



Primer Glomerülonefritli Hastalarda Demografik, Klinik Özellikler, Sağkalımı Etkileyen Özellikler: Tek Tersiyer Merkez Deneyimi

Demographic and Clinical Features and Factors Associated with Survival in Patients with Primary Glomerulonephritis: Single Tertiary Center Experience

✉ Nail PAKSOY¹, ✉ Sinan TRABULUS², ✉ Nurhan SEYAHİ², ✉ Mehmet Rıza ALTIPARMAK²

¹Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumaloğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Tekirdağ; İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Primer glomerülonefritler (GN), birçok farklı alt tipi olan ve önemli bir sağlık sorunu olan nadir bir hastalıktır. Primer GN'si (PGN) olan hastalar genellikle tam bir iyileşme elde edemezler. Tipik olarak immünosüpresif tedavi gerektirir ve sıklıkla son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerleyen hastalığa bağlı ciddi komorbiditeler oluşabilir. Bu çalışma, PGN hastalarının epidemiyolojik, klinikodemografik özelliklerini ve uzun dönem sonuçlarını araştırmayı amaçladı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Ocak 2000-Haziran 2016 tarihleri arasında üniversite hastanemiz nefroloji bölümünde takip ve tedavi edilen PGN'li hastaların demografik özellikleri ve şikayetleri ile fizik muayene ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 485 hastanın 265'i erkek (%55) ve 220'si kadındı (%45). Ortanca tanı yaşı 38,5 yıl idi (aralık; 18-77 yıl). En sık biyopsi endikasyonu nefrotik sendromdu (%53,2). En sık histopatolojik tanılar sırasıyla IgA nefriti (%33,2), fokal segmental GN (%31,1) ve membranöz GN (%19,6) idi. Erkek cinsiyet ($p=0,01$), tanı anında sistemik hipertansiyon ($p=0,01$), nefrotik düzeyde proteinüri ($p=0,001$) ve histolojik olarak kresantik GN ($p=0,001$) varlığı renal sağkalımı olumsuz etkileyen faktörlerdi. Tanı sonrası ortalama takip süresi $59,1 \pm 48,5$ aydı. Ortanca genel sağkalım 153 (aralık; 1-197) aydı. SDBY olan hastalarda sağkalım, SDBY olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,003$). Klinik takipte 48 hasta (%9,9) öldü ve 94 hasta (%19,3) SDBY'ye ilerledi.

Sonuç: PGN'nin etiyojisinin net olarak tanımlanması ve SDBY'ye yol açan faktörlerin belirlenmesi morbidite ve mortaliteyi azaltabilir.

Anahtar Kelimeler: Primer glomerülonefrit, renal sağkalım, hasta sağkalımı, immünosüpresif tedavi, son dönem böbrek hastalığı

ABSTRACT

Aim: Primary glomerulonephritis (GN) is a rare disease that has many different subtypes and is a significant health problem. Patients with primary GN (PGN) often do not achieve a complete cure, typically require immunosuppressive therapy, and can have serious co-morbidities due to the disease, which often progresses to end-stage renal disease (ESRD). The current study aimed to investigate the epidemiological, clinicodemographic characteristics and long-term outcomes of PGN patients.

Materials and Methods: The current study retrospectively evaluated the demographic characteristics and complaints as well as the physical examination and laboratory findings of PGN patients who were followed-up and treated in the nephrology department of our university hospital between January 2000 and June 2016.

Results: Of the 485 included patients, 265 were male (55%) and 220 were female (45%). The median age at diagnosis was 38.5 years (range; 18-77). The most frequent indication for biopsy was nephrotic syndrome (53.2%). The most common histopathological diagnoses were IgA nephritis (33.2%), focal segmental GN (31.1%), and membranous GN (19.6%), respectively. It was observed that male gender ($p=0.01$), systemic hypertension ($p=0.01$) at the time of diagnosis, proteinuria ($p=0.001$) in the nephrotic range, and histological diagnosis of crescentic GN ($p=0.001$) contributed negatively to renal survival. The mean follow-up duration after diagnosis was 59.1 ± 48.5 months. The median overall survival was 153 (range; 1-197)

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nail PAKSOY, Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumaloğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Tekirdağ; İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 555 675 70 22 E-posta: nailpaksoy@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4636-2595

Geliş tarihi/Received: 09.01.2023 Kabul tarihi/Accepted: 18.01.2023

months. Survival was significantly lower in patients with ESRD compared to those without ESRD ($p=0.003$). On clinical follow up, 48 patients died (9.9%), and 94 patients (19.3%) progressed to ESRD.

Conclusion: Clearly defining the etiology of PGN as well as determining the factors leading to ESRD may decrease morbidity and mortality.

Keywords: Primary glomerulonephritis, renal outcome, patient survival, immunosuppressive therapy, end stage renal disease

GİRİŞ

Glomerülonefrit (GN), farklı alt tiplere sahip bir hastalık grubunu göstermektedir. GN, diabetes mellitus ve hipertansiyondan sonra son dönem böbrek hastalığının (SDBY) üçüncü en yaygın nedenidir¹⁻⁴. Bununla birlikte, genç erişkinlerde SDBY'nin en yaygın nedenidir⁵. GN, etiyolojik olarak primer veya sekonder olarak sınıflandırılabilir. Primer GN'ler (PGN), glomerüllerin yalnızca veya ağırlıklı olarak bilinen hiçbir sistemik hastalık veya ajandan [örneğin; vaskülit, sistemik lupus eritematozus (SLE), metabolik hastalık, malignite, enfeksiyon, ilaçlar] etkilenmediği hastalıklar olarak tanımlanır. Sekonder GN'ler, sistemik bir hastalık veya etkene bağlı olarak glomerüler hasar ve organ tutulumu ile seyreden hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. Glomerüler hastalıkların prevalansı ırk, yaş, coğrafi bölge, etiyolojik, kültürel ve ekonomik farklılıklara göre değişmektedir. Bu nedenle, herhangi bir coğrafi bölgede bu hastalıklardaki farklılıkları tanımak ve incelemek önemlidir²⁻⁴.

PGN'nin alt tipleri arasında IgA nefropatisi (IgA-N), membranöz GN (MGN), minimal değişiklik hastalığı (MCD), fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), membranoproliferatif GN (MPGN) ve kresentik GN (CGN) bulunmaktadır¹. Bu hastalıkların bazı klinik bulguları benzer olsa da prevalansları, patolojik bulguları, klinik seyirleri ve tedaviye yanıtları farklılık göstermektedir^{1,3}.

IgA-N, dünya çapında en yaygın PGN formudur^{1,2,4} ve geniş bir klinik spektruma sahiptir. IgA-N'nin klinik seyri boyunca sıklıkla görülenler makroskopik hematurî, asemptomatik izole hematurî ve ciddi nefritik veya nefrotik sendromdur^{1,6,7}. MGN, erişkinlerde nefrotik sendromun en yaygın nedenlerinden biridir. MGN sıklıkla primer (idiyopatik) bir hastalık olmasına rağmen, malignite, enfeksiyon, ilaçlar ve kollajen doku hastalıkları gibi sekonder nedenlere de bağlı olabilir^{1,8}. MGN seyrinde spontan remisyon meydana gelebilir⁹. MCD, pediatrik hastalarda nefrotik sendromun en yaygın nedenidir. MCD ve FSGS sıklıkla nefrotik sendrom veya asemptomatik proteinüri ile kendini gösterir^{1,10,11}. Histolojik olarak hem MCD'de hem de FSGS'de asıl sorun podositlerde yatmaktadır¹. MPGN çoğunlukla çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür. Uygun tedaviye rağmen, yetişkin PGN hastalarının yaklaşık %60'ı on yıl içinde SDBY'ye ilerlemektedir^{1,12}. CGN'nin böbrek yetmezliği, hematurî ve nefrotik olmayan proteinüriye neden olduğu bilinmektedir ve kresent oluşumu klasik morfolojik bulgudur^{1,13}.

Bu çalışmada PGN tanısı alan hastaların demografik ve klinik özelliklerini, sağkalım oranlarını ve sağkalımı etkileyen faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2000-Haziran 2016 tarihleri arasında nefroloji bölümünde tedavi ve takip edilen PGN hastalarının dosyaları aynı araştırmacı tarafından retrospektif olarak incelendi. Bu çalışmaya sadece 18 yaş ve üstü hastalar dahil edildi. Sekonder GN'ye sahip veya yetersiz verileri olan hastalar bu çalışmanın dışında tutuldu. MCD, MN, FSGS, MPGN, IgA-N ve CGN PGN olarak kabul edildi.

Hasta dosyalarından yaş, cinsiyet, tanı yaşı ve sigara içme durumu kaydedildi. Ayrıca herhangi bir ilaç kullanımı ve sistemik hastalıkların (örneğin; diabetes mellitus, sistemik vaskülit, SLE ve amiloidoz) yanı sıra bacaklarda şişlik, makroskopik hematurî, yüksek tansiyon, bel ağrısı, oligüri ve üremi semptomlarının (örneğin; bulantı, kusma, iştahsızlık, yorgunluk) varlığı da kaydedildi.

Sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri hasta dosyalarından kaydedildi. Joint National Committee (JNC 8) kriterlerine göre sistolik kan basıncı >140 mmHg, diyastolik kan basıncı >90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı hipertansiyon varlığı olarak kabul edildi. Sistolik kan basıncının 140 mmHg'nin, diyastolik kan basıncının 90 mmHg'nin altında olması durumunda hipertansiyon "kontrol altında" olarak tanımlandı. Oligüri, günlük idrar çıkışının 400 mL/gün'den az olması olarak tanımlandı.

Tahmini GFR (eGFR) formülü olarak Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji İşbirliği denklemi kullanıldı. İdrar sedimentinin mikroskopik inceleme sonuçları kaydedildi. İdrar sedimentinde yüksek büyütmede üç veya daha fazla eritrosit bulunması mikroskopik hematurî olarak kabul edildi. Hastalar masif proteinüri (>3,5 g/gün), ödem, hipoalbuminemi ve hiperlipidemi varsa nefrotik sendrom olarak tanımlandı. Hastalarda sistemik hipertansiyon, oligüri, ödem ve proteinüri ve hematurî varsa nefritik sendrom olarak tanımlandı. Asemptomatik idrar analizi (AUA), nefrotik olmayan proteinüri ve/veya izole mikroskopik hematurî ile tanımlandı. Hızlı ilerleyen GN (RPGN), böbrek fonksiyonlarının saatler-günler içinde hızla bozulması olarak tanımlandı.

Nefritik ve/veya nefrotik sendrom ve/veya böbrek fonksiyonlarında hızlı bozulma (saatler-günler içinde üre/

kreatinin yükselmesi ve/veya oligüri) olan hastalara böbrek biyopsisi yapıldı. Tüm böbrek biyopsi örnekleri uzman patoloj tarafından ışık mikroskobu ve immünofloresan ile incelendi. Biyopsi numuneleri hematoksilen-eozin, periyodik asit-Schiff, Masson trikrom ve Jones gümüş metenamin boyaları ile boyandı. IgA, IgG, IgM, C3 ve C1q'nun varlığı, immünofloresan mikroskopisi ile değerlendirildi. Biyopsi endikasyonları ve biyopsi sonuçları kaydedildi. Biyopsi sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı değerlendirildi.

Konservatif tedavi, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri ile renin-anjiyotensin sistemi blokajı, kan basıncı kontrolü, statin kullanımı, diüretik tedavisi, metabolik sendromun kontrolü ve diyetle protein ve tuz kısıtlaması olarak tanımlandı. Varsa immünoşüpresif tedaviler (örneğin; steroidler, siklofosfamid, siklosporin, azatiyoprin, mikofenolat mofetil, rituksimab vb.) ve gözlenen yan etkiler (örneğin; böbrek fonksiyon bozukluğu, sistemik enfeksiyonlar, Cushing sendromu, venöz tromboembolizm vb.) kaydedildi.

SDBY, kalıcı renal replasman tedavisi (hemodiyaliz, periton diyalizi, renal transplantasyon) ihtiyacı olarak tanımlandı. Böbrek sağkalımı, SDBY gelişen ve gelişmeyenler için tanımlandı. SDBY olan hastaların klinik ve laboratuvar verileri SDBY gelişmeyen hastalarla karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıp dağılmadığını analiz etmek için Kolmogorov-Smirnov dağılım testi kullanıldı. Çalışma verilerinin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma) kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon sign test kullanıldı. Renal sağkalımı etkileyen faktörleri araştırmak için Pearson's ki-kare testi ve Fisher's Exact testi uygulandı. Hasta sağkalımı ve takibini etkileyen risk faktörlerini incelemek için Kaplan-Meier analizi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi ve $p < 0,05$ değerleri anlamlı kabul edildi. Normal dağılan değişkenler yüzde veya ortalama±standart sapma olarak ve normal dağılmayan değişkenler medyan ve çeyrekler arası aralık olarak gösterildi.

BULGULAR

Bu çalışmada PGN'ler nedeniyle tedavi edilen 485 hasta vardı. Hastaların 265'i (%55) erkek, 220'si (%45) kadındı. Demografik ve klinik özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir. Medyan tanı yaşı 38,5 idi (aralık; 18-77). PGN'li hastaların ortalama takip süresi 59,1±48,5 aydı.

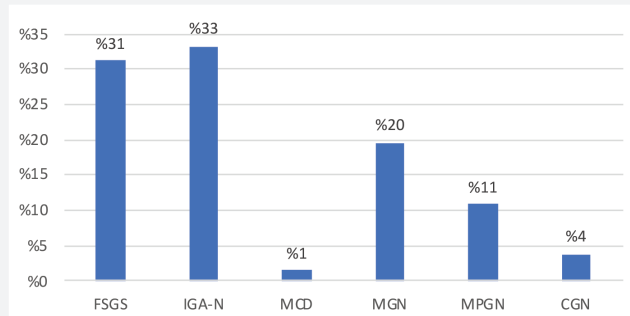
Şikayetler açısından 299 (%61,6) hastada bacaklarda şişlik, 42 (%8,6) hastada makroskopik hematüri, 91 (%18,7) hastada yüksek tansiyon, 19 (%3,9) hastada bel ağrısı ve 34 (%7) hastada oligüri, mide bulantısı, kusma ve iştahsızlık vardı.

Böbrek biyopsisinin yapıldığı andaki laboratuvar bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir. Ortalama sistolik kan basıncı 128,9±16,1 mmHg ve ortalama diyastolik kan basıncı 80,7±10,5 mmHg idi. Böbrek biyopsisi yapılan olgularda ortalama eGFR 91,1±34,8 mL/dk idi.

Renal Biyopsi Bulguları

Bu çalışmada en sık biyopsi endikasyonu nefrotik sendromdu [258 hasta (%53,2)]. Diğer biyopsi endikasyonları 95 (%19,6) hastada nefritik sendrom, 59 (%12,2) hastada nefrotik + nefritik sendrom, 54 (%11,5) hastada AUA ve 19 (%3,9) hastada RPGN idi (Şekil 1). En sık histopatolojik tanı IgA-N (161 hasta / %33,2) idi. Diğer tanıları ise FSGS (151 hasta / %31,1), MGN (95 hasta / %10,9), MPGN (53 hasta / %10,9), CGN (18 hasta / %3,7) ve MCD (7 hasta / %1,4) idi (Şekil 2).

Nefrotik sendromlu hastalarda FSGS (%46,2) ve MGN (%34,9) en sık görülen GN alt tipleri idi, bunu MPGN (%10,1), IgA-N (%6,1) ve MCD (%2,3) izledi. Saf nefritik sendromlu hastalarda en sık görülen GN alt tipi IgA-N (%89,5) idi. Hem nefrotik düzeyde proteinüri hem de nefritik bulguları olan hastalarda IgA-N (%62,7) ve MPGN (%25,4) en sık konulan tanıları. Asemptomatik idrar tahlili olan hastalarda en sık GN FSGS (%42,6) idi. Böbrek fonksiyonlarında hızlı bozulma olan hastaların %84,2'sinde CGN mevcuttu. Yıl aralıklarına göre (2000-2008 ve 2009-2016) PGN görülme sıklığı Şekil 3'te gösterilmiştir. En sık görülen PGN tipi 40 yaş altı için FSGS (%41) iken, 65 yaş üstü geriatric hastalarda MGN (%38) idi (Şekil 4). Hastaların 229'una (%49) konservatif tedavi, 233'üne (%51) konservatif tedaviye ek olarak + immünoşüpresif tedavi uygulandı. Komplikasyonlar açısından 9 olguda tromboembolik olay gelişti ve 23 olgu sepsis nedeniyle tedavi edildi.



Şekil 1. 2000-2016 yılları arasındaki böbrek biyopsisi sonuçlarına göre hastaların tanıları

CGN: Kresentik glomerülonefrit, FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz, IgA-N: IgA nefropati, MCD: Minimal değişiklik hastalığı, MGN: Membranöz glomerülonefrit, MPGN: Membranoproliferatif glomerülonefrit

Renal Debi

Renal debi bilinen 459 hastanın doksan dördünde (%20) SDBY gelişti. Bu SDBY hastalarının renal replasman tedavileri arasında hemodiyaliz (64 olgu), periton diyalizi (2 olgu) ve renal transplantasyon (28 olgu) vardı. Renal debi incelendiğinde SDBY gelişimi erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,011$). Ayrıca, RPGN'li hastalarda SDBY gelişimi, RPGN'siz hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,001$). SDBY gelişimi, tanı anında proteinürisi 3,5 g/gün'den fazla olan hastalarda, proteinürisi 3,5 g/gün'den az olanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,001$). Ayrıca, diyastolik kan basıncı 90 mmHg'nin üzerinde olan hastalarda SDBY gelişimi, diyastolik

kan basıncı 90 mmHg'nin altında olanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,011$).

Hasta Sağkalımı

Medyan genel sağkalım 153 (aralık; 1-197) aydı (Şekil 5). Çalışma süresi içinde dahil edilen 470 hastanın 48'i öldü. Bunlardan 16'sı kardiyovasküler hastalıktan, 13'ü sepsisten, 3'ü tromboembolik olaydan ve 3'ü malignite nedeniyle öldü. On üç olguda ölüm nedeni belirlenemedi. Hasta sağkalımı incelendiğinde nefrotik düzeyde proteinüri, yüksek sistolik kan basıncı (>140 mmHg), hematüri ve immünosüpresif tedavi varlığının sağkalımı etkilemediği saptandı.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	n	%
Tanı yaşı; medyan, yıl (aralık)	38,5 (18-77)	
Tanıdan itibaren geçen ortalama takip süresi (ay)	59,1 $\pm$ 48,5	
Cinsiyet		
Erkek	265	55
Kadın	220	45
Sigara içme durumu		
Hayır	359	66,6
Mevcut/önceki	126	33,4
Tanı öncesi semptomlar		
Bacaklarda şişme	299	61,6
Makroskopik hematuri	42	8,6
Yüksek kan basıncı	91	18,7
Bel ağrısı	19	3,9
Oliguri ve üremi semptomları	34	7
Renal biyopsi endikasyonu		
Nefrotik sendrom	258	53,2
Nefritik sendrom	95	19,6
Nefrotik ve nefritik sendrom	59	12,2
Asemptomatik idrar analizi	54	11,1
RPGN	19	3,9
Histopatoloji		
IgA-N	161	33,2
FSGS	151	31,1
MGN	95	19,6
MPGN	53	10,9
CGN	18	3,7
MCD	7	1,4
Renal debi		
SDBY evet	94	19,4
SDBY hayır	365	75,3
N/A	26	5,3
SDBY'de renal replasman tedavisi		
Hemodiyaliz	64	13,2
Peritoneal diyaliz	2	0,4
Böbrek transplantasyonu	28	5,7
Mevcut durum		
Yaşıyor	422	87
Ölmüş	48	9,9
N/A	15	3,1

IgA-N: IgA nefropati, CGN: Kresentik glomerülonefrit, FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz, MGN: Membranöz glomerülonefrit, MPGN: Membranoproliferatif glomerülonefrit, RPGN: Hızla ilerleyen glomerülonefrit, MCD: Minimal değişiklik hastalığı, N/A: Mevcut değil, SDBY: Son dönem böbrek hastalığı

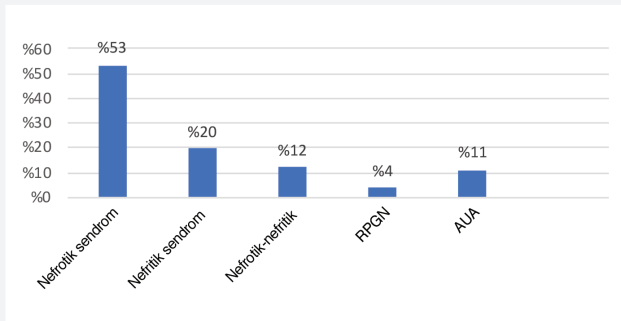
Tanı anındaki sağkalım ve proteinüri (3,5 g/gün altı ve üstü arasında) ($p=0,359$), tanı anındaki sistolik kan basıncı (140 mmHg altı ve üstü arasında) ($p=0,603$), hematüri varlığı ($p=0,136$) açısından anlamlı farklılık yoktu. SDBY olan hastalarda sağkalım, SDBY olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,003$) (Şekil 6).

TARTIŞMA

PGN, tam kür elde edilmesinin zor olması, immünsüpresif tedavi gereksiniminin yüksek olması, hastalığın kendisine bağlı ciddi komorbiditelerin ortaya çıkması ve hastaların sıklıkla SDBY'ye ilerlemesi nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. Son epidemiyolojik çalışmalar, PGN olgularının arttığını

göstermiştir^{2,3}. Hastalığın dağılımı ve sıklığı, çeşitli ülkelerdeki GN çalışma gruplarının verileri ile daha iyi anlaşılmaktadır. Tüm çalışmaların ortak sonucu PGN'de histolojik tiplerin oranının ırka, coğrafi bölgeye, hasta grubunun genel özelliklerine ve merkezin biyopsi endikasyonuna göre değişiklik göstermesidir²⁻⁴.

Bu çalışmada 2000-2016 yılları arasında tanı konulan 485 PGN olgusu retrospektif olarak incelendi. Bu, daha fazla sayıda yetişkin hasta içeren tek merkezli bir çalışmaydı. 1992-2000 yılları arasında teşhis edilen 293 PGN olgusunun yer aldığı bir diğer çalışma ise 2001 yılında merkezimizde yayınlanmıştır¹⁴. Merkezimizde yapılan ilk çalışmanın sonuçlarına göre en sık görülen PGN tipleri MPGN (%26,6), MGN (%23,4) ve IgA-N (%9,2) idi. Ancak daha sonra yapılan bir çalışma, Türkiye'de en sık MGN'nin olduğunu, ardından FSGS ve IgA-N'nin geldiğini bildirdi. Türk Nefroloji Derneği Glomerülonefrit Çalışma Grubu,



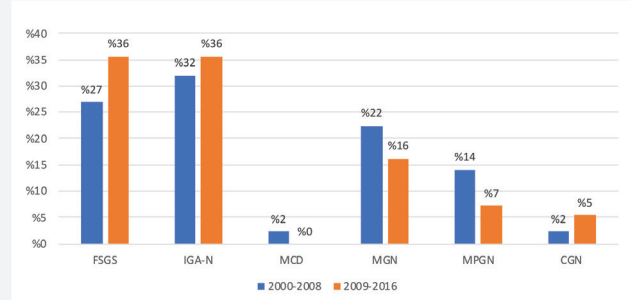
Şekil 2. 2000-2016 yılları arasında primer glomerülonefrite göre böbrek biyopsisi endikasyonları

AUA: Asemptomatik üriner anormallikler, CGN: Kresentik glomerülonefrit, FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz, IgA-N: IgA nefropati, MCD: Minimal değişiklik hastalığı, MGN: Membranöz glomerülonefrit, MPGN: Membranoproliferatif glomerülonefrit, RPGN: Hızlı ilerleyen glomerülonefrit

Tablo 2. Böbrek biyopsisinin yapıldığı zamandaki laboratuvar bulguları

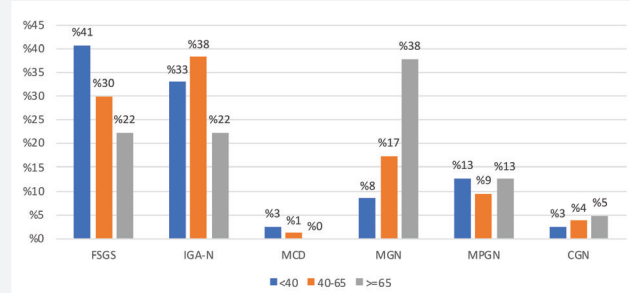
Değişkenler	Ortalama±SD
Sistolik kan basıncı (mmHg)	128,9±16,1
Diastolik kan basıncı (mmHg)	80,7±10,5
VKİ (kg/m ²)	27,1±9,7
Glukoz (mg/dL)	96±34
BUN (mg/dL)	22±18
Kreatinin (mg/dL)	1,02 (0,6-1,7)
eGFR (KBH-EPI, mL/min/1,73 m ²)	91,1±34,8 mL
Trigliserit (mg/dL)	171 (115-264)
LDL-kolesterol (mg/dL)	159±78 mL
ALT (IU/L)	18 (12-26)
Kalsiyum (mg/dL)	9,1±0,9
Serum albümin (g/dL)	3,15±0,9
Proteinüri (mg/day)	3250 (1386-7114)

VKİ: Vücut kitle indeksi, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, KBH-EPI: Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi İşbirliği denklemi, SD: Standart deviasyon, BUN: Kan üre azotu, ALT: Alanin aminotransferaz, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein



Şekil 3. Renal biyopsi sonuçlarına göre hastaların tanıları. Yıl aralıklarına göre primer glomerülonefrit insidansı (2000-2008 vs 2009-2016)

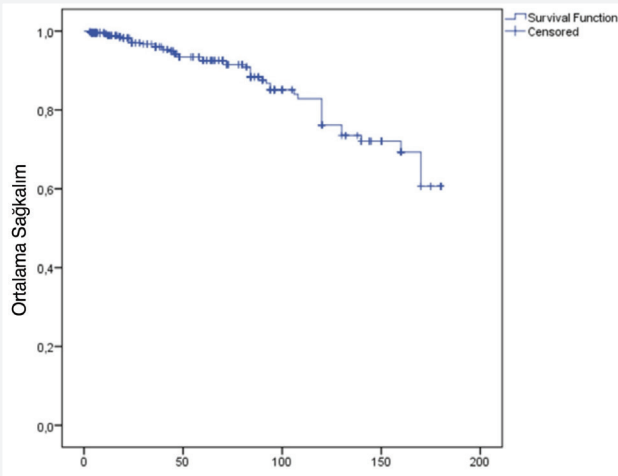
CGN: Kresentik glomerülonefrit, FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz, IgA-N: IgA nefropati, MCD: Minimal değişiklik hastalığı, MGN: Membranöz glomerülonefrit, MPGN: Membranoproliferatif glomerülonefrit



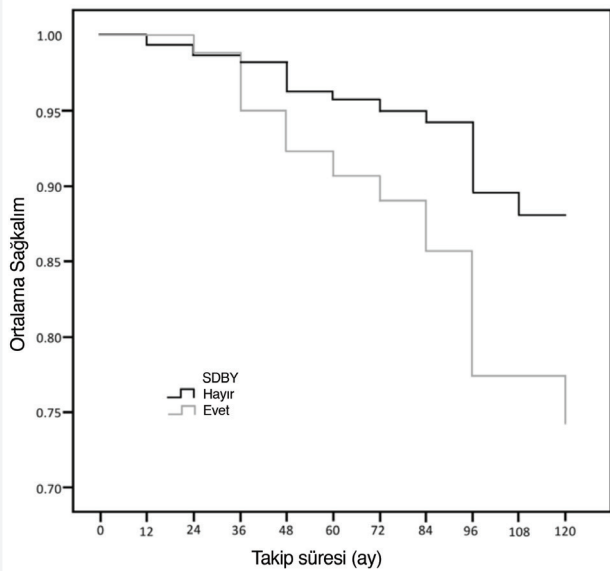
Şekil 4. Primer glomerülonefritin yaş gruplarına göre dağılımı

CGN: Kresentik glomerülonefrit, FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz, IgA-N: IgA nefropati, MCD: Minimal değişiklik hastalığı, MGN: Membranöz glomerülonefrit, MPGN: Membranoproliferatif glomerülonefrit

1999 ve 2012 yılları arasında teşhis edilen PGN'leri içeren çok merkezli bir çalışma yürüttü¹⁵. Bu çalışmada en sık görülen PGN'ler MGN (%28,8), FSGS (%19,3) ve IgA-N (%17,2) olarak bildirilmiştir. Son zamanlarda Türk Nefroloji Derneği-GN çalışma grubundan yayınlanmış iki çalışma, Türkiye'de son on yılda PGN insidansının değiştiğini^{16,17} ve bizim çalışmamıza benzer şekilde en yaygın PGN tipinin IgA-N olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada IgA-N en sık görülürken, sırasıyla FSGS, MGN, MPGN daha az görüldü. İlginç bir nokta olarak çalışmamızda, Türk Nefroloji Derneği-GN çalışma grubunun çalışmalarından farklı olarak, FSGS sıklığı daha yüksektir. Primer FSGS



Şekil 5. Genel sağkalım eğrisi. Medyan genel sağkalım 153 (aralık; 1-197) aydır



Şekil 6. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ve sağkalım eğrisi. SDBY olan hastalarda sağkalım, SDBY olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşüktü (p=0,003)

çoğunlukla pür nefrotik sendromla birlikte ortaya çıkar, ancak çalışmamızda AUA nedeniyle biyopsi yapılan hastaların önemli bir kısmına FSGS tanısı konmuştur. Sekonder GN nedenleri dışlanmış olmasına rağmen, çalışmamızın retrospektif olması dikkate alındığında, primer ve sekonder FSGS ayrımı tam olarak yapılmamış olabilir ve bu durumu açıklayabilir.

Bu güncel çalışmada IgA-N ve FSGS sıklığında bir artış olmuştur ve MPGN sıklığındaki bir azalma, bu çalışmada glomerülopatiye ve/veya AUA nedeniyle artmış biyopsi sıklığına yol açan sekonder nedenlerin (enfeksiyonlar) daha iyi kontrol edilmesiyle açıklanabilir.

PGN'nin histolojik tiplerinin dünyadaki dağılımı incelendiğinde Avrupa¹⁸⁻²⁰ ve Asya'da^{21,22} en yaygın PGN tipinin IgA-N olduğu, ardından MGN'nin geldiği, ABD^{23,24} ve Brezilya'da²⁵ ise FSGS olduğu görülmüştür. Çek Cumhuriyeti'nde yapılan bir çalışmada en yaygın PGN MCD idi. Ancak, Çek çalışmasının pediatrik hastaları kapsadığına dikkat edilmelidir²⁶. Mevcut çalışmada, IgA-N en yaygın PGN idi ve FSGS, Avrupa ve Asya sonuçlarıyla tutarlı olarak, ikinci en yaygın PGN idi. Ancak 2000 yılından sonraki verilerin FSGS sıklığının giderek arttığını gösterdiği unutulmamalıdır²⁻⁴.

Bu çalışmada uluslararası verilerle paralel olarak hastaların çoğuna nefrotik sendrom nedeniyle böbrek biyopsisi yapılmıştır²⁻⁴. İtalya¹⁸ ve Japonya'da²² yapılan çalışmalarda en yaygın biyopsi endikasyonu AUA idi. Mevcut çalışma ile İtalya ve Japonya'dakiler arasındaki tutarsızlık, farklı idrar tarama stratejilerinden kaynaklanıyor olabilir. Mevcut çalışmada AUA en sık 4. biyopsi endikasyonuydu (%11,5). Bu sonuç Türk Nefroloji Derneği'nin yaptığı çalışma (%10,8) ile benzerdi¹⁵. Bu çalışmadaki tüm nefrotik sendromlu hastalar dikkate alındığında en sık görülen tanılar FSGS (%46,5), MGN (%34,1) ve MPGN (%10,6) idi. İtalya, İspanya ve Türkiye'deki GN çalışma gruplarına bakıldığında, MGN nefrotik sendromlu hastalarda en sık görülen PGN idi^{15,18,20}. Ancak Kore ve Japonya'da nefrotik sendromlu hastalarda MCD en sık görülen GN idi^{22,27}. Bu çalışmanın sonuçlarına paralel olarak, ABD çalışmalarında en sık görülen nefrotik sendrom etiyolojisi FSGS idi^{23,24}. Mevcut çalışmada biyopsi sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı değerlendirildiğinde, 40 yaş üstü hastalarda MGN'nin genç hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Bu durum MGN'nin pik yaptığı yaş aralığının 40-60 yaş aralığında olması ile açıklanabilir.

Mevcut çalışmada PGN tanısı alan 485 hastanın %55'i erkekti. Erkek kadın oranı yaklaşık 1,2 idi. Bu oran Türk Nefroloji Derneği'nin Glomerülonefrit Çalışma Grubu ve Asia Registry tarafından yapılan çalışma ile benzerdi. Ancak bu oran Avrupa yayınlarında bildirilenden biraz daha düşüktür. Ayrıca İtalyan GN kayıt sisteminde kadın erkek oranı 1,7 idi. Bunun nedeni, İtalyan GN kayıt sisteminde çok sayıda IgA-N hastası bulunması olabilir¹⁸.

IgA nefropatisinde günde 1 gr'dan fazla proteinüri, hipertansiyon (>140/90 mmHg) ve şiddetli histolojik lezyonların diyaliz veya ölümle anlamlı olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir²⁸. Klinik olarak RPGN, hızla SDBY'ye ilerleyen nefritik bir sendrom ile karakterizedir²⁹. 2016 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırma, kadınlarda SDBY'nin erkeklerden daha düşük olmasına rağmen, ölüm oranlarında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir³. Bu çalışmada, bilinen böbrek debisi olan 459 hastanın 94'ünde (%20) SDBY gelişti. Erkek cinsiyet, tanı anında sistemik hipertansiyon, nefrotik düzeyde proteinüri ve histolojik olarak CGN tanısının renal debiyi olumsuz etkilediği saptandı.

Bu çalışmada nefrotik sendromun en sık görülen komplikasyonları 13 hastada enfeksiyon (sepsis) ve 3 hastada tromboembolik olaydı. 2012 yılında nefrotik sendrom tanısı alan 1,313 olgunun yer aldığı bir çalışmada tromboembolizm oranı %3,3 olarak bulunmuştur³⁰. Bu çalışmadaki hastaların medyan genel sağkalım süresi 153±3,2 aydı. Çalışma süresi içinde, dahil edilen 470 hastanın 48'i öldü. Bu hastalardan 16'sı kardiyovasküler hastalıktan, 13'ü sepsisten, 3'ü tromboembolik olaydan ve 3'ü malignite nedeniyle öldü.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı geriye dönük olmasıdır. Retrospektif çalışmalarda nedensellik hakkında çıkarım yapmak uygun olmayabilir, ancak bu bulgular günlük klinik uygulamada gözlemlenenlerin gerçekçi bir resmini ortaya koyabilir.

SONUÇ

Burada, tek bir üçüncü basamak merkezde büyük örneklem büyüklüğü ile PGN'nin klinik özellikleri ve uzun vadeli sonuçları hakkında gerçek hayattan veriler sunduk. Son 2 dekatta PGN insidansı ve etiyolojisinde farklılıklar vardır. Bu çalışmada, Türkiye'de 2010 öncesi önceki çalışmaların aksine, IgA-N en sık görülen alt tipti (aynı zamanda Asya ve Avrupa'da en yaygın olan). Önceki çalışmalardan farkı, AUA nedeniyle biyopsi sıklığının artması veya glomerülopatiye neden olan sekonder nedenlerin (enfeksiyonların) daha iyi kontrol altına alınması olabilir. Sonuç olarak, bu çalışma erkek cinsiyet, sistemik hipertansiyon, proteinüri ve RPGN'nin böbrek debisini olumsuz etkilediğini ortaya koymuştur.

Teşekkür

Bu makalenin redaksiyonunu yaptığı için Dr. Dilara YOZGATLI'ya teşekkür ederiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu retrospektif çalışma, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (no: 313708, tarih: 08.10.2015).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: N.P., S.T., N.S., M.R.A., Dizayn: N.P., S.T., N.S., M.R.A., Veri Toplama veya İşleme: N.P., M.R.A., Analiz veya Yorumlama: N.P., S.T., N.S., M.R.A., Literatür Arama: N.P., M.R.A., Yazan: N.P., M.R.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides. *Lancet*. 2016;387:2036-48.
2. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:414-30.
3. Wetmore JB, Guo H, Liu J, Collins AJ, Gilbertson DT. The incidence, prevalence, and outcomes of glomerulonephritis derived from a large retrospective analysis. *Kidney Int*. 2016;90:853-60.
4. Woo KT, Chan CM, Lim C, Choo J, Chin YM, Teng EWL, et al. A global evolutionary trend of the frequency of primary glomerulonephritis over the past four decades. *Kidney Dis (Basel)*. 2019;5:247-58.
5. Neild GH. Primary renal disease in young adults with renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:1025-32.
6. Barratt J, Feehally J. IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:2088-97.
7. Cheungpasitporn W, Nasr SH, Thongprayoon C, Mao MA, Qian Q. Primary IgA nephropathy in elderly patients. *Nephrology*. 2015;20:419-25.
8. Glasscock RJ. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. *Semin Nephrol*. 2003;23:324-32.
9. Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, Ariza F, Carreño A, Vigil A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:697-704.
10. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, Busch J, Stokes B, Markowitz G, et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:445-53.
11. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;365:2398-411.
12. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis--a new look at an old entity. *N Engl J Med*. 2012;366:1119-31.
13. Greenhall GH, Salama AD. What is new in the management of rapidly progressive glomerulonephritis? *Clin Kidney J*. 2015;8:143-50.
14. Altıparmak MR, Pamuk ON, Pamuk GE, Mert A, Ataman R, Serdengeçti K. Prevalence of serum antibodies to hepatitis B and C viruses in patients with primary glomerulonephritis. *J Nephrol*. 2001;14:388-91.
15. Ozturk S, Sumnu A, Seyahi N, Gullulu M, Sipahioglu M, Artan S, et al. Demographic and clinical characteristics of primary glomerular diseases in Turkey. *Int Urol Nephrol*. 2014;46:2347-55.
16. Turkmen A, Sumnu A, Cebeci E, Yazici H, Eren N, Seyahi N, et al. Epidemiological features of primary glomerular disease in Turkey: a multicenter study by the Turkish Society of Nephrology Glomerular Diseases Working Group. *BMC Nephrol*. 2020;21:481.
17. Sumnu A, Turkmen K, Cebeci E, Turkmen A, Eren N, Seyahi N, et al. Characteristics of primary glomerular diseases patients with hematuria

- in Turkey: the data from TSN-GOLD Working Group. *Int Urol Nephrol*. 2021;53:945-54.
18. Gesualdo L, Di Palma AM, Morrone LF, Strippoli GF, Schena FP; Italian Immunopathology Group, Italian Society of Nephrology. The Italian experience of the national registry of renal biopsies. *Kidney Int*. 2004;66:890-4.
 19. Simon P, Ramee MP, Boulahrouz R, Stanescu C, Charasse C, Ang KS, et al. Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. *Kidney Int*. 2004;66:905-8.
 20. Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R; Spanish Registry of Glomerulonephritis. Frequency of renal pathology in Spain 1994-1999. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:1594-602.
 21. Le W, Liang S, Hu Y, Deng K, Bao H, Zeng C, et al. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:1479-85.
 22. Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito T, Kohda Y, Nishi S, et al. Japan Renal Biopsy Registry: the first nationwide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2011;15:493-503.
 23. Hommos MS, De Vriese AS, Alexander MP, Sethi S, Vaughan L, Zand L, et al. The incidence of primary vs secondary focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study. *In Mayo Clin Proc*. 2017;92:1772-81.
 24. O'Shaughnessy MM, Hogan SL, Poulton CJ, Falk RJ, Singh HK, Nickeleit V, et al. Temporal and demographic trends in glomerular disease epidemiology in the Southeastern United States, 1986-2015. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:614-23.
 25. Malafronte P, Mastroianni-Kirsztajn G, Betônico GN, Romão JE Jr, Alves MA, Carvalho MF, et al. Paulista Registry of glomerulonephritis: 5-year data report. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:3098-105.
 26. Salmela A, Ekstrand A, Joutsu-Korhonen L, Räisänen-Sokolowski A, Lassila R. Activation of endothelium, coagulation and fibrinolysis is enhanced and associates with renal anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(Suppl 1):53-9.
 27. Chang JH, Kim DK, Kim HW, Park SY, Yoo TH, Kim BS, et al. Changing prevalence of glomerular diseases in Korean adults: a review of 20 years of experience. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:2406-10.
 28. Berthouix F, Mohey H, Laurent B, Mariat C, Afiani A, Thibaudin L. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:752-61.
 29. Moroni G, Ponticelli C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must. *Autoimmun Rev*. 2014;13:723-9.
 30. Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O, Levin A, Hladunewich MA, Nachman PH, et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2012;81:190-5.