

37829

T.C.
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**İDİYOPATİK HIZLI İLERLEYEN
GLOMERULONEFRİTLERDE
(RPGN: RAPIDLY PROGRESSIVE GLOMERULONEPHRITIS)
KRESENT SAYISI İLE KLİNİK VE LABORATUVAR
BULGULARI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr.Selma Seit

Seit

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İstanbul - 1994

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübemin artmasında emeği geçen, başta kürsü başkanımız Sayın Prof.Dr.Ergin Sencer olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tezimin gerçekleşmesindeki değerli katkıları nedeniyle şükran duyduğum hocalarım Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Ercüment Özdoğan'a ve Prof.Dr.Erkin Ark'a, çalışmam süresince destek ve yardımlarını esirgemeyen Prof.Dr.Veli Uysal'a, Doç.Dr.Nergis Yüzbaşıoğlu, Uzm.Dr.Tevfik Ecder, Uzm.Dr.Giray Varansu ve birlikte çalıştığım bütün arkadaşlarıma en içten minnet ve teşekkürlerimle.

İÇİNDEKİLER

| | <u>Sayfa</u> |
|--------------------------|--------------|
| GİRİŞ | 1 |
| GENEL BİLGİLER | 3 |
| MATERYAL VE METOD | 27 |
| BULGULAR | 30 |
| TARTIŞMA | 43 |
| ÖZET | 48 |
| KAYNAKLAR | 50 |

G İ R İ Ő

Hızlı ilerleyen glomerulonefrit (Rapidly progressive glomerulonephritis: RPGN) veya Kresentik glomerulonefrit, bir Klinikopatolojik sendromdur.

Bu hastalık grubunda, glomerulde olan hasar, böbrek fonksiyonunun hızlı ve progressif bir şekilde azalmasına neden olur ve oligoanüri ile sonuçlanabilir. Genellikle bir kaç hafta veya ay içinde, tedavi edilmeyen vakalarda, geriye dönüşümsüz böbrek yetersizliği gelişir(25,33).

Bu sendromu oluşturan glomerulonefritlerin histolojik özelliği, Bowman Kapsülünü dolduran pariyetal yaprak hücrelerinin proliferasyonu sonucu oluşan Kresentlerin varlığıdır.

Prolifere olan hücreler, glomerul Kapiller yumağı dışında olduğu için, bu glomerulopatiye "Extra Kapiller" glomerulonefrit, hilal şeklinde görülmesi nedeni ile de "Kresentik glomerulonefrit" ismi verilmiştir. RPGN, sık görülen bir böbrek hastalığı değildir. Günümüze kadar, seri olarak yapılan, böbrek biyopsilerini içeren yayınlanmış çalışmalarda RPGN sıklığı % 2 ila % 7 arasında değişmektedir ve son dönem böbrek yetersizliğinin küçük bir oranını oluşturmaktadır(6,8,80).

RPGN, tanı ve tedavide aciliyet gösteren bir hastalıktır. Hızlı biçimde tanı konulması, sınıflandırılması ve tedavinin yapılması, prognoz açısından çok önemlidir. Tedavi edilmeyen RPGN'li hastaların % 80'inde 3-6 ay içinde son dönem böbrek yetersizliği geliştiği tespit edilmiştir; oligoanüri ile başvuran, RPGN'li hastaların ise % 90'ından fazlasında, bir kaç hafta veya ay içerisinde, son dönem böbrek yetersizliği gelişir(26).

RPGN, infeksiyöz, idiyopatik ve sistemik hastalıkların bir döneminde bir glomerul hastalığı olarak ortaya çıkabilir. Hastalığın patogenezi ön planda tutularak yapılan tedavi hastalığın seyrini olumlu yönde etkiler(23,25,33).

Bu çalışmada, Kliniğimizde idiyopatik RPGN'lerin sıklığı, böbrek biyopsisinin tanı değeri ve kresent oluşumu gösteren glomerullerin sayısı ile klinik ve laboratuvar özellikler arasındaki ilişki araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

İlk olarak Volhard ve Fahr(10,26) 1914 yılında böbrek fonksiyonlarının hızla azalması ve Bowman Kapsülü pariyetal hücrelerinin proliferasyonu ile seyreden bir antite tanımladılar.

Daha sonra, hızlı biçimde böbrek yetersizliğine ilerleyen bu glomerulonefrit çeşidini tanımlamak için "subakut", "akut anürik", "akut oligürik" veya "rapidly progressive" gibi çeşitli terimler kullanılmıştır(40).

Uzun yıllar boyunca, "subakut glomerulonefrit" terimi tercih edilmiştir. Fakat, nefrotik sendrom ile seyreden ve yavaş progresyon gösteren bir hastalık için de bazı klinisyenlerin bu terimi kullanması karışıklıklara yol açmıştır(40).

Ellis, 1942 yılında, poststreptokoksik glomerulonefrit geçiren hastalar arasında yaptığı bir çalışmada, hücresel proliferasyon (Kresent oluşumu) gösterenlerin prognozunun, göstermeyenlere göre daha kötü olduğunu tespit etmiş ve ilk defa RPGN terimini kullanmıştır(26).

Stebly, 1962 yılında yaptığı çalışmalar sonucunda, koyunda heterolog glomerul bazal membranı (GBM) ile, antiglomerul bazal membran antikorları oluşturmuş ve yapay bir kresentik glomerulonefrit geliştirmiş(76).

Lerner, Glassock ve Dixon(53) 5 yıl sonra, tıpta dönüm noktası sayılacak bir çalışma yapmış ve Goodpasture sendromunda, anti GBM antikörlerinin rolünü ortaya koymuştur.

Kısa bir süre sonra, Bakani ve arkadaşları(4) "nonstreptokoksik" veya "idyopatik" RPGN'i tanımlamışlardır.

Lewis ve arkadaşları(26), 7 hasta üzerinde immünfloresan inceleme ile yaptıkları çalışmada, altta yatan patogenetik mekanizmayı, yani anti GBM antikörlerinin birikimini göstermişlerdir.

Couser ve arkadaşları(26,77) 1978 yılında, "idyopatik RPGN'li 16 hastayı yayınlarken, immün birikimi bulunmayan Kresentik glomerulonefritlerin RPGN'ler içinde, en sık rastlanan form olduğunu bildirdiler. Önceleri, kuşku ile bakılan bu olay(22) günümüzde, bir çok yazarlar tarafından kabul edilmiştir(6,34).

RPGN klinik yönden bakıldığı zaman, hızlı bir şekilde, böbrek fonksiyonlarının kaybı ile birlikte gelişen ve nefritik sendroma sebep olan, heterojen bir grup hastalığı içerir. Tipik olarak, serum kreatinin düzeyi, 3 ay içinde normalin 2 katına çıkar ve tedavi edilmeyen bazı hastalarda, haftalar veya aylar içerisinde böbrek yetersizliği gelişir.

Hasta, genellikle oligüri ve hiperazotemi tablosu ile doktora başvurur. Böbrek biyopsilerinde, genelde Bowman aralığında, kresentler görüldüğünden, histopatolojik bir terim olan "Kresentik glomerulonefrit", bazen, klinik bir terim olan RPGN ile eş anlamlı olarak kullanılır.

Kresentik glomerulonefritin tanısını doğrulamak için gerekli olan kresent sayısı yazardan yazara değişmektedir. Bazıları kresent oluşumu gösteren glomerüllerin sayısının % 30 veya daha fazla(22,39) bir kısmı da % 50 ya da daha fazla olması gerektiği düşüncesindedir(56,60). Ayrıca, böbrek biyopsinin yapılış zamanına göre de Kresentli glomerüllerin sayısının değiştiği hatırlanmalıdır. Çok erken yapılan biyopsilerde geç yapılan

biyopsilere göre daha az kresentik yapıya rastlanabileceği akılda tutulmalıdır(40).

RPGN, başlı başına bir hastalık olmayıp, çeşitli glomeruler hastalıkların ciddi bir formudur.

Etyoloji, Sınıflandırma ve Patogenez

Etyolojik olarak, kresent oluşumu nonspesifik bir özellik taşır ve birçok hastalıkta görülebilir.

RPGN'e, glomerulleri etkileyebilen 4 grup hastalığı seyrinde rastlanabilir(36), bunlar:

- 1- Akut veya subakut enfeksiyon hastalıklarının seyrinde bir böbrek komplikasyonu olarak
- 2- Multisistemik hastalıkların seyrinde
- 3- Birçok drogların (ilaçların) kullanılması sırasında
- 4- Primer veya "idyopatik" glomeruler hastalıkların seyrinde

Bu grupların ayrıntılı sınıflandırılması ise şöyle sıralanabilir:

1- Enfeksiyöz hastalıklar

- Poststreptokoksik glomerulonefrit
- İnfektif endokardit
- Okult visseral sepsis
- B tipi hepatit infeksiyonu (vaskülit ve/veya kriyoimmünglobulinemi) ile
- AIDS?

2- Multisistemik Hastalıklar

- Sistemik lupus eritematosus
- Henoch-Schönlein purpurası
- Sistemik nekrotizan vaskülit (Wegener granulomatozisi dahil)
- Goodpasture sendromu
- Esansiyel mikst (IgG/IgM) Kriyoglobulinemia
- Malign hastalıkların seyrinde
- Tekrarlayan polychondritis
- Romatoid artrit (vaskülit ile beraber)

3- İlaçlar

- Penicillamin
- Hidralazine
- Allopurinol (vaskülit ile)
- Rifampisin

4- İdiyopatik Veya Primer Glomeruler Hastalıklar

A. İdiyopatik Kresentik Glomerulonefrit

- a) 1.'ci tip: İmmüoglobulinlerin lineer depolanması (antiglomerul bazal membran antikoru ile gelişen glomerulonefrit).
- b) 2.'ci tip: İmmüoglobulinlerin granüler tipte depolanması (immünkompleks ile oluşan kresentik glomerulonefrit)
- c) 3.'cü tip: Çok az veya immüoglobulinlerin depolanması olmayan "pauci-immune"
- d) Anti-neutrofil cytoplasmik antikor ile birlikte olanlar? Vaskülitin "fruste" formu?

B. Primer Glomeruler Hastalıkların Seyrinde:

- Mezangiokapiller (membranoproliferatif glomerulonefrit)
- Membranöz glomerulonefrit
- Berger hastalığı (IgA nefropatisi)

Günümüzde, başka bir sınıflandırma, Couser tarafından önerilen ve immünfloresan tekniği ile Kresentik glomerulonefritlerin patogenezinin tespiti sonrası yapılan sınıflandırmadır(26):

1- Anti GBM Antikor Aracılığıyla Gelişen Glomerulonefrit

Akciğer Kanaması ile (Goodpasture Sendromu)

- Akciğer Kanaması olmayan

2- İmmünkomplekslerin Granüler Biçimde Depolanması ile Oluşan Glomerulonefrit

- Postenfeksiyöz hastalıklar (poststreptokoksik glomerulonefrit, visseral abse, endokardit).
- Sistemik hastalıklar (lupus nefriti, Henoch-Schönlein purpurası, mikst Kriyoglobulinemi)
- Primer böbrek hastalıkları (IgA nefriti, membrano proliferatif glomerulonefrit, idyopatik glomerulonefrit).

3- İmmün Depolanmaların Bulunmadığı Glomerulonefritler

- Vaskülit (poliarteritis, Wegener granulomatozis allerjik vaskülit)
- İdyopatik glomerulonefrit

Tüm araştırmalara rağmen herhangi bir sebep bulunamayan Kresentik glomerulonefritler için, idyopatik Kresentik GN terimi kullanılmıştır.

Günümüzde, yapılan araştırmalar oto-immün mekanizmaların ve immünogenetik faktörlerin etyolojide rol oynadığı göstermiştir(25,73).

RPGN ile hidrokarbonlar arasında bir ilişki olduğu düşünülmesine rağmen, bu durum henüz kanıtlanmamıştır. Hiperbarik oksijen ve sigaranın, anti-GBM antikorlarının yol açtığı pulmoner hemorajide kolaylaştırıcı rol oynadığı düşünülmüştür(26).

Benzer şekilde, influenza ve Goodpasture sendromu arasında bir ilişki olduğu iddia edilmiştir(26).

Kresentik poststreptokoksik glomerulonefritin, postinfeksiyöz etyolojiye sahip olduğu bilinmektedir.

İmmünojenetik faktörlerin, RPGN gelişimini etkilediğine dair, güçlü kanıtlar mevcuttur(26).

doku gruplarından, DR W₂ varlığında, hem anti GBM'a bağlı olan hem de idyopatik olan RPGN'in gelişme riskinin arttığı öne sürülmektedir(67).

Ayrıca, anti GBM hastalığı riski, HLA-B₇ varlığı ile ilişkilidir. İmmünojenetik faktörler, risk yanında, hastalığın prognozunu da etkilerler.

İmmünfloresan tekniği ile, görülen paterne dayanarak 3 ana grup tespit edilmiştir. Bu 3 grubun patogenezi şöyle özetlenebilir:

1- Anti Glomerul Bazal Membran Antikor Hastalığı;

Bu hastalık, glomerulde antiglomerul bazal membran antikorları birikimi ile karakterizedir. Burada floresan mikroskobu ile, glomerul bazal membranı boyunca lineer immünglobulin G (IgG) birikimi ve daha az sıklıkla komplement 3 (C₃) depolanması görülür.

IgG'nin lineer depolanması, glomeruller dışında, tubulus bazal membranını da tutarak, tubulointerstisyel hasara, veya alveoler kapillerleri tutarak pulmoner kanamaya da neden olabilir.

Antiglomerul bazal membran antikor hastalığına pulmoner kanamanın eşlik etmesi, Goodpasture sendromunu oluşturur.

Bu antikorların kökeni veya yapımını başlatan olay halen bilinmemektedir(70).

Primer olayın, her ne kadar pulmoner veya renal hasar olduğu biliniyorsa da, bunu başlatan sebebin, bazal membranın antijenik özelliği mi yoksa immünolojik mi olduğu açık değildir. Yapılan çalışmalar, her iki olasılığın da söz konusu olabileceğini düşündürmektedir.

Bir soğuk algınlığı veya sigara kullanımı alveoler hasarın gelişmesine zemin oluşturabilir(26).

Sigara anamnezi ile pulmoner kanama arasındaki ilişkinin böbrek hasarında da önemli rol oynadığı gözlenmiştir(26). Araştırmalar sonucunda, ayrıca pulmoner kanama ile hidrokarbon gazına maruz kalma arasında bir ilişki olduğu anlaşılmıştır(68).

Dolaşan anti GBM antikorların tespiti ve ölçümü ELİSA metodu ile yapılır(35).

Alport sendromu olan bazı hastalarda, böbrek transplantasyonundan sonra, genelde semptom vermeyen, lineer biçimde depolanan anti GBM antikorları geliştiği gözlenmiş ve bu antikorların nadiren kresentik glomerulonefrit oluşturduğu tespit edilmiştir (Erik Rondeau, 1993)(69).

HLA DR W₂ antijeni taşıyan hastalarda, Goodpasture sendromuna daha sık rastlanmaktadır(26,67). Bu saptama, immünogenetik faktörlerin önemli bir rol oynadığının kanıtıdır(68).

2- İmmünokomplekslere Bağlı RPGN:

RPGN, glomerulde immünokompleks birikimi sonucu gelişebilir. Bu olaydaki antijenik uyarı genellikle bilinmemektedir. Bu grubun özelliği, immünglobulinlerin (IgG, IgA) ve komplemantın (C_{1q} ve C₃) granüler biçimde depolanmasıdır.

Bu grupta kresentik glomerulonefrit, bir infeksiyöz hastalığın seyrinde veya sonrasında gelişebilir. İnfeksiyon hastalığının sonrasında gelişen Kresentik glomerulonefrit genelde hafif seyrederek ve prognozu çoğunlukla iyidir. Böbrek fonksiyonu ve glomerulde oluşan lezyonlar kendiliğinden veya visseral apsenin uygun tedavisinin yapılması ile iyileşebilirler(69).

RPGN, ekstrarenal belirtiler olmadan, primer böbrek hastalığı olarak veya sistemik lupus, Henoch-Schönlein purpurası, Mikst kriyoglobulinemia gibi sistemik hastalıkların seyrinde ortaya çıkabilir(69).

Bazı vakalarda, penisilamin kullanımının, sifilizin ve nadiren malignitelerin katkıda bulunduğu görülmüştür(26,69).

Dolaşımda, otoantikörlerin tespiti, aslında sadece böbrek belirtileri ile kendini gösteren bir sistemik hastalığın varlığını düşündürmektedir (Erik Rondeau - 1993)(69).

3- İmmünolojik Mekanizmalara Bağlı Olmayan RPGN

İdyopatik RPGN'li hastaların % 40'dan fazlasında, immünfloresan mikroskopunda veya elektron mikroskopunda immün bir birikim görülmez(77).

Bu hastalardaki glomerul hasarını açıklayabilmek için iki hipotez ortaya atılmıştır. Bir görüşe göre altta yatan sebebin vaskülit olduğu düşünülmekte, diğer bir görüşe göre ise hücrel bağışıklığın rol oynadığı kabul edilmektedir(10,70).

İdyopatik RPGN'li hastaların bazılarında, aylar sonra, biopside Wegener granulomatozunun tesbit edilmesi bu hastalıkta vaskülitin de bir sebep olabildiğini göstermektedir(70).

Hücrel immüitenin rol oynadığı glomeruler hasar, insanlarda henüz ispat edilmemiştir, yalnız bazı hayvan modellerinde gösterilebilmiştir(70).

İmmünolojik mekanizmalara bağlı olmayan RPGN'lerde, glomerülde lenfosit infiltrasyonu yoktur. Glomerule bağlanmış, antijene karşı aktive olan T hücreleri sadece hastalığın erken dönemlerinde bulunmuştur(70). Bu hücreler, glomerul hasarını salgıladıkları lenfokinlerle, hem direkt olarak, hem de makrofajları aktive ederek meydana getirirler(70).

Son yıllarda, bu grupta (pauci-immün tip) ANCA'ya (anti neutrofil sitoplasmik antikor) sık rastlandığı tespit edilmiştir(40).

2.grupta ise (immünkompleks aracılığı ile oluşan RPGN'de) nadiren rastlanır(40).

ANCA ile olan ilişki kesin olmakla beraber (bu ilişki vaskülit olan Kresentik GN'li hastalarda da mevcuttur). ANCA'nın patogenetik rolü olup olmadığı şu sırada açık değildir(40). İn vitro çalışmalarda, hem C-ANCA'nın hem de myelo-peroxidaz spesifik ANCA'nın reaktif oksijen moleküllerinin salınımına yol açacak şekilde, nötrofil aktivasyonuna sebep olduğu gösterilmiştir. Ama ANCA'nın anti GBM antikorlarının yaptığı gibi, hasara yol açtığına ilişkin, in vivo kanıt henüz yoktur(40).

Bazı araştırıcılar "Pauci"i immün grup - primer kresentik GN'in glomeruler kapillerde lokalize olmuş yasküliti temsil ettiği görüőündedirler. Bunun nedeni, kapiller nekrozla beraber dolaşımda ANCA'ya sık rastlanmış olmasındır.

Grup 3 (pauci-immün form), kendine özgü bir formdur. Etyoloji ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Hücrenel mekanizmalar çekici bir açıklama yöntemidir. ANCA, patogeneizde rol oynayabilir. Bugün için primer veya idyopatik deyimini daha uygundur(40).

FİZYOPATOLOJİ

Kapiller Duvar Hasarının Oluşum Mekanizmaları

RPGN'in özelliği, ışık mikroskobu ile incelenen böbrek biyopsisinde glomerül kapillerleri çevresinde kresentlerin bulunmasıdır.

Kresentik glomerulonefritler için tipik olan lezyon, glomerul kapiller duvarında elektron mikroskobu ile görülebilen bir açıklığın (gap) varlığıdır(26,34).

Bu açıklık "gap", Bowman boşluğundaki elemanlar ile dolaşımdaki hücreler ve plazmanın direkt olarak temas etmesine yol açmaktadır(26,34).

İdyopatik RPGN'de, kapiller duvarların tahrip olmasına ve Kresent oluşumuna yol açabilecek 5 mekanizma gösterilmiştir(25,26).

1- Glomerul geçirgenliğine, antikorların tek başına yol açtığı gösteren direkt etki, anti GBM antikorları ile perfüze edilen, izole böbreklerdeki protein atılımının ölçülmesi ile saptanmıştır(26).

Benzer mekanizmaların, hayvan modellerinde, in vivo olarak da etkili olduğu görülmüştür.

2- Kompleman sistemin C_{5b} - C₉ bölümünün aktivasyonunun, iltihabi hücrelerden bağımsız olarak, ciddi kapiller duvar hasarına yol açabileceği gösterilmiştir. Bu mekanizmanın, tavşanda, anti GBM nefritinin heterolog fazında rol oynadığı ortaya konulmuştur. Bu, kresentik glomerulonefritlerin sık incelenen bir modelidir.

3- Nötrofillerin ciddi glomeruler hasarda, efektör hücre olarak rol oynadıkları, deneysel olarak gösterilmiştir. Glomerulonefritlerin pek çok formunda, bu hücrelere rastlamak mümkündür. Aktive olmuş iltihabi hücrelerin nefritojenik özelliklerinin önceleri, proteaz salgısına bağlı olduğu düşünülüyse de, günümüzde, reaktif oksijen bileşiklerinin de, özellikle H₂O₂'nin, rol oynadığı bildirilmektedir.

H₂O₂'nin nefritojenik özelliği, muhtemelen katyonik nötrofil kökenli miyeloperoksidaz ve bir halojenle etkileşim sonucu OH ve O-reaktif oksijen bileşiklerinin oluşmasına bağlıdır. Bu olay, glomerüler yapıların halojenizasyonu ile sonuçlanmaktadır. Reaktif oksijen bileşikleri, glomerulde bazal lamina bileşiklerini tahrip eden metaloenzimlerin salınmasına yol açabilmektedirler. Bir nötrofil ve oksidan aracılığı ile oluşan glomerulonefrit modelinde, trombositlerin de kapiller duvar hasar oluşmasında rol oynadıkları gösterilmiştir.

4- Makrofajların glomeruler hasar oluşmasında, etkili hücre olarak rol oynadıkları da kanıtlanmıştır. Bu hücreler, nötrofiller için tanımlanan benzer mekanizmalarla, tahribata yol açarlar. Miyeloperoksidaz sistemleri yoktur. Makrofajlar, nötrofillerden farklı olarak, T lenfositlerin yol açtığı immün reaksiyon sonucu glomerüllerde toplanırlar.

Makrofajlar, enflamasyon hücreleri olarak gördükleri role ek olarak, kresentin oluşumunda da etkili olurlar.

Kresentlerin içinde, fibroblast ve paryetal epiteliyal hücrelerin yanında, makrofajların varlığı ve bunların prokuagulan aktivite oluşturma kapasiteleri de kanıtlanmış bir gerçektir.

Kresentik glomerulonefrit modelleri ile yapılan çalışmalarda, makrofaj birikiminin ve artmış glomeruler prokoagulan aktivitenin, RPGN'deki fibrin birikimine ve kresent oluşumuna öncelik ettiği gösterilmiştir(44).

RPGN'lerde diğer glomeruler hücrelerin de inflamasyona katıldığı düşünülmektedir. Mezangial hücrelerin, pek çok iltihabi mediatörleri salgılamaları (Oksidanlar, proteazlar, interleukin-1, prostaglandinler) ve immün stimuluslara cevap olarak da antijenlerini ortaya çıkarmaları, bunların hem humoral hem de hücrel doku hasarında rol oynadıklarının bir kanıtıdır.

5- Bir diğer kapiller duvar hasarı mekanizması ise, hücrel immünite ile ilgilidir. Glomeruler immün birikimlerin görülmediği, idyopatik RPGN'te bu mekanizma özellikle önem taşıyabilir.

Bolton ve arkadaşları (1984) yılında, antikor oluşmasını engellemek için, kimyasal bursektomi yapılan tavuklarda, GBM ile immünizasyon sonrası, kresentik glomerulonefrit oluşumunu göstermiştir. Bu lezyon, daha önce antijenle karşılaşmamış, sinjenik tavuklarda, antikor yokluğunda, böbrek kökenli T hücreleri yolu ile gelişebilmektedir. Bu etkilerin direkt T hücresi yoluyla oluşan hasarı yansıtmadığı açık değildir(26).

Makrofaja bağımlı olarak gelişen bir glomerulonefrit modelinde, T hücrelerinin makrofaj infiltrasyonundan önce glomerullerde görüldüğü ve T hücrelerini selektif olarak baskılayan Cyclosporin A uygulamasından sonra, daha az hasar meydana geldiği, gösterilmiştir.

İdyopatik RPGN'nin tedavisinde ilgi çekici bir nokta da, makrofajların yol açtığı glomeruler hasarın İV metilprednisolon ile dramatik şekilde azalması ama nötrofillerin aracılık ettiği hastalıkta, bu tedavinin daha az etkili olmasıdır.

Günümüzde, idyopatik kresentik glomerulonefritte, muhtemelen hücrel immünitenin rol oynayabileceği düşünülmektedir. İnterleukin 1 ve tümör nekroz faktörü gibi, pek çok hücrel mediyatörün, prokuagulant

aktivite artışında, lökosit aderans glukoproteinlerinin salgılanmasında rol oynadığı düşünülmektedir.

Kapiller Duvar Hasarının Sonuçları - Kresent Oluşumu:

Belirtilen mekanizmaların sonucunda, kapiller duvarın bütünlüğü bozularak, makrofajlar, eritrositler ve plazma Bowman boşluğuna sızar. Böylece makrofajlar, prolifer olmuş pariyetal epitel hücreleri ve daha sonra fibroblastların da katılması ile kresentler oluşur.

Fibrinin polimerize olması kresent oluşumunda esastır.

Ankrod ile yapılan defibrinasyon, kresent oluşumunu engellemiştir, fakat kapiller duvar hasarının bir göstergesi olarak, proteinüri devam etmiştir. Bowman boşluğunda, fibrin birikiminin, intraglomeruler fibrin birikimi ile birlikte olduğu görülmüştür.

Glomerulde, makrofajlar, muhtemelen doku faktörü şeklinde prokuagulant aktiviteye yol açarak ekstrensek koagulasyon yolunu aktive etmektedir.

Deneyisel kresentik glomerulonefritte, makrofajların bulunması ve artmış glomeruler prokuagulant aktivite, fibrin birikimine ve kresent oluşumuna öncülük etmektedir.

İntrinsek yolun aktivasyonunu gösteren faktör 8 birikimi ise, çok daha sonra oluşmaktadır.

Bununla birlikte glomeruler prokuagulan aktivite, endotel hücrelerinden de kaynaklanabilir. Ayrıca lokal ve sistemik prokuagulan, antikuagulan ve fibrinolitik mekanizmalar da burada rol oynayabilir.

Zamanla hücresel kresentler, fibroblastların eklenmesi sonucu, fibrosellüler hale gelirler. Daha sonra Kresentler, ön planda interstitiel tip III kollajenin bulunduğu bir şekile dönüşürler.

Kresentlerin yaşı, hastalık süresinin uzunluğu hakkında fikir verir. Bu da tedavinin muhtemel başarısını belirler.

KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULAR

Literatürde idyopatik RPGN'in 5 ile 80 yaş arasında (ortalama 58 yaş) görüldüğü bildirilmiştir(28).

Erkek kadın oranı 2/1'dir. Hastalığın bahar ve yaz aylarında daha sık olduğu öne sürülmektedir(28).

Hastaların % 50'sinde prodromal semptomlar mevcuttur. Bunlar viral hastalığa benzer, artralji, miyalji, sırt ve karın ağrıları, ateş ve kırıklıktır(23,24,28).

Bazı yazarlar, hidrokarbonlara maruz kalma durumunda, malignitelerde, kalb cerrahisi veya miyokard infarktüsü gibi kardiyak sorunların bulunduğu hallerde hastalığın daha kolay gelişebileceğini belirtmişlerdi(26,28).

Böbrek fonksiyonları günler veya aylar içinde kaybedildiği için "hızlı gelişen" terimi kullanılmıştır.

Hastaların çoğunda, semptomların başlangıcı veya teşhisten sonra, 3 aylık bir süre içerisinde, kreatinin düzeyleri en az iki katına çıkar. Sıklıkla 1-2 hafta içinde son dönem böbrek yetersizliği gelişir(28). Hemen hemen tüm hastalar, hematüri, proteinüri ve serum kreatinin düzeyinde artma gibi nefritik sendrom belirtileri ile hekime başvururlar(23,24,27,28).

Vakalarda Genelde, 24 saatte, 3.5 gr proteinüri mevcut olabilir ise de, nefrotik sendromun klinik belirtileri nadirdir(28). Hastaların % 50'sinden fazlasında oligoanüri mevcuttur. Volüm yüklenmesi olmaksızın, hipertansiyon çok nadirdir(28).

Radyografik incelemelerde, böbrek büyüklükleri genellikle normal bulunmakla beraber vakaların yarısı üremiktir ve derhal diyalize gereksinim duyarlar.

Vakaların % 50'sinde akciğer grafisinde asemptomatik ya da geçici pulmoner infiltrasyonlar görülür(28).

İdyopatik RPGN'de laboratuvar bulguları nonspesifiktir. İndirekt immünfloresan tekniğinin negatif bulunması, dolaşan anti GBM antikörlerinin bulunmadığını gösterir. Anti GBM antikoru için, radyoimmünasay testleri daha hassastır. Bunlar, Goodpasture hastalığında % 97 ve idyopatik anti GBM hastalığında % 83 oranında duyarlıdır(28).

Dolaşan immünkompleks yöntemleri genellikle negatif sonuç verirler. Bazı hastalarda, pozitif sonuçlar bildirilmiştir.

Serum kompleman düzeyleri, kriyoglobulinler normaldir; streptokoksik ve nükleer antijenlere karşı antikörler bulunmaz.

Eritrosit sedimentasyon hızında artış ve hematokrit düşüklüğü sık görülen bulgulardır(28).

İmmün depositeleri olmayan "pauci-immün" idyopatik RPGN'li hastalarda ANCA (anti nötrofil sitoplasmik antikor) düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür(28).

TANI ve AYIRICI TANI

RPGN'in tanısı için böbrek biyopsisi yapılması şarttır. Işık mikroskopu ile incelendiğinde, biyopside yaygın kresent oluşumlarının varlığı ile tanı konur. Hastalığın nedeninin araştırılması için, ciddi klinik, laboratuvar ve immünopatolojik incelemeler gereklidir.

Kesin tanı için elektron mikroskobu ve immünofloresan mikroskopik incelemeler önemli bir rol oynar.

İdyopatik RPGN olan hastaların çoğunluğunda, glomerullerin en az % 30-50'sinde hücresel Kresentler vardır(28).

Belirgin endokapiller proliferatif değişiklikler postinfeksiyöz veya sistemik bir hastalığın göstergesidir.

Monositer hücre infiltrasyonu sıktır ve periglomeruler dağılım gösterebilir. bütün bunlar daha iyi prognozu gösterir(28).

Extraglomeruler vasküler değişiklikler genelde yoktur.

Vaskülit ve nekrotizan glomeruler lezyonların varlığı, sistemik bir hastalığı düşündürür.

İmmünofloresan mikroskobide IgG'nin lineer olarak boyanması, altta yatan mekanizmanın, anti GBM antikor birikmesi olduğunu gösterir. Ayrıca, bu vakalarda, serumda, anti-GBM antikor düzey tayini tanıyı destekler.

Çoğu kez, granüler immünkompleks birikimlerin, sistemik bir immünkompleks hastalığını (postinfeksiyöz glomerulonefrit, sistemik lupus eritematosus, Henoch - Schönlein purpurası, kriyoglobulinemi) gösterir(27).

Serolojik ve elektron mikroskopik incelemeler ile, hastada poststreptokoksik glomerulonefritin ayırıcı tanısı yapılmalıdır; çünkü bu hastaların çoğu, hastalığa özgü tedavi uygulamaksızın, iyileşirler(26,28,69).

Bazen, membranoproliferatif glomerulonefrit veya IgA nefropatisi gibi, diğer primer renal hastalıklarda da, Kresentik RPGN gelişebilir. Bu hastalar, farklı biyopsi bulguları (histolojik ve immünfloresans) ile ayrılabilirler.

İmmün depolanma göstermeyen Kresentik glomerülonefritli hastalarda, mikroskopik poliarteritis nodosa veya Wegener granülomatozu gibi, nekrotizan sistemik bir vaskülitin olup olmadığı araştırılmalıdır.

Bu durumda, ANCA düzeyi tayini yararlı olur. Bazı hastalarda, artmış ANCA düzeyleri ile beraber, böbrekte sınırlı bir vaskülit mevcuttur. Extraglomeruler vaskülit bulguları yoktur. Bu hastalarda genellikle, fokal nekrotizan glomerulonefrit söz konusudur.

İdyopatik RPGN'te elektron mikroskop bulguları çok nadiren yararlıdır. Bazal membranda devamsızlık veya açıklıklar (gap) sık rastlanan bulgulardır.

Bazı idyopatik RPGN vakaları (% 20), belirgin granüler IgG ve C₃ birikimleri ile karakterizedir. Bu birikimler mezangium ve kapiller duvarın subendoteliyal yüzünde mevcuttur.

Pek çok idyopatik RPGN vakalarında (% 80) glomerüler immünfloresans bulguları nonspesifiktir veya hiçbir immün birikim yoktur(28).

PROGNOZ

Prognozu değerlendiren histolojik özellikler aranmıştır. Ama bunların çok azı tatminkar bulunmuştur.

Genelde, Kresent gösteren glomerullerin sayısı önemlidir. Tutulan glomerul sayısı arttıkça prognoz daha kötüdür. Morrin ve ark.(60) Kresent oluşumu olan glomerul sayısının değer taşıdığını göstermişlerdir. Tüm glomerullerinde, Kresentler olan hastaların hiçbiri kurtulamamıştır.

Glomerullerin % 80'den fazlasının tutulmuş olduğu hastaların, yalnızca % 34'ünde belli bir ölçüde remisyon görüldüğü bildirilmiştir.

Buna mukabil glomerullerin çok yüksek oranda tutulduğu bazı hastaların göze çarpar ölçüde iyileşebildikleri de bildirilmiştir. Daha az sayıda glomerulun tutulmuş olduğu bazı hastalarda ise, hastalığın seyrinin hızlanabileceği, Hind ve ark. ve Furlong ve ark.'nın çalışmalarında gösterilmiştir(40,42).

Kresentlerin prognostik değeri, anti GBM hastalığı olan vakalarda daha yüksektir. Walker ve ark. bu hastalarda Kresentlerin sayısı ve renal bozulma arasında kesin bir ilişki bulmuşlardır.

Neil ve ark.'nın çalışmasında, glomerul yumağındaki nekrotizan değişiklikler ile proliferatif değişiklikler arasında karşılaştırma yapılmıştır ve 2.'ci grupta % 50 civarında iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu gözlem Sonsino ve ark. ile Striker ve ark. tarafından da doğrulanmıştır(40).

Kapiller yumakta proliferasyon olan ve prognozu daha iyi olan grupta, muhtemelen postinfeksiyöz glomerulonefrit vardır. Proliferasyon olan grupta, Kresentler daha az kompakttır. Yumakta nekrozlar daha az belirgindir.

Ön planda, kresent oluşumu ve pek az proliferatif değişiklik olan hastalarda, nekrozlarında mevcut olduğu gözönünde tutulmalıdır, yanlış olarak, ön planda Kresent oluşumu olan tipin sadece basınca uğramış glomerul yumaklarından oluştuğuna inanılmaktadır. Bu grupta istisnasız olarak, hasar da mevcuttur. Hepstintall ve ark.,(40) hızla azotemiye girdiği halde, pek az Kresent'leri olan, ama glomerul yumağında yaygın hasarı olan vakalar gözlemiştir.

İnterstisiel fibroz ve tübüler atrofinin prognoz tayininde önemli rol oynadığı, Striker ve ark. tarafından bildirilmiştir(40).

Kötü prognozla ilişkili olan diğer özellikler, büyük Kresent'lerin varlığı veya fibröz kresent'lerin bulunması, global glomeruloskleroz ve Bowman kapsülünde yırtıklardır.

Baldwin ve ark. anürili ve bozuk renal fonksiyonlu hastaları incelemişler ve bunlarda prognozun kötü olduğunu saptamışlardır(5).

Özellikle anti GBM antikor hastalığında olmak üzere, böbrek fonksiyonlarında genellikle iyileşme pek görülmez(74). Bu hastalıkta, tedaviye başlamadan önce, plasma kreatinin düzeyi 5 mg/dl'den az ise, tedaviye yanıt alma olasılığı artabilir(74).

Vaskülit veya sistemik lupus erithematozusa bağlı sekonder RPGN'lerde altta yatan sistemik hastalığın enerjik bir şekilde tedavisi ile, böbrek fonksiyonları düzelebilir(38,42). Hatta başlangıçta diyaliz gerektirecek kadar ağır durumda bulunan hastalar böbrek fonksiyonunda yeterince iyileşme sonucu diyaliz tedavisinden kurtulabilirler(42).

Günümüzde, steroid "pulse" tedavisi ve plazmaferez ile, hastaların % 75'i tedaviye cevap vermektedir (Couser)(28,73). Bu şekilde, hastaların % 50-60'ında, böbrek fonksiyonları uzun süre korunmaktadır. Renal allograftlarda önemli ölçüde rekürens belirtilmemiştir.

RPGN'e bağlı son dönem böbrek yetersizliği gelişmiş hastalarda, transplantasyon sonrası, renal allograftta nüks pek görülmez(28).

İdyopatik kresentik glomerulonefrit için önleyici yöntemler henüz bilinmemektedir(28).

Tedavi edilmeyen RPGN'in, böbrek yönünden prognozu kötüdür. Bu hastaların % 80'inde, 3-6 ay içinde, son dönem böbrek yetersizliği gelişir(28).

Oligoanüri ile başvuran hastaların % 90'ndan fazlası, hastalığın

başlangıcından birkaç hafta veya ay sonra, sürekli diyaliz tedavisine ihtiyaç gösterirler(6,24,38).

Yavaş ilerleme gösteren bazı hastalarda, böbrek biyopsisinde, glomeruller daha az hasar görmüş durumdadır. Kresent formasyonuna, glomerullerin % 50'sinden azında rastlanır ve bunlar genellikle parsiyel kresentler şeklindedirler.

Poststreptokoksik glomerulonefritlerin prognozu daha iyidir. Bazı vakalarda spontan bir iyileşme görülebilir(28). Bununla beraber, bu hastalarda, akut atak sırasında, fonksiyone eden nefronların bir kısmının harap olduğu düşünülmektedir. Yıllar içinde, hemodinamik bozukluğa bağlı, glomeruloskleroz gelişmesi bu görüşü desteklemektedir.

Prognoz ve tedaviye olumlu cevap, öncelikle, tedaviye başlandığı sıradaki hastalığın şiddetine bağlıdır(6,38,39).

Plazma kreatinin düzeyi 7-8 mg/dL arasında ise, prognoz kötüdür(70).

TEDAVİ

Genelde oral prednisolonun yalnız başına veya azathioprin veya "Cyclophosphamide" ile beraber kullanılmasının idiyopatik RPGN'in seyri üzerine etkisi azdır(23). Fibrinin, kresent oluşumunda merkezi bir rol oynadığı düşünülerek, antikoagulan ve antitrombotik tedavi denenmiştir. Bu ajanlar, bazı seçilmiş hastalarda başarı sağlayabilmiştir, fakat toksisite-leri yaygın olarak kullanılmasını engellemiştir(12).

Bunun yanında, "pulse" metilprednisolon tedavisi ve plasmaferez, hem böbrek fonksiyonlarının hem de histolojik değişikliklerin iyileşmesi açısından çok önemli iki tedavi yöntemidir(73).

"Pulse" tedavide, genellikle, günde 1g, metilprednisolon damar

yolu ile, 30 dakika içinde, 3-5 gün süre ile verilir. Bunu takiben, konvansiyonel dozda (1 mg/kg/gün) prednisolon oral olarak uygulanır.

İdyopatik immünkompleks veya antikorların rol almadığı tipteki RPGN'li hastaların yarısından fazlası bu tedaviye iyi yanıt vermiştir.

Bolton ve Couser, 1979 yılında bu tedavi ile ortalama plasma kreatinin düzeyinin 10.6 mg/dl'den, 2.2 mg/dl'ye düştüğünü bildirmişlerdir(8).

Cevap vermeyen vakalarda ise, kresentlerde fibrozis gelişmesi veya glomerul yumağının fibroze olması gibi, irreversibl bozuklukların yerleştiği düşünülmüştür.

Bunun tersine, anti GBM antikor hastalığında, glomeruler lezyonların "pulse" steroid tedavisine cevap vermediği görülmüştür.

"Pulse" tedavisi genelde iyi tolere edildiği halde, nadiren kardiyak arrest veya kan basıncında belirgin yükselmeye neden olabilir(5,82). Bu nedenle "mini pulse" tedavisi ortaya atılmıştır. Bu tedavide, 250 mg metilprednisolon kullanılmış ve akut transplant rejeksiyonunda olduğu gibi, bazı RPGN tiplerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber, bu tedavi protokolünün RPGN'lerde uygulanması ile ilgili klinik tecrübeler azdır. Buna rağmen, düşük doz kortikosteroid ile tedaviye başlamayı önerenler de vardır.

Yüksek doz metilprednisolonun, hangi mekanizma ile etkili olduğu henüz bilinmemektedir.

Fazla miktarda verilen steroid, hücre membranındaki lipidlerle birleşerek inflamatuvar fonksiyonları azaltabilir.

"Cyclophosphamide", genelde pulse tedavi ile birlikte verilmez.

Sistemik vaskülit düşünülen ve antikörlerin rol almadığı tip RPGN'lerde ise bu iki ilaç birlikte uygulanabilir.

İdyopatik RPGN'lerde plasmaferezin çok etkili olduğu tespit edilmiştir(23,38,47). Bu tedaviye cevap veren hastalarda, böbrek fonksiyonunda 10 gün içinde iyileşme gözlenir. Burada, dolaşan antikörlerin, immünkomplekslerin ve iltihabi mediyatörlerin (ör. fibrinojen ve kompleman) uzaklaştırılması ile hastalığın düzeldiği düşünülmektedir.

Plasmaferezin en uygun sıklık derecesi ve süresi henüz belirlenmemiştir. Bununla birlikte, günde 3-4 litre olmak üzere, 4-6 gün boyunca, plasmaferez uygulayıp, daha sonra klinik ve laboratuvar yönden cevabı gözlemek uygun bir yaklaşımdır. Bu tedavi yöntemi ile mevcut olan ekstraselüler immünglobulinler ortadan kaldırılmış olur. Buna ek olarak, Prednison ve "Cyclophosphamide" verilmesi, yeni antikör sentezini azaltmak için gereklidir.

Anti GBM antikör hastalığı hariç, RPGN'lerde "pulse" tedavisi ile plasmaferezin hemen hemen aynı etkiyi gösterdikleri tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, tedaviye yüksek doz metilprednizolon ile başlamak daha avantajlıdır. Bu tedavi hem cyclophosphamide göre daha az toksiktir, hem de yalnız bir damar yolu gerektiği için daha kolaydır, ayrıca plasmaferez gibi pahalı değildir.

Bu tedavi ile, 2 hafta içinde iyileşme görülmezse veya 1 hafta içinde ilerleme tespit edilirse, plasmaferezise geçilir.

Tedaviye cevap veren hastalarda, böbrek fonksiyonu stabil duruma geldiği zaman, doz gittikçe azaltılır ve düşük doz ile 6-9 ay devam edilir.

Böbrek fonksiyonunda iyileşme, genelde uzun yıllar sürebilir.

Remisyon sağlandıktan sonra, 2 ile 4 yıl tedaviye cevap verenler arasında nüksler görülebilir(18).

Anti GBM antikor hastalığının tedavisinde bazı değişiklikler vardır. Tedaviye başlanması için, plasma kreatinin düzeyinin 7-8 mg/dl'den az olması gereklidir. Çünkü daha yüksek kreatinin düzeyleri olanlarda, özellikle de diyaliz tedavisi gereken oligoanürik hastalarda, tedavi ile, böbrek fonksiyonunda düzelme beklenmez(42,74).

Dolaşan anti GBM antikorların (radyoimmünassay tayini ile) 6-12 ay içinde spontan olarak kaybolduğu tespit edilmiştir(17). Bunun yanında, plazmaferez ve immünsupressif tedavi ile 8 haftadan daha az bir zamanda da plasmadan temizlenebilir(74).

Bununla birlikte, hastalık geriledikten 5 yıl sonra bile, geç nüksler seyrek olarak görülmüştür(29).

Plazmaferez, bu hastalıkta en seçkin tedavidir. Böbrek yetersizliğinin ilerlemesini önlemede ve akciğer tutulumu olan hastalarda, hayatı tehdit eden kanamaları durdurmada son derece önemlidir(47,71,73,74).

Pulse metilprednisolonun ise genelde glomeruler hastalık üzerine yararlı etkisi yoktur(8). Fakat akciğer hastalığını düzeltebilir. Hasta 4 veya 6 günlük plazmaferez tedavisi sonrası, klinik ve serolojik yönden değerlendirilir. Akciğer ve böbrek bulgularında bir iyileşme tespit edilirse ve serumda anti GBM antikor titreleri anlamlı bir azalma gösterirse, daha fazla plazmaferezise gerek kalmaz. Tedaviye, 9, 12 ay kadar prednison ve Cyclophosphamid ile devam edilir. İyi olan hastalarda, 3-4 ay sonra, cyclophosphamid'ten daha az toksik olan, "azathiyopirin"e geçmek uygun bir yaklaşımdır(74).

Enfeksiyon gelişirse, hemen tedavi edilmelidir. Aksi halde, serumda anti GBM antikor seviyesi yükselmeden bile, böbrek veya akciğer hastalığında alevlenme olabilir(66). Bu durumun nasıl geliştiği henüz bilinmemektedir.

Sonuç olarak anti GBM antikor hastalığı son dönem böbrek yetersizliğine giden hastalarda ve transplantasyon düşünölenlerde bir sorun oluşturmaktadır. Çünkü erken dönemde transplantasyon yapılması, allograftta, anti GBM antikorları aracılığı ile oluşan glomerulonefrit nüksüne neden olabilir(85).

Transplantasyonun, 9 veya 12 ay sonra ertelenmesi ile bu nüks önlenbilir(70).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, 1 ocak 1987 ile 1 Nisan 1993 tarihleri arasında, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim dalı, Nefroloji Bilim Dalı'nda primer glomerulopati düşünülerek böbrek biyopsisi yapılan ve ışık mikroskopisi incelenmesi sonrası ,Ekstrakapiller proliferatif glomerulonefrit (Kresentik glomerulonefrit) teşhisi konulan, 31 vaka retrospektif olarak incelenmiştir.

Hastaların tümünde, yaş, cins, kan basıncı, hemogram, günlük idrar miktarı, tam idrar tetkiki, günlük proteinüri, eritrosit sedimentasyon hızı, protein elektroforezi incelemesi, serum kreatinin ve kreatinin klearans değerleri ve gösterdikleri klinik tablo (Nefritik sendrom veya Nefrotik sendrom) araştırıldı.

Hastalarda, sistolik kan basıncının 160 mmHg, diastolik kan basıncının ise 90 mmHg'nin üstü olması hipertansiyon olarak kabul edildi.

Günlük idrar miktarının, 400 ml'den az olması, oligüri olarak tanımlandı.

Hastalarda, günde 3.5 gr'ın üzerinde masif proteinüri ve birlikte hypoalbuminemi bulunması, nefrotik sendrom olarak değerlendirildi.

Günlük proteinürinin 3.5 gram'dan az olması, hipertansiyon, makroskopik veya mikroskopik hematüri ve diğer bozulmuş idrar sedimenti bulgularının varlığı ise, Nefritik sendrom olarak kabul edildi.

Böbrek biyopsisi yapılma kararı verilen hastalar, ilk önce kanama testleri (kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, protrombin aktivitesi ve trombosit sayısı) yönünden incelendi ve normal olan olgulara biyopsi yapıldı.

Direkt üriner sistem filmi çekilerek, böbreklerin yeri tespit edildi.

Genellikle sol böbrekten, böbreğin alt kutbundan aseptik hazırlık ve lokal anestezi yapıldıktan sonra, Wim-Silverman biyopsi iğnesi ile parça alındı. Biyopsi materyali, formaldehit solüsyonu içine konularak, Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarına iletildi. Biyopsi, materyali rutin laboratuvar yöntem ile takip edildi.

Parafin bloklarından yapılan 5 mikron kalınlıkta kesitler, Hematoxilen Eozin, PAS (periodik acid-Schiff's reagent). Masson's trichrome ve Cresyl-violet boyama yöntemi ile boyanarak incelendi.

Kresent oluşumu, Bowman kapsülü pariteal ve viseral yaprakları arasında ayça şeklinde hücre proliferasyonu ve zamanla fibrozis gelişimi olarak tanımlandı.

Biyopsi parçasında incelenen glomerüllerin yeterli sayıda olmasına dikkat edildi.

Seçilen vakaların hiçbirinde sistemik hastalığı düşündüreren bulgular (ateş, artrit, karın ağrısı, üveit, güneş duyarlılığı vb.) yoktu. İdyopatik kresentik glomerulonefrit olduğu sonucuna varılan hastalar çalışma kapsamına alındı.

Çalışmaya alınan vakalarda, RPGN veya ekstrakapiller proliferatif glomerulonefrit (kresentik glomerulonefrit) tanı kriterleri şunlar olarak belirlendi:

- a. Kısa süre içinde (ortalama 3 ay) serum kreatinin düzeyinin iki katına çıkması.
- b. Kreatinin klirensinde, % 50 oranında azalma olması
- c. Böbrek biyopsisinde, ışık mikroskobu ile yapılan incelemede, görülen glomerüllerin % 50'sinden fazlasında Bowman boşluğunda kresent oluşumu görülmesi.
- d. Sistemik hastalığı düşündüren klinik ve laboratuvar bulgularının olmaması.

Kresent oluşumu gösteren glomerullerin sayısı göz önüne alınarak, vakalar üç gruba ayrıldı.

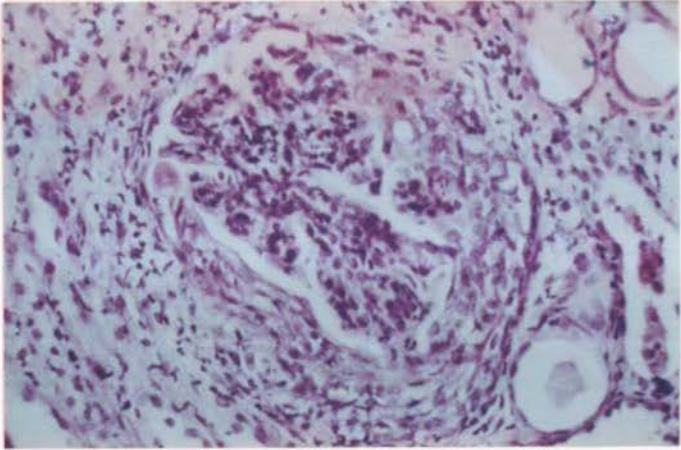
Glomerullerin % 50 ila % 69'unda kresent bulunan vakalar I inci grup, glomerullerin % 70 ila % 89'unda kresent oluşumu gösteren bulgular 2.ci grup ve glomerullerin % 90 ile % 100 ünde kresent bulunan vakalar ise 3.üncü grup olarak alındı.

Histopatolojik özelliklerinden sadece kresent oranı ile klinikopatolojik ilişkiye bakıldı.

B U L G U L A R

Istanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı'nda 1 Ocak 1987 ve 1 Nisan 1993 tarihleri arasında, yatırılarak tetkik ve tedavi edilen vakalara toplam 1198 böbrek biyopsisi yapılmıştır.

Bunlar arasından, ışık mikroskobu ile yapılan histopatolojik inceleme sonrası, ekstrakapiller proliferatif glomerulonefrit (kresentik glomerulonefrit) ve bunun klinik karşıtı olan RPGN'li 31 vaka çalışmaya alındı.



Resim 1 : Bowman boşluğunu dolduran hücresel kresent, tubuler atrofi, interstiyel fibrozis ve mononükleer hücre infiltrasyonu (H.E.x310).

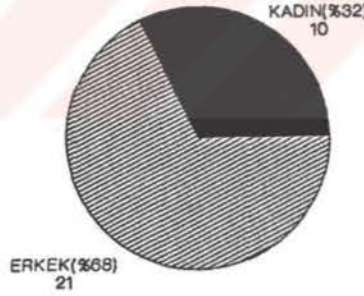
RPGN'ler toplam biyopsilerin % 2.58'ini oluşturmaktaydı.

Çalışmaya alınan vakaların, 10'u kadın, (% 32) ve 21'i erkekti (% 68) (Tablo 1).

Erkek kadın oranı 2:1 idi. tüm olguların yaş ortalaması 28.13 ± 12.73 (14 ile 60 yaş arasında) idi.

Tablo 1 : RPGN vakalarının cinsiyet dağılımı ve grafiği

| Cins | Vaka sayısı | Yüzde oranı (%) |
|--------|-------------|-----------------|
| Kadın | 10 | 32.25 |
| Erkek | 21 | 67.74 |
| Toplam | 31 | 99.99 |

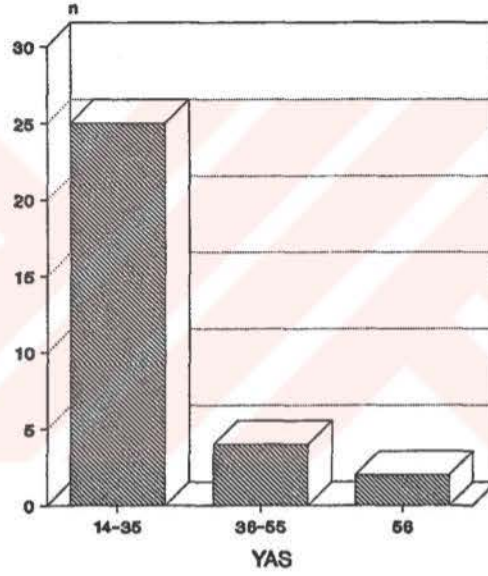


Erkek hastaların yaşları 14 ile 60 arasındaydı ve yaş ortalaması 27.14 ± 12.55 idi. Kadın hastaların yaş ortalaması ise 30.2 ± 13.54 (16 ile 55 yaş arasında) idi.

İncelenen 31 vakanın, 25'i (% 80.64)'nin yaşları 14 ile 35 yaş arasında değişiyordu. Bunun yanında, 4 hasta (% 12.9) 36 ile 55 yaşları arasında ve 2 hasta ise (% 6.45) 56 yaşının üzerinde idi (Tablo 2).

Tablo 2 : RPGN vakaların yaş yönünden dağılımını gösteren tablo ve grafik

| Yaş | Vaka sayısı | Yüzde oranı (%) |
|--------|-------------|-----------------|
| 14-35 | 25 | 80.64 |
| 36-55 | 4 | 12.9 |
| 56 | 2 | 6.45 |
| Toplam | 31 | 99.99 |



Çalışmaya alınan vakalar daha önce bildirildiği gibi, kresent oluşumu gösteren glomerullerin sayısı gözönüne alınarak, 3 gruba ayrıldı.

Grup 1 : Kresent gösteren glomerüllerin oranının % 50 ile % 69 arasında olanlar

- Bu grupta 8 hasta yer almaktaydı ve tüm vakaların % 25.8'ini oluşturmaktaydı.

- Olguların 2'si kadın (% 25), 6'sı erkek (% 75) idi (tablo3).

- Yaş ortalaması $27 \pm 14,25$ (14 ile 56 yaş arasında) olarak hesaplandı (tablo 4).

Bu gruptaki sistolik kan basıncı ortalaması 158.8 ± 41.6 mmHg iken diastolik kan basıncı ortalaması 90 ± 03.3 mmHg bulundu (Tablo 5). Sistolik kan basıncı 120 ile 200 mmHg arasında değişiyordu. Ve diastolik kan basıncı 60 ile 120 mmHg arasında idi. Vakaların 3'ünde kan basıncı 160/90 mmHg'nin üzerindeydi (% 37.5).

- Bu gruptaki hastaların ortalama günlük proteinüri miktarı, 5.4 ± 2.4 gr/gün (1.5 ile 10 gr/Gün arasında) idi.

Serum total protein düzeyleri 4,3 gr/dl ile 7,3 gr/dl arasında değişmekte idi ve ortalaması 5.6 ± 0.9 gr/dl bulundu. Serum albumin düzeyi ortalaması ise 2.7 ± 0.6 gr/dl (1.9 ile 3.5 gr/dl) arasında idi.

Tablo 3 : Grupların cinsiyete göre dağılımı

| Grup | | CİNS | | Toplam |
|----------|------------|-----------|-----------|--------|
| | | Kadın | Erkek | |
| Grup I | % 50-% 69 | 2 (% 25) | 6 (% 75) | 8 |
| Grup II | % 70-% 89 | 1 (% 11) | 8 (% 89) | 9 |
| Grup III | % 90-% 100 | 7 (% 50) | 7 (% 50) | 14 |
| | Toplam | 10 (% 32) | 21 (% 68) | 31 |

Tablo 4 : Gruplara ilişkin yaş ortalamaları ve standart sapmaları

| Grup | | Ortalama yaş ve standart sapma |
|----------|------------|--------------------------------|
| Grup I | % 50-% 69 | 27 ± 14.25 |
| Grup II | % 70-% 89 | 23.0 ± 7.3 |
| Grup III | % 90-% 100 | 32.1 ± 13.9 |

Hastaların kan kreatinin ortalaması 2.7 ± 1.0 mgr/dl (1.8 ile 4.2 mgr/dl arasında) olarak hesaplandı.

Kreatinin klirensi ortalaması ise, 60.5 ± 1.98 ml/dk olarak bulundu (49.7 ml/dak ve 69 ml/dak arasında değişiyordu).

Bu gruptaki vakalar, anemi yönünden incelendiğinde kan Hb düzeyi ortalaması 10.6 ± 2.8 gr/dl (5.9 ile 15.2 gr/dl arasında) olarak saptandı. 1. gruptaki hastaların incelenen laboratuvar parametrelerinin ortalama ve standart sapmaları tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 5 : Gruplarda sistolik ve diastolik tansiyona ilişkin ortalamalar ve standart sapmaları

| | <i>Grup I</i> | <i>Grup II</i> | <i>Grup III</i> |
|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Tansiyon | % 50- % 69 | % 70-% 89 | % 90- % 100 |
| Sistolik (mmHg) | 158.8 ± 41.6 | 155.0 ± 25.5 | 154.2 ± 24.3 |
| Diastolik (mmHg) | 90.0 ± 23.3 | 99.4 ± 23.8 | 93.2 ± 15.1 |

Tablo 6 : Gruplara göre, incelenen laboratuvar parametrelerinin ortalama ve standart sapmaları

| <i>Parametre</i> | <i>% 50-% 69 (grup 1)</i> | <i>% 70-% 89 (grup 2)</i> | <i>% 90-% 100 (grup 3)</i> |
|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Hb (gr/dl) | 10.6 ± 2.8 | 8.8 ± 1.8 | 7.6 ± 2.0 |
| 24 saatlik Proteinüri (gr) | 5.4 ± 2.4 | 4.8 ± 2.4 | 3.8 ± 2.8 |
| Serum total protein (gr/dl) | 5.6 ± 0.9 | 5.2 ± 1.2 | 6.2 ± 0.9 |
| Serum albümin (gr/dl) | 2.7 ± 0.6 | 2.4 ± 0.7 | 2.8 ± 0.7 |
| Serum kreatinin (mg/dl) | 2.7 ± 1.0 | 3.2 ± 0.6 | 6.9 ± 3.8 |
| Kreatinin klirensi (ml/dk) | 60.5 ± 19.8 | 31.6 ± 10.4 | 20.1 ± 19.6 |

Grup 2 - Kresent oluşumu gösteren glomerüllerin oranının % 70 ile % 89 arasında olduğu vakalar

Bu grupta 9 hasta yer almaktaydı ve tüm vakaların % 29.03'ini oluşturmaktaydı.

Olguların biri kadın (% 11.11), 8'i erkek (% 88.88) idi (tablo 3).

Yaş ortalaması 23 ± 7.3 (15 ve 35 yaş arasında) olarak hesaplandı (Tablo 4).

Bu gruptaki sistolik kan basıncı-ortalaması 155.0 ± 25.5 mmHg iken, diastolik kan basıncı ortalaması 99.4 ± 23.8 mmHg olarak bulundu. Sistolik kan basıncı 120 mmHg ile 190 mmHg arasında, diastolik kan basıncı 90 mmHg ile 130 mmHg arasında değişiyordu. Vakaların 6'sında kan basıncı 160/90 mmHg'nin üzerindeydi (% 66.66).

Bu gruptaki hastaların ortalama günlük proteinüri miktarı 4.8 ± 2.4 gr (1 gr ile 9 gr arasında) idi.

Serum total protein düzeyi 4.5 gr/dl ile 7.7 gr/dl arasında değişmekteydi ve ortalaması 5.2 ± 1.2 gr/dl bulundu.

Serum albumin düzeyi ortalaması ise 2.4 ± 0.7 gr/dl (1.8 ile 3.5 gr/dl arasında) idi.

Hastaların kan kreatinin düzeyi ortalaması 3.2 ± 0.6 mgr/dl (2.4 mgr/dl ile 3.9 mgr/dl arasında) olarak hesaplandı.

Kreatinin klirensi ortalaması (GFR)'in ise, 31.6 ± 10.4 ml/dk olarak bulundu.

2.gruptaki vakalar, anemi yönünden değerlendirildiğinde kan Hb düzeyi ortalama 8.8 ± 1.8 gr/dl (6 gr/dl ile 11.6 gr/dl arasında) olarak hesaplandı.

Bu gruptaki hastaların incelenen laboratuvar parametrelerin ortalama ve standard sapmaları tablo 6'da gösterilmiştir.

Grup 3 - Kresent oluşumu gösteren glomerüllerin oranının % 90 ile % 100 arasında olduğu vakalar

Bu grupta 14 hasta yer almaktaydı ve tüm vakaların % 45.16'ını oluşturmaktaydı.

Olguların 7'si kadın (% 50) ve 7'si erkek (% 50) idi (Tablo 3).

Yaş ortalaması 32.1 ± 13.9 (16 ve 60 yaş arasında) olarak hesaplandı (Tablo 4).

Bu gruptaki sistolik kan basıncı, ortalaması 154.2 ± 24.3 mmHg iken, diastolik kan basıncı ortalaması 93.2 ± 15.1 mmHg olarak bulundu. Sistolik kan basıncı 120 mmHg ve 190 mmHg arasında, diastolik kan basıncı 75 mmHg ve 120 mmHg arasında değişiyordu. 8 vakada (% 57.14), kan basıncı 160/90 mmHg'nin üzerindeydi.

Bu gruptaki hastaların ortalama günlük proteinüri miktarı, 3.8 ± 2.8 gr (1 gr ile 9 gr arasında) idi.

Serum total protein düzeyi 5.3 gr/dl ile 8.6 gr/dl arasında değişmekteydi ve ortalaması 6.2 ± 0.9 gr/dl bulundu.

Serum albümin düzeyi ortalaması ise 2.8 ± 0.7 gr/dl (1.2 gr ile 3.6 gr/dl arasında) idi.

Hastaların kan kreatinin düzeyi ortalaması 6.9 ± 3.8 mg/dl (1.9 ve 12.6 mg/dl arasında) olarak hesaplandı.

Kreatinin klirensi ortalaması ise, 20.1 ± 19.6 ml/dk olarak bulundu.

Bu gruptaki vakalar, anemi yönünden incelendiğinde, kan Hb düzeyi ortalama 7.6 ± 2 gr/dl (4.3 gr/dl ile 11 gr/dl arasında) olarak hesaplandı.

Bu gruptaki hastaların incelenen laboratuvar parametrelerinin ortalama ve standard sapmaları tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 7 : 1,2 ve 3 gruptaki hastaların sistolik ve diastolik kan basınçlarının "t testi" ile karşılaştırılması (t değerleri)

| Tansiyon | Gr.1-2 | Gr.1-3 | Gr.2-3 |
|-----------|--------|--------|--------|
| Sistolik | 0.23 | 0.32 | 0.02 |
| Diastolik | 0.82 | 0.57 | 0.61 |

Hastaların sistolik ve diastolik kan basınçları karşılaştırıldığında 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 7).

Gruplarda hipertansiyon oranları tablo 9'da görüldüğü gibidir. 1. grupta hipertansiyonlu hastaya % 37.5 sıklığında, 2. grupta % 66.66 oranında, 3. grupta ise % 57.14 oranında rastlanmaktadır.

Hastaların serum kreatinin düzeyleri incelendiğinde, Grup 3'teki vakaların kreatinin seviyeleri, grup 1 ve 2'ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 8).

Kreatinin klirens değeri 1. grupta, diğer gruplara göre daha yüksek saptanmıştır.

Hb değeri 3. grupta, 1. gruba göre, önemli ölçüde düşme göstermektedir (Tablo 8).

Araştırdığımız laboratuvar parametreleri arasında, serum total protein ve albümin düzeyleri ile birlikte, günlük proteinüri miktarları da değerlendirildiğinde, her 3 grup arasında, anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo 8).

Tablo 8 : Gruplar arası laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması (t değerleri)

| <i>Lab.parametreleri</i> | <i>Grup 1-2</i> | <i>Grup 1-3</i> | <i>Grup 2-3</i> |
|--------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Serum kreatinin | 1.42 | 2.55* | 2.77* |
| Kreatinin klirens | 3.81** | 4.56*** | 1.55 |
| Serum total protein | 0.76 | 1.48 | 0.88 |
| Serum albumin | 0.92 | 0.14 | 1.27 |
| 24 saatlik proteinüri | 0.51 | 1.34 | 0.73 |
| Hemoglobin | 1.55 | 2.86* | 0.63 |

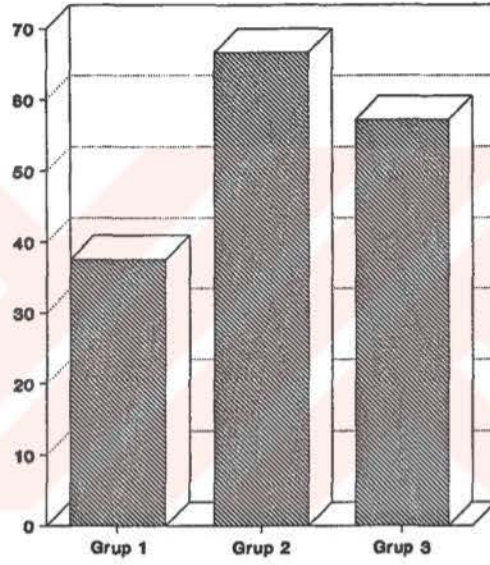
*p<0.05

**p<0.01

***p<0.001

Tablo 9 : Gruplar içinde hipertansiyon oranı ve grafiği

| Grup | | Yüzde(%) |
|--------|------------|----------|
| 1.Grup | (% 50-69) | 37.5 |
| 2.Grup | (% 70-89) | 66.66 |
| 3.Grup | (% 90-100) | 57.14 |



Tablo 9'da görüldüğü gibi hipertansiyon 2. ve 3. gruplarda daha sık rastlanmaktadır.

Grup I : % 50-% 69 oranunda Kresent

| <i>Vaka sayısı</i> | <i>Cins</i> | <i>Yaş</i> | <i>TA mmHg</i> | <i>24 saatlik idrar miktarı ml</i> | <i>24 saatlik proteinüri gr</i> | <i>Serum Total protein % gr</i> | <i>Serum Albumin % gr</i> | <i>Hb % gr</i> | <i>Serum Kreatinin % mgr</i> | <i>GFR ml/dk.</i> |
|--------------------|-------------|------------|----------------|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------|----------------|------------------------------|-------------------|
| 1 | E | 16 | 200/120 | 2000 | 5 | 7.3 | 2.7 | 8.8 | 2.6 | 53.9 |
| 2 | E | 14 | 120/80 | 3000 | 1.5 | 6 | 3.5 | 10.3 | 2.7 | 64.6 |
| 3 | K | 18 | 140/80 | 3000 | 5 | 4.3 | 2.4 | 10.0 | 2.8 | 66.4 |
| 4 | E | 26 | 120/70 | 2000 | 4 | 4.6 | 1.9 | 10.9 | 1.9 | 69.0 |
| 5 | E | 40 | 220/120 | 2000 | 6 | 5.8 | 2.8 | 13.4 | 1.7 | 69.5 |
| 6 | E | 21 | 150/80 | 3000 | 6 | 5.0 | 2.7 | 10.3 | 2.6 | 49.7 |
| 7 | K | 25 | 120/80 | 500 | 10 | 6.3 | 3.2 | 5.9 | 2.8 | 60.5 |
| 8 | E | 56 | 200/110 | 2000 | 55 | 5.8 | 2.6 | 15.2 | 4.2 | 50.4 |

Grup II: % 70-% 89 oranında Kresent

| <i>Vaka sayısı</i> | <i>Cins</i> | <i>Yaş</i> | <i>TA mmHg</i> | <i>24 saatlik idrar miktarı ml</i> | <i>24 saatlik proteinüri gr</i> | <i>Serum Total protein % gr</i> | <i>Serum Albumin % gr</i> | <i>Hb % gr</i> | <i>Serum Kreatinin % mgr</i> | <i>GFR ml/dk.</i> |
|--------------------|-------------|------------|----------------|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------|----------------|------------------------------|-------------------|
| 1 | K | 35 | 170/110 | 1500 | 2.5 | 6.2 | 3.5 | 8.0 | 3.7 | 19.3 |
| 2 | E | 26 | 160/85 | 2500 | 4 | 4.1 | 2.0 | 10.3 | 2.4 | 43.7 |
| 3 | E | 31 | 120/70 | 1700 | 4 | 4.7 | 2.6 | 9.6 | 3.4 | 23.5 |
| 4 | E | 14 | 110/60 | 1500 | 5 | 5.2 | 2.5 | 8.1 | 2.9 | 22.7 |
| 5 | E | 28 | 190/130 | 1000 | 6 | 4.2 | 1.8 | 7.6 | 2.4 | 36.7 |
| 6 | E | 20 | 150/100 | 1600 | 1 | 7.7 | 3.5 | 8.1 | 3.1 | 36.0 |
| 7 | E | 15 | 170/120 | 2500 | 7 | 4.6 | 1.9 | 6.0 | 3.0 | 24.6 |
| 8 | E | 18 | 170/120 | 1000 | 9 | 6.0 | 1.8 | 11.6 | 3.9 | 31.6 |
| 9 | E | 20 | 155/100 | 1000 | 4 | 4.5 | 2.0 | 10.7 | 3.8 | 46.6 |

Grup III: % 90-% 100 oranında Kresent

| <i>Vaka sayıst</i> | <i>Cins</i> | <i>Yaş</i> | <i>TA mmHg</i> | <i>24 saatlik idrar miktarı ml</i> | <i>24 saatlik proteinüri gr</i> | <i>Serum Total protein % gr</i> | <i>Serum Albumin % gr</i> | <i>Hb % gr</i> | <i>Serum Kreatinin % mgr</i> | <i>GFR ml/dk.</i> |
|--------------------|-------------|------------|----------------|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------|----------------|------------------------------|-------------------|
| 1 | K | 50 | 160/100 | 1000 | 5 | 5.4 | 2.8 | 7.0 | 6.9 | 19.0 |
| 2 | K | 16 | 150/110 | 800 | 9 | 5.3 | 2.35 | 8.3 | 1.9 | 38.2 |
| 3 | K | 26 | 130/80 | 60 | - | 6.2 | 2.8 | 9.0 | 8.6 | 5.8 |
| 4 | E | 23 | 140/80 | 1500 | 8.5 | 5.3 | 1.2 | 8.0 | 5.0 | 14.4 |
| 5 | K | 17 | 120/80 | 2000 | 1.8 | 6.8 | 2.9 | 4.3 | 6.1 | 21.8 |
| 6 | K | 25 | 120/80 | 2000 | 3.5 | 6.3 | 3.8 | 7.3 | 3.4 | 61.6 |
| 7 | E | 60 | 180/85 | 300 | 15 | 5.8 | 2.7 | 6.9 | 15 | 1.6 |
| 8 | E | 26 | 190/120 | 2500 | 1 | 5.9 | 2.5 | 9.7 | 6.1 | 2.3 |
| 9 | E | 35 | 190/116 | 3000 | 2 | 6.8 | 3.6 | 11.0 | 5.6 | 30.5 |
| 10 | E | 36 | 150/95 | 2000 | 2 | 6.0 | 3.0 | 10.0 | 4.5 | 36.6 |
| 11 | E | 20 | 160/100 | 4500 | 7 | 8.6 | 3.5 | 7.1 | 3.5 | 20.1 |
| 12 | K | 35 | 140/90 | 2000 | 1.8 | 6 | 3.2 | 4.4 | 9.8 | 5.6 |
| 13 | E | 25 | 155/95 | - | 5.5 | 6.5 | 2.6 | 7.6 | 12.6 | - |
| 14 | K | 55 | 175/75 | 500 | 2.8 | 5.7 | 2.0 | 6.2 | 8.0 | 7.0 |

T A R T I Ő M A

İlk tanımlandığı, 1968 yılından bu yana, RPGN (Kresentik glomerulonefrit) ile ilgili çalışmalar, her yıl artarak sürmektedir. Gelişen teknoloji, hastalığın patogenezinine ilişkin açıklamalar sağlamışsa da, henüz etyolojik faktör ve tedavi konusunda atılacak çok adım vardır.

Bu çalışmada, kliniğimizde idyopatik RPGN'lerin sıklığı, böbrek biyopsisinin tanı değeri ve kresent oluşumu gösteren glomerullerin sayısı ile klinik ve laboratuvar özellikler arasındaki ilişki araştırıldı.

İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı'nda, 1 Ocak 1987 ile 1 Nisan 1993 tarihleri arasında 1198 böbrek biyopsisi yapılmıştır. Bunların arasında, ışık mikroskobu ile yapılan histopatolojik inceleme sonrası, kresentik glomerulonefrit (Ekstrakapiler proliferatif glomerulonefrit) ve bunun klinik karşılığı olan RPGN, tanısı konan 31 vaka tespit edilmiştir.

RPGN'ler, toplam biyopsilerin % 2.58'ni oluşturmaktaydı. Bu sonuç, literatürle uyumlu bulundu(9,10,26,28).

Çalışmaya alınan vakaların 10'u kadın (% 32) ve 21'i erkekti (% 68). Erkek kadın oranı 2:1 bulundu. Literatürdeki diğer çalışmalarda da erkek kadın oranı 2:1 veya yakın değerlerde bulunmuştur. Bu sonuç, literatürde bildirilen çalışmalarla uyumlu idi(39,60,63,84).

Işık mikroskobunda, kresent oluşumu gösteren glomerullerin yüzdesine göre yaptığımız gruplara ilişkin, yaş ortalamaları ve standart sapmalar tablo 4'te bildirilmiştir. Bu tabloda görüldüğü gibi 1.ci grupta, ortalama yaş 27 ± 14.25 , 2.ci grupta, ortalama yaş 23 ± 7.3 , ve 3.cü grupta 32.1 ± 13.9 'dur. Çalışma grubumuzdaki hastaların tümünün ortalama yaşı, 28.13 ± 12.73 olarak tespit edilmiştir.

Primer kresentik glomerulonefritlere, çocukluk çağından, ileri yaşlara kadar yaşamın her döneminde rastlanabilir. 13 ve 85 yaşları arasında görüldüğünü bildiren çalışmalar vardır(24). Bazı çalışmalarda, primer kresentik glomerulonefrite çocuklarda da rastlandığı bildirilmişse de(40), günümüze kadar, çeşitli ülkelerde, yapılan çalışmalarda, yaş ortalaması 44 ile 58 arasında tespit edilmiştir(55,73). Bu hastalığa, yaşlı kimselerde de rastlandığını bildiren çalışmalar mevcuttur(24).

Bizim çalışmamızda, ortalama yaşın genç bulunmasına karşın, diğer çalışmalarda hasta yaşlarının yüksek oluşu, söz konusu çalışmaların yapıldığı ülkelerdeki ortalama yaşam süresinin uzunluğu (yani ülkenin sosyo-ekonomik gelişmişliği) ile izah edilebilir.

İstatistiksel olarak, anlamlı olmamakla birlikte, çalışmamızda, grup 1 ve grup 2 daha genç bulundu. 3. grupta ise ortalama yaş, 32.1 ± 13.9 olarak, diğer gruplara oranla daha yüksek olarak saptandı. Bu da, yaş ilerledikçe, prognozun kötüleştiğini söyleyen diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir(6,70,77).

Mikroskopik tipte hematüriye, eritrosit, silindirleri ile beraber tüm gruplarda rastlanmıştır. Bu da günümüze kadar yayınlanmış olan çalışmalar ile uyumludur(4,24,28,40).

Proteinüri bazı vakalarda nefrotik düzeyde bulunmuştur, yani massif proteinüri söz konusudur. Tespit edilen günlük ortalama proteinüri tüm gruplarda, 3.5 gr'ın üzerindedir. 1'ci grupta günlük ortalama proteinüri 5.4 ± 2.4 gr, 2'ci grupta 4.8 ± 2.4 gr, 3'cü grupta ise 3.8 ± 2.8 gr olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar tablo 6'da görülmektedir. Sonuçlar incelendiği zaman, 3'cü gruptaki proteinüri değerinin nefrotik düzeyde olmasına rağmen, gruplar arası en düşük seviyede olduğu görülmektedir. Bunun, böbrek yetersizliğinin daha da ilerlemiş olması nedeniyle GFR'nin (glomerular filtrat hızı) azalmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Total protein ve albumin değerleri, tablo 6'da görüldüğü gibi, 1. ve 2. grupta azalmış bulundu. Grup 1'de total protein 5.6 ± 0.9 gr/dl, albumin 2.7 ± 0.6 gr/dl olarak tespit edildi. Grup 2'de total protein 5.2 ± 1.2 gr/dl albumin 2.4 ± 0.7 gr/dl, grup 3'de total protein 6.2 ± 0.9 gr/dl albumin 2.8 ± 0.7 gr/dl olarak saptandı. Gruplar içinde günlük proteinüri, serum total protein seviyesi ve serum albumin seviyesi incelendiğinde, 1. grupta 7 olguda Nefrotik sendrom tablonun bulunduğu görülmektedir ve 1 olguda nefritik sendrom bulunmuştur. 2'ci grupta 7 olguda nefrotik sendrom ve iki olguda nefritik sendrom) 3.cü grupta ise 7 olguda nefrotik ve 7 olguda nefritik sendrom saptanmıştır. Toplam olarak 31 olgunun, 21'de nefrotik (% 67.74), 10'da nefritik sendrom (% 32.26) tespit edilmiştir.

Zollinger ve Mihatsch tarafından yapılan bu sendromlarla ilgili eski çalışmalarda, nefritik sendrom % 58.4, nefrotik sendrom % 41.6 nispetinde bildirilmiştir. Bunu destekleyen başka çalışmalar da mevcuttur(4,24). Ancak son dönemde yapılan çalışmalarda proteinürinin daha yüksek oranlarda, nefrotik düzeylerde bulunduğu bildirilmektedir(4,38,55,58,61,80). Bulgularımız nefrotik düzeyde proteinürinin çoğunlukla bulunduğunu bildiren çalışmalara uymaktadır. Çalışmaya alınan üç grup arasında, serum albumin, total protein ve proteinüri değerleri arasında istatistiksel bakımdan anlamlı farklılık görülmemiştir.

Hipertansiyon yönünden incelendiğinde, gruplara ait sistolik ve diastolik tansiyon, sistolik ortalama ve standart sapmalar tablo 5'te görülmektedir. Grup 1'de ortalama sistolik basınç 158.8 ± 41.6 mmHg, ortalama diastolik basınç 90.0 ± 23.3 mmHg bulundu. Grup 3'te ise 154.2 ± 24.3 mmHg sistolik basınç ortalaması bulundu. Grup 2'de ortalama sistolik basınç 155.0 ± 25.5 mmHg, diastolik basınç ise 99.4 ± 23.8 mmHg bulundu. Ortalama diastolik kan basıncı 93.2 ± 15.1 mmHg idi. Görüldüğü gibi, gruplar arasında, sistolik ve diastolik tansiyon bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemektedir. Gruplardaki hipertansiyon oranları tablo 9'da görüldüğü gibidir; 1. grupta % 39.5 sıklığında, 2. grupta % 77.8 oranında ve 3. grupta ise % 61.6 oranında hipertansiyon görülmüştür. Kan basıncının $160/90$ mmHg'nin üzerinde olması Hipertansiyon kabul edilmiştir. Hipertansiyon üç grupta da rastlanmıştır. Bu sonuç günümüze kadar yayınlanmış olan çalışmalarla paralellik göstermektedir(6,63,77). Bazı yazarlar, tansiyonu normal veya çok az yüksek bulmuşlardır(36).

Artmış sedimantasyon hızına tüm gruplarda rastlanmaktadır. Bu da diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir(28).

Serumda kreatinin değerini incelediğimizde, 1. grupta ortalama 2.7 ± 1 mg/dl, 2. grupta ortalama 3.2 ± 0.6 mg/dl ve 3. grupta ise 6.9 ± 3.8 mg/dl bulundu. Görüldüğü gibi ortalama kreatinin değeri, 3.cü grupta, diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur ve bu durum tablo 6'da görülmektedir. Bu da, ilerlemiş böbrek yetersizliğinin bir ifadesidir.

Kreatinin klirensi (glomerul filtrat değeri-GFR) 1. grupta 60.5 ± 19.8 ml/dk, 2. grupta 31.6 ± 10.4 ml/dk, 3. grupta ise 20.1 ± 19.6 ml/dk bulundu. Görüldüğü gibi, GFR değerinin 1.'ci grupta diğer iki gruba göre, daha yüksek seviyede olduğu saptanmıştır. Bu da, 1. grupta böbrek yetersizliğinin daha hafif olduğunu göstermektedir. Buna karşın 3.cü grupta GFR daha düşük seviyeler göstermiştir. 2.grup, 1. ve 3. grubun arasında bir yerde bulunmuştur.

Çalışmamızda oligoanüriye 3 vakada rastlanmıştır (% 9.67). Günde 400 ml veya daha az miktarda idrar çıkarmakta olan hasta sayısı 3 idi ve hepsi 3.grupta idiler. 1 olgu anüride olup, serumda kreatinin çok yüksek seviyeler gösterdiği için, hemen diyalize girmek zorunda idi, diğerlerinde ise idrar miktarı 60 ml ve 300 ml olarak ölçüldü. Bunların serum kreatinini 8.6 mg/dl ve 15 mg/dl olarak tespit edildi. Anüride olan vakanın kreatinini ise 12.6 mg/dl bulundu. Oligoanürinin günümüze kadar yayınlanmış çalışmalarda % 35 oranında saptandığı belirtilmiştir(84). Başka yazarlar % 56 oranında rastlandığını belirtmişlerdir(28,77). Böylece, oligoanüri olan vaka sayımızın (% 9.67) literatürde bildirilenden az olduğu görülmektedir.

Anemi yönünden incelendiğinde ortalama Hb değeri 1.ci grupta 10.6 ± 2.8 mg/dl, 2.grupta 8.8 ± 1.8 mg/dl, 3.grupta ise 7.6 ± 2 mg/dl bulundu. Görüldüğü gibi, 3. grupta, 1. gruba nazaran hemoglobin değerinde önemli bir düşüş mevcuttur.

Bulgularımızı özetlersek yukarıda yapılan incelemeler sonucunda tutulan glomerullerin sayısı arttıkça hastalığın ağır bir seyir gösterdiğini, böbrek yetersizliğinin ileri bir düzeye ulaştığını ve bu nedenle prognozunun pek iyi olmadığını söyleyebiliriz. Morrin ve arkadaşları(60) yaptıkları çalışmada da bu bulgumuzu teyit etmektedirler(60).

Ö Z E T

İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı'nda 1 Ocak 1987 ile 1 Nisan 1993 tarihleri arasında 1198 biyopsi yapılmıştır, bunlardan idyopatik RPGN tanısı konan 31 vaka incelemeye alınmıştır.

31 hastanın % 32'si kadın ve % 68'i erkekti. Erkek/kadın oranı 2:1 bulundu. Bu bulgu literatür bilgilerine uymaktadır.

Çalışmamızda, yaş ortalaması 28.13 ± 12.73 bulundu. Bu değerinde literatürde, bildirilen ortalama değerlerden daha düşüktür.

Kresent oluşumu gösteren glomerullerin sayısına göre 3 gruba ayırarak incelediğimiz vakalarımızda (1 grupta kresent sayısı % 50-69 oranında, 2 grupta % 70-% 89 ve 3.cü grupta % 90-% 100 oranında) gruplar arasında, sistolik ve diastolik kan basıncı bakımından anlamlı bir fark görülmemiştir; bununla beraber, vakalarımızın büyük çoğunluğunda, hipertansiyon tespit edilmiştir.

Kreatinin değerleri, 3. cü grupta, diğer iki gruba göre daha yüksek çıkmaktadır.

Glomerulus filtrasyon değeri (GFR), 1. grupta, diğer gruplara nazaran daha yüksek saptanmıştır.

Hemoglobin değeri, 3.grupta, 1.gruba nazaran anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Serum albumin, serum total protein ve 24 saatlik proteinüri değerleri bakımından, 3 grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Oligoanriye, literatürde bildirilen değerlerden daha az nispette rastlanmıştır.

Bütün bu bulgulara göre, kresent oranı ile klinik ve laboratuvar tablo ve böbrek yetersizliğinin düzeyi arasında prognoz bakımından bir bağlantı bulunduğu görülmektedir. Yüksek oranda kresent görülmesinin, ilerlemiş bir böbrek yetersizliği ve sonuç olarak kötü bir prognozu göstereceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Abrass CK: Glomerulonephritis in the elderly. Am.J. Nephrol. 5:409-418, 1985.
- 2- Andrassy K., Koderisch, Y., Rufer M., et al: Detection and clinical implication of anti-neutrophil-cytoplasm antibodies in Wegener's granulomatosis and rapidly progressive glomerulonephritis. Clin. Nephrol. 1989, 32:159-167.
- 3- Andrassy, K., Koderisch, Y., Schafer, A. et al: Idiopathic rapidly progressive crescentic glomerulonephritis with myeloperoxidase antibodies a new entity linked to female sex? Nephron 1990, 56:99-100.
- 4- Bacani, R., Velasquez, F., Kanter, A., et al: Rapidly progressive (nons-treptococcal) glomerulonephritis. Ann. Intern. Med. 69:463-485, 1968.
- 5- Baldwin, D.S., Neugarten, J., Feiner, H.D., Gluck, M., and Spinowitz, B.: The existence of a protracted course in crescentic glomerulonephritis. Kidney Int. 31:790, 1987.

- 6- Beirne,G.Y., Wagnild,J.P., Zimmerman,S.W., Macken,P.D., and Burkholder,P.M.: Idiopathic crescentic glomerulonephritis. *Medicine (Baltimore)* 56:349, 1977.
- 7- Bocanegra,T.S., Castaneda,M.O., Espinoza,L.R., Vasey,F.B., Germain,B.F.; Sudden death after methylprednisolone pulse therapy. *Ann.Intern. Med.* 95:122, 1981.
- 8- Bolton,W.K., Couser,W.G.: Intravenous pulse methylprednisolone therapy of acute crescentic rapidly progressive glomerulonephritis. *Am.J. Med.* 1979, 66:495.
- 9- Bolton,W.K.: The role of high dose steroids in nephritic syndromes: The case for aggressive use. In *Controversies in Nephrology and Hypertension*, edited by RG Narins. Churchill Livingstone, New York, 1984, pag.421-459.
- 10- Bolton,W., Kline: Idiopathic Crescentic glomerulonephritis. In: *Textbook of Nephrology*. Ed. Massary,S.G. and Glassock,R. Williams and Wilkins, Baltimore, Hong Kong, London, Sidney 1989, 9, sayfa:651-656.
- 11- Bonsib S.M.: Glomerular basement membrane necrosis and crescent organization. In: *Kidney Int.* 1988 May 33 (5); sayfa: 966-974.
- 12- Border,W.A.: Anticoagulants are of little value in the treatment of renal disease. *Am. J. Kid. Diseases*; 1984, 3:308.
- 13- Boucher A., Droz,D., Adafer,E., Noel,L.H: Relationship between the integrity of Bowman's capsule and the composition of cellular crescents in human crescentic glomerulonephritis. In *Lab. Invest* 1987, May 56 (5), p.526-533.

- 14- Boyce,N., Holdsworth,S., Atkins,R., Dowling,J.: De-novo anti-GBM antibody - induced glomerulonephritis in a renal transplant. Clin. Nephrol. 1985 Mar. 23(3); pag. 148-151.
- 15- Breedveld,F.C., Valentijn,R.M., Westedt,M.L.: Rapidly progressive glomerulonephritis with glomerular crescent formation in rheumatoid arthritis. Clin. Rheumatol. 1985 Sept. 4(3) p.353-359.
- 16- Brenner,M., Barry and Rector Floyd: Rapidly Progressive glomerulonephritis. The Kidney, Second edition, 1981, vol. 2, pag.1385-1394.
- 17- Briggs,W.A., Johnson,Y.P., Teichman,S., Jaeger,H.C., Wilson,C.B. Antiglomerular basement membrane antibody-mediated glomerulonephritis and Goodpasture's syndrome. Medicine, 1979, 58:348.
- 18- Bruns,F.J. et al.; Long-term follow-up of aggressively treated idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis; Am.J.Med. 1989, Apr. 86(4):400-6.
- 19- Bruns,F.J., Adler,S., Segel,D.P., Fraley,D.S.; Long-term follow-up of aggressively treated rapidly progressive glomerulonephritis (abstract). Kidney Int. 1986; 29:181.
- 20- Carstens,S.A., Hebert,L.A., Garancis,J.C., Piering,W.F.: Rapidly progressive glomerulonephritis super-imposed on diabetic glomerulosclerosis. Recognition and treatment. JAMA, Mar. 12 1982, 247(10) 1453-7.
- 21- Cassidy,J.D.M., Gaskin,G., Savill,J., et al: Towards a more rapid diagnosis of rapidly progressive glomerulonephritis; Br.Med.J. 1990, 301:329-331.

- 22- Cohen,A., Border,W., Shankel,E., et al: Crescentic glomerulonephritis: Immune and non immune mechanisms. Am.J. Nephrol. 1:78-83, 1981.
- 23- Couser,W.G.: Idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis. Am. J. Nephrol. 2:57-69, 1982.
- 24- Couser,G.W.: Idiopathic Crescentic glomerulonephritis. In: Textbook of Nephrology - vol 1. Ed. Massary,S.G. and Glasscock,R., Williams and Wilkins, Baltimore, London, 1983, chapter 39, part 9, sayfa 652-656.
- 25- Couser,W.G.: Mechanisms of glomerular injury in immune complex disease. (Nephrology Forum) Kidney Int 1985, 28:569-583.
- 26- Couser,W.G.: Rapidly progressive glomerulonephritis: Classification, Pathogenetic Mechanisms and therapy, Am.J., Kidney Dis. 1988, June, 11(6), 449-464.
- 27- Couser G. William: Glomerular disorders In: Cecil-Textbook of Medicine, 18th edition, edited by Wyngaarden, B.J and Smith H.L. Jr. 1988, W.B. Saunders Company; 81:582-602.
- 28- Couser G. William: Rapidly Progressive glomerulonephritis. In: The Principles and Practice of Nephrologi. Jacobson R. Harry, Striker E. Gary, Klahr Saulo ed. 1991 by B.C. Decker Inc. Philadelphia-Hamilton. Chapter 42, sayfa:277-283.

- 29- Dahlberg,P.J., Kurtz,S.B., Donadio J.V. Jr, Holley,K.E., Velosa,J.A., Williams,D.E., Wilson,C.B.; Recurrent Goodpasture's syndrome. Mayo Clin. Proc.1978, 53:533.
- 30- Fairley,K.C. and Packham,K. David - Glomerular crescents and Pregnancy, American Journal of Kidney Diseases, vol XIII, No.3 (March); 1989, 250-252.
- 31- Foellmer H.g., Sterzel,R.B., Kashgarian,M.: Progressive glomerular sclerosis in experimental antiglomerular basement membrane glomerulonephritis. Am.J. Kidney Diseases, 1986, Jan. 7(1) p.5-11.
- 32- Foster,G.R., Carmichael,D.J.S., Kermode,A., et al: Extensive crescent formation with antifibrinolytic therapy in a case of diffuse endocapillary glomerulonephritis. Nephrol. Dial. Transplant 1990, 5:152-154.
- 33- Glassock,R.J.: Natural history and treatment of primary proliferative glomerulonephritis: A review. Kidney Int. 1984, 28:136-142.
- 34- Glassock,R.J., Adler,S.G., Ward,H.J., Cohen,A.H.: Primary glomerulopathies in The Kidney, edited by Brenner B.M., Rector F.C. (eds) Philadelphia, Saunders, 1986, sayfa 929-1013.
- 35- Glassock R.Y. Adler,S.G., Ward,H.Y. and Cohen A.H.: Primary glomerular diseases. In: Brenner B.M. and Rector F.C. Jr. (eds): The kidney, 4th ed. W.B.Saunders Co Philadelphia, 1991, (p:1182-1279).
- 36- Glassock,J.R., and Brenner M. Barry: The Major Glomerulopathies. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 12th edition, 1991, 227, sayfa 1170-1186.

- 37- Glockner,W.M., Sieberth,G.H., Wickmann,E.H., Backes,E., Bamber, R et al.: Plasma exchange and immunosuppression in rapidly progressive glomerulonephritis. Clin. Nephrol 1988 29:1-8.
- 38- Heaf,J.G., Jorgensen,F., Nielsen,L.P: Treatment and prognosis of extracapillary glomerulonephritis. Nephron, 1983; 35:217-224.
- 39- Heilman,R.L., Offord,K.P., Holley,K.E., Velosa,J.A.: Analysis of risk factors for patient and renal survival in Crescentic glomerulonephritis. Am.J. Kid. Dis., 1987, 9:Sayfa 98.
- 40- Heptinstall,H.: Crescentic glomerulonephritis In: Heptinstall H.R. (Editör) - Pathology of the Kidney, vol 1, Little Brown and Company, Boston-Toronto-London, 1992, 9, 627-675.
- 41- Heptinstall H.R.: Antiglomerular basement membrane antibody disease, In: H.R. Heptinstall (editor): Pathology of the Kidney, vol 1, Little Brown and Company, Boston-Toronto-London, 1992, 10, sayfa 677-712.
- 42- Hind,C.K.R., Paraskevovou,H., Lockwood,C.M. et al: Prognosis after immuno-suppression of patients with crescentic glomerulonephritis requiring dialysis. Lancet 1983, 263-266.
- 43- Holdsworth,S., Boyce,N., Thomson,N.M., Atkins R.C. The clinical spectrum of acute glomerulonephritis and lung haemorrhage (Goodpasture's syndrome). Q.J.Med. 1985. Apr. 55(216), p.75-86.
- 44- Holdsworth,R.S., and Tipping,G.P. - Macrophage- induced glomerular fibrin deposition in experimental glomerulonephritis in the rabbit, J.Clin. Invest. vol. 76, Oct. 1985, 1367-1374.

- 45- Jayne,R.W., David, Marshall,D. Philip,Jones J. Sally et al. Autoantibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis, *Kidney International*, vol. 37, 1990, 965-970.
- 46- Kebler R. Kithier K., McDonald,F.D., Cadnapaphoruchai P.: Rapidly progressive glomerulonephritis and monoclonal gammopathy *Am.J.-Med.* 1985, Jan. 78(1) p.133-138.
- 47- Kincaid Smith,P., D'Apice, A.J.F.: Plasmapheresis in rapidly progressive glomerulonephritis, *Am. J. Med.*, 65:564, 1978.
- 48- Kiyama,S., Sakemi,T., Shimokama,T., Baba N. Watanabe,T., Crescentic glomerulonephritis associated with renal amyloidosis. *Jpn. J Med.* 1991, May - Jun. 30(3) p.238-242.
- 49- Koethe,J.D. Gerig,Y.S., Glickman,J.L., Sturgill B.C. Bolton W.K. Progression of membranous nephropathy to acute crescentic rapidly progressive glomerulonephritis and response to pulse methylprednisolone. *Am. J. Nephrol.* 1986 6(3) p.224-228.
- 50- Kopp B. Jeffrey: Acute Glomerulonephritis and the Nephritic syndrome In: *Medical diagnostics* ed. by Dugdale C.D. and Eisenberg S.M. W.B. Saunders Company 1992; 32:257-263.
- 51- Krupp,A. Marcus - Glomerulonephritis - In: *Current - Medical Diagnosis and Treatment* edited by Schroeder A. Steven, Krupp A. Marcus and Tierney M. Lawrence; A lange medical Book Middle East Edition, 1988, 15:535-546.
- 52- Lai,K.N., Lai,F.M., Lennig A.C.: HO C.P Vallance-Owen J.: Plasma exchange in patients with rapidly progressive idiopathic IgA nephropathy: A report of two cases and review of literature. In: *Am. J. Kidney Dis.* 1987 Jul. 10(1). p.66-70.

- 53- Lerner R., Glasscock R., Dixon F: The role of antiglomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis. *J. Exp. Med.* 1967, 126:989-1004.
- 54- Lockwood, C.M., Worlledge, S., Nicholas, A., Cotton, C., Peters, D.K.: - Reversal of impaired splenic function in patients with nephritis or vasculitis (or both) by plasma exchange. *N. Engl. J. Med.*; 1979. 300:524.
- 55- Magil A.B.: Histogenesis of glomerular crescents. Immunohistochemical demonstration of cytokeratin in crescent cells. *Am. J. Pathol.* 1985 Aug 120(2) pag. 222-229.
- 56- McLeish, K.R., Jum, M.N. and Luft, F.C.: Rapidly progressive glomerulonephritis in adults: Clinical and histologic correlations. *Clin. Nephrol.* 10:43, 1978.
- 57- Min, K., Gyorkey, F., Gyorkey, P., et al: The morphogenesis of glomerular crescents in rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1974, 5:47-56.
- 58- Moorthy A.V., Zimmerman, S.W.: Renal disease in the elderly: Clinicopathologic analysis of renal disease in 115 elderly patients. *Clin. Nephrol.* 14:223-229, 1980.
- 59- Morley A.R., Wheeler J., Cell proliferation within Bowman's capsule in mice. *J. Pathol.* 1985 Apr. 145(4) pag. 315-327.
- 60- Morrin, P.A.F., Hinglais, N., Nabarra, B. and Kreis, H.: Rapidly progressive glomerulonephritis. A clinical and pathologic study. *Am J. Med* 65:446, 1978.

- 61- Müller G.A., Müller C.A. et al: Renal, major histocompatibility complex Antigens and cellular components in rapidly progressive glomerulonephritis identified by monoclonal antibodies, *Nephron* 1988, 49(2):132-139.
- 62- Myers,R.A.: Glomerular disease in: *Medicine - The National Medical Series for Independent Study*. 1986; Chapter 6; sayfa 211-22.
- 63- Neild,G.H., Cameron,J.S., Ogg,C.S., Turner,D.R. Williams, D.G. Brown,C.B., Chantler,C., and Hicks,J.: Rapidly progressive glomerulonephritis with extensive glomerular crescent formation. *Q.J. Med* 1983 52:395.
- 64- Perl,S.I., Jong,J.C., Higgins,S.G.: Tumor crescents from intraglomerular metastases. *Clin. Nephrol.* 1987 May 27(5) p.260-262.
- 65- Pusey C.D., Lockwood C.M.: Autoimmunity in rapidly progressive glomerulonephritis - *Kidney Int.* 1989; 35:929-37.
- 66- Rees,A.J., Lockwood,C.M., Peters,D.K.; Enhanced allergic tissue injury in Goodpasture's syndrome by intercurrent bacterial infection; *Br.Med. Journal*, 1977 2:723.
- 67- Rees A.J., Peters D.K., et al: Strong association between HLA-DRW₂ and antibody - mediated Goodpasture's syndrome. *Lancet* 1978 1:966-968,
- 68- Robbins,S.L., Cotran,R.S., Kumar,V.: Crescentic (Rapidly Progressive) glomerulonephritis (RPGN) In: *Robbins-Pathologic Basis of disease - the Kidney*; Chapter 21 4th edition, 1989. WB. Saunders Company; sayfa 1031-1033.

- 69- Rondeau,E., Levy,M., Dosquet,P. et al: Plasma exchange and Immunosuppression for Rapidly progressive glomerulonephritis: Prognosis and complications. *Nephrology Dial. Transplantation* 1989, 4:196-200.
- 70- Rose D. Burton and Robert M. Black: Rapidly progressive glomerulonephritis In: *Manual of Clinical Problems in Nephrology*, A Little Brown Spiral Manual, 1992, 37, sayfa 244-249.
- 71- Rosenblatt,S.G., Knight,W., Bannayan,G.A., Wilson,C.B., Stein,J.H.: Treatment of Goodpasture's syndrome with plasmapheresis: A case report and review of the literature. *Am. J. Med* 66:689, 1979.
- 72- Said R., Hamzeh,Y., et al: Rapid progressive glomerulonephritis in patients with familial Mediterranean fever, *American Journal of Kidney Disease*. Vol. XIV. No 5 (Nov), 1989, 412-416.
- 73- Salant,D.J.: Immunopathogenesis of Crescentic glomerulonephritis and lung purpura, *Kidney Int.*, 32:1987, sayfa 408-425.
- 74- Savage,C.O.S., Pusey,C.D., Bowman,C., Rees,A.Y.: Antiglomerular basement membrane antibody-mediated disease in the British Isles 1980-4 *Br.Med.J.* 292:301, 1986.
- 75- Sopena,B., Sobrado,J., Perez,A. - Rapidly Progressive glomerulonephritis and pulmonary Tuberculosis, *Nephron*, 1991, 57:251-252.
- 76- Steblay R.W.: Glomerulonephritis induced in sheep by injections of heterologous glomerular basement membrane and Freund's complete adjuvant. *J.Exp. Med.* 116:253-264, 1962.
- 77- Stilmant M.M., Bolton W.K., Sturgill B.C., Schmitt G.W., Couser W.G.: Crescentic glomerulonephritis without immune deposits: Clinicopathologic features. *Kidney Int.*, 1979, 15:184-195.

- 78- Toth T.: Crescentic involved glomerulonephritis in infective endocarditis Int. Urol. Nephrol. 1990, 22(1) p.77-88.
- 79- Toth T.: Epithelial crescent in diabetic glomeruli. A case report Int. Urol. Nephrol. 1987 19(3) p. 347-353.
- 80- Van Damme B., Tardanico R., Vanrenterghem Y. Desmet V.: Adhesions, focal sclerosis, protein crescents and capsular lesions in membranous nephropathy. J. Pathol 1990, May 161(1) p.47-56.
- 81- Velosa, J.A: Idiopathic crescentic glomerulonephritis or systemic vasculitis. Mayo Clin. Proc. 1987, Febr. 62(2) 145-147.
- 82- Warren D.J., Smith, R.S. High-dose prednisolone. Lancet 1:594, 1983.
- 83- Weber M., Kohler H., Fries J. Thoenes W.: Rapidly progressive glomerulonephritis in IgA/IgG cryoglobulinemia. Nephron. 1985 41(3) p.258-261.
- 84- Whitworth J.A., Morey-Margoer L., Mignon F., Richet G.: The significance of extracapillary proliferation: Clinico-pathological review of 60 patients. Nephron, 1976 16:1-19.
- 85- Wilson, C.B., Dixon, F.J.: Antiglomerular basement membrane antibody induced glomerulonephritis: Kidney Int. 1973 3:74.
- 86- Yoshioka K., Takamura T., Akano N., Miyamoto H., Iseki T. Maki S.: Cellular and non-cellular compositions of crescents in human glomerulonephritis. Kidney Int. 1987 Aug. 32(2): sayfa 284-291.