

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

PRİMER GLOMERULONEFRİTE BAĞLI
KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA PROTEİNÜRİNİN
BÖBREK FONKSİYONLARINDAKİ BOZULMA
ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Uzmanlık Tezi
Dr. Nazan AKEL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İdris ŞAHİN

MALATYA – 2013

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, ayrıca araştırmamın gerçekteşmesinde büyük katkıları bulunan değerli hocam, Prof. Dr. İdris ŞAHİN'e, bana emeği geçen hocalarım Prof. Dr. Hülya TAŐKAPAN'a, Prof. Dr. Melih KARINCAOĞLU'na, Prof. Dr. Murat ALADAĞ'a, Prof. Dr. İrfan KUKU'ya, Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN'e, Prof. Dr. Ayőe ÇIKIM SERTKAYA'ya, Doç. Dr. Emin KAYA'ya, Prof. Dr. Muhsin Murat Muhip HARPUTLUOĞLU'na, Doç. Dr. Yüksel SEÇKİN'e, Doç. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU'na, Prof. Dr. Emin Tamer ELKİRAN'a, Doç. Dr. Mehmet Ali ERKURT'a, Doç. Dr. Metin ÖZGEN'e, Yrd. Doç. Dr. Recep BENTLİ'ye, Kardiyoloji, Enfeksiyon ve Göğüs Hastalıkları rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tüm hocalarıma, her zaman desteğini ve sevgisini hissettiğim canım eşime ve biricik oğlum Atilla'ya, beni bugünlere getiren anne ve babama sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Nazan AKEL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLOLAR LİSTESİ.....	iii
GRAFİKLER LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	18
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA	38
SONUÇ	42
ÖZET	43
ABSTRACT.....	44
KAYNAKLAR	45

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Kronik Böbrek Yetmezliği Evrenmesi.....	3
Tablo 2: Çalışmaya Alınan Hastaların Demografik ve Laboratuvar Özellikleri.....	23
Tablo 3: Çalışmaya Alınan Primer Glomerülo nefrit Tanılı Hastaların Demografik ve Laboratuvar Değerleri.....	24
Tablo 4: Nonnefrotik ve Nefrotik Düzeyde Proteinürisi Olan Hastalarda Zaman İçinde GFH Değişimi Tablosu	37

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: Ülkemizde ve Bazı Gelişmiş Ülkelerde Kronik Böbrek Yetmezliği Nedenlerinin Karşılaştırılması	4
Grafik 2: Ülkemizde KBY Nedenleri (2003).....	5
Grafik 3: Ülkemizde KBY Nedenleri (2010).....	5
Grafik 4: KBY'li hastaların Primer Hastalıkları	21
Grafik 5: Çalışmaya Katılan Hastalarda Proteinüri ve Albümin İlişkisi	26
Grafik 6: Çalışmaya Katılan Hastalarda GFH Zaman İlişkisi.....	26
Grafik 7: APSGN Tanılı Hastalarda Proteinüri ve Albümin İlişkisi.....	27
Grafik 8: APSGN Tanılı Hastalarda GFH Zaman İlişkisi.....	27
Grafik 9: Minimal Değişiklik Tanılı Hastalarda Proteinüri ve Albümin İlişkisi.....	28
Grafik 10: Minimal Değişiklik Tanılı Hastalarda GFH Zaman ilişkisi.....	28
Grafik 11: FSGN Tanılı Hastalarda Proteinüri ve Albümin İlişkisi.....	29
Grafik 12: FSGN Tanılı Hastalarda GFH Zaman İlişkisi	29
Grafik 13: Membranöz GN Tanılı Hastalarda Proteinüri ve Albümin İlişkisi	30
Grafik 14: Membranöz GN Tanılı Hastalarda GFH Zaman İlişkisi	30
Grafik 15: MPGN Tanılı Hastalarda Proteinüri ve Albümin İlişkisi.....	31
Grafik 16: MPGN Tanılı Hastalarda GFH Zaman İlişkisi	31
Grafik 17: RPGN tanılı Hastalarda Proteinüri ve Albümin İlişkisi	32
Grafik 18: RPGN Tanılı Hastalarda GFH Zaman İlişkisi.....	32
Grafik 19: IgA Nefropatili Hastalarda Proteinüri ve Albümin İlişkisi	33
Grafik 20: IgA Nefropatili Hastalarda GFH Zaman İlişkisi.....	33
Grafik 21: Çalışmaya Katılan Hastalarda Üçüncü Ay Proteinüri ve GFH İlişkisi	34
Grafik 22: Çalışmaya Katılan Hastalarda Altıncı Ay Proteinüri ve GFH İlişkisi.....	35
Grafik 23: Çalışmaya Katılan Hastalarda Onikinci Ay Proteinüri ve GFH İlişkisi.....	36
Grafik 24: Non Nefrotik ve Nefrotik Düzeyde Proteinürisi Olan Hastalarda GFH Zaman İlişkisi	36

KISALTMALAR LİSTESİ

ACEİ	: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
RAAS	: Renin anjiotensin aldesteron reseptör sistem
GIS	: Gastrointestinal sistem
HT	: Hipertansiyon
DM	: Diyabetes mellitus
GFH	: Glomerül filtrasyon hızı
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
RPGN	: Hızlı gelişimli glomerülonefrit
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
PTH	: Paratiroid hormon
RRT	: Renal replasman tedavisi
SDBY	: Son dönem böbrek yetersizliği
TIMP	: Metalloproteinaz doku inhibitörü
TGF	: Transforming growth factor
MPGN	: Membranoproliferatif glomerülonefrit
FSGN	: Fokal segmental glomerülonefrit
RPGN	: Hızlı progresif glomerülonefrit
APSGN	: Akut poststreptokoksik glomerülonefrit
DNP	: Diyabetik nefropati

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), ilerleyici bir böbrek hastalığı varlığında, böbreğin metabolik ve endokrin fonksiyonlarının kalıcı kaybı olarak tanımlanabilir (1). KBY, mutlak nefron sayısı ve fonksiyonlarındaki azalma ile sonuçlanan ve sıklıkla son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) götüren pek çok etiyolojik nedeni olan, patofizyolojik bir süreçtir. SDBY ise böbrek fonksiyonlarının geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize ve hayatı tehdit eden üremiden korumak için hastaya renal replasman tedavisinin (RRT) uygulandığı klinik bir tablodur (2,3).

Üremi ise akut veya kronik böbrek yetmezliğinin sonucu oluşan ve tüm organlardaki fonksiyon bozukluğunu yansıtan klinik ve laboratuvar bir sendromu tanımlar (4). KBH, temelde yatan böbrek hastalığının etyolojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1.73 m²'nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. Böbrek hasarına ait kanıtlar yapısal veya fonksiyonel nitelikte olabilir; bu bulgular idrar, kan testleri, görüntüleme çalışmalarından ve böbrek biyopsisinden elde edilebilir. Böbrek hasarının en sık rastlanan ve kolayca saptanabilen göstergesi proteinürüdür (4). İdrarla günlük protein atılımı fizyolojik koşullarda 150 mg'ın altındadır ve idrar volümüne bağlı olarak 2-10 mg/dl arasında değişir. Tekrarlanan ölçümlerde 150 mg/günün üzerinde protein atılımının saptanması proteinüri olarak adlandırılır. İdrarla atılan protein miktarının ölçülmesi ve kompozisyonunun belirlenmesi altta yatan ciddi bir böbrek hastalığının ilk bulgusu olabilir. Ayrıca, proteinürinin takibi tedaviye alınan cevabın değerlendirilmesine de yardımcı olur. İdrarda protein ölçümü non-invaziv, ucuz ve kolaydır (5-6).

Çalışmamızda primer glomerulonefrite bağlı kronik böbrek yetmezlikli hastalarda retrospektif (geriye dönük) olarak proteinürinin (spot idrar protein/kreatinin oranının) renal progresyona olan etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

KBY, ilerleyici bir böbrek hastalığı varlığında, böbreğin metabolik ve endokrin fonksiyonlarının kalıcı kaybı olarak tanımlanabilir (1). KBY, mutlak nefron sayısı ve fonksiyonlarındaki azalma ile sonuçlanan ve sıklıkla SDBY'ne götüren pek çok etiyolojik nedeni olan, patofizyolojik bir süreçtir. SDBY ise böbrek fonksiyonlarının geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize ve hayatı tehdit eden üremiden korumak için hastaya RRT'nin uygulandığı klinik bir tablodur (2,3).

Üremi ise akut veya kronik böbrek yetmezliğinin sonucu oluşan ve tüm organlardaki fonksiyon bozukluğunu yansıtan klinik ve laboratuvar bir sendromu tanımlar (4). KBH, temelde yatan böbrek hastalığının etyolojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1.73 m² nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. Böbrek hasarına ait kanıtlar yapısal veya fonksiyonel nitelikte olabilir; bu bulgular idrar, kan testleri, görüntüleme çalışmalarından ve böbrek biyopsisinden elde edilebilir. Böbrek hasarının en sık rastlanan ve kolayca saptanabilen göstergesi proteinürüdür.

KBY'nin fizyopatolojisi altta yatan primer hastalığa özgü başlatıcı mekanizmalar içerir. Bunun yanında, iş gören kitlenin azalması sonucunda ortaya çıkan ve ilerleyici bir özellik gösteren mekanizmalar da mevcuttur. Böbreğin iş gören kitlesinin azalması sağlam nefronlarda fonksiyon artışına ve hipertrofiye neden olur. Bu kompensatris hipertrofi, başlangıçta adaptasyon olarak gelişen hiperfiltrasyona bağlıdır ve vazoaaktif moleküller, sitokinler ve büyüme faktörleri ile oluşturulur. Glomerüler hiperfiltrasyon ise glomerül kapiller basıncı ile birlikte plazma akımının artması ile gerçekleştirilir. Sonuçta kısa süreli bu değişiklikler kalan nefron kitlesinde skleroza zemin hazırlayan maladaptif değişikliklere yol açar ki bu da altta yatan hastalığa göre değişmeksizin glomerüllerde skleroza neden olur (4).

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ EVRELENDİRMESİ

Kronik böbrek yetmezliği, GFH'ye göre 5 evreye ayrılmıştır. Bu evreleme yöntemi böbrek hasarının derecesini göstermektedir, ayrıca hastaların tedavi planının belirlenmesi ve prognozu açısından bilgiler vermektedir. KBY'nin evrelendirilmesi **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Kronik Böbrek Yetmezliği Evrenmesi (7,8)

Evre Tanımlama GFH ml/dk/1,73 m²

Evre 1	Böbrek hasarı var ama GFH normal veya artmış ≥ 90 ml/dk
Evre 2	Böbrek hasarı var GFH hafif azalmış 60-89 ml/dk
Evre 3	Orta derecede azalmış GFH 30-59 ml/dk
Evre 4	Şiddetli derecede azalmış GFH 15-29 ml/dk
Evre 5	Son dönem böbrek yetmezliği <15 ml/dk

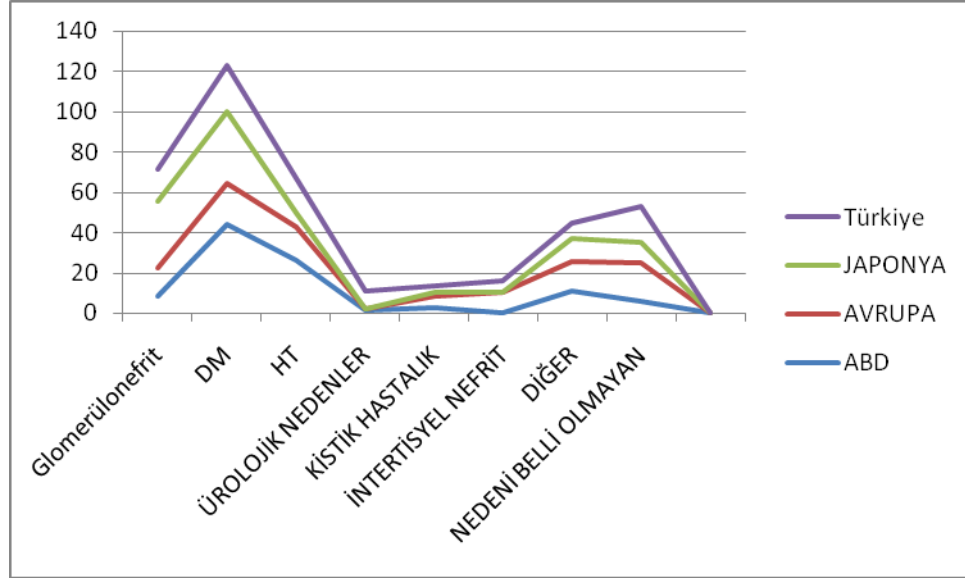
ETİYOLOJİ

KBY'ne yol açan primer nedenin saptanması her zaman mümkün olmaz. Böbrek hastalıklarının genellikle sinsi bir şekilde seyretmesi ve hekime ancak SDBY'nin geliştiği aşamada başvurulması bu durumun önde gelen sebebidir. SDBY geliştiği zaman hastaya böbrek biyopsisi yapmanın bir faydası yoktur. Ayrıca, biyopsi yapılsa bile, çoğu kez nonspesifik bulgular ile karşılaşılır ve altta yatan sebep ortaya çıkarılamaz. O sebeple, ülkeden ülkeye değişmek üzere, KBY'li hastaların %20 ile %35'inde altta yatan primer olayın saptanabilmesi mümkün olmaz. KBY birçok nedenle gelişebilir. Obstrüktif üropati, primer interstisyel nefrit ve iskemik nefropati gibi nonglomerüler hastalıklar sıklıkla yeni başlayan hipertansiyon ya da asemptomatik hematüri nedeni ile yapılan araştırma esnasında saptanır. Proteinüri ya da nefrotik sendromla ortaya çıkan fakat infeksiyon, kollajen-vasküler hastalık veya malignite bulgusu olmayan hastalarda idyopatik glomerülo nefrit olasılığı vardır. Primer böbrek hastalığı olan hastalar ya asemptomatik ya da KBH'nın non-spesifik semptomlarına sahip oldukları için, tanı için sıklıkla böbrek biyopsisi gerekir.

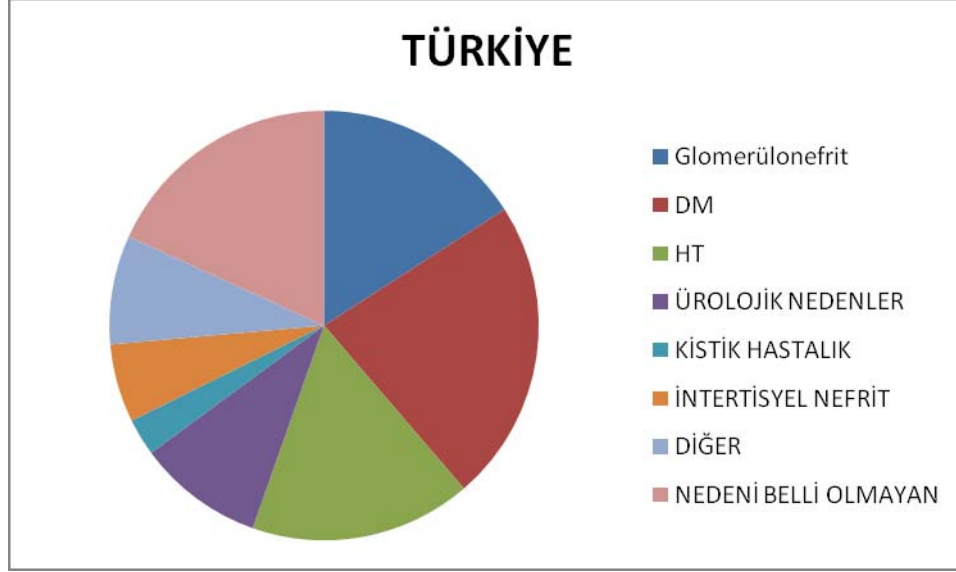
Sekonder böbrek hastalıkları iyi bir anamnez ve fizik muayene ile birlikte rutin kan analizleri olguların % 60-70'den fazlasında KBY'nin etiyolojisini ortaya koyar. Hipertansiyon ve diyabet genellikle KBY'ne neden olmadan önce en az 10 yıllık hikâyeye sahiptir. SDBY'ne neden olan hipertansiyon, sıklıkla kontrolsüz ve akselere hipertansiyondur. Anamnez, analjezikler ya da ağır metaller gibi

nefrotoksinlere maruz kalmayı veya lupus, orak hücreli anemi ya da malignite gibi sistemik hastalıklara ait bulguları ortaya çıkabilir (9).

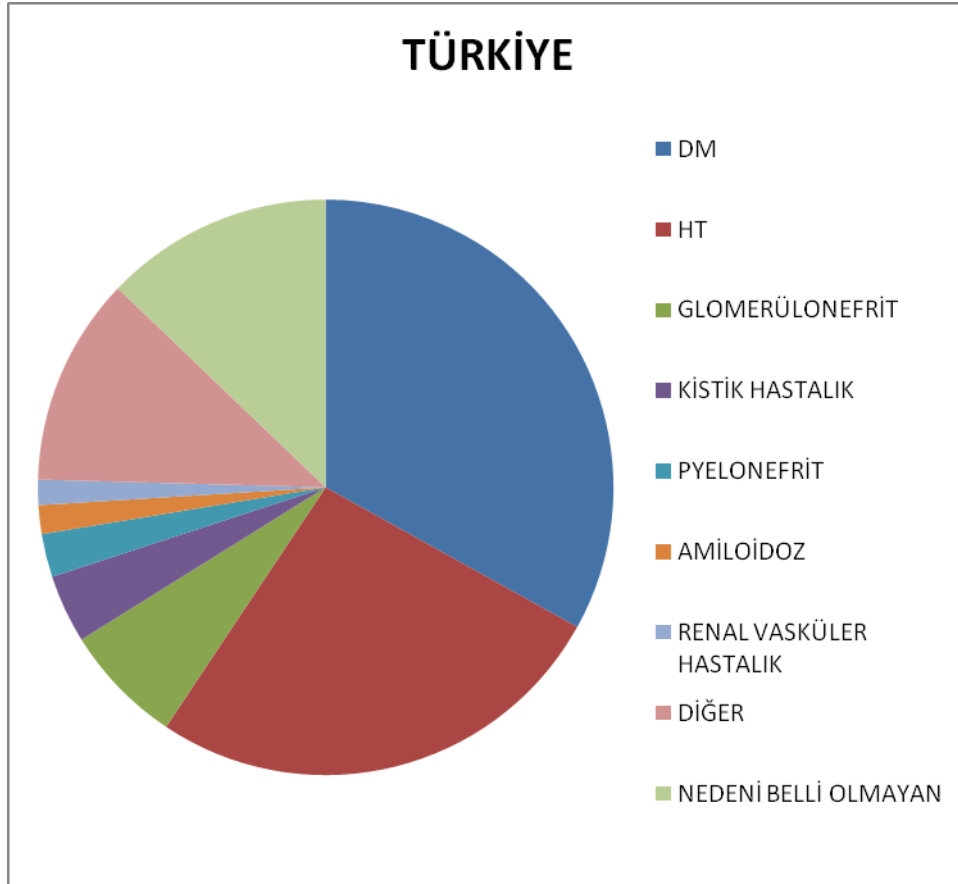
Bu nedenlerin sıklığı ülkelere göre değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde SDBY nedenleri arasında diyabetes ve hipertansiyon ilk sıralarda yer almaktadır. (Tablo 1) (4,10,11) Ülkemizdeki SDBY sebepleri Tablo 2'de verilmiştir (12- 14).



Grafik 1: Ülkemizde ve Bazı Gelişmiş Ülkelerde Kronik Böbrek Yetmezliği Nedenlerinin Karşılaştırılması (%)



Grafik 2: Ülkemizde KBY Nedenleri 2003 (14)



Grafik 3: Ülkemizde KBY Nedenleri 2010 (15)

TEDAVİDE GENEL PRENSİPLER

KBY sürecindeki bir hastaya klinik yaklaşım aşağıdaki unsurları kapsamalıdır:

1. Böbreklerin fonksiyonel rezervini doğru bir şekilde saptamak,
2. Fonksiyonel kapasiteyi düşüren reversible (geri dönüşebilir) faktörlerin düzeltilmesi
3. İlerlemenin durdurulması veya yavaşlatılması
4. Üremik komplikasyonların önlenmesi ve tedavisiyle yaşam süre ve kalitesinin artırılması
5. Altta yatan hastalığın tedavisi

Klinik pratikte glomerüler filtrasyon değerini saptamak için sıklıkla kreatinin klirensi kullanılır ve kreatinin klirensi böbreklerin fonksiyonel rezervi hakkında bilgi verir. Renal arter darlığı, ekstrasellüler sıvı hacminde azalma, kalp yetmezliği, üriner tıkanma, reflü, infeksiyon, kontrolsüz kan basıncı yüksekliği, nefrotoksik maddelerin kullanımı, hiperürisemi, hiperkalsemi, hipokalemi gibi faktörler kronik böbrek yetmezliğinde böbrek fonksiyonlarının daha fazla bozulmasına yol açabilirler. Bunların düzeltilmesiyle böbrek fonksiyonlarında iyileşmeler gözlenebilir. Bundan dolayı bu faktörlerin varlığı araştırılmalıdır (9).

Böbrek yetmezliğine sebep olan ve ilerlemesine zemin hazırlayan altta yatan hastalıkların tedavisi ve risk faktörlerinin önlenmesi gerekmektedir. Bu hastalıklar ve faktörler DM, hipertansiyon, otoimmün hastalıklar, sistemik enfeksiyonlar, nefrotoksik ilaçlar ve kontrast maddeler, üriner obstrüksiyon, dehidratasyon, kanama vb.. olabilir (16).

KBY'nin ilerlemesini önlemek için primer hastalığın tedavisi yanısıra alınabilecek genel önlemler de tanımlanmıştır. Bunların başında diyetin protein içeriğinin kısıtlanması gelmektedir (16). KBY'nde diyetle protein yüklenmesinin hem hormonal hemde intrarenal faktörlerin etkisi ile glomerüler hiperfiltrasyon yarattığı gösterilmiştir. Diyetle protein kısıtlanmasının ise böbrek yetmezliği ilerleme hızını yavaşlattığı düşünülmektedir (17). Kreatinin klirensi 25-70 ml/dk arasında olan erken dönem hastalarına günlük 0.6-0.8 g/kg, en az % 75'i yüksek değerlikli protein içeren 35 kcal/kg/gün enerji veren düşük proteinli diyet tavsiye edilmektedir. Hızlı progresyon gösteren erken dönem hastalarına ve kreatinin klirensi <25 ml/dk olanlara 0.3-0.4 g/kg protein içeren çok düşük proteinli diyet verilebilir. Ancak çok

düşük protein verilen hastaların esansiyel aminoasit veya bunların azot içermeyen keto-analogları ile desteklenmeleri gerekir. Son yıllarda, malnütrisyon gelişme riski nedeni ile protein kısıtlamasının yapılmaması şeklinde görüşler giderek ağırlık kazanmaktadır. Hemodiyaliz hastalarına 1 g/kg/gün ve sürekli ayaktan periton diyalizi hastalarına 1,2-1,5 g/kg/gün protein verilebilir. Malnütrisyonundan kaçınmak için hastaların protein dışı kaynaklardan minimum 35 kcal/kg/gün enerji almaları sağlanmalıdır (9).

İlerleyici nefron kaybını önlemede üzerinde durulan diğer faktörler kan basıncı kontrolü ve hiperlipideminin düzeltilmesidir. Antihipertansif tedavinin hem diyabetik hemde nondiyabetik böbrek yetmezliği olgularında hastalığın ilerleme hızını yavaşlattığı gösterilmiştir. KBY sürecindeki hastalarda ulaşılması gerekli kan basıncı 130/85 mmHg ve altındaki değerlerdir. Proteinürik olgularda ise hedef değerler 125/75 mmHg ve altındaki değerler olmalıdır (17).

Klinik çalışmalar anjiyotensin konverting enzim inhibitörü (ACEİ) ilaçların ek avantajlar sağladığını göstermiştir. Bu grup ilaçlar glomerül içi basıncı ve proteinüriyi azaltırlar. Kontrendikasyon yoksa özellikle erken dönem hastalarında ACEİ tercih edilmelidir. Geç dönemdeki hastalarda (kreatinin klirensi<25ml/dk) ise glomerüler filtrasyon değerinde ani düşme ve hiperkalemi görülebileceği için yakın izlem ile kullanılmalıdır (9). Diğer kullanılabilir antihipertansif ajanlar kalsiyum kanal blokörleri ve alfa blokörler olabilir (16).

Hiperlipideminin tedavisinde hedef LDL kolesterol değerinin 100 mg/dl'nin, trigliserid değerinin 200 mg/dl'nin altına çekmektir. Tedavide diyet, egzersiz ile birlikte fenofibrat ve statin grubu ilaçlar kullanılabilir (18).

KBY'nin yaşamsal önemi olan en önemli komplikasyonları sıvı-elektrolit bozukluklarıdır. Bu nedenle tedavide temel amaç sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması ve korunması olmalıdır. Sıvı ve elektrolit tedavisinde hastanın böbrek yetmezliğinin derecesi göz önünde tutulmalıdır. Böbrek son dönem yetmezliğe kadar normal koşullarda sıvı, sodyum ve potasyum dengesini sağlar; bu nedenle son dönem böbrek yetmezliğine ulaşmamış hastalarda normal koşullarda sıvı, sodyum ve potasyum kısıtlamasına gerek yoktur ama bu hastalarda fazla sıvı, sodyum veya potasyum yüklenmesinin hiponatremi, hipervolemi, hiperpotasemi gibi sorunlara neden olacağı unutulmamalıdır (9).

İdrarla atılan günlük solüt yükün yaklaşık 600 mOsm ve bu hastalarda idrarın izostenürik (ozmolalitesi yaklaşık 300 mOsm/kg) olduğu hatırlanırsa solüt birikimi olmaması için hastanın günde 2 litre idrar çıkarması sağlanmalıdır. Akciğerler, dışkı ve ter ile de günde yaklaşık 1 litre sıvı kaybedilir. Hastalara solüt birikimini önlemek için günde en az 3 litre sıvı verilmelidir. Ödem, kalp yetmezliği veya kontrolsüz hipertansiyon dışında SDBY dönemine kadar tuz kısıtlamasına gerek yoktur; hatta tuz kaybeden nefrit varsa tuz desteği gereklidir. SDBY gelişince hastalara çıkardığı idrar miktarı göz önünde bulundurularak su, sodyum ve potasyum kısıtlaması gerekir.

Üremik kanamada tedavi yöntemleri aneminin düzeltilmesi, desmopressin, kriyopresipitat veya östrojen kullanılmasıdır.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda ilaç dozları kreatinin klirensine göre düzenlenmelidir. Diyalizle kaybedilen ilaçlar için diyaliz tedavisini takiben ek doz yapılmalıdır. Diyaliz hastalarında kreatinin klirensi genellikle 10 ml/dk'nın altındadır.

Hipermagnezemi ve karbonhidrat intoleransı için genellikle bir tedavi gerekmez. Hiperürisemi sadece gut oluşturduğunda veya kan ürik asit düzeyi 13 mg/dl'yi geçtiğinde tedavi edilmelidir (9). Hiperhomosisteinemi ve kardiyovasküler risk artışı ile ilişkilendirilen B vitamin (B6, B12) eksikliği ve folik asit eksikliği yerine konarak giderilmelidir (19).

PROGRESYONA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Kronik böbrek hastalığının ilerlemesi çeşitli risk faktörlerinin tek tek veya kombine halde etkilerine bağlıdır. Bunlar, sistemik hipertansiyon, proteinüri, hiperlipidemi, yüksek protein ve fosfat alımı ve pıhtılaşmayı provoke eden olaylar ile böbrek parankiminin immun hücrelerle infiltrasyonu gibi patolojilerdir. Tedavi yaklaşımı, bu risk faktörlerinin zararlı etkilerini indirmeye çalışmak olmalıdır (20).

A- Sistemik Hipertansiyon

Primer veya sekonder sistemik hipertansiyon, böbrek hastalığına sebep olabileceği gibi, parankimal hastalığın ağırlaşmasıyla böbrek fonksiyonlarının azalmasını hızlandırabilir (21).

Hipertansiyon, glomerülün arteriol duvarını kalınlaştırıp, iskemi ve glomerüloskleroza sebep olmak yoluyla veya direkt olarak intraglomerüler basıncı artırarak da hasar meydana getirebilir (20,21). İnsanlarda kan basıncı kontrolünün nasıl olup da böbrek hastalığını iyi yönde etkilediği konusunda fikir birliği olmamakla birlikte, KBY'nin gelişmesinde hipertansiyonun önemini telkin eden pek çok delil vardır. Kan basıncının kontrolü, orta ve ağır esansiyel hipertansiyonda azotemi gelişimini önlemektedir (21). Benzer yararlı etki intrinsek parankimal böbrek hastalığında da görülmektedir ve azoteminin ilerlemesini yavaşlatmaktadır. Dahası, diyabetik nefropatide, kan basıncının sıkı kontrolü, GFH'nın azalma hızını yavaşlatmaktadır (22,23). Diyabetik nefropatide kan basıncının azaltılması proteinüriyi de azaltmaktadır (23,24). Randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda, diyabetik nefropatide, enalapril'in hem kan basıncını, hem de proteinüriyi azalttığı, GFH'nı arttırdığı gösterilmiştir (25). Ek olarak ACEİ, kronik glomerüler hastalık ve normal renal fonksiyonu olan normotansif kişilerde proteinüriyi azaltmaktadır (26). Bu etki Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi (RAAS), daha aktif olan kişilerde daha belirgindir. KBY'nde, kan basıncının azalma derecesi ile böbrek fonksiyon kaybı oranı arasında anlamlı bir korelasyon vardır (27). Hipertansiyonun örneğin propranolol ile başarılı tedavisi, glomerülo nefritte hastalığın progresyonunu yavaşlatır (28). Diyabetik veya nondiyabetik nefropatilerde, sistemik hipertansiyonun ACEİ ile kontrolü, proteinüriyi azaltır, böbrek yetmezliğinin ilerlemesini yavaşlatır. Diyabetik nefropatide, ACEİ'nin faydasının hipotansif etkiden dolayı oynadığı biliniyorsa da, randomize çalışmalar halen mevcut değildir (29).

ACEİ, intraglomerüler basıncı düşürdüğü için böbrek yetmezliğini yavaşlatmada diğer antihipertansiflere göre daha etkindir. ACEİ alan hastalar, böbrek fonksiyonlarının akut değişiklikleri ve hiperpotasemi açısından yakından takip edilmelidirler. ACEİ ve kalsiyum kanal blokerleri ile yapılan çalışmalar, bunların yararlı etkilerinin sistemik kan basıncına ayrı yollardan etkileri ve glomerüler kapiller basıncı değiştirmek gibi etkileri ile olabileceğini göstermektedir. Yapılan bir

çalışmada 8 vaka 4'er aylık peryodlarla diüretik, beta bloker ve bir vazodilatör, veya diüretik ve ACEİ ile tedavi edilmiş ve ACEİ grubunda yalnızca 1/3 renal fonksiyon kaybı saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise propranolol, hidralazin ve furosemid ile tedavi edilen hastalarda böbrek yetmezliğinin ilerlediğini, fakat bu ajanlar kaptoprille kombine edildiği zaman progresyonun durduğunu gözlemişlerdir (30). Bu iki çalışma randomize olmadığından zaman faktörünün etkisini ekarte etmek mümkün olmamıştır. Progressif böbrek yetmezliği olan 34 hastanın 17'sini nisoldipine (kalsiyum kanal blokeri) ile tedavi edip, 17 kontrol hastasına plasebo verilen bir çalışmada takip kriteri olarak da serum kreatinin ve GFH/serum kreatinin oranını dikkate alındı. Her iki grupta da sistemik kan basıncı düştüğü halde nisoldipin grubunda böbrek fonksiyonlarının anlamlı olarak korunduğunu gözlendi. Serum kreatinin düşmesi kan basıncı ile korele değildi. Bu çalışma nisoldipinin kan basıncı kontrolünden bağımsız olarak böbrek fonksiyonlarını düzelttiğini göstermektedir. Bu etkinin glomerül kapiller basıncı değişikliklerinden kaynaklanıp kaynaklanmadığı bilinmemektedir (31).

Antihipertansif Tedavinin Hedefi:

Çeşitli çalışmalar, "antihipertansif tedavinin amacının diyastolik kan basıncının 90 mmHg'nın altına indirmek olmalıdır" sonucunu vermiştir. Bununla birlikte iyi kontrollü kan basıncı varlığında bile böbrek yetmezliğinin kötüleştiği kaydedilmektedir. Bunun iki açıklaması olabilir:

- 1) Kan basıncı yüksekliğinden başka faktörler böbrek fonksiyonlarını bozmaktadır.
- 2) Kan basıncının 140/90 mmHg'nın altına indirilmesi, hipertansiyonun böbreğe olan olumsuz etkilerini önlemektedir (32).

B. Hiperlipidemi:

KBY'nin histolojik bulgusu olan glomerüloskleroz, aterosklerozla birçok benzerlik gösterir (20). Terminal böbrekte artmış oranda kolesterol birikintileri mevcuttur. Ayrıca normal veya böbrek hastalıklı laboratuvar hayvanlarında diyetteki kolesterolün arttırılması glomerüloskleroza yol açmaktadır. (20) Böbrek hastalığı oluşturulmuş deneysel modellerde lipid düşürücü ilaçların glomerüloskerozu

azalttığı gösterilmiştir. Nefrotik sendromla beraber hiperlipidemi kardiovasküler hastalık riskini arttırmaktadır (özellikle düşük HDL-kolesterol konsantrasyonlarında). Nefrotik sendromda en belirgin lipid anormalliği, plazma total kolesterolünün artması ve daha spesifik olarak LDL kolesterolün artmasıdır. Hiperlipidemide ilk tedavi yaklaşımı diyet değişikliği olmalıdır. Nefrotik sendromlu hastalara satüre yağ asidi ve kolesterolden fakir diyet verildiğinde serum kolesterolünün anlamlı olarak düştüğünün bilinmesine rağmen, sistematik bir şekilde bu etkinliği araştıran bir çalışma yoktur. Diyetteki serbest yağ asidleri oranının toplam kalorinin % 10' undan az tutulması ve günlük diyet kolesterolünün 300 mg/gün'den az olması planlanmalıdır. Primer hiperkolesterolemide kullanılan etkili 5 grup ilaç bulunmaktadır (33). Bu ilaçlar sırası ile

- Nikotonik asit
- HMG - Coa redüktaz inhibitörleri
- Fibrik asid
- Probukol
- Safra asidi sekestranları

HMG-Coa redüktaz inhibitörleri, nefrotik sendromda LDL kolestrol düzeyini düşürür. Fibrik asid (Gemfibrozil), kolesterol ve trigliseridi düşürür ama kolestrolü düşürücü etkisi orta derecededir. Probukol, LDL kolestrolü düşürür, ancak HDL kolestrolü de düşürür. Bu önemli zararlı etki, LDL'nin oksidasyonunun önlenmesinden kaynaklanmakta, bunun sonucunda makrofaj migrasyonu ve köpük hücre teşekkülüne yol açmaktadır. Nefrotik sendromlu hastalarda ise bu yan etkiler olmaksızın LDL kolestrolü düşürmektedir. Böbrek yetmezliğinde temel lipid anormalliği hipertrigliseridemi'dir. Serum trigliserid düzeyleri 200-600 mg/dl civarındadır ve VLDL ve LDL'ler artmıştır. Fibrik asid, trigliseridleri düşürür ancak ciddi yan etkileri vardır, böbrekten atıldıkları için iyi doz ayarlanması yapılmalıdır. KBY'inde hipertrigliseridemi için en emin yol, diyetin iyi ayarlanması ve egzersizin artırılmasıdır.

C. Diyet Proteinleri ve Fosfat Alımı:

Proteini sınırlı diyetle beslenen KBY'li hastalarda üremi semptomları, normal diyetle beslenenlere göre daha azdır. Protein kısıtlanması diyabetik nefropatide ve diğer böbrek hastalıklarında progresyonu yavaşlatır (34,35). Yapılan çok merkezli çalışmalarda diyetle protein kısıtlanmasının progresyona etkisinin anlamsız olduğu gösterilmişse de bu çalışmalarda hastaların diyete uyumsuz oldukları belirtilmiştir (36). Devam eden klinik çalışmalar, protein kısıtlanmasının böbrek hastalığının progresyonunu önlediği ve potansiyel malnütrisyon riskini göstermektedir. RRT sırasındaki nutrisyonel durum, özellikle hemodiyalizde, morbidite ve mortalitenin bir belirleyicisi olmakta ve mortalite, hipoalbuminemiklerde daha yüksek olmaktadır. Normal ve azalmış böbrek fonksiyonu olan deney hayvanlarında yapılan çeşitli çalışmalarda yüksek fosfor alımının ters etkileri kaydedilmektedir ve hiperfosfatemide doku hasarının kalsiyum–fosfat depolanması olduğu ileri sürülmektedir. Protein ve fosfatın böbrek hastalığına etkileri sinerjiktir. Fosfat kısıtlanması, KBY'inde sekonder hiperparatiroidiyi de önleyeceği için her zaman uygulanmalıdır (özellikle GFH 30 ml/dk'nın altında olanlarda). Hiperfosfatemi, en iyi şekilde proteini kısıtlamak ve kalsiyum karbonat, kalsiyum asetat gibi fosfat bağlayıcı ajanlarla tedavi edilebilir (37).

D. Antitrombotik Ajanlar ve Antikoagülanlar:

Hızlı ilerleyen glomerülo nefritli (RPGN) hastaların böbreklerinde fibrin bulunması, glomerül hasarında koagülasyonun önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. Trombositler, hemostaz ve koagülasyonda önemli rol alırlar ve vasküler epitelin devamlılığı bozulursa aktive olurlar. Hemolitik üremik sendrom ve trombotik trombositopenik purpura gibi çeşitli böbrek hastalıklarında endotel hasarı görülür. İntraglomerüler hipertansiyonla karakterize diğer durumlarda da glomerül kapillerinde endotel hasarı vardır. Endotel hasarından sonra trombositler o bölgeye geç eder ve subendotelial kollajende yayılır, ürünlerini salarlar (tromboksan A2, ADP, serotonin), ki bunlar daha fazla trombosit agregasyonu meydana getirir. İntraglomerüler koagülasyon glomerürosklerozun ilerlemesine katkıda bulunur. Aspirin ve dipiridamol gibi trombosit agregasyonunu önleyen ajanlar, böbrek

yetmezliğinin ilerlemesini azaltırlar (38,39). Heparin ve varfarin gibi antikoagulanlar da keza kronik böbrek yetmezliği gidişini yavaşlatırlar.

E. İnterstisiyel ve Glomerüler Bozukluklarda İmmun Hücreler:

Çeşitli böbrek hastalıklarında temel histolojik bulgular, interstisiyel inflamatuvar hücreler ve tblo-interstisiyel hastalıklardır. KBY'ne ilerleyen pek çok glomerüler hastalıkta interstisiyel infiltratlar gözlenir. Çeşitli alışmalar GFH 'nın glomerüler hasardan ziyade tübüler interstisiyel hasar ile daha iyi korelasyon gösterdiğini göstermektedir.

Diffüz interstisiyel fibrozisin mekanizması glomerüloskleroz kadar iyi bilinmektedir. Progressif interstisiyel fibrozisle birlikte olan insan glomerül hastalıklarında belirgin interstisiyel makrofaj infiltrasyonu vardır.

Makrofajlardan büyüme faktörlerinin salınımı ve ekstraselüler matriks proteinlerinin artmış yapımı, tblointerstisiyel fibrozisten sorumlu tutulmaktadır. Ekstraselüler matriks proteinlerinin birikmesi, yalnız bunların artmış sentezinden değil, azalmış parçalanmasından da meydana gelmektedir. Ekstraselüler matriksin yeniden yapılanması, metaloproteinazlar tarafından proteolitik yıkımına bağlıdır. Bu enzimlerin endotel hücreleri, fibroblastlar ve makrofajlar tarafından sentezlenmesi için çeşitli uyarılar gereklidir. Metalloproteinazlar, metalloproteinaz doku inhibitörü (TIMP) tarafından inhibe edilirler. Transforming Growth Factor Beta (TGF-B), ekstraselüler matriksin yeniden oluşmasında (gerek ekstraselüler matriks proteinlerinin artmış sentezi ve gerekse metalloproteazların azalan sentezi sonucunda) nemli rol oynar (40). Tübüler interstisyumunun makrofajlar tarafından infiltrasyonunu engelleyen tedavi yaklaşımları, fibroz ve skar oluşumuna engel olmada yararlı etkilere sahiptir. Serbest yağ asitlerinden fakir diyet, deneysel böbrek hastalıklarında tblo-interstisiyel infiltratları önleyici etkiye sahiptir. İnsanlarda denenmemiştir. Son deliller, immün veya non-immün böbrek hastalıklarında, glomerüllerin monositlerle infiltre olduğunu göstermektedir. Bu olay hiperlipidemi ile eksaserebasyon gösterebilir veya diyet lipidlerindeki değişiklerle düzelebilir. Hastalığın ileri dönemlerine doğru, glomerülün makrofajlarla dolu olması ve bunların aktive olması ile mezenşimde monosit migrasyonu meydana gelebilir. Makrofajlar, reaktif oksijen radikalleri veya proteazlar salgılayarak böbrek dokusunu

harap edebilirler. Bundan başka makrofajlar, intrinsek glomerüler hücreleri polifere eden veya ekstrasellüler matrikste birikimine sebep olan sitokinler salgırlar. Makrofajların böbrek parankimine migrasyonunu etkileyen faktörlerin daha fazla araştırılmaları gerekir (41).

F. Proteinüri

Proteinürinin böbreklere zararlı olduğu, normal hayvanlara büyük miktarlarda heterolog protein infüzyonu yapıldığında, verilenden daha fazla proteinin böbrekten atılması ile gösterilmiştir (25). Bu hayvanların biyopsilerinde, glomerül epitel hücrelerinde vaküolleşme, ayaksı çıkıntılarda yapışıklık ve kaynaşma ve glomerül bazal membranında hücrelerin dökülmesi izlenir. Epitel hücrelerindeki bu değişiklikler, gerek insan ve gerekse hayvanlarda fokal skleroz proteinürinin kroniklik derecesi ile ilgili görülmektedir (25). Glomerüler hastalıklarda proteinüri olmadıkça renal hastalık progresyon göstermez, bu da göstermektedir ki proteinüri, primer hastalığın ilerlemesine yol açarak glomerüloskleroza kadar götürmektedir. Çeşitli retrospektif çalışmalar göstermektedir ki, ağır glomerüler hastalıklı kişilerde ısrarlı belirgin proteinüriye kötü prognoz olarak bakılabilir. Proteinüriyi azaltan veya ortadan kaldıran tedbirler, KBH'nın gidişini iyi yönde etkileyecektir. Prospektif klinik çalışmalar tamamlanmamış olmakla birlikte, böbrek hastalarında tedavi uygun yöntemlerle proteinürinin azaltılması yönünde olmalıdır, örneğin nefrotik sendromdaki birçok klinik bulgu (hipoalbuminemi, ödem, hiperlipidemi) idrarla protein kaybına bağlıdır. Kısa süreli çalışmalarda orta derecedeki düşük protein diyetinin, idrarla protein kaybını azalttığı, protein nutrisyonunu iyileştirdiği ve devam ettirdiğini göstermektedir. Uzun süreli bilgiler henüz mevcut değildir. Kortikosteroidler, immunosüpresifler (siklofosfamid, siklosporin, azatioprin) veya non-steroid anti-inflamatuarların (NSAİ) proteinüri üzerine etkileri böbrek hastalığının sebebine göre değişmektedir. NSAİ ilaçlar, böbrek hastalığı olanlarda GFH'nı önemli ölçüde azaltırlar. ACEI, diğer antihipertansiflere göre proteinüriyi daha iyi azaltmaktadır. Küçük doz kaptopril, diyabetik ve nondiyabetik nefropatide, kan basıncını etkilemeksizin proteinüriyi azaltmaktadır. Böylece ACEI'nın böbrek yetmezliğinde gidişe olan yararlı etkilerinin yalnızca kan basıncını etkilemekle olmayıp proteinüriyi de azaltmak rolü olduğu düşünülmektedir.

Proteinüri, sistemik veya renal bir hastalığın göstergesi olabilir. Normal glomerüler bariyer sayesinde, günde 150 mg'dan daha az protein idrarla atılır. Bu miktarın yarısı, Henle kulpunun çıkan kısmındaki hücrelerden köken alan bir glikoprotein olan Tamm-Horsfall proteinidir. Geri kalan kısmı ise, plazma proteinleridir (albümin, immünglobülinler, transferrin ve değişik hormonlar). Bunun %60'ını ise albümin teşkil eder (42,43). Plazma proteinlerinin idrara geçebilmesi için glomerüler bariyeri aşmaları gerekmektedir. Normalde 20 bin daltondan daha büyük molekül ağırlıklı proteinler, glomerül kapiller bariyeri kolaylıkla geçemezler (43,44,45). İdrara geçen protein miktarı, glomerül içi basınç ile ilişkilidir. Efferent arteriol tonusundaki artış sebebiyle intraglomerüler basınç artışı, idrara süzülen protein miktarını artırır. Anjiotensin 2'nin lokal konsantrasyonundaki değişiklikler de, glomerülden filtre olan protein miktarını etkiler. Sonuçta, glomerüllerden filtre edilen proteinin idrara atılabilmesi için, proksimal tübülüs hücreleri tarafından reabsorbsiyondan ve katabolize edilmesinden kurtarılması gereklidir. Proksimal tübülüs hücreleri, genellikle düşük molekül ağırlıklı proteinlerin idrar boşluğundan atılmalarını sağlar (43).

Proteinüri, KBH'nda, böbrek fonksiyonlarındaki ilerleyici düşüş için bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Pek çok böbrek hastalığında (glomerüler veya interstisyel), proteinürinin derecesi ne kadar fazla ise, son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme de o kadar hızlı olmaktadır (43).

Protein Atılımı İçin Normal Değerler: Erişkinlerde fizyolojik şartlarda 24 saatlik idrarda protein atılımı 150 mg'dan azdır. Çocuk ve adölesanlarda normalin üst sınırı 250 mg kabul edilir. Gebelikte de protein atılımında hafif bir artış olur (günde 240 mg'a kadar). Bunun dışında, ateş, ağır egzersiz, albümin infüzyonu gibi durumlarda protein atılımında geçici artışlar olmaktadır.

İdrar proteini plazma proteinlerinden, böbrek doku proteinlerinden ve üriner sistem proteinlerinden oluşur. İdrarın plazma proteini albümin (yaklaşık 12 mg/gün), primer nonplazma proteini ise Henlenin çıkan kolunda sentezlenen ve idrar silendirlerinin ana yapı taşı olan Tamm Horsfall proteinidir. Günlük üretimi 50-75 miligramdır. Hafif zincir, immünglobülinler, ürokinaz, müramidaz ve alkalin fosfataz, idrardaki diğer protein yapılarıdır (46).

Proteinürinin Saptanması: Boyalı Kağıt Stripler (Dipstick metodu): Bu yöntemde indikatör olarak, sitrik asit tamponu içinde tetrabromofenol mavisi kullanılır. Bu indikatör, idrarda negatif yüklü protein varlığında renk değiştirir. Açık sarı renkten koyu yeşil renge, fazla miktarda protein varlığında ise, mavi renge dönüşür. Bu metotla idrarda 20 mg/dl ve daha fazla konsantrasyonlar tespit edilebilir. Bu sebeple erken diyabetik nefropati gibi, mikroalbüminüri tanısının önemli olduğu durumlarda tarama testi olarak kullanılamaz (43). Bu yöntemle hafif zincirler saptanamaz. Dilüe idrarda yanlış negatif; konsantre idrar ve alkali idrarda ise yanlış pozitif sonuçlar verir. Böyle durumlar bu testin kullanımını sınırlandırmaktadır. İdrar rengi değişikliğinin derecesini değerlendirmek, gözlemciye göre değişen subjektif bir yöntemdir. Bu durum da kullanımı kısıtlayıcı diğer bir faktördür.

Dipstick metodu ile proteinüri tespit edilen hastanın idrar sedimenti mikroskopik olarak dikkatlice incelenmelidir. İdrar sedimentinde dismorfik eritrositler veya eritrosit kümelerinin bulunması, glomerülonefrit açısından tanısal önem taşır. Lökosit veya lökosit kümelerinin görülmesi, enfeksiyon ya da tübülointerstisyel hastalık varlığını düşündürür. Oval yağ cisimcikleri veya yağ kümelerinin görülmesi, nefrotik sendromu akla getirir (42,43).

Kantitatif testler (Türbidimetrik metodlar, sülfosalisilik asit): 10 mg/dl üzerindeki protein konsantrasyonlarını tespit edebilir. 24 saatlik idrar biriktirilerek yapılır. Hematüri, miyoglobinüri, hemoglobüri, kontrast maddeler, penisilin ve sefalosporin kullanımı yanlış pozitif sonuçlara sebep olabilir (43,46).

Spot idrar protein/kreatinin oranı, normalde < 0,2 olan oran, proteinüri hakkında kabaca bir fikir verebilir (Bu oran 1 ise proteinüri 1 g/gün, 2 ise 2 g/gün, 3,5'un üzerindeyse 3,5 g/günün üzerindedir) (46).

Proteinürinin Fizyopatolojik Tipleri:

Glomerüler Proteinüri: Plazma proteinlerine glomerüler selektivitede bozukluk sebebiyle meydana gelir. İdrarda plazma proteinleri, özellikle albümin ve globülinler bulunur. Hafif yüksek (200 mg/gün) ile ağır (>20 g/gün) arasında değişir. 3,5 g/günün üzerinde proteinüriyle seyreden nefrotik sendrom ve diğer glomerülonefritler bu duruma örnektir.

Tübüler proteinüri: Tübüler hasar sebebiyle tübülüs hücrelerince, düşük molekül ağırlıklı proteinlerin katabolize edilememesi sebebiyle meydana gelir. Genellikle günde 0,2-2 gram arasındadır. Spot idrarda protein/kreatinin oranı 3'ün altındadır. Bu tip proteinüriye örnek olarak tübülointerstisyel nefritler ve renal tübüler asidoz tip 2 verilebilir.

Overflow (Aşırı akım) Proteinüri: Tübülüs hücrelerinin uzaklaştırılamayacağı miktarda düşük molekül ağırlıklı protein üretimi olan durumlarda görülür. hemoglobinüri, miyoglobulinüri ve multipl myelomda olduğu gibi, üretimi artmış monoklonal hafif zincirlerin idrara geçmesi bu tip proteinüriye örneklerdir. Miktarı eser ile ağır arasında değişir.

Doku proteinürisi: Yapısal, neoplastik veya inflamatuvar üriner sistem bozuklukları sonucu meydana gelir. Genellikle günde 500 mg'ın altındadır.

Geçici proteinüri: Reversibldir, akut bir hastalık sonucunda görülür. Genelde altta yatan ciddi bir böbrek lezyonu yoktur.

Persistan (kalıcı) proteinüri: Birbirini takip eden izlemlerde sürekli görülen proteinüridir ve daha ciddi bir böbrek hastalığına işaret eder.

Ortostatik (postural) proteinüri: Ayakta durur pozisyonda, hareketliyken meydana gelen proteinüridir. Genellikle benignidir ve günde 1 gramın altındadır. Nadiren nefrotik boyutta protein kaybı olabilir.

Aseptomatik proteinüri: Böbrek hastalığını akla getirecek hikaye, fizik muayene ve laboratuvar bulgularının bulunmadığı proteinüri şeklidir (42,43,47,48).

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu araştırma Ocak 2009- 2012 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nefroloji Kliniğine başvuran (Poliklinik, Nefroloji Servisi) 182 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Kliniğe başvuran primer glomerulonefrite bağlı KBY tanısı konulmuş, Evre I-V prediyaliz evrede izlenen hastalarda proteinürinin renal progresyona etkisi, proteinüri ve ilişkili olabilecek laboratuvar (serum glukoz, BUN, kreatinin, albümin, vb...) ve demografik (yaş, cinsiyet, hastalığın başlangıç süresi, vb.) faktörlerin ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Araştırmamız için gerekli olan tetkikler, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Dosya Arşiv bölümü ve Turgut Özal Tıp Merkezi Hastane Otomasyon Sistemi (Enlil) verileri kullanılarak elde edilmiştir. Çalışma öncesi İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan çalışma onayı alındı. Etik Kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya alınacak hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve hastalardan yazılı onam alındı. Çalışmamız hakkında bilgilendirilen ve yazılı onam alınan hastaların adı, soyadı, dosya numarası, telefon numarası, yaşı, cinsiyeti, hastalığın başlangıç süresi, varsa biyopsi tarihi, böbrek yetmezliğinin sebebi, komorbid hastalıkları, kullandığı ilaçlar araştırıldı ve çalışma formuna kaydedildi. Hastalardan kan örnekleri, sabah aç karnına alındı. Biyopsi yapılmadan önce hastalardan açlık kan şekeri, BUN (kan üre azotu), serum kreatinin, albümin, LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein), TG (trigliserid), HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein), AST (aspartat aminotransferaz), ALT (alanin aminotransferaz), ALP (alkalen fosfataz), GGT (gama glutamil transferaz), LDH (laktat dehidrogenaz), CK (kreatin kinaz), Na (serum sodyum), K (serum potasyum) ölçüldü.

Hastaların HbsAg (hepatit b yüzey antijeni), Anti-Hbs (hepatit b yüzey antikoru), AntiHCV (hepatit c antikoru), p-ANCA (periferal anti-nötrofil sitoplazmik antikör), c-ANCA (sitoplazmik antinötrofil stoplazmik antikör), RF (romatoid faktör), ANA (anti nükleer antikör), anti-ds-DNA (çift zincirli DNA antikoru), C3 (kompleman 3), C4 (kompleman), 25-OHD3 (25 hidroksi vitamin D3), HbA1c (hemoglobin A1c) tetkik sonuçları dosya kayıtlarından bulunarak kaydedildi. Hastaların proteinüri ve glomerüler filtrasyon hızı (GFH) değerleri ölçüldü. Birinci,

üçüncü, altıncı, onikinci ve yirmidördüncü aylarda ise glukoz, bun, kreatin, albümin, proteinüri ve GFH değerleri hastane otomasyon sisteminden kaydedildi.

Tekrarlanan ölçümlerde 24 saatlik idrarda protein miktarının >150 mg/gün olması veya günlük spot idrar protein/kreatinin oranının >0,15'in üzerinde saptanması proteinüri olarak kabul edildi (5-6). Nefrotik sendrom ise 3,5 gr/gün'den fazla proteinüri, hipoalbüminemi, ödem ve hiperlipidemi ile karakterize olarak kabul edildi (49). Hastaların GFH değeri (MDRD GFH değeri) www.mdrd.com adresinden hastaların serum kreatinin ve yaş değerleri kullanılarak otomatik olarak hesaplandı ve çalışma formuna kaydedildi.

Çalışılan tam kan sayım değerleri (CBC) değerleri; Beckman Coulter (ABD) cihazında empadans yöntemi ile; Hgb fotometrik yöntemle, lökosit alt grupları ise lazer yöntemi ile; serum glukoz, BUN, kreatinin, albumin, LDL, TG, HDL, AST, ALT, ALP, GGT, LDH, CK, Na, K, Ca, P Architect C 1600 (Abbott) cihazında spektrofotometrik yöntem ile; HbsAg, AntiHbs, AntiHCV, Architect İ 1200 SR cihazında makro ELISA yöntemi ile; C3,C4, Dade Boehring BN2 cihazında nefelometrik yöntem ile; p-ANCA, c-ANCA, Chrous Trio cihazında immünoenzimatik yöntem ile; HbA1C, Agilet 1200 cihazında HPLC (High Pressure Liquid Cromotografi) yöntemi ile; D vitamini, Shimadzu Corporation (Japonya) cihazında, HPLC (High Pressure Liquid Cromotografi) yöntemi ile çalışıldı.

Hastaların böbrek biyopsileri İnönü Üniversitesi Nefroloji Kliniğinde USG eşliğinde Trucut 16-18 G iğne kullanılarak yapıldı. Alınan preparatlar İnönü Üniversitesi Patoloji Kliniğine gönderildi. Yetersiz gelen materyaller için biyopsi tekrarı uygulandı. Soliter böbreği olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Minimal değişiklik hastalığı; nefrotik sendrom kliniği ile giden (proteinüri > 3,5 gr/gün, generalize ödem, hiperlipidemi, lipidüri) ışık mikroskobu ile glomerüllerin normal tesbit edilip, elektron mikroskopta epitelyal podosit hücrelerin kaybı ile giden bir glomerülonefrit olarak tanımlanmıştır.

Membranöz glomerülonefrit; nefrotik sendrom kliniği ile giden glomerül bazal membranında difüz kalınlaşma ile karakterize bir glomerülonefrit olarak tanımlanmıştır.

Memranoproliferatif glomerülonefrit; ışık mikrobisinde mesengial hücre ve matris artışı yanı sıra bazal membran kalınlaşması ile giden glomerülonefrit tipi olarak kabul edilmiştir.

Fokal segmental glomerülonefrit; glomerüllerde merkezden periferine giden mezangial segmental sklerozla karakterize genellikle nefrotik sendrom kliniği ile giden bir nefrit türüdür.

IgA nefropatisi; nefritik sendrom kliniği ile giden (< 3,5 gr proteinüri, hipertansiyon, oligüri, ödem) immüno Floresan mikroskopta mesangiumda özellikle IgA çökmesi ile karakterize bir glomerülonefrit türü olarak tanımlanmıştır.

Hızlı ilerleyen glomerülonefrit; nefritik sendrom kliniği ile giden mesangial, endotelial proliferasyona epitelyal proliferasyonunda ilave olduğu, Bowman kapsülü epitelyal hücrelerinin sayıca arttığı ve hilal biçimini aldığı bir glomerülonefrit türü olarak tanımlanmıştır.

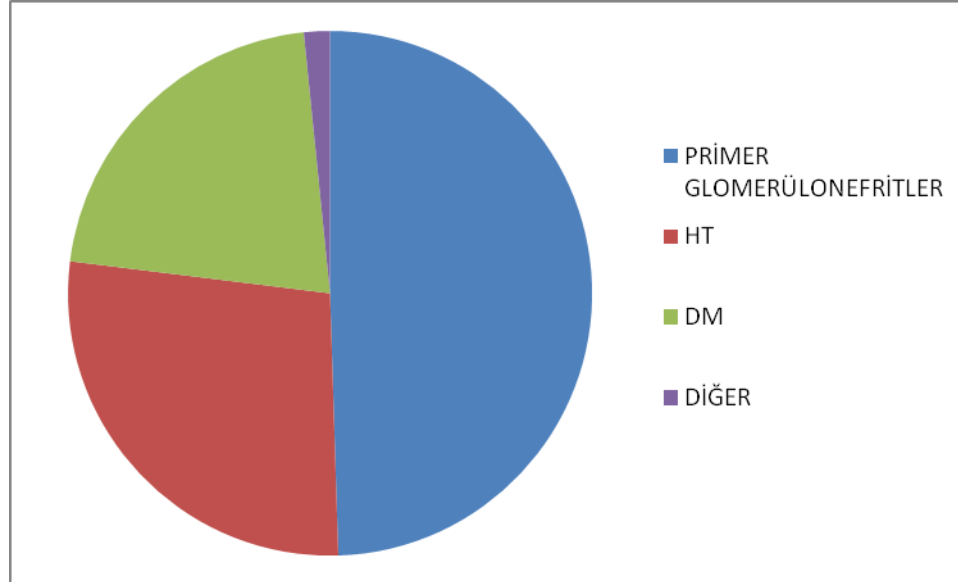
Akut post streptokoksik glomerülonefrit; A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonundan ortalama 1-2 hafta sonra ortaya çıkan nefritik sendrom kliniği ile karakterize bir glomerülonefrit türü olarak tanımlanmıştır (50).

İstatistiksel işlemler: Araştırma sonunda elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package For Social Sciences) vs 16 (SPSS, Inc. Chicago, IL, USA) isimli bilgisayar programı kullanıldı. Rakamsal veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. İstatistiksel verilerin analizi için bağımsız t testi, Wilcoxon testi, Mann-Whitney U testi korelasyon yöntemleri kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 77'si erkek, primer ve sekonder glomerülonefrit tanılı toplam 182 hasta alınmış. Hastaların yaş ortalaması 44 ± 15 yıl (17-80) idi. Bayanların yaş ortalaması $43,5\pm16,3$; erkeklerin yaş ortalaması $45,2\pm13,8$ yıl olarak saptandı. Hastaların 108'i primer glomerülonefrit, 74'ü sekonder glomerülonefrit tanılı idi. Primer Glomerülonefrit tanılı 108 hasta üzerinde ayrıntılı olarak çalışılmıştır.

Toplam 182 hastanın demografik ve laboratuvar değerleri **Tablo 4**'te verilmiştir. Hastaların primer hastalıklarına bakıldığında en sık nedenin primer glomerül hastalıkları olduğu (%49,4) bunu hipertansiyon (%27,4), diyabetik nefropatinin (% 21,4) ve diğer grubun (%1,6) takip ettiği görüldü (Grafik 4).



Grafik 4. KBY'li hastaların Primer Hastalıkları

Başvuru anında tüm hastaların ortalama kreatinin değeri $1,58\pm1,33$ mg/dl; ortalama GFH değeri $69,8\pm42$ ml/dk, ortalama proteinüri değeri $5,1\pm5$ gr/gün olarak tespit edildi (Tablo 2).

Başvuru anında kadınların ortalama GFH değeri $67,6\pm42$ ml/dk; kreatinin değeri $1,5\pm1,4$ mg/dl; proteinüri değeri $5,8\pm6,8$ gr/gün iken erkeklerin başvuru anındaki ortalama GFH değeri 72 ± 42 ml/dk, kreatinin değeri $1,6\pm1,2$ mg/dl; proteinüri değeri $4,1\pm3,8$ gr/gün idi. Mevcut değerlerle erkek ve kadın hastalar

karşılaştırıldığında başvuru anında erkeklerde kreatinin değeri 0,1 mg/dl daha yüksek ancak proteinüri miktarı 1,7 gr/gün daha düşük saptandı.

Başvuru anında MPGN tanılı hastaların ortalama kreatinin değeri $1,3\pm 1,1$ mg/dl; ortalama GFH değeri $77,7\pm 40,4$ ml/dk, ortalama proteinüri değeri $8,1\pm 11,1$ gr/gün olarak tesbit edildi (Tablo 3).

FSGN tanılı hastaların ortalama kreatinin değeri $1,2\pm 0,9$ mg/dl; ortalama GFH değeri $78,5\pm 40,3$ ml/dk, ortalama proteinüri değeri $3,9\pm 2,7$ gr/gün olarak tesbit edildi (Tablo 3).

Membranöz Glomerülonefrit tanılı hastaların ortalama kreatinin değeri $1,05\pm 0,5$ mg/dl; ortalama GFH değeri $83,4\pm 32,1$ ml/dk, ortalama proteinüri değeri $5\pm 3,4$ gr/gün olarak tesbit edildi (Tablo 3).

Başvuru anında Ig A Nefropatisi tanılı hastaların ortalama kreatinin değeri $1,1\pm 0,5$ mg/dl; ortalama GFH değeri $86,2\pm 43,9$ ml/dk, ortalama proteinüri değeri $1,6\pm 1,9$ gr/gün olarak tesbit edildi (Tablo 3).

Minimal Değişiklik Hastalığı tanılı hastaların ortalama kreatinin değeri $0,6\pm 0,1$ mg/dl; ortalama GFH değeri $138\pm 27,5$ ml/dk, ortalama proteinüri değeri $3,3\pm 2,9$ gr/gün olarak tesbit edildi (Tablo 3).

RPGN tanılı hastaların ortalama kreatinin değeri $1,7\pm 0,7$ mg/dl; ortalama GFH değeri $40,7\pm 14,9$ ml/dk, ortalama proteinüri değeri $7,2\pm 6,1$ gr/gün olarak tesbit edildi (Tablo 3).

APSGN tanılı hastaların ortalama kreatinin değeri $1,2\pm 0,9$ mg/dl; ortalama GFH değeri $80,6\pm 40,9$ ml/dk, ortalama proteinüri değeri $6\pm 3,6$ gr/gün olarak tesbit edildi (Tablo 3).

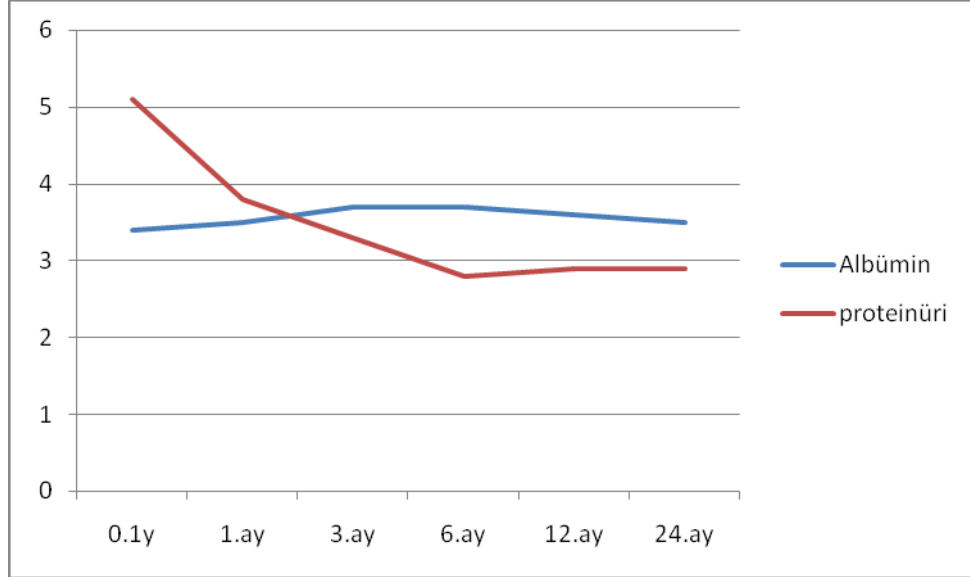
Tablo 2: Çalışmaya alınan hastaların demografik ve laboratuvar değerleri

Olgu sayısı n=182	Ortalama \pm standart sapma	Alt-üst sınır
Yaş (yıl)	44,4 \pm 15,3	17-80
Glukoz (mg/dl)	113 \pm 55	33-468
BUN(mg/dl)	24,8 \pm 17,7	5-114
Kreatinin(mg/dl)	1,58 \pm 1,33	0,39-10,5
Albümin(g/dl)	3,4 \pm 0,95	1-5,4
LDL(mg/dl)	151 \pm 85	17-720
TG(mg/dl)	206 \pm 132	5-871
HDL(mg/dl)	44,9 \pm 15,6	18-112
AST(U/L)	22,4 \pm 15,5	8-158
ALT(U/L)	22,3 \pm 15,9	4-118
ALP(U/L)	82 \pm 38,1	8,6-243
GGT(U/L)	38,6 \pm 51,2	8-534
LDH(U/L)	224 \pm 73	16-464
CK(U/L)	155 \pm 219	7-1617
Na(mmol/L)	138 \pm 3,22	125-146
K(mmol/L)	4,5 \pm 0,59	3-7,6
Ca(mg/dl)	8,9 \pm 0,8	3,7-11,2
P(mg/dl)	4,01 \pm 1,02	2,2-8,4
25(OH) D vit.	15,7 \pm 11,5	0,9-54,2
HbA1C (%)	8,1 \pm 1,96	4,4-13,9
Proteinüri(gr/dl)	5,1 \pm 5	0,5-48,7
GFH(ml/dk)	70 \pm 42	4,6-216,4

Tablo 3: Çalışmaya alınan Primer Glomerülonefrit tanılı hastaların demografik ve laboratuvar değerleri

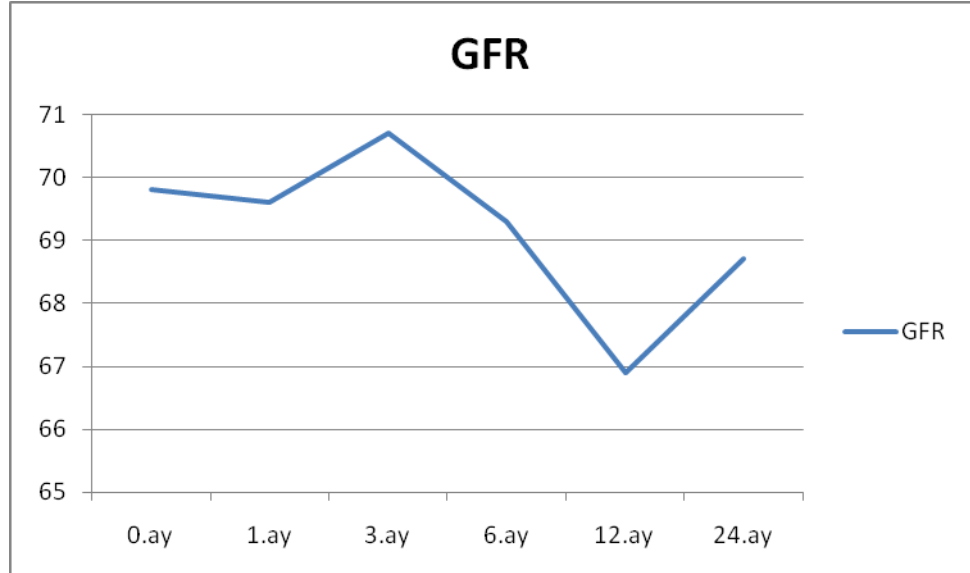
Parametreler	MPGN n=21 Ortalama ± standart sapma	Minimal değişiklik hastalığı n=3 Ortalama ± standart sapma	Membranöz Glomerülonefrit n=20 Ortalama± standart sapma	FSGN n=22 Ortalama ± standart sapma	IgA Nefropatisi n=10 Ortalama ± standart sapma	RPGN n=4 Ortalama ± standart sapma	APSGN n=3 Ortalama ± standart sapma
Yaş (yıl)	41,8±13,5	20±1	46,6±13,5	35,2±10,4	32,4±9,3	52,5±18,1	28±8,7
Glukoz (mg/dl)	89,9±11,4	92,6±19,3	90,6±20,7	96,6±13,9	86,8±7,7	113±34,6	90±6
BUN(mg/dl)	27±25,7	11±2,6	17,2±8,5	16,3±7,2	16,5±8,8	33±17,8	17,3±6,8
Creatinin(mg/dl)	1,3±1,1	0,6±0,1	1,05±0,5	1,2±0,9	1,1±0,5	1,7±0,7	1,2±0,9
Albümin(g/dl)	3±0,7	3,2±1,3	2,9±0,8	3,5±0,8	4,6±0,5	3,3±0,6	2,9±1,3
LDL(mg/dl)	173±104	189±63,5	162±66,3	161±134	123±25,6	178±97,6	134±36,6
TG(mg/dl)	225±142	304±349	252±179	224±136	153±57,6	187±49	79±15,5
HDL(mg/dl)	47±17,5	76±12,4	49±16,2	48,6±19,5	42±9,4	29±14	55±8,7
AST(U/L)	24,7±16	14,5±3,5	18,4±4,3	17,3±6,5	18,6±5,4	35,5±20,5	22,3±10
ALT(U/L)	24,7±16,5	27±14,1	18,1±7	18±8,1	23,8±19	48±45,7	27,6±19,1
ALP(U/L)	64,2±26	56±5,6	65,6±20,2	73,1±32,2	81,7±16,3	116±53,8	49±2,6
GGT(U/L)	36,4±30,4	37±35,3	31,7±23,9	34,2±43,9	28,9±14,7	65,3±85,4	24±12,5
LDH(U/L)	248±71,4	200±24	214±63,4	219±83,6	185±40,1	210±85,9	182±84,7

CK(U/L)	156±218	49,5±19	89,1±62,6	124±93,4	124±51,4	53±18,3	96±38,9
Na(mmol/L)	139±4,2	135±2,5	139±2,1	140±2,2	138±2,3	135±5,3	139±2,3
K(mmol/L)	4,5±0,8	4,3±0,6	4,4±0,4	4,4±0,3	4,5±0,4	4,3±0,6	4,6±0,8
Ca(mg/dl)	8,6±0,6	9,1±1,1	8,5±0,5	9±1,3	9,6±0,5	8,7±0,9	8,3±0,6
P(mg/dl)	4,4±1	3,7±0,07	3,8±1	3,5±0,4	3,7±0,7	5±0,8	4,1±0,05
25OH D3(ug/L)	15,8±12,7	14±	17,6±10,7	19,2±10,9	13,8±8,7	14,7±7,4	33±0
HbA1C(%)	6,9±1	±	5,1±0	5±0,7	±0	5,4±0,2	±0
Proteinüri 0.ay (mg/dl)	8,1±11,2	3,3±2,9	5±3,4	3,9±2,7	1,6±1,8	7,2±6,1	6±3,6
Proteinüri 1.ay (mg/dl)	3,04±3,8	3,1±3,3	5,05±3,1	2,6±1,9	0,8±07	4,2±4,6	3,5±1,3
Proteinüri 3.ay (mg/dl)	1,7±1,9	2,3±3,6	3,6±2,7	2,9±2,7	0,9±1,06	3,2±5,3	5,8±8,1
Proteinüri 6.ay (mg/dl)	1,5±1,5	1,7±2,4	7,7±1,8	2,03±2,06	1,09±0,9	1,6±2,5	4,7±6,5
Proteinüri 12.ay (mg/dl)	1,6±2,6	2,3±2,3	4,7±1,3	2,01±2,16	1,6±1,7	0,8±1,2	3,2±4,6
Proteinüri 24.ay (mg/dl)	2,6±4,1	0,3±0,2	4,2±0,8	2,3±2,8	1,4±1,3	1±1,2	0,22±
GFH(ml/dk)	77,7±40,4	138±27,5	83,4±32,1	78,5±46,3	86,2±43,9	40,7±14,9	80,6±40,9



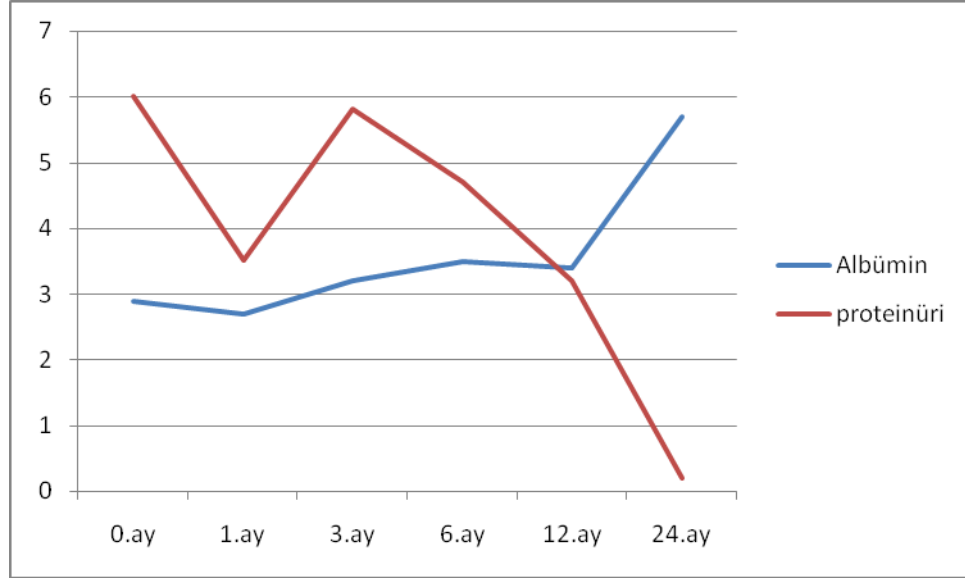
Grafik 5: Çalışmaya Katılan Hastalarda Proteinüri ve Albümin İlişkisi

Çalışmaya alınan hastaların ortalama proteinüri miktarı başvuru anında $5,1 \pm 5,8$ gr/gün; onikinci ayda $2,9 \pm 4,3$ gr/gün; yirmidördüncü ayda $2,9 \pm 4,1$ gr/gün olarak tesbit edildi. Proteinürinin zamanla azaldığı, proteinüri azaldıkça albümin değerinin arttığı saptandı.

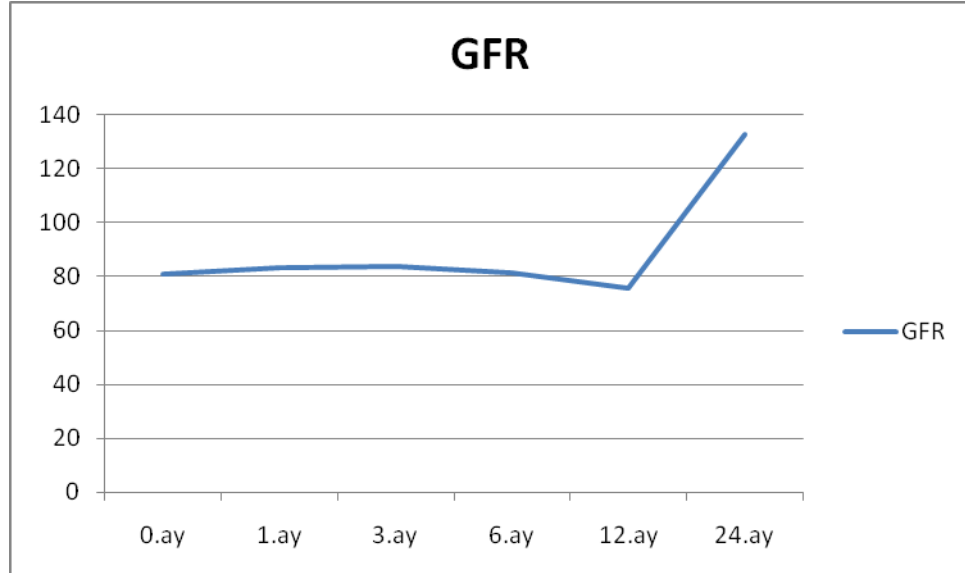


Grafik 6: Çalışmaya Katılan Hastalarda GFH Zaman İlişkisi

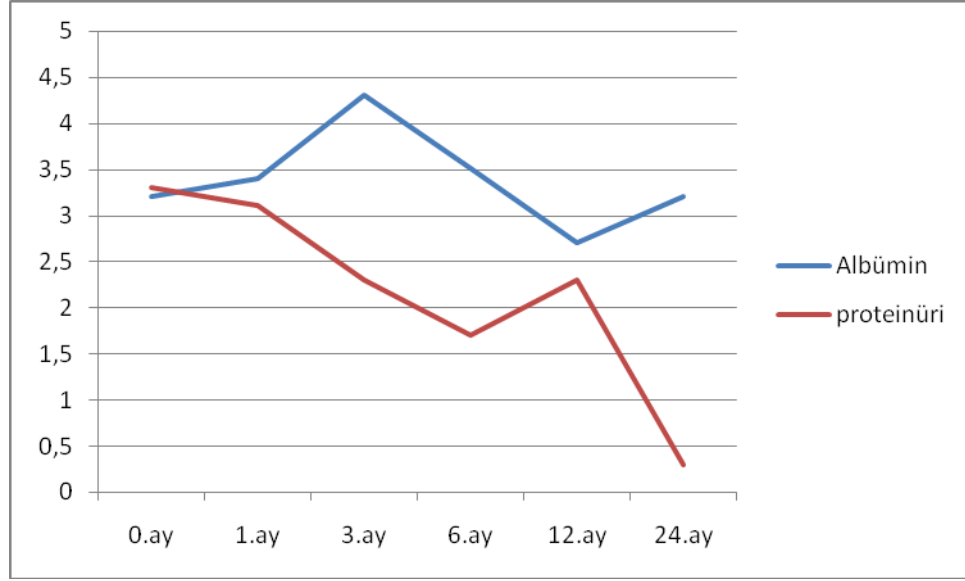
Çalışmaya alınan hastaların ortalama GFH değeri başvuru anında $69,8 \pm 42,3$ ml/dk; onikinci ayda $66,9 \pm 41,9$ ml/dk; yirmidördüncü ayda $68,7 \pm 47,4$ ml/dk olarak tesbit edildi. Birinci yılda ortalama GFH kaybı 2,9 ml/dk iken yirmidördüncü ayın sonunda GFH kaybı 1,8 ml/dk idi. Zamanla proteinüri azaldıkça GFH inde azaldığı saptandı.



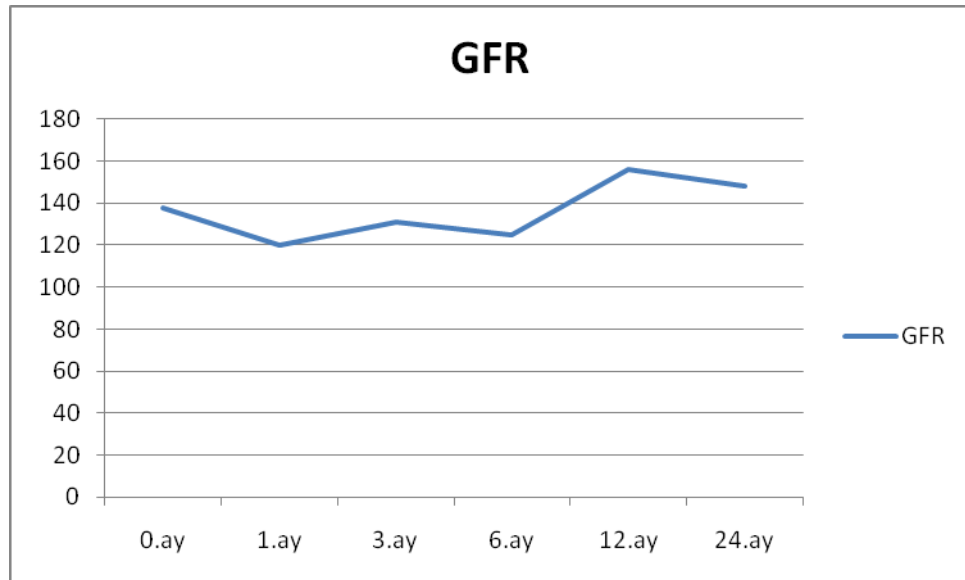
Grafik 7: APSGN Tanılı Hastalarda Proteinüri ve Albümin İlişkisi



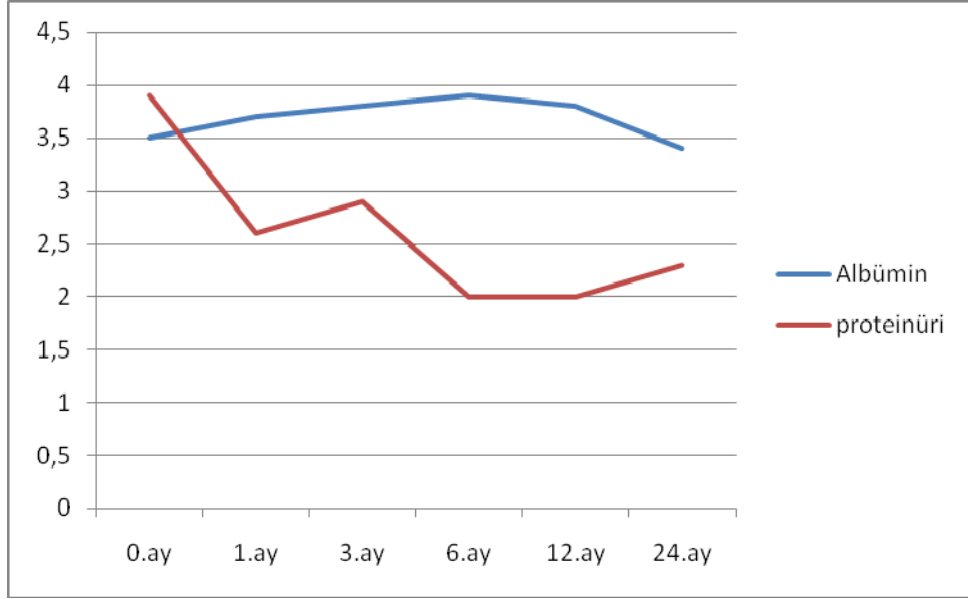
Grafik 8: APSGN Tanılı Hastalarda GFH Zaman İlişkisi



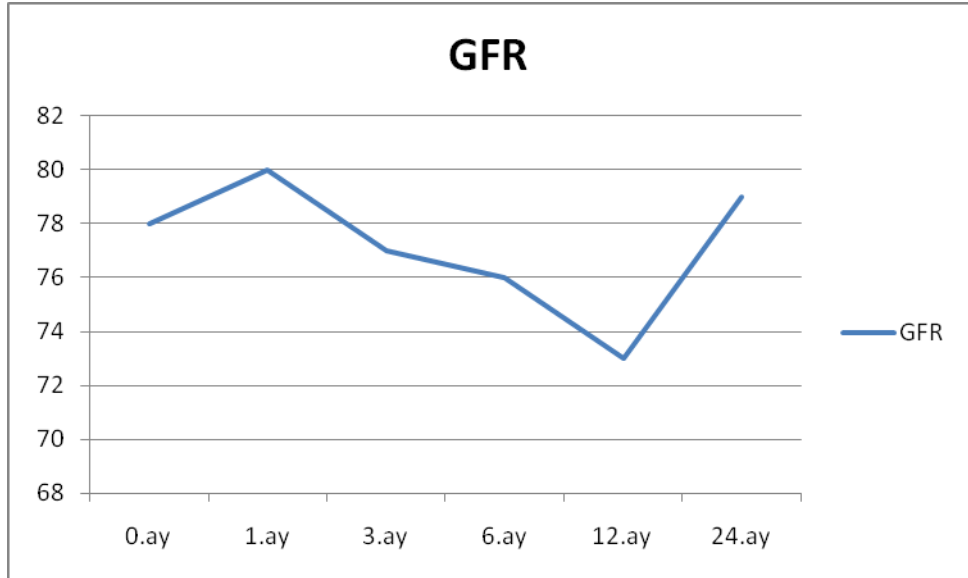
Grafik 9: Minimal Değişiklik Hastalığı Tanılı Hastalarda Proteinüri ve Albümin İlişkisi



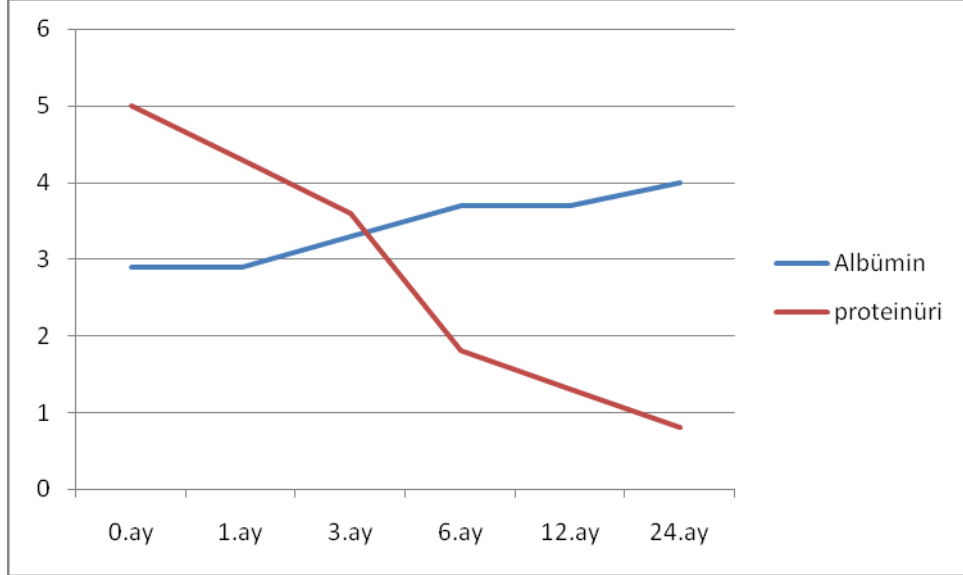
Grafik 10: Minimal Değişiklik Hastalığı Tanılı Hastalarda GFH Zaman İlişkisi



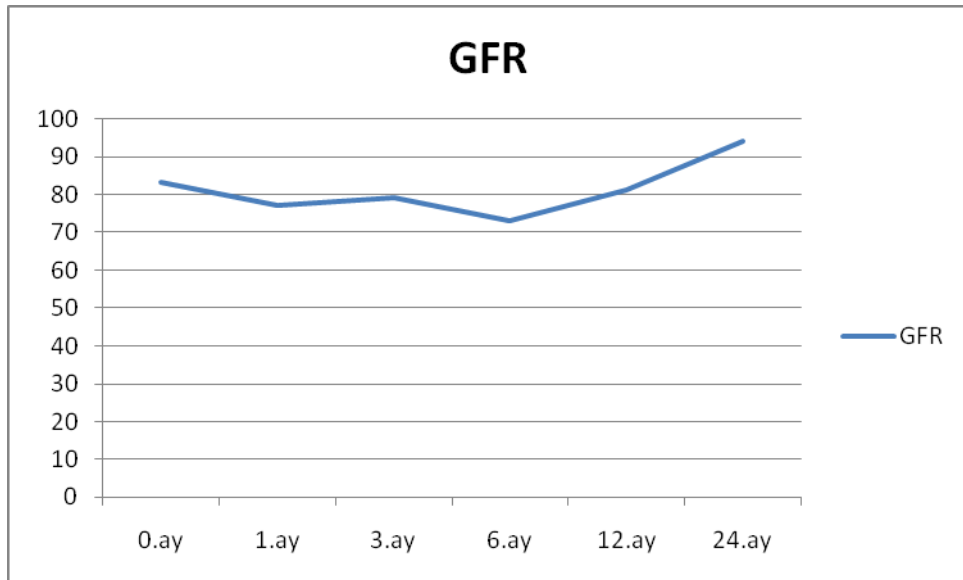
Grafik 11: FSGS Tanlı Hastalarda Proteinüri ve Albümin İlişkisi



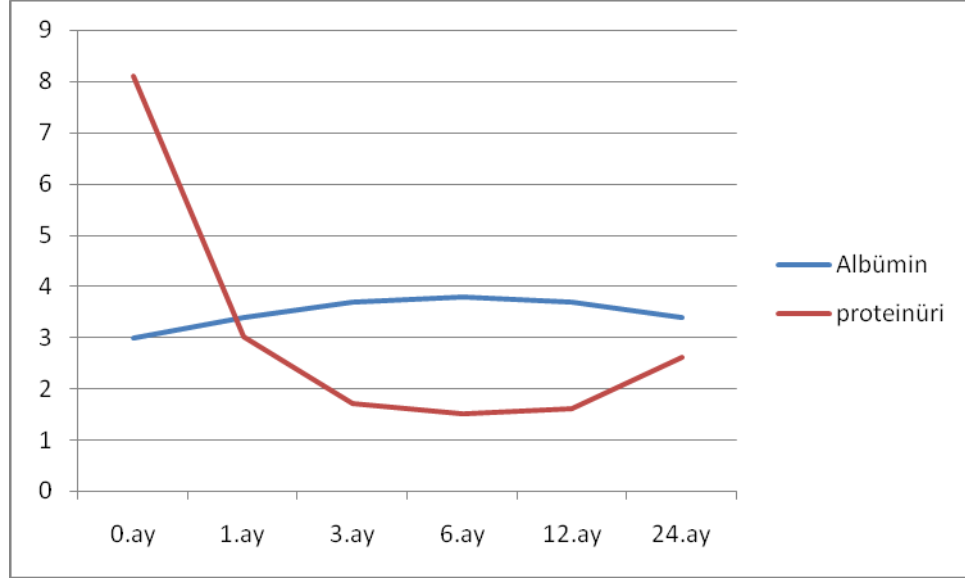
Grafik 12: FSGS Tanlı Hastalarda GFH Zaman İlişkisi



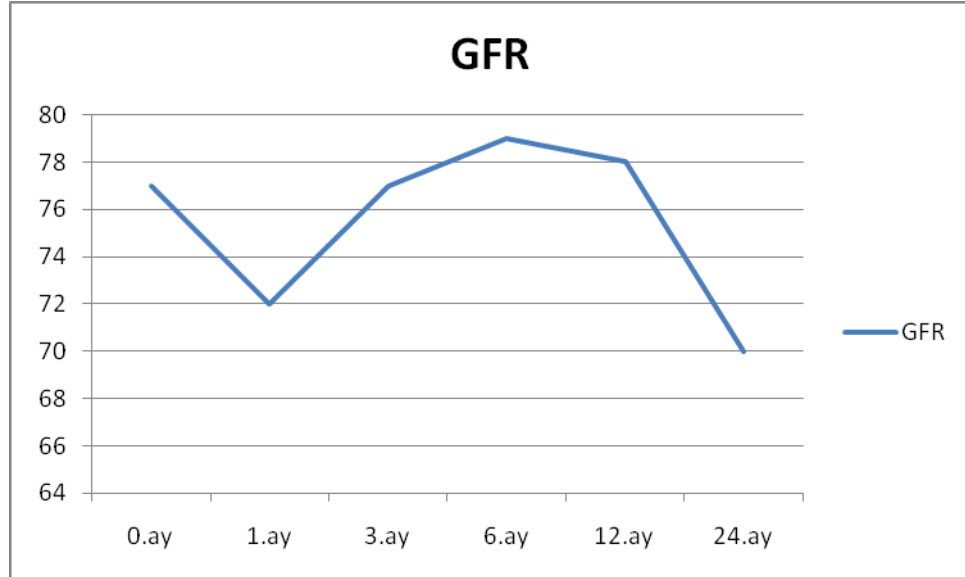
Grafik 13: Membranöz GN Tanılı Hastalarda Proteinüri ve Albümin İlişkisi



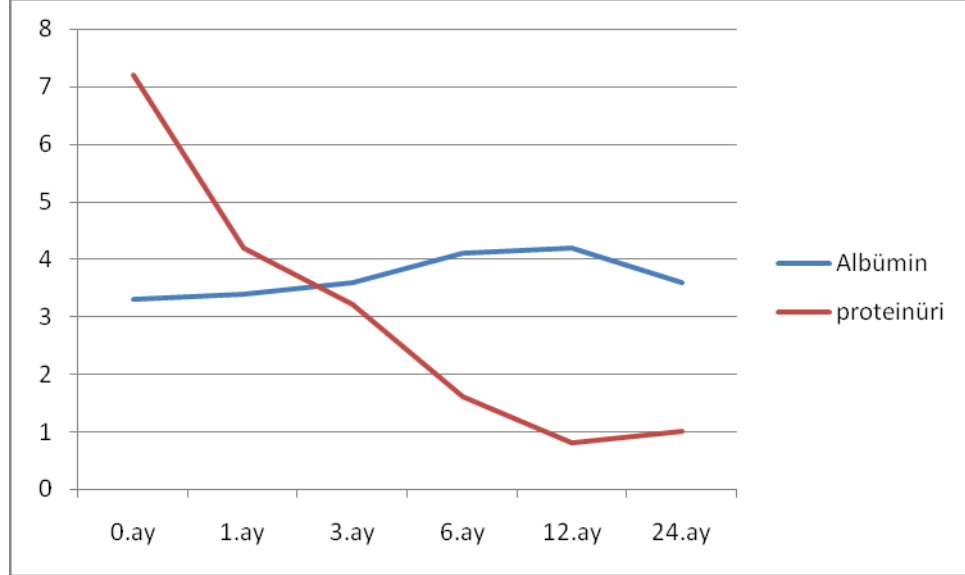
Grafik 14: Membranöz GN Tanılı Hastalarda GFH Zaman İlişkisi



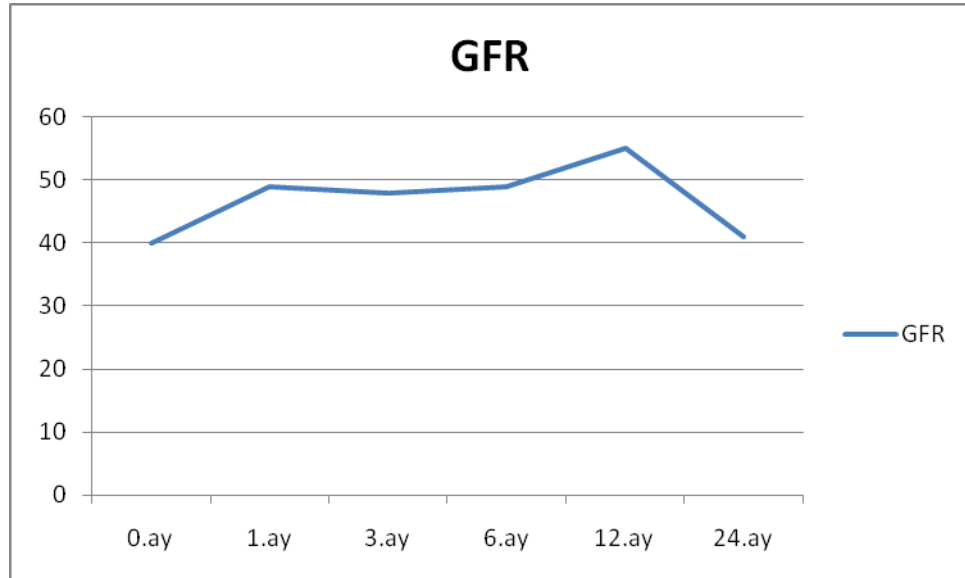
Grafik 15: MPGN Tanılı Hastalarda Proteinüri ve Albümin İlişkisi



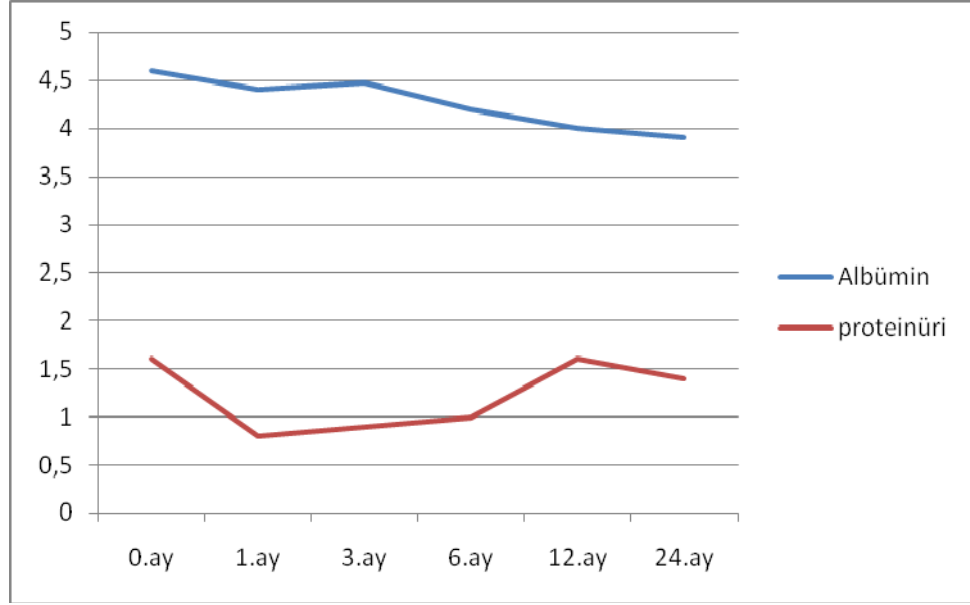
Grafik 16: MPGN Tanılı Hastalarda GFH Zaman İlişkisi



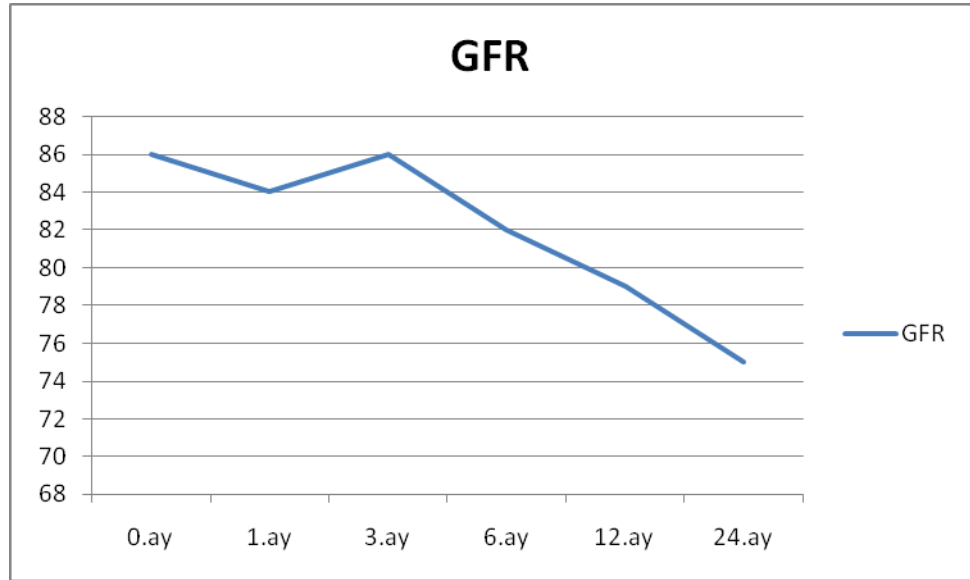
Grafik 17: RPGN Tanılı Hastalarda Proteinüri ve Albümin İlişkisi



Grafik 18: RPGN Tanılı Hastalarda GFH Zaman İlişkisi



Grafik 19: IgA Nefropatisi Tanlı Hastalarda Proteinüri ve Albümin İlişkisi

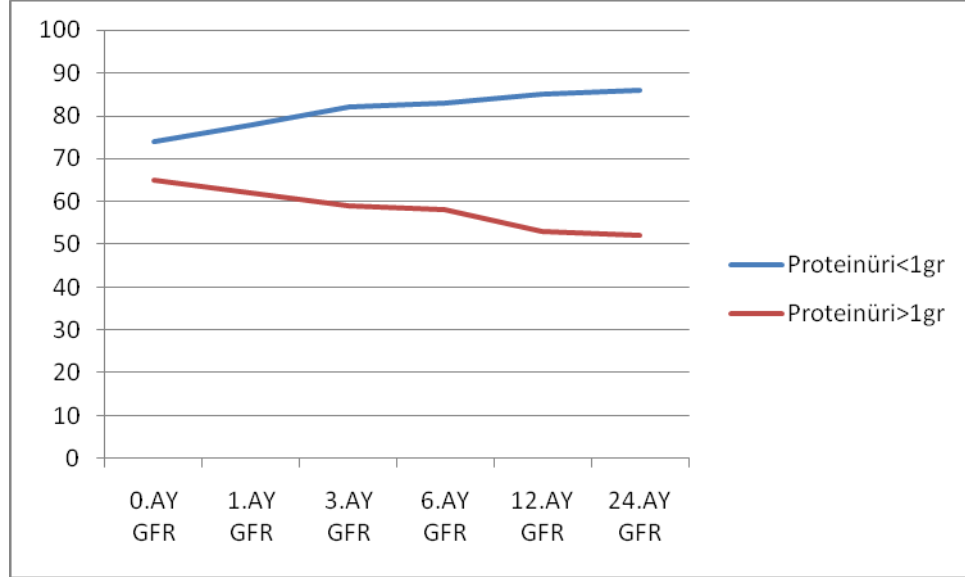


Grafik 20: IgA Nefropatisi Tanlı Hastalarda GFH Zaman İlişkisi



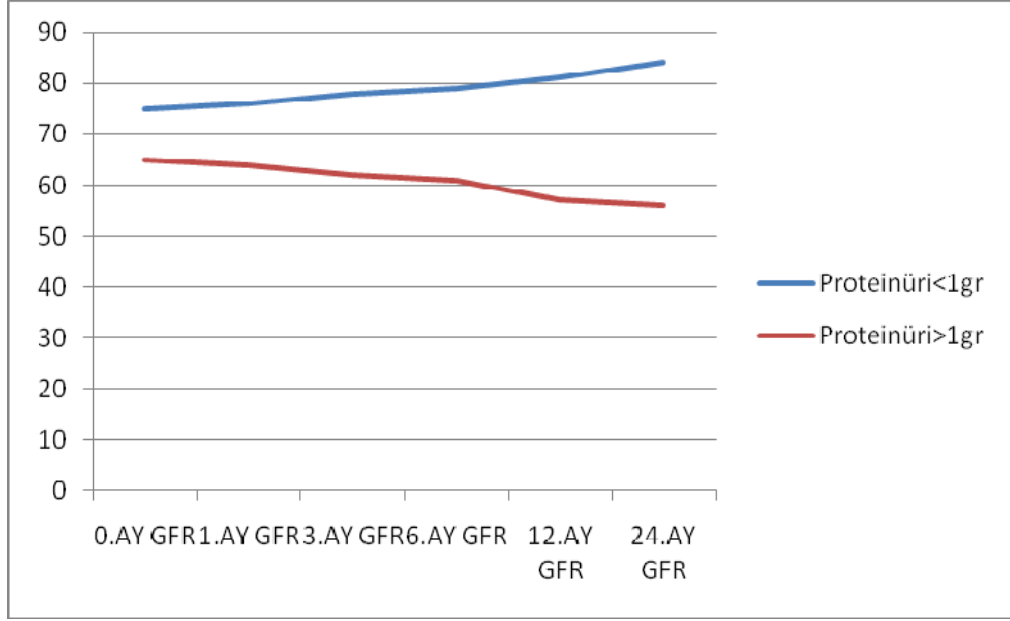
Grafik 21: Çalışmaya Katılan Hastalarda Üçüncü Ayda Proteinüri Varlığına Göre GFH Değerleri

Çalışmaya alınan hastaların 54 ünün üçüncü aydaki proteinürisi 1 gr ın altında idi. Hastalarda zamanla GFH de belirgin artış saptandı. Hastaların 92 sinin üçüncü aydaki proteinürisi 1 grın üzerinde idi. Üçüncü ayda proteinürisi 1grın üzerinde olan hastalarda zamanla GFH de azalma tesbit edildi (Grafik 25).



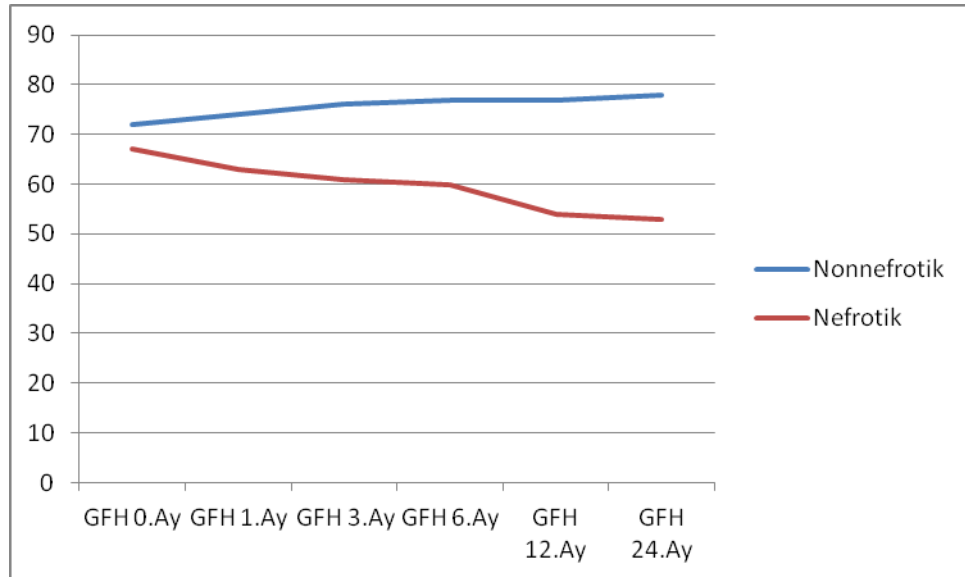
Grafik 22: Çalışmaya Katılan Hastalarda Altıncı Ay Proteinüri ve GFH İlişkisi

Çalışmaya alınan hastaların 64'ünün altıncı aydaki proteinürisi 1 gr in altında idi. Altıncı ayda proteinüri değeri 1 gr'ın altında olan hastalarda zamanla GFH de belirgin artış saptandı. Hastaların 86 sının altıncı aydaki proteinürisi 1 grın üzerinde idi. Altıncı ayda proteinürisi 1grın üzerinde olan hastalarda zamanla GFH de azalma tespit edildi (Grafik 26).



Grafik 23: Onikinci Ay Proteinüri ve GFH İlişkisi

Çalışmaya alınan hastaların 68'inin onikinci aydaki proteinürisi 1 gr'ın altında idi. Onikinci ay proteinürisi 1 gr'ın altında olan hastalarda zamanla GFH de belirgin artış saptandı. Hastaların 95'inin onikinci aydaki proteinürisi 1 gr'ın üzerinde idi. Onikinci ayda proteinürisi 1gr'ın üzerinde olan hastalarda zamanla GFH de belirgin azalma tesbit edildi (Grafik 27).



Grafik 24: Non Nefrotik ve Nefrotik Düzeyde Proteinürisi Olan Hastalarda GFH Zaman İlişkisi

Non nefrotik düzeyde proteinürisi olan hasta sayısı 95 idi. Başvuru anında bu hastaların ortalama GFH değeri 72 ml/dk idi. Non nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalarda GFH de ilk 24 ay içerisinde belirgin artış saptandı. GFH nin 24. aya kadar artış oranı 5 ml/dk olarak tesbit edildi (Grafik 28,Tablo16).

Nefrotik düzeyde proteinürisi olan hasta sayısı 67 idi. Bu hastaların başvuru anında ortalama GFH değeri 67 ml/dk idi. Nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalarda 24. aya kadar GFH de belirgin düşüş saptandı. GFH nin 24.aya kadar azalma oranı 14,8 ml/dk olarak saptandı.(Grafik 29, Tablo 16)

Tablo 4: Nonnefrotik ve Nefrotik Düzeyde Proteinürisi Olan Hastalarda Zaman İçinde GFH Değişimi Tablosu

NEFROTİK		NON NEFROTİK	
GFH 0.AY :67	n: 83	GFH 0. AY :72	n: 87
GFH 1.AY :63	n:60	GFH 1. AY :74	n:99
GFH 3.AY :61	n:47	GFH 3. AY :76	n:107
GFH 6.AY :60	n:45	GFH 6.AY :77	n:117
GFH 12.AY :54	n:41	GFH 12. AY :77	n:122
GFH 24.AY :53	n:32	GFH 24. AY :78	n:94

5. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığının ilerlemesi çeşitli risk faktörlerinin tek tek veya kombine halde etkilerine bağlıdır. Bunlar; sistemik hipertansiyon, proteinüri, hiperlipidemi, yüksek protein ve fosfat alımı, pıhtılaşmayı provoke eden olaylar ile böbrek parankiminin immün hücrelerle infiltrasyonu, idrar yolları, solunum yolları ve gastrointestinal sistem (GIS) enfeksiyonları, hipovolemi, nefrotoksik ilaç kullanımı, radyokontrast ajanlarının kullanımı gibi nedenlerdir (4,51).

Yaptığımız çalışmada kronik böbrek yetmezlikli hastalarda proteinürinin renal progresyon üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık. Yapılan çalışmalar incelendiğinde şimdiye kadar KBY'li hastalarda proteinürinin renal progresyona etkisini araştıran sınırlı sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Bunun yanı sıra farklı KBY etyolojilerine sahip hastaları karşılaştıran herhangi bir çalışmaya da rastlanmamıştır.

Glomerüler hastalıklarda proteinüri olmadıkça renal hastalık progresyon göstermez, bu da göstermektedir ki proteinüri, primer hastalığın ilerlemesine yol açarak glomerüloskleroza kadar götürmektedir. Çeşitli retrospektif çalışmalar göstermektedir ki, ağır glomerüler hastalıklı kişilerde ısrarlı belirgin proteinüriye kötü prognoz olarak bakılabilir. Proteinüriyi azaltan veya ortadan kaldıran tedbirler, kronik böbrek hastalığının gidişini iyi yönde etkileyecektir (52)

Çalışmamızın verilerine göre KBY hastalarda kadın cinsiyet biraz daha baskındı (%57,6). NHANES 3 çalışmasında ise toplam KBY hastalarının %56'sının kadın, %44'ünün erkeklerden oluştuğu görüldü (53). Coggins ve ark., yaptığı bir çalışmada da aynı kreatinin seviyesinde olan kronik böbrek yetmezlikli kadınların daha düşük bir glomerüler filtrasyon değerine sahip oldukları gösterilmiştir (54).

Silbiger ve ark, tarafından yapılan çalışmada ise, kadınlarda proteinürinin erkeklerden daha az olduğu, ve GFH'na göre kreatinininin düşük olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar, kadınlarda tubulointerstisyel, erkeklerde glomerüler hastalıkların daha yaygın olduğu proteinürideki bu farklılığın bu prevalans farklılığına bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (55). Çalışmamızda ise erkeklerde proteinüri değerinin daha düşük, GFH'ın ise daha yüksek olduğu saptandı.

Otero ve ark., İspanya'da yaptıkları EPIRCE epidemiyolojik çalışmasına katılan KBY'li hastaların yaş ortalaması 49,5 olarak bulunmuştu (56). Benzer şekilde

çalışmamızda KBY'li hastaların yaş ortalaması 44,4 idi. Bu ülkemizde genç nüfusun daha fazla olması ile ilişkilendirilebilir.

Yaptığımız çalışmada nefrotik düzeyde proteinüriye sahip hastalarda 1.yıl sonunda 13 ml/dk GFH kaybının olduğu, 2.yılın sonunda ise 14 ml/dk GFH kaybının olduğu görüldü.

Nonnefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalarda ise 1.yılın sonunda 5 ml/dk GFH artışının olduğu, 2.yılın sonunda ise 6 ml/dk GFH artışının olduğu görüldü. REIN çalışmasında diyabetik olmayan nefropatilerde, altta yatan hastalıktan bağımsız olmak üzere nefrotik düzeyde proteinürisi olan (>3,9 gr/24 saat) hastalarda yıllık GFH kaybının 10 ml/dk olduğu ve %30'unda 3 yılda SDBY geliştiği saptanmıştı (57) . Sonuçlarımız REIN çalışması verileri ile uyumludur.

Çalışmamızda ise MPGN tanılı hastaların sıklığı % 11 olarak tesbit edilmiştir. Büyükbarani N. (58) MPGN tanılı 47 hasta üzerinde yaptığı çalışmada hastaların % 38,4 ünde nefrotik düzeyde proteinüriye rastlanmışken, çalışmamıza alınan 21 MPGN hastasının % 42,8 inde nefrotik düzeyde proteinüriye rastlanmıştır. Çalışmamızda MPGN tanılı hastalarda 2.yıl sonunda proteinüri değerinde 5,5 lik bir azalma kaydedilirken 7,5 ml/dk GFH azalışının olduğu saptanmıştır.

Masif nonselektif proteinüri, glomerülonefritlerde glomerüler filtrasyon bariyerindeki birtakım bozukluklar sonucu oluşmuştur. Membranöz glomerülonefrit ve FSGS de glomerüler bazal membranın rüptürü ve podositlerin ayrılması ile ilişkili iken, minimal değişiklik hastalığında ayaksı süreçlerin silinmesi ile ilişkilendirilmiştir (59). Çalışmamızda FSGS tanılı hastalarda ise 2. yılın sonunda proteinüri değerinde 1,6 gr/günlük bir azalma kaydedilirken 0,7 ml/dk GFH artışının olduğu görüldü. Membranöz GN tanılı hastalarda ise 2. yılın sonunda proteinüri değerinde 4,2 gr/günlük bir azalma kaydedilirken 11 ml/dk GFH artışının olduğu görüldü.

Minimal değişiklik hastalığı tanılı hastalarda ise 2. yılın sonunda proteinüri değerinde 3 gr/günlük bir azalma kaydedilirken 10 ml/dk GFH artışının olduğu görüldü.

APSGN tanılı hastalarda ise 2. yılın sonunda proteinüri değerinde 6 gr/günlük bir azalma kaydedilirken 52 ml/dk GFH artışının olduğu görüldü.

RPGN tanımlı hastalarda ise 2. yılın sonunda proteinüri değerinde 6,2 gr/günlük bir azalma kaydedilirken 0,5 ml/dk GFH artışının olduğu görüldü.

Literatürde primer glomerülonefritli hastaları tanılarına göre ayırarak proteinüri ve GFH ile progresyonu araştıran benzer çalışmalara rastlanmamıştır.

IgA nefropatili hastalarda serum kreatinin konsantrasyonunun yüksek olması, 1 g/günden fazla proteinürinin olması önemli prognoz göstergeleri olarak bilinmektedir (59). Çalışmamızda IgA nefropatili hastalarda 2. yılın sonunda proteinüri değerinde 0,2 gr/günlük bir artış kaydedilirken 10,6 ml/dk GFH azalışının olduğu saptanmıştır. Stangou M ve ark., (60) IgA nefropatili hastalarda yaptığı çalışmada metilprednizolon+ azatioprin alan hastalarda sadece metilprednizolon alan hastalara göre proteinüride azalma ve GFH da artış daha fazla saptanmıştır.

Kimura ve ark. , (61) membranöz nefropatili hastalar üzerinde yaptığı çalışmada steroid kullanımının komplet ve tam remisyona girme oranını arttırdığı saptanmıştır. Çalışmamıza katılan 182 hastanın 85'i steroid tedavisi almıştır, bunların 29 tanesi 3. ayda komplet remisyona girerken 2 tanesi tam remisyona girmiştir. 6.ayda ise 33 tanesi komplet remisyona, 16 tanesi ise tam remisyona girmiştir. Birinci yılın sonunda steroid tedavisi alan hastaların 36 tanesi komplet remisyona, 17 tanesi ise tam remisyona girmiştir.

Çalışmamıza katılan 182 hastanın 22'si ise azatioprin tedavisi almıştır, bunların 14 tanesi 3. ayda komplet remisyona girerken 2 tanesi tam remisyona girmiştir. 6. ayda ise 11 tanesi komplet remisyona, 3 tanesi ise tam remisyona girmiştir. Birinci yılın sonunda azatioprin tedavisi alan hastaların 12 tanesi komplet remisyona, 5 tanesi ise tam remisyona girmiştir.

Rasche ve ark., (62) yaptığı bir çalışmada günlük tek doz siklosporin kullanımının primer glomerülonefritli hastalarda proteinüride belirgin düşüş sağladığı tesbit edilmiştir. Çalışmamızda ise 182 hastanın 27'si siklosporin tedavisi almıştır, bunların 14 tanesi 3. ayda komplet remisyona girerken 1 tanesi tam remisyona girmiştir. 6.ayda ise 15 tanesi komplet remisyona, 4 tanesi ise tam remisyona girmiştir. Birinci yılın sonunda siklosporin tedavisi alan hastaların 19 tanesi komplet remisyona, 5 tanesi ise tam remisyona girmiştir.

Rutkowski B ve ark., (63) primer glomerülonefritli 20 hasta üzerinde yaptığı çalışmada 6 aylık pulse siklofosamid tedavisi sonrasında hastalarda proteinüri

miktarında % 50 düşüş saptanmış fakat kreatin klirensinde belirgin bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızda 12 hasta siklofosfamid tedavisi almıştır, bunların 4 tanesi 3. ayda komplet remisyona girerken, tam remisyona giren olmamıştır. 6.ayda ise 6 tanesi komplet remisyona, 2 tanesi ise tam remisyona girmiştir. Birinci yılın sonunda siklosporin tedavisi alan hastaların 7 tanesi komplet remisyona, 1 tanesi ise tam remisyona girmiştir.

SONUÇ

Çalışmamızda kronik böbrek yetmezlikli hastalarda proteinürinin renal progresyon üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

- Hastaların % 35 inde nonnefrotik düzeyde, %65 inde ise nefrotik düzeyde proteinüri vardı.
- Non nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalarda 24 ay sonunda 6 ml/dk lık GFH artışı saptanırken, nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalarda ise 24 ay sonunda GFH de 14 ml/dk lık bir düşme tesbit edildi.
- Proteinüri ve GFH ilişkisi ele alındığında ise proteinüri arttıkça GFH de belirgin düşme tesbit edildiği görüldü.
- Primer glomerülonefritli olgularda 2. yılın sonunda proteinüride en fazla azalma APSGN ve RPGN de kaydedildi.
- Proteinürideki azalmaya cevap olarak GFH da en fazla artış APSGN li hastalarda tesbit edildi.
- Proteinüri albümin ilişkisine bakıldığında proteinüri arttıkça serum albümin değerinde aynı oranda düşüş tesbit edildi.
- IgA nefropatili hastalarda zamanla proteinürideki artışla GFH da azalma tesbit edilmiştir.
- MPGN ve membranöz glomerülonefrit tanılı hastalarda 24.ayın sonunda proteinürideki azalmaya paralel olarak GFH de artış tesbit edilmiştir.

ÖZET

Amaç: Kronik böbrek hastalığının ilerlemesi çeşitli risk faktörlerinin etkilerine bağlıdır. Proteinüride bu risk faktörlerinin en önemlilerinden biridir. Yapılan çalışmalar incelendiğinde şimdiye kadar KBY'li hastalarda proteinürinin renal progresyona etkisini araştıran sınırlı sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Çalışmamızda kronik böbrek yetmezlikli hastalarda proteinürinin renal progresyon üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: Araştırmamız, için gerekli olan tetkikler, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi dosya arşiv bölümü ve Hastane Otomasyon Sistemi (Enlil) kullanılarak elde edilmiştir. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından etik kurulu onayı alındı. Çalışmaya alınacak hastalardan yazılı onam alındı. Hastaların adı, soyadı, dosya numarası, telefon numarası, yaşı, cinsiyeti, hastalığın başlangıç süresi, varsa biyopsi tarihi, böbrek yetmezliğinin sebebi, komorbid hastalıkları, kullandığı ilaçlar araştırıldı ve çalışma formuna kaydedildi. Wwww.mdrd.com adresinden hastaların GFH hesaplandı ve çalışma formuna kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 77 erkek, 105 bayan toplam 182 hasta alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması 44 ± 15 yıl (17-80) idi. Hastaların 108'i primer glomerülonefrit, 74 ü sekonder glomerülonefrit tanılı idi. Çalışmaya alınan hastalarda proteinüri ve GFH ilişkisi ele alındığında ise proteinüri arttıkça GFH de belirgin düşme tesbit edildiği görüldü. Başlangıçta nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalarda non nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalara göre GFH'daki düşüşün daha fazla olduğu tesbit edildi. Çalışmamızda proteinüri ve serum albümin düzeyi arasındaki ilişkiye bakıldığında, proteinüri arttıkça serum albümin düzeyinin azaldığı tesbit edildi.

Sonuç: KBY'li hastalarda proteinüri önemli bir progresyon göstergesidir. Proteinüri ve GFH arasında zıt bir ilişki bulunmaktadır. KBY li hastaların takibinde proteinüri önemli bir parametre teşkil etmektedir.

ABSTRACT

Aim: The progression of chronic kidney disease due to the effects of various risk factors. Proteinuria is one of the most important of these risk factors. So far, a limited number of studies which research the effect of proteinuria to renal disease's progression were found. We aimed to investigate the effects of proteinuria to renal progression in patients with chronic renal failure.

Materials and Method: Tests which are necessary to our investigation are obtained from the file archive department and hospital automation system in İnönü University, Turgut Özal Medical Center. Patients approvals were obtained. The patients' name, surname, age, sex, file number, phone number, job, date of onset of the disease and date of biopsy, the cause of renal failure, comorbid diseases, drugs were registered to the study form. GFR was calculated through the [Www.mdrd.com](http://www.mdrd.com).

Findings: For this study 182 patients were used. 77 of them were men and 105 of them were women. 108 patients were diagnosed with primary glomerulonephritis, 74 patients were diagnosed with secondary glomerulonephritis. Considering the relationship between proteinuria and GFR in patients, proteinuria was detected a significant decrease, GFR was increased. The decline of GFH in patient with nephrotic proteinuria was found to be more than the patients with nonnephrotic proteinuria. Regarding the relationship between the level of proteinuria and serum albumin, serum albumin levels decreased with increasing proteinuria was observed.

Result: Proteinuria in patients with chronic renal failure is an important indicator of progression. There is an opposite relationship between the proteinuria and GFR. The proteinuria is an important parameter for follow-up of patients with chronic renal failure.

KAYNAKLAR

1. El Nahas M. Chronic renal failure and uremic syndrome. Progression of chronic renal failure. Johnson RJ, Freehally J (8eds). In: Comprehensive Clinical Nephrology. Masby (Elsevier Limited) 2nd edition Philadelphia, Pennsylvania, USA; 2003; pp: 843-56.
2. Jaradat MI, Molitoris BA. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. Semin Nephrol 2002; 22(6): pp: 459-73.
3. Culeton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. Kidney Int 1999; 56: pp: 2214-9.
4. Lazarus JM, Brenner BM. Chronic renal failure. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th edition. The Mc Graw-Hill Co. Inc. USA 1998; pp: 1513-20.
5. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 4th Edition, Elsevier Saunders 2006; pp: 575-7, 812-8, 1686-9
6. Camici M. Renal glomerular permselectivity and vascular endothelium. Biomed & Pharmacother 2005; 59: pp: 30-7.
7. Yalçın AU, Akpolat T. Kronik böbrek yetmezliği. In Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G, (eds). Nefroloji El Kitabı, 4. Baskı Nobel Yayınevi, İstanbul, 2007; ss: 283–323.
8. Süleymanlar G. Kronik böbrek hastalığı ve yetmezliği: Tanımı, evreleri ve epidemiyolojisi. Turk Klin J Int Med Sci 2007; 3: ss: 1–7.
9. Süleymanlar G. Nefroloji El Kitabı. Ankara, 2000; ss: 155-167.
10. United States Renal Data System . Annual Data Report Am J Kidney Dis 2003; pp: 42 46.
11. Stengel B, Billon S, Dijk PC, Jager KJ, Dekker FW, Simpson K, Briggs JD. Trends in the incidence of renal replacment therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990-1999. Nephrol Dial Transplant 2003; 18, pp: 1824-1833.

12. Erek E. ve ark. Türk Nefroloji Derneği Registry Raporu 1999
13. Erek E. ve ark. Türk Nefroloji Derneği Registry Raporu 2001
14. Erek E. ve ark. Türk Nefroloji Derneği Registry Raporu 2003
15. Türk Nefroloji Derneği Registry Raporu 2010
16. Skorecki K, Green J, Brenner BM. Kronik Böbrek Yetmezliği (Çev edit: Yahya Sağlıker) Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds). In: Harrison iç Hastalıklar Prensipleri, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Sti, Mc Graw Hill Co, İstanbul 2004 ss: 1551–1562.
17. Arık N, Sungur C, Ersoy F, Süleymanlar G. Kronik böbrek yetmezliği. In: İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S (eds). İç Hastalıkları, 2. baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 2003, ss: 1308–1309.
18. Thomas R, Kanso A, Sedor JR. Chronic kidney disease and its complications. Prim Care. 2008; 35(2): pp: 329–344.
19. Mallat SG, Aoun M. Hyperhomocysteinemia and its role in chronic renal failure. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2002;13(3): pp: 336–343
20. Abrahamson DR. Structure and development of the glomerular capillary wall and basement membrane. Am J Physiol 1987; 253: F783-94
21. Striker LL, Peten EP, Doi T, Striker GE. Biology of disease: mesagial cell turnover: effect of heparin and peptide growth factors. Lab Invest 1991; 64: pp: 446-56.
22. Bohle A, Bader R, Grund KE, Mackenson S, Neunhoffer J. Serum Creatinine concentration and renal interstitiel volume: analysis of correlation in endocapillary (acute) glomerulonephritis. Virchovws Arch A, 1977; 375(2) pp: 87-96
23. Wolf G, Neilson EG. Molecular mechanisms of tubulointerstitial hypertrophy and hyperplasia. Kindey Int 1991; 39: pp: 401-20.
24. Bohle A, Bader R, Grund KE, Mackensen S, Tolon M. Correlations between renal interstisium and level of serum creatinin: morphometric investigations of biopsies in perimembranous glomerulonephritis. Virchows Arch (A) 1977; pp: 373: 14-22.

25. Baldwin DS, Neugarten J. Hypertension and renal diseases. *Am J Kid Dis* 1987; 10: pp: 186-91.
26. Okuda S, Languino LR, Ruoslathi E, Border WA. Elevated expression of transforming growth factor-beta and proteoglycan production in experimental glomerulonephritis. Possible role in expansion of the mesangial extracellular matrix. *J Clin Invest* 1990; 86: 435-62.
27. Border WA, Okula S, Landuino LR, Sporn MB, Ruoslahli E. Supression of experimental glomerulonephritis by antiserum against transforming g rowth factor- beta. *Nature* 1990; 346: 371-74.
28. Fagin JA, Melmed S. Relative increase in insulin-like growth factor I messenger ribonucleic acid levels in compensatory renal hypertrophy. *Endocrinology* 1987; 120: 718-24.
29. Brenner BM. Nephron adaptalion to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 1985; F324-37.
30. Daniel TO, Gibbs VC, Milfay OF, Gorovoy MR, Wiliams LT. Thrombin stimulates c-sis gene expression in microvascular endothelial cells. *J Biol Chem* 1986; 21 6: 9579-82.
31. Rubin K, Hansson GK, Claussen-Welch L. et al. Induction of B-type receptors for platelet-derived growth factors in vascular inflammation: possible implications for development of vascular proliferative lesions. *Lancet* 1988; pp: 1353-56.
32. Fago A, Hawkins EP, Berry PL. Glomerular hypertrophy in minimal change disease predicts subsequent progression to focal glomerular sclerosis. *Kindeg Int* 1990; 38: pp: 115-23.
33. Vatson PA. Function follows form. Generation of intracellular signals by cell deformation. *FASEB J* 1991; 5: 2013-19.
34. Dworkin LO. Effect of calcium channel blockers on experimental glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 2013-19.
35. Remmuzzi G, Bertani T. Editorial review: Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules. *Kindeg Int* 1990; 38: pp: 384-94.

36. Keane WF, Muleahy WS, Kasiske BL, Kim Y, O'Donnell MP. Hyperlipidemia and progressive renal disease. *Kidney Int* 1991; 39: pp: 41 - 48.
37. Gimenez LF, Solez K, Walker WG. Relation between renal calcium content and renal impairment in 246 human renal biopsies. *Kidney Int* 1987; 31: pp: 93-99.
38. Donadio JV, Anderson JF, Mitchell JC et al. Membranoproliferative glomerulonephritis. A prospective clinical trial of platelet inhibitor therapy. *N Engl J Med* 1984; 310: 1421-26.
39. Wardle EN. Anticoagulation in renal diseases: 20 years on and what is the outcome? *Nephron* 1986; 44(2): 81-84.
40. Bohle A, MacKensen-Haen S, Gise HV. Significance of tubulointerstitial changes in the renal cortex for the excretory function and concentration ability of the kidney: a morphometric contribution. *Am J Nephrol*, 1987; 7: pp: 421-33.
41. Diamond JR, Perek I, Ruggieri S, Kamovsky MJ. Essential fatty acid deficiency during acute puromycin nephrosis ameliorates late renal injury. *Am J Physiol* 1989; 257: F798-F807.
42. Adler S, Fairley K. The patient with hematuria or proteinuria, or both and abnormal findings on urinary microscopy. In: *Manual of Nephrology*, Fourth edition, (Ed) Schirier, R.W. Boston, Little Brown and Company (Inc.) 1995, pp: 120-136
43. Ahmed Z, Lee J. Asymptomatic urinary abnormalities. Hematuria and proteinuria. *Med Clin North Am* 1997; 81(3): pp: 641-652
44. Daniels B.S. The role of the glomerular epithelial cell in the maintenance of the glomerular filtration barrier. *Am J Nephrol* 1993; 13: 318-323
45. Oberbauer R, Haas M, Mayer G. Proteinuria as a consequence of altered glomerular permselectivity- clinical implications. *Clin Nephrol.* 1996;46: 357-61.
46. Glasscock RJ. Proteinuria. In *Textbook of Nephrology*. Massry SG, Glasscock RJ (eds). 3. Edition, Williams and Wilkins, Baltimore, 1995:pp: 600-604.

47. Coggins C.H. Hematuria, Proteinuria and Nephrotic Syndrome. In: Care of the Renal Patient, (Ed) Levine D.Z. 2th Edition, Philedelphia, W.B. Saunders Company 1991, pp: 13-21.
48. Myers B. D. Guasch A. Selectivity of the glomerular filtration barrier in healthy and nephrotic humans. *Am J Nephrol*, 1993; 13: 311-317
49. Appel GB. Glomerular disorders and nephrotic syndrome. In: Goldman L, Ausiello DA, Arend W eds. *Cecil Textbook of Medicine*, 23rd edn Saunders, Philadelphia 2007: pp: 866-876
50. Ereğ E. *Nefroloji*, 6. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2010, ss:125-161.
51. Abrahamson DR. Structure and development of the glomerular capillary wall and basement membrane. *Am J Physiol* 1987; 253: 783-94
52. Baldwin DS, Neugarten J. Hypertension and renal disease. *Am J Kid Dis* 1987; 10: 186-91.
53. Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol*.2002; 13(5): pp: 1338-49.
54. Coggins C, Breyer Lewis J, Arlene W, Caggulia A. Differences between women and men with chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1998; 13 (6):pp: 14307.
55. Silbiger S, Neugarten J. The Impact of gender on the progression of chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1995; 25(4): pp: 515-33.
56. Otero A, Gayoso P, Garcia F, and Angel L, de Francisco AL, EPİRCE study group. Eypemiology of chronic renal disease in the Galician population: results of the pilot Spanish EPİRCE study. *Kidney Int Suppl*. 2005 ; (99): pp: 1-9.
57. Ruggenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-lordache B, for the REIN-2 study group. Blood- pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN- 2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: pp: 939-46

58. Büyükbarani N. Membranoproliferatif nefritlerde ışık mikroskopik, elektron mikroskopik özellikler ve klinik bulgularla ilişkisinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, İstanbul 1990.
59. Tojo A, Kinugasa S. Mechanisms of glomerular albumin filtration and tubular reabsorption. *Int J Nephrol* 2012; pp:113-8655..
60. Stangou M, Ekonomidou D, Giamalis P, Liakou H, Tsiantoulas A, Pantzaki A, Papagianni A, Efstratiadis G, Alexopoulos E, Memmos D. Steroids and azathioprine in the treatment of IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2011; 15(3): pp: 373-80
61. Kimura M, Toyoda M, Kobayashi K, Abe M, Kobayashi T, Kato M, Miyauchi M, Yamamoto N, Maruyama M, Umezono T, Nishina M, Yagame M, Endo M, Suzuki D. A retrospective study on the efficacy of corticosteroid-alone therapy in membranous nephropathy patients. *Intern Med*. 2007;46(19): pp: 1641-5.
62. Rasche FM, Keller F, Kunze G, Boesler B, Czock D. Single daily dose of cyclosporine in patients with primary glomerulonephritis and nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*. 2007; 67(5): pp: 285-92.
63. Rutkowski B, Wielgosz A, Manitius J, Bullo B, Kowalewska J, Tylicki L, Roszkiewicz A. Cyclophosphamide pulse therapy in patients with primary glomerulonephritis. *Przegl Lek*. 2000;57(11): pp: 624-7