



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

GLOMERÜLOPATİ TİPLERİNDE PAN İMMÜN İNFLAMASYON
DEĞERİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Dr. Yusuf ÇEŞMECİ

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2022



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**GLOMERÜLOPATİ TİPLERİNDE PAN İMMÜN İNFLAMASYON
DEĞERİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. Yusuf ÇEŞMECİ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜLÜ

BURSA – 2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
TABLolar LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
SUMMARY	ix
GİRİŞ	1
1. Glomerüler Hastalıklar.....	1
1.1. Glomerüler Hasar Mekanizmaları.....	1
1.1.1. Proteinüri.....	1
1.1.2. Antijen-Antikor İlişkisi.....	1
1.1.3. Kompleman İlişkili Hasar.....	2
1.1.4. İmmün Glomerüler Hasar.....	2
1.1.5. İnflamasyon İlişkili Glomerüler Hasar.....	3
1.1.6. Proliferasyon, Apoptoz ve Fibrozis.....	3
1.2. Glomerüler Hastalıkların Sınıflandırılması.....	4
1.2.1. Klinik Prezantasyonlarına Göre Glomerüler Hastalıklar.....	5
1.2.1.1. Asemptomatik İdrar Anormallikleri.....	5
1.2.1.2. Makrohematüri.....	7
1.2.1.3. Nefrotik Sendrom.....	7
1.2.1.4. Nefritik Sendrom.....	9
1.2.1.5. Hızlı İlerleyen Glomerülonefrit (RPGN).....	10
1.2.1.5.1. ANCA İlişkili Vaskülitler.....	10
1.2.1.6. Progresif Kronik Böbrek Hastalığı (KBH).....	11
1.2.2. Glomerülopatilerin Histopatolojik Sınıflaması.....	12
1.2.2.1. Minimal Değişiklik Hastalığı (MDH).....	12
1.2.2.2. Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS).....	13
1.2.2.3. Membranöz Nefropati (MN).....	14
1.2.2.4. IgA Nefropatisi (IgAN).....	17
1.2.2.5. Membranoproliferatif Glomerülonefrit (MPGN).....	18
1.2.2.6. Enfeksiyon İlişkili Glomerülonefrit.....	19
1.2.3. Proliferasyon Durumuna Göre Glomerüler Hastalıklar.....	19
1.2.4. Diğer Sınıflandırmalar.....	20
2. İnflamasyon.....	21
2.1. Böbrek Hastalıklarında İnflamasyon.....	21
2.2. İnflamasyon Belirteçleri.....	21
2.2.1. C-Reaktif Protein ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı.....	22
2.2.2. Nötrofil-Lenfosit Oranı, Platelet-Lenfosit Oranı ve Pan İmmün İnflamasyon Değeri.....	22
3. Glomerüler Hastalıklar ile İnflamasyonun İlişkisi.....	23
GEREÇ VE YÖNTEM	25
BULGULAR	28
1. Tanımlayıcı Bulgular.....	28
1.1. Tanı Anındaki Bulgular.....	28

1.2. Tedavi Sonrası 1.Yıl Laboratuvar Bulguları	33
1.3. Sağkalım Bulguları	34
2. İstatistiksel Analiz Sonuçları.....	35
2.1. Primer ve Sekonder Glomerülopati Ayrımında Etkili Faktörler.....	35
2.2. Proliferasyona göre Glomerülopati Ayrımında Etkili Faktörler	37
2.3. Renal Biyopsi Nedenine göre Primer ve Sekonder Glomerülopatiler	39
2.4. Primer ve Sekonder Glomerülopatilerde PIIV ve Diğer Hemogram Oranlarının Değerlendirilmesi.....	40
2.5. Klinik ve Laboratuvar Bulguları ile Sağkalım Analizleri	43
2.6. Tanı Anı ile Tedavi Sonrası 1.Yıl PIIV Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	48
2.7. Tedavi Rejimine göre PIIV Değişimi	50
TARTIŞMA VE SONUÇ	52
KAYNAKLAR	59
TEŞEKKÜR	61
ÖZGEÇMİŞ	63

KISALTMALAR

Ab	: Antikor
ABH	: Akut Böbrek Hasarı
ACEİ	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
Ag	: Antijen
ANA	: Anti-nükleer Antikor
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokeri
ATN	: Akut Tübüler Nekroz
AUC	: Area Under Curve
BFT	: Böbrek Fonksiyon Testleri
CKD-EPI	: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CNI	: Kalsinörin İnhibitörleri
CRP	: C-reaktif protein
Cyc	: Siklofosfamid
DDD	: Dens Depozit Hastalığı
DM	: Diyabetes Mellitus
DN	: Diyabetik Nefropati
EE	: Enfektif Endokardit
EGPA	: Eozinofilik Granülomatöz Polianjit
ENaC	: Epitelyal Sodyum Kanalı
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FMF	: Ailevi Akdeniz Ateşi
FSGS	: Fokal Segmental Glomerüloskleroz
GBM	: Glomerüler Bazal Membran
GN	: Glomerülonefrit
GPA	: Granülomatöz Polianjit
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBV	: Hepatit B Virüsü
HBYS	: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
HGB	: Hemoglobin
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HR	: Hazard Ratio
HT	: Hipertansiyon
IgAN	: IgA Nefropatisi
İBMH	: İnce Bazal Membran Hastalığı
İF	: İmmünofloresan
İST	: İmmünsupresif Tedavi
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LR	: Likelihood Ratio
Maks	: Maksimum
MBL	: Mannoza Bağlayıcı Lektin
MDH	: Minimal Değişiklik Hastalığı
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease

MezPGN	: Mezengial Proliferatif Glomerülonefrit
Min	: Minimum
MLR	: Monosit-Lenfosit Oranı
MM	: Multipl Myelom
MMF	: Mikofenolat mofetil
MN	: Membranöz Nefropati
MPA	: Mikroskopik Polianjit
MPGN	: Membranoproliferatif Glomerülonefrit
MWU	: Mann-Whitney U
NER	: Nötrofil-Eozinofil Oranı
NLR	: Nötrofil-Lenfosit Oranı
NO	: Nitrik Oksit
ÖBS	: Ölüm Bildirim Sistemi
PIIV	: Pan-İmmün İnflamasyon Değeri
PLA₂R	: Fosfolipaz A ₂ Reseptörü
PLA₂Rab	: Fosfolipaz A ₂ Reseptörü antikoru
PLR	: Platelet-Lenfosit Oranı
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
RA	: Romatoid Artrit
RAS	: Renin-Anjiyotensin Sistem
ROC	: Receiver Operating Characteristic
RPGN	: Hızlı İlerleyen Glomerülonefrit
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SLE	: Sistemik Lupus Eritamatozus
SPEP	: Serum Protein Elektroforezi
tGFH	: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
THSD7A	: Trombospondin Tip-1 Bölgesini İçeren 7A
TİT	: Tam İdrar Tetkiki
TND	: Türk Nefroloji Derneği
VTE	: Venöz Tromboemboli
WBC	: Lökosit sayısı

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1: Muehrcke Çizgileri.....	8
Şekil-2: Ksantalezma	9
Şekil-3: FSGS'de tedavi seçenekleri	14
Şekil-4: Membranöz nefropatide tedavi seçimi.....	16
Şekil-5: IgA Nefropatisi için tedavi önerileri	18
Şekil-6: Proliferatif Glomerülopatiler	20
Şekil-7: Sekonder glomerülopati etyolojisine göre PIIV	41
Şekil-8: ANCA ilişkili vaskülitlerde hemogram oranlarının ROC eğrileri	43

TABLULAR LİSTESİ

Tablo-1: Glomerüler hastalıkların klinik sınıflaması	5
Tablo-2: Proteinüri tiplerinin karakterizasyonu ve sınıflaması	6
Tablo-3: Işık mikroskopisinde böbrek biyopsi bulgularının tanımlamaları ...	12
Tablo-4: Membranöz nefropatide risk sınıflaması	16
Tablo-5: Hastaların demografik verileri ve renal biyopsi özellikleri	28
Tablo-6: Hastaların patolojik tanılarının dağılımı	29
Tablo-7: Primer glomerülopatilerin dağılımı	30
Tablo-8: Sekonder glomerülopatilerin etyolojik dağılımı	30
Tablo-9: Tanı anı laboratuvar bulguları	31
Tablo-10: Hastaların tanı anındaki antijen ve antikor özellikleri	32
Tablo-11: Hastaların aldığı tedavi rejimleri	33
Tablo-12: Tedavi sonrası 1.yıl laboratuvar bulguları	34
Tablo-13: Demografik özelliklerine göre primer ve sekonder glomerülopatiler	35
Tablo-14: Tanı anı bulgularına göre primer ve sekonder glomerülopatiler ..	36
Tablo-15: Demografik özelliklerine göre proliferasyon durumu	37
Tablo-16: Tanı anı bulgularına göre proliferasyon durumu	38
Tablo-17: Biyopsi endikasyonuna göre primer ve sekonder glomerülopatiler	39
Tablo-18: Sekonder glomerülopatilerde hemogram oranları ile patolojik tanı arasındaki ilişki.....	42
Tablo-19: Sağkalıma yönelik yapılan ROC analiz sonuçları.....	44
Tablo-20: Bulguların tek değişkenli Kaplan-Meier analizi sonuçları	46
Tablo-21: Bulguların Cox-Regresyon sağkalım analizi sonuçları	47
Tablo-22: Patolojik tanıya göre tedavi sonrasında PIV değişimi.....	49
Tablo-23: Proliferasyona göre tedavi sonrasında PIV değişimi	49
Tablo-24: Sekonder glomerülopatilerde tedavi sonrasında PIV değişimi ...	50
Tablo-25: Tedavi rejimine göre tedavi sonrasında PIV değişimi.....	51

ÖZET

Glomerüler hastalıklar(glomerülopatiler), glomerül filtrasyon bariyerinin yapısal veya fonksiyonel hasarıyla karakterizedir. Başlıca; antijen-antikor ilişkisi, kompleman aracılı, immün aracılı veya inflamasyon mekanizmalarıyla gelişebilir.

İnflamasyon aracılı hasar ise; subendotelyal veya bazal membranda lokalize immün birikimlerle veya antijen-antikor etkileşimiyle lökosit aktivasyonu, degranülasyonu ile gelişebilir. Bunların sonucunda, granülositlerin dağılımı ve oranları değişmektedir. Son yıllarda başta onkoloji alanında olmak üzere birçok alanda nötrofil-lenfosit oranı(NLR), platelet-lenfosit oranı(PLR) ve pan-immün inflamasyon değeri(PIIV) ile hastalık aktiviteleri, ölüm riski arasındaki ilişki konusunda çalışmalar yapılmıştır.

Çalışmamızda glomerülopatilerle inflamasyonun arasındaki ilişkiden yola çıkarak; ucuz ve kolay ulaşılabilir bir yöntem olan PIIV ve diğer hemogram oranlarının; glomerülopatilerde etyoloji, tedavi rejimleri ve ölüm riskiyle ilişkisini araştırmayı amaçladık. Literatürde PIIV ile glomerülopatiler arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma olması nedeniyle; sonuçlarla ülkemiz ve dünya literatürüne katkıda bulunmayı amaçladık.

Çalışmamıza 2010-2021 yılları arasında yapılan böbrek biyopsisi, glomerüler hastalıklarla uyumlu olan 553 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların tanı anındaki ve tedavi sonrası 1.yıldaki laboratuvar bulguları ile aldıkları tedavi rejimleri kaydedilmiştir.

Sonuçlarını değerlendirdiğimizde; sekonder ve proliferatif glomerülopati hastalarında PIIV anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca PLR'nin 982'nin üzerinde olmasının, ANCA ilişkili vaskülitleri diğer sekonder nedenlerden ayırma kullanılabileceği saptandı. Bununla birlikte NLR 2,65'in üzerinde ve yaşı 52'den büyük olmasının ölüm riskini anlamlı ölçüde artırdığı saptanmıştır.

Sonuç olarak PIV ve diğer hemogram oranları onkoloji ve diğer birçok alanda kullanımı artan testlerdir. Nefroloji alanında da son yıllarda bu konuda yapılan çalışmalar artmaktadır. Elde ettiğimiz sonuçların; randomize kontrollü çalışmalar ile desteklenmesiyle gelecekte daha ucuz ve kolay ulaşılabilir testler klinik pratiğimize kazandırılabilir.

Anahtar kelimeler: Glomerülopati, Pan-immün inflamasyon değeri, Nötrofil-lenfosit oranı, Platelet-lenfosit oranı, İnflamasyon

SUMMARY

THE RETROSPECTIVE RESEARCH STUDY OF PAN IMMUNE INFLAMMATION VALUE IN GLOMERULOPATHY TYPES

Glomerular diseases(glomerulopathies) are characterized by the structural or functional devastation of the glomerular filtration barrier. It can be developed with; antigen-antibody, complement system, immune-mediated or inflammation.

Inflammation-associated glomerular injury can occur by either immune deposits localized on subendothelial or basal membrane or leukocytic activation and degranulation. Furthermore, the dispersion and ratios of granulocytic entities vary. Much research has been done on the relationship between neutrophil-lymphocyte ratio(NLR), platelet-lymphocyte ratio(PLR), pan-immune inflammation value(PIIV), disease activities, mortality risks, in many branches in recent years.

In our study; The relationship between mainly PIIV and the other ratios, which are cheap and easily accessible and glomerulopathy types, mortality risk, and treatment modalities were investigated. Since there is a tiny amount of research about this subject, we aimed that the results of our study would contribute to national and international literature.

553 patients who diagnosed glomerulopathy between 2010-2021 were included in study. Laboratory findings at the time of diagnosis and first year of treatment and treatments were registered.

In the assessment of study results; higher PIIV was detected in secondary and proliferative glomerulopathies The patients with secondary glomerulopathies with a PLR of higher than 982 can be assessed in support of

ANCA-associated vasculitis. In addition, older age(>52) and higher NLR(>2,65) were detected as independent mortality risk factor.

In conclusion, PIIV and other ratios have an increasing usage on oncology and other branches. The research on this subject is increasing day by day in the area of nephrology. Our study can be supported by larger study designs.

Keywords: Glomerulopathy, Pan-immune inflammation value, Neutrophil-lymphocyte ratio, Platelet-lymphocyte ratio, Inflammation

GİRİŞ

1. Glomerüler Hastalıklar

Glomerüler hastalıklar (glomerülopatiler), glomerül filtrasyon bariyerinin yapısal veya fonksiyonel hasarı ile karakterizedir. Glomerül filtrasyon bariyeri, plazma proteinlerini intravasküler alanda tutarken büyüklük ve moleküler yük açısından çözünen klirensini sağlayan 3 ayrı yapıdan oluşmaktadır. Bu yapılar; podosit ve slit diyafram, glomerüler kapiller damarların pencereci endoteli ve dört majör protein içeriğinden oluşan ekstraselüler matriks katmanı olan glomerüler bazal membrandır (GBM). Genetik veya immün mekanizmalar kaynaklı bu yapılarda ortaya çıkan yapısal ya da fonksiyonel bozukluklar glomerüler hastalıklar olarak karşımıza çıkmaktadır (1).

Glomerüler hastalıklar farklı klinik prezantasyonlarla gelebilir. Bazı hastalar rutin tıbbi değerlendirme sırasında hipertansiyon (HT), ödem ya da proteinüri saptanması ile tanı alırken; bazı hastalar hayatı tehdit eden ekstrarenal hastalık ilişkili akut böbrek hasarı (ABH) gibi fulminant seyirli bir tablo ile prezante olabilir (2).

1.1. Glomerüler Hasar Mekanizmaları

1.1.1. Proteinüri

Değişken derecede hematürinin eşlik ettiği proteinüri glomerüler hastalıklar için ayırıcı bir özelliktir. Slit diyafram proteinlerinin mutasyonu ya da hasarı sonucu ortaya çıkabildiği gibi, proteinüri birçoğu vakada spesifik olmayan podosit hasarı sonucu da ortaya çıkabilir. Podosit hasarında şekil değişiklikleri gözlenir; ayaksı çıkıntıların füzyonu veya kaybı gelişebilir. Bunun sonucunda da glomerülün filtrasyon özelliği füzyon olan bölgelerde azalırken, bu füzyonlar sonucunda GBM' den ayrıldığı boşluklardan protein filtrasyonu artar (3).

1.1.2. Antijen-Antikor İlişkisi

Birçok glomerüler hastalık immünglobülinlerin sıklıkla kompleman sistemin elemanları ile glomerüler tuzaklanması ve depolanması ile ilişkilidir. Elektron mikroskopisinde elektron yoğun depolanmaların varlığı gösterirler ve bu bulgular immün kompleksleri temsil etmektedir. İmmün kompleksler glomerüllere iki majör mekanizma ile toplanırlar. Dolaşımdaki immün kompleksler normalde GBM' yi geçemezler. Dolayısıyla bazal membranın subepitelyal yüzeyinde IgG varlığı ya podosit antijenlerinin antikorla direkt bağlanması ya da bir antikorun bir antijene geçici olarak tuzaklanması ya da bağlanması sonucu bu bölgede immün kompleks oluşturması (in situ immün kompleks) ile olur (4).

1.1.3. Kompleman İlişkili Hasar

Glomerüler hastalıklarda genellikle kompleman sistemi aktive olur. Kompleman sistemi üç yol üzerinden aktive olabilir. Klasik yol aktivasyonunda, IgG ve IgM içeren antikorun Fc bölgesine C1q'nun bağlanması sonucu serumda C3 ve C4 düşüklüğü gözlenir. Alternatif yol aktivasyonunda, immün komplekslerden bağımsız bir şekilde polisakkarit antijenlerin, polimerik IgA, hasarlı hücrelerin, bakteriyel ürünlerin veya kompleman sistemine karşı antikorların tetiklemesi ile gelişir. Alternatif yol aktivasyonunda herhangi bir antijen rol almaz ve genellikle C3 konvertazı stabilize eden faktör H'nin değişimi ya da IgG otoantikoru (nefritik faktör) varlığı sonucu yolun sürekli aktivasyonu gelişir. Mannoza bağlayıcı lektin (MBL) yolunun aktivasyonunda ise, C1q ile benzer yapıda olan MBL tarafından yol başlatılır. Genellikle serum C3 ve C4 düzeyleri normal sınırlar içerisindedir (2).

1.1.4. İmmün Glomerüler Hasar

Glomerüler hastalıklarda immün kompleks varlığından iki majör mekanizma sorumludur. Bunlardan ilki, kronik viral enfeksiyon tablolarında olduğu gibi yetersiz immün cevap ilişkili antijen birikimidir. Güçlü hümoral cevaba rağmen, viral enfeksiyon sürmeye devam eder çünkü virüsün eliminasyonu için gereken hücre aracılı immün yanıt bozulmuştur. Bunun sonucunda kalıcı antijenemi ve dolaşımdaki antijen-antikor komplekslerinin glomerüler hasara yol açmaktadır. Antiviral tedavi ile virüsün eradikasyonu sağlanırsa glomerüler hastalık da remisyona girmektedir. Diğer bir mekanizma

ise daha sık olarak otoimmünite kaynaklı glomerüler hastalık gelişmesidir. Sağlıklı kişilerde yabancı antijenlere immün cevap ile tolerans arasında bir dengeyi sağlayan kendi antijenlerine immün cevabı önleyen hücresel proses vardır. Fetal ve neonatal dönemde toleransı sağlayan self-reaktif T ve B hücreleri yok olur. Ancak az miktarda hücre timüs ve kemik iliğinde hücre yaşamını devam ettirir. Bazı durumlarda bu self-reaktif hücreler self-antijenlere karşı hümmoral ve hücre sel yanıt gelişmesine neden olurlar. Bu tablonun ortaya çıkmasında enfeksiyonlar veya toksinler yol açabilir (5).

1.1.5. İnflamasyon İlişkili Glomerüler Hasar

Glomerüler inflamasyon varlığı çoğunlukla immün birikim bölgesi ile belirlenir. Dolaşıma direkt erişimi olan (subendotelyal ve bazal membran bölgelerdeki) immün birikimler genellikle lökosit toplanması ile ilişkilidir. Mezengial birikimler ise ara bir yanıt sergilerler. Buna karşın subepitelyal bölgedeki immün birikimler inflamatuvar hücreler ile ilişkili değildir.

Subendotelyal birikimle ilişkili glomerülo nefritlerde lökosit infiltrasyonu yaygındır. Akut hasarda predominant infiltrate eden hücreler ise nötrofiller, plateletler ve monositlerdir. Kronik hasarda predominant hücreler ise makrofajlar ve T-hücreleridir. Bu hücrelerin hasar bölgesine toplanmasına yol açan temel mekanizma ise bölgedeki hücreler tarafından salgılanan kemokinler ve lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonudur. Ek olarak kompleman aktivasyon fragmanlarının (C5a) lokal salınımı da diğer bir önemli unsurdur (2).

1.1.6. Proliferasyon, Apoptoz ve Fibrozis

İntirinsik glomerüler hücreler (epitelyal, mezangial ve endotelyal) birçok glomerüler hastalıkta aktive olur. Mezengial hücreler, miyofibroblast benzeri hücrelere dönüşerek çoğalabilir ve aşırı ekstraselüler maktri ks üretebilir. Endotelyal hücreler, nitrik oksit (NO) ve diğer anti-inflamatuvar proteinleri üretebilir. Bu hücre popülasyonunun hasarı, lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonuna ve koagülasyon sisteminin aktivasyonuna neden olur. Farklılaşmış epitel hücreleri olan podositler hasarlandığında şekil değiştirirler ve slit diyaframın parçalanmasına ve sonucunda proteinüriye neden olurlar. Podositler aynı zamanda ilginç bir şekilde dentritik hücrelere

benzer bir şekilde antijen sunumunda rol alan reseptörleri eksprese ederler. Apoptoz ile progresif podosit kaybı ise glomerüloskleroz ile ilişkilidir.

Kresent formasyonu, sitokin ilişkili özellikle pariyetal epitel hücrelerinin proliferasyonu ile başlayan ciddi hücresel yanıtı temsil eder. Glomerüler skar, mezengial hücrelerin proliferasyonu ile birlikte endotelial hücrelerin ve podositlerin kaybı (apoptoz) ile karakterizedir (2).

1.2. Glomerüler Hastalıkların Sınıflandırılması

Hastalıkların klinik değerlendirmesinde, tedavi seçiminde ve hastalığın prognozu hakkında fikir sağlaması açısından sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir. Glomerülo nefrit (GN) ifadesi, glomerülün immünolojik ve inflamatuvar hasarı ile karakterize böbrek hastalıklarını tanımlamak için kullanılır.

Glomerüler hastalıkların sınıflandırmasının tarihçesine baktığımızda Hipokrat'a ait aforizmalara kadar dayanmaktadır. O zamanlarda böbrek hastalıkları taze idrarda baloncuk olup olmamasına göre ayrılmış: İdrarda yüksek protein olması halinde deterjan etkisi ile ortaya baloncukların çıktığı için nefrotik düzeyde proteinürinin göstergesi olarak kullanılmış. 1905'te Müller; inflamatuvar böbrek hastalıkları için kullanılan "nefrit" ifadesine karşılık, inflamatuvar olmayan böbrek hastalıklarını tanımlamak için "nefroza" ifadesini kullandı. Ve takiben glomerüler hastalıklar için klinik sınıflama sistemi geliştirildi. Sonrasında klinik prezantasyonun zamanlamasına göre akut, subakut ve kronik olarak sınıflandırıldı. 1950'lerde perkütan böbrek biyopsisinin klinik pratiğe dahil olması ile renal histolojinin ve hastalık patogenezinin glomerülopati sınıflandırmasındaki önemi vurgulanmış oldu ve histopatolojik sınıflandırılma kullanılmaya başlandı.

Ayrıca glomerülopatiler primer (sadece böbrekleri etkileyen) ya da sekonder (sistemik bir hastalığa bağlı gelişen) olarak sınıflandırılabilir. Hasta hikayesindeki önemli ipuçları tanıda yardımcı olur. Aile öyküsü, sistemik hastalık varlığı, semptomların gelişmesi ile hastalık arasındaki süre bu ipuçlarından bazılarıdır.

Glomerülopatilerin sınıflandırılması konusunda hala geliştirme çalışmaları devam etmektedir. İdeal sınıflama sisteminin ise; basit, kesin,

tanısal sınırları keskin, prognoz hakkında fikir veren, hastalık patogenezi hakkında bilgi veren ve tedavinin bireyselleştirilmesine olanak sağlayan yeni bilgiler edinildikçe geliştirilmeye açık olması gerekmektedir (1).

1.2.1. Klinik Prezantasyonlarına Göre Glomerüler Hastalıklar

Glomerüler hastalıkların klinik prezantasyona göre sınıflaması Tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo-1: Glomerüler hastalıkların klinik sınıflaması (1)

Prezantasyon	Spesifik Prezantasyon	Tanım	Örnekler
Asemptomatik idrar anormallikleri	<i>Mikroskopik glomerüler hematüri</i>	<i>Glomerüler hematüri (≥3 RBC/hpf)</i>	<i>IgAN İBMH Alport Sendromu</i>
	<i>Nefrotik olmayan proteinüri</i>	<i>150 mg/gün ile 3,5 gr/gün arası proteinüri</i>	<i>IgAN FSGS</i>
	<i>Nefrotik sendrom olmadan nefrotik düzeyde proteinüri</i>	<i>Proteinüri ≥ 3,5 gr/gün Serum albümin ≥ 3,5 gr/dl Periferik ödem yok</i>	<i>Sekonder FSGS Diyabetik Nefropati</i>
Makroskopik glomerüler hematüri	<i>Makroskopik hematüri</i>	<i>Gözle görünen hematüri</i>	<i>IgAN İBMH Alport Sendromu</i>
Nefrotik Sendrom	<i>Nefrotik düzeyde proteinüri</i>	<i>Proteinüri ≥ 3,5 gr/gün Serum albümin < 3,5 gr/dl Periferik ödem (+/-) Lipidüri (+/-)</i>	<i>MDH MN Primer FSGS Lupus Nefriti</i>
Nefritik Sendrom	<i>Hafif seyirli</i>	<i>Glomerüler hematüri Proteinüri (+/-) HT (+/-) Normal BFT (+/-)</i>	<i>Sekonder FSGS Lupus Nefriti Mezengioproliferatif GN</i>
	<i>Ciddi seyirli</i>	<i>Glomerüler hematüri Proteinüri (+/-) HT (+/-) BFT bozukluğu (+/-)</i>	<i>İmmün Kompleks İlişkili GN Postenfeksiyöz GN C3 Glomerülopatisi</i>
	<i>RPGN</i>	<i>Günler-haftalar süren böbrek yetmezliği, proteinüri, glomerüler hematüri</i>	<i>İmmün Kompleks İlişkili GN Pauciimmün (AAV) Anti-GBM Hastalığı</i>
Kronik Böbrek Hastalığı	<i>Uzun süreli seyreden böbrek hastalığı</i>	<i>Kronik böbrek hasarı bulgusu Proteinüri Hematüri (+/-)</i>	<i>Sekonder FSGS Diyabetik Nefropati Monoklonal Gamapatiler</i>

Kısaltmalar: RBC red blood cells, hpf high power-field, IgAN IgA nefropatisi, İBMH ince bazal membran hastalığı, FSGS fokal segmental glomerüloskleroz, MDH minimal değişiklik hastalığı, HT hipertansiyon, BFT böbrek fonksiyon testleri, GN glomerülo nefrit, RPGN hızlı ilerleyen glomerülo nefrit, AAV ANCA-associated vasculitis, GBM glomerüler bazal membran

1.2.1.1. Asemptomatik İdrar Anormallikleri

İdrar tetkiki ile saptanan proteinüri ya da mikrohematüri genellikle glomerüler hastalıkların ilk bulgularıdır. Bazı ülkelerde sağlık hizmetine

erişimin zor olması nedeniyle birçok asemptomatik hafif glomerüler hastalıklar saptanamamaktadır. Ayrıca ülkeler arası sağlık sistemi farklıları, bazı ülkelerde idrar tetkikinin rutin olarak yapılması bazı ülkelerde ise çeşitli nedenlerle sık yapılmaması nedeniyle, asemptomatik glomerüler hastalığın insidansı ülkeler arası farklılık göstermektedir.

Mikrohematüri, idrar tetkikinde 2/hpf 'den fazla eritrosit saptanması ya da litrede 10×10^6 'dan fazla eritrosit saptanması olarak tanımlanır. Hematürinin pek çok başka nedeni de olmasına rağmen birçok glomerüler hastalıkta mikrohematüri yaygın bir bulgudur, özellikle IgA Nefropatisi ve İnce Membran Nefropatisinde. İdrarda saptanan eritrositlerin %5 ve daha fazlasının akantosit veya dismorfik olması, hematüriye eşlik eden eritrosit silendirleri ya da proteinüri olması glomerüler kaynaklı hematüriyi desteklemektedir.

Glomerüler hastalıkların tanımlayıcı bulgusu idrarda proteinürüdür. Normal idrar protein atılımı 24 saatte 150 mg'ın altındadır. Nefrotik düzeyde olmayan proteinüri, genellikle idrar protein atılımı 24 saatte 150 mg'dan fazla, 3,5 gr'dan az olması ya da idrar protein/kreatinin oranının 3 gr/gr'dan az olması olarak tanımlanır. Nefrotik düzeyde proteinüri ($\geq 3,5$ gr/24 saat) glomerüler hastalıklar için karakteristiktir. Nefrotik düzeyde olmayan proteinüri ($< 3,5$ gr/24 saat) ise daha az spesifiktir ve pek çok non-glomerüler parankimal hastalıkta veya non-parankimal renal ve idrar yolu bozukluklarında görülebilir; bu durumların klinik değerlendirme ve araştırma ile dışlanması gerekmektedir (Tablo-2) (2).

Tablo-2: Proteinüri tiplerinin karakterizasyonu ve sınıflaması (6)

Proteinüri Tipi	Klinik Özellikleri	Proteinüri Düzeyi
Geçici Proteinüri	Ateş, ağır egzersiz, vazopresör/albumin infüzyonu	≤ 1 gr/gün
Ortostatik Proteinüri	30 yaş üzerinde nadir, adolesanların %2-5'inde görülür.	$\leq 1-2$ gr/gün
Taşma Proteinürisi	Myelom (monoklonal hafif zincirler), Hemoliz (hemoglobinüri), Rabdomiyoliz (miyoglobinüri)	Değişken, Nefrotik olabilir.
Glomerüler Proteinüri	Primer ve Sekonder glomerüler hastalıklar	Genellikle nefrotik düzeyde
Tübülointerstisyel Proteinüri	Ağır metal zehirlenmeleri, otoimmün veya alerjik interstisyel inflamasyon, ilaçlar	< 3 gr/gün
Post-renal Proteinüri	Üriner sistem enfeksiyonları, Nefrolithiasis, Genitoüriner sistem tümörleri	< 1 gr/gün

1.2.1.2. Makrohematüri

Glomerüler hastalıklarla ilişkili aralıklı ağrısız makrohematüri, genellikle kırmızıdan çok kahverengi ya da dumansı renkte olur ve pıhtı içermez. Makrohematüri; hemoglobinüri, miyoglobininüri, porfiriler, gıda boyası içeren ürün tüketimi (özellikle kırmızı pancar) ve ilaç alımı (özellikle rifampisin) gibi kırmızı renkte idrara yol açan diğer nedenlerden ayırt edilmelidir.

Glomerüler hastalık ilişkili makrohematüri genellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür, 40 yaşın üzerinde ise nadirdir. Vakaların çoğu IgA Nefropatisi ilişkilidir ancak diğer glomerüler veya non-glomerüler böbrek hastalıklarında da hematüri görülebilir. IgA Nefropatisinde aşikar hematüri genellikle aralıktır ve üst solunum yolunu takiben birkaç gün içerisinde ortaya çıkar. Üst solunum yolundan 2-3 hafta latent dönem sonrasında ortaya çıkan hematüri ise post-enfeksiyöz (genellikle post-streptokokkal) glomerülonefrit açısından destekleyicidir. Buna ek olarak post-streptokokkal hastalıkta genellikle nefritik sendromun diğer özellikleri de bulunur.

Makrohematüri, karakteristik glomerüler hematüri öyküsü yoksa her yaş grubunda ürolojik değerlendirme gerektirir (1, 2).

1.2.1.3. Nefrotik Sendrom

Nefrotik sendrom; hipoalbuminemi (<3,5 gr/dl), hiperkolesterolemi, lipidüri ve periferik ödem ile ilişkili ağır (nefrotik düzeyde, $\geq 3,5$ gr/24 saat) proteinüri tablosu olarak tanımlanır. Nefrotik sendrom, glomerüler hastalıkların en sık klinik prezantasyon şeklidir. Erişkin hastalardaki nefrotik sendrom vakalarının %30'u diyabetes mellitus (DM) ya da amiloidoz gibi sistemik hastalıklar ile ilişkiliyken daha büyük çoğunluğu Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS) ya da Membranöz Nefropati (MN) gibi primer hastalıklar ile ilişkilidir. Çocuklarda en sık nefrotik sendrom nedeni ise Minimal Değişiklik Hastalığıdır (MDH) (1).

Hipoalbuminemi, temel olarak idrardan kaybın bir sonucudur. Normal insanlarda karaciğer kompensatuar mekanizma olarak albumin sentezler. Ancak nefrotik sendromlu hastalarda bu mekanizmanın yeterince çalışmamasının bir sonucu olarak albumin düzeyi daha da düşer. Tırnaklarda

beyaz çizgilenmeler (Muehrcke çizgileri) hipoalbümineminin karakteristik klinik bir bulgusudur (Şekil-1).



Şekil-1: Muehrcke Çizgileri (2)

Nefrotik ödem oluşumunda en az iki majör mekanizma rol alır: Az doldurma ve fazla doldurma. Birinci mekanizma, az doldurma, MDH olan çocuklarda daha yaygındır. Düşük serum albümini sonucu olarak düşük onkotik basıncı gelişir ve buna bağlı olarak Starling Yasaları'na göre sıvının kapiller yataktan ekstraselüler alana geçişi artar. Dolaşımdaki sıvının azalmasına bağlı Renin-Anjiyotensin Sistemin (RAS) sekonder stimülasyonu ile aldosteron artışı ve buna bağlı distal tübüllerde sodyum retansiyonu gelişir. Ancak bu kompensatuar yanıt, sıvının intravasküler alanda kalmasından çok interstisyel alana geçişine ve sadece ödemin artmasına katkı sağlar (2). Ödem oluşumundaki daha yaygın olan bir diğer mekanizma ise nefrotik hastaların birçoğunda olan distal tübülden sodyum atılımındaki bir hasardır. Ağır proteinüride tübüler lümenine geçen proteolitik enzimlerin distal tübüllerde epitelyal sodyum kanallarını (ENaC) aktive etmesi sonucunda artmış plazma hacmi, RAS ve vazopressin baskılanması ve hipotansiyondan ziyade hipertansiyona yatkınlık oluşturur. Artmış plazma hacmi düşük onkotik basınca bağlı sıvının ekstraselüler alana geçişine ve ödeme katkı sağlar (2).

Nefrotik sendromda ortaya çıkan bir diğer durum ise hiperkoagülabilitedir. Koagülasyon kaskadındaki birçok protein düzeyinin değişmesi sonucu platelet agregasyonu artar. Buna ek olarak; immobilité, rastlantısal enfeksiyon varlığı ve kontrakte plazma hacmine bağlı

hemokonsantrasyon da bu tabloyu kuvvetlendirir. Ayrıca sadece venöz tromboemboli (VTE) riski değil daha nadir olarak arteriyel tromboemboli riski de artar. Tromboemboli riskini değerlendirirken koagülasyon proteinlerinin düzeyleri yol gösterici değildir; yerine serum albümin düzeyi kullanılır. Albümin düzeyinin 2 gr/dl'nin altına düşen hastalarda tromboembolik olay riski artar (2).



Şekil-2: Ksantalezma (2)

Hiperlipidemi, ağır proteinürili hastalarda sık karşılaşılan bir bulgu olup; nefrotik sendromun tamamlayıcı özelliği olarak düşünülür. Hiperlipidemini klinik bulgusu olarak ksantalezma görülebilir (Şekil-2). Nefrotik sendromlu hastalarda hiperlipidemi ve hiperkoagülabilité de koroner kalp hastalığı ihtimalini artırmaktadır; ancak bu hastalarda yıllar içerisinde diğer kardiyovasküler risk faktörleri de gelişmesinden dolayı, etkilerinin karşılaştırılması zordur (2).

1.2.1.4. Nefritik Sendrom

Nefrotik sendromda glomerüler hasar, temel olarak kapiller duvarın proteine olan geçirgenliğinin artmasıdır. Buna karşın nefritik sendromda, glomerüler inflamasyonun sonucunda; tahmini glomerüler filtrasyon hızında (tGFH) 'de azalma, non-nefrotik proteinüri, ödem, sodyum retansiyonuna bağlı hipertansiyon eritrosit silendirli hematüri gelişir. Tipik nefrotik sendromla nefritik sendrom ayrımı klinik ve laboratuvar bulgularına dayanır. Ancak klinik

prezantasyon ayırıcı tanıları ne kadar daralrsa da bazı glomerüler hastalık paternleri, örneğin membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN), nefrotik sendrom, nefritik sendrom ya da kombinasyonu şeklinde prezante olabilir (2).

1.2.1.5. Hızlı İlerleyen Glomerülonefrit (RPGN)

RPGN, günler-haftalar içerisinde gelişen akut ve ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan glomerüler hasarı tanımlayan klinik durumdur. Hastalar üremik acil tablosuyla prezante olabilir. Nefritik sendrom tablosu ise genellikle kendini sınırlayıcı değil, hızlı bir şekilde böbrek yetmezliğine ilerler niteliktedir. RPGN tablosu ile prezante olan hastalar ekstrarenal sistemik hastalıklar açısından da araştırılmalıdır.

RPGN'nin histolojik bulgusu kresentik glomerülonefrittir (GN). Glomerülün Bowman boşluğu içerisinde kalan dış kısmında olan hücre proliferasyonu yanıtına histolojik kesitlerdeki görüntüsünden dolayı "kresent" denir. Özellikle vaskülitik sendromlarda karakteristik olarak glomerülde segmental nekroz ya da fokal segmental nekroz görülür.

RPGN ifadesi, kresentik nefrit ilişkili böbrek fonksiyonlarında akut bozulmayı tanımlamak için kullanılır. Ne yazık ki nefritik idrar sedimenti ve ABH hastaların tamamında tanı için yeterli olmaz. Örneğin ABH; HT, renal ven trombozu ya da akut tübüler nekroz (ATN) ile komplike daha hafif glomerüler hastalıklarda da gelişebilir. Bu nedenle klinik tanının histolojik olarak da confirmasyonu gerekmektedir (2).

1.2.1.5.1. ANCA İlişkili Vaskülitler

ANCA ilişkili vaskülitler bir çeşit küçük damar vaskülitidir. Anti-nötrofilik sitoplazmik antikolar (ANCA) nötrofiller ve monositler içerisindeki myeloperoksidaz (MPO) ya da proteinaz-3'e (PR3) karşı gelişen otoantikordlardır. ANCA patojeniktir ve nötrofil aktivasyonu ile damar hasarına yol açar. ANCA ilişkili vaskülit (AAV) birçok organı etkileyebileceği gibi çoğu hastada da glomerülonefrit ile ilişkilidir. Fenotipik olarak; mikroskopik polianjit (MPA), granülomatöz polianjit (GPA) ve eozinofilik polianjit (EGPA) olarak sınıflandırılabilir.

ANCA oluşumuna neden olan olaylar henüz net olarak aydınlatılmamış olsa da diğer otoimmün hastalıklar, genetik etyolojiler veya

çevresel tetikleyicilerle oluşabilir. Ancak hastalık gelişimi için ANCA varlığına ek olarak normalde intraselüler yerleşimli olan MPO ya da PR3 antijenlerinin nötrofil ve monositlerde hücre yüzeyine lokalize olmaları ve ANCA ile etkileşimi gereklidir. Bu etkileşim sonucu nötrofil aktivasyonu ve degranülasyonu (litik enzimlerin salınımı vb.) bunun da sonucunda endotel hücrelerinin ve küçük damar duvarlarının inflamatuvar hasarı gelişir.

İnflamatuvar hücrelerin ve plazmanın Bowman boşluğuna sızması ile GBM rüptürü neticesinde glomerülde kresentler oluşur. Plazma koagülasyon faktörlerinin Bowman boşluğuna geçmesi ve oradaki doku faktörü veya diğer protrombotik maddelerle etkileşmesi sonucu fibrinoid nekroz gelişir. Daha ağır hasarlarda Bowman kapsülünün parçalanmasına da yol açabilir. Oluşan kresentler hasarın gelişim sürecine bağlı olarak hücresel veya fibröz yapıda olabilir. Hasarın ilk haftasında hücresel elementler kaybolur ve kolajen sentezlenir.

ANCA ilişkili glomerülo nefritlerin %90'ında biyopside kresent içerir ve yarısında glomerüllerin %50'den fazlası kresent içerir. Hem Anti-GBM hastalığı hem pauci-immün GN kresentik GN yapabilir ve ışık mikroskopisi ile ayırt edilemezler. Ayrımı ise IF bulguları ile yapılabilir: Pauci-immün GN'de zayıf IF boyanma görülmez ya da zayıf boyanma görülür (1).

1.2.1.6. Progresif Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)

Kronik GN'lerin birçoğunda, hastaların bir kısmı (%25-50 arası) yavaş seyirli ilerleyen böbrek yetmezliği sergiler. Hastalığın erken dönemlerinde tıbbi başvuru gerektirecek klinik bulgu göstermeyen hastalar, geç dönemde HT, proteinüri ve böbrek yetmezliği ile prezante olabilir. Uzun süreli GN'lerde böbrekler küçülür ancak konturları düzgün ve simetrik kalır. Bu dönemde böbrek biyopsisi yapılması ise tehlikeli ve tanısal anlamda faydası azdır. Işık mikroskopisinde genellikle son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) spesifik olmayan bulgularını gösterir. İmmüno floresan (İF) boyama ise daha faydalıdır. Ancak böbrek görüntülemesinde küçük böbrek saptanması halinde nadiren biyopsi yapılır. Bu nedenle kronik GN, küçülmüş böbrekler, proteinüri ve böbrek yetmezliği ile prezante olan hastalarda varsayımsal bir tanıdır. Bu

nedenle SDBY nedeni olarak GN sıklığı değerlendirilirken histopatolojik konfirmasyon ile tanı konulmalıdır (2).

1.2.2. Glomerülopatilerin Histopatolojik Sınıflaması

Böbrek biyopsilerinin değerlendirilirken birçok hasar paterni gözlenebilir. Böbrek biyopsilerinin ışık mikroskopisi bulgularını tanımlamak için kullanılan terimler Tablo-3'te özetlenmiştir.

Tablo-3: Işık mikroskopisinde böbrek biyopsi bulgularının tanımlamaları (1)

Bulgu	Tanım
Fokal	<i>Tüm glomerüllerin %50'den azını etkileyen lezyon</i>
Diffüz	<i>Tüm glomerüllerin %50 ve daha fazlasını etkileyen lezyon</i>
Segmental	<i>Bir glomerülün %50'den azını etkileyen lezyon</i>
Global	<i>Bir glomerülün %50 ve daha fazlasını etkileyen lezyon</i>
Mezengial hipersellülarite	<i>3 µm kalın bir kesitte bir mezengial bölgede 3 veya daha fazla mezengial hücrenin olması</i>
Endokapiller hipersellülarite	<i>Mezengial veya epitelyal hücre artışından dolayı GBM'nin iç kısmında sellülaritenin artması ve glomerüler kapiller lümenin daralmasına yol açan monosit infiltrasyonu</i>
Lobüler	<i>Afferent arteriyollerin dikotom dallanma ile oluşturdukları glomerüler yumağın majör anatomik alt birimlerini (lobül) temsil eden glomerüler segmentlerin birleşerek büyümesi (hipersegmentasyon)</i>
Ekstrakapiller hipersellülarite	<i>Bowman boşluğunda bir veya daha fazla pariyetal ya da visseral epitel hücre katmanında glomerüler kapiller çevresinin %25 ve daha fazla artmasına yol açan hücre artışı</i>
Kresent	<i>Kollapsing varyant FSGS'deki epitelyal hiperplaziden farklı olarak ekstrakapiller hipersellülarite; genellikle Bowman boşluğuna fibrin ekstrasvazasyonu eşlik eder</i>
Fibrinoid nekroz	<i>Fibrin depolayan matriksin ve hücrelerin litik destrüksiyonu. Genellikle GBM rüptürü ve infiltre eden lökositlerin apoptozu eşlik eder</i>
Mezengiolizis	<i>Paramezengial GBM'nin mezengial matriksten ayrılması ile ortaya çıkan kapiller anevrizma ya da mezengial matriksin litik çözünmesi</i>
Sklerozis	<i>Matriksin genişlemesi ve normal anatomik mimarinin kaybolması ile glomerüler skar oluşması</i>
Hiyalin	<i>Donuk asidofilik ekstrasellüler materyal</i>

Kısaltmalar: GBM glomerüler bazal membran, FSGS fokal segmental glomerüloskleroz

1.2.2.1. Minimal Değişiklik Hastalığı (MDH)

MDH, erişkin hastalarda genellikle gözden kaçırılan nefrotik sendromun klasik bir nedenidir. Ani başlangıçlı, nefrotik düzeyde proteinüri, normal tGFH ve ışık mikroskopisinde normal anatomik mimari ve patoloji

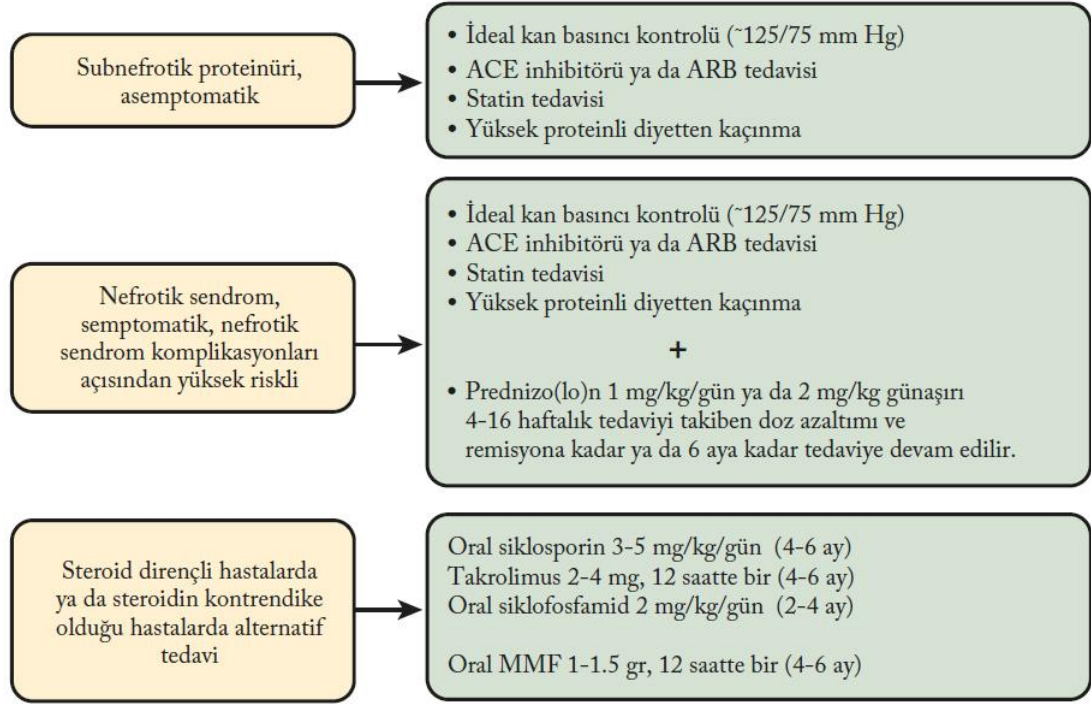
hastalığın ayırıcı özelliğidir. Patogenezde podosit fonksiyon bozukluğunun rol aldığı düşünülmektedir. Güncel veriler iki vuruş hipotezini: birinci vuruşun podositlerin hücre iskeletini etkileyen bir olayı, ikinci vuruş ise bu olayın T-hücre regülasyonunun değişmesi ile bu anormalliği artırmasını desteklemektedir. Yıllar sonra tekrarlayabilir, nüksedebilir. Bu nedenle tedavide morbiditeyi engellemek yönünde verilir. İmmünespresif olmayan tedaviler genellikle kullanılmaz. MDH olan erişkinlerde birinci basamak tedavi kortikosteroidlerdir. Dirençli veya nükseden vakalarda ise alkilleyici ajanlar ya da kalsinörin inhibitörleri tercih edilebilir. Bu tedavileri tolere edemeyen hastalarda ise mikofenolat mofetil (MMF) ya da rituksimab tedavisi söz konusu olabilir (1).

1.2.2.2. Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS)

Başlıca temel patolojik bulgusu glomerüllerin bazılarında olan segmental glomerüler skardır. Klinik olarak değişken derecede proteinüri vardır ve tedavisiz kaldığında SDBY'ye kadar ilerleyebilir. Nefrotik sendrom sergileyen erişkinlerde primer glomerüler hastalıkların en sık nedenidir.

FSGS primer veya sekonder olabilir. Sıklıkla klinik ve patolojik özellikleri örtüşme göstermesi nedeniyle ayırımını yapmak zordur. Bu ayırım tanı sonrasında tedavi yönetimini etkilemesi nedeniyle önemlidir. Primer FSGS, primer podositopatiyi temsil eder, klinik olarak nefrotik sendrom özelliklerini sergiler ve immünespresif tedaviye sıklıkla yanıt verir. Sekonder FSGS ise; nefron miktarının azalması, geçmiş hasarlara bağlı skarlaşma ya da podositlerin direkt toksik hasarı sonucu oluşan glomerüler hiperfiltrasyona karşı gelişen adaptif bir yanıt olarak düşünülmektedir. Sekonder FSGS formları genellikle nefrotik düzeyin altında proteinüri ve immünespresif tedaviye yanıtız böbrek yetmezliğı sergiler. Primer FSGS'den farklı olarak sekonder FSGS formları böbrek transplantı sonrası tekrarlama eğilimi göstermezler. Sekonder FSGS'nin tedavisinde temel odak altta yatan nedenin ortadan kaldırılmasıdır (1). FSGS'de tedavi seçenekleri Şekil-3'te özetlenmiştir (2).

FSGS'de Tedavi Seçenekleri



Şekil-3: FSGS'de tedavi seçenekleri (2). Kısaltmalar: FSGS fokal segmental glomerüloskleroz, ACE angiotensin-converting enzyme, ARB anjiyotensin reseptör blokleri, MMF mikofenolat mofetil

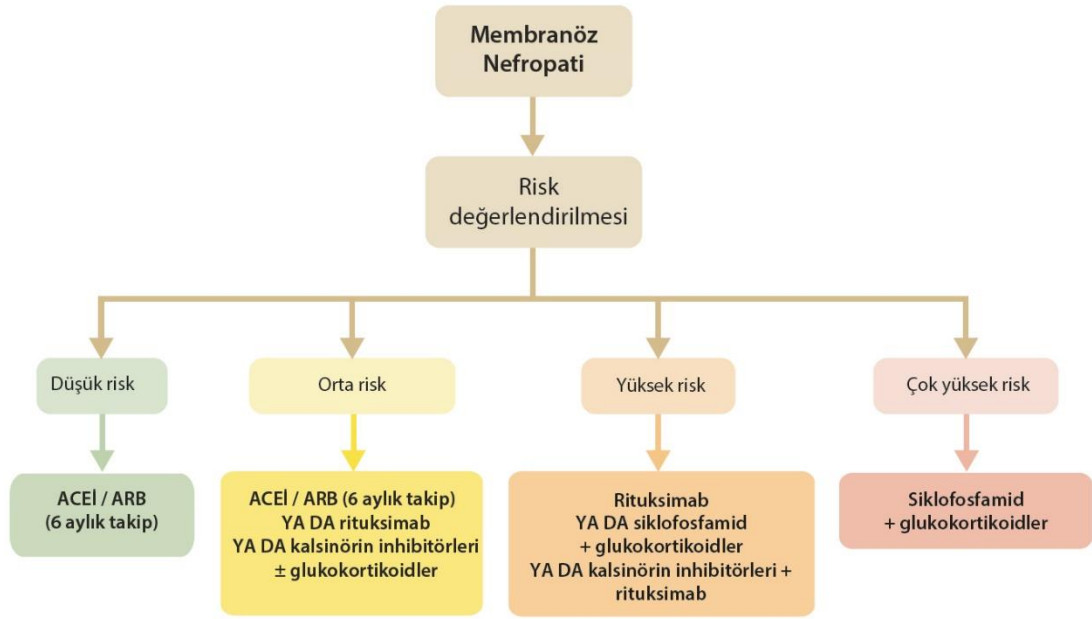
1.2.2.3. Membranöz Nefropati (MN)

Pimer MN, organ spesifik otoimmün bir hastalıktır ve erişkinlerde nefrotik sendromun sık bir nedenidir. Dolaşımdaki henüz tanımlanmamış geçirgenlik faktörlerinin sebep olduğu düşünölen MDH ya da primer FSGS'nin aksine, primer MN'ye glomeröler podositler üzerine konumlanmış antijenlere karşı antikorlar sebep olmaktadır. Antijen-otoantikor immün komplekslerinin podosit tabanında birikmesi ve takiben kompleman sisteminin aktivasyonu, podosit hasarı ve glomeröler filtrasyon bariyerinin hasarı sonucu ortaya çıkan masif proteinüri ve nefrotik sendromun diğeri özelliklerinden sorumludur. Son yıllarda primer MN'de otoantijen görevi gören iki podosit proteini tanımlanmıştır: M-tipi fosfolipaz A₂ reseptörü (PLA₂R) ve trombospondin tip-1 bölgesini içeren 7A (THSD7A). Tüm primer MN vakalarının %80'ine yakınında PLA₂R'ye karşı antikor saptanmıştır (7, 8). Primer MN vakalarının üçte biri spontan remisyona girmesine rağmen, remisyona girmeyen vakalarda

otoimmün prosesin durdurulması ile uzun süreli proteinürinin komplikasyonlarının ve renal fonksiyon kaybının önlenmesi için immünsupresif tedavi gereklidir. Bununla beraber hastaların bir bölümü SDBY'ye ilerler ve bir süre sonra bu hastalara böbrek transplantasyonu yapılır. Bu hastalarda dolaşımdaki otoantikörlerin yeniden ortaya çıkması veya antikörlerin kalıcılığı allogreft böbrekte MN rekürrensine sebep olabilir, bu nedenle bu hastalarda yakın takip gerekir (1).

Sekonder MN tüm membranöz nefropati vakalarının %20 ile %30 arasını oluşturur. En sık nedenleri ise; sistemik lupus eritamatozus (SLE), Hepatit B (HBV), malign neoplazmlar ve ilaçlardır. İyi bir anamnez ve fizik muayeneye ek olarak potansiyel sekonder nedenlere yönelik uygun laboratuvar tetkikleri de çalışılmalıdır: kompleman profili, anti-nükleer antikör (ANA) ve profili, hepatit serolojisi, akciğer grafisi, dışkıda gizli kan tetkiki, kadınlarda mamografi, erkeklerde dijital rektal muayene ile prostat spesifik antijen (PSA) testi çalışılmalıdır. Erişkinlerde, yaştan bağımsız olarak, maligniteler sekonder MN'nin önemli bir nedenidir. Maligniteler arasında ise kolon, böbrek ve akciğer en sık primer bölgeleridir. HBV ilişkili MN de, HBV'nin endemik olduğu ülkelerde yaygın bir sekonder MN nedenidir. Çocuklarda HBV ilişkili MN en sık nefrotik sendrom şeklinde prezante olur ve benign seyirlidir (9).

Erişkinlerde ise progresif renal yetmezlik daha yaygın bir sonuçtur fakat antiviral tedavi ve takrolimus tedavisi ile önlenabilir (10). Membranöz nefropatideki risk sınıflaması ve buna göre tedavi yönetimleri Tablo-4 ve Şekil-4'te açıklanmıştır (11).



Şekil-4: Membranöz nefropatide tedavi seçimi (11). Kısaltmalar: *ACEİ* anjiyotensin dönüştürücü enzim, *ARB* anjiyotensin reseptör blokleri

Tablo-4: Membranöz nefropatide risk sınıflaması (11)

Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	Çok yüksek risk
Normal tGFH, proteinüri (<3,5 gr/gün) ve serum albümin >3 gr/dl	Normal tGFH, proteinüri (≥3,5 gr/gün) ve 6 aylık ACEİ/ARB ile konservatif tedavi sonrası >%50 düşüş olmaması	tGFH<60 ml/dk/1,73 m ² veya 6 aydan uzun süren >8 gr/gün proteinüri	Hayatı tehdit eden nefrotik sendrom
YA DA		YA DA	YA DA
Normal tGFH, proteinüri (<3,5 gr/gün) ya da 6 aylık ACEİ/ARB ile konservatif tedavi sonrası >%50 düşüş	VE Yüksek risk kriterlerini taşımaması	Normal tGFH, proteinüri (≥3,5 gr/gün) ve 6 aylık ACEİ/ARB ile konservatif tedavi sonrası >%50 düşüş olmaması	Böbrek fonksiyonlarının açıklanamayan hızlı bozulması
		VE	
		Aşağıdakilerden en az biri: -Serum albümin <2,5 gr/dl -PLA ₂ Rab >50 RU/ml -İdrar α ₁ -mikroglobülin >40 µg/dk -İdrar IgG >1 µg/dk -İdrar β ₂ -mikroglobülin >250 mg/gün -Seçicilik indeksi >0,20	

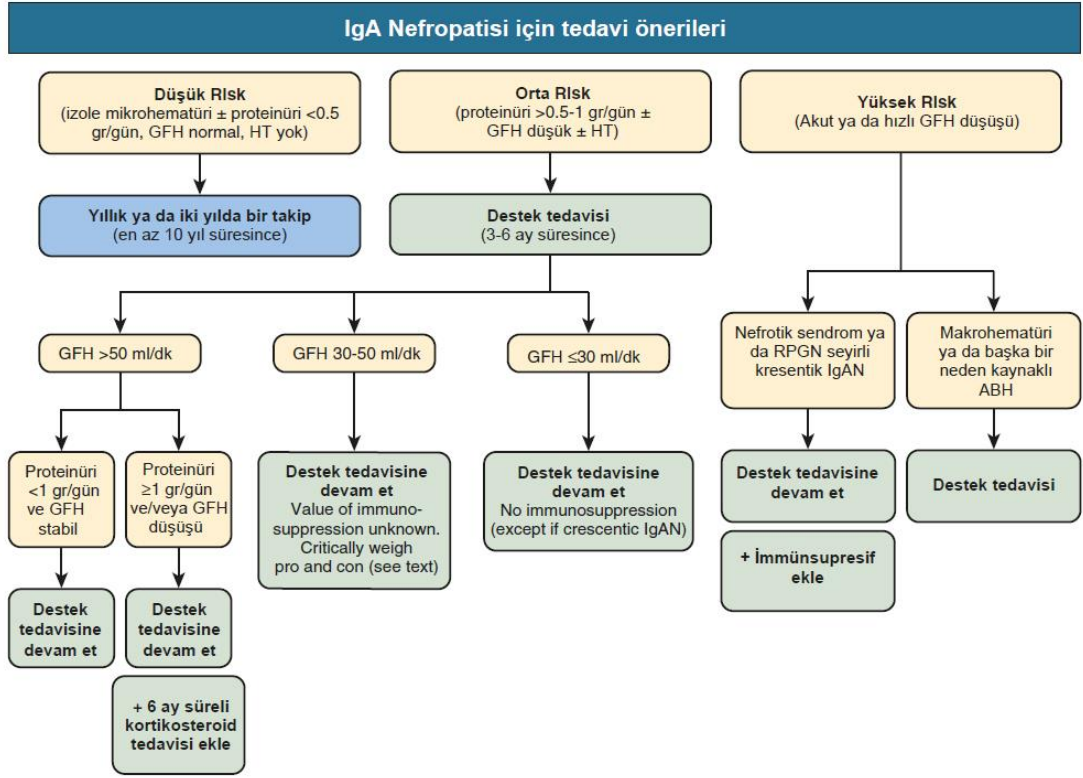
Kısaltmalar: *tGFH* tahmini glomerüler filtrasyon hızı, *ACEİ* anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, *ARB* anjiyotensin reseptör blokleri, *PLA₂Rab* fosfolipaz A₂ reseptör antikoru

1.2.2.4. IgA Nefropatisi (IgAN)

IgA Nefropatisi (IgAN) diffüz mezengial IgA birikimi ile karakterize bir mezengial proliferatif glomerülonefrittir. Primer bozukluk, kemik iliğine karşı gelişmiş antijen cevabına imkan sağlayan IgA yanıtı olabileceği ifade ediliyor ancak henüz kanıtlanmamıştır. Bir diğer hipotez ise bazı mukozal IgA üreten plazma hücrelerinin IgAN 'de kemik iliğine geçmesidir. Hastaların üçte birinde serum IgA düzeyleri artar ancak bu tek başına tanı için yeterli bir bulgu değildir. Dolaşımdaki myelom ilişkili monoklonal IgA artışı veya AIDS nedenli poliklonal IgA artışı nadiren mezengial IgA birikimine neden olabilir (2).

IgAN patognomonik klinik bir patern göstermez, sıklığı yaşla birlikte değişkendir. Erkeklerde kadınlara oranla 3 kat daha sık görülür. Hastaların %40-50 'sinde klinik prezantasyon; çoğunlukla yirmili yaşlarda ortaya çıkan aralıklı makroskopik hematüri tablosudur ve genellikle bir üst solunum yolu enfeksiyonunu takip eden 2-3 hafta içerisinde gelişir (Post-enfeksiyöz glomerülopatide ise bu süre birkaç gündür). Bu hastalarda idrar genellikle kırmızıdan çok kahverengidir ve pıhtı içermez. Renal kapsül şişmesine bağlı böğür ağrısı görülebilir. Makroskopik hematüri birkaç gün içerisinde kendiliğinden düzeler ancak mikroskopik hematüri devam eder. Mikroskopik hematüri olmadan proteinüri nadirdir fakat nefrotik düzeyde proteinüri görülebilir. IgAN hastalarının sadece %5'inde nefrotik sendrom tablosu görülür (2).

IgAN, tipik olarak sadece böbrekleri etkileyen bir primer hastalıktır. Sağlıklı bireylerin de yaklaşık %10'unda mezengial IgA birikimi saptanmıştır (12). Çölyak hastalığı, karaciğer sirozu ve HIV enfeksiyonları gibi bazı sistemik hastalıklarda da glomerüllerde IgA birikimi gelişebilir. IgAN'de hastalığın seyrine göre tedavi önerileri Şekil-5'te özetlenmiştir (2). Transplant kayıt verileri eğer hastanın primer hastalığı IgAN ise ilk 10 yıl transplant sonlanımının etkilenmediğini ancak sonrasında takip eden dönemde nüks hastalığın hızlı bir şekilde graft kaybına ilerleyebileceğini göstermektedir (13).



Şekil-5: IgA Nefropatisi için tedavi önerileri (2). Kısaltmalar: *GFH* glomerüler filtrasyon hızı, *HT* hipertansiyon, *RPGN* hızlı ilerleyen glomerülonefrit, *IgAN* IgA nefropatisi, *ABH* akut böbrek hasarı

1.2.2.5. Membranoproliferatif Glomerülonefrit (MPGN)

Membranoproliferatif Glomerülonefrit (MPGN), immün komplekslerin ya da kompleman elemanlarının subendotelyal ve mezengial birikimleri sonucunda gelişen glomerüler hasarı gösteren bir patolojik paterndir (2). Geleneksel sınıflamaya göre MPGN 'nin 3 tipi vardır: Mezengial ve subendotelyal birikimlerin varlığı tip 1 MPGN; mezengial ve elektron yoğun intramembranöz birikimlerin varlığı tip 2 MPGN ya da Dens Depozit Hastalığı (DDD); elektron mikroskopisinde subendotelyal, intramembranöz ve subepitelyal elektron yoğun birikimlerin varlığıyla birlikte İF incelemede immünglobülin ve C3 birikimi varlığı ise tip 3 MPGN olarak tanımlanmaktadır (1).

Geleneksel sınıflamanın etyopatogenez ile ilişkisinin olmaması ve bunun sonucunda tedavi seçiminde yol göstermemesi nedeniyle 2011'de

Mayo Sınıflaması geliştirildi (14). Bu sınıflama iki ana patojenik yolağı temel alır: Kronik enfeksiyonlar (Kronik viral hepatitler, kronik bakteriyel enfeksiyonlar vb.), otoimmün hastalıklar (SLE, Romatoid Artrit, Sjögren sendromu vb.) ya da paraproteinemiler sonucunda gelişen dolaşımdaki antijen-antikor immün kompleks ya da monoklonal immünglobülin birikimi ile seyreden tipik immün kompleks ilişkili MPGN paternidir. Kompleman ilişkili MPGN (C3 Glomerülopatisi) ise daha nadir görülür ve kompleman sistemi bozukları sonucu gelişir. Üçüncü patojenik yolak ise kapiller duvar yeniden yapılanması ve kronik endotel hasarı ya da kronik trombotik mikroanjyopati durumlarında görülen immün kompleks ya da kompleman birikimi olmadan GBM kalınlaşmasıdır (2).

1.2.2.6. Enfeksiyon İlişkili Glomerülonefrit

Enfeksiyon ilişkili glomerülonefritler; bakteriyel, viral (HBV, HCV vb.), fungal, protozoal veya helmantik enfeksiyonlarla ilişkili olarak gelişebilir (11). Bakteriyel enfeksiyon ilişkili glomerülonefrit genellikle birkaç haftalık latent period sonrasında ortaya çıkar. Post-streptokokal GN, akut post-enfeksiyöz GN vakalarının %28-47'sini oluşturur. Vakaların %12-24'ünde etken *Staphylococcus aureus* ya da *staphylococcus epidermidis* iken, %22'sinde gram negatif bakteriler sorumludur (15). Post-enfeksiyöz GN dışında; ventriküloatrial, ventrikülojugular ya da daha nadiren ventriküloperitoneal kronik enfeksiyonun bir komplikasyonu olarak immün kompleks aracılı GN olan Şant Nefriti ve Enfektif Endokardit (EE) ilişkili GN de enfeksiyon ilişkili glomerülonefritlerdendir (11).

1.2.3. Proliferasyon Durumuna Göre Glomerüler Hastalıklar

Glomerüllerde intrinsik glomerüler hücre proliferasyonu ya da lökosit infiltrasyonu sonucu hücre yoğunluğunun artması ile gelişen glomerüler hastalıklara proliferatif glomerülonefrit denir. Temel olarak immünglobülinlerin, immün komplekslerin ya da kompleman elemanlarının glomerüler birikimi sonucu oluşur. Hastalar tipik olarak nefritik sendrom (hematüri, proteinüri, HT) tablosu ile prezante olur. Proliferatif glomerülonefritler Şekil-6'da özetlenmiştir (16).

Proliferatif glomerülopatiler

1. Mezengial hücrelerin proliferasyonu
 - IgA nefropatisi ± IgA vaskülit (HSP)
 - IgM nefropatisi
 - Sistemik Lupus Eritematozus
 - İdyopatik
2. Endokapiller proliferasyon
 - Postenfeksiyöz glomerülopatiler
 - Enfektif endokardit
 - Diğer enfeksiyonlar (lepra dahil)
3. Ekstrakapiller proliferasyon (kresent oluşumu)
 - Küçük damar vaskülitleri (granümatöz polianjit / mikroskopik polianjit)
 - Antiglomerüler bazal membran hastalığı
 - IgA vaskülit (HSP)
 - Sistemik Lupus Eritematozus
 - HIV nefropatisi (podosit proliferasyonu)
 - İdyopatik (nadir)
4. Diffüz proliferatif glomerülopatiler (diğerlerini de içerebilir)
 - Sistemik Lupus Eritematozus
 - İdyopatik

Şekil-6: Proliferatif Glomerülopatiler (16). Kısaltmalar: HSP Henoch-Schöenlein Purpurası

1.2.4. Diğer Sınıflandırmalar

Glomerüler hastalıklar sadece böbrekleri etkileyen primer glomerülopatiler ve sistemik bir hastalığa sekonder gelişebilir. Ayırıcı tanıda aile öyküsü, hastanın ırkı, eşlik eden sistemik hastalık varlığı ve semptomların gelişme süreci yol göstericidir. Örneğin ailede böbrek hastalığı ve hematüri birlikteliği Alport Sendromu'nu ayırıcı tanıda düşündürür veya nefrotik sendromlu bir Afrikan-Amerikan hastada FSGS düşünülebilir. Uzun süreli diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyon varlığında Diyabetik Nefropati (DN) ayırıcı tanıda düşünülür.

Bir diğer sınıflandırma ise hastalığın seyrine göre yapılır: Akut ve kronik glomerüler hastalıklar. Örneğin ani başlangıçlı bir nefrotik sendromda MDH düşünülürken; MN nedenli bir nefrotik sendrom gelişmesi birkaç aydan fazla sürebilir. Bazı hastalıklarda hastalığın gelişim süreci belirgin sınırlı olmasına rağmen pek çok glomerüler hastalık asemptomatik idrar değişiklikleri ya da KBH olarak seyretmektedir. Bu nedenle bu sınıflandırmada aktif

hastalığın kronik hastalıktan ayrımını yapabilmek için histopatolojik değerlendirme gerekmektedir (1).

Bir diğer sınıflandırma ise serum kompleman faktör düzeylerine (C3 ve C4) göre yapılır. C4 düzeyinin düşük olması, "C4 tüketimi" olarak ifade edilir ve klasik kompleman yolağı aktivasyonunu düşündürür. Düşük C3 düzeyi ise "C3 tüketimi" olarak ifade edilir ve herhangi bir kompleman yolağının (klasik, alternatif ya da lektin yolağı) aktivasyonu ile ilişkili olabilir. Bu nedenle glomerüler hastalıklar: Normal C3 ve C4 düzeyi olanlar, düşük C3 normal C4 düzeyi olanlar ve düşük C3 ve C4 düzeyi olanlar şeklinde sınıflanabilir (1).

2. İnflamasyon

2.1. Böbrek Hastalıklarında İnflamasyon

Renal hastalıklar ile yakından bağlantılı bir süreç olan inflamasyon, renal parankim hücreleri ve yerleşik immün sistem hücreleri arasındaki etkileşim ağının sonucu olarak karmaşık bir süreç olarak tanımlanabilir, örneğin dolaşımdaki monosit, lenfosit ve nötrofillerin etkileşimi ile oluşan makrofajlar ve dentritik hücreler gibi (17).

KBH patogenezinde ve progresyonunda inflamasyonun rolü, 1990'ların sonunda tanımlanmış olup; inflamasyonun monosit aracılı IL-1 salınımı teorisi sunulmuştur. Daha sonra IL-1 ile birçok inflamatuvar hastalığın ilişkisi, gen polimorfizmi ve diğer pro-inflamatuvar sitokinler üzerine çalışmalar yapılmıştır. O zamandan bu yana inflamasyon nedenlerine yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Üremik ortam, dolaşımdaki pro-inflamatuvar sitokinler, oksidatif stres, diyaliz ilişkili enfeksiyonlar gibi birçok sebep inflamasyonun nedeni olabileceği belirtilmiştir (18).

2.2. İnflamasyon Belirteçleri

İnflamasyona cevap olarak meydana gelen değişikliklere akut faz cevabı denir. Akut faz cevabında; pozitif akut faz proteinleri (CRP, fibrinojen, ferritin vb.) artarken, albümin, transferin gibi negatif akut faz proteinleri azalmaktadır. Bunların dışında interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) gibi

sitokinler, myeloperoksidaz (MPO) ve matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) gibi inflamatuvar enzimler ve dolaşımdaki lökosit, nötrofil ve platelet sayısında artış, eritrosit sedimentasyon hızında artış gelişebilir.

2.2.1. C-Reaktif Protein ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı

CRP, majör bir akut faz proteindir, enfeksiyöz ya da inflamatuvar tablolarda yükselir. Ciddi inflamatuvar durumlarda 1000 kattan fazla artış gösterebilir (19). Sağlıklı bireylerde 10 mg/L'nin altında seyrederken; hastalık durumlarında ilk 6-8 saatte artmaya başlar ve 48.saatte zirve düzeylerine ulaşır. Fonksiyonel özelliklerinden bazıları; kompleman sistemin klasik yolağını aktive edebilmesi ve fagositik hücrelerin fonksiyonunu düzenleyebilmesidir. Vücuttaki esas rolü tam olarak ortaya konulmamış olsa da, enfeksiyöz ajanların ve hasarlı hücrelerin opsonizasyonunda görev aldığı düşünülmektedir. Doku yıkımı ya da inflamasyonun çözünmesi ile düzeyleri de hızla düşer.

Eritrosit sedimentasyon hızının aksine inflamatuvar uyarılara yanıtta CRP, daha hızlı yükselir ve erken zirve yapar. Ayrıca klinik düzelme durumunda da CRP, ESR'den daha hızlı normal düzeylere iner. Hatta ESR klinik olarak düzeltikten haftalar sonra bile yüksek seyredebilir. Bunun dışında; CRP, anemi, polisitemi, protein düzeyleri, eritrosit morfolojisi, hasta yaşı veya cinsiyetten etkilenmez, ESR'nin aksine (20).

2.2.2. Nötrofil-Lenfosit Oranı, Platelet-Lenfosit Oranı ve Pan İmmün İnflamasyon Değeri

Son yıllarda NLR ve PLR sistemik inflamasyonun potansiyel yeni belirteçleri olarak dikkat çekmekte olup, bu konuda pek çok çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalar başta onkoloji ve romatoloji alanlarında olmak üzere birçok alanda yapılmaktadır. Son zamanlarda glomerüler hastalıklarda da, RPGN (21), ANCA ilişkili vaskülitler (22) ve IgA Nefropatisi (23) ile yapılmış ve anlamlı bulunan çalışmalar mevcuttur. Tek başına değerlendirildiğinde inflamasyonda nötrofil ve plateletin artması, lenfositlerin ise azaldığı görülmekte olup, buradan yola çıkılarak daha bu değişkenlerin kombinasyonu ile yani nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı olarak NLR ve platelet

sayısının lenfosit sayısına oranı olarak PLR elde edilmiştir. Daha sonra bu oranların inflamasyonda artan monosit ile kombinasyonu ile daha kuvvetli olduğu düşünülen, bazı çalışmalarda örneğin ANCA ilişkili vaskülitlerde sağkalım analizlerinde anlamlı sonuçları saptanan (22), platelet sayısının, nötrofil ve monosit sayısı ile çarpımının lenfosit sayısına oranı ile pan-immün inflamasyon değeri (PIIV) elde edilmiştir.

3. Glomerüler Hastalıklar ile İnflamasyonun İlişkisi

Glomerüler inflamasyon varlığı, esas olarak immün birikimlerin bölgesi ile ilişkilidir. İmmün birikimlerin dolaşıma doğrudan erişimi olan subendotelyal ve bazal membran bölgelerinde birikmesi sonucu genellikle lökosit akümüasyonu olur. Mezengial birikimler ise orta düzey bir yanıt oluştururken subepitelyal birikimler ise inflamatuvar hücre birikimi ile ilişkili değildir (2).

Subendotelyal birikimlerle ilişkili glomerülopatiler, örneğin sınıf-4 lupus nefriti ya da MPGN'de lökosit infiltrasyonu yaygındır. Akut hasarda ön planda nötrofil, platelet ve monosit infiltrasyonu görülürken; kronik hasar durumlarında monosit, makrofaj ve T-hücreleri baskın hücre grubudur. Bu hücrelerin toplanmalarında bölgedeki hücrelerden salınan kemokinler ve lökosit adezyon molekülleri rol oynar, ayrıca kompleman aktivasyon fragmanlarının (C5a) salınımı da önemlidir (2).

Ayrıca ANCA ilişkili vaskülitlerde nötrofiller başta olmak üzere lökositlerin aktivasyonu ile ortaya çıkan litik enzimlerin ve reaktif oksijen metabolitlerinin salınımı ile glomerüler hasar gelişebilir, Bowman kapsülünün rüptürü ile kresent oluşumu ile seyredebilir (1).

Çalışmamızda glomerüler hastalıklar ile inflamasyonun arasındaki ilişkiden yola çıkarak; ucuz ve kolay ulaşılabilir bir yöntem olan hemogram sonuçlarının oranlarının –bu oranlar içerisinde de özellikle son zamanlarda daha birçok alanda diğerlerine göre daha anlamlı sonuçlar gösteren pan-immün inflamasyon değerinin (PIIV)– glomerülopati tiplerine göre farklılık gösterip göstermediğini, glomerülopatilerde sağkalım süreleri üzerine etkisinin olup olmadığını, tedavi rejimleri ile veya glomerülopati tipine göre değişim

gösterip göstermediğini araştırmayı amaçladık. Literatürde PIIV ile glomerülopatiler arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma olması nedeniyle; bu çalışmadan elde edilecek sonuçlarla ülkemiz ve dünya literatürüne katkıda bulunmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 01/12/2010 ile 01/01/2021 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde böbrek biyopsisi yapılmış olan; böbrek biyopsisi sonucu "Glomerülonefrit", "Glomerülopati", "Nefropati" veya "Amiloidoz" tanılarından birini içeren 18 yaş ve üzerinde olan 661 hasta dahil edilmiştir. Patolojik tanısı "Glomerülonefrit", "Glomerülopati", "Nefropati" veya "Amiloidoz" tanılarından herhangi biri ile uyumlu olmayan ve tanı yaşı 18'den küçük olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19/01/2022 tarih ve 2022-2/30 sayılı kararı alındıktan sonra başlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 661 hastanın verileri, retrospektif olarak Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) aracılığıyla araştırılarak kaydedilmiştir. Araştırma sırasında 49 hastanın klinik veya laboratuvar verilerine ulaşılamamıştır. Geriye kalan 612 hastanın ise verileri kaydedilmiştir ancak değerlendirme sırasında patolojik tanıları glomerülopati ile uyumlu olmayan, tübülointerstisyel hastalık şeklinde sonuçlanan veya renal biyopsi endikasyonu renal transplantasyon sonrası gelişen ABH olan 59 hasta, analiz aşamasında çalışmadan hariç tutulmuştur ve 553 hastanın verileri analiz edilmiştir.

Analiz aşamasında dahil edilen 553 hastanın demografik, klinik, laboratuvar, patoloji verileri ile bu hastalardan tedavi başlanan 407 hastanın tedavi sonrasında 1.yıldaki laboratuvar verileri kaydedilmiştir. Veriler SPSS versiyon 28.0 (IBM, Armonk, NY, ABD) kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler sıklık ve yüzde ile; sürekli değişkenler ise ortalama, ortanca, standart sapma, minimum ve maksimum değerleriyle sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton Exact testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normalitesi Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen bağımsız grupların analizinde Mann-Whitney U (MWU) ve Kruskal-Wallis H testleri kullanıldı. Tanı anı ve tedavi sonrası 1.yıl

ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasında ise verilerin normal dağılım göstermemesi nedeniyle Wilcoxon İşaretili Sıralar Testi kullanılmıştır.

Hastaların sağkalım süreleri: Exitus olan vakalarda, tanı tarihi ile ölüm tarihi arasındaki süre; ölüm gerçekleşmemiş hastalarda, tanı tarihi ile verinin kaydedildiği tarih –01/11/2021– arasındaki süre “ay” olarak kaydedilmiştir. Sağkalım analizleri öncesinde, nicel veriler için kesim noktası belirlemek amacıyla veriler, MedCalc v20.1 programı aracılığı ile Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi ile değerlendirilmiştir. Analizler sonucunda; eğri altında kalan alan (AUC) 0,60 ve üzerinde olması ve $p < 0,05$ koşullarını sağlayan nicel değişkenler kategorize edilmiştir. Kategorize edilen bu değişkenlerin ve diğer nitel değişkenlerin sağkalım üzerine etkilerini belirlemek amacıyla Kaplan-Meier analizi ve log-rank test istatistiği kullanılarak analiz edilmiştir. Tek değişkenli olarak yapılan seri analizler sonucunda $p < 0,15$ koşulunu sağlayan değişkenler Cox regresyon analizi ile değerlendirilmiştir ve $p < 0,05$ koşulunu sağlayan sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir.

Hemogram sonuçları: lökosit sayısı (WBC), nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, eozinofil sayısı, monosit sayısı ve platelet sayısı “ $\times 1000/mm^3$ ” birimi ile hemoglobin ise “ gr/dl ” birimi ile kaydedilmiştir. Nötrofil-lenfosit oranı (NLR), nötrofil sayısı lenfosit sayısına bölünerek; Platelet-lenfosit oranı (PLR) platelet sayısı lenfosit sayısına bölünerek; Nötrofil-eozinofil oranı (NER) nötrofil sayısı eozinofil sayısına bölünerek; Monosit-lenfosit oranı (MLR) monosit sayısı lenfosit sayısına bölünerek hesaplanmıştır. Pan-immün inflamasyon değeri (PIIV) ise; platelet sayısı ($\times 1000/mm^3$), nötrofil sayısı ($\times 1000/mm^3$) ve monosit sayısının ($\times 1000/mm^3$) çarpımının lenfosit sayısına ($\times 1000/mm^3$) bölünmesi ile elde edilmiştir ve kaydedilmiştir. NLR ve MLR hesaplanırken ondalıklı kesimde virgülden sonra 2 basamak olacak şekilde; NER hesaplanırken ondalıklı kesimde virgülden sonra 1 basamak olacak şekilde; PLR ve PIIV hesaplanırken ise ondalıklı kesim olmayacak şekilde matematiksel yuvarlamalar yapılmıştır.

Biyokimya laboratuvar sonuçları: üre, kreatinin, albümin, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid, IgG, IgA ve IgM sonuçları “ mg/dl ” birimi

ile; tahmini glomerüler filtrasyon hızı (tGFH) ise “*ml/dk/1,73 m²*” birimi ile; eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) “*mm/saat*” birimi ile; C-reaktif protein (CRP) “*mg/L*” birimi ile kaydedilmiştir.

Hastaların idrar tetkik sonuçları; 24 saatlik idrar proteini “*mg/gün*” birimi ile, tam idrar tetkikinde (TİT) eritrosit ve lökosit sayısı “*/mm³*” birimi ile kaydedilmiştir. TİT’te protein pozitifliği ise; “*eser*”, “*+*”, “*++*”, “*+++*” ve “*++++*” şeklinde kategorik olarak kaydedilmiştir.

Hastaların serum antikor ve antijen sonuçları ile renal biyopside IF incelemede değerlendirilen değişkenler “*negatif/pozitif*” şeklinde kategorize edilmiştir.

Hastaların aldıkları tedavi rejimleri: İlaçsız izlem, sadece RAS blokeri, sadece immüsupresif tedavi (İST) dışı etyolojiye yönelik tedavi, sadece İST; RAS blokeri ile İST dışı etyolojiye yönelik tedavi, İST dışı etyolojiye yönelik tedavi ile immüsupresif tedavi, RAS blokeri ile hem İST hem de İST dışı etyolojiye yönelik tedavi, renal transplantasyon yapılan hastalar ve takipsiz kalan hastalar şeklinde kategorize edilmiştir.

BULGULAR

1. Tanımlayıcı Bulgular

1.1. Tanı Anındaki Bulgular

1.1.1. Klinik ve Demografik Veriler

Çalışmaya 234 (%4,3) kadın, 319 (%57,7) erkek olmak üzere toplam 553 hasta dahil edildi. Ortanca tanı yaşı 45 (18-79) olarak bulundu. Komorbidite açısından değerlendirildiğinde; 59 (%10,7) hastada DM saptanırken, 184 (%33,4) hastada HT saptandı, 60 (%10,8) hastaya ise eş zamanlı HT tanısı koyuldu (Tablo-5). Diyabeti olan hastalarda ortanca hastalık süresi 6 (1-22) yıl olarak saptandı. Hipertansiyon tanılı hastalarda ise hastalık süresi ortanca 5 (1-35) yıl olarak saptandı.

Tablo-5: Hastaların demografik verileri ve renal biyopsi özellikleri

	Özellik	Sayı (n)	Yüzdesi (%)	Geçerli Yüzdesi (%)
Cinsiyet	<i>Kadın</i>	234	42,3	42,3
	<i>Erkek</i>	319	57,7	57,7
Diyabetes Mellitus	<i>Yok</i>	491	88,8	89,3
	<i>Var</i>	59	10,7	10,7
Hipertansiyon	<i>Yok</i>	307	55,5	55,7
	<i>Yeni Tanı</i>	60	10,8	10,9
	<i>Var</i>	184	33,3	33,4
Renal biyopsi nedeni	<i>Non-nefrotik proteinüri</i>	100	18,1	18,4
	<i>Nefrotik proteinüri</i>	287	51,9	52,8
	<i>ABH</i>	39	7,1	7,2
	<i>ABH + Proteinüri</i>	24	4,3	4,4
	<i>Makrohematüri</i>	3	0,5	0,6
	<i>Hematüri + Proteinüri</i>	36	6,5	6,6
	<i>KBH etyolojisi belirlemek</i>	43	7,8	7,9
Glomerülopati tipi	<i>Ailevi böbrek hastalığı</i>	1	0,2	0,2
	<i>Primer Glomerülopati</i>	213	38,5	45,5
	<i>Sekonder Glomerülopati</i>	255	46,1	54,5
Proliferasyon durumu	<i>Proliferatif Glomerülopatiler</i>	191	34,5	34,6
	<i>Non-proliferatif Glomerülopatiler</i>	361	65,3	65,4

Kısaltmalar: ABH akut böbrek hasarı

Hastalar renal biyopsi endikasyonları açısından değerlendirildiğinde nedenler sıklık sırasına göre; 287 (%51,9) hastada nefrotik düzeyde proteinüri ($\geq 3,5$ gr/gün, 100 (%18,1) hastada nefrotik düzeyde olmayan proteinüri, 43 (%7,8) hastada KBH etyolojisini belirlemek, 39 (%7,1) hastada ABH, 36 (%6,5) hastada hematüri ile proteinüri birlikteliği, 24 (%4,3) hastada ABH ile proteinüri birlikteliği, 3 (%0,5) hastada makrohematüri ve 1 (%0,2) hastada ailevi böbrek hastalığı öyküsü olması olarak saptandı (Tablo-5).

1.1.2. Renal Biyopsi Sonuçları

Renal biyopsi sonuçları değerlendirildiğinde ise; 213 (%38,5) hastada primer glomerülopati, 255 (%46,1) hastada sekonder glomerülopati saptandı. Proliferasyon durumlarına göre değerlendirildiğinde 191 (%34,5) hasta proliferatif glomerülopati, 274 (%65,3) hasta ise non-proliferatif glomerülopati olarak değerlendirildi (Tablo-5).

Tablo-6: Hastaların patolojik tanılarının dağılımı

Patolojik Tanı	Sayı (n)	Yüzdesi (%)	Geçerli Yüzdesi (%)
<i>Membranöz Nefropati</i>	143	25,9	25,9
<i>Fokal Segmental Glomerüloskleroz</i>	99	17,9	17,9
<i>IgA Nefropatisi</i>	84	15,2	15,2
<i>Amiloidoz</i>	82	14,8	14,8
<i>Hızlı İlerleyen Glomerülonefrit</i>	47	8,5	8,5
<i>Lupus Nefriti</i>	45	8,1	8,1
<i>Diyabetik Nefropati</i>	15	2,7	2,7
<i>Diffüz Proliferatif Glomerülonefrit</i>	12	2,2	2,2
<i>Hipertansif Nefropati</i>	8	1,4	1,4
<i>C3 Glomerülopatisi</i>	5	0,9	0,9
<i>Kast Nefropatisi</i>	4	0,7	0,7
<i>Postenfeksiyöz Glomerülonefrit</i>	3	0,5	0,5
<i>Membranoproliferatif Glomerülonefrit</i>	2	0,4	0,4
<i>Anti-GBM Hastalığı</i>	2	0,4	0,4
<i>Mezengial Proliferatif Glomerülonefrit</i>	1	0,2	0,2
<i>Kalsinörin İnhibitörü Toksikitesi</i>	1	0,2	0,2

553 hastanın patolojik tanıları değerlendirildiğinde; 143 (%25,9) hasta MN, 99 (%17,9) hasta FSGS, 84 (%15,2) hasta IgAN, 82 (%14,8) hasta Amiloidoz, 47 (%8,5) hasta RPGN, 45 (%8,1) hasta Lupus Nefriti, 15 (%2,7) hasta ise DN olarak saptandı. 38 (%6,9) hasta ise diğer patolojik tanılar olarak saptandı (Tablo-6).

Tablo-7: Primer glomerülopatilerin dağılımı

Patolojik Tanı	Sayı (n)	Yüzdesi (%)	Geçerli Yüzdesi (%)
<i>Membranöz Nefropati</i>	89	41,8	41,8
<i>IgA Nefropatisi</i>	73	34,3	34,3
<i>Fokal Segmental Glomerüloskleroz</i>	41	19,2	19,2
<i>Postenfeksiyöz Glomerülo nefrit</i>	3	1,4	1,4
<i>C3 Glomerülopatisi</i>	3	1,4	1,4
<i>Anti-GBM Hastalığı</i>	2	0,9	0,9
<i>Membranoproliferatif Glomerülo nefrit</i>	1	0,5	0,5
<i>Mezengial Proliferatif Glomerülo nefrit</i>	1	0,5	0,5

Primer glomerülopati olarak değerlendirilen hastaların dağılımı incelendiğinde; 89 (%41,8) hasta Membranöz nefropati, 73 (%34,3) hasta IgA nefropatisi, 41 (%19,2) hasta FSGS olarak saptandı. 10 (%4,7) hasta ise diğer patolojik tanılar olarak raporlandı (Tablo-7).

Tablo-8: Sekonder glomerülopatilerin etyolojik dağılımı

Patolojik Tanı	Sayı (n)	Yüzdesi (%)	Geçerli Yüzdesi (%)
<i>Sistemik Lupus Eritematozus</i>	52	20,4	23,7
<i>ANCA İlişkili Vaskülitler</i>	39	15,3	17,8
<i>Ailevi Akdeniz Ateşi İlişkili Amiloidoz</i>	23	9	10,5
<i>Diğer Romatolojik Hastalıklar</i>	20	7,8	9,1
<i>Diyabetes Mellitus</i>	18	7,1	8,2
<i>Multipl Myelom</i>	16	6,3	7,3
<i>Hipertansiyon</i>	12	4,7	5,5
<i>Renal Amiloidoz</i>	8	3,1	3,7
<i>Viral Hepatit-B</i>	8	3,1	3,7
<i>Obezite</i>	4	1,6	1,8
<i>Diğer enfeksiyonlar</i>	3	1,2	1,4
<i>Onkolojik Maligniteler</i>	3	1,2	1,4
<i>Diğer Paraproteinemiler</i>	2	0,8	0,9
<i>Nefrotoksik ajan kullanımı</i>	2	0,8	0,9
<i>Hematolojik Maligniteler</i>	2	0,8	0,9
<i>Fabry Sendromu</i>	2	0,8	0,9
<i>İnflamatuar Bağırsak Hastalığı</i>	2	0,8	0,9
<i>Diğer Genetik Nedenler</i>	1	0,4	0,5
<i>Retroperitoneal Fibrozis</i>	1	0,4	0,5
<i>Bronşiektazi</i>	1	0,4	0,5

Kısaltmalar: ANCA anti-nötrofilik sitoplazmik antikor

Sekonder glomerülopatilerin etyolojik açıdan araştırıldığında; 52 (%20,4) hastada SLE, 39 (%15,3) hastada ANCA ilişkili vaskülitler, 23 hastada

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) ilişkili amiloidoz, 20 (%7,8) hastada diğer romatolojik hastalıklar, 18 (%7,1) hastada DN, 16 (%6,3) hastada Multiple Myelom (MM), 12 (%4,7) hastada HT, 8 (%3,1) hastada Renal Amiloidoz, 8 (3,1) hastada Viral Hepatit-B, 4 (%1,6) hastada obezite, 3 (%1,2) hastada enfeksiyonlar, 3 (%1,2) hastada onkolojik maligniteler, 2 (%0,8) hastada ise hematolojik maligniteler glomerülopati etyolojisi olarak değerlendirildi (Tablo-8).

1.1.3. Laboratuvar Bulguları

Hastaların tanı anındaki laboratuvar tetkik sonuçları Tablo-9'de ortalama, ortanca, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri ile sunulmuştur. Hemogram oranları hesaplanırken, 22 hastanın eozinofil değeri 0 olması nedeniyle nötrofil-eozinofil oranı (NER) hesaplanamamıştır.

Tablo-9: Tanı anı laboratuvar bulguları

	Sayı (n)	Ortalama	Ortanca	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Hemogram Oranları						
Tanı anı NLR	532	3,73	2,54	4,16	0,68	47,07
Tanı anı PLR	532	157	122	119,86	35	1393
Tanı anı NER	510	97,8	33,3	233,36	2,9	1810,0
Tanı anı MLR	532	0,32	0,26	0,23	0,02	1,67
Tanı anı PIIV	532	682	331	1384,61	22	15618
Biyokimya Sonuçları						
Tanı anı Üre (mg/dl)	525	55	42	42,88	7	337
Tanı anı Kreatinin (mg/dl)	525	1,79	1,06	1,74	0,37	11,00
Tanı anı tGFH (CKD-EPI)	525	71,68	74,00	40,92	4	161
Tanı anı tGFH (MDRD)	525	74,45	72,00	46,94	4	285
Tanı anı Albümin	525	2,95	2,90	0,85	0,7	5,0
Tanı anı LDL (mg/dl)	248	168,79	151,00	82,18	43	558
Tanı anı Trigliserid (mg/dl)	405	208,46	172,00	145,96	10	1351
Tanı anı ESR (mm/saat)	389	38,92	34,00	25,56	1	120
Tanı anı CRP (mg/L)	462	16,404	3,300	36,93	0,0	331,3
Tanı anı 24 saatlik idrar proteini (mg/gün)	533	6130	4600	5626,70	131	48933

Kısaltmalar: NLR nötrofil-lenfosit oranı, PLR platelet-lenfosit oranı, NER nötrofil-eozinofil oranı, MLR monosit-lenfosit oranı, PIIV pan-immün inflamasyon değeri, tGFH tahmini glomerüler filtrasyon hızı, CKD-EPI Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, MDRD Modification of Diet in Renal Disease, LDL düşük dansiteli lipoprotein, ESR eritrosit sedimentasyon hızı, CRP C-reaktif protein

1.1.4. Hastaların Antijen ve Antikor Özellikleri

Hastaların tanı anındaki antijen ve antikor özellikleri Tablo-10'da sayı ve yüzde değerleri ile sunulmuştur. 112 (%20,3) hastada ANA pozitif, 19 (%3,4) hastada proteinaz-3 (PR3) ANCA pozitifliği, 23 (%4,2) hastada myeloperoksidaz (MPO) ANCA pozitifliği saptanırken 1 (%0,2) hastada hem PR3 hem MPO ANCA pozitifliği saptandı. 87 hasta Anti-GBM antikoru açısından tetkik edilmiş: 2 (%2,3) hastada Anti-GBM pozitif olarak saptanmıştır. 34 hasta Anti-PLA₂R açısından tetkik edilmiş: 23 (%67,6) hastada Anti-PLA₂R pozitif olarak saptandı. Hastaların C3c ve C4 düzeyleri laboratuvar referans değerlerine göre “düşük” ve “normal” şeklinde kategorize edilmiştir. 66 (%11,9) hastada C3c düşüklüğü ve 30 (%5,4) hastada C4 düşüklüğü saptandı. 18 (%3,3) hastada HBsAg pozitif olarak saptandı ve bu hastalarda HBV-DNA çalışıldı; 11 (%61,1) hastada pozitif, 7 (%38,9) hastada ise negatif olarak sonuçlandı. 5 (%0,9) hastada Anti-HCV pozitif olarak saptandı ve bu hastalarda HCV-RNA çalışıldı: 4 (%80) hastada negatif, 1 (%20) hastada ise pozitif olarak saptandı.

Tablo-10: Hastaların tanı anındaki antijen ve antikor özellikleri

	Özellik	Sayı (n)	Yüzdesi (%)	Geçerli Yüzdesi (%)
ANA	<i>Negatif</i>	345	62,4	75,5
	<i>Pozitif</i>	112	20,3	24,5
ANCA	<i>Negatif</i>	362	65,5	89,4
	<i>PR3 pozitif</i>	19	3,4	4,7
	<i>MPO pozitif</i>	23	4,2	5,7
	<i>PR3 ve MPO pozitif</i>	1	0,2	0,2
Anti-GBM	<i>Negatif</i>	85	15,4	97,7
	<i>Pozitif</i>	2	0,4	2,3
Anti-PLA₂R	<i>Negatif</i>	11	2	32,4
	<i>Pozitif</i>	23	4,2	67,6
Tanı anı C3c düzeyi	<i>Normal</i>	378	68,4	85,1
	<i>Düşük</i>	66	11,9	14,9
Tanı anı C4 düzeyi	<i>Normal</i>	412	74,5	93,2
	<i>Düşük</i>	30	5,4	6,8
HBsAg	<i>Negatif</i>	476	86,1	96,4
	<i>Pozitif</i>	18	3,3	3,6
Anti-HCV	<i>Negatif</i>	484	87,5	99
	<i>Pozitif</i>	5	0,9	1
HIV-Ag/Ab	<i>Negatif</i>	412	74,5	100
	<i>Pozitif</i>	0	0	0

Kısaltmalar: ANA anti-nükleer antikor, ANCA anti nötrofilik sitoplazmik antikor, PR3 proteinaz-3, MPO myeloperoksidaz, GBM glomerüler bazal membran, PLA₂R fosfolipaz A₂ reseptörü, HBsAg hepatit-B yüzey antijeni, HCV hepatit-C virüsü, HIV İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü, Ag antijen, Ab antikor

1.1.5. Tedavi Rejimleri

Hastaların almış oldukları tedaviler ayrı ayrı ve tedavi rejimleri olarak Tablo-11'de sayı ve yüzdeler ile sunulmuştur.

Tablo-11: Hastaların aldığı tedavi rejimleri

TEDAVİ REJİMİ	Sayı (n)	Yüzdesi (%)	Geçerli Yüzdesi (%)
<i>İlaçsız izlem</i>	3	0,5	0,5
<i>Sadece RAS blokerleri</i>	75	13,6	13,6
<i>İST dışı etyolojiye yönelik tedavi</i>	21	3,8	3,8
<i>Sadece İmmüsupresif tedavi</i>	18	3,3	3,3
<i>RAS Blokeri ve İST dışı etyolojik tedavi</i>	67	12,1	12,1
<i>RAS Blokeri ve İST</i>	173	31,3	31,3
<i>İST ve İST dışı etyolojiye yönelik tedavi</i>	32	5,8	5,8
<i>RAS Blokeri, İST ve İST dışı etyolojiye yönelik tedavi</i>	110	19,9	19,9
<i>Renal transplantasyon</i>	8	1,4	1,4
<i>Takipsiz kalan hasta</i>	46	8,3	8,3

Kısaltmalar: RAS renin anjiyotensin sistemi, İST immüsupresif tedavi

Hastaların almış oldukları tedaviler birlikte değerlendirildiğinde; 3 (%0,5) hastanın ilaçsız olarak takip edildiği, 46 (%8,3) hastanın ise klinik takiplerine devam etmediği saptandı. 8 (%1,4) hastanın klinik takiplerinde renal replasman tedavisi aldığı saptandı. 75 (%13,6) hastanın yalnızca RAS blokeri tedavisi ile takip edildiği, 21 (%3,8) hastanın yalnızca İST dışı etyolojiye yönelik tedavi aldığı, 18 (%3,3) hastanın ise yalnızca immüsupresif tedavi aldığı saptandı. 67 (%12,1) hastanın RAS blokeri ile İST dışı etyolojiye yönelik tedavi aldığı, 173 (%31,3) hastanın RAS blokeri tedavi ile immüsupresif tedavi aldığı, 32 (%5,8) hastanın İST dışı etyolojiye yönelik tedavi ile immüsupresif tedavi aldığı, 110 (%19,9) hastanın ise hem RAS blokeri hem İST dışı etyolojiye yönelik tedavi hem de immüsupresif tedavi aldığı saptandı.

1.2. Tedavi Sonrası 1.Yıl Laboratuvar Bulguları

Tedavi başlanan 407 hastanın tedavi sonrası 1.yıldaki laboratuvar tetkik sonuçları Tablo-12'de ortalama, ortanca, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri ile sunulmuştur.

Hemogram oranları hesaplanırken, 11 hastanın eozinofil değeri 0 olması nedeniyle nötrofil-eozinofil oranı (NER) hesaplanamamıştır. Ortanca NLR 2,15 (0,45-20,64), ortanca PLR 108 (0-776), ortanca NER 34,6 (0-1476), ortanca MLR 0,25 (0-1,92) ve ortanca PIIV 340 (0-9874) olarak saptandı.

Hastaların tedavi sonrası 1.yıl biyokimya sonuçlarında; üre ortanca 38 (7-203) mg/dl, kreatinin ortanca 0,95 (0,47-10,26) mg/dl, CKD-EPI formülü ile hesaplanan tGFH ortanca 83,68 (5-149) ml/dk/1,73 m², albümin ortanca 3,9 (1,5-4,9), LDL ortanca 130 (19-478) mg/dl, trigliserid ortanca 153 (28-973) mg/dl, ESR ortanca 22,5 (2-120) mm/saat, CRP ortanca 3,3 (0-82,4) mg/L ve ortanca 24 saatlik idrar proteini 1411 (25-48536) mg/gün olarak saptandı.

Tablo-12: Tedavi sonrası 1.yıl laboratuvar bulguları

	Sayı (n)	Ortalama	Ortanca	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Hemogram Oranları						
<i>Tedavinin 1.yılındaki NLR</i>	291	3,02	2,15	2,82	0,45	20,64
<i>Tedavinin 1.yılındaki PLR</i>	290	135	108	99,19	0	776
<i>Tedavinin 1.yılındaki NER</i>	280	78,5	34,6	146,48	3,2	1476,0
<i>Tedavinin 1.yılındaki MLR</i>	291	0,30	0,25	0,22	0,00	1,92
<i>Tedavinin 1.yılındaki PIIV</i>	290	547	340	820,70	0	9874
Biyokimya Sonuçları						
<i>Tedavinin 1.yılındaki Üre (mg/dl)</i>	262	47	38	31,21	7	203
<i>Tedavinin 1.yılındaki Kreatinin (mg/dl)</i>	263	1,52	0,95	1,43	0,47	10,26
<i>Tedavinin 1.yılındaki tGFH (CKD-EPI)</i>	263	77,51	83,68	38,47	5	149
<i>Tedavinin 1.yılındaki tGFH (MDRD)</i>	263	77,84	81,51	40,67	5	196
<i>Tedavinin 1.yılındaki Albümin</i>	231	3,78	3,90	0,66	1,5	4,9
<i>Tedavinin 1.yılındaki LDL (mg/dl)</i>	122	138	130	60,05	19	478
<i>Tedavinin 1.yılındaki Trigliserid (mg/dl)</i>	178	176	153	117,73	28	973
<i>Tedavinin 1.yılındaki ESR (mm/saat)</i>	136	28,8	22,5	23,63	2	120
<i>Tedavinin 1.yılındaki CRP (mg/L)</i>	139	8,09	3,30	12,49	0,0	82,4
<i>Tedavinin 1.yılındaki 24 saatlik idrar proteini (mg/gün)</i>	228	2939	1411	4724,22	25	48536

Kısaltmalar: *NLR* nötrofil-lenfosit oranı, *PLR* platelet-lenfosit oranı, *NER* nötrofil-eozinofil oranı, *MLR* monosit-lenfosit oranı, *PIIV* pan-immün inflamasyon değeri, *tGFH* tahmini glomerüler filtrasyon hızı, *CKD-EPI* Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, *MDRD* Modification of Diet in Renal Disease, *LDL* düşük dansiteli lipoprotein, *ESR* eritrosit sedimentasyon hızı, *CRP* C-reaktif protein

1.3. Sağkalım Bulguları

Çalışmaya dahil edilen 553 hastanın ortanca sağkalım süresi ay olarak hesaplanmış ve kaydedilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre ortanca ölüm yaşı ise 60,5 (22-83) olarak saptandı.

2. İstatistiksel Analiz Sonuçları

2.1. Primer ve Sekonder Glomerülopati Ayırımında Etkili Faktörler

Hastaların cinsiyetleri ve glomerülopatinin etyolojisi arasında ilişki olup olmadıkları, Pearson Ki-kare testi ile analiz edilmiş, sonuçlar Tablo-13'te sunulmuştur. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde; erkek hastalardaki primer glomerülopati oranı kadın hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu saptanmıştır ($p<0,001$).

Tablo-13: Demografik özelliklerine göre primer ve sekonder glomerülopatiler

	Primer Glomerülopati		Sekonder Glomerülopati		p değeri
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet					
<i>Kadın</i>	66	32,7	136	67,3	<0,001^a
<i>Erkek</i>	144	54,1	122	45,9	

^a Pearson Ki-kare testi

Tanı yaşı ve normal dağılım göstermeyen tanı anı laboratuvar bulguları ile primer veya sekonder glomerülopati olması arasındaki ilişki Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Analiz sonuçları sayı ve geçerli yüzdesi, ortanca, minimum ve maksimum değerler, p değerleri ile detaylı bir şekilde Tablo-14'te sunulmuştur.

Analiz sonuçlarına göre; primer glomerülopatilerin sekonder glomerülopatilere göre daha erken yaşta tanı aldığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Hemogram oranları değerlendirildiğinde; primer glomerülopatilerde daha düşük NLR, PLR, NER, MLR ve PIIV değeri saptandığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Primer glomerülopatilerde tanı anındaki üre, kreatinin değerlerinin daha düşük, tGFH değerlerinin ise hem CKD-EPI hem MDRD ile ölçümlerinde daha yüksek saptandığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Albumin değerlerinin primer glomerülopatilerde daha düşük saptandığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,032$). LDL değerlerinin $p=0,001$ değeri ile, trigliserid değerlerinin ise $p=0,010$ değeri ile primer glomerülopatilerde daha

yüksek saptandığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. CRP ve ESR değerlerinin ise sekonder glomerülopatilerde daha yüksek saptandığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Ayrıca sekonder glomerülopatilerde tanı anı C3c düzeyinin ($p<0,001$) ve C4 düzeyinin ($p=0,005$) daha düşük; IgG düzeyinin ($p=0,002$) ise daha yüksek saptandığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bunların dışında tanı anı 24 saatlik idrar proteini ($p=,671$), IgA ($p=0,509$) ve IgM ($p=0,922$) düzeylerinin primer ve sekonder glomerülopatilerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulunmuştur.

Tablo-14: Tanı anı bulgularına göre primer ve sekonder glomerülopatiler

Tanı anı özellikleri	Primer Glomerülopati		Sekonder Glomerülopati		p değeri
	Sayı (Yüzdesi)	Ortanca (Min-Maks)	Sayı (Yüzdesi)	Ortanca (Min-Maks)	
Yaş	210 (%45,5)	40 (18-79)	255 (%54,5)	49 (18-78)	<0,001 ^a
NLR	210 (%46,3)	2,25 (1,05-22,86)	244 (%53,7)	2,93 (0,68-47,07)	<0,001 ^a
PLR	210 (%46,3)	109 (44-389)	244 (%53,7)	149 (35-1393)	<0,001 ^a
NER	203 (%46,9)	27 (2,9-1550)	230 (%53,1)	40,9 (6,1-1810)	<0,001 ^a
MLR	210 (%46,3)	0,24 (0,07-1,14)	244 (%53,7)	0,3 (0,04-1,67)	0,002 ^a
PIIV	210 (%46,3)	288 (55-4169)	244 (%53,7)	393 (25-15618)	<0,001 ^a
Üre (mg/dl)	207 (%45,9)	35 (8-337)	244 (%54,1)	52 (7-257)	<0,001 ^a
Kreatinin (mg/dl)	208 (%46,1)	0,96 (0,5-7,7)	243 (%53,9)	1,33 (0,4-11)	<0,001 ^a
tGFH (CKD-EPI)	208 (%46,1)	89 (6-147)	243 (%53,9)	57 (4-161)	<0,001 ^a
tGFH (MDRD)	208 (%46,1)	87 (6-189)	243 (%53,9)	56 (4-270)	<0,001 ^a
Albümin (gr/dl)	207 (%46,2)	3 (1,3-5)	241 (%53,8)	2,8 (0,7-4,6)	0,025 ^a
LDL (mg/dl)	108 (%52,7)	171 (64-463)	97 (%47,3)	138 (43-381)	0,002 ^a
Trigliserid (mg/dl)	165 (%47,6)	187 (51-1027)	182 (%52,4)	163 (10-1351)	0,006 ^a
ESR (mm/saat)	137 (%40,3)	29 (1-120)	203 (%59,7)	40 (2-120)	<0,001 ^a
CRP (mg/L)	173 (%43,6)	3,1 (0-94,5)	224 (%56,4)	7,5 (0-331,3)	<0,001 ^a
Proteinürü (mg/gün)	210 (%46,2)	4669 (160-28182)	245 (%53,8)	4900 (131-29106)	0,783 ^a
C3c (mg/dl)	177 (%45,9)	129 (0-202)	209 (%54,1)	115 (0-451)	<0,001 ^a
C4 (mg/dl)	178 (%46,4)	29,3 (13,2-72,9)	206 (%53,6)	26,9 (0-74,2)	0,005 ^a
IgG (mg/dl)	170 (%46,2)	724,5 (110-2290)	198 (%53,8)	911 (68,8-6323)	0,002 ^a
IgA (mg/dl)	170 (%46,6)	228,5 (0-1240)	195 (%53,4)	204 (0-2280)	0,488 ^a
IgM (mg/dl)	169 (%46,6)	92,7 (0-472)	194 (%53,4)	88,2 (0-952)	0,944 ^a

^a Mann-Whitney U Testi. Kısaltmalar: *Min* minimum, *Maks* maksimum, *NLR* nötrofil-lenfosit oranı, *PLR* platelet-lenfosit oranı, *NER* nötrofil-eozinofil oranı, *MLR* monosit-lenfosit oranı, *PIIV* pan-immün inflamasyon değeri, *tGFH* tahmini glomerüler filtrasyon hızı, *CKD-EPI* Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, *MDRD* Modification of Diet in Renal Disease, *LDL* düşük dansiteli lipoprotein, *ESR* eritrosit sedimentasyon hızı, *CRP* C-reaktif protein

2.2. Proliferasyona göre Glomerülopati Ayrımında Etkili Faktörler

Hastaların cinsiyetleri ile glomerülopatinin proliferasyon durumu arasında ilişki olup olmadıkları, ayrı ayrı Pearson Ki-kare testi ile analiz edilmiş, sonuçlar tablo-15'te sunulmuştur.

Tablo-15: Demografik özelliklerine göre proliferasyon durumu

	Proliferatif Glomerülopati		Non-proliferatif Glomerülopati		p değeri
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet					
<i>Kadın</i>	91	38,9	143	61,1	0,069 ^a
<i>Erkek</i>	100	31,4	218	68,6	

^a Pearson Ki-kare testi

Tanı yaşı ve normal dağılım göstermeyen tanı anı laboratuvar bulguları ile glomerülopatinin proliferatif veya non-proliferatif tipte olması arasındaki ilişki Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Analiz sonuçları sayı ve geçerli yüzdesi, ortanca, minimum ve maksimum değerler, p değerleri ile detaylı bir şekilde Tablo-16'da sunulmuştur.

Analiz sonuçlarına göre; proliferatif glomerülopatili hastalarda ortanca yaş 37 (18-76) saptanırken, non-proliferatif glomerülopatili hastalarda ortanca yaş 49 (18-79) olarak istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Hemogram oranları değerlendirildiğinde; proliferatif glomerülopatilerde daha yüksek NLR, PLR, NER, MLR ve PIIV değeri saptandığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Non-proliferatif glomerülopatilerde tanı anındaki üre, kreatinin değerlerinin daha düşük, tGFH değerlerinin ise hem CKD-EPI ($p=0,005$) hem MDRD ($p<0,001$) ile ölçümlerinde daha yüksek saptandığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Albumin değerleri ise non-proliferatif glomerülopatili hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır ($p=0,001$). LDL değerlerinin $p<0,001$ değeri ile, trigliserid değerlerinin ise $p=0,018$ değeri ile non-proliferatif glomerülopatilerde daha yüksek saptandığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Proliferatif glomerülopatilerde CRP ($p<0,001$) ve ESR ($p=0,016$) değerlerinin ise daha yüksek saptandığı istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur. Non-proliferatif glomerülopatilerde 24 saatlik idrar proteini miktarının daha yüksek saptandığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Ayrıca proliferatif glomerülopatilerde tanı anı C3c ve C4 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır ($p<0,001$). Proliferatif glomerülopatilerde tanı anı IgG düzeyinin ($p<0,001$) ve IgA düzeyinin ($p=0,005$) daha yüksek saptandığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. IgM düzeyinin ise glomerülopatinin proliferasyon durumu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermediği bulunmuştur ($p=0,307$).

Tablo-16: Tanı anı bulgularına göre proliferasyon durumu

Tanı anı özellikleri	Proliferatif Glomerülopati		Non-proliferatif Glomerülopati		p değeri
	Sayı (Yüzdesi)	Ortanca (Min-Maks)	Sayı (Yüzdesi)	Ortanca (Min-Maks)	
Yaş	191 (%34,6)	37 (18-76)	361 (%65,4)	49 (18-79)	<0,001 ^a
NLR	186 (%35)	2,88 (0,8-47,07)	345 (%65)	2,44 (0,68-18,3)	<0,001 ^a
PLR	186 (%35)	131 (54-1393)	345 (%65)	119 (35-712)	<0,001 ^a
NER	171 (%33,6)	39,4 (6,1-1810)	338 (%66,4)	29,4 (2,9-1590)	<0,001 ^a
MLR	186 (%35)	0,314 (0,02-1,67)	345 (%65)	0,2433 (0,04-1,11)	<0,001 ^a
PIIV	186 (%35)	410 (22-15618)	345 (%65)	314 (25-5461)	0,003 ^a
Üre (mg/dl)	183 (%34,9)	51 (9-337)	341 (%65,1)	38 (7-216)	<0,001 ^a
Kreatinin (mg/dl)	183 (%34,9)	1,32 (0,48-10,34)	341 (%65,1)	0,99 (0,37-11)	<0,001 ^a
tGFH (CKD-EPI)	183 (%34,9)	59 (5-141)	341 (%65,1)	80 (4-161)	0,005 ^a
tGFH (MDRD)	183 (%34,9)	56 (5-171)	341 (%65,1)	78 (4-285)	<0,001 ^a
Albümin (gr/dl)	180 (%34,4)	3,3 (1,5-5)	344 (%65,6)	2,7 (0,7-4,7)	<0,001 ^a
LDL (mg/dl)	80 (%32,3)	125 (49-269)	168 (%67,7)	168 (43-558)	<0,001 ^a
Trigliserid (mg/dl)	127 (%31,4)	155 (62-761)	277 (%68,6)	181 (10-1351)	0,018 ^a
ESR (mm/saat)	138 (%35,6)	30,5 (2-120)	250 (%64,4)	35,5 (1-120)	0,016 ^a
CRP (mg/L)	162 (%35,1)	5,05 (0-331,3)	300 (%64,9)	3,2 (0-260,3)	<0,001 ^a
Proteinürü (mg/gün)	180 (%33,8)	2564 (154-26419)	352 (%66,2)	5917 (131-48933)	<0,001 ^a
C3c (mg/dl)	158 (%35,7)	113 (0-193)	285 (%64,3)	126 (17-451)	<0,001 ^a
C4 (mg/dl)	158 (%35,8)	23,6 (0-56,8)	283 (%64,2)	29,5 (0-74,2)	<0,001 ^a
IgG (mg/dl)	142 (%33,5)	1035 (283-3980)	282 (%66,5)	738 (68,8-6340)	<0,001 ^a
IgA (mg/dl)	143 (%33,9)	242 (0-1240)	279 (%66,1)	204 (0-2280)	0,005 ^a
IgM (mg/dl)	140 (%33,4)	87,7 (0-534)	279 (%66,6)	92,7 (0-952)	0,307 ^a

^a Mann-Whitney U Testi. Kısaltmalar: *Min* minimum, *Maks* maksimum, *NLR* nötrofil-lenfosit oranı, *PLR* platelet-lenfosit oranı, *NER* nötrofil-eozinofil oranı, *MLR* monosit-lenfosit oranı, *PIIV* pan-immün inflamasyon değeri, *tGFH* tahmini glomerüler filtrasyon hızı, *CKD-EPI* Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, *MDRD* Modification of Diet in Renal Disease, *LDL* düşük dansiteli lipoprotein, *ESR* eritrosit sedimentasyon hızı, *CRP* C-reaktif protein

2.3. Renal Biyopsi Nedenine göre Primer ve Sekonder Glomerülopatiler

Hastaların renal biyopsi endikasyonları ile primer veya sekonder glomerülopati tanısı almaları arasındaki ilişki %99 güven aralığında Monte Carlo simülasyonu kullanılarak yapılan Fisher-Freeman-Halton Exact testi ile analiz edilmiş ve renal biyopsi endikasyonu ile glomerülopatinin primer veya sekonder olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,001$). Bulgular detaylı olarak sayı, geçerli yüzde ve z-değerlerine karşılık gelen p değerleri ile Tablo-17'de sunulmuştur.

Renal biyopsi nedenleri Bonferroni düzeltmesi yapılarak değerlendirildiğinde; ABH nedeni ile yapılan renal biyopsilerin daha çok sekonder glomerülopati olarak sonuçlandığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,005$). Ayrıca KBH etyolojisi araştırmak amacıyla yapılan renal biyopsilerin de daha çok sekonder glomerülopati olarak sonuçlandığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,024$). Hematüri ve proteinüri birlikteliği nedeniyle yapılan renal biyopsilerin ise çoğunlukla primer glomerülopati olarak sonuçlandığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,042$).

Tablo-17: Biyopsi endikasyonuna göre primer ve sekonder glomerülopatiler

Biyopsi Endikasyonu	Primer Glomerülopati		Sekonder Glomerülopati		p değeri
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
<i>Non-nefrotik proteinüri</i>	39 _{a, b}	48,1	42 _{a, b}	51,8	0,999 [*]
<i>Nefrotik proteinüri</i>	122 _b	49,7	123 _b	50,2	0,918 [*]
<i>ABH</i>	3 _c	8,33	33 _c	91,6	0,005[*]
<i>Makrohematüri</i>	3 _{a, b}	100,0	0 _{a, b}	0	0,890 [*]
<i>Ailevi Böbrek Hastalığı</i>	1 _{a, b, c, d}	100,0	0 _{a, b, c, d}	0	0,997 [*]
<i>ABH + Proteinüri</i>	9 _{a, b, d}	45,0	11 _{a, b, d}	55,0	1,000 [*]
<i>Re-biyopsi</i>	6 _{a, b, d}	60,0	4 _{a, b, d}	40,0	0,999 [*]
<i>Hematüri + Proteinüri</i>	25 _a	80,6	6 _a	19,3	0,042[*]
<i>KBH etyolojisini araştırmak amacıyla</i>	5 _{c, d}	13,1	33 _{c, d}	86,8	0,024[*]

^{*} Fisher-Freeman-Halton Exact Testi (%99 güven aralığında Monte Carlo simülasyonu kullanıldı): Her bir alt simge harfi, satır oranları birbirinden $p<0,05$ düzeyinde istatistiksel anlamlılık göstermeyen 'Biyopsi Endikasyonu' kategorilerinin bir alt kümesini belirtir. Kısaltmalar: *ABH* akut böbrek hasarı, *KBH* kronik böbrek hastalığı

2.4. Primer ve Sekonder Glomerülopatilerde PIIV ve Diğer Hemogram Oranlarının Değerlendirilmesi

Tanı anı PIIV ve diğer hemogram parametrelerinin oranlarının primer ve sekonder glomerülopatilerin ayrımı ile arasında ilişki olup olmadığı ayrı ayrı Mann-Whitney U testi ile test edilmiştir. Analiz sonucunda; sekonder glomerülopati hastalarında PIIV, NLR, PLR, MLR ve NER istatistiksel olarak anlamlı düzeyde primer glomerülopati hastalarından daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$).

Bir sonraki aşamada ise veri seti, primer ve sekonder glomerülopatiler birbirinden ayrılarak primerler glomerülopatilerde patolojik tanı ile, sekonder glomerülopatilerde ise etyolojik hastalık ile PIIV ve diğer hemogram parametreleri arasındaki ilişki Kruskal-Wallis H testi ile değerlendirilmiştir.

2.4.1. Primer Glomerülopatilerde Hemogram Oranları

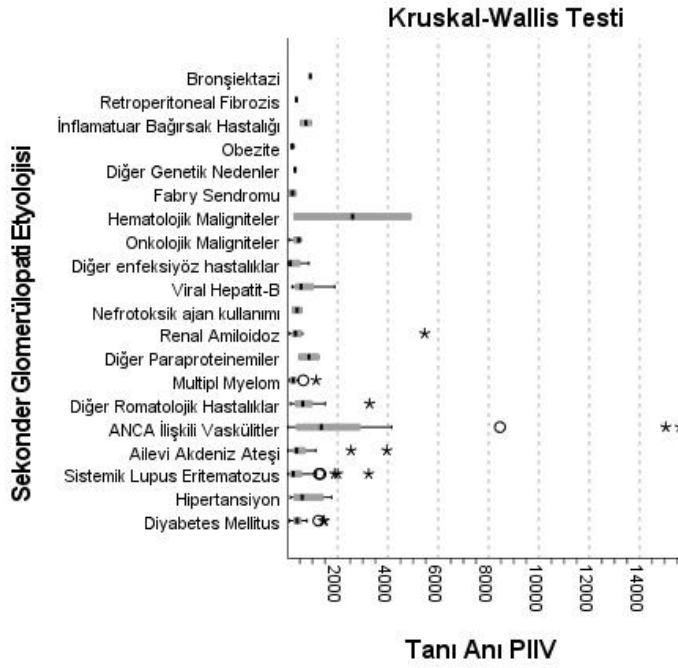
Veri setinde primer glomerülopatiler seçilerek; patolojik tanı ile hemogram oranları arasındaki ilişki Kruskal-Wallis H testi ile analiz edilmiştir. Analiz sonucunda PIIV, NLR ve PLR ile patolojik tanı arasında; sırasıyla $p=0,095$, $p=0,375$, $p=0,086$ düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptanmamıştır. Ancak NER ($p=0,011$) ve MLR ($p=0,035$) ile patolojik tanı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptanmıştır. Bunun üzerine bu değişkenler için ileri analiz (ikili karşılaştırmalar) yapılmıştır. Analiz sırasında Tip-1 hatayı düşürmek amacıyla Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır ve sonucunda herhangi iki patolojik tanı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptanmamıştır.

2.4.2. Sekonder Glomerülopatilerde Hemogram Oranları

Veri setinde sekonder glomerülopatiler seçilerek; etyolojik tanı ile hemogram oranları arasındaki ilişki Kruskal-Wallis H testi ile analiz edilmiştir ve analizler sırasında Tip-1 hatayı düşürmek amacıyla Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

Yapılan Kruskal-Wallis H testi sonucunda; sekonder glomerülopati etyolojisine göre hastaların tanı PIIV değerleri arasında istatistiksel olarak

anlamli düzeyde farklılık saptanmiştir (p<0,001). Etyolojiye göre ortaya çıkan farklılıklar Şekil-7’de grafik ve Tablo-18’de tablo şeklinde sunulmuştur.



Şekil-7: Sekonder glomerülopati etyolojisine göre PIIV. Kısaltmalar: PIIV pan-immün inflamasyon değeri

Diğer hemogram oranlarının sekonder glomerülopati etyolojisine göre farklılık gösterip göstermediği de analiz edilmiş olup; NLR p<0,001, PLR p<0,001 ve MLR p=0,006 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde sekonder glomerülopati etyolojisine göre farklılık göstermiştir. NER ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p=0,158). Sonrasında tanılar ikili karşılaştırmalar yapılarak analiz edilmiştir ve sonuçta elde edilen p değerlerine tip-1 hata düzeyini düşürmek amacıyla Bonferroni düzeltmesi uygulanmış bir şekilde Tablo-18’de sunulmuştur.

İleri analizde, ikili karşılaştırmalarda: ANCA ilişkili vaskülitlerde hem SLE hastaları hem de MM hastaları ile karşılaştırıldığında tanı anında daha yüksek PIIV değeri saptandığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p<0,001 ve p=0,005). NLR açısından yapılan analiz sonucunda da ANCA ilişkili vaskülitlerde; MM, FMF ilişkili amiloidoz, SLE ve DM hastaları ile

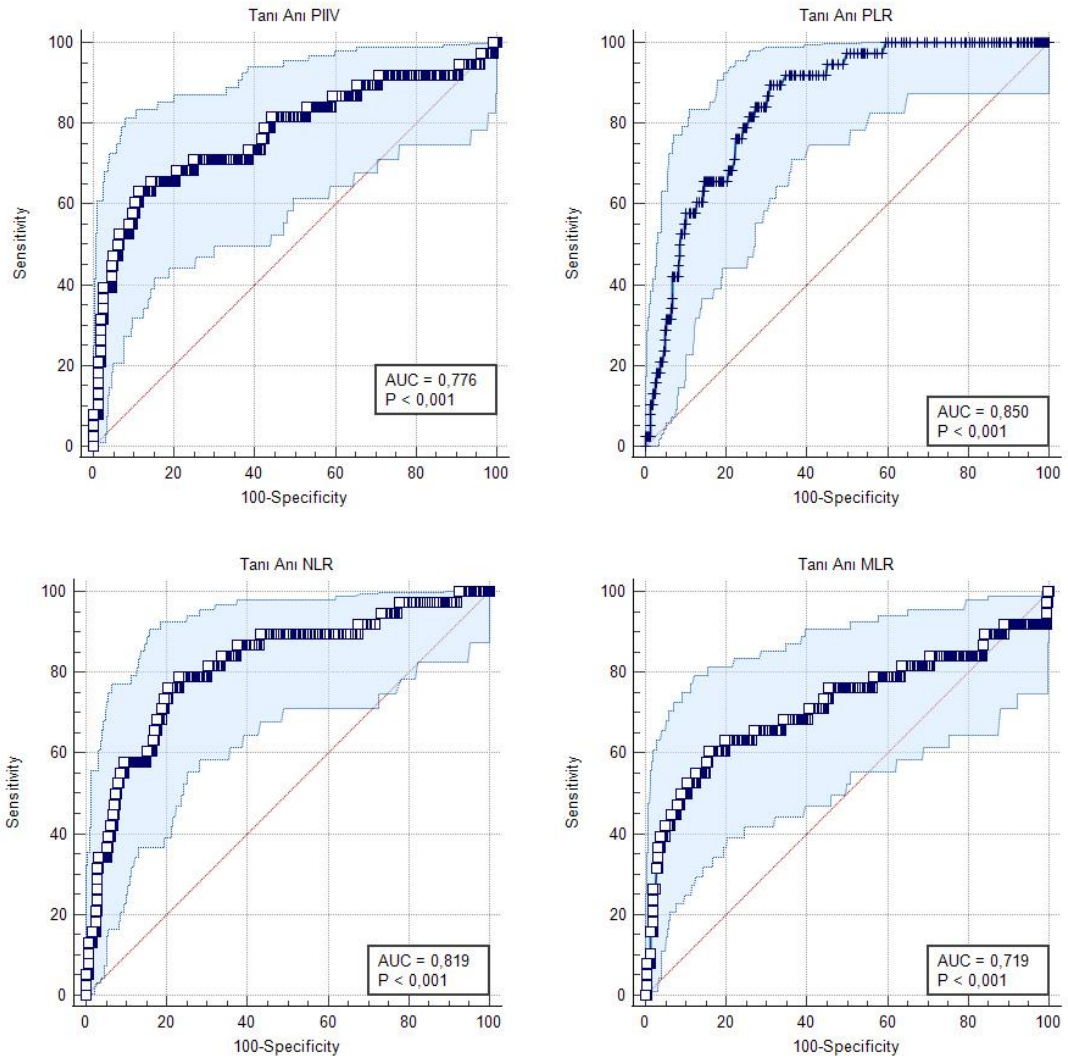
karşılaştırıldığında tanı anında daha yüksek NLR değeri saptandığı da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0,001$; $p=0,011$; $p=0,027$ ve $p=0,041$). PLR yönünden analiz edilen ANCA ilişkili vaskülit hastalarında da MM ve DM hastalarına göre daha yüksek PLR değeri saptandığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Ayrıca yine ANCA ilişkili vaskülit hastalarında MM ve FMF ilişkili amiloidoz hastalarına kıyasla daha yüksek tanı MLR değeri saptandığı da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,005$).

Tablo-18: Sekonder glomerülopatilerde hemogram oranları ile patolojik tanı arasındaki ilişki

Karşılaştırılan Patolojik Tanılar	Hemogram Oranı	p değeri
<i>Sistemik Lupus Eritematozus ile ANCA İlişkili Vaskülitler</i>	PIIV	<0,001^a
<i>Multipl Myelom ile ANCA İlişkili Vaskülitler</i>	PIIV	0,005^a
<i>Multipl Myelom ile ANCA İlişkili Vaskülitler</i>	NLR	0,001^a
<i>Ailevi Akdeniz Ateşi İlişkili Amiloidoz ile ANCA İlişkili Vaskülitler</i>	NLR	0,011^a
<i>Sistemik Lupus Eritematozus ile ANCA İlişkili Vaskülitler</i>	NLR	0,027^a
<i>Diyabetes Mellitus ile ANCA İlişkili Vaskülitler</i>	NLR	0,041^a
<i>Multipl Myelom ile ANCA İlişkili Vaskülitler</i>	PLR	<0,001^a
<i>Diyabetes Mellitus ile ANCA İlişkili Vaskülitler</i>	PLR	<0,001^a
<i>Multipl Myelom ile ANCA İlişkili Vaskülitler</i>	MLR	0,005^a
<i>Ailevi Akdeniz Ateşi İlişkili Amiloidoz ile ANCA İlişkili Vaskülitler</i>	MLR	0,005^a

^a Kruskal ile Wallis testi. Kısaltmalar: ANCA anti nötrofilik sitoplazmik antikor, PIIV pan-immün inflamasyon değeri, NLR nötrofil-lenfosit oranı, PLR platelet-lenfosit oranı, MLR monosit-lenfosit oranı

Kruskal-Wallis H testinde ve ileri analiz sonuçlarında ANCA ilişkili vaskülitlerde tüm ikili karşılaştırmalarda hemogram oranlarının yüksek çıkması üzerine; tanı anı hemogram oranlarının ANCA ilişkili vaskülitler için anlamlı prediktif bir kesme noktası olup olmadığı veri seti MedCalc v20.1 programına aktarılarak, "Receiver Operating Characteristic" (ROC) analizi ile değerlendirilmiştir. Analiz sırasında; sekonder glomerülopati etyolojileri yeniden kategorize edilerek ANCA ilişkili vaskülitler ve diğerleri şeklinde düzenlendi. Yapılan ROC analizi sonucunda ise en yüksek AUC=0,850 olacak şekilde $p<0,001$ düzeyinde %63,2 sensitivite ve %88,7 spesifisite ile PLR>982 kesme noktası belirlendi ve değerler bu kesme noktasına göre kategorize edildi. Ayrıca PLR'yi takiben sırasıyla NLR, PIIV ve MLR de $p<0,001$ düzeyinde anlamlı olarak belirlendi ve sonuçlar Şekil-8'de grafik şeklinde sunuldu.



Şekil-8: ANCA ilişkili vaskülitlerde hemogram oranlarının ROC eğrileri. Kısaltmalar: *PIIV* pan-immün inflamasyon değeri, *AUC* eğri altında kalan alan, *PLR* platelet-lenfosit oranı, *NLR* nötrofil-lenfosit oranı, *MLR* monosit-lenfosit oranı

2.5. Klinik ve Laboratuvar Bulguları ile Sağkalım Analizleri

Çalışmaya dahil edilen 553 hastanın exitus durumları Ölüm Bildirim Sistemi (ÖBS) üzerinden kontrol edilerek kaydedilmiştir. Exitus olmayan vakalar için ise hastaların exitus durumlarının kaydedildiği tarih olan “01/11/2021” tarihi son kontrol tarihi olarak kaydedilmiştir. Sonrasında sağkalım süresi: Exitus olan vakalar için tanı tarihi ile ölüm tarihi arasındaki sürenin; yaşamına devam eden hastalar için ise tanı tarihi ile son kontrol tarihi arasındaki sürenin “ay” birimi ile kaydedilmesi ile elde edilmiştir.

Sağkalım analizleri gerçekleştirilirken, sürekli değişkenler için MedCalc v20.1 programı ile ROC analizi yapılarak $-AUC \geq 0,60$ ve $p < 0,05$ olma koşuluyla kesme noktaları belirlenmiş ve bu değişkenler kategorize edilmiştir. ROC analiz sonuçları Tablo-19'da özetlenmiştir.

Tablo-19: Sağkalıma yönelik yapılan ROC analiz sonuçları

Sürekli Değişken	Kesme Noktası (>)	AUC	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	p değeri
Yaş	52	0,739	67,80	75,40	<0,0001
HGB (gr/dl)	11,2	0,644	63,48	63,79	<0,0001
NLR	2,65	0,612	63,48	59,23	0,0003
PLR	132	0,618	59,13	61,63	0,0001
NER	77,9	0,540	29,36	82,29	0,2221
MLR	0,35	0,564	40,87	74,34	0,0478
PIIV	1112	0,583	26,96	89,69	0,0079
Üre (mg/dl)	43	0,681	71,05	58,39	<0,0001
Kretinin (mg/dl)	1,79	0,692	54,87	78,16	<0,0001
tGFH (CKD-EPI)	42	0,723	57,52	76,70	<0,0001
tGFH (MDRD)	42	0,707	57,52	76,94	<0,0001
Albümin (gr/dl)	3,1	0,650	78,26	48,78	<0,0001
LDL (mg/dl)	195	0,528	86,84	29,05	0,5482
Trigliserid (mg/dl)	152	0,565	50,00	63,32	0,0581
ESR (mm/st)	51	0,624	42,22	76,25	0,0002
CRP (mg/L)	4,6	0,661	60,19	65,18	<0,0001
Proteinüri (mg/gün)	4004	0,581	69,91	47,86	0,0067
C3c (mg/dl)	122	0,543	61,36	50,56	0,1841
C4 (mg/dl)	32,9	0,502	28,74	65,63	0,9464
IgG (mg/dl)	483	0,520	88,76	20,60	0,5758
IgA (mg/dl)	247	0,555	50,00	61,38	0,1118
IgM (mg/dl)	86,5	0,584	58,62	56,33	0,0127
SPEP Alfa-1	5,59	0,724	100,00	53,49	0,0027
SPEP Alfa-2	14,75	0,744	88,89	62,79	0,0032
SPEP Albümin	41,83	0,767	66,67	83,72	0,0018
SPEP Beta-1	6,97	0,609	66,67	60,47	0,2815
SPEP Beta-2	6,36	0,671	55,56	81,40	0,0772
SPEP Gamma	17,23	0,599	66,67	76,74	0,4580
SPEP Alfa-1*Alfa-2/Albümin Oranı	2,38	0,767	88,89	69,77	0,0001

Kısaltmalar: ROC Receiver-Operating-Characteristics, AUC eğri altında kalan alan, HGB hemoglobin, NLR nötrofil-lenfosit oranı, PLR platelet-lenfosit oranı, NER nötrofil-eozinofil oranı, MLR monosit-lenfosit oranı, PIIV pan-immün inflamasyon değeri, tGFH tahmini glomerüler filtrasyon hızı, CKD-EPI Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, MDRD Modification of Diet in Renal Disease, LDL düşük dansiteli lipoprotein, ESR eritrosit sedimentasyon hızı, CRP C-reaktif protein, SPEP serum protein elektroforezi

Kesme noktaları tanımlandıktan sonra istatistiksel olarak anlamlı olan, sağkalım analizi yapılacak sürekli değişkenler kategorize edilmiş ve kategorik değişkenler oluşturulduktan sonra değişkenler önce Kaplan-Meier sağkalım analizi log-rank testi ile tek değişkenli olarak analiz edilmiş ve Tablo-20'de sunulmuştur. İstatistiksel anlamlılık saptanan değişkenler, çok değişkenli Cox regresyon analizine dahil edilmiştir. Çok değişkenli analizler neticesinde $p < 0,05$ koşulunu sağlayan değişkenler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş olup detaylı bir şekilde Tablo-21'de sunulmuştur.

Ayrıca ROC analizleri sırasında SPEP alfa-1 ve alfa-2 bandının yüksek değerli olması ile albümin değerinin düşük olması sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlılık göstermesi üzerine SPEP'de alfa-1 ile alfa-2 çarpımı albümin düzeyine bölünerek yeni bir oran elde edilmiş ve elde edilen değerler ile yapılan ROC analizi sonucunda SPEP alfa-1, SPEP alfa-2 ve SPEP albümin düzeyleri ile elde edilen istatistiksel anlamlılık düzeyinden daha yüksek AUC, daha anlamlı p değeri elde edilmiştir: Oran 2,38'den büyük olduğunda %88,9 sensitivite ve %69,8 spesifisite ile $p < 0,001$ düzeyinde istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. Bu nedenle sağkalım analizlerine de bu oran 2,38 kesme noktası ile dahil edilmiştir.

Tek değişkenli olarak yapılan Kaplan-Meier analizlerinde tanı yaşı 52 ve altında olan hastaların ortalama sağkalım süreleri 119 ay, 52 yaşın üzerinde olan hastalarda ise 81 ay olarak saptanmıştır ($p < 0,001$). DM olmayan hastalarda ortalama sağkalım süresi 109 ay, DM olan hastalarda ise 87 ay olarak saptanmıştır ($p < 0,001$). Primer glomerülopati tanılı hastalarda ortalama sağkalım süresi 121 ay, sekonder glomerülopati tanılı hastalarda ise 91 ay olarak saptanmıştır ($p < 0,001$). Non-proliferatif tipte glomerülopatilerde ortalama sağkalım süresi 110 ay olarak saptanırken, proliferatif glomerülopatilerde 103 ay olarak saptanmıştır ($p = 0,038$). Hemogloblin düzeyi 11,2 gr/dl ve altında olan hastalarda ortalama sağkalım süresi 95 ay, hemogloblin süresi 11,2'nin üzerinde olan hastalarda ise 115 ay olarak saptanmıştır ($p < 0,001$). 42 ve altında tGFH düzeyi olan hastalarda ortalama sağkalım süresi 85 ay saptanırken, 42'nin üzerinde olanlarda 116 ay olarak saptanmıştır ($p < 0,001$).

Tanı anında NLR 2,65 ve altında olan hastaların ortalama sağkalım süresi 114 ay, 2,65'in üzerinde olan hastalarda ise 96 ay olarak saptanmıştır (p<0,001). CRP düzeyi 5 mg/L'nin altında olan hastalarda ortalama sağkalım süresi 112 ay, 5'in üzerinde olan hastalarda ise 92 ay olarak saptanmıştır (p<0,001). SPEP'te alfa-1 ve alfa-2 çarpımının albümine oranı için; oran 2,38 ve altında olan hastalarda ortalama sağkalım süresi 35 ay olarak saptanırken, oran 2,38'in üzerinde olan hastalarda ortalama sağkalım süresi 27 ay olarak saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır (p=0,002).

Tablo-20: Bulguların tek değişkenli Kaplan-Meier analizi sonuçları

	Toplam sayı (n)	Olay sayısı (n)	Sansürlü veri (n)	Ort. tahmini sağkalım süresi (ay)	p değeri
Yaş					
≤ 52 yıl	366	38	328	119,2	<0,001 ^a
> 52 yıl	187	80	107	80,6	
Diyabetes Mellitus					
Yok	491	95	396	108,5	<0,001 ^a
Var	59	23	36	86,7	
Etyoloji					
Primer Glomerülopati	213	16	197	120,6	<0,001 ^a
Sekonder Glomerülopati	255	91	164	91,1	
Proliferasyon					
Proliferatif Glomerülopati	191	31	159	110,3	0,038 ^a
Non-proliferatif Glomerülopati	361	86	275	103,1	
Hemoglobin düzeyi					
≤ 11,2 gr/dl	224	73	151	94,7	<0,001 ^a
> 11,2 gr/dl	308	42	266	114,6	
tGFH^(CKD-EPI)					
≤ 42 ml/dk	161	65	96	85,0	<0,001 ^a
> 42 ml/dk	364	48	316	115,6	
NLR					
≤ 2,65	289	42	247	113,8	<0,001 ^a
> 2,65	243	73	170	96,1	
Albümin					
≤ 3,1 gr/dl	300	90	210	96,1	<0,001 ^a
> 3,1 gr/dl	225	25	200	117,2	
CRP					
≤ 5 mg/L	282	45	237	111,8	<0,001 ^a
> 5 mg/L	180	58	122	91,6	
SPEP Alfa-1*Alfa-2/Albümin oranı					
≤ 2,38	31	1	30	35,0	0,002 ^a
> 2,38	21	8	13	27,2	

^a Kaplan-Meier Sağkalım Analizi. Kısaltmalar: Ort. Ortalama, NLR nötrofil-lenfosit oranı, tGFH tahmini glomerüler filtrasyon hızı, CKD-EPI Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CRP C-reaktif protein, SPEP serum protein elektroforezi

Kaplan-Meier analizi ile istatistiksel anlamlılık gösteren değişkenler, kategorik olarak Cox-Regresyon sağkalım analizine dahil edilmiştir. Analizde metod olarak “Forward Likelihood Ratio (LR)” kullanılmış olup; analize sabit terim ile başlanmıştır. Daha sonra her adımda bağımsız değişkenler içerisinde modeli en anlamlı etkileyen değişken, modele eklenerek analize devam edilmiştir. Dört adımdan oluşan analiz sonucunda modele dahil edilen değişkenlere ait sonuçlar, Tablo-21’de wald, Hazard oranı (HR), %95 güven aralığında minimum ve maksimum HR değerleri ve p değerleri ile sunulmuştur. Sunulan model $p < 0,001$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır.

Tablo-21: Bulguların Cox-Regresyon sağkalım analizi sonuçları

	Wald	HR	%95 güven aralığında HR		p değeri
			Minimum	Maksimum	
Modele dahil edilen bağımsız değişkenler					
<i>Yaş > 52 yıl</i>	41,830	4,370	2,795	6,833	<0,001^a
<i>Sekonder Glomerülopati olması</i>	20,497	3,848	2,147	6,895	<0,001^a
<i>Albümin $\leq 3,1$ gr/dl</i>	9,066	2,171	1,311	3,595	0,003^a
<i>NLR > 2,65</i>	4,717	1,614	1,048	2,486	0,030^a

^a Cox-Regresyon Sağkalım Analizi (Forward LR metodu ile). Kısaltmalar: *HR* Hazard Ratio, *DM* diyabetes mellitus, *NLR* nötrofil-lenfosit oranı, *tGFH* tahmini glomerüler filtrasyon hızı, *CKD-EPI* Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, *CRP* C-reaktif protein

Yapılan Cox-Regresyon analizi sonuçlarında tüm değişkenler başlangıçta modele dahil edilerek analize başlanmıştır ancak SPEP ölçümü yapılan hasta sayısı diğer değişkenlere göre daha az olması ve analizde değişken başına düşen olay sayısının uygunluğunu sağlamak amacıyla SPEP’de alfa-1 ile alfa-2 çarpımının albümine oranı teste dahil edilmemiştir. Kaplan-Meier testinde anlamlılık saptanan diğer değişkenlerle yapılan analizde; CRP, DM varlığı, hemoglobin düşüklüğü, proliferatif glomerülopati olması ve tGFH modeli anlamlı şekilde etkilemeyen değişkenler olarak modele dahil edilmemiştir. Dört adımdan oluşan test sonuçları ile glomerülopatilerde sağkalım üzerine etkili faktörler değerlendirildiğinde en önemli faktörün yaşın 52’den büyük olması olarak saptanmış ve glomerülopati tiplerinde yaşın 52’nin

üzerinde olan hastaların ölüm riski yaşı 52 ve altında olan hastalara oranla yaklaşık 3,4 kat daha fazla olarak saptanmıştır ($p<0,001$).

Yaştan sonra en önemli faktör ise glomerülopati tipinin sekonder olması olarak saptanmıştır: Sekonder glomerülopati hastalarında ölüm riski primer glomerülopati hastalarına göre yaklaşık 2,9 kat daha fazla olarak saptanmıştır ($p<0,001$). Bunun dışında albümin düzeyi 3,1 gr/dl ve altında saptanan hastalarda ölüm riski, yüksek saptanan hastalarla karşılaştırıldığında 1,2 kat daha fazla olarak saptanmıştır ($p=0,003$).

Hemogram oranları için sağkalım üzerine yapılan ROC analizi sonuçlarında NLR ile PLR sonuçlarının birbirine çok yakın olması ancak NLR'nin sensitivitesinin PLR'den daha yüksek olması nedeni ile Cox-Regresyon analizine NLR 2,65 kesme noktası ile kategorize edilerek dahil edilmiştir. Test sonuçlarında ise NLR'nin 2,65'ten yüksek olması hastanın ölüm riskini 1,62 katına çıkardığı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=,030$).

2.6. Tanı Anı ile Tedavi Sonrası 1.Yıl PIIV Düzeylerinin Karşılaştırılması

Hastaların tanı anı ve tedavi sonrası 1.yıl PIIV düzeyleri Wilcoxon İşaretili Sıralar Testi ile karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma yapılırken veri seti; patolojik tanılara göre, proliferasyon durumuna göre ve sekonder glomerülonefritlerde etyolojik nedene göre kategorize edilerek değerlendirilmiştir.

Hastaların patolojik tanılarına göre yapılan analizde elde edilen sonuçlar, anlamlılık düzeyleri, kişi sayıları ve ortanca PIIV düzeyleri ile Tablo-22'de sunulmuştur. Analiz sonuçlarına göre; membranöz nefropati hastalarında tedavi sonrasında 1.yıl PIIV düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olarak saptanmıştır ($p=0,040$). Amiloidoz hastalarında da tedavi sonrası 1.yıl PIIV düzeyleri tanı anına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olarak saptanmıştır ($p=0,023$). MN ve Amilodoz hastalarında tedavi sonrası 1.yıl PIIV düzeylerinde yükseklik saptanmasına karşın RPGN hastalarında tanı anı PIIV düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı

derecede tedavi sonrası 1.yıl PIIV düzeylerinden daha yüksek saptanmıştır (p<0,001).

Tablo-22: Patolojik tanıya göre tedavi sonrasında PIIV değişimi

Patolojik Tanı	Tanı anında PIIV		Tedavi sonrası 1.yılda PIIV		p değeri
	Sayı (n)	Ortanca PIIV	Sayı (n)	Ortanca PIIV	
Membranöz Nefropati	114	265	91	324	0,040 ^a
Fokal Segmental Glomerüloskleroz	66	263	54	317	0,585 ^a
IgA Nefropatisi	63	311	34	253	0,297 ^a
Amiloidoz	41	363	25	372	0,023 ^a
Hızlı İlerleyen Glomerülo nefrit	45	1333	32	425	<0,001 ^a
Lupus Nefriti	38	216	32	350	0,059 ^a
Diyabetik Nefropati	5	538	5	558	0,500 ^a
Diffüz Proliferatif Glomerülo nefrit	10	495	5	535	0,686 ^a
Hipertansif Nefropati	4	1682	2	647	0,180 ^a
C3 Glomerülopatisi	3	435	3	277	1,000 ^a
Postenfeksiyöz Glomerülo nefrit	3	415	3	299	0,109 ^a
Membranoproliferatif Glomerülo nefrit *	2	2328	1	9874	-
Anti-GBM Hastalığı *	2	969	-	-	-
Mezengial Proliferatif Glomerülo nefrit *	1	293	1	3184	-
Kalsinörin İnhibitörü Toksikitesi *	1	199	-	-	-

^a Wilcoxon İşaretili Sıralar Testi. * Test için yeterli geçerli hasta sayısı koşulu sağlanmadığı için istatistiksel analiz yapılamamıştır. Kısaltmalar: PIIV pan-immün inflamasyon değeri, GBM glomerüler bazal membran

Hastaların proliferasyon durumuna göre yapılan analizde elde edilen sonuçlar, anlamlılık düzeyleri, kişi sayıları ve ortanca PIIV düzeyleri ile Tablo-23'te sunulmuştur. Analiz sonuçlarına göre proliferatif glomerülopatilerde (p=0,057) ve non-proliferatif glomerülopatilerde (p=0,830); tanı anı PIIV değeri ile tedavi sonrası 1.yıl PIIV değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo-23: Proliferasyona göre tedavi sonrasında PIIV değişimi

Proliferasyon durumu	Tanı anında PIIV		Tedavi sonrası 1.yılda PIIV		p değeri
	Sayı (n)	Ortanca PIIV	Sayı (n)	Ortanca PIIV	
Proliferatif Glomerülopatiler	186	410	106	356	0,057 ^a
Non-proliferatif Glomerülopatiler	196	314	157	328	0,830 ^a

^a Wilcoxon İşaretili Sıralar Testi. Kısaltmalar: PIIV pan-immün inflamasyon değeri

Sekonder glomerülopati hastalarında etyolojik nedene göre yapılan analizde elde edilen sonuçlar, anlamlılık düzeyleri, kişi sayıları ve ortanca PIIV

düzeyleri ile Tablo-24'te sunulmuştur. Analiz sonuçlarına göre, yalnızca ANCA ilişkili vaskülit tanılı hastalarda istatistiksel olarak anlamlılık saptanmış olup; tanı anı PIIV değerleri tedavi sonrası 1.yıl PIIV değerlerine göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,001).

Tablo-24: Sekonder glomerülopatilerde tedavi sonrasında PIIV değişimi

Sekonder Glomerülopati Etyolojisi	Tanı anında PIIV		Tedavi sonrası 1.yılda PIIV		p değeri
	Sayı (n)	Ortanca PIIV	Sayı (n)	Ortanca PIIV	
<i>Diyabetes Mellitus</i>	7	356	6	517	0,463 ^a
<i>Hipertansiyon</i>	5	1416	3	871	0,109 ^a
<i>Sistemik Lupus Eritematozus</i>	43	228	36	357	0,116 ^a
<i>Ailevi Akdeniz Ateşi ilişkili Amiloidoz</i>	16	344	13	271	0,055 ^a
<i>ANCA ilişkili Vaskülitler</i>	38	1352	28	394	<0,001^a
<i>Diğer Romatolojik Hastalıklar</i>	16	644	11	448	0,477 ^a
<i>Multipl Myelom *</i>	3	333	1	83	-
<i>Diğer Paraproteinemiler *</i>	1	475	1	202	-
<i>Renal Amiloidoz</i>	4	301	2	520	0,655 ^a
<i>Nefrotoksik ajan kullanımı *</i>	2	386	-	-	-
<i>Viral Hepatit-B</i>	7	545	7	340	0,463 ^a
<i>Diğer enfeksiyöz hastalıklar</i>	2	493	2	352	0,655 ^a
<i>Onkolojik Maligniteler *</i>	3	463	-	-	-
<i>Fabry Sendromu *</i>	1	345	1	480	-
<i>Diğer Genetik Nedenler *</i>	1	309	1	444	-
<i>Obezite *</i>	1	159	1	128	-
<i>İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı</i>	2	735	2	635	0,655 ^a
<i>Retroperitoneal Fibrozis *</i>	1	362	-	-	-
<i>Bronşiektazi *</i>	1	914	1	461	-

^a Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi. * Test için yeterli geçerli hasta sayısı koşulu sağlanmadığı için istatistiksel analiz yapılamamıştır. Kısaltmalar: PIIV pan-immün inflamasyon değeri, ANCA anti-nötrofilik sitoplazmik antikor

2.7. Tedavi Rejimine göre PIIV Değişimi

Çalışmaya dahil edilen hastaların almış ve almakta oldukları tedaviler tablo-11'de sunulmuş olup, tablo başvuru öncesi tedavi almakta olan hastaları da kapsamaktadır. Bununla birlikte hastaya başlanan tedavi rejimleri ile hastaların PIIV değerlerinde anlamlı değişim olup olmadığını belirlemek için, tanı anında tedavi almakta olan hastalar hariç tutulmuştur. Tanıda yeni tedavi başlanan 407 hastanın uygulanan tedavi rejimi ile ortanca PIIV değerleri arasındaki ilişki Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi ile analiz edilmiştir, sonuçları tablo-25'te sunulmuştur.

Tablo-25: Tedavi rejimine göre tedavi sonrasında PIIV değışimi

Tedavi Rejimi	Tanı anında PIIV		Tedavi sonrası 1.yılda PIIV		p değeri
	Sayı (n)	Ortanca PIIV	Sayı (n)	Ortanca PIIV	
<i>Sadece RAS blokerleri</i>	48	313	48	276	0,066 ^a
<i>Sadece İmmünsupresif tedavi</i>	18	339	18	299	0,086 ^a
<i>RAS Blokeri ve İST dışı etyolojik tedavi</i>	42	476	42	337	0,005^a
<i>RAS Blokeri ve İST</i>	168	274	168	344	0,016^a
<i>İST ve İST dışı etyolojiye yönelik tedavi</i>	30	1139	30	484	0,033^a
<i>RAS Blokeri, İST ve İST dışı etyolojiye yönelik tedavi</i>	96	325	96	366	0,656 ^a
<i>Renal transplantasyon</i>	5	623	5	603	0,715 ^a

^a Wilcoxon İşaretili Sıralar Testi. Kısaltmalar: PIIV pan-immün inflamasyon değeri, RAS renin anjiyotensin sistemi, İST immünsupresif tedavi

Tedavi rejimlerine göre PIIV değışimleri değeriendirildiğinde; RAS blokerleri ile İST dışı etyolojiye yönelik tedavi alan hastalarda tedavi sonrası 1.yıl PIIV değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde tanı anı PIIV değeriinden düşük saptanmıştır (p=0,005). Bununla beraber RAS blokeri ile immünsupresif tedavi alanlarda tedavi sonrası 1.yıl PIIV değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde tanı anı değeriinden yüksek olarak saptanmıştır (p=0,016). Ayrıca RAS blokeri almayan, İST dışı etyolojiye yönelik tedavi ile immünsupresif tedavi alan hastalarda da tedavi sonrası 1.yıl PIIV değeri, tanı anı değeri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olarak saptanmıştır (p=0,033).

TARTIŞMA VE SONUÇ

1. Epidemiyolojik Verilerin Karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil edilen primer glomerülopati tanılı hastaların demografik ve klinik verileri, 2022 yılında Uluslararası Üroloji ve Nefroloji dergisinde yayımlanan Türk Nefroloji Derneği'nin (TND) "Trends of primary glomerular disease in Turkey: TSN-GOLD registry report" başlıklı çok merkezli çalışmanın verileri ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. TND verilerinde olduğu gibi bizim çalışmamızda da primer glomerülopati tanılı hastalardaki en sık biyopsi endikasyonu nefrotik düzeyde proteinüri olarak saptandı. TND verilerinde 3858 hastanın %46,8'i kadın olarak saptanmış olmasına karşın bizim çalışmamıza dahil edilen 213 primer glomerülopati hastasının %31'i kadın olarak saptanmıştır. Ayrıca TND verilerinde, en sık primer glomerülopati tanısı IgAN olarak saptanmış olup; bizim çalışmamızda en sık primer glomerülopati olarak 89 hastada MN, ikinci en sık olarak 73 hastada IgAN ve takiben 41 hastada FSGS olarak saptanmıştır (24). Dünya genelinde yapılan çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da sekonder glomerülopatilerin etyolojileri değerlendirildiğinde; en sık neden olarak SLE saptandı (25).

2. Primer ve Sekonder Glomerülopati Ayrımında PIIV

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada başta NLR ve PLR olmak üzere hemogram oranları ile hastalık aktiviteleri, sağkalım veya malignitelerde nüks gelişmesi arasında ilişki olup olmadığı değerlendirilmiştir. Örneğin Çin'de 1151 IgAN hastası ile yapılan bir çalışmada NLR ile IgA nefropatisi progresyonu arasında ilişki olup olmadığı değerlendirilmiş ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında NLR düzeyinin 2,40'ın üzerinde olmasının IgAN progresyonunda bağımsız bir risk faktörü olarak saptandığı belirtilmiştir (23).

Japonya’da yapılan bir başka çalışmada ise RPGN hastalarında NLR ve PLR renal sonlanım üzerinde etkili faktörler olarak saptanmıştır (21).

NLR ve PLR ile yapılan bu çalışmalar gibi birçok çalışma sonrasında inflamasyon ile nötrofil, platelet ve monosit sayısının doğru orantılı, lenfosit sayısının ise ters orantılı olması üzerine nötrofil, monosit ve platelet sayısının çarpımı olarak elde edilen pan immün inflamasyon değeri (PIIV) ile birçok alanda yeni çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Örneğin onkoloji alanında 2021’de yılında Bursa’da yapılan bir çalışmada düşük PIIV saptanan, neoadjuvan kemoterapi almış olan meme kanseri hastalarında hem daha uzun sağkalım süresi hem de daha uzun hastalısız sağkalım süresi saptandığı belirtilmiştir (26). Bir başka çalışmada ise 219 ANCA ilişkili vaskülit hastasında tanı anında (ROC analizi ile belirlenen) 1011,3’ten yüksek PIIV değerine sahip hastalarda sağkalım süresinin anlamlı derecede daha az olduğu tespit edilmiştir (22).

Biz de bu çalışmalardan yola çıkarak, ucuz ve kolay ulaşılabilir bir yöntem olan PIIV ve diğer hemogram oranlarının; primer ve sekonder glomerülopati ayırımındaki etkisini, proliferatif ve non-proliferatif glomerülopati ayırımındaki etkisini, sağkalım süreleri üzerindeki etkisini ve tedavi alan hastalardaki PIIV değişiminin anlamlı olup olmadığını inceledik.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların tanı anı laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; sekonder glomerülopati hastalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde NLR, PLR, NER, MLR ve PIIV ile üre, kreatinin, CRP daha yüksek olarak saptandı ve bu yükseklikler istatistiksel olarak anlamlı olarak raporlandı (Tablo-14).

Hastaların tanı anı laboratuvar bulgularının proliferasyon durumu ile arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; proliferatif glomerülopati hastalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde NLR, PLR, NER, MLR ve PIIV ile üre, kreatinin, CRP daha yüksek olarak saptandı ve bu yükseklikler istatistiksel olarak anlamlı olarak raporlandı (Tablo-16).

3. ANCA İlişkili Vaskülitlerde Hemogram Oranlarının Yeri

İnflamasyonu değerlendirmede kullanılan hemogram oranlarının sekonder glomerülopatilerde daha yüksek sonuçlanması ve istatistiksel anlamlılık saptanması; ANCA ilişkili vaskülitlerde sağkalım açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu yönünde çalışmalar olması üzerine sekonder glomerülopati etyolojileri PIIV düzeyleri açısından birbiri ile karşılaştırılmıştır (22). Analiz sonuçlarında; ANCA ilişkili vaskülitlerde lupus nefriti ve MM hastaları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde PIIV değerinin daha yüksek olarak saptanmıştır. Ayrıca diğer hemogram oranları için de analiz yapılmış, anlamlılık saptanan tüm karşılaştırmalarda (Tablo-18) ANCA ilişkili vaskülitlerde oranlar yüksek olarak sonuçlanmıştır. Bunun üzerine bu oranların sekonder glomerülopatide etyolojisini belirlemede test olarak kullanılabilecek düzeyde olup olmadığı ROC analizi yapılarak, analiz sonuçları Şekil-8'de sunulmuştur.

PIIV, NLR, PLR ve MLR; ANCA ilişkili vaskülitler ile diğer sekonder nedenler arasında ANCA ilişkili vaskülit belirlemede PIIV, NLR, MLR ve PLR'nin $p < 0,001$ istatistiksel anlamlılık düzeyinde test olarak kullanılabileceği saptandı. PLR'nin ise $AUC=0,850$, kesme noktası 146'nın üzerindeki değerleri için %63,2 sensitivite ve %88,7 spesifisite ile dört oran arasında en iyi test olarak değerlendirildi. PLR dışında PIIV; $AUC=0,776$, kesme noktası 982'den büyük değerler için %63,16 sensitivite ve %88,66 spesifisite ile PLR'ye yakın derecede anlamlılık gösterdi. NLR'nin ise $AUC=0,819$ kesme noktası 3,85'ten büyük değerler için %76,32 sensitivite ve %79,76 spesifisite ile anlamlılık sağladığı saptandı.

Bu sonuçlar neticesinde değerlendirildiğinde; sekonder glomerülopati etyolojisini belirlemek amacıyla hesaplanacak hemogram oranlarında hastalık belirlemek için duyarlılığı daha yüksek olan NLR; ANCA ilişkili vaskülit ekarte açısından ise PLR ve PIIV 'in düşüklüğünün tercih edilebileceği şeklinde yorumlanabilir. Ancak bu konuda daha net sonuçlar ve öneriler sunabilmek için yeni, örneklem büyüklüğü daha geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

4. Bulguların Sağkalım Analizlerinin Yorumlanması

Hastaların tanı anı laboratuvar bulguları ile sağkalım durumları arasındaki ilişkinin değerlendirilebilmesi açısından sürekli değişkenler ROC analizi değerlendirilerek, kesme noktaları belirlendi. Sonrasında ROC analizlerinde anlamlılık gösteren değişkenler, tek değişkenli Kaplan-Meier sağkalım analizi, log-rank testi ile değerlendirildi, bulgular tablo-19 ve tablo-20'de sunulmuştur. ROC analizi neticesinde istatistiksel anlamlılık gösteren değerler arasından birbiri ile korelasyonu yüksek değişkenlerden ölüm değişkeni ile ilişki düzeyi en yüksek olan parametre seçilerek Kaplan-Meier analizi yapılmıştır ve anlamlı çıkan değişkenler, çok değişkenli Cox-Regresyon analizi, Forward LR metodu ile değerlendirilmiş, Tablo-21'de bulgular sunulmuştur.

Yapılan tek ve çok değişkenli sağkalım analizleri neticesinde; glomerüler hastalıklarda tanı anında yaşın 52'nin üzerinde olmasının ölüm riskini 52 yaş ve altında olanlara göre yaklaşık 3,4 kat artırdığı saptandı. Tanı yaşından sonra ölüm riskini en çok artıran diğer bir faktör ise glomerülopati tipinin sekonder glomerülopati olduğu ve ölüm riskini yaklaşık 2,9 kat artırdığı saptandı. Bunun yanında 3,1 gr/dl'nin altındaki albümin düzeyinin de ölüm riskini normal düzeyde olanlara göre yaklaşık 1,2 kat artırdığı saptandı.

Hemogram oranlarının sağkalım analizlerinde NLR tercih edilmiştir. ROC analizleri sonucunda en yüksek istatistiksel anlamlılığı PLR göstermesine rağmen NLR'nin istatistiksel anlamlılık düzeyi PLR'ye yakın olarak saptandı. Bununla beraber ROC analizlerinde NLR'nin belirlenen kesme noktası için daha yüksek duyarlılık sağladığı için hemogram oranları içerisinde NLR test edilmiştir ve NLR'nin 2,65'in üzerinde olması istatistiksel anlamlılık düzeyinde ($p=0,030$), 2,65 ve altında olanlara göre ölüm riskini 1,6 katına çıkarmaktadır. Ancak analiz sonuçları dikkatli değerlendirilirse, HR 'nin güven aralığının 1,048 ile 2,486 arasında seyrettiği ve NLR 'yi risk faktörü olarak tanımlayabilmek için bu konuda, randomize kontrollü çalışmalarla bulguların desteklenmesine ihtiyaç olduğu şeklinde yorumlanabilir.

5. Tedavi Sonrasında Hemogram Oranlarında Değişim

Çalışmamıza dahil edilen 553 hastadan tedavi başlanan 407 hasta için patolojik tanılarına göre alt gruplar oluşturuldu ve tüm gruplarda tanı anı PIIV ile tedavi başlangıcından 1 yıl sonra saptanan PIIV arasındaki ilişki Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi ile analiz edildi. Analiz sonucunda en yüksek düzeyde anlamlılık gösteren PIIV farkı; çoğunluğunu ANCA ilişkili vaskülit tanılı hastaların oluşturduğu RPGN patolojik tanılı hastalarda saptandı, tedavi sonrası 1.yıl PIIV değerleri anlamlı ölçüde daha düşük saptandı. Bunun dışında amiloidoz ve MN hastalarında da tanı anı ile tedavi sonrası 1.yıl PIIV değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı ancak RPGN tanılı hastaların aksine, amiloidoz ve MN hastalarında tedavi sonrası PIIV değerleri anlamlı ölçüde daha yüksek olarak saptandı.

Sekonder glomerülopati etyolojisine göre alt gruplar oluşturularak tanı anı ve 1.yıl PIIV değerlerinin karşılaştırılmasında ANCA ilişkili vaskülitlerde tedavi sonrası 1.yıl PIIV değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptandı. Bu da AAV patogenezinde rol oynayan glomerüler inflamasyonun, lökosit aktivasyonu göz önüne alındığında aktif hastalık döneminde yüksek saptanması beklenen bir bulgu olarak göze çarpmaktadır.

6. Tedavi Rejimlerine göre PIIV Değişimi

Tablo-25'te özetlendiği şekilde; RAS blokeri ile İST dışı etyolojiye yönelik tedavi alanlarda ve İST dışı etyolojiye yönelik tedavi ile immünsupresif tedavi alanlarda tanı anı PIIV değerleri daha yüksek, RAS blokeri ile immünsupresif tedavi alanlarda tedavi sonrası 1.yıl PIIV değerleri daha yüksek saptandı. Bu durum, istatistiksel anlamlılık içerse de tedavi rejimlerinin kesişim noktaları olması nedeniyle anlamlı bir bulgu olarak değerlendirilememiştir. Ayrıca etyolojiye yönelik tedavileri etken madde şeklinde belirtmemiş olmamız nedeniyle, kullanılan tedavinin hemogram parametreleri üzerine direkt etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Bu nedenlerle bu konuda daha yol gösterici sonuçlara ulaşabilmek adına tedavi rejimlerinin daha keskin sınırlarla belirlendiği yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. Sonuç

Son yıllarda başta NLR ve PLR olmak üzere hemogram parametrelerinin birbirine oranları, inflamasyonu belirlemede hastalık aktivitesini öngörmeye ve mortalite riski hakkında fikir vermesi açısından araştırılmaktadır ve bu konuda gün geçtikçe artan sayıda yayınlar yayımlanmaktadır. Başta onkoloji alanında bu çalışmalar yapılsa da nefroloji alanında da son yıllarda bu konuda çalışmalar yapılmaktadır.

NLR ve PLR daha uzun süredir kullanılan bir oran olmasına karşın inflamasyon ilişkili hücrelerin cevapları değerlendirildiğinde pan-immün inflamasyon değerinin istatistiksel olarak daha anlamlı bir parametre olması beklenmektedir. Ayrıca hemogramın kolay ulaşılabilir, hızlı ve ucuz bir yöntem olması nedeni ile glomerülopati tiplerinin ayırımı, ölüm riski üzerine etkili faktörlerin araştırılması, bu konuda literatürde yeterli çalışmanın olmaması nedeniyle çalışmamızı planladık ve gerçekleştirdik.

Çalışmamız neticesinde ortaya çıkan sonuçları özetleyecek olursak; sekonder glomerülopatilerde ve proliferatif glomerülopatide tanı anı PIIV değeri primer ve non-proliferatif glomerülopatilere göre daha yüksektir. Ayrıca ANCA ilişkili vaskülitleri diğer sekonder glomerülopatilerden ayırmada kullanılabilecek bir test olmasına karşın, PLR daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Bu nedenle PLR'nin 982'nin üzerinde saptanması sekonder glomerülopatiler arasında ANCA ilişkili vaskülit lehine değerlendirilebilir.

Bununla birlikte NLR 2,65'in üzerinde saptanan hastalarda ölüm riski yaklaşık 1,6 katına çıkmaktadır. Glomerülopati hastalarında ölüm riskini en çok artıran faktör ise 52 yaşından büyük olmak olarak belirlendi.

Çalışmamızda serum protein elektroforezi verilerinin yetersiz sayıda olması nedeniyle literatüre ışık tutan bir bulgu saptanmamıştır ancak sağkalım açısından yapılan ROC analizlerinde SPEP'te alfa-1 ile alfa-2 çarpımının albümine oranının anlamlılık düzeyi nedeniyle daha büyük bir örneklem ile literatüre katkıda bulunabilecek sonuçlar sağlanabileceği düşünülmektedir.

8. Çalışmamızın Eksiklikleri ve Geliştirilebilecek Yönleri

Çalışmamızın eksikliklerini değerlendirecek olursak; öncelikle çalışmamız retrospektif bir çalışma olup, tüm hastaların verileri tam değildi. Bunun dışında 2010-2021 yılları arasında yapılan bir çalışma olması ve bu süre zarfında bazı laboratuvar tetkiklerinin ölçüm teknikleri ile kalitesinde gelişmeler yaşanması, güncel verilerin daha sağlıklı olduğu yönünde fikir vermektedir.

Çalışmamızın diğer bir eksik yönü ise hastaların ölüm verileri kaydedilirken, ölüm nedeninin kaydedilmemesidir, bu nedenle her ne kadar çalışmamızda anlamlı bazı sonuçlar çıkmış olsa da, daha sağlıklı, literatüre ışık tutacak ve klinik pratiğimize kolaylıklar sağlayacak sonuçlar için bu konuda daha geniş ölçekli prospektif randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir. Ayrıca yeni planlanacak çalışmalarda tedavi başlanan hastalarda tanı anı ile tedavi sonrası 1.yıl verileri daha yakın aralıklı bir çalışma ile geliştirilebilir, örneğin 3, 6 ve 9.ay kreatinin, tGFH ve hemogram ölçümleri çalışmaya dahil edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Trachtman H. Glomerulonephritis. New York, NY: Springer Berlin Heidelberg; 2019.
2. Feehally J. Comprehensive Clinical Nephrology. Sixth edition. ed. Edinburgh ; New York: Elsevier; 2019.
3. Myers BD, Guasch A. Mechanisms of proteinuria in nephrotic humans. *Pediatr Nephrol.* 1994;8(1):107-12.
4. Couser WG. Pathogenesis of glomerular damage in glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13 (Suppl) 1:10-5.
5. Couser WG, Johnson RJ. The etiology of glomerulonephritis: roles of infection and autoimmunity. *Kidney Int.* 2014;86(5):905-14.
6. J. R. Glomerular disease: Evaluation and differential diagnosis in adults UpToDate: 2022 <https://www.uptodate.com/contents/glomerular-disease-evaluation-and-differential-diagnosis-in-adults>. (Eriřim tarihi: 02/10/2022)
7. Ronco P, Debiec H. Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care. *Lancet.* 2015;385(9981):1983-92.
8. Francis JM, Beck LH, Salant DJ. Membranous Nephropathy: A Journey From Bench to Bedside. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(1):138-47.
9. Ayalon R, Beck LH, Jr. Membranous nephropathy: not just a disease for adults. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(1):31-9.
10. Wang L, Ye Z, Liang H et al. The combination of tacrolimus and entecavir improves the remission of HBV-associated glomerulonephritis without enhancing viral replication. *Am J Transl Res.* 2016;8(3):1593-600.
11. Rovin BH, Adler SG, Barratt J et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Work G. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1-S276.
12. Suzuki K, Honda K, Tanabe K et al. Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. *Kidney International.* 2003;63(6):2286-94.
13. Floege J, Grone HJ. Recurrent IgA nephropathy in the renal allograft: not a benign condition. *Nephrol Dial Transpl.* 2013;28(5):1070-3.
14. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative Glomerulonephritis: Pathogenetic Heterogeneity and Proposal for a New Classification. *Semin Nephrol.* 2011;31(4):341-8.
15. Montseny JJ, Meyrier A, Kleinknecht D, Callard P. The Current Spectrum of Infectious Glomerulonephritis - Experience with 76 Patients and Review of the Literature. *Medicine.* 1995;74(2):63-73.
16. Salama AD, Little MA. C21.8.5Proliferative glomerulonephritis. In: Firth JD, Firth J, Conlon C, Cox T, editors. *Oxford Textbook of Medicine*: Oxford University Press; 2020: 4934.
17. Andrade-Oliveira V, Foresto-Neto O, Watanabe IKM et al. Inflammation in Renal Diseases: New and Old Players. *Front Pharmacol.* 2019;10.

18. Mihai S, Codrici E, Popescu ID et al. Inflammation-Related Mechanisms in Chronic Kidney Disease Prediction, Progression, and Outcome. *J Immunol Res*. 2018;2018.
19. Kushner I. The Phenomenon of the Acute Phase Response. *Ann Ny Acad Sci*. 1982;389(Jun):39-48.
20. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med*. 1999;17(6):1019-25.
21. Mae Y, Takata T, Ida A et al. Prognostic Value of Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio and Platelet-To-Lymphocyte Ratio for Renal Outcomes in Patients with Rapidly Progressive Glomerulonephritis. *J Clin Med*. 2020;9(4).
22. Lee LE, Ahn SS, Pyo JY et al. Pan-immune-inflammation value at diagnosis independently predicts all-cause mortality in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(2):S88-S93.
23. Li Q, Chen P, Shi S et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent inflammatory indicator of poor prognosis in IgA nephropathy. *Int Immunopharmacol*. 2020;87:106811.
24. Gul CB, Kucuk M, Ozturk S et al. Trends of primary glomerular disease in Turkey: TSN-GOLD registry report. *Int Urol Nephrol*. 2022;54(9):2285-94.
25. Hou JH, Zhu HX, Zhou ML et al. Changes in the Spectrum of Kidney Diseases: An Analysis of 40,759 Biopsy-Proven Cases from 2003 to 2014 in China. *Kidney Dis-Basel*. 2018;4(1):10-9.
26. Sahin AB, Cubukcu E, Ocak B et al. Low pan-immune-inflammation-value predicts better chemotherapy response and survival in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Sci Rep*. 2021;11(1):14662.

TEŞEKKÜR

Tamamlamış olduğum tez çalışmam sırasında bilgi ve birikimini benimle paylaşan, bana yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa Güllülü hocama, asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta başhekimimiz Prof. Dr. Rıdvan Ali ve ana bilim dalı başkanlarımız Prof. Dr. Fahir Özkalemkaş ile Prof. Dr. Alparslan Ersoy olmak üzere asistanlık eğitimim boyunca emeği geçen tüm değerli hocalarıma,

Akademik çalışmalar konusunda hiçbir desteği esirgemeyen, bana yol gösteren, izinden gitmeye çalışacağım değerli hocam Prof. Dr. Abdülmecit Yıldız'a,

Tezimin her aşamasında bana yol gösterici olan ve yardımlarını esirgemeyen değerli abilerim ve ablalarım; Dr. Saide Elif Güllülü Boz, Dr. Ahmet Bilgehan Şahin, Dr. Mehmet Fethullah Aydın, Dr. Mehmet Sezen ve Dr. Vildan Gürsoy'a,

Asistanlık eğitimim süresince her türlü zorluk ve sıkıntı karşısında desteklerini esirgemeyen, hüzünlerimi ve mutluluklarımı paylaştığım, birer iş arkadaşından öte dostlarım Dr. Mehmet Refik Göktuğ, Dr. Volkan Ergünay, Dr. Volkan Balkan, Dr. Fatih İleri, Dr. Mehmet Hakan Mat ve Dr. Mehmet Ömer Kırıştioğlu'na,

Tıp eğitimini almış olduğum, hekimliği öğrendiğim Hacettepe Üniversitesi bünyesindeki üzerimde emekleri olan hocalarıma, burada isimlerini teker teker sayamadığım Uludağ Dahiliye ailesinin mensubu olan tüm asistan arkadaşlarıma, meslektaşlarıma, rotasyonlarım süresince beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelebilmemde üzerimde sonsuz emeği olan, hayatımın her basamağında desteğiyle, fikirleriyle yol gösteren ilkokul öğretmenim Nurten Kutu Erkal'a,

Doğumumdan bugüne ve yarına, bana ve kardeşlerime her şeyini adanmış olan babam Mustafa Çeşmeci'ye ve hayatımın her kademesinde olan, hiçbir desteği benden esirgemeyen, kaderimi paylaştığım kardeşim, aynı zamanda yakında dahiliye camiasına uzman doktor olarak katılacak olan meslektaşım Dr. Engin Çeşmeci'ye,

Saygı, sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yusuf Çeşmeci
Bursa, 2022

ÖZGEÇMİŞ

9 Ocak 1991'de Yalova'nın Merkez ilçesinde doğdum. İlkokulu Yalova Saffet Çam İlköğretim Okulu'nda, orta okulu ise Yalova Özel Öncü İlköğretim Okulu'nda tam burslu olarak okudum. Liseyi Yalova Fen Lisesi'nde okudum ve 2009 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp (İng) bölümüne başladım ve 2016 yılında mezun oldum. Eylül 2016 ile Şubat 2017 arasında Yalova Merkez Toplum Sağlığı Merkezi'nde zorunlu hizmet görevimi sürdürürken Şubat 2017'de istifa ederek Tıpta Uzmanlık Sınavı için çalışmaya başladım. 4 Temmuz 2018'de Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.