



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

KRESENTİK GLOMERÜLONEFRİTLİ VAKALARIMIZIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr Ayşe Nur BAYINDIR AKBAŞ

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2011



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

KRESENTİK GLOMERÜLONEFRİTLİ VAKALARIMIZIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr Ayşe Nur BAYINDIR AKBAŞ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜLÜ

BURSA - 2011

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	15
Bulgular	18
Tartışma ve Sonuç	33
Kaynaklar	44
Teşekkür	52
Özgeçmiş	53

ÖZET

Kresentik glomerulonefrit, spesifik bir hastalık değildir ancak çok farklı etiyoloji ve patolojik mekanizmalarla oluşan ciddi glomerüler hasarın göstergesidir. Bu patolojik bulgu klinik olarak rapidly progresif glomerulonefrit (RPGN) olarak karşımıza çıkar.

Bu çalışma da 1988-2010 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji bölümünde yapılan yaklaşık 1200 böbrek biopsisi geriye dönük olarak incelendi. 46 hasta da kresentik glomerulonefrit saptandı ve çalışmaya alındı. Hastaların birisinde anti glomerüler bazal membran hastalığı, tip1 kresentik glomerulonefrit saptanırken, 15 hastada tip 2 kresentik glomerulonefrit, 27 hastada tip 3 kresentik glomerulonefrit saptandı. 3 hastanın detaylı bilgilerine ulaşılamadı. Hastaların 15'i kadın 31'i erkekti. Ortalama yaşları 39.5 ± 16.5 idi. Kreatinin klirensi tip 2 kresentik glomerulonefrit vakalarında ortalama 35 ± 22.9 ml/dk, tip 3 kresentik glomerulonefrit vakalarında $16,3 \pm 11,1$ ml/dk olarak saptandı. Tip 2 kresentik glomerulonefrit vakalarında 24 saatlik idrarda protein düzeyi daha yüksek saptandı. (5.02 ± 3.6 gr/g) Tip 3 kresentik glomerulonefrit vakalarının yaş ortalaması ve başlangıç kreatinin düzeyi daha yüksek saptandı.

Biopsi kresent oranı ortalama %81 olarak saptandı. Tüm vakalarımız başlangıç dializ ihtiyacı açısından karşılaştırıldığında tip 3 kresentik glomerulonefrit vakalarında dializ ihtiyacı istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha belirgindi. ($p= 0,41$)

Vakalarımızın başlangıç tedavisinde; 31 hasta intravenöz steroid+ intravenöz siklofosfamid tedavisi, bir hasta intravenöz steroid+ oral siklofosfamid, üç hastamız da yalnız pulse steroid tedavisi uygulanmıştı. İdame tedaviye geçilebilen hastalarda ise steroide ek olarak altı hasta azatiopurin, bir hasta MMF, bir hasta siklosporin, bir hasta oral siklofosfamid tedavisi uygulanmıştı. Hastalarımızın dokuzunda tam remisyon, üçünde kısmi remisyon sağlandı. On beş hastamızda son dönem böbrek yetmezliği gelişti,

dokuz vakamız exitus oldu. Tedavi takiplerine ulaşılamayan altı hastamız mevcuttu.

Anahtar kelimeler: Kresentik glomerulonefrit, tedavi, prognoz.

SUMMARY

Evaluation of The Cases Diagnosed with Crescentic Glomerulonephritis

Crescentic glomerulonephritis (CGN) is not a specific disease but it is a morphologic expression of severe glomerular injury that can be caused by many different etiologies and pathogenic mechanisms. This pathologic findings sometimes come on view as rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN).

In this study, we reviewed 1200 renal biopsy performed between 1988 and 2010 in Uludag University Nephrology department. Forty six patient with CGN were enrolled to the study. Type 1, Type 2 and type 3 CGN was detected in 1, 15 and, 27 patients, respectively. Detailed data could not be reached for 3 patients.

Women / man was 15 / 31 and mean age was 39.5 ± 16.5 . Mean creatinin clearance (ClCr) for type 2 and type 3 CGN patients were 35 ± 22.9 and 16.3 ± 11.1 ml/min respectively. 24 hour-protein level was higher in type 2 crescentic glomerulonephritis patients. (5.02 ± 3.6 gr/d) The mean age and initial creatinine level was higher in tip 3 crescentic glomerulonephritis patients.

Mean crescent percentage was 81%. It was found that type 3 CGN patients need dialysis more than other types ($p < 0.05$).

Initial treatment combination for 31 patient was intravenous (IV) steroid and cyclophosphomide, in 1 patient cyclophosphamide was administered orally an 3 patients were treated with only pulse steroid therapy. As maintenance therapy 6 patients received Azathiopurine, 1 patient received oral cyclophosphamide and 1 patient received mycophenolate mofetil in addition to oral steroid therapy. Whereas complete remission was reached 9 patients, 3 patients had partial remission. Fifteen patients

progressed to end stage renal disease and 9 patients were died under treatment.

Key words: Crescentic glomerulonephritis, treatment, prognosis.

GİRİŞ

Kresentik glomerülonefrit, spesifik bir hastalık değildir ancak çok farklı etiyoloji ve patolojik mekanizmalarla oluşan ciddi glomerüler hasarın göstergesidir. Bu patolojik bulgu klinik olarak rapidly progresif glomerülonefrit (RPGN) olarak karşımıza çıkar. RPGN, ani başlayan, spontan iyileşmenin az olduğu haftalar veya aylar içinde hızla ilerleyerek terminal böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilen klinik bir sendromdur. 1914 yılında Volhard ve Fahr kresentik glomerülonefriti ciddi glomerüler hasar ve Bowman kapsül hücrelerinde ekstrakapiller proliferasyon olarak tanımlamışlardır.(1)Kresentik glomerülonefrit terimi ilk kez 1942 yılında Ellis tarafından tanımlanmıştır. O dönemlerde bu durumun en önemli nedeninin poststreptokokal hastalıklar olduğu düşünülmüştür. 1948 de Davson ve arkadaşları, vaskülitli birçok hastada kresentik glomerülonefrit saptamışlar ve altta yatan major klinik patolojinin vaskülitler olabileceğini belirtmişlerdir (1, 2).

Son 30 yılda, renal biopsi ve immünohistolojinin gelişimiyle birçok çalışmacı kresentlerin farklı glomerülonefrit modellerinde ortaya çıkabileceğini göstermişlerdir. 1970'ler de immünohistoloji, kresentik glomerülonefritin glomerüler immünofloresan bulgularına göre üç gruba ayrılmasını sağlamıştır ve bu gruplama günümüzdeki sınıflamanın temelini oluşturmuştur (1-3).

Kresentik glomerülonefrit insidansı biopsi çalışmalarında %2-5 olarak saptanmıştır. Erkekler kadınlara göre iki kat daha fazla etkilenmektedir. Beyaz ırkta rastlanma oranı daha fazladır. Yaşlı popülasyonda kresentik glomerülonefrit saptanma oranı üç kat daha fazladır(1).

Kresentik glomerülonefrit immüno patolojik bulgulara göre 3 gruba ayrılır (4, 5).

1. Anti Glomerüler Bazal Membran Hastalığı

Anti glomerüler bazal membran (anti GBM) hastalığı, glomerüler bazal membrana karşı oluşmuş otoantikörler ve bu antikörlerin oluşturduğu kresentik glomerülonefritle sonuçlanır. Klinik olarak rapidly progresif kresentik glomerülonefritle sonuçlanır(1). Tüm kresentik glomerülonefrit vakalarının %10'unu oluşturmaktadır. Goodpasture sendromu ise glomerülonefrite eşlik eden pulmoner hemorajiyi kapsar. Anti glomerüler bazal membran antikörü tipik olarak Ig G tipinde olup nadiren Ig A ya da Ig M tipinde olabilir. Anti GBM antikörleri'nin hedefi tip 4 kollajenin alfa 3 zincirinin nonkollajen (NC1) sahasıdır. Tip 4 kollajenin alfa 3 zincirinin c DNA sı klonlanmış ve iki numaralı kromozomun uzun kolunun q 35-37 bölgesinde olduğu saptanmıştır. Anti GBM antikörlerinin patojenitesi bu antikörlerin hayvanlara pasif enjekte edilmesiyle kanıtlanmıştır. Anti GBM antikörü enjekte edilen hayvanlarda glomerülonefrit olduğu gözlenmiştir (4).

Deneyisel çalışmalar T hücrelerinin anti GBM hastalığında rol oynayabileceğini ortaya koymuştur. CD 8 monoklonal antikörlerinin ya da CD154 monoklonal antikörlerinin deneyisel olarak ortaya çıkarılan kresentik glomerülonefrit tedavisinde yarar sağlayabileceği gösterilmiştir. (6,7) Benzer şekilde otoreaktif T hücrelerine karşı zıt rol oynayan CD 4 ve CD 25 T hücrelerinin deneyisel anti GBM kresentik glomerülonefritinde glomerüler hasar derecesini azalttığı saptanmıştır (8). Tüm bu gözlemler otoreaktif T hücrelerinin ve B hücrelerinin fonksiyonlarında ki değişimin ve antikör üretiminin glomerüler ve alveolar hasara neden olabileceğini göstermiştir.

Tip 1 kresentik glomerülonefrit biyopsi esnasında en ciddi hasara sahiptir. Anti GBM hastalığı saptanan hastaların yaklaşık %50' inde pulmoner hemoraji, ciddi pulmoner-renal vaskulit mevcuttur. Anti GBM hastalığı saptanan hastaların üçte biri ile dörtte birinde ANCA pozitifliği saptanır. Bu önemli bir noktadır çünkü ANCA pozitifliği saptanan anti GBM hastalığı bulunan hastalar böbrek ve akciğer dışında ki organlarında da küçük damar vaskülitini gelişimi açısından risk altındadırlar (1-3).

Anti GBM hastalığı her yaşta saptanabilirse de < 30 yaş hastalarda anti GBM sendromu şeklinde ortaya çıkarken > 50 yaş hastalarda genellikle anti GBM hastalığı olarak ortaya çıkar. < 30 yaşta erkek cinsiyette daha sık rastlanırken > 50 yaşta kadın cinsiyet ön plana geçmektedir (9,10).

2. İmmün Kompleks İlişkili Kresentik Glomerülonefrit

Farklı mekanizmalarla kresentik glomerülonefrite neden olan heterojen hastalık grubudur. İmmünhistokimyasal olarak kapiller duvar ve mezengium boyunca uzanan immünglobulin ve kompleman birikimi saptanır. Çocuklarda görülen kresentik glomerülonefritin en sık nedenidir. İmmün kompleks kresentik glomerülonefritine neden olan hastalıklar SLE gibi immün kompleks hastalıkları, primer glomerülonefritler, ilaçların da içinde olduğu çok geniş bir yelpaze oluşturur.

Sistemik İnfeksiyonlar

Poststreptokokal glomerülonefrit seyrek de olsa kresentik glomerülonefrite neden olabilir. Bazı hastalarda spontan remisyonlar bildirilmişse de kresent oranı > %50 olan vakalarda prognoz kötüdür.

İnfektif endokardit, enfekte artioventriküler şant durumunda da immünkompleks tipi kresentik glomerülonefrite rastlanabilir, her iki durumda da infeksiyon eradikasyonu önemlidir. Enfekte atrioventriküler şantı olan vakalarda şantın çıkarılmasıyla renal bulguların düzeldiği bildirilmiştir.

Viseral apsesi olan vakalarda da immünkompleks tipi kresentik glomerülonefrit olguları bildirilmiştir.

Metisilin rezistan Stafilokokus aureus (MRSA) sepsisinde, HIV, hepatit B, Ross River virus, lepra, lejionella, mikoplazma, sifiliz infeksiyonlarında da immünkompleks tipi kresentik glomerülonefrit olguları bildirilmiştir.

Sistemik İmmün Kompleks Hastalıkları

Sistemik lupus eritamatozus (SLE); immünkompleks tipi kresentik glomerülonefrit daha çok tip 4 lupus nefritinde saptanır ancak tip 3 lupus nefritinde de gözlenebilir. Yapılan çalışmalarda kresentik özellik gösteren

lupus nefritinin kötü prognoz gösterdiği saptanmıştır. Kresent oluşum mekanizması net değildir.

Henöch-Schönlein Purpurası (HSP); hafif kresentik glomerülonefrit gelişimi HSP' nin çocuklarda ve yetişkinlerdeki ortak bulgusudur. Renal biopsilerde ciddi kresentik glomerülonefrit bulguları da saptanabilir, bu vakalar kötü prognozludur, çoğunlukla immünsüpresif tedavi gerektirir.

Reiter sendromu, multipl myeloma, krioglobulinemi, hafif zincir hastalığı, Ailevi Akdeniz Ateşi, hipokomplementemik ürtikaryal vaskulit, amiloidozis, immün kompleks kresentik glomerülonefrit vakalarının bildirildiği diğer sistemik immün kompleks hastalıklarıdır.

Primer Glomerülonefritler

Ig A nefropatisi, bu hastaların renal biopsilerinde %35 oranında kresentik glomerülonefrit bulguları saptanır. Yaygın kresent oluşumu nadirdir. Ig A glomerulonefriti kresentik glomerülonefrit nedenleri arasında ANCA ilişkili glomerülonefrit ve SLE den sonra üçüncü sırada yer almaktadır (1).

Mezengiokapiller ve membranöz glomerülonefritli vakalarda da immünkomplesks tipi kresentik glomerülonefrit gelişebilmektedir. Mezengiokapiller glomerülonefritli vakaların %15'inde rastlanırken membranöz glomerülonefritlerde daha seyrekdir. Membranöz glomerülonefrit vakalarında geç evrede saptanır ve bazen bu vakalara anti GBM antikoru saptanabilir (1).

Tip 1 ve 2 membranoproliferatif glomerülonefrit, fibriler glomerülonefrit ve diğer birçok glomerülonefrit tipinde de immünkomplesks tipi kresentik glomerülonefrit saptanmıştır (2).

İlaçlar

Penisilamin, romatoid artrit, sistemik skleroz, primer bilier siroz, Wilson hastalığı tedavisinde kullanılır. Penisilaminin kresentik glomerülonefrite neden olduğu net olarak saptanmıştır. Daha çok pauci immün kresentik glomerülonefrite neden olur ancak immünkomplesks tipi kresentik glomerülonefritinde bildirildiği vakalarda mevcuttur (11).

İmmünkompleks tipi kresentik glomerülonefritte, pauci immün kresentik glomerülonefrit ve anti GBM glomerülonefritine göre daha az oranda kresent saptanır. Kresentler ciddi glomerüler hasarın göstergesidir bu nedenle immünkompleks ilişkili kresentik glomerülonefrit diğer iki tipe göre daha az agresiftir. Prognoz, kresent yüzdesi ile ilişkilidir ancak farklı hastalık gruplarında farklılık gösterebilir (2).

3. ANCA İlişkili Kresentik Glomerülonefrit

Elektron mikroskopisinde ya da immünfloresans görüntüleme de immün birikim saptanmayan kresentik glomerülonefrit tipidir. Tüm kresentik glomerülonefrit tiplerinin %50-60' nı oluşturur. Pauci immün kresentik glomerülonefrit olarak da adlandırılır (1,2). Pauci-immün kresentik glomerülonefrit genellikle ANCA ile ilişkilidir. ANCA pozitifliği saptanan hastaların %80-90' ın da pauci-immün kresentik glomerülonefrit gelişir. ANCA çoğunlukla Ig G yapısında olan nötrofillerin granüllerine ve monositlerin lizozomlarına karşı oluşmuş antikorlardır. ANCA otoantikoru indirekt immünfloresans mikroskopi de iki farklı gruba ayrılır, sitoplazmik

(c-ANCA) ve perinükleer (p-ANCA). Enzim immünassay yöntemiyle ise anti myeloperoksidaz (MPO-ANCA), anti proteinaz 3 (PR3-ANCA) olarak saptanır. Sitoplazmik ANCA' nın %95'dan fazlası PR3-ANCA, perinükleer ANCA nın %95 den fazlası MPO-ANCA olarak ortaya çıkar (5, 12)

ANCA ilişkili vaskülitlerin patogenezi hala net değildir. Patojenitede en çok suçlanan faktör ANCA otoantikoru'dur. Bu durumu açıklayan en güzel örnek, mikroskopik polianjitis tanılı annenin yenidoğan bebeğinde kısa süre de gelişen glomerülonefrit ve pulmoner hemorajidir. Bunun nedeni transplasental olarak geçen ANCA Ig G otoantikoru'dur (13). LAMP2 (lizozomal membran protein 2) glikolize membran proteindir. ANCA ilişkili glomerülonefritlerde LAMP 2 ye karşı oluşmuş otoantikoru'lar gösterilmiştir.(14) Dolaşan ANCA otoantikoru'nun nötrofil yüzeylerindeki reseptörlerine bağlanması sonucu respiratuvar burst meydana gelir. Böylece çok sayıda oksijen radikalleriyle birlikte yoğun proteaaz salınımı oluşur (15, 16). MPO

ANCA in-vitro olarak hipoklorik asit (HOCL) üretimini artırır. Meydana gelen diğer yan ürünlerle birlikte endotel hücrelerde sitolitik etki gösterir (17). T hücreleri özellikle Wegener Granulomatozu (WG) patogenezinde önemli rol almaktadır. T helper 1 ilişkili mediatörler lokalize hastalıkta artmış saptanırken, T helper 2 ilişkili mediatörler generalize hastalıkta artmış saptanır (18). İnterlökin 17 üretiminin sağlayan CD 4 hücrelerinin patogenezinde önemli rol aldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (19). Xiao ve ark.'nın (20) yaptığı çalışmada MPO Ig G uygulanan farelerde altı gün içinde kresentik glomerülonefrit ve bazı farelerde küçük damar vaskuliti geliştiği saptanmıştır. Nolen ve arkadaşlarının intravital mikroskopiyle yaptıkları çalışmada TNF alfa, anti MPO antikoru gibi proinflamatuvar sitokinlerin endotelden lökosit adhezyonu ve transmigrasyonunu uyardığı gösterilmiştir (21).

ANCA ilişkili kresentik glomerülonefrit, renal limited vaskulit (renal sınırlı hastalık) olarak ortaya çıkabileceği gibi küçük damar vaskulitlerinden birine de eşlik edebilir. Pauci-immün kresentik glomerülonefritin eşlik ettiği küçük damar vaskulitleri; Wegener granulomatozisi (WG), mikroskopik polianjitis (MPA), Churg-Strauss sendromu (CSS)'dur. Bu hastalıkların sınıflandırılması Chapel Hill konsensus konferansında (CHCC) tanımlanmıştır (22).

WG, CHCC'de solunum sistemini tutan granülomatöz inflamasyon, küçük ve orta boy damarlarda (kapiller, venül, arteriol, arter) nekrotizan vaskulit, sık nekrotizan kresentik glomerülonefrit saptanması, güçlü ANCA ilişkisi olması şeklinde tanımlanır. İlk vaka 1930 yılında Klinger tarafından tanımlanmışsa da ilk ayrıntılı tanımlama 1936 yılında Wegener tarafından yapılmıştır. Kesin insidansı bilinmemekle beraber Almanya da 8 / 1.000.000, İngiltere de 10. 2 / 1.000.000, İspanya da 4,9 /1.000.000 olarak bildirilmiştir. Erkeklerde kadınlardan hafifçe daha fazla, beyaz ırkta diğer ırklardan belirgin olarak daha sık görülür (23, 24).

Mikroskopik Polianjitis (MPA), CHCC de, küçük ve orta boy damarlarda (kapiller, venül, arteriol, arter) nekrotizan vaskulit, küçük ve orta boy arterlerde nekrotizan arterit, sık nekrotizan kresentik glomerülonefrit, sık

pulmoner kapilleritis, ANCA ile sık birliktelik göstermesi şeklinde tanımlanmıştır. İnsidansı Almanya da 2. 6/ 1.000.000, İngiltere de 5. 8/ 1.000.000, İspanya da 11.6/1.000.000 olduğu bildirilmiştir (13, 14).

CSS, CHCC de solunum sisteminde eozinofillerden zengin granulomatoz inflamasyon, küçük ve orta boy damarlarda (kapiller, venül, arteriol, arter) nekrotizan vaskulit, astım ve eozinofili ile karakterizedir, ANCA pozitifliği sık saptanır, şeklinde tanımlanmıştır. İnsidansının Almanya da 1/ 1.000.000, İngiltere de 4. 2/ 1.000.000, İspanya da 0. 9 /1.000.000 olduğu bildirilmiştir (23,24).

Renal limited vaskulit (renal sınırlı vaskulit), pauci-immün kresentik glomerülonefrit çoğunlukla MPA, WG, CSS nun bir parçası olarak diğer organ tutulumlarıyla birlikte ortaya çıksa da bazı vakalar böbreğe sınırlı vaskulit bulgularıyla ortaya çıkabilir. Renal limited vaskulitli (RLV) hastaların WG-MPA'nın bir parçası olduğu düşünülmektedir. Çünkü böbrek biopsilerinde ki bulgularla sıklıkla ayrıcı tanı konulamaz, bu hastaların bir kısmı zaman içinde WG ya da MPA nın ekstrarenal bulgularını gösterebilirler. MPO ANCA RLV'li hastaların renal biopsilerinde glomeruloskleroz daha fazla olma eğilimindedir. Bu durum RLV'li hastaların ekstrarenal bulguları olmamasından dolayı daha geç başvurmalarındandır (25).

Pauci immün kresentik glomerülonefrit saptanan vakaların bir kısmında ANCA pozitifliği saptanmaz. Bu vakalarla ilgili veriler sınırlıdır. Hedger ve arkadaşlarının yaptığı 10 yıllık retrospektif bir çalışma da toplam 128 vakanın 35'inde (%27) ANCA negatif saptanmıştır (26). Taiwan da yapılan bir çalışma da ANCA negatiflik oranı %38 olarak saptanırken Chapell-Hill çalışma grubunun yaptığı 213 hastalık bir çalışma da ise %20-30 olarak saptanmıştır (27,28). ANCA negatif hastaların renal biopsilerinde glomeruloskleroz, interstisyel fibrozis gibi kronik lezyonların daha fazla olduğu saptanmıştır (29).

Bazı pauci-immün kresentik glomerülonefrit tiplerinde mezengiüm ve glomerüler kapiller duvarda seyrek, küçük immün birikimler saptanabilir ancak ANCA pozitif ve klinik bulguları mevcut olan hastalarda bu durum tip 3 kresentik glomerülonefrit tanısına engel olmaz (3).

Kresent oluşumu nasıl meydana gelir?

Kresent oluşumu ciddi glomerüler kapiller hasara karşı oluşmuş nonspesifik cevaptır. Kresent oluşumunda kritik nokta glomerüler bazal membran hasarıdır. Kresent oluşumuna neden olan hücreler konusunda farklı düşünceler mevcuttur. Bazı araştırmacılar kresent oluşumuna neden olan major hücre grubunun epitelyal hücreler olduğunu savunurken bazıları monosit kökenli olduğunu savunmaktadır. Hücre grubu altta yatan patolojiye göre de değişebilir. İmmünkompleks aracılı glomerülonefritte epitelyal hücreleri çoğunluktaBowman kapsülünün hasara uğradığı anti GBM ve pauci immün kresentik glomerülonefritte monosit hücre hâkimiyeti mevcuttur.

Kresent oluşumunda epitelyal hücrelerin önemli role sahip olduğu elektron mikroskopik bulgularla desteklenir. Elektron mikroskopisi kresent formasyonu ve glomeruler bazal membran yıkımı arasındaki ilişkiyi ve kresentlerde ki fibrin varlığını ortaya koymaktadır.

Böbrek biyopsileriyle yapılan çok sayıda immünohistokimyasal çalışmada da sellüler kresentlerin çoğunluğunda ana hücre tipinin epitelyal hücreler olduğu gösterilmiştir ancak epitelyal hücrelere az sayıda monosit ve makrofajın eşlik ettiği bilinmektedir. Monosit ve makrofajlar olgun kresentlerin major hücre tipi olmasa da kresent oluşumuna aracılık etmektedirler. Deneysel hayvan çalışmalarında özellikle anti GBM kresentik glomerülonefrit ve pauci immün kresentik glomerülonefritte kresent oluşumu içinde çok sayıda makrofaj saptanmaktadır, Bowman kapsülünde hasar olmayan ya da sınırlı olan immün kompleks tipi kresentik glomerülonefritlerde ise kresent yapısına hakim hücreler epitelyal hücreler olarak saptanmıştır.

Kresent oluşumu konusunda ki ilk hipotez ilk kez 1950 yılında Arnold Rich tarafından ortaya atılmıştır. Bu araştırmacı Bowman aralığında ki pıhtılı kan da bulunan epitelyal hücrelerin proliferasyonu ile kresent oluşumunun meydana geldiğini savunmuştur. Kresent oluşumunu engellemeye yönelik olarak yapılan, streptokinaz-doku plazminojen aktivatörü gibi antikoagülasyon ve defibrinojenizasyonun kullanıldığı, deneysel hayvan çalışmalarında fibrinin kresent oluşum mekanizmasında önemli rol oynadığını desteklemektedir. Fibrin, Bowman aralığında bulunan epitelyal hücrelerin

proliferasyonunda önemli rol oynar bunu da yara iyileşmesinin bir parçası olarak yapar. Kresent oluşumunun engellenmesi glomerüler kapillerdeki inflamatuvar hasarı azaltmaz çünkü kresent oluşumu glomerüler inflamasyona karşı oluşmuş bir cevaptır.

Bowman aralığında fibrinin bulunması, koagulasyon faktörlerini de içeren plazma proteinlerinin bowman aralığına geçişine izin veren glomerüler kapiller duvar hasarını işaret eder. Aktive olmuş makrofajlar ve epitelyal hücreler prokoagulan maddeler salgırlar, sonuç olarak koagulasyon proteinleri prokoagulanlarla ve trombojenik yüzey molekülleriyle ilişkiye geçer ve fibrin oluşumu meydana gelir. Bowman aralığında polimerize olan fibrin fibrinolitik mekanizmalarla temizlenemez, vasküler trombüs içinde ki fibrin kalıcı hale gelir ve kresent yapısının temel parçasını oluşturur. Bowman boşluğunda fibrinin varlığı diğer inflamatuvar sistemleri aktive eder. Koagulasyon sistemi tarafından üretilen trombin, monosit ve trombositler tarafından üretilen sitokin ve büyüme faktörleri epidermal proliferasyonu uyarır.

Elektron mikroskopik çalışmalarda kresentik glomerulnefrit vakalarında glomerüler bazal membranda oluşmuş olan porlar gösterilebilir. Bu porlar moleküler ve hücresele inflamatuvar mediatörlerin bowman boşluğuna geçişine olanak vererek epitelyum proliferasyonu uyarmaktadır. Aktive nötrofil ve monositler glomerüler bazal membran ve bowman kapsülündeki perforasyona neden olduğu düşünülmektedir. Aktive nötrofil ve monositlerden granüler enzimler (elastaz, kollajenaz, proteinaz 3, katepsinler, myeloperoksidaz), oksijen radikalleri (superoksid, hidrojen peroksid), lipid metabolitleri (eikanosidler, platellet aktive edici faktör), sitokinler(interlökin1, interlökin6, interlökin 8, tümör nekrozis faktör alfa, transforming growth faktör beta) salgılanır. Elastaz, katepsinler, proteinaz 3 glomerüler bazal membran yıkımına neden olurken, antiproteinazların oksijen radikalleri tarafından inaktive edilmesi glomerüler bazal membranın yıkımını kolaylaştırır.

Meydana gelen sellüler kresentler zaman içinde apoptoza giderler ya da fibroz-fibrosellüler kresent yapısına dönüşürler. Bu süreçte kresent

yapısındaki epitel hücrelerden ve bazı hastalar periglomerüler bölge de bulunan fibroblastlardan kollajen sentezi gerçekleşir. Sentezlenen kollajen glomerüler bazal membrandaki porlardan geçerek Bowman boşluğuna gelir. Sonrasında epitel hücrelerden salgılanan fibronektin, güçlü fibroblast kemotaktik faktördür. Kollajen üretimi ve fibrozis uyarılmış olur. Epitel hücreler tarafından tip 4 kollajen, laminin, fibronektin, trombospondin, interstisyumda ki fibroblastlar tarafından tip1 ve tip3 gibi matriks materyalleri üretilir. Transforming growth faktör beta (TGF- β) da kollajen üretimini artırır, fibrozisi artırır, epitel kresentlerin fibröz kresentlere dönüşümünü destekler. Sonuçta Bowman aralığına matriks materyali ve fibrin birikimiyle, aralık işgal edilir kresent (yarımay) görünümü meydana gelir (5, 30).

Kresentik Glomerulonefrilerde Histopatoloji

Pauci-immün Kresentik Glomerülonefrit

Kresentik glomerülonefritte en önemli histolojik bulgu kresent oluşumu ve fibrinoid nekrozdur. Akut lezyonların patolojik görünümü fokal segmental fibrinoid nekrozdan ciddi diffüz nekrotizan kresentik glomerülonefrite kadar değişebilir. Bowman kapsülü sıklıkla hasarlanmıştır. Periglomerüler granulomatoz inflamasyon oluşabilir ancak pauci immün kresentik glomerülonefrit için tipik değildir. ANCA glomerülonefriti çoğunlukla pauci immündür fakat bazı vakalarda düşük düzeylerde boyanma saptanabilir. Birçok hastada önceden oluşmuş olan glomerüler ya da tubulo-interstisyel hasar glomerüler skleroz, fibrosellüler kresent, interstisyel fibrozis şeklinde saptanır. Bu lezyonlar değişik düzeydedir. Biopsi preparatlarının yaklaşık %10'unda kortikal küçük arterlerde fibrinoid nekroz saptanır. Bazı vakalarda ise medüller vasa rektalarda vasküler inflamasyon saptanır ve bu durum ciddi papiller nekroza neden olabilir.

Anti GBM Kresentik Glomerülonefrit

Glomerüler fibrinoid nekroz ve kresent oluşumu primer histolojik bulgudur. Anti-GBM antikollarının glomerüllere diffüz bağlanmasına rağmen glomerüler nekroz daha çok segmentaldir. Fibrinoid nekroz alanı düzensizleşir ve koyu asidofilik boyanır. Glomerüllerde kresent saptansa da,

kapiller bölge de çok küçük değişiklerden geniş nekrotizan yıkıma kadar değişen histolojik bulgular saptanabilir. Karyorektik debris ve glomerüler nötrofilik infiltrasyon saptanabilir. Anti GBM ve ANCA ilişkili kresentik glomerülonefritte kapiller duvar ve sağlam glomerüllerde minimal hiperselülerite saptanır. Anti GBM hastalığı olan hastaların biopsilerinde %5-100 oranında kresent yapısı saptanır. Kresentler küçük-segmental ya da geniş-sirkumfensiyal olabilir. Periglomerüler interstisyel inflamasyon eşlik edebilir. Karakteristik immünpatolojik bulgu glomerüler bazal membranda lineer immünglobulin özellikle immünglobulin G birikimi saptanmasıdır. Elektron mikroskopisinde ise akut dönemde segmental nekroz ve kresent oluşumu saptanırken kronik dönemde skleroz saptanır.

İmmünkompleks Tipi Kresentik Glomerülonefrit

İmmünkompleks tipi kresentik glomerülonefritte kresent saptanma oranı diğer iki tipe göre daha azdır. İmmünfloresans mikroskopi de altta yatan hastalığın tipine göre farklı bulgular saptanır. Ig A nefropatisinde ve Henöch Schlönlein pururasında Ig A depositleri, Ig G ve C1q depositleri lupus nefritinde, granüler C3c birikimi postinfeksiöz glomerülonefritte, kapiller duvarda granüler Ig G birikimi membranöz glomerülonefritte saptanır.

Hafif mezengioproliferatif lupus nefritinde ve IgA nefropatisinde immünglobulinler mezengial boyanırken kresentik glomerülonefrit gelişen vakalarda subendotelyal depositlerle ilişkili olarak glomerüler kapiller duvarda boyanma izlenir. Poststreptokokal glomerülonefritte kresent oluşumu meydana geldiğinde immünboyanma ile çok sayıda immün deposit dağılmış şekilde saptanır.

Elektron mikroskopisinde de altta yatan hastalığa ait bulgular saptanır.

Klinik Bulgular ve Tanı

Kresentik glomerülonefrit kliniğe sıklıkla hızlı ilerleyen glomerülonefrit (RPGN) tablosuyla yansır. RPGN ani başlayan spontan veya tamamen iyileşmenin çok az olduğu günler-haftalar içinde kronik böbrek yetmezliği ile karakterizedir. Başlangıç çoğunlukla sinsidir. Hastaların çoğunluğunda viral enfeksiyonu takiben halsizlik, bulantı, kusma, artralji, oligüri gibi nonspesifik

semptomlarla ortaya çıkabilir. Bazı hastalarda ise başlangıç anidir, makroskopik hematuri, ödem, oligüri ile ortaya çıkar. Klinik olarak poststreptokokal glomerülonefrite benzer.

Başvuru esnasında çoğu vakada kreatinin değeri 5mg/ dl üzerindedir. İdrar analizinde dismorfik eritrositler, eritrosit silendirleri saptanır. Değişik derecelerde proteinüri mevcuttur, glomerüler filtrasyon hızının düşüklüğü proteinüriniyi kısıtlar bu yüzden nefrotik sendrom seyrek (2).

Ekstrarenal bulgular ise altta yatan hastalığa bağlı olarak değişir. Anti GBM hastalığında renal bulgulara ek olarak hemoptizi saptanabilir. Pauci immün kresentik glomerülonefrit vakalarında ise vaskulitin sistemik bulgularına rastlanabilir. Pürülan kanlı burun akıntısı, oral-nazal ülserler, kulak akıntısı, otitis media, işitme kaybı WG vakalarının %90 nında MPA vakalarının %35 inde rastlanır. Akciğer tutulumuyla ilgili olarak öksürük hemoptizi, plöretik göğüs ağrısı saptanabilir (31-33). Alt ekstremitelerde fokal nekroz ve purpura, ürtiker, livedo retikularis, eritama nodosum, pyoderma gangrenosum gözlenebilir (34). Konjunktivit, episklerit, optik nöropati, diplopi, retinal vaskulit bulguları ortaya çıkabilir. Nörolojik olarak mononöritis multipleks, kranial sinir tutulumları saptanabilir (35, 36).

Alerji-astım bulguları, karın ağrısı gibi non spesifik semptomlar saptanabilir.

Tedavi

Güncel tedavi ve destekleyici tedavi yaklaşımları RPGN uzun dönem sonuçlarını düzeltmiştir. Hala tedavinin geliştirilmesi önemli bir ihtiyaçtır. Kresenti glomerulone de prognoz ve uygun tedavi, başlangıçtaki hastalığın ciddiyeti, immünpatolojik kategoriye göre değişir. Anti GBM ve ANCA ilişkili glomerulonefri kresent formasyonu oluşturmayan ya da kısmen oluşturan glomerülonefrite göre daha agresiftir, akciğer tutulumu da olmuşsa ciddi immünsüpresif tedavi düşünülmelidir. Başka bir taraftayasa IgA nefropatisi, APSGN gibi immünkompleks glomerülonefritlerinde çok sayıda kresent oluşumu söz konusu değilse geniş immünsüpresif tedaviye ihtiyaç duyulmayabilir.

Tüm kresentik glomerülonefrit tiplerinde sonucu tahmin eden en önemli durum tedavi başlangıcında ki renal yetmezliğin derecesidir (10, 38, 39). Renal patolojinin ciddiyeti, aktivitesi, glomerüler ve interstisyel tutulumun derecesi prognozu netleştirmeye yardımcıdır. Örneğin ANCA glomerülonefritli hastalarda yüksek oranda etkilenmemiş glomerul sayısı artmış survey ilişkilidir (39). Tanı esnasında anti GBM pozitif saptanıp, ANCA negatif saptanan hastalar, tanı esnasında ANCA pozitif, anti GBM negatif saptanan hastalara göre daha kötü bir klinik gidiş ve prognoza sahiptir. Tahminlere aykırı olarak anti GBM ve ANCA birlikte pozitif saptanan hastaların kresent oranları yüksek değildir. Daha iyi prognoza sahiptirler.(40) PR3-ANCA pozitif hastalar MPO-ANCA pozitif hastalarla karşılaştırıldıklarında daha çok kronikleşme oranına, patolojik olarak daha az aktiviteye daha uzun surviye sahiptirler.(30, 39, 40) Bu farklılıklar hastaların prognoz ve tedavisini etkileyecek düzeyde değildir.

Anti GBM kresentik glomerülonefrit, ANCA ilişkili glomerülonefrit ve diğer ciddi kresentik glomerülonefrit tiplerinde, standart tedavi yüksek doz kortikosteroid ve sitotoksik immünsüpresif ajan kullanımındadır (30). ANCA pozitif kresentik glomerülonefrit ve anti GBM kresentik glomerülonefrit tiplerinde pulmoner tutulum mevcutsa tedaviye plazmaferez eklenebilir (10). Siklofosfamid, remisyon indüksiyon tedavisinde hala en sık kullanılan ajandır. Levy ve arkadaşlarının (10) anti GBM hastalığı bulunan hastalarda yaptığı çalışmada serum kreatinini < 5,7 olanlara immünsupresyon ve plazmaferez uygulanmış ve bir yıllık renal survi %90-95 olarak saptanmıştır. Serum kreatininin > 5,7 olan vakalarda, başlangıçta dializ ihtiyacı olanlarda ise 1 yıllık renal survival %82-83 olarak saptanırken başlangıçta dializ ihtiyacı olan vakalarda 1 yıllık renal survival %8-65 arasında değişmektedir. ANCA ilişkili glomerülonefritlerle ilgili iyi organize edilmiş prospektif bir çalışma Avrupa Vaskulit Çalışma Grubu tarafından oluşturulmuştur. Remisyon indüksiyon tedavisinde siklofosfamid hala ilk seçilecek ilaçtır (38).

Güncel tedavi yüksek doz steroid ve siklofosfamid kombinasyonudur, %90 hastada remisyon sağlanır (38). 1/3–1/4 hastada zaman içinde nüks meydana gelir. İmmünsupresyonun devamı için kullanılacak tedavi uzun

dönem immünsüpresif tedavinin neden olabileceği toksik etkilerden dolayı problemlidir. Siklofosfamid geçmişte en sık kullanılan ajandı günümüzde remisyon idamesinde azatiopurin ve mikofenolat mofetil gibi ajanlar kullanılmaktadır. Amaç rekürrens hızlarını < %20 nin altında tutarken toksisiteyi azaltmaktır. Bu amaçla kullanılan ajanlar arasında leflunumide, deoksipergualin, TNF alfa blokerleri, kalsinörin inhibitörleri bulunmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1988-2010 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji kliniğinde yatan hastalara yapılmış olan yaklaşık 1200 böbrek biopsisi geriye dönük olarak incelendi. Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulundan 18 Mayıs 2010 tarih ve 2010-1/2 nolu karar ile onay alındı. Kresentik glomerülonefrit tanısı konulan 46 hasta, çalışmaya alındı. Hastaların dosyaları incelendi. 3 hastanın biopsi raporu dışındaki verilerine ulaşılamadı. Hastaların başvuru sırasında aşağıdaki verileri kaydedildi.

* Yaş-cinsiyet

* Şikâyetleri ve semptomları

* Fizik muayene bulguları

* Klinik durumları

* Laboratuvar bulguları

** İdrar tetkiki (tam idrar tetkiki, idrar sedimenti, 24 saatlik idrar da protein, 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi)

** Hemogram

** Kan biyokimyası (glukoz, üre, kreatinin, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, total protein, albumin, kalsiyum, sodyum, potasyum serum protein elektroforezi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR))

** Seroloji –immunoloji-elisa laboratuvar bulguları (c reaktif protein, c ANCA, p ANCA, mpo ANCA, ANA, C3, C4, Ig G-A-M, HBsAg, anti-HCV)

* Böbrek biopsi raporları (biopsi tarihi, tanı, glomeruler-tubulointerstisyel-damarsal değişiklikleri-immünfloresans bulguları)

* Hastalara uygulanan tedaviler (immünsüpresifler, diğer ilaçlar, hemodializ, plazmaferez)

* Tedavinin 1-2-6-12. ayda ki üre-kreatinin değerleri

* Hastaların tedavi sonrası son durumları, ölüm nedenleri kaydedildi.

Başvuru şikâyetleri halsizlik-bulantı-kusma-hipertansiyon-ödem-artralji dosyalara bakılarak not alındı.

Hastaların başvuru esnasındaki klinik durumları nefrotik sendrom, nefritik sendrom, rapidly progresif glomerülonefrit şeklinde (RPGN, hızlı ilerleyen glomerülonefrit) tanımlandı. Nefrotik sendrom, 3,5 gr/gün/1.73 m² üzerinde proteinürisi olan vakalar olarak tanımlandı. Nefritik sendrom, hipertansiyon, hematuri, ödem, 3,5 gr/günden az olan proteinüri olarak tanımlandı. RPGN, akut nefritik sendroma eşlik eden, günler haftalar içinde hızla böbrek yetmezliğine ilerleyen klinik durum olarak tanımlandı.

Hastalardan böbrek fonksiyonlarında tedavi sonrası normal değerlere dönenler tam remisyona, böbrek fonksiyonlarında kısmen düzelme izlenenler kısmi remisyona, düzelme olmayanlar ya da progresyona gösterenler, son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyenler ve sürekli renal replasman tedavisi ihtiyacı olanlar yanıtı kabul edilmedi. Eksitüs olan hastaların eksitüs nedenleri tespit edildi.

Biyopside yaygın kresentleri olan hastalara yüksek doz siklofosfamid 0,5-1gr/ m² ve metilprednizolon (0,25-1gr/gün, ardışık üç gün) ile indüksiyon tedavisi yapılmıştı. Metilprednizolon pulse tedavisi verildikten sonra 0,5-1mg/kg/gün dozda 6-8 hafta kadar devam edilmişti ve sonrasında düşük doz steroid ile tedaviye devam edilmişti.

Siklofosfamid remisyona girene kadar ya ayda bir pulse şeklinde uygulanmıştı ya da oral olarak verilmişti. Ciddi hastalık bulguları olan ve tedaviye yanıtı sınırlı olan, hızlı progresyona bulguları olan vakalara intravenöz immünglobulin-plazmaferez tedavileri uygulanmıştı. İdame tedavide steroid-mikofenolat mofetil-azatiopurin-oral siklofosfamid-siklosporin tedavileri verilmişti. Proteinürisi olan vakalara anjiyotensin konvertan enzim blokerleri ya da anjiyotensin reseptör bloker tedavisi verilmişti.

Hastaların böbrek biopsi bulguları incelenerek üç gruba ayrıldı. Tip 1 kresentik glomerülonefrit, lineer immün birikim saptanan olgular olarak tanımlandı. Tip 2 kresentik glomerülonefrit granüler birikim saptanan olarak tanımlandı. Tip 3 kresentik glomerülonefrit immün birikim saptanmayan olgular olarak tanımlandı. Hastaların böbrek biopsilerinde saptanan glomerüller-tubulointerstitiyel-damarsal değişiklikler-immün birikimleri kaydedildi.

Elde edilen verilerin istatistik analizi SPSS13.0 istatistik paket programında yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi ve ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in Kesin Ki-kare testi kullanılmıştır. Sağkalım analizi, Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak Log-rank testi ile yapıldı. Anlamlılık düzeyi $p=0.05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Kresentik glomerülonefrit tanısı alan 46 hastanın altısının renal biopsi dışındaki kayıtları bulunamadı. Sadece biopsi bulguları incelendi, immünfloresans boyama yapılanlar gruplandırıldı. Hastaların 15'i kadın 31'i erkekti. Kadınların yaş aralığı 15 ile 70 arasındayken, erkeklerin yaş aralığı 15 ile 72 arasında değişmekteydi. Çalışmaya alınan hastaların sadece birinde anti glomerüler bazal membran hastalığı, tip1 kresentik glomerülonefrit saptanırken, 15 hastada tip 2 kresentik glomerülonefrit (immün kompleks aracılı), 27 hastada tip 3 kresentik glomerülonefrit (pauci-immün) saptandı. Tip 1 kresentik glomerülonefrit saptanan olgumuz 17 yaşındaydı ve erkekti. Diğer hastalarımızın yaşları ve cinsiyetleri Tablo-1'de gösterilmiştir. Tip 2 kresentik glomerülonefrit saptanan vakalarımızın yaş ortalaması 26 ± 10 iken tip 3 kresentik glomerülonefrit vakalarımızın yaş ortalaması $46 \pm 16,2$ olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p < 0,01$).

Tablo-1: Hastalarımızın yaş ve cinsiyete göre dağılımları.

Kresentik glomerülonefrit tipi			
	immünkompleks aracılı (tip 2)	pauci immün (tip 3)	p
Yaş	26,9± 10	47,6± 16,2	<0,01
Cinsiyet (E/ K)	10/ 5	17/27	0,81

Hastalarımızın başvuru sırasında ki semptomları Tablo-2'de gösterilmiştir. Başvuru esnasında ki semptomlar açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştı. Tip1 kresentik glomerülonefrit saptanan bir hastamız da bulantı-halsizlik-hemoptizi şikayetleriyle başvurmuştu.

Tablo-2: Başvuru sırasındaki semptomlar.

başvuru şikayetleri	kresentik glomerülonefrit tipi		p
	immünkompleks aracılı	pauci immün	
Halsizlik	12 / 14 (%85,7)	25 / 27 (%92)	0,596
Hipertansiyon	6 / 14 (%42)	16 / 27 (%59)	0,318
Artralji	4 / 14 (%28)	6 / 27 (%22)	0,712
makroskopik hematüri	4 / 14 (%28)	6 / 27 (%22)	1
Ödem	10 / 14 (%71,4)	33 / 41 (%85)	0,411
Bulantı-kusma	3 / 14 (%21)	11 / 27(%40)	0,596

Tablo-3 de hastalarımızın başvuru sırasındaki klinik durumları, başvuru tarihleri gösterilmektedir. Hastalarımızın çoğunluğu rapidly progresif glomerülonefrit (RPGN) tablosuyla başvurmuştu. 11 hastamızda RPGN + nefrotik sendromla başvururken, iki hastamız nefritik sendrom, sadece bir hastamızda nefrotik sendrom kliniği ile başvurmuştu.

Hastaların başvuru sırasında ki laboratuvar bulguları Tablo-4’de gösterilmiştir. Hastalarımızın başlangıç esnasında hemoglobin, total protein, albumin düzeyleri düşüktü. Eritrosit sedimentasyon hızları artmıştı.

Tip 2 ve 3 kresentik glomerülonefritli hastaların laboratuvar değerlerini karşılaştırılması ise Tablo-5’de sunulmuştur. Tip 3 kresentik glomerülonefrit vakalarında başlangıç üre-kreatinin değerleri tip 2 kresentik glomerülonefrit vakalarına göre daha yüksekti, ancak sadece kreatinin değerinde istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu. (p= 0,013) Kreatinin klirensi tip 3 kresentik glomerülonefritte $16,3 \pm 11,1$ ml/ dk idi ve istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde tip 2 kresentik glomerülonefritten daha düşüktü. (p= 0,009) 24 saatlik idrarda protein miktarları tüm hastalarımızda artmıştı, tip 2 ile tip 3 karşılaştırıldığında tip 2’de istatistiksel olarak anlamlı yükseklik

mevcuttu. (p= 0,032) Total kolesterol düzeyleri tip 2'de belirgin yüksekti (p< 0,01).

Tablo-3: Başvuru tarihleri ve başvurudaki hastaların klinik bulguları.

İsim	Tanı	Yaş	Cinsiyet	Başvuru tarihi	Tanı tarihi	İdrarda protein (gr/gün)	Basvuru klinik
HK	MPA	52	K	08.01.1999	13.01.1999	2,5	RPGN
ŞB	MPA	26	E	14.08.2000	25.08.2000	5,4	RPGN+nefrotik snd
SK	MPA	39	E	02.05.2003	13.05.2010	2,4	RPGN
FO	MPA	72	E	01.12.2003	17.12.2003	1,1	RPGN
SY	MPA	45	K	29.11.2004	29.12.2004	2	nefritik snd
AD	MPA	40	E	19.07.2001	27.07.2001	1,2	RPGN
NB	MPA	57	E	19.02.2004	12.03.2004	2,8	RPGN
AK	MPA	56	K	01.06.2004	11.06.2004	2,5	RPGN
MY	MPA	55	E	30.11.2006	12.12.2006	2,5	RPGN
NC	MPA	66	E	25.03.2009	03.04.2009	5,7	RPGN+nefrotik snd
AI	MPA	57	K	29.01.2010	03.02.2010	1,09	RPGN
TŞ	MPA	57	K	05.05.2010	18.05.2010	3,5	RPGN+nefrotik snd
MA	MPA	21	E	01.10.2009	09.10.2009	1,9	RPGN
ZT	MPA	49	K	20.11.2002	22.11.2002	2,3	RPGN
SA	MPA	71	E	14.01.2011	19.01.2011	2,3	RPGN
EA	MPA	70	K	10.11.2010	12.11.2010	2,4	RPGN
TB	MPA	23	E	20.09.2001	28.09.2001	7,5	nefrotik snd
CO	WG	39	E	29.12.1996	17.12.1996	1	RPGN
NA	WG	47	K	04.01.1999	06.01.1999	0,8	RPGN
MT	WG	40	E	09.02.2004	02.04.2004	1,7	RPGN
UÇ	WG	25	E	27.07.2008	05.08.2008	3	RPGN
AH	WG	52	E	17.09.2009	21.08.2008	0,6	RPGN
İY	WG	43	E	01.01.2010	07.01.2010	2,3	RPGN
EÖ	WG	50	E	01.08.2010	08.08.2010	2,4	RPGN
MT	WG	30	E	10.12.2010	14.12.2010	2,3	RPGN
MZÖ	WG	53	E	25.08.2010	25.08.2010	3,2	RPGN
MK	WG	50	K	10.12.1998	29.12.1998	1	RPGN
GY	MPGN	40	K	11.11.1994	27.12.1994	0,5	RPGN
NM	MPGN	32	K	29.12.1992	29.12.1992	4,5	RPGN+nefrotik snd
ED	MPGN	25	E	09.06.2009	09.06.2009	7	RPGN+nefrotik snd
ME	MPGN	13	E	14.01.1989	02.02.1989	4,4	RPGN+nefrotik snd
SM	MPGN	22	K	17.03.1992	24.03.1992	12	RPGN+nefrotik snd
MK	MPGN	28	E	06.06.2003	22.07.2010	1,2	RPGN
ZK	MPGN	15	K	-	08.04.1997	9	RPGN+nefrotik snd
GD	MPGN	22	K	-	17.10.2003	-	-
GÇ	IGAN	18	E	20.12.1996	26.12.1996	4	RPGN+nefrotik snd
VY	IGAN	21	E	21.09.2005	20.10.2006	4,8	RPGN+nefrotik snd
CT	IGAN	26	E	22.08.1994	22.08.1994	1,8	RPGN
CY	SLE	53	E	04.04.2006	13.04.2006	7,5	RPGN+nefrotik snd
İG	SLE	27	E	10.03.2010	12.03.2010	10	RPGN
BD	SLE	30	E	01.10.1996	17.10.1996	1	RPGN
VA	SLE	32	E	03.06.1988	29.06.1988	2,6	nefritik snd
HD	GP	17	E	-	24.01.1996	2,4	RPGN
BK	-	69	E	-	22.05.1996	2,5	RPGN
TD	-	16	E	-	29.01.2001	-	-
ŞM	-	28	K	-	-	-	-

K: kadın, E:erkek, RPGN: rapidly progresif glomerülonefrit, MPA :Mikroskopik polianjitis, WG: Wegener granulomatozisi, MPGN: Membranoproliferatif glomerülonefrit, SLE :Sistemik lupus eritamatozus IGAN :Ig A nefropatisi, GP: Goodpasture hastalığı

Tablo-4: Laboratuvar bulguları.

												serum protein elektroforez				
isim	wbc	hb	htc	Plt	tprotein	albumin	totalkol	tg	hdl	esbach	crcl	Albumin	alfa1	alfa2	beta	gama
HK	9900	5,7	16,2	306000	5,9	2,3	121	158	42	2,5	16	55,6	4,4	10,7	10	19,2
ŞB	7400	10	30	300000	5	2,6	133	134	28	5,4	41	51,1	6,8	17,6	12	12,5
SK	5100	7,3	21	233000	6,2	3,6	179	215	39	2,4	1,2	51,3	7,3	14	11,9	15,4
FO	6200	8,3	25	198000	7,6	4,4	161	134	38	1,1	22	51,2	7	10,8	11,8	
SY	6970	10	29	318000	7	4,3	184	238	39	2	29	47,3	9,8	13,6	10,4	18,8
AD	8500	7,5	22,5	218000	4,7	1,5	161	225	63	1,2	23	30	5,3	28,3	21,3	15,1
NB	5320	8	24	282000	7	3,5	155	135	55	2,8	2,2	-	-	-	-	-
AK	11000	5,9	17,6	553000	8	3,7	147	64	44	2,5	14,5	36	15,5	10,8	9,9	19,2
MY	13200	7,2	20,7	287000	6,5	2,9	189	101	58	2,5	11,4	42	7,8	18	11	12,1
NC	5280	8,4	26,5	522000	6,2	3	125	116	19	5,7	30	42	11,9	18,1	12,2	15,4
Aİ	7430	9,8	29,2	145000	6,1	2,1	165	107	25	1,09	14,1	47,7	10,1	17,9	7,4	16,1
TŞ	8100	8,2	24,9	377000	5,8	3,5	191	167	59	3,5	18,7	39,8	19,3	30	8,8	6,1
MA	8340	9,3	27,5	187000	5,3	3,5	132	130	43	1,9	6,5	56,8	8,9	12,6	11,5	10,2
ZT	1100	10,3	29,3	303000	7,2	3,4	86	175	23	2,3	8	-	-	-	-	-
SA	5860	11,5	34,2	104000	6	3,2	210	127	39	2,3	7	45,1	8,1	14,9	9,3	22,6
EA	11000	8	24	430000	7,2	3,8	174	115	37	2,4	26,4	51,6	6,5	13,6	11,1	17,2
TB	9300	11,1	32,1	403000	4,2	1	446	240	89	7,5	26	43,8	1,7	9,2	16,9	28,4
CO	10700	10,7	33,5	478000	5,8	2,9	99	152		1	11	12	10,1	16,2	8,5	23,2
NA	18300	8	24	313000	6,8	2,4	136	592		0,8	5,7	40,6	14,9	10,9	10,7	23
MT	9300	11	33	263000	6,8	4,1	176	189	30	1,7	11,8	47	7,2	12,5	13	19
UÇ	11300	8,8	19	154000	6,6	3,6	201	208	34	3	5	47,3	11,6	12,1	10,2	19
AH	10100	10,7	31,7	120000	5,5	3,6	177	83	59	0,6	43	28,4	15,6	22,4	12,9	20,6

Tablo-4 (devamı): Laboratuvar bulguları

												serum protein elektroforez				
isim	wbc	hb	htc	Plt	tprotein	albumin	totalkol	tg	hdl	esbach	crcl	Albumin	alfa1	alfa2	beta	gama
İY	11200	10,4	41,2	622000	5,1	2,8	211	104	53	2,3	11					
EÖ	10900	11,2	34	309000	6,4	2,4	221	152	25	2,4	8,6	47,7	12,1	18,3	6	10,4
MT	41800	8,4	26	391000	6,5	2,7	162	251	25	2,3	19	37,1	9,6	17,3	15,9	20,1
MZÖ	29300	9,4	27,4	705000	5,5	1,2	111	121	8	3,2	23	32,5	14,2	18,5	14,3	20,5
MK	9000	4,8	17	606000	6,5	2,9	144	191		1	5	43,3	9,2	14,5	10,1	22,8
GY	9200	7	22	570000	7,7	3,3	229	213		0,5	37	48,3	5,4	18	11,2	17,1
NM	5000	7,4	22	288000	5,7	2,5	226	317	32	4,5	68	42,1	6,3	15	11,5	25
ED	8115	11,9	35,3	206000	6,5	4,2	239	173	44	7	22	62	10	12	13	18
ME	3000	7,6	22	344000	6,1	3,4	190	226		4,4	38	60,1	4	11,7	10,8	12,8
SM	7000	7,2	22	155000	4,9	2,4	264	535	27	12	22	44	6,4	16,6	16,9	16
MK	9560	7,3	22,3	462000	8,5	4,1	169	107	27	1,2	70	38	5,8	16,5	10,3	29,4
ZK	13200	6	18	180000	4,8	2,7	203	336		9	17	-	-	-	-	-
GD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GÇ	9200	7,8	22,1	117000	6,8	2,8	188			4	5	48,1	6,1	13,6	16,1	16
VY	4800	10,1	28,3	144000	4,9	3,3	183	121	43	4,8	40	36	7,6	17,6	11,5	10,9
CT	6000	6	18	883000	5,2	3,3	216	149	51	1,8	3,5	59	6,5	11	13	10,4
CY	7800	10,5	30	309000	5,1	2,5	192	84	37	7,5	23	36	9	19	12	22
İG	13100	7,3	22	437000	4,52	2,2	332	322	29	10	29	52,2	10,9	12,8	13,4	10,7
BD	4400	8,6	25	188000	6	3,6	-	-	-	1	40	-	-	-	-	-
VA	6800	10,6	32	155000	7,8	3	-	-	-	2,6	77	-	-	-	-	-
HD	8400	6,4	25	156000	6	4,1	211	191		2,4	6	-	-	-	-	-
BK	9500	7	21	156000	5,9	3,6	179	143		2,5	3	-	-	-	-	-
TD	LABARATUVAR BULGULARINA ULAŞILAMADI															
ŞM																

Tablo-5: Kresentik glomerülonefrit tiplerine göre laboratuvar değerleri.

	kresentik glomerülonefrit tipi		
	immünkompleks aracılı	pauci immün	p
Beyaz Küre	7655 ± 3043	10811 ± 7999	0,97
Hemoglobin	8,2 ± 1,8	8,8 ± 1,7	0,176
Hematokrit	24 ± 5,1	26 ± 6	0,204
Üre	108,5 ± 83,3	148 ± 64,4	0,91
Kreatinin	3,9 ± 3,7	5,9 ± 4,6	0,013
Total Protein	6 ± 1,2	6,2 ± 0,89	0,422
Albumin	3 ± 0,6	2,9 ± 0,9	0,946
Total kolesterol	219 ± 44,6	170 ± 65	<0,01
24 saatlik idrarda protein	5,02 ± 3,6	2,4 ± 1,5	0,032
Kreatinin Klirensi	35 ± 22,9	16,3 ± 11,1	0,009

Tip 1 kresentik glomerülonefrit saptanan hastamızda anti GBM çalışılmamıştı. Verilerinin tamamına ulaşamadı.

Tip 2 kresentik glomerülonefrit saptanan vakalarımızın üç tanesinde Ig A nefropatisi, dört tanesinde lupus nefriti, sekiz tanesinde MPGN saptanmıştı. Ig A nefropatisi olan hastalarımız her üçü de 3 gün pulse steroid (metilprednisolon) ve intravenöz siklofosamid tedavisi almıştı, hastalarımızın birine steroid-siklofosamid tedavisi ile yanıt alınamayınca iki seans plazmaferez uygulanmıştı. İki hastamız pnömosepsis nedeniyle ex oldu, bir hastamız son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemişti. Lupus nefriti tanısı alan dört hastamızın üçünde ANA pozitif saptanırken bir hastamızda

negatifti. ANA pozitifliği saptanan iki olgumuzda aynı zamanda ds DNA ve anti histon antikolları da pozitif bulundu. Üç hastamızda C3 ve C4 düşüklüğü saptanmıştı. İki hastanın tedavi ile ilgili verilerine ulaşılamadı. İki hastamız pulse steroid ve intravenöz siklofosfamid tedavisi almıştı. Hastalarımızın birinde tam remisyon sağlanırken diğeri pnömosepsis nedeniyle tedavinin birinci ayında ex olmuştu. Remisyon sağlanan vakamızda pulse steroid ve intravenöz siklofosfamid sonrası oral steroid (60mg\ gün) ve oral siklofosfamid (100 mg/ gün) remisyon sağlandıktan sonra MMF ve 10 mg/ gün steroid ile idame tedaviye geçilmişti. MPGN tanısı alan sekiz vakamız mevcuttu. Bu vakalardan iki tanesinin tüm verilerine ulaşılamadı. Dört vakamızda pulse steroid (3 gün) ve intravenöz siklofosfamid tedavisi uygulandı, bir vakamız yalnız pulse steroid tedavisi, bir vakamızda pulse steroid + oral siklofosfamid tedavisi almıştı. Bir vakamız tedavinin birinci ayında pnömosepsis nedeniyle ex olurken dört vaka da tam remisyon bir vakamız da kısmi remisyon sağlandı, bir vakamız son dönem böbrek yetmezliğine ilerledi. Tam remisyon sağlanan dört vakamız idame tedavi dördü yalnız steroid kullanırken birisi steroid+ azotiopurin kullanmaktaydı.

Tablo-6: kresentik glomerülonefrit vakalarının altta yatan primer hastalıkları.

Tanı	Hasta sayısı (%)
Tip 1 kresentik glomerülonefrit	1 (%2,3)
Tip 2 kresentik glomerülonefrit (immün kompleks aracılı)	15(%34,9)
Ig A nefropatisi	3
Lupus nefriti	4
MPGN	8
Tip 3 kresentik glomerülonefrit (pauci-immün)	27 (%62,8)
Mikroskopik polianjitis	17
Wegener granulomatosisi	10
Gruplandırılmayan (dosya bilgilerine ulaşılamayan)	3

Tip 3 kresentik glomerülonefrit saptanan vakalarımızın 17'sinde MPA, 10'da WG saptandı. Mikroskopik polianjitis tanısı alan vakalarımızın üçünde ANCA negatif, dokuz hastamız da p ANCA pozitifliği, bir vakamızda c ANCA pozitifliği, beş hastamızda MPO ANCA pozitifliği saptandı. WG hastalarımızın sekizinde c ANCA pozitif, ikisinde p ANCA pozitif saptandı. Tip 3 kresentik glomerülonefrit saptanan hastalarımızın altısında ANA pozitifliği saptandı. ANCA pozitifliği beklendiği üzere tip 3 grubunda istatistiksel anlamlı olacak şekilde yüksekti (Tablo-7). Tip 3 kresentik glomerülonefrit saptanan vakalarımızın yirmi ikisi pulse steroid ve intravenöz siklofosfamid tedavisi, üç tanesi pulse steroid, bir tanesi pulse steroid ve oral siklofosfamid tedavisi almıştı, iki hastanın tedavi verilerine ulaşamadı. Yedi hastamız ex olmuştu, bunların beşi sepsis nedeniyle ex olurken, birisi akut myokard infarktüsü diğeri intrakranial sebebiyle ex olmuştu. Diğer hastalarımızda tam remisyon, bir hastamızda kısmi remisyon sağlandı. Kısmi remisyon sağlanan bir hastamız idame tedavide steroid alırken, tam remisyon sağlanan iki vakamız azatiopurin, bir vakamız siklosporin, bir vakamız oral siklofosfomid tedavisi almıştı.

Tablo-7: Vakalarımızın ANA ve ANCA pozitiflik oranları.

	Kresentik glomerülonefrit tipi		p
	immünkompleks aracılı	pauci immün	
Antikor pozitiflikleri	Pozitif	pozitif	
ANA	4 / 14 (%28,5)	6 / 27 (%22,2)	0,712
c ANCA	0 / 14 (%0)	8 / 27 (%29,6)	0,035
MPO	0 / 14 (%0)	4 / 27 (%14,8)	0,28
p ANCA	1 / 14 (%7,1)	13 / 27 (%48)	0,014
Total ANCA pozitifliği	1 / 14 (%7,1)	19/27 (%70.3)	-

Tüm kresentik glomerülonefrit vakaları başlangıç dializ ihtiyacı açısından karşılaştırıldığında tip 3 kresentik glomerülonefrit vakalarında dializ ihtiyacı istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha belirgindi. (p= 0,41) Nefrotik sendrom tip 2 kresentik glomerülonefrit vakalarında daha belirgin olarak yüksekti.(p=0,010) Protein elektroforez değerleri tip 2 ve 3 kresentik glomerülonefrit vakaları arasında değerlendirildiğinde alfa 1 globulin değerleri tip 2 vakalarda daha yüksek saptandı. (p=0,018)

Hastalarımızın ortalama sağkalım süreleri tip 2 kresentik glomerülonefrit vakalarında 48 ay iken tip 3 kresentik glomerülonefrit vakalarında 57,7 ay olarak saptandı.Tip 2 ve 3 kresentik glomerülonefrit grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (p=0,682)

Hastalarımızın son durumları Tablo-8’de özetlenmektedir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olabilecek farklılık saptanmadı.

Tablo-8: Hastalarımızın tedavi sonrası son durumları.

Tedavi sonrası durum	Tip 2 kresentik glomerülonefrit	Tip 3 kresentik glomerülonefrit
Tam remisyon	5 (%33,4)	4 (%14,8)
Kısmi remisyon	2 (%13,3)	1 (%3,7)
Son dönem böbrek yetmezliği	2 (%13,3)	13 (%48,1)
Eksitus	2 (%13,3)	7 (%26)
Takiplerine ulaşılamayan	4 / (26,7)	2 (%7,4)
Toplam	15	27

Hastalarımızın biopsi bulguları incelendi. Meydana gelen glomerüler-tubulointerstisyel-damarsal değişiklikler değişiklikler kaydedildi. Bu değişiklikler Tablo-10 ve 11’de gösterildi.

Hastalarımızın biopsi kresent oranları karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.

Tablo-9. Biopsi kresent oranı.

	Tip 2 kresentik glomerülonefrit	Tip 3 kresentik glomerülonefrit	p
Biopsi kresent oranı	%86	%78	0,205

Tablo-10: Glomerüler değişiklikler.

GLOMERÜLER DEğİŞİKLİKLER I										
isim	GBM	glomerül sayısı	Mez. Mat artış	fibrinoid nekroz	Glomerüler Skleroz	kresent sayısı	Kresent tipi	kresent yüzdesi	nötrofil infilt	Bowman Kapsül değişikliği
HK	Ø	34	Ø	+	9	19	Sellüer	%82	+	Kapsül bütünlüğünde bozulma
ŞB	Ø	22	Ø	+	9	13	Sellüer	%100	+	Ø
SK	Ø	17	Ø	+	1	16	Sellüer	%100	+	kapsülde düzensizlik
FO	Ø	10	Ø	+	6	4	Sellüer	%100	+	Ø
SY	Ø	26	Ø	Ø	9	8	Sellüer	%66	+	kapsül bütünlüğünde bozulma
AD	Ø	17	Ø	+	0	8	Sellüer	%57	+	kapsül bütünlüğünde bozulma
NB	Ø	14	Ø	Ø	6	8	Fibrosellüer	%100	Ø	Ø
AK	Ø	10	Ø	+	0	10	Fibrosellüer	%100	+	düzensizlik
MY	Ø	25	Ø	+	6	19	Sellüer	%100	+	yırtıklar
NC	Ø	13	Ø	Ø	0	10	Sellüer	%100	+	düzensizlik
AI	Ø	14	Ø	+	7	7	Sellüer	%100	+	bütünlüğünde bozulma
TŞ	Ø	19	Ø	Ø	1	18	Sellüer	%100	Ø	Ø
MA	Ø	10	Ø	+	5	5	Sellüer	%100	Ø	Ø
ZT	Ø	10	Ø	Ø	0	8	Sellüer	%80	Ø	devamlılığında bozulma
SA	Ø	16	Ø	+	7	6	Fibrosellüer	%66	Ø	Ø
EA	Ø	10	Ø	+	5	5	Sellüer	%100	+	bütünlüğünde bozulma
TB	Ø	17	Ø	Ø	0	9	Sellüer	%52	Ø	bütünlüğünde bozulma
CO	Ø	18	Ø	+	0	18	Sellüer	%82	Ø	Ø
NA	Ø	26	Ø	+	1	17	Fibrosellüer	%68	+	bütünlüğünde bozulma
MT	Ø	22	Ø	+	0	11	Fibrosellüer	%50	+	Siliklik
UÇ	Ø	14	Ø	Ø	2	7	fibrosellüer	%58	+	Ø
AH	Ø	21	Ø	+	7	7	fibrosellüer	%50	+	Ø

Tablo-10 (devamı): Glomerüler değişiklikler.

GLOMERÜLER DEĞİŞİKLİKLER II										
isim	GBM	glomerül sayısı	Mezengial Matriks artışı	Fibrinoid Nekroz	Glomerüler Skleroz	kresent sayısı	Kresent Tipi	kresent yüzdesi	Nötrofil infilt	Bowman Kapsül
İY	∅	23	∅	+	2	18	sellüer	%86	+	∅
EÖ	∅	13	∅	+	0	9	sellüer	%69	∅	∅
MT	∅	10	∅	+	0	5	sellüer	%50	+	∅
MZ	∅	17	∅	+	3	7	sellüer	%50	+	∅
MK	∅	32	∅	+	0	18	sellüer	%56	+	∅
GY	∅	30	+	∅	2	28	fibrosellüer	%100	∅	∅
NM	∅	22	+	+	2	20	fibrosellüer	%100	∅	düzensizlik
ED	∅	10	+	∅	5	3	sellüer	%60	∅	düzensizlik
ME	∅	12	+	∅	0	12	fibroepitelyal	%100	∅	∅
SM	∅	20	+	∅	0	20	sellüer	%100	∅	∅
MK	kalınlaşma	10	+	∅	0	8	sellüer	%80	∅	∅
ZK	kalınlaşma	22	+	∅	0	16	fibroepitelyal	%72	+	yapışıklık
GD	kalınlaşma	10	∅	+	0	8	fibrosellüer	%100	+	∅
GÇ	∅	12	+	∅	4	8	fibrosellüer	%100	∅	∅
VY	∅	40	+	∅	33	7	fibrosellüer	%100	∅	∅
CT	∅	15	+	∅	0	15	fibrosellüer	%100	∅	yapışıklık
CY	kalınlaşma	10	+	∅	0	8	sellüer	%80	∅	∅
İG	∅	11	+	+	1	10	sellüer	%100	∅	∅
BD	∅	25	+	∅	2	23	fibroepitelyal	%100	∅	∅
VA	∅	15	+	∅	2	8	fibroepitelyal	%57	∅	∅
HD	∅	16	∅	∅	0	16	fibroepitelyal	%100	∅	∅
BK	∅	16	∅	∅	0	16	fibroepitelyal	%100	∅	∅
TD	∅	10	∅	+	0	8	sellüer	%80	+	∅
ŞM	∅	32	∅	+	6	15	fibrosellüer	%57	+	∅

Tablo-11: Tublointerstisyel ve damarsal değişiklikler.

TUBULOİNERSTİSYEL DEęİŐİKLER I					
isim	interstisyel hc infiltr	inrestisyel fibrozis	Tubuler değişiklik	hyalen değişiklik	damarsal değişiklik
HK	PMN ve MN hc infiltr	+	tubulepitelinde basıklık,eozinofilikproteinöz materyal birikimi	Ø	Fibrinoid nekroz, arteriollerde intimal kalınlaşma, fibrozis, fibrintrombusu
ŞB	ödem,eozinofil,PMN infiltr	Ø	tubullerde destrüksüyon	Ø	Fibrinoidnekroz
SK	PMNL ve MN hc infiltrasyonu	Ø	tubullerde iltihabi hc toplulukları	Ø	Ø
FO	MN hc infiltr,nukleer kırıntılar	Ø	tubullerde rejeneratif değişiklik	Ø	Ø
SY	MN hc infiltr,	Ø	MN hc infiltrasyonu,tubullerde dilatasyon,epitelde nüve yitimi	Ø	Kapillerde fokal proliferasyon
AD	eozinofil lökosit infiltr,nukleer kırıntı	Ø	tubul lümeninde proteinöz tıkaçlar,epitelde basıklaşma	Ø	Ø
NB	diffüzmononukleer hc infiltr,nukleer kırıntılar	+	tubullerde dilatasyon, atrofi	Ø	Damar duvarlarında intimal genişleme
AK	PMNL infiltr	Ø	tübül epitelinde destrüksüyon	Ø	fibrinoid nekroz,mononukleer hc infiltr
MY	PMNL infiltr	Ø	tubulit bulguları,atrofi	Ø	fibrinoid nekroz
NC	ödem,yoğun MN hc infiltr	Ø	Değişiklik yok	Ø	fibrin birikimi
Aİ	ödem,orta derecede MN hc infiltrasyonu	Ø	tubulit bulguları	Ø	Ø
TŞ	MN hc infiltr	+	tubul epitelinde basıklaşma	Ø	Ø
MA	yok	+	tubuler dilatasyon,lümenlerde proteinöz materyal birikimi, atrofi	Ø	fibrinoid nekroz
ZT	PMNL-MN hc infiltr	+	Tubulde proteinöz materyal birikimi	Ø	Damar duvarlarında intimal genişleme, fibrozis
SA	MN hc infiltr,	+	proteinöz materyal birikimi,	Ø	Ø
EA	yoğun MN hc infiltr	Ø	tubullerde dilatasyon,eozinofilik materyal birikimi	Ø	Ø
TB	ödem	Ø	Yok	Ø	Ø
CO	lenfoplazmositer hc infiltrasyonu	Ø	tubullerde dilatasyon	Ø	Ø
NA	ödem,PMNL infiltr	Ø	tubullerde dilatasyon,dejeneratif değişikler	Ø	fibrinoid nekroz
MT	ödem,PMNL infiltr	Ø	Epitelde nüve yitimi,yaygın rejeneratif değişiklik	Ø	Ø
UÇ	yoğun PMNL infiltr	Ø	lümende proteinöz kastlar, PMNL infiltr	Ø	Ø
AH	diffüz yoğun fibrozis	+	lümende proteinöz kastlar,	Ø	Ø

Tablo-11 (devamı): Tublointerstisyel ve damarsal değişiklikler.

TUBULOİNERSTİSYEL DEęİŐİKLER II					
isim	interstisyel hc infiltr	inrestisyel fibrozis	tubuler değişiklik	hyalen değişiklik	damarsal değişiklik
İY	PMNL infiltrasyonu	+	yoğun mononukleer hc infiltrasyonu	Ø	Ø
EÖ	yoğun MN hc infiltr	+	bazal membranda PAS + boyanan kalınlaşma	Ø	Ø
MT	ödem, PMNL-MN hc infiltr	Ø	proteinöz materyal birikimi	Ø	Ø
MZÖ	diffüz MN hc infiltr	Ø	epitelde nüve yitimi, fibrin materyal birikimi	Ø	Ø
MK	ödem, lenfosit-plazmosit infiltr	Ø	epitelde reneratif değişiklik	Ø	arteriollerde fibrinoid nekroz
GY	lenfoplazmositer hc infiltrasyonu	Ø	tubuler dilatasyon	Ø	arteriol duvarlarında hyalen kalınlaşma
NM	MN hc infiltrasyonu	Ø	tubuler dilatasyon, atrofi	Ø	fibrinoid nekroz
ED	yoğun MN hc infiltr	Ø	tubul epitelinde rejeneratif atipi,dilatasyon, atrofi	Ø	Ø
ME	MN hc infiltrasyonu	Ø	tubullerde dilatasyon	Ø	Ø
SM	ödem, PMNL infiltr	Ø	tubullerde dilatasyon	Ø	Ø
MK	MN hc infiltrasyonu	Ø	tubul epitelinde vakuolizasyon	Ø	Ø
ZK	ödem, lenfoplazmositer hc infiltr	Ø	dilatasyon, silendir oluşumu	Ø	Ø
GD	ödem, MN hc infiltrasyonu	Ø	tubul epitelinde granüler görünüm	Ø	Ø
GÇ	iltihabi infiltr	+	dilatasyon, atrofi	Ø	Ø
VY	Yok	Ø	tubuslarda atrofi ve kayıp	Ø	hyalin ve hiperplastik değişiklik
CT	diffüz MN hc infiltr	Ø	tubuler dilatasyon	+	arteriol duvarlarında fibrinöz daralma
CY	MN hc infiltrasyonu	Ø	lümenlerinde hyalin silendir, atrofi	+	Ø
İG	MN hc infiltrasyonu	Ø	yoğun mononukleer hc infiltrasyonu	Ø	Ø
BD	Yok	Ø	Ø	Ø	Ø
VA	Yok	Ø	silendir oluşumu, MN hc infiltr	Ø	Ø
HD	interstisyumda iltihabi hücreler	Ø	tubul epitelinde zedelenme	Ø	Ø
BK	MN hc infiltrasyonu	Ø	yok	Ø	Ø
TD	MNhc infiltrasyonu	+	tubul epitelinde zedelenme	Ø	Ø
ŞM	yoğun MN hc infiltr	Ø	tubul epitelinde destrüksiyon	Ø	Ø

Tablo-12: İmmü floresans boyanma özelliği.

İsim	Tanı	C3	C1q	IGG	IGA	IGM	FİBRİN	FLORESAN BOYANMA ÖZELLİĞİ
HK	MPA	+					++	Fibrinojen mezengial,C3kaba birikim
ŞB	MPA							birikimyok
SK	MPA							birikimyok
FO	MPA							birikimyok
SY	MPA							birikimyok
AD	MPA							birikimyok
NB	MPA							birikimyok
AK	MPA							birikimyok
MY	MPA							birikimyok
NC	MPA							birikimyok
Aİ	MPA							birikimyok
TŞ	MPA	+						mikst granüler birikim
MA	MPA							birikimyok
ZT	MPA							birikimyok
SA	MPA							birikimyok
EA	MPA	+				+		membranöz granüler birikim
TB	MPA							birikimyok
CO	WG							birikimyok
NA	WG							birikimyok
MT	WG							birikimyok
UÇ	WG	+		+				granüler membranöz birikim
AH	WG							birikimyok
İY	WG							birikimyok
EÖ	WG							birikimyok
MT	WG			++		+		kaba granüler birikim
MZÖ	WG						+++	kaba granüler birikim
MK	WG	+		+				kaba granüler birikim
GY	MPGN	+++			+	+	+	immün kompleks tipi boyanma
NM	MPGN	+				+		immün kompleks tipi boyanma
ED	MPGN	+++						membranöz granüler birikim
ME	MPGN		+	+		+		immünkompleks tipi boyanma
SM	MPGN							IF yapılamamış
MK	MPGN							IF yapılamamış
ZK	MPGN		+			+		İmmünkompleks tipi boyanma
GD	MPGN	+++				+		mikst granüler görünüm
GÇ	IGAN	+		+	+++		+	immünkompleks tipi boyanma
VY	IGAN	+++			+++	+		kaba granüler birikim
CT	IGAN	+++			+++			immünkompleks tipi boyanma
CY	SLE	++	++	++				immün kompleks tipi boyanma
İG	SLE	++	++	+++	++		++	membranöz granüler birikim
BD	SLE							IF yapılamamış
VA	SLE				+	+	+	minimal boyanma
HD	GP	+		+++				lineer birikim
BK	-							IF yapılamamış
TD	-							IF yapılamamış
ŞM	-	+++		+	+++			mezengial granüler birikim

MPA :Mikroskopik polianjitis, WG: Wegener granulomatosisi, MPGN: Membranoproliferatif glomerülonefrit, SLE :Sistemik lupus eritamatozus IGAN :İg A nefropatisi, GP: Goodpasture hastalığı

TARTIŞMA VE SONUÇ

Kresentik glomerülonefrit insidansı biopsi çalışmalarında %2-5 olarak saptanmıştır. Erkekler kadınlara göre iki kat daha fazla etkilendiği bildirilmektedir (1). Ülkemizde kresentik glomerülonefrit vakalarıyla ilgili üç farklı merkezin verileri mevcuttur. Ege üniversitesinden Ok ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada böbrek biopsileri içinde kresentik glomerülonefrit saptanma oranı %4.3, hastaların ortalama yaşları 35 ± 12 olarak saptanmış (41). Erciyes üniversitesinden Ünal ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da hastaların ortalama yaşları 34.43 ± 15.7 , erkek hastaların oranı %71.4 olarak saptanmış (42). Bizim üniversitemizden daha önce yapılan çalışmada hastaların ortalama yaşları 32 ± 17 olup hastaların 19'u erkek 16'sı kadın olarak bildirilmiş (43). Bizim tüm biopsilerimizin içinde kresentik glomerülonefrit saptanma oranımız %3,8 idi. Hastalarımızın yaş ortalaması $40,2 \pm 16,2$ idi. Kadınlarda görülme oranı %35,7 erkeklerde ki oranı %64,3 idi.

Japonya'da yapılan 1772 hastanın katıldığı ulusal bir çalışmada rapidly progresif glomerülonefritli olguların %64'ünde pauci immün kresentik glomerülonefrit (%42,2'sinde böbreğe sınırlı vaskulit, %19,4' ü MPA, %2.6 WG), %6.1 Goodpasture hastalığı saptanmış (44). İstanbul Tıp Fakültesinden yapılan bir tez çalışmasında hastaların 8'inde (%15.09) tip 1, 31 (%58.49)'inde tip-2 ve 14 (%26.42)'ünde tip 3 kresentik glomerülonefrit saptanmış (45). Erciyes üniversitesinden yapılan çalışmada, çalışmaya alınan 35 hastadan 6 tanesi anti GBM bazal membran hastalığı, 14 tanesi imünkompleks aracılı glomerülonefrit, 13 tanesinde pauci immün kresentik glomerülonefrit saptanmış (42). Ege üniversitesinden yapılan çalışmada ise %11' i Tip 1, %56' sı Tip 2, %33' ü Tip 3 kresentik glomerülonefrit olarak bildirilmiştir (41). Jennette ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %15' i tip1, %22' si tip 2, %63' ü tip 3 kresentik glomerülonefrit olduğu bildirmiştir (30). Bizim çalışmamızda ise tip1 kresentik glomerülonefrit 1 hastada (%2,3), tip 2 kresentik glomerülonefrit 15 hastada (%34,9), tip 3 kresentik glomerülonefrit 27 hastada (%62,8) saptanmıştır. Bizim

çalışmamızda anti glomeruler bazal membran hastalığı daha düşük olarak saptanmıştır.

Hematuri ve proteinüri tüm kresentik glomerülonefrit vakalarında mutlaka olması gereken bulgulardandır (46). Ege üniversitesinden yapılan çalışma da proteinüri ve hematuri %39 olarak bildirilmiştir (41). Bizim vakalarımızın hepsinde proteinüri ve mikroskopik hematuri mevcuttu. Makroskopik hematuri ise 28 hastamızda (%68,3) mevcuttu. 13 hastamızda ise nefrotik düzeyde proteinüri mevcuttu.

Tip 1 kresentik glomerülonefrit biopsi esnasında en ciddi hasara sahiptir. Anti GBM saptanan hastaların yaklaşık %50' in de pulmoner hemoraji, ciddi pulmoner-renal vaskulit mevcuttur (1). Anti GBM hastalığı her yaşta saptanabilirse de < 30 yaş hastalarda anti GBM sendromu şeklinde ortaya çıkarken > 50 yaş hastalarda genellikle anti GBM bazal membran hastalığı olarak ortaya çıkar. < 30 yaşta erkek cinsiyette daha sık rastlanırken > 50 yaşta kadın cinsiyet ön plana geçmektedir (9,10). Bizim bir hastamız tip 1 kresentik glomerülonefrit bulgularına sahipti. Dosya verilerinin tamamına ulaşılamadı.

Tip 2 kresentik glomerülonefritte biopsi örneklerinde granüler tipte immün kompleks tipi boyanma saptanır ancak biopsi bulguları tanısal değildir. Altta yatan hastalık klinik bulgular, serolojik bulgular, patolojik bulguların değerlendirilmesiyle tespit edilebilir. Bazı durumlarda altta yatan neden saptanamaz ve idiopatik kresentik glomerülonefrit olarak belirtilir. Çocuklarda kresentik glomerülonefritin en sık tipidir (30). Erciyes Üniversitesi'nin verilerinde tip 2 kresentik glomerülonefritli 14 hastanın hastanın beşinde Ig A nefropatisi, dördünde lupus nefriti, üçü idiopatik, biri ANA pozitif, birisi MPGN olarak bildirilmişti. Bizim tip 2 kresentik glomerülonefrit hastalarımızın dördünde lupus nefriti, üçünde Ig A nefropatisi, sekizinde MPGN saptanmıştı. Ig A nefropatisi glomerülonefritler içinde en ön sırada yer almaktadır. Hastalar asemptomatik mikroskopik hematuriden ciddi nefrotik sendroma kadar değişebilen klinik çeşitlilik gösterirler. Ig A nefropatili hastalarda yapılan çalışmalarda kresent oluşumunun kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ig A nefropatili hastaların renal biopsileri incelendiğinde

%35 oranında kresent oluşumuna rastlanmaktadır (46-50). Bizim üç hastamızdan ikisi sepsis nedeniyle kaybedilmişti, bir vakamızda da son dönem böbrek yetmezliği gelişmişti.

Kresent oluşumu lupus nefritli vakalarda kötü prognozla ilişkilidir. Kresent oluşumu daha çok tip 4 ve daha az olarak tip 5 lupus nefritli vakalarda gözlenir. Klas 4 lupus nefriti bulunan 45 vakalık bir çalışmada ise kresent oluşumu saptanan vakalarda böbrek yetmezliği gelişim riski daha fazla bulunmuştur (51, 52). Çin' den yapılan ulusal bir çalışma da Lupus ilişkili kresentik glomerülonefritli vakalarda prognozun diğer tip 2 kresentik glomerülonefritli vakalara göre farklılık göstermediğini belirtmişlerdir (53). Bizim lupus ilişkili dört kresentik glomerülonefritli vakamız mevcuttu, bunlardan ikisinin takiplerine ulaşamamıştı. Diğer iki vakamızdan birinde tam remisyona sağlanırken diğer vakamız sepsis nedeniyle kaybedilmişti.

Membranoproliferatif glomerülonefrit birincil olarak ortaya çıkabileceği gibi bazı sistemik hastalıklara sekonder olarak ortaya çıkabilir, patogenezi ve tedavisi hala tartışmalıdır. Membranoproliferatif glomerülonefritte kresent oluşumu kötü prognozla ilişkilidir. (54, 55) Bizim MPGN tanısı alan sekiz vakamız mevcuttu, ikisinin tüm verilerine ulaşamamıştı. Bir vakamız tedavinin birinci ayında pnömosepsis nedeniyle eks olurken dört vaka da tam remisyona bir vakamız da kısmi remisyona sağlandı, bir vakamız son dönem böbrek yetmezliğine ilerledi.

Pauci immün kresentik glomerülonefrit immünfloresans incelemede birikim saptanmayan kresentik glomerülonefrit tipidir. Böbreğe sınırlı vaskulit ya da sistemik küçük damar vaskulitlerin bir parçası olarak ortaya çıkabilir. Pauci-immün kresentik glomerülonefrit vakalarının %75'inde sistemik vaskulit bulguları saptanabilir. Böbreğe sınırlı vakalar zamanla sistemik vaskulit bulguları gösterebilir (2, 30). Ülkemizde yapılan bir çalışmada pauci immün kresentik glomerülonefrit vakalarının %46'sı böbreğe sınırlı vaskulit, %8' si WG, %15'i MPA olarak saptanmıştır. Bizim vakalarımızın 17'si (%63) MPA, 10'u(%37) WG olarak saptanmıştı. Bizim vakalarımızın tümünde sistemik vaskulit bulguları mevcuttu bunun nedeni vakaların bize geç başvurmaları olabilir. Pauci immün kresentik glomerülonefritlerinin %75-80'nin de ANCA

pozitifliği saptanmaktadır (25, 56). Bizim vakalarımızın %88'nde ANCA pozitifliği mevcuttu. WG saptanan olgularımızın hepsinde ANCA pozitifliği saptanırken, 17 MPA tanılı hastamızın 3 'nde ANCA negatif saptanmıştı. Eisenberger ve arkadaşları ANCA negatif vakaların %88'nde MPA saptarken, Tidman ve arkadaşları %79 oranında MPA saptamışlardır (29, 57). ANCA negatif pauci immün kresentik glomerülonefrit insidansı Hedger ve arkadaşlarının İngiltere' de yaptığı çalışmada %27 olarak saptanırken, Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %28, Hung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %15 olarak saptanmıştır (26, 27, 58). ANCA negatif vakaların pozitif vakalara göre daha kötü prognoza sahip olduğu saptanmıştır (36).

Takiplerine ulaşılabilen dokuz vakamızda tam remisyona sağlanırken, üç vakamızda kısmi remisyona sağlandı. On beş vakada son dönem böbrek yetmezliği gelişirken bu vakalardan üçüne renal transplantasyon uygulandı. Dokuz vakamız ex olmuştu. Bir vakamız intrakranial kanama, bir vakamız akut miyokard enfarktüsü nedeniyle ex olurken, yedi vakamız sepsis nedeniyle kaybedildi. Vakalarımızın yirmi dördünde (%68,6) başvuru esnasında dializ ihtiyacı mevcuttu. Vakalarımızın biopsilerinde kresent oranı ortalama %81 olarak saptanmıştır. Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise çalışmaya alınan 35 vakadan dördü ex olmuştu, bunların bir tanesi enfeksiyon ilişkili nedenlerden ex olurken bir hasta pulmoner hemoraji, bir hasta akut miyokard enfarktüsü, bir hasta kalp yetmezliği, bir hasta nazofarenks kanseri nedeniyle kaybedilmişti. 20 hastada ise son dönem böbrek yetmezliği geliştiği bildirilmişti (41). Japonyadan bildirilen ulusal çalışmada da enfeksiyon ilişkili nedenlerin en sık ölüm nedeni olduğu bildirilmiştir. Hasta yaşı, serum kreatinin düzeyi, akciğer tutulumu, C reaktif protein düzeylerinin bağımsız prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir. (44) Bizim vakalarımızın son durumlarıyla ilişkili olabilecek istatistiksel anlamlı herhangi bir faktör saptanmadı bunun nedeni merkezimizin üçüncü basamak tedavi merkezi olması sebebiyle vakaların bize geç başvurusu başvuru esnasında üre-kreatinin değerlerinin yüksek olması olabilir.

Kresentik glomerülonefrit vakalarında prognoz kötüdür. Hastaların büyük bir kısmı zaman içinde son dönem böbrek yetmezliğine ilerler. Renal

biopside kresent oranının fazla olması, fibröz kresent oranının yüksek oluşu, başlangıç kreatinin değeri, relaps gelişimi gibi nedenler suçlansa da bu konu hala tartışmalıdır.1958' lerde < %20 survival bildirilirken yeni tedavi yöntemleriyle %60 beş yıllık sağkalım bildirilmektedir.

Hollanda'dan yapılan bir çalışmada ANCA ilişkili vaskulit tanısı alan ve renal tutulumu olan 85 hasta yaklaşık beş yıl boyunca takip edilmişler. Hastaların 17'si (%20) tanı aldıkları yıl içinde ex olmuş, başlangıçta dializ ihtiyacı olan 25 hastanın(%29) dördünün dializ ihtiyacı devam etmiş, 9 hasta ise renal iyileşme gerçekleşmeden ex olmuş. > 65 yaş, tanı esnasında dializ ihtiyacı, takip esnasında dializ ihtiyacı gelişmesi, erkek cinsiyet kötü prognozla ilişkili bulunmuş (59).

Westman ve arkadaşlarının (60) yaptığı çalışmada başlangıç serum kreatinin düzeyi ve MPO ANCA düzeyi SDBY gelişme riski ile ilişkili bulunmuştur.

Booth ve arkadaşlarının (61) yaptığı 246 hastalık retrospektif çalışmada >60 yaş, SDBY gelişimi, sepsis gelişimi, serum kreatinin düzeyinin > 2.26 olması artmış mortaliteyle ilişkili bulunmuştur.

Little ve arkadaşlarının (62) yaptığı çalışmada ise fibröz kresent oluşumu ve interstisyel fibrozis SDBY gelişimi açısından önemli bulunurken, Karnofsky performans indeksi, immünsupresyonun tipi, yaş, serum kreatinini artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Weidner ve arkadaşlarının (63) yaptığı çalışmada başlangıç serum kreatinin değerinin yüksekliği, SDBY gelişimi, yaşın yüksek olması artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Japonya'da yapılan ANCA ilişkili renal vaskuliti olan 56 hastalık çalışmada hastalar 4 yıl boyunca takip edilmiş.14 hastanın acil dializ ihtiyacı olmuş bu vakalardan altısının zamanla dializ ihtiyacı ortadan kalkmış. 22 hasta dializ bağımsız, 10 hasta dializ bağımlı, 20 hasta ex olmuş.11 hastanın ölüm nedeni sepsis ilişkiliymiş. Akciğer lezyonlarının varlığı, yüksek doz steroid kullanımı, akut dializ ihtiyacı kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (64).

PR3 ANCA ilişkili renal vaskulit saptanan 85 olgu beş yıl boyunca takip edilmişler. Tüm hastalara metilprednisolon ve siklofosfamid tedavisi

almışlar. Hastaların %20'si (17 hasta) bir yıl içinde ex olmuş. 64 hasta da dializ ihtiyacı olmazken 12 hasta dializ bağımlı hale gelmiş. Tanı esnasında dializ ihtiyacı olması ve >65 yaş erken mortaliteyle ilişkili bulunmuş (65).

ANCA ilişkili renal vaskulit saptanan yaş ortalaması 65 olan 240 hastalık çalışmada hastalara başlangıçta 2mg/kg/ gün siklofosamid tedavisi (remisyon sağlanana kadar), 60 mg/gün prednisolon tedavisi başlanmış, steroid dozu 6 ay içinde 7. 5 mg/güne düşecek şekilde uygulanmış. İdame tedavide ise azatiopurin 1. 5 mg/kg/gün uygulanmış, prednisolon 7. 5 mg/gün 5 yıl devam etmiş. Yaşları >65 ve <65 olan hastalar renal fonksiyonlar ve sağ kalım açısından değerlendirildiğinde >65 yaşta survival, renal fonksiyonların daha kötü olduğu, enfeksiyon geliştirme riskinin daha fazla olduğu saptanmış. Tedavi cevabı her iki grupta benzer saptanmış (66).

Renal vaskulitlerin patolojisine standart bir yaklaşım getirmek amacıyla 1996 yılında bir çalışma yapılmış. Çalışmaya Avrupa'daki dört merkezden vaskulit konusunda deneyimli dört patoloğa çalışılmış. Glomerulerlerde; mezengial proliferasyon, mezengial matriks artışı, kapiller loop infiltrasyonu, GBM kalınlaşması, tubuler silendir-nekroz-atrofi-intraepitelyal infiltratlar, damarsal patolojiler değerlendirilerek skorlanmıştır (67).

John Hopkins üniversitesinde ANCA ilişkili kresentik glomerülonefrit saptanan 126 vakanın biopsileri immünfloresan ve elektron mikroskopisiyle değerlendirilmiş.%54 hastada imünfloresans incelemede birikim saptanırken, elektron mikroskopisinde %87 vakada birikim saptanmış. Birikimlerin %41 IgM ,%25 IgG,%22 IgA, %51 C3, %8 C1q olarak saptanmıştır. Elektron mikroskopisinde birikim saptanan olgularda proteinüri-kresent oranı-serum kreatinin değeri daha yüksek saptanmıştır (68). Bizim pauci-immün kresentik glomerülonefrit vakalarımızda immünfloresan incelemede dört hastamızda C3 birikimi saptanırken, iki vakamızda IgG, iki vakamızda fibrin, bir vakamızda Ig M birikimi saptanmıştır. Brons ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada glomerülonefrit oluşumundan önce immünkomplekslerin oluştuğu ve hastalığın başlangıcında önemli rol oynadığını, ciddi inflamatuvar yanıtla birlikte birikimlerin kaybolduğunu savunmuşlardır (69-70).

ANCA ilişkili vaskulit tanısı olan ve ciddi renal tutulum saptanan yüz ANCA ilişkili kresentik glomerülo nefrit saptanan hasta değerlendirilmiş. Hastalar Avrupa'da ki yirmi dokuz farklı merkezden toplanmış. Hastalara başvuruda ve başvuru sonrası 12. ay da GFR değerleri ölçülmüş, başvuru esnasında renal biopsileri yapılmış. Biopsiler kresent oluşumu, fibrinoid nekroz, skleroz, interstisyel tubuler, vaskuler, damarsal lezyonlar gibi toplam otuz dokuz histopatolojik parametre ile değerlendirilmiş. Kadın cinsiyet, yüksek yaş, histopatolojide arterioskleroz ve tubuler birikim saptanması ile başlangıç GFR arasında olumsuz ilişki saptanmış. Yaş-başlangıç GFR, başlangıç dializ ihtiyacı, interstisyel fibrozis oranı ile 12. ay GFR arasında olumsuz ilişki saptanmış. MPO ANCA pozitifliği, interstisyel infiltratta nötrofil yoğunluğu mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmış. Fibröz kresent oranının yüksek oluşu başlangıç dializ ihtiyacını tahmin eden tek parametre olarak belirtilmiş. Çalışma sonunda 24 hasta eks olmuş. Dört hastanın ölüm nedeni bilinmezken, iki hasta vaskulit ilişkili nedenlerle, bir hasta serebral apse nedeniyle, on bir hasta tedavi ilişkili nedenlerle, üç hasta vaskuler nedenlerle kaybedilmiş (71).

Sasatomi ve arkadaşlarının (72) kresentik glomerülo nefrit vakalarında yaptığı retrospektif çalışmada 109 hastadan 83' ünün tam verilerine ulaşılabildiği. Kresent yüzdesi, sklerotik-hyalen değişiklikler, tubulointerstisyel hasar, serum kreatinin düzeyi, nefrotik düzeyde proteinüri varlığı, ortalama kan basıncı, anemi varlığı prognozla ilişkili bulunmuş.

Morrin ve arkadaşlarının (73) kresentik glomerülo nefritli vakalarla yaptığı çalışmada sadece kresent saptanan vakalar kresent ve intrakapiller proliferasyon gösteren vakalarla karşılaştırıldığında son dönem böbrek yetmezliğine daha hızlı ilerlediklerini ve daha kötü prognoza sahip olduklarını belirtmiştir.

Baldwin ve arkadaşları (74) kresentik glomerülo nefritli vakalarda, kresent yüzdesi > 80 olanların renal fonksiyonlarının hızla kötüleştiğini belirtmiştir.

Hogg ve arkadaşları (75) kresentik glomerülo nefritli çocuklarda yaptıkları çalışmada > %80 kresent oranının prognozla ilişkili olmadığını

ancak bu vakalarda hipertansiyon sıklığının fazla, serum kreatinin düzeyinin yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

Jeffrey ve arkadaşlarının (76) yaptığı altmış hastalık çalışmada, vakaların ortalama yaşı 61, ilk üç aylık mortalite %30 olarak bildirilmiştir. Kresent yüzdesi ile başlangıç dializ ihtiyacı ve immünsupresif tedaviye cevap arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Antiglomerüler bazal membran glomerülonefriti, ciddi kresentik tutulum gösteren immün kompleks glomerülonefritinde, pauci immün kresentik glomerülonefritte standart tedavi yüksek doz kortikosteroid ile sitotoksik immünsüpresif ilaçların kombinasyonudur. Pulmoner hemorajinin eşlik ettiği anti GBM glomerülonefriti ve ANCA ilişkili glomerülonefritte tedaviye plazmaferez eklenmektedir (38, 49, 56, 77).

Tedavi konusunda net olarak ortaya konmuş bir protokol yoktur. Ancak çeşitli merkezlerin tedavi protokolleri farklılık gösterebilsede genel olarak kabul görmüş tedavi protokolü burada özetlenmektedir. Siklofosfamid oral olarak verilebildiği gibi intravenöz olarakta kullanılabilir. Oral siklofosfamid 1. 5-2 mg/kg/gün dozunda remisyona sağlanana kadar 3-6 ay süreyle uygulanmaktadır. İntravenöz siklofosfamid ise aylık olarak 0. 5-1 g/m² dozunda 3-6 ay süreyle uygulanmaktadır. Hastaların tedavi esnasında lökopeni açısından yakın takibi yapılmaktadır. Kortikosteroid 500-1000 mg/gün metilprednisolon ardışık üç gün boyunca uygulanmakta, pulse tedavi sonrası 1mg/kg/gün oral kortikosteroid tedaviye geçilmektedir. 2-4 hafta yüksek doz verildikten sonra steroid dozu uygun şekilde azaltılmakta, 6-9 ay süreyle devam edilmektedir. Ciddi pulmoner tutulumu olan vakalara plazmaferez uygulanmaktadır. Bizim de akciğer tutulumu olan ciddi hastalık progresyonu saptanan dört vakamıza plazmaferez uygulandı.

Relapsı engellemek amacıyla bu hastalarda idame tedaviye geçilmektedir. İdame tedavide siklofosfamid yerine daha az toksik olan azatiopurin, MMF gibi ajanlar kullanılmaktadır. Tedavi konusunda hala kesin bir protokol oluşturulmamıştır bu konuyla ilgili çok sayıda çalışmalar mevcuttur.

Plazmaferez, Antiglomerüler bazal membran hastalığında plazmaferezin mutlaka immünsupresif tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Levy ve arkadaşlarının yaptığı 17 hastalık randomize kontrollü çalışmada tedavi sonrası plazmaferez alan sekiz hastanın ikisi, yalnız immünsupresif tedavi alan dokuz hastanın altısı dializ bağımsız hale gelmiştir (10).

Renal vaskülitli vakalarda plazma değişimi ilk 3 ayda dializ ihtiyacını belirgin azaltmaktadır. Jane ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da serum kreatinin düzeyi > 5,8 mg/ dl olan yeni tanı almış renal vaskülitli

vakalarda plazmaferezin dializ ihtiyacını azalttığı saptanmıştır (78).

ANCA ilişkili renal vaskülit remisyona-indüksiyon tedavisinde rituksimab kullanımıyla siklofosfamid kullanımı karşılaştırılmıştır.(RITUXVAS study) Remisyona indüksiyonunda rituksimabın siklofosfamide eşdeğer olduğu, yan etkilerin rituksimabla daha az izlendiği saptanmıştır (79).

ANCA ilişkili vaskülitli vakalarda mikofenolat mofetil (MMF) ile pulse siklofosfamid tedavisi karşılaştırıldığı 35 hastalık çalışmada 2 gr/ gün MMF ile 6 pulse endoksan tedavisi remisyona indüksiyonunu sağlamada birbirlerine üstünlükleri saptanmamıştır. MMF ile yapılan bir diğer çalışmada ise siklofosfamid ve steroid ile remisyona indüksiyonu sağlandıktan sonra idame tedavisinde azatiopurin ve MMF kullanılmıştır. MMF alan grupta relaps oranları daha yüksek saptanmıştır (80, 81).

Pulse siklofosfamid tedavisinin günlük oral siklofosfamid tedavisiyle karşılaştırıldığı farklı dört çalışmada remisyona sağlama oranları benzer saptanmıştır. Pulse siklofosfamid tedavisiyle relaps riski daha yüksek saptanırken lökopeni riski daha düşük saptanmıştır. Pulse tedavi total doz olarak daha düşüktür dolayısıyla uzun dönem yan etkileri daha az olacaktır. Bu çalışmalar relaps hızı konusunda yeterli bilgi verememektedir (82-85).

Jane ve arkadaşlarının (86) ANCA ilişkili vaskülitli hastaların 155 hastada yaptıkları çalışmada remisyona sağlandıktan sonra idame tedavide azatioprin ve siklofosfamid karşılaştırmışlardır. Her iki grupta relaps, lökopeni, enfeksiyon oranları benzerdir ancak azatioprinin uzun dönem yan etkileri daha azdır.

ANCA ilişkili vaskuliti olan 159 vakalı çok merkezli çalışmada hastalarda siklofosfamid ve prednison ile remisyon tedavisi sağlandıktan sonra idame tedavide metotreksat (3 mg/ kg/ hafta), azatioprin (2 mg/ kg) kullanılmıştır. Her ikisi arasında rekürrens ya da yan etki bakımından farklılık saptanmamıştır (87).

WG hastalarda remisyon indüksiyonu sağlandıktan sonra idame tedavide hastalara metotreksat ya da leflunomide tedavisi başlanıp takibe alınmışlar. Leflunomide relaps gelişimi açısından metotreksattan daha üstün saptanırken yan etkileri daha fazla bulunmuştur (88).

Rapidly progresif glomerülonefrit vakalarında yapılan tedavi ile ilgili çalışmalardan biri de plazmaferez ile lenfosit aferezinin karşılaştırılmasıdır. Bu çalışmada lenfosit aferezi uygulanan grupta dört haftalık süre içinde serum kreatinin düzeyinde belirgin gerileme saptanmıştır, mortalite hızlara daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmayı destekleyici yeni çalışmalar henüz yapılmamıştır (89). Bizim ciddi enfeksiyon bulguları olan üç vakamıza intravenöz immunglobulin tedavisi uygulanmıştı. Yine kresentik glomerülonefritlerin tedavisinde yapılan bir diğer çalışma immünadsorbsiyon ile plazmaferezi karşılaştırmıştır. Her iki grup arasında belirgin farklılık saptanmamıştır (90).

WG'li hastalarda etanercept ile yapılan WGET çalışmasında ise remisyon indüksiyonu sağlanmış 174 hasta etanercept ya da plesebo tedavisi ile ortalama 27 ay boyunca izlenmiş. Etanerceptin remisyonu sağlamada etkili olmadığını saptamıştır.(91)

Refrakter ya da relaps gelişen ANCA ilişkili vaskulit vakalarda tedavi konusu hala net değildir.Dirençli vaskulit kortikosteroid ve siklofosfamid tedavisine dirençli, ilerleyici hastalık olarak tanımlanır.En az altı haftadır devam eden tedaviye yanıt alınamaması, erken nüks, remisyon indüksiyonu ile yetersiz kontrol bu tanımın içine girmektedir (92).

Dirençli ANCA ilişkili vaskulitli vakalarda plesebo kontrollü bir çalışmada siklofosfamid ve metilprednisolon ile yapılan remisyon indüksiyonu sonrası dirençli hastalık tablosu olan hastalara 2 g/kg intravenöz

immünglobülin(IVIG) uygulaması sonrası plesabo uygulanan ve IVIG uygulanan grupta hastalık aktivitesi bakımından farklılık saptanmamıştır (93).

MMF ile yapılan 12 AAV li olguda en az 6 ay süreyle MMF kullanımı sonrası hastalık aktivitesinde anlamlı azalma saptanmıştır (94).

Anti CD 52 monoklonal antikor (alemtuzumab) ile yapılan prospektif, dirençli vaskulit vakalarında yapılan çalışmada hastaların 65 inde (toplam hasta sayısının %85 i) remisyon sağlanmış, bunların 43 ünde ortalama 9 ay içinde, 24 ünde bir yıl içinde, on tanesinde ise 3 yıl içinde rekürrens meydana gelmiştir (95).

KAYNAKLAR

1. Levy J, Pusey CD. Crescentic glomerulonephritis. In: Davisson AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E (eds). Oxford Tekstbook of nephrology. 3rd edition. New York: Oxford University Press; 2005. 559–57.
2. Jennette JC, Thomas DB. Crescentic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:80–2.
3. Falk RJ, Jennette JC, Nachman PH. Primary glomerulopathy. In: Brenner BM (ed). *The Kidney*. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000. 1263-349.
4. Glasscock RJ, Cohen AH. The primary glomerulonephropathies. *Disease A Month*1996; 42: 329-83.
5. Jennette JC. Crescentic glomerulonephritis. In: Jennette JC,Olson JL, Silva FG (eds). *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 5th edition. Philadelphia. Lippincott-Raven; 1998. 625-56.
6. Reynolds J, Norgan VA, Bhambra U, et al. Anti-CD8 monoclonal antibody therapy is effective in the prevention and treatment of experimental autoimmune glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:359-69.
7. Reynolds J, Khan SB, Allen AR, et al. Blockade of the CD154-CD40 costimulatory pathway prevents the development of experimental autoimmune glomerulonephritis. *Kidney Int* 2004; 66: 1444-52.
8. Wolf D, Hochegger K, Wolf AM, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells inhibit exsperimental anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis in mice. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1360-70
9. Savage CO, Pusey CD, Bowman C, et al. Antiglomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles 1980-4. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292:301-4.
10. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001; 134:1033-42.
11. Donnelly S, Levison DA, Doyle DV. Systemic lupus erythematosus-like syndrome with focal proliferative glomerulonephritis during D-penicillamine therapy. *Br J Rheumatol*. 1993;32:251-3.
12. Lionaki S, Jennette JC, Falk RJ. Anti-neutrophil cytoplasmic (ANCA) and anti-glomerular basement membrane (GBM) autoantibodies in necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *Semin Immunopathol*. 2007;29:459–74.
13. Bansal PJ, Tobin MC. Neonatal microscopic polyangiitis secondary to transfer of maternal myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody resulting in neonatal pulmonary hemorrhage and renal involvement. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93: 398–401.
14. Kâin R, Matsui K, Exner M, et al. A novel class of autoantigens of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in necrotizing and crescentic glomerulonephritis: the lysosomal membrane glycoprotein h-lamp-2 in

- neutrophil granulocytes and a related membrane protein in glomerular endothelial cells. *J Exp Med* 1995; 181: 585–97.
15. Falk RJ, Terrell R, Charles LA, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals. *Proc Nat Acad Sci U S A* 1990; 87: 4115–9
 16. Charles LA, Caldas MLR, Falk RJ, et al. Antibodies against granule proteins activate neutrophils in vitro. *J Leuk Biol* 1991; 50: 539-46.
 17. Guilpain P, Servettaz A, Goulvestre C, et al. Pathogenic effects of antimyeloperoxidase antibodies in patients with microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 2455–63.
 18. Muller A, Trabandt A, Gloeckner-Hofmann K, et al. Localized Wegener's granulomatosis: Predominance of CD26 and IFN γ expression. *J Pathol* 2000; 192: 113–20.
 19. Abdulahad WH, Stegeman CA, Limburg PC, et al. Skewed distribution of Th17 lymphocytes in patients with Wegener's granulomatosis in remission. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2196–205.
 20. Xiao H, Heeringa P, Liu Z, et al. The role of neutrophils in the induction of glomerulonephritis by antimyeloperoxidase antibodies. *Am J Pathol* 2005; 167: 39–45.
 21. Nolan SL, Kalia N, Nash GB, et al. Mechanisms of ANCA-mediated leukocyte-endothelial cell interactions in vivo. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 973–84.
 22. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187–92.
 23. Watts RA, Al-Taiar A, Scott DG, Macgregor AJ. Prevalence and Incidence of Wegener's Granulomatosis in the UK General Practice Research Database. *Arthritis Rheum* 2009;61:1412–6.
 24. Watts RA, Lane S, Scott DG. What is known about the epidemiology of the vasculitides? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:191-207.
 25. Hauer HA, Bajema IM, van Houwelingen HC, et al. Renal histology in ANCA-associated vasculitis: differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int* 2002; 61: 80-9.
 26. Hedger N, Stevens J, Drey N, et al. Incidence and outcome of pauci-immune rapidly progressive glomerulonephritis in Wessex, UK: a 10-year retrospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1593-9.
 27. Hung PH, Chiu YL, Lin WC, et al. Poor renal outcome of antineutrophil cytoplasmic antibody negative pauci-immune glomerulonephritis in Taiwanese. *J Formos Med Assoc* 2006; 105: 804–12.
 28. Harris AA, Falk RJ, Jennette JC. Crescentic glomerulonephritis with a paucity of glomerular immunoglobulin localization. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 179-84.
 29. Eisenberger U, Fakhouri F, Vanhille P, et al. ANCA-negative pauci-immune renal vasculitis: histology and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1392–9.
 30. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis *Kidney Int* 2003;63:1164–77.

31. Seo, P, Stone, JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med* 2004; 117: 39-50.
32. Falk, RJ, Hogan, S, Carey, TS, Jennette, JC. Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. The Glomerular Disease Collaborative Network. *Ann Intern Med* 1990; 113:656-63.
33. Jayne D. The diagnosis of vasculitis. *Best Practice & Research Clinical Immunology* 2009; 23: 445-53.
34. Daoud, MS, Gibson, LE, DeRemee, RA, et al. Cutaneous Wegener's granulomatosis: clinical, histopathologic, and immunopathologic features of thirty patients. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 605-12.
35. Fechner, FP, Faquin, WC, Pilch, BZ. Wegener's granulomatosis of the orbit: a clinicopathological study of 15 patients. *Laryngoscope* 2002; 112:1945-50.
36. Garovic, VD, Clarke, BL, Chilson, TS, Specx, U. Diabetes insipidus and anterior pituitary insufficiency as presenting features of Wegener's granulomatosis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:E5.(abstract)
37. Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 25-32.
38. Jayne D. Update on the European Vasculitis Study Group trials *Curr Opin Rheumatol* 2001;13):48-55.
39. Bajema IM, Hagen EC, Hermans J, et al. Kidney biopsy as predictor for renal outcome in ANCA-associated necrotizing glomerulonephritis. *Kidney Int* 1999;56: 1751–8.
40. HauerHA, Bajema IM, vanHouwelingenHC, et al: Renal histology in ANCA-associated vasculitis: Differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int* 2002 :61; 80–9
41. Ok E, Töz H, Şen S, Saydam G, Özkahya M, Töbü M, Karabulut B, Atabay G. 532 böbrek biyopsisinde kresentik glomerülonefrit sıklığı ve klinik seyri. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1997: 6;31–3.
42. Ünal A, Sipahioğlu MH, Tokgöz B, et al. Hızlı ilerleyen glomerülonefrit tanısı konulan olguların retrospektif analizi. *Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2008; 17: 10-15.
43. Güllülü M, Ersoy A, Aslanhan İ, Güçer Ş, Yavuz M, Dilek K, Filiz G, Tınaztepe K, Yurtkuran M. Rapidly progresif glomerülonefrit öntanısıyla renal biyopsi yapılan 35 olgunun analizi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 2001: 21;245-8.
44. Koyama A, Yamagata K, Makino H, Arimura Y, Wada T, Nitta K, Nihei H, Muso E, Taguma Y, Shigematsu H, Sakai H, Tomino Y, Matsuo S. Japan RPGN Registry Group. A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: etiology, prognosis and treatment diversity. *Clin Exp Nephrol* 2009 ;13:633-50.
45. Yelken B. Hızlı İlerleyen glomerülonefritlerin progresyonuna etki eden faktörlerin retrospektif analizi (Yan Dal Uzmanlık Tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2009.

46. 46. Atkins RC, Thomson NM. Rapidly progressive glomerulonephritis. In: Schrier RW, Gottschalk CW (eds). *Diseases of The Kidney*. 5th edition. Boston: Little Brown and Company; 1994. 1701-2.
47. Walsh M, Sar A, Lee D, Yilmaz S, Benediktsson H, Manns B, Hemmelgarn B. Histopathologic features aid in predicting risk for progression of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:425–30.
48. D'Amico G, Minetti L, Ponticelli C, et al. Prognostic indicators in idiopathic IgA mesangial nephropathy *Q J Med* 1986;59:363–78.
49. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2000;36:227–37.
50. Nicholls KM, Fairley KF, Dowling JP, Kincaid-Smith P The clinical course of mesangial IgA associated nephropathy in adults. *Q J Med* 1984;53:227–50.
51. Magil AB, Puterman ML, Ballon HS, Chan V, Lirenman DS, Rae A, Sutton RA. Prognostic factors in diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 1988;34:511–7.
52. Williams WW, Shah DJ, Morgan AG, Alleyne GA. Membranous glomerulonephropathy with crescents in systemic lupus erythematosus. *Am J Nephrol* 1985;5:158–62.
53. Tang Z, Wang Z, Zhang HT, Hu WX, Zeng CH, Chen HP, Liu ZH, Li LS. Clinical features and renal outcome in lupus patients with diffuse crescentic glomerulonephritis. *Rheumatol Int* 2009;30:45-9.
54. Vixé BE, Bostad L, Aasarød K, Lysebo DE, Iversen BM. Prognostic factors in mesangioproliferative glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1603–13.
55. Little MA, Dupont P, Campbell E, Dorman A, Walshe JJ. Severity of primary MPGN, rather than MPGN type, determines renal survival and post-transplantation recurrence risk. *Kidney Int* 2006;69:504–11.
56. Savage COS. ANCA-associated renal vasculitis. *Kidney Int* 2001; 60: 1614–27.
57. Tidman M, Olander R, Svalander C, Danielsson D. Patients hospitalized because of small vessel vasculitides with renal involvement in the period 1975-95: organ involvement, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies patterns, seasonal attack rates and fluctuation of annual frequencies. *J Intern Med* 1998 ;244:133–41.
58. Chen M, Yu F, Wang SX, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 599–605.
59. Slot MC, Tervaert JW, Franssen CF, Stegeman CA. Renal survival and prognostic factors in patients with PR3-ANCA associated vasculitis with renal involvement. *Kidney Int* 2003;63:670–7.
60. Westman KW, Bygren PG, Olsson H, Ranstam J, Wieslander J. Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1998 ;9:842–52.
61. Booth AD, Almond MK, Burns A, Ellis P, Gaskin G, Neild GH, Plaisance M, Pusey CD, Jayne DR; Pan-Thames Renal Research Group

- Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003;41:776–84.
62. Little MA, Nazar L, Farrington K. Outcome in glomerulonephritis due to systemic small vessel vasculitis: effect of functional status and non-vasculitic co-morbidity. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:356–64.
 63. Weidner S, Geuss S, Hafezi-Rachti S, Wonka A, Rupprecht HD. ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1403–11.
 64. Uezono S, Sato Y, Hara S, et al. Outcome of ANCA-associated primary renal vasculitis in Miyazaki Prefecture. *Intern Med*. 2007;46:815–22.
 65. Slot MC, Tervaert JW, Franssen CF, Stegeman CA. Renal survival and prognostic factors in patients with PR3-ANCA associated vasculitis with renal involvement. *Kidney Int* 2003;63:670–7.
 66. Harper L, Savage CO. ANCA-associated renal vasculitis at the end of the twentieth century--a disease of older patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:495–501.
 67. Bajema IM, Hagen EC, Hansen BE, et al. The renal histopathology in systemic vasculitis: an international survey study of inter-and intra-observer agreement. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1989–95.
 68. Haas M, Eustace JA. Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: a study of 126 cases. *Kidney Int* 2004;65: 2145–52.
 69. Brons RH, Kallenberg CG, Tervaert JW. Are antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides pauci-immune? *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:833-48.
 70. Brons RH, de Jong MC, de Boer NK, Stegeman CA, Kallenberg CG, Tervaert JW. Detection of immune deposits in skin lesions of patients with Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1097–102.
 71. de Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, et al. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2264–74.
 72. Sasatomi Y, Kiyoshi Y, Takabayashi S. A clinical and pathological study on the characteristics and factors influencing the prognosis of crescentic glomerulonephritis using a cluster analysis. *Pathol Int* 1999;49:781-5.
 73. Morrin PAF, Hinglais N, Nabarra B, Kreis H. Rapidly progressive glomerulonephritis. A clinical and pathologic study. *Am J Med* 1978;65:446–60.
 74. Baldwin DS, Neugarten J, Feiner HD, Gluck M, Spinowitz B. The existence of a protracted course in crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1987;31:790–4. (abstract)
 75. Hogg RJ, Silva FG. A clinico-pathologic study of crescentic glomerulonephritis in 50 children. A Report Southwest Pediatric Nephrol. Study Group. *Kidney Intern* 1985; 27: 450-8.

76. Jeffrey RF, Gardiner DS, More IA, Junor BJ, Briggs JD. Crescentic glomerulonephritis: experience of a single unit over a five year period. *Scott Med J* 1992;37:175–8. (abstract)
77. Couser WG Rapidly progressive glomerulonephritis classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. *Am J Kidney Dis* 1988 J;11:449-6.
78. David R.W. Jayne, Gill Gaskin, Niels Rasmussen, Daniel Abramowicz, Franco Ferrario,Loic Guillevin, Eduardo Mirapeix, Caroline O.S. Savage,Renato A. Sinico,Coen A. Stegeman, Kerstin W. Westman, Fokko J. van der Woude,Robert A.F. de Lind van Wijngaarden, and Charles D. Pusey. Randomized Trial of Plasma Exchange or High-Dosage Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Severe Renal Vasculitis. *Am Soc Nephrol* 2007; 8: 2180–8.
79. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, Savage CO, Segelmark M, Tesar V, van Paassen P, Walsh D, Walsh M, Westman K, Jayne DR; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211–20.
80. Weixin Hu, Chunbei Liu, Honglang Xie, Huiping Chen, Zhihong Liu and Leishi Li. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1307–12.
81. 81.Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, Hauser T, Neumann I, Tesar V, Wissing KM, Pagnoux C, Schmitt W, Jayne DR; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2381–8.
82. Kirsten de Groot, MD; Lorraine Harper, MD, PhD; David R.W. Jayne, MD, PhD; Luis Felipe Flores Suarez, MD, PhD; Gina Gregorini, MD; Wolfgang L. Gross, MD; Rashid Luqmani, MD;Charles D. Pusey, MD, PhD; Niels Rasmussen, MD; Renato A. Sinico, MD; Vladimir Tesar, MD, PhD; Philippe Vanhille, MD; Kerstin Westman, MD, PhD; Caroline O.S. Savage, MD, PhD; andfor the EUVAS (European Vasculitis Study Group). Pulse Versus Daily Oral Cyclophosphamide for Induction of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Associated Vasculitis A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2009;150:670-80.
83. 83.Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Royer I, Lesavre P, Jacquot C, Bindi P, Bielefeld P, Desson JF, Détrée F, Dubois A, Hachulla E, Hoen B, Jacomy D, Seigneuric C, Lauque D, Stern M, Longy-Boursier M. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1997;40:2187–98.
84. Adu D, Pall A, Luqmani RA, Richards NT, Howie AJ, Emery P, Michael J, Savage CO, Bacon PA. Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *QJM.* 1997;90:401-9.

85. Haubitz M, Schellong S, Göbel U, Schurek HJ, Schaumann D, Koch KM, Brunkhorst R. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 1998;41:1835-44.
86. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniené J, Extrand A, Gaskin G, Gregorini G, de Groot K, Gross W, Hagen EC, Mirapeix E, Pettersson E, Siegert C, Sinico A, Tesar V, Westman K, Pusey C; European Vasculitis Study Group. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36-44.
87. Christian Pagnoux, M.D., M.P.H., Alfred Mahr, M.D., Ph.D., Mohamed A. Hamidou, M.D., Jean-Jacques Boffa, M.D., Marc Ruivard, M.D., Jean-Pierre Ducroix, M.D., Xavier Kyndt, M.D., François Lifermann, M.D., Thomas Papo, M.D., Marc Lambert, M.D., Ph.D., José Le Noach, M.D., Mehdi Khellaf, M.D., Dominique Merrien, M.D., Xavier Puéchal, M.D., Ph.D., Stéphane Vinzio, M.D., Pascal Cohen, M.D., Luc Mouthon, M.D., Ph.D., Jean-François Cordier, M.D., and Loïc Guillevin, M.D. for the French Vasculitis Study Group. Azathioprine or Methotrexate Maintenance for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2008; 359:2790-803.
88. Metzler C, Miehle N, Manger K, Iking-Konert C, de Groot K, Hellmich B, Gross WL, Reinhold-Keller E; German Network of Rheumatic Diseases. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1087-91.
89. Takashi Furuta, Osamu Hotta, Naoko Yusa, Ikuo Horigome, Shigemi Chiba, Yoshio Taguma. Lymphocytapheresis to treat rapidly progressive glomerulonephritis: a randomised comparison with steroid-pulse treatment *Lancet* 1998;352:203-4.
90. Stegmayr BG, Almroth G, Berlin G, Fehrman I, Kurkus J, Norda R, Olander R, Sterner G, Thysell H, Wixtröm B, Wirén JE. Plasma exchange or immunoadsorption in patients with rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. A Swedish multi-center study. *Int J Artif Organs* 1999;22:81-7.
91. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352:351-61.
92. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L, Jayne D, Mahr A, Merkel PA, Raspe H, Scott DG, Witter J, Yazici H, Luqmani RA. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:605-17.
93. Jayne DR, Chapel H, Adu D, Misbah S, O'Donoghue D, Scott D, Lockwood CM. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM* 2000;93:433-9.

94. Joy MS, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ, Nachman PH. A pilot study using mycophenolate mofetil in relapsing or resistant ANCA small vessel vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2725–32.
95. Walsh M, Chaudhry A, Jayne D. Long-term follow-up of relapsing/refractory anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis treated with the lymphocyte depleting antibody alemtuzumab. *Ann Rheum Dis* 2008 67:1322-7.

TEŐEKKÖR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanmasında; maddi ve manevi desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr Mustafa Güllülü'ye, ihtisasım süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen tüm İç Hastalıkları öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini hep yanında hissettiğim anneme, babama ve kardeşime sonsuz teşekkürlerimle.....

ÖZGEÇMİŞ

22 Mayıs 1979 tarihinde Burdur' da doğdum. İlköğrenimimi Antalya Yeşilköy ilkokulunda, orta öğrenimimi Antalya İstiklal Ortaokulunda, lise eğitimimi Antalya Karatay Lisesinde tamamladım. 1998 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım. 2005 yılında mezun oldum. 2006 yılında tıpta uzmanlık sınavını kazanarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilimdalında göreve başladım.