80. Yoshikawa N, Ito H, Nakamura H (1987) IgA nephropathy in children from Japan. Clinical and pathological features. *Child Nephrol Urol* 9(4):191–199
81. Barbour, S. J., Coppo, R., Zhang, H., Liu, Z. H., Suzuki, Y., Matsuzaki, K., Er, L., Reich, H. N., Barratt, J., Cattran, D. C., & International IgA Nephropathy Network (2022). Application of the International IgA Nephropathy Prediction Tool one or two years post-biopsy. *Kidney international*, 102(1), 160–172.
82. Floege, J., Wied, S., & Rauen, T. (2022). Assessing prognosis in IgA nephropathy. *Kidney international*, 102(1), 22–24.
83. Hou, F. F., Xie, D., Wang, J., Xu, X., Yang, X., Ai, J., Nie, S., Liang, M., Wang, G., Jia, N., & MAIN Trial Investigators (2023). Effectiveness of Mycophenolate Mofetil Among Patients With Progressive IgA Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA network open*, 6(2), e2254054.
84. Beck, N., Walz, G., & Schneider, J. (2022). Effect of Cyclophosphamide and Glucocorticoid Therapy in IgA Nephropathy: A Single-Center Retrospective Analysis. *Kidney360*, 3(3), 506–515.
85. Rui, Y., Yang, Z., Zhai, Z., Zhao, C., & Tang, L. (2022). The predictive value of Oxford MEST-C classification to immunosuppressive therapy of IgA nephropathy. *International urology and nephrology*, 54(4), 959–967.
86. Itami, S., Moriyama, T., Miyabe, Y., Karasawa, K., & Nitta, K. (2021). A Novel Scoring System Based on Oxford Classification Indicating Steroid Therapy Use for IgA Nephropathy. *Kidney international reports*, 7(1), 99–107.
87. Tesar V, Troyanov S, Bellur S, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a retrospective analysis from the VALIGA study. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2248–58., Kim JK, Kim JH, Lee SC, et al. Clinical features and outcomes of IgA nephropathy with nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:427–36.
88. Rauen, T., Wied, S., Fitzner, C., Eitner, F., Sommerer, C., Zeier, M., Otte, B., Panzer, U., Budde, K., Benck, U., Mertens, P. R., Kuhlmann, U., Witzke, O., Gross, O., Vielhauer, V., Mann, J. F. E., Hilgers, R. D., Floege, J., & STOP-IgAN Investigators (2020). After ten years of follow-up, no difference between

- supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy. *Kidney international*, 98(4), 1044–1052.
89. Rauen, T., Eitner, F., Fitzner, C., Sommerer, C., Zeier, M., Otte, B., Panzer, U., Peters, H., Benck, U., Mertens, P. R., Kuhlmann, U., Witzke, O., Gross, O., Vielhauer, V., Mann, J. F., Hilgers, R. D., Floege, J., & STOP-IgAN Investigators (2015). Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgANephropathy. *The New England Journal of Medicine*, 373(23), 2225–2236.
  90. Barbour SJ, Espino-Hernandez G, Reich HN, Coppo R, Roberts IS, Feehally J, et al. The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2016;89(1):167–75.
  91. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R, Haas M, et al. Oxford classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA nephropathy classification working group. *Kidney Int.* 2017;91:1014–1021.
  92. Schimpf, J. I., Klein, T., Fitzner, C., Eitner, F., Porubsky, S., Hilgers, R. D., Floege, J., Groene, H. J., & Rauen, T. (2018). Renal outcomes of STOP-IgAN trial patients in relation to baseline histology (MEST-C scores). *BMC nephrology*, 19(1), 328.
  93. Barbour SJ, Cattran DC, Kim SJ, et al.. Individuals of Pacific Asian origin with IgA nephropathy have an increased risk of progression to end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2013;84(5):1017-1024., Inker LA, Mondal H, Greene T, et al. Early change in urine protein as a surrogate endpoint in studies of IgA nephropathy: an individual-patient meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(3):392-401.
  94. Lv, J., Zhang, H., Wong, M. G., Jardine, M. J., Hladunewich, M., Jha, V., Monaghan, H., Zhao, M., Barbour, S., Reich, H., Cattran, D., Glassock, R., Levin, A., Wheeler, D., Woodward, M., Billot, L., Chan, T. M., Liu, Z. H., Johnson, D. W., Cass, A., ... TESTING Study Group (2017). Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 318(5), 432–442.

95. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ: M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 361: 11–21, 2009
96. TomasNM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, Dolla G, Hoxha E, Helmchen U, Dabert-Gay AS, DebayleD, Merchant M, Klein J, SalantDJ, Stahl RA, LambeauG: Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl JMed* 371: 2277–2287, 2014
97. Couser W. G. (2017). Primary Membranous Nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 12(6), 983–997.
98. Dong, H. R., Wang, Y. Y., Cheng, X. H., Wang, G. Q., Sun, L. J., Cheng, H., & Chen, Y. P. (2016). Retrospective Study of Phospholipase A2 Receptor and IgG Subclasses in Glomerular Deposits in Chinese Patients with Membranous Nephropathy. *PloS one*, 11(5), e0156263.
99. Huang, C. C., Lehman, A., Albawardi, A., Satoskar, A., Brodsky, S., Nadasdy, G., Hebert, L., Rovin, B., & Nadasdy, T. (2013). IgG subclass staining in renal biopsies with membranous glomerulonephritis indicates subclass switch during disease progression. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 26(6), 799–805.
100. Zhang, X. D., Cui, Z., Zhang, M. F., Wang, J., Zhang, Y. M., Qu, Z., Wang, X., Huang, J., Wang, F., Meng, L. Q., Cheng, X. Y., Wang, S. X., Liu, G., & Zhao, M. H. (2018). Clinical implications of pathological features of primary membranous nephropathy. *BMC nephrology*, 19(1), 215.
101. Scolari, F., Alberici, F., Mescia, F., Delbarba, E., Trujillo, H., Praga, M., & Ponticelli, C. (2022). Therapies for Membranous Nephropathy: A Tale From the Old and New Millennia. *Frontiers in immunology*, 13, 789713.
102. Ponticelli, C., Zucchelli, P., Imbasciati, E., Cagnoli, L., Pozzi, C., Passerini, P., Grassi, C., Limido, D., Pasquali, S., & Volpini, T. (1984). Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *The New England journal of medicine*, 310(15), 946–950.

103. Cattran, D. C., Appel, G. B., Hebert, L. A., Hunsicker, L. G., Pohl, M. A., Hoy, W. E., Maxwell, D. R., Kunis, C. L., & North America Nephrotic Syndrome Study Group (2001). Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney international*, 59(4), 1484–1490.
104. Praga, M., Barrio, V., Juárez, G. F., Luño, J., & Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Membranosa (2007). Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Kidney international*, 71(9), 924–930.
105. Ponticelli, C., Passerini, P., Salvadori, M., Manno, C., Viola, B. F., Pasquali, S., Mandolfo, S., & Messa, P. (2006). A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotrophic hormone in idiopathic membranous nephropathy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 47(2), 233–240.
106. Howman, A., Chapman, T. L., Langdon, M. M., Ferguson, C., Adu, D., Feehally, J., Gaskin, G. J., Jayne, D. R., O'Donoghue, D., Boulton-Jones, M., & Mathieson, P. W. (2013). Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 381(9868), 744–751.
107. Chan, T. M., Lin, A. W., Tang, S. C., Qian, J. Q., Lam, M. F., Ho, Y. W., Tse, K. C., Chan, K. W., Lai, K. N., & Tang, C. S. (2007). Prospective controlled study on mycophenolate mofetil and prednisolone in the treatment of membranous nephropathy with nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton, Vic.)*, 12(6), 576–581.
108. R., Yadav, A. K., Goyal, A., Kumar, V., Rathi, M., Jha, V., Gupta, K. L., Sakhuja, V., & Kohli, H. S. (2016). Tacrolimus combined with corticosteroids versus Modified Ponticelli regimen in treatment of idiopathic membranous nephropathy: Randomized control trial. *Nephrology (Carlton, Vic.)*, 21(2), 139–146.

109. Ramachandran, R., Yadav, A. K., Kumar, V., Siva Tez Pinnamaneni, V., Nada, R., Ghosh, R., Kumar, V., Rathi, M., Kohli, H. S., Gupta, K. L., Sakhuja, V., & Jha, V. (2017). Two-Year Follow-up Study of Membranous Nephropathy Treated With Tacrolimus and Corticosteroids Versus Cyclical Corticosteroids and Cyclophosphamide. *Kidney international reports*, 2(4), 610–616.
110. Ramachandran, R., Kumar, V., Bharati, J., Rovin, B., Nada, R., Kumar, V., Rathi, M., Jha, V., Gupta, K. L., & Kohli, H. S. (2021). Long-Term Follow-Up of Cyclical Cyclophosphamide and Steroids Versus Tacrolimus and Steroids in Primary Membranous Nephropathy. *Kidney international reports*, 6(10), 2653–2660.
111. Fervenza, F. C., Canetta, P. A., Barbour, S. J., Lafayette, R. A., Rovin, B. H., Aslam, N., Hladunewich, M. A., Irazabal, M. V., Sethi, S., Gipson, D. S., Reich, H. N., Brenchley, P., Kretzler, M., Radhakrishnan, J., Hebert, L. A., Gipson, P. E., Thomas, L. F., McCarthy, E. T., Appel, G. B., Jefferson, J. A., ... Mentor Consortium group (2015). A Multicenter Randomized Controlled Trial of Rituximab versus Cyclosporine in the Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy (MENTOR). *Nephron*, 130(3), 159–168.
112. Fervenza, F. C., Appel, G. B., Barbour, S. J., Rovin, B. H., Lafayette, R. A., Aslam, N., Jefferson, J. A., Gipson, P. E., Rizk, D. V., Sedor, J. R., Simon, J. F., McCarthy, E. T., Brenchley, P., Sethi, S., Avila-Casado, C., Beanlands, H., Lieske, J. C., Philibert, D., Li, T., Thomas, L. F., ... MENTOR Investigators (2019). Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *The New England journal of medicine*, 381(1), 36–46.
113. Fernández-Juárez, G., Rojas-Rivera, J., Logt, A. V., Justino, J., Sevillano, A., Caravaca-Fontán, F., Ávila, A., Rabasco, C., Cabello, V., Varela, A., Díez, M., Martín-Reyes, G., Diezhandino, M. G., Quintana, L. F., Agraz, I., Gómez-Martino, J. R., Cao, M., Rodríguez-Moreno, A., Rivas, B., Galeano, C., ... STARMEN Investigators (2021). The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and cyclophosphamide is superior to

sequential treatment with tacrolimus and rituximab in primary membranous nephropathy. *Kidney international*, 99(4), 986–998.

114. Rovin, B. H., Adler, S. G., Barratt, J., Bridoux, F., Burdge, K. A., Chan, T. M., Cook, H. T., Fervenza, F. C., Gibson, K. L., Glasscock, R. J., Jayne, D. R. W., Jha, V., Liew, A., Liu, Z. H., Mejía-Vilet, J. M., Nester, C. M., Radhakrishnan, J., Rave, E. M., Reich, H. N., Ronco, P., ... Floege, J. (2021). Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney international*, 100(4), 753–779.
115. Hoxha, E., Harendza, S., Pinnschmidt, H., Panzer, U., & Stahl, R. A. (2014). PLA2R antibody levels and clinical outcome in patients with membranous nephropathy and non-nephrotic range proteinuria under treatment with inhibitors of the renin-angiotensin system. *PloS one*, 9(10), e110681.
116. Polanco, N., Gutiérrez, E., Covarsí, A., Ariza, F., Carreño, A., Vigil, A., Baltar, J., Fernández-Fresnedo, G., Martín, C., Pons, S., Lorenzo, D., Bernis, C., Arrizabalaga, P., Fernández-Juárez, G., Barrio, V., Sierra, M., Castellanos, I., Espinosa, M., Rivera, F., Olié, A., ... Grupo de Estudio de las Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (2010). Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 21(4), 697–704.
117. van den Brand, J. A., Hofstra, J. M., & Wetzels, J. F. (2012). Prognostic value of risk score and urinary markers in idiopathic membranous nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 7(8), 1242–1248.
118. Logt, A. V., Justino, J., Vink, C. H., van den Brand, J., Debiec, H., Lambeau, G., & Wetzels, J. F. (2021). Anti-PLA2R1 Antibodies as Prognostic Biomarker in Membranous Nephropathy. *Kidney international reports*, 6(6), 1677–1686.
119. Troyanov, S., Wall, C. A., Miller, J. A., Scholey, J. W., Cattran, D. C., & Toronto Glomerulonephritis Registry Group (2005). Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 16(4), 1061–1068.

120. Ponticelli C, Villa M, Banfi G, Cesana B, Pozzi C, Pani A, Passerini P, Farina M, Grassi C, Baroli A: Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 618-624
121. Alexopoulos, E., Stangou, M., Papagianni, A., Pantzaki, A., & Papadimitriou, M. (2000). Factors influencing the course and the response to treatment in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 15(9), 1348–1356.
122. Goumenos, D. S., Tsagalis, G., El Nahas, A. M., Shortland, J. R., Davlourous, P., Vlachojannis, J. G., & Brown, C. B. (2006). Immunosuppressive treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: a five-year follow-up study. *Nephron. Clinical practice*, 104(2), c75–c82.
123. Gipson, D. S., Trachtman, H., Kaskel, F. J., Greene, T. H., Radeva, M. K., Gassman, J. J., Moxey-Mims, M. M., Hogg, R. J., Watkins, S. L., Fine, R. N., Hogan, S. L., Middleton, J. P., Vehaskari, V. M., Flynn, P. A., Powell, L. M., Vento, S. M., McMahan, J. L., Siegel, N., D'Agati, V. D., & Friedman, A. L. (2011). Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney international*, 80(8), 868–878.
124. Hogg, R. J., Friedman, A., Greene, T., Radeva, M., Budisavljevic, M. N., Gassman, J., Gipson, D. S., Jefferson, J. A., John, E. G., Kaskel, F. J., Moudgil, A., Moxey-Mims, M., Ortiz, L. A., Schelling, J. R., Schnaper, W., Srivastava, T., Trachtman, H., Vehaskari, V. M., Wong, C., Woronieki, R. P., ... Zolotnitskaya, A. (2013). Renal function and proteinuria after successful immunosuppressive therapies in patients with FSGS. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 8(2), 211–218.
125. Troost, J. P., Trachtman, H., Spino, C., Kaskel, F. J., Friedman, A., Moxey-Mims, M. M., Fine, R. N., Gassman, J. J., Kopp, J. B., Walsh, L., Wang, R., & Gipson, D. S. (2021). Proteinuria Reduction and Kidney Survival in Focal Segmental Glomerulosclerosis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 77(2), 216–225.

126. Ren, H., Shen, P., Li, X., Pan, X., Zhang, W., & Chen, N. (2013). Tacrolimus versus cyclophosphamide in steroid-dependent or steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a randomized controlled trial. *American journal of nephrology*, 37(1), 84–90.
127. Laurin, L. P., Gasim, A. M., Poulton, C. J., Hogan, S. L., Jennette, J. C., Falk, R. J., Foster, B. J., & Nachman, P. H. (2016). Treatment with Glucocorticoids or Calcineurin Inhibitors in Primary FSGS. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 11(3), 386–394.
128. Shinzawa, M., Yamamoto, R., Nagasawa, Y., Oseto, S., Mori, D., Tomida, K., Hayashi, T., Izumi, M., Fukunaga, M., Yamauchi, A., Tsubakihara, Y., & Isaka, Y. (2014). Comparison of methylprednisolone plus prednisolone with prednisolone alone as initial treatment in adult-onset minimal change disease: a retrospective cohort study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 9(6), 1040–1048.
129. Medjeral-Thomas, N. R., Lawrence, C., Condon, M., Sood, B., Warwicker, P., Brown, H., Pattison, J., Bhandari, S., Barratt, J., Turner, N., Cook, H. T., Levy, J. B., Lightstone, L., Pusey, C., Galliford, J., Cairns, T. D., & Griffith, M. (2020). Randomized, Controlled Trial of Tacrolimus and Prednisolone Monotherapy for Adults with De Novo Minimal Change Disease: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 15(2), 209–218.
130. Rémy, P., Audard, V., Natella, P. A., Pelle, G., Dussol, B., Leray-Moragues, H., Vigneau, C., Bouachi, K., Dantal, J., Vrigneaud, L., Karras, A., Pourcine, F., Gatault, P., Grimbert, P., Ait Sahlia, N., Moktefi, A., Daugas, E., Rigotherier, C., Bastuji-Garin, S., Sahali, D., ... MSN Trial Investigators (2018). An open-label randomized controlled trial of low-dose corticosteroid plus enteric-coated mycophenolate sodium versus standard corticosteroid treatment for minimal change nephrotic syndrome in adults (MSN Study). *Kidney international*, 94(6), 1217–1226.

131. Hofstra JM, Deegens JK, Wetzels JF. Rituximab: effective treatment for severe steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:2100–2., Munyentwali H, Bouachi K, Audard V, Remy P, Lang P, Mojaat R, Deschênes G, Ronco PM, Plaisier EM, Dahan KY. Rituximab is an efficient and safe treatment in adults with steroid-dependent minimal change disease. *Kidney Int*. 2013;83:511–6
132. Fenoglio, R., Sciascia, S., Beltrame, G., Mesiano, P., Ferro, M., Quattrocchio, G., Menegatti, E., & Roccatello, D. (2018). Rituximab as a front-line therapy for adult-onset minimal change disease with nephrotic syndrome. *Oncotarget*, 9(48), 28799–28804.
133. Waldman, M., Crew, R. J., Valeri, A., Busch, J., Stokes, B., Markowitz, G., D'Agati, V., & Appel, G. (2007). Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 2(3), 445–453.
134. Pickering, M. C., D'Agati, V. D., Nester, C. M., Smith, R. J., Haas, M., Appel, G. B., Alpers, C. E., Bajema, I. M., Bedrosian, C., Braun, M., Doyle, M., Fakhouri, F., Fervenza, F. C., Fogo, A. B., Frémeaux-Bacchi, V., Gale, D. P., Goicoechea de Jorge, E., Griffin, G., Harris, C. L., Holers, V. M., ... Cook, H. T. (2013). C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney international*, 84(6), 1079–1089.

Evrak Tarih ve Sayısı: 26.04.2023-105465



T.C.  
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Teknoloji Transfer Ofisi  
Etik Kurullar Birimi

Sayı : E-54022451-050.05.04-105465

26.04.2023

Konu : 2023/70 Etik Kurul Kararı

Sayın Prof.Dr. Meltem GÜRSU  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

2023/70 numaralı "Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma  
Merkezi

Nefroloji Kliniğinde Tedavisi Yapılan Primer Glomerüler Hastalık Tanılı Hastaların Tedavi Sonuçları" başlıklı başvurunuz Üniversitemiz Etik Kurullar Birimi'nin 19.04.2023 tarihli, 08 sayılı Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul toplantısında değerlendirilmiş olup, mevcudun oy birliğiyle onaylanmasına karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz/rica ederim.

Prof.Dr. Hayrettin ÖZTÜRK  
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik  
Kurulu Başkanı



**Bu belge, güvenli elektronik İmza ile imzalanmıştır.**

Doğrulama Kodu :BSV4MCYCAC Pin Kodu :79772 Belge Takip Adresi :  
<https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5394&eD=BSV4MCYCAC&eS=105465>  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Adnan Menderes Bulvarı (Vatan Caddesi) Bilgi için: Zübeyde ÖZDEMİR  
Fatih/İstanbul Unvan: Sorumlu  
Telefon No:0 (212) 523 22 88 Faks No:0 (212) 533 23 36 e-Posta:info@bezmialem.edu.tr İnternet  
Adresi:www.bezmialem.edu.tr

**Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.**

