

Böbrek Biyopsisi Yapılan Olgularımızın Retrospektif Genel Değerlendirilmesi ve Histopatolojik Alt Gruplarının İncelenmesi

A Retrospective Review of Renal Biopsies and Analysis of Histopathological Subgroups

ÖZ

AMAÇ: Renal hastalıkların dağılımı ırk, coğrafi bölge ve biyopsi endikasyonuna göre merkezden merkeze değişmektedir. Bu çalışma ile kliniğimizde beş yıl boyunca yapılan böbrek biyopsileri incelenmiştir. Çalışmanın sonuçları, bölgemizde bulunan böbrek hastalıklarının yaş, cinsiyet, klinik prezentasyon, renal biyopsi endikasyonları ve böbrek fonksiyonlarına göre görülme sıklığının belirlenmesine yardımcı olacaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Çalışmaya Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Kliniğinde Ocak 2008–Aralık 2012 tarihleri arasında böbrek biyopsisi yapılan 289 hasta alındı. Hastalara ait bilgiler, biyopsi endikasyonları ve patoloji sonuçları hasta dosyaları ve otomasyon sisteminden retrospektif olarak incelenerek öğrenildi. Hastaların klinik özellikleri, mevcut kronik hastalıkları, biyopsi endikasyonları, cinsiyeti, yaşı, histopatolojik sonuçları, radyolojik bulguları ve laboratuvar değerleri kaydedildi.

BULGULAR: Çalışmamızda beş yıllık süre boyunca renal biyopsi yapılan hasta sayısı 289'du. Olguların genel yaş ortalaması 50,8±16,1 yıl(18–86 yaş) olarak saptandı ve olguların %62,3'ü erkekti. Erkek/Kadın oranı 1,7:1 olarak bulundu. Tüm değişkinlerden bağımsız olarak en sık biyopsi endikasyonunun nefrotik sendrom olduğu görüldü. Tüm yaş ve cinsiyet gruplarında en sık görülen renal patoloji %61,2 ile primer glomerulonefritlerdi. En sık histopatolojik tanı membranöz glomerulonefrit (%13,8), fokal segmental glomeruloskleroz (%13,1) ve kronik tübülointerstisyel nefrit (%12,8) olarak saptandı. Sistemik hastalıkların tutulumuna bağlı en sık görülen histopatoloji amiloidozdu (%5,2) idi. Altmış yaş üstü hastalarda tübülointerstisyel nefrit oranının belirgin olarak arttığı görüldü.

SONUÇ: Çalışma tek merkez deneyimini yansıtmaktadır. Elde edilen bulgular ülkemizde yapılan birçok çalışma gibi literatürde bulunan uzun süreli, çok merkezli ve geniş biyopsi serilerini içeren çalışmalar ile uyumluydu.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Glomerulonefrit, Nefrotik sendrom, Biyopsi

ABSTRACT

OBJECTIVE: The distribution of renal diseases varies from center to center with respect to race, geographical area and biopsy indications. In this retrospective study we examined renal biopsies performed during a 5-years period. With this study we aimed to determine the spectrum of histological renal diseases in our region with regard to age, gender, clinical indication and renal functions.

MATERIAL and METHODS: Two hundred and eighty-nine patients who underwent renal biopsy between January 2008 and December 2012 at Adnan Menderes University, School of Medicine, Department of Internal Medicine, Nephrology Clinic were included in this study. Demographical data, biopsy indications and pathology results were obtained from patients' files and the computer database retrospectively. Clinical information, chronic diseases, biopsy indications, age, gender, histopathology results, radiological findings and laboratory data were recorded.

RESULTS: A total of 289 patients underwent renal biopsy during the 5-year period. The mean age was calculated as 50.8±16.1 (range 18–86) years. 62.3% of the patients were male and the male/female ratio was calculated as 1.7:1. Nephrotic syndrome was the most common indication for renal biopsy independent from all other variables. Primary glomerulonephritis was the most common renal

Türker YILMAZ¹
Alper ALP²
Hakan AKDAM²
İbrahim METEOĞLU³
Alparslan ÜNSAL⁴
Yavuz YENİÇERİOĞLU²
Harun AKAR²

- 1 Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları AD, Aydın, Türkiye
- 2 Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Nefroloji BD, Aydın, Türkiye
- 3 Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Patoloji AD, Aydın, Türkiye
- 4 Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Radyoloji AD, Aydın, Türkiye



Geliş Tarihi : 05.12.2013

Kabul Tarihi : 06.03.2014

Yazışma Adresi:

Alper ALP

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Nefroloji BD, Aydın, Türkiye

Tel : +90 555 417 48 03

E-posta : alperalp20@hotmail.com

pathology for all age and gender groups at a ratio of 61.2%. The most common histopathological diagnoses were membranous glomerulonephritis (13.8%), focal segmental glomerulosclerosis (13.1%) and chronic tubulointerstitial nephritis (12.8%). The most common cause of secondary renal disease was amyloidosis (5.2%). Tubulointerstitial nephritis frequency was found to be significantly increased in patients older than 60 years.

CONCLUSION: Our study reflects single-center experience. Our findings were in correlation with the findings of other multicenter, long-term studies that include large biopsy series conducted in our country.

KEY WORDS: Glomerulonephritis, Nephrotic syndrome, Biopsy

GİRİŞ

Glomerüler hastalıklar, böbrek biyopsisi ile tanı konulan hastalıkların başında gelirler ve etiyolojik nedenler açısından primer ve sekonder olarak sınıflandırılmaktadır. Tüm dünyada son dönem böbrek yetmezliğinin önde gelen nedenlerinden birisi de glomerülofritlerdir (1-3). Türk Nefroloji Derneği'nin 2012 Registry verilerine göre 2012 yılı sonu itibarıyla Türkiye'de kronik HD programında izlemde olan hastalarda üçüncü sıklıktaki etiyolojik neden glomerülofritlerdir (4). Böbrek biyopsisi, renal hastalık belirtisi olan hastalarda tanıyı, tedavi seçeneklerini ve prognozu belirlemek için yapılmaktadır (5). Günümüz laboratuvar incelemeleri ve gelişmiş radyolojik tekniklerle birçok parankimal hastalık tanısı konabilmesine rağmen histopatolojik tanı için biyopsi yapılması şarttır. Bu nedenle, böbrek biyopsisi tanı bakımından çok önemli ve tanıda altın standart olarak kabul edilmektedir. Ülkemizde böbrek biyopsi sonuçlarını klinik ve patolojik açıdan değerlendiren yol gösterici çalışmalar olmakla beraber çalışma sayıları gün geçtikçe artmaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi (ADÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı'nda 01 Ocak 2008–31 Aralık 2012 yılları arasında perkütan böbrek biyopsisi yapılan 289 hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya alınan hastalara; nefrotik sendrom, nefritik sendrom, izole makroskopik–mikroskopik hematüri, asemptomatik üriner anormallik, ABY ve KBY klinik tanıları ile böbrek biyopsisi yapıldı. Bu tanımlamalarda öncelikle hastaların renal biyopsi endikasyonları ve başvuru klinik görünümler değerlendirildi, sadece glomerülofrit kliniği olarak sınıflanmadı.

- Nefrotik Sendrom: Proteinüri >3,5 g/gün/1,73 m² ve hipoalbuminemi
- Nefritik Sendrom: Hematüri, hipertansiyon (HT), oligüri, ödem, glomerüler filtrasyon hızı (GFH) 'nda azalma olması
- Asemptomatik İdrar Analizi Bozukluğu (AİB): Kreatinin klerensi (KrKl) korunmuş ve üriner sistem yakınması olmayan hastalarda rutin incelemelerde saptanan mikroskopik hematüri ve/veya günlük 3,5 gramdan az proteinüri
- Akut Böbrek Yetmezliği: GFH'nin günler, haftalar içinde bozulması

- Kronik Böbrek Yetmezliği: Böbrek yapısında veya fonksiyonlarında 3 aydan daha uzun süreli anormallikler (GFH <60 ml/dk/m² veya albüminüri- albümin atılımı ≥30 mg/gün ya da albümin kreatinin oranı ≥30 mg/g-, üriner sediment anormallikleri, tübüler bozukluklara bağlı elektrolit bozuklukları, histopatolojik değişiklikler, görüntülemeyle saptanmış yapısal bozukluklar, böbrek nakli öyküsü seçeneklerinden en az bir tanesine sahip olması)
- Nefrotik sendroma eşlik eden GFH'de hızlı azalma (Nefrotik sendrom (NS)+ Akut böbrek yetmezliği (ABY))
- İzole Hematüri: Proteinürinin eşlik etmediği mikro veya makro hematüri varlığı.

Bu tanıların dışındaki; böbrekteki kitleden malignite için biyopsi yapılan hastalar, Nefroloji Bilim Dalı dışındaki İç Hastalıkları Bilim Dallarında yapılan biyopsiler ile bilgilerine ulaşılamayan hastalar çalışmamıza alınmamıştır. Dosyalardan ve otomasyon sisteminden hastaların yaş, cinsiyet, biyopsi öncesi laboratuvar incelemeleri ve endikasyonları, biyopsi sonrası takibi ve patolojik tanılarına ulaşıldı. Biyopsi öncesi tüm hastaların tam kan sayımı, kanama profili, üre, kreatinin, 24 saatlik idrarda proteinüri, mikroalbuminüri, serum, total protein, albümin değerleri incelendi. Hastalara biyopsi öncesi viral serolojik incelemeleri yapılmıştı. Gereken hastalarda da ANA profili, C3, C4, IgG, IgM, IgA, cANCA ve pANCA bakılmıştı. Hastaların renal ultrasonografi (USG) bulguları, biyopsiye bağlı komplikasyon varlığı kaydedildi. Tüm hastalar olası sekonder nedenlerin saptanması için sistemik hastalık ve ilaç açısından sorgulandı. Fizik muayene bulguları, ödem varlığı ve oligüri (<400 ml/gün idrar miktarı) açısından değerlendirildi. Biyopsi yapılan renal hastalıklar histopatolojik ve klinik özelliklerine göre altı patoloji grubuna ayrıldı:

1. Primer Glomerüler Hastalıklar: Membranöz glomerülofrit (MGN), Minimal değişim hastalığı (MDH), Immunglobulin A nefriti (IgAN), Membranoproliferatif glomerülofrit (MPGN), Mezangioproliferatif glomerülofrit (MezPGN), Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), Kresantik glomerülofrit (GN)
2. Sekonder Glomerüler Hastalıklar: Amiloidoz, Lupus nefriti, Diyabetik nefropati
3. Tübülointerstisyel Nefropatiler: Akut tübülointerstisyel nefrit (ATIN), Kronik tübülointerstisyel nefrit (KTIN), Akut tübüler nekroz (ATN), Myelom Cast Nefropatisi vb.

4. Vasküler Nefropatiler: Hipertansif Nefropati, Ateroembolik renovasküler hastalık, Renal ven trombozu, Polyarteritis nodosa vb.
5. Son Dönem Böbrek Hastalığı
6. Diğer: Sınıflandırılmayan veya tanı konulamayan nefropatiler

Sekonder glomerüler hastalıklar başlığı altında sistemik hastalıklarda görülen böbrek tutulumları ifade edilmiştir. Klinik ve histopatolojik olarak kresentik GN tanısı alan hastalar bu başlık altında toplanılmıştır.

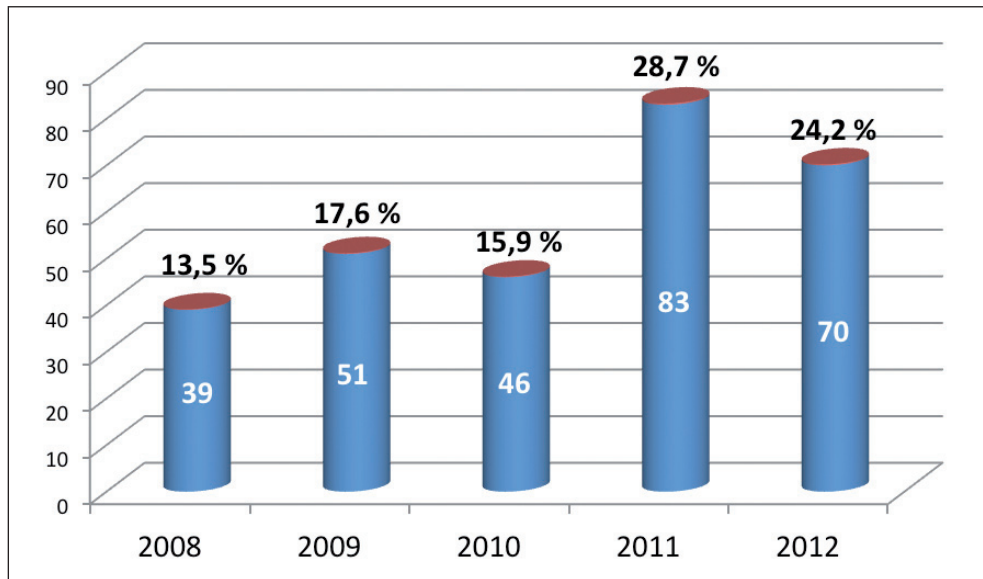
Böbrek biyopsileri Hastanemiz Radyoloji Anabilim Dalı (AD) Girişimsel Radyoloji ünitesi tarafından ultrasonografi eşliğinde otomatik biyopsi iğneleri kullanılarak pron pozisyonunda yapıldı. Hastalar biyopsi sonrası vital bulguları takip edilerek ortalama 24–72 saat sonra taburcu edildiler. Tüm olguların biyopsi örnekleri ADÜTF Patoloji AD'da aynı patolog tarafından değerlendirildi. İnceleme için küçük bir renal kortikal doku (2–4 mm uzunluğunda) örneği ayrıldı. Bu ayrılan doku örneklerinden kriyostat ile frozen kesitler alınarak immünfloresan yöntem ile IgG, IgA, IgM, C3, C1q, fibrinojen, kappa ve lambda boyaları uygulanarak immünfloresan mikroskopunda (Olympus, BX50, Japan) özel filtreler ile değerlendirildi. Geriye kalan biyopsi örneği ışık mikroskopunda incelenmek üzere %10'luk formaldehit ile fikse edildi. Rutin doku takibi sonrası parafin bloklara gömülen doku örneklerinde 4µm kalınlığında alınan kesitler, Hematoksilen&Eozin, Periyodik Asid Schiff, Masson Trikrom, Kongo Kırmızısı ve Methenamine Silver boyaları ile boyanarak ışık mikroskopunda (Olympus BX51, Japan) değerlendirildi. Hastaların kreatinin klirensi değerleri Modification of Diet in Renal Diseases Study (MDRD) formülü ile hesaplandı. Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Kantitatif değişkenler ANOVA ve iki yönlü student-t testi ile

değerlendirilmiştir. Kalitatif değişkenler uygunluğuna göre Ki-kare veya Fisher testi ile değerlendirilmiştir. $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir. Tüm analizler SPSS istatistik yazılım paketi ile yapılmıştır. (Version 15; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2008–Aralık 2012 yılları arasında böbrek biyopsisi yapılan ve arşivden bilgilerine ulaşılabilen 289 hasta dahil edildi. Olguların 180'i (%62,3) erkek, 109'u (%37,7) kadındı. Erkek/Kadın oranı 1,7:1 olarak bulundu. Olguların yaş ortalaması $50,8 \pm 16,1$ (minimum 18-maksimum 86) yıl olarak saptandı. Kadınların yaş ortalaması $48,8 \pm 16,8$ yıl, erkeklerin yaş ortalaması $52,0 \pm 15,6$ yıl idi. Kadın-erkek ortalama yaşları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,12$). Ortalama glomerül sayısı ise $15,1 \pm 6,8$ olarak hesaplandı. Biyopsi yeterliliği açısından belirli bir glomerül sayısı eşik değer olarak alınmadı, tek glomerül izlenebilen bir hastada amiloidoz tanısı konulmuştu. Bununla birlikte tanı konamayan hastalar da yazıda belirtilmiştir. Yıllara göre biyopsi dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.

Biyopsi yapılan hastaların özgeçmişleri değerlendirildi. Hastaların 42'sinde (%14,5) Diabetes mellitus (DM), 138'sinde (%47,8) HT, 54'ünde (%18,7) hiperlipidemi (HL), 24'ünde (%8,3) koroner arter hastalığı (KAH), 27'sinde (%9,3) romatolojik hastalık, 4'ünde (%1,4) ise vaskülit öyküsü vardı. Yirmi hastada (%6,9) malignite öyküsü mevcut olup, bunlardan dokuzunda (%3,1) solid organ malignitesi, 11'inde (%3,8) ise hematolojik malignite tespit edildi. Hematolojik malignitelerin dokuzunun (%3,1) multiple myelom olduğu görüldü. Kanserli hastaların yaş ortalaması $65,6 \pm 9,9$ (maks. 45- min. 81) idi. Solid tümör tespit edilen hastaların üçünde akciğer, ikisinde prostat, birer hastada da pankreas, nazofarenks, mide ve mesane kanseri mevcuttu. Akciğer kanseri olan hastalardan



Şekil 1: Yıllara göre biyopsi yapılan hasta sayısı.

bronkoalveolar karsinom ve yassı hücreli karsinom tanıları olan hastalarda membranoproliferatif glomerülonefrit, küçük hücreli karsinom olanda kresentik glomerülonefrit, prostat kanserli hastalarda fokal segmental glomerüloskleroz ve kresentik glomerülonefrit, mesane kanserli hastada akut tübüler nekroz, mide kanserli hastada kronik tübülointerstisyel nefrit, nazofarenks kanserli hastada kresentik glomerülonefrit ve pankreas kanserli hastada da membranöz glomerülonefrit tespit edildi. Hematolojik kanserlerin 9'u multiple myelom, 2'si ise non-hodgkin lenfoma tanılıydı. Multipl myelomlu 3 hastada kronik tübülointerstisyel nefrit, 2 hastada primer amiloidoz, 1'er hastada da IgA nefropatisi, fokal segmental glomerüloskleroz, akut tübülointerstisyel nefrit ve myelom cast nefropatisi görüldü. Non-hodgkin lenfomalı iki hastada da kronik tübülointerstisyel nefrit tespit edildi.

Biyopsi endikasyonlarına göre değerlendirildiğinde nefritik sendromla başvuran hastaların %90,5'inde HT öyküsü mevcuttu. Nefrotik sendromla başvuran hastaların %40'ında HL, %38,1'inde HT, %19'unda ise DM mevcuttu. Asemptomatik idrar analiz bozukluğu ile başvuran hastalarda romatolojik hastalık görülme sıklığı (%25) yüksekti. Nefrotik sendrom+ABY nedeniyle biyopsi yapılan hastaların malignite oranındaki yükseklik (%15,4) dikkat çekiciydi. Bu gruptaki hastalardan bir tanesinde yassı hücreli akciğer karsinomu, bir tanesinde prostat adenokarsinomu ve iki tanesinde de multiple myelom tespit edildi.

Hastaların 134'ünde (%46,3) başvuru anında ödem, 29'unda (%10) ise oligüri bulunmaktaydı. Oligürinin en sık görüldüğü grup primer GN tanısı alan hastalar olup kliniğe en çok ABY

veya nefritik sendrom ile başvurmuşlardı. Nefritik sendromla başvuran hastaların %42'sinde oligüri mevcuttu. Nefrotik sendromlu hastaların %75,5'inde, nefritik sendromlu hastaların ise %83,3'ünde ödem bulunmaktaydı.

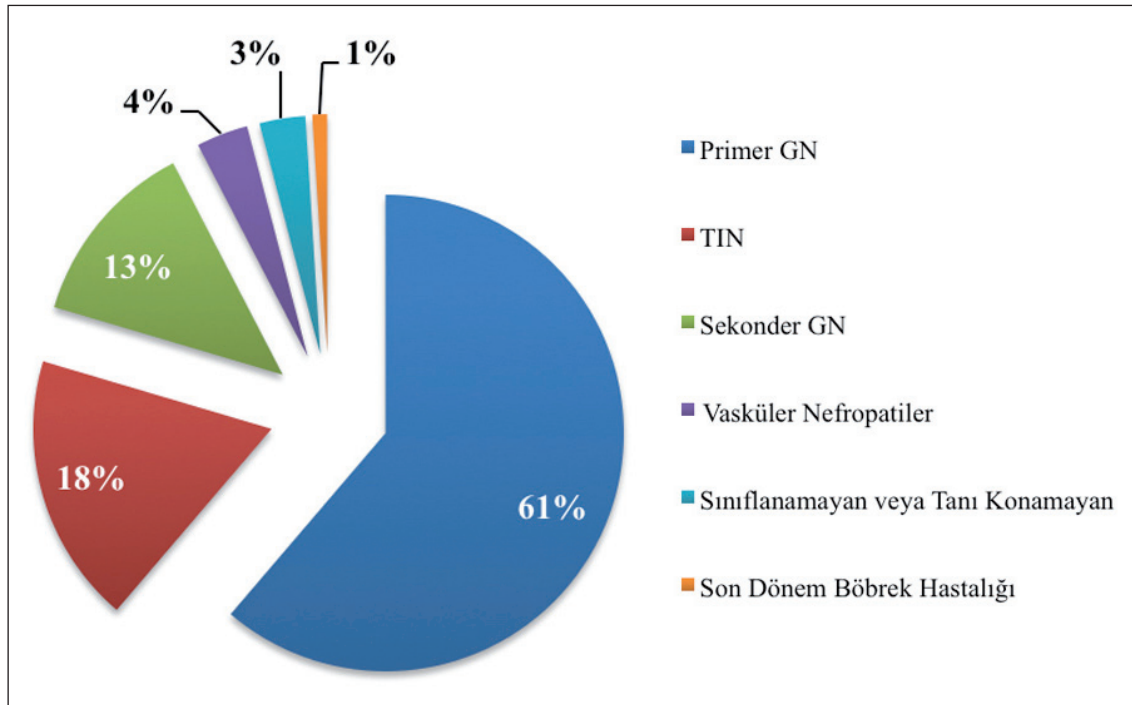
Kliniğimizde en sık biyopsi endikasyonunun nefrotik sendrom (%36,3) olduğu görüldü. Nefrotik sendromu sırasıyla akut böbrek yetmezliği (%19,7), akut nefritik sendrom (%14,5), asemptomatik üriner anormallikler (%12,5), NS ile birlikte böbrek testlerinde ani bozulma (%9,0), kronik böbrek yetmezliği (%6,9) ve izole hematüri (%1) takip etmektedir. Tüm hasta gruplarında en az görülen biyopsi endikasyonu izole hematüriydi.

Biyopsi sonuçlarına göre majör histolojik gruplara bakıldığında en sık renal hastalık primer glomerülonefritler saptandı (Şekil 2).

Primer GN'ler kendi arasında değerlendirildiğinde en sık 40-59 yaş grubunda (%36,7) olduğu görüldü (Tablo I). 60 yaş üzerindeki hastalarda primer GN oranları azalırken KTIN oranında belirgin artış saptandı (p<0,01).

Majör histolojik grupların alt gruplarına bakıldığında (Tablo II) primer glomerülonefritlerin en sık alt tipinin %13,8 ile membranöz GN olduğu görüldü. 60 yaş üstü hastalarda en sık saptanan böbrek patolojisi KTIN (%21,9) iken en sık glomerülonefrit tipinin FSGS (%12,5) olduğu görüldü.

Sistemik hastalıklarda görülen böbrek tutulumlarında en sık patolojik bulgunun amiloidoz %5,2, lupus nefriti %3,8 ve diyabetik nefropati %3,5 olduğu görüldü. Hipertansif nefropati %3,5 oranındaydı.



Şekil 2: Biyopsi sonuçlarının majör histolojik gruplara göre dağılımı.

Tablo I: Majör histopatolojik grupların yaşa göre dağılımı.

Patoloji	18 – 39 yaş arası		40 – 59 yaş arası		60 yaş üzeri		Toplam	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Primer GN	63	75,9	65	59,1	49	51	177	61,2
Sekonder GN	12	14,5	18	16,4	7	7,3	37	12,8
TIN	4	4,8	21	19,1	28	29,2	53	18,4
Vasküler	2	2,4	3	2,7	5	5,2	10	3,5
SDBH	0	0	1	0,9	2	2,1	3	1,0
Sınıflandırılmayan	2	2,4	2	1,8	5	5,2	9	3,1
Toplam	83	100	110	100	96	100	289	100

Tablo II: Böbrek biyopsilerinin histopatolojik tanıları ve yaşa göre dağılımı.

Histopatolojik Alt Tip	18 – 39 yaş		40 – 59 yaş		60 yaş üzeri		Toplam	Toplam
	n	%	n	%	n	%	n	%
MGN	13	15,7	16	14,5	11	11,5	40	13,8
FSGS	11	13,3	15	13,6	12	12,5	38	13,1
KTIN	3	3,6	13	11,8	21	21,9	37	12,8
IgAN	10	12	14	12,7	6	6,3	30	10,4
MPGN	9	10,8	7	6,4	11	11,5	27	9,3
Kresentik GN	8	9,6	11	10	6	6,3	25	8,7
Amiloidoz	4	4,8	7	6,4	4	4,2	15	5,2
MDH	10	12	1	0,9	3	3,1	14	4,8
Lupus Nefriti	5	6,0	5	4,5	1	1,0	11	3,8
DM Nefropati	2	2,4	6	5,5	2	2,1	10	3,5
HT Nefropati	2	2,4	3	2,7	5	5,2	10	3,5
Tanı konamayan	2	2,4	2	1,8	5	5,2	9	3,1
ATIN	1	1,2	3	2,7	3	3,1	7	2,4
Myelom Böbreği	0	0	2	1,8	3	3,1	5	1,7
ATN	0	0	3	2,7	1	1,0	4	1,4
MezPGN	2	2,4	1	0,9	0	0	3	1
SDBH	0	0	1	0,9	2	2,1	3	1
Skleroderma ilişkili bulgular	1	1,2	0	0	0	0	1	0,3
Toplam	83	100	110	100	96	100	289	100

Nefritik sendrom nedeniyle biyopsi yapılan hastalarda en sık tespit edilen patoloji kresentik GN idi. Kresentik GN tanılı hastalarda histopatolojik olarak 2 hastada IgA GN, 3 hastada Wegener granülomatosis, 2 hastada post enfeksiyöz GN tablosu eşlik etmekteydi, geriye kalan hastalarda histopatolojik olarak net bir etiyoloji değerlendirilememiştir. Nefrotik sendrom nedeniyle

biyopsi yapılan hastalarda en sık görülen histopatolojik tip %29,5 ile MGN idi. MGN'i sırasıyla IgAN (%9,5), amiloidoz (%9,5), MPGN (%7,6) ve FSGS (%7,6) takip etmekteydi (Tablo III). Yaş gruplarına göre baktığımızda NS'a en sık yol açan glomerülopati; 60 yaş üstü hastalarda sırasıyla MGN (%21,9), MPGN (%9,8) ve amiloidoz (%9,8); 18–39 yaş arasında MGN

Tablo III: Klinik biyopsi endikasyonlarıyla histopatolojik sonuçların değerlendirilmesi (%).

	AİB	NS	Nefritik Sendrom	İzole Hematüri	ABY	KBY	NS ABY
MezPGN	2,8	1,9	–	–	–	–	–
MDH	11,1	6,7	2,4	–	–	3,8	3,8
MGN	22,2	29,5	2,4	–	–	–	–
MPGN	13,9	7,6	14,3	–	10,5	3,8	3,8
FSGS	8,3	7,6	16,7	–	12,3	40	19,2
IgA	11,1	9,5	16,7	–	10,5	5,0	7,7
Kresentik GN	8,3	1,9	23,8	33,3	10,5	5,0	7,7
Amiloidoz	2,8	9,5	–	–	1,8	–	11,5
Lupus Nefriti	8,3	5,7	–	–	3,5	–	–
Diyabetik N.	–	4,8	–	–	1,8	10	7,7
Hipertansif N.	5,6	1,9	7,1	–	1,8	5,0	3,8
Myelom	–	–	–	–	7,0	5,0	–
Skleroderma	–	–	–	–	1,8	–	–
ATIN	–	1	2,4	–	8,8	–	–
KTIN	5,6	10,5	4,8	–	21,1	10	30,8
ATN	–	–	–	33,3	5,3	10	–
SDBH	–	–	2,4	–	–	–	–
Tanı Konamayan	–	1,9	7,1	33,3	3,5	–	3,8
Toplam	100	100	100	100	100	100	100

(%20), FSGS (%14,3) ve MDH (%14,3); 40–59 yaş arasında ise MGN (%25), IgAN (%13,5) ve amiloidoz (%13,5) olarak saptandı. Asemptomatik idrar bozukluğu nedeniyle biyopsi yapılan hastaların %22,2'sinde MGN, %13,9'unda MPGN ve %11,1'inde ise IgAN tespit edildi. AİB nedeniyle biyopsi yapılan hastaların tamamında patolojik anormallik tespit edildi.

5 yıllık zaman diliminde primer glomerülofrit sayısında belirgin artma; sekonder glomerülofrit sayılarında ise azalma olduğu görüldü (p=0,017). (Şekil 3)

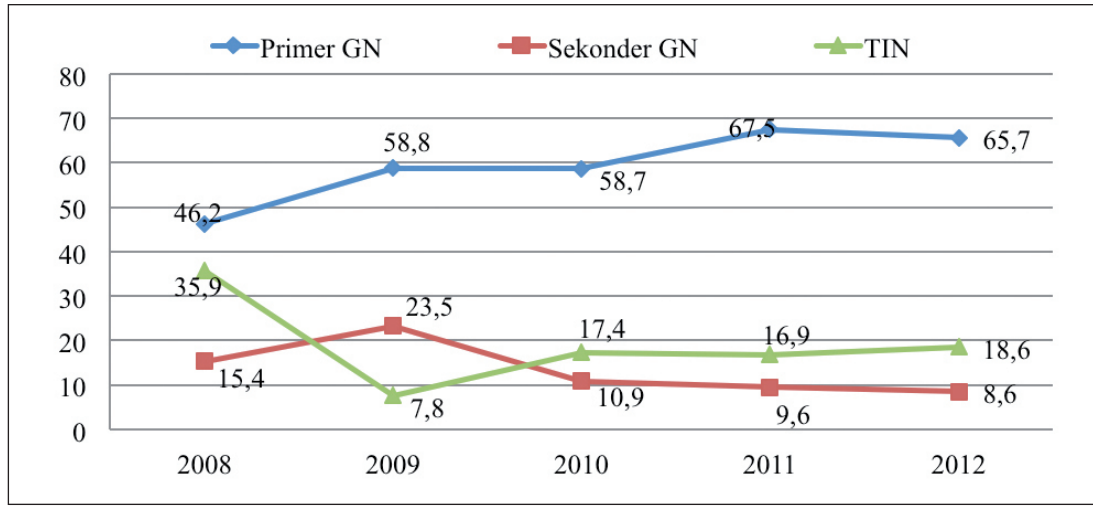
Glomerülofritlerin beş yıldaki görülme sıklığına bakıldığında; MGN ve IgAN son yıllarda daha sık görülürken, MDH hastalığı daha az tespit edilmektedir (Şekil 4).

Grupların tamamında ortalama kreatinin düzeyi hastanemiz laboratuvarında üst sınır olan 1.2 mg/dl'nin üzerindeydi. Son dönem böbrek hastalığı olanlarda ortalama kreatinin klirensi 13,2 mL/min/1,73 m², TIN'i olan hastalarda 30,1 mL/min/1,73 m², primer GN tanısı olanlarda 60,1 mL/min/1,73 m² olarak hesaplandı.

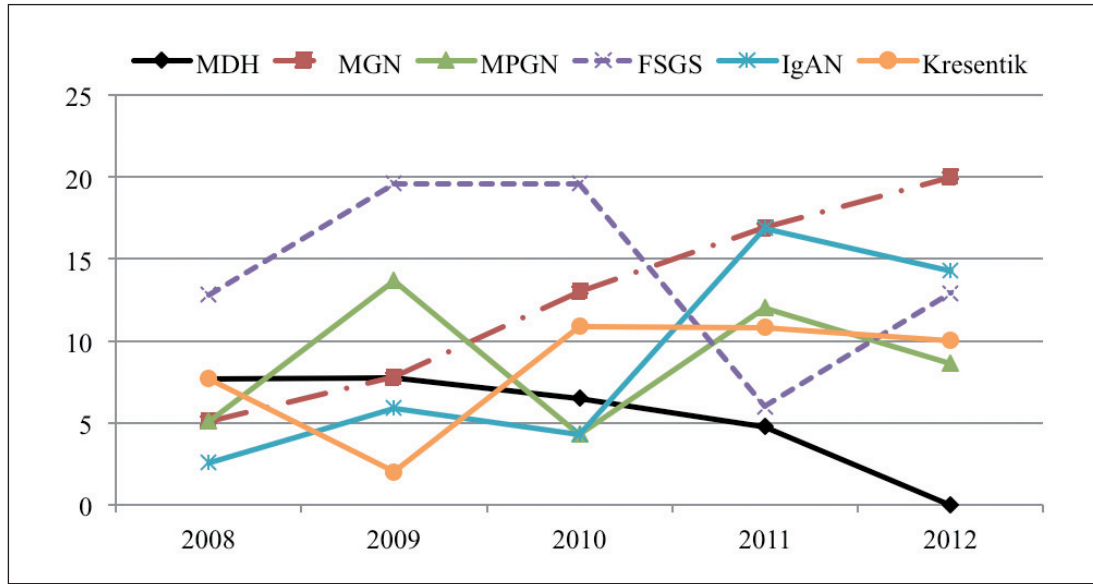
Primer GN'lerde Evre 5 böbrek yetmezliği görülme oranı %27 olarak saptandı. TIN'lerde de Evre 5 böbrek yetmezliği görülme oranı (%49) çok yüksekti. Tüm hastaların %24,2'si birinci, %10,7'si ikinci, %19'u üçüncü, %16,2'si dördüncü ve %29,8'i beşinci evre kronik böbrek hastalığına sahipti.

Ultrason ile ölçülen böbrek uzun aksı 90–130 mm arası olan hastalar normal böbrek boyutlarına sahip olarak kabul edildi. Böbrek boyutları hastaların %81'inde normal, %12,1'inde küçük, %6,9'unda ise büyüktü. Böbrek ekojenitesi hastaların %36,7'sinde normaldi. Hastaların %36,3'ünde grade I, %24,2'sinde grade II, %2,4'ünde grade III ekojenite artışı tespit edildi.

Böğür ağrısı, hipotansiyon, taşikardi, makroskopik hematüri veya hemoglobinde düşme gelişen hastalar dışında kontrol amaçlı renal ultrasonografi yapılmadı. Hemodinamik instabilitesi gelişen ve hemoglobin değerlerinde düşme görülen 5 hastada yapılan renal ultrasonografide perirenal hematoma gözlemlendi. Bu hastaların hiçbirinde operasyon endikasyonu gelişmedi fakat iki hastada kan transfüzyonu ihtiyacı oldu. Bir hastada mortalite görüldü. Kanama ve mortalite sıklığı sırasıyla %1,73 ve %0,3 idi. Mortal seyreden hasta 49 yaşında erkekti. Kliniğimizde biyopsi sonrası yakın takibi yapıp taburcu edildikten dört gün sonra dış merkezde hemodiyaliz esnasında solunum arresti ve hipovolemik şok tablosu gelişmesi üzerine yoğun bakımda izleme alınmıştı. Batın görüntülemelerinde masif retroperitoneal kanama saptanması üzerine renal anjiyografi ve embolizasyon yapıldı. Hemorajik şok tablosunda olan olguya sürekli yavaşa akımlı hemodiyalizasyon desteği, kan transfüzyonları sağlanmasına rağmen hasta kaybedildi. Renal biyopsi sonucu SDBH ile uyumlu idi.



Şekil 3: Majör histopatolojik grupların yıllara göre dağılımı (olgu sayısı/yıl).



Şekil 4: Primer glomerülonefritlerin yıllara göre dağılımı (olgu sayısı/yıl).

TARTIŞMA

Ülkemizde Türk Nefroloji Derneği'nin 2012 Registry raporlarına (verilerine) göre 2012 yılı sonu itibarıyla kronik HD programında izlemde olan hastalarda üçüncü sıklıktaki etiyolojik neden glomerülonefritlerdir (4). Böbrek biyopsisi başta glomerülonefritler olmak üzere böbreğin glomerüller ve tübüler hastalıklarının tanısını koymada nefroloji uzmanları için çok önemli bir tanı aracıdır ve tanı için günümüzde altın standarttır. Glomerüller hastalıklarında patoloji böbreğe sınırlı veya her bir sistemik belirti direkt glomerüller fonksiyon bozukluğunun sonucu ise (pulmoner ödem, hipertansiyon, üremik sendrom) primer olarak glomerüller hastalıklar eğer multisistemik bozukluğun bir parçası ise sekonder olarak sınıflandırılmaktadırlar. Histopatolojik tipi ne olursa olsun her bir primer ya da idiyopatik histolojik formun altında sekonder

ve/veya sistemik hastalık olabileceği akılda tutulmalı ve klinik olarak ekarte edilmelidir (6).

Bu çalışma, 5 yıllık dönem içinde biyopsi ile tanı konmuş böbrek hastalıkları hakkında bilgi sağlamaktadır. Aydın ilinde yaşayan tüm hastaların merkezimizde izlenmemesi, yaz-kış dönemi yoğun nüfus hareketleri olması ve Aydın ili dışından da hastaların merkezimize başvurmuş olması nedeniyle yıllık insidans verileri hesaplanamamıştır.

Çalışmamızda, hastaların biyopsi yapıldığı yıldaki ortalama yaşı $50,8 \pm 16,1$ yıl (18-86 yıl) olarak bulundu. Bu Türkiye ve Dünyadaki birçok çalışmaya göre yüksek, Norveç ulusal kayıtlarında ve Kuzey İtalya bölgesinde yapılan çalışmada yer alan bulgularla yakın düzeydeydi (7-14). Yaş ortalamasının yüksek olması çalışmamızın daha güncel verilerle yapılması, Türkiye'de ortalama yaşam süresinin uzaması, kronik

hastalıkların artması ve USG eşliğinde perkütan böbrek biyopsisi tecrübesinin artması sonucu ileri yaştaki hastalara daha sık biyopsi yapılmasıyla açıklanabilir. Yıllar içerisinde yaş ortalamasında anlamlı bir değişiklik gelişmemiştir.

Çalışmamızda, yaşla beraber glomerüler hastalıkların oranı azalırken tübüler patolojilerin oranı artmaktaydı. Bununla beraber GN'lerin patolojik alt tiplerinde de farklılıklar olduğu görüldü. Çalışmamızda en sık görülen GN tipi olan MGN altmış yaşın altında anlamlı olarak daha sık görüldü. Altmış yaş üstünde hipertansif nefropati ve MPGN oranı artarken, IgAN oranı belirgin olarak azalmaktaydı.

Böbrek fonksiyonlarında bozulma ve proteinüri sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Nefrotik sendromun birçok çalışmada en sık biyopsi endikasyonu olmasının altında muhtemelen hastaların çoğunun kliniğe ileri evre renal yetmezlik veya nefrotik düzeyde proteinüriye bağlı klinik bulgular ortaya çıktıktan sonra başvurması yatmaktadır. Bu durum, böbrek biyopsisinin sıklıkla her nefropatinin daha ciddi formuna uygulandığına işaret etmektedir.

Böbrek biyopsisi yapılan tüm olgularımızın %74'ünde glomerüler hastalık tespit edildi. Primer GN'ler %61,2 oranında görülürken sekonder GN'ler %12,8 oranındaydı. Sekonder GN oranları geniş biyopsi serilerini içeren çalışmalara göre daha düşük oranda tespit edildi. Bunun muhtemel sebebi sekonder glomerülonefrite yol açabilecek hastalıkları takip eden kliniklerin (ör: romatoloji) böbrek biyopsilerini kendilerinin organize etmeleri olabilir. Çalışmamızda sadece kliniğimizde yapılan böbrek biyopsileri değerlendirilmiştir. Biyopsi sonuçlarında TIN'ler %18,3 ile ikinci sıklıktaydı. TIN'den sonra sırasıyla vasküler nefropatiler, tanı konamayan biyopsiler ve SDBH gelmekteydi. TIN oranlarına bakıldığında çalışmamızda yüksek oranda görülmekteydi. Bunun muhtemel sebebi bölgemizde kontrolsüz ilaç(özellikle analjezik) ve bitkisel tedavi kullanımının yaygın olması olabilir.

Primer GN tanısı konan hastalarda en sık görülen alt tipler sırasıyla MGN (%22,6), FSGS (%21,5) ve IgAN (%16,9) şeklindeydi. Bunları sırasıyla MPGN, kresentik GN, MDH ve mezengioproliferatif GN(MezPGN) takip etmekteydi. Diğer Primer GN hasta serilerinde hasta gruplarına göre çok farklı oranlar görülmesine karşın erişkinlerde FSGS (3,15), MGN (16,17) ve IgAN (18) ön sıralarda yer almaktadır.

Çalışmamızda, GN dağılımı klasik literatür bilgisine benzer şekilde görüldü. Literatürde genç hastalarda daha sık görüldüğü bilinen IgAN, MDH oranları 60 yaşından sonra düşerken FSGS oranları artmaktadır. MGN oranları 40–60 yaşları arasında pik yapmaktadır. Tablo IV'de görüldüğü gibi benzer çalışmaların verileri incelendiğinde MGN oranlarının çalışmamızda olduğu gibi %20–30 arasında olduğu dikkati çekmektedir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada MGN %35,8 ile en sık görülen patoloji olmuştur (7). Bir diğer dikkat çekici nokta FSGS oranlarının çalışmalarda oldukça farklı oranlarda (%5–%40,8) görülmesidir. Brezilya'dan bildirilen bir çalışmada primer GN tanısı alan hastalarda en sık tespit edilen alt tipin %24,6 ile FSGS olduğu görülmektedir (15). Yine aynı incelemede çalışmamıza benzer şekilde MGN (%20,7) ve IgAN (%20,1) diğer sık patolojik bulgu olarak tespit edilmiştir.

Braden ve ark. tarafından yapılan ve 30 yıllık süre içerisinde böbrek biyopsilerinde saptanan GN insidanslarının değişimini değerlendiren bir çalışmada, FSGS insidansının 30 yılda on üç kat arttığı görülmektedir (19). Benzer şekilde IgAN'de de belirgin bir artış görülmüştür. Yine Amerika'da yapılan ve erişkin nefrotik sendromda değişen etiyolojinin incelendiği bir diğer çalışmada da FSGS 1976–1979 arasında %15 ile üçüncü sırada görülmekteyken; 1995–1997 yılları arasında %50'den fazla hastada tespit edilerek ilk sıraya yerleşmiştir (20). İspanya ve Fransa'da da benzer şekilde FSGS insidansında artma vardır (21,22). İnsidanstaki artışta genetik, sosyoekonomik, çevresel olaylara veya obeziteye bağlı olarak artış eğilimi gösterdiği

Tablo IV: Farklı serilerde primer GN tiplerinin dağılımı.

Kaynak	Ülke	MPGN	MGN	IgAN	MezPGN	FSGS	MDH	Kresentik	Diğer
Numez ve ark	Portekiz	–	31	10	10	9	6,5	13	6,6
Orofino ve ark	İspanya	14,6	10	28,8	–	14,2	18,7	–	13,7
Kheder ve ark	Fransa	34,8	15	–	–	16,7	18,9	–	14,5
Segonds ve ark	Fransa	–	25,8	11,6	7,5	10,2	11,6	13,6	19,7
Mitwalli ve ark	S.Arabistan	9,5	13,6	13,6	21,1	40,8	1,4	–	–
Schena ve ark	İtalya	–	20,7	35,2	–	11,8	7,8	4,6	19,9
Aybal ve ark	Türkiye	14,2	35,8	5,4	7,4	10,8	7,4	15,5	–
Eceder ve ark	Türkiye	8,8	9	11,9	8,8	8,1	1,4	11,5	–
Altıparmak ve ark	Türkiye	26,6	23,4	9,2	7,8	5	4,6	2,8	–
Çalışmamız	Türkiye	15,3	22,6	16,9	1,7	21,5	7,9	14,1	–

düşünülmektedir. Amerika'da tüm ırklarda FSGS sıklığının artması, genetik dışındaki faktörlerinde bundan sorumlu olduğunu destekler (19).

Çalışmamızda MPGN %15,3 ile dördüncü sıklıkta saptanmaktadır. Çalışmamızdan farklı olarak Türkiye'de 2001 yılında yayınlanan bir çalışmada MPGN %29,4 ile en sık görülen GN tipi olarak dikkati çekmektedir. Yine Romanya'da yapılan ve 10 yıllık dönemdeki böbrek biyopsilerinin sonuçlarını inceleyen bir çalışmada, MPGN yüksek oranda saptanmıştır. Aynı çalışmada MPGN sıklığındaki yıllar içinde olan azalma da vurgulanmıştır (23). Epidemiyolojik çalışmalarda MPGN'nin GN tipleri içerisinde nadir olduğu ve gelişmiş ülkelerde özellikle son 20-30 yıl içerisinde belirgin azalma gösterdiği kaydedilmektedir (24). Bu azalma muhtemelen hijyen şartlarının düzelmesi, antibiyotiklerin yaygın ve uygun endikasyonla kullanımı ile bakteriyel enfeksiyonların önemli oranda azalması sonucu etiyolojik faktörlerin değişimini yansıtmaktadır (24-26). İdiyopatik MPGN'nin azalmasının muhtemel diğer bir nedeni de, günümüzde önceki yıllara oranla bu hastalığın sekonder formlarının tanısının daha kesin konulabilmesidir. Çalışmamızın kısıtlamalarından birisi de elektron mikroskopisi mevcut olmadığı için MPGN alt tiplerinin net ifade edilememiş olması ve hastaların daha sonraki takiplerine yer verilmemiş olmasıdır.

Kresentik GN'ler çalışmamızda %14 ile beşinci sıklıkta görülürken; görülme oranları Portekiz ve Fransa çalışmalarına (16,17) benzer oranda bulunmuştur. Literatürde bazı çalışmalarda bildirilen oranlar ise %1-5 arasında değişmektedir (15,27,28). Kresentik GN'in klinik yansıması, genellikle renal fonksiyonlardaki hızlı bir bozulmadır. Hastalarda hematüri ve proteinüri görülür. Çalışmalar arasındaki görülme sıklığının bu kadar farklı olmasında muhtemelen akut nefritik sendromun biyopsi endikasyonu olarak kliniklerce farklı kabul görmesinden dolayıdır. Çalışmamızda, biyopsi endikasyonu olarak akut nefritik sendrom sıklığı da (%14,5) diğer çalışmalardan yüksek orandadır (10,12,15). Kresentik GN tanısı alan hastalarımızın %80'inde proteinüri miktarı 3 gr/gün'ün altındadır. Kresentik GN tanısı konan hastaların sadece %8'inde kreatinin klirensi %90'ın üzerindeydi ve vakaların kreatinin klirensi düzeyleri ortalama 45,1±3,6 ml/dk/1.73 m² idi.

IgA nefropatisi özellikle çocuklarda ve gençlerde sık görülmekle birlikte erişkinlerde de insidansı giderek artmaktadır (19). Böbrek biyopsi örneklerinde IgAN tespit edilme sıklığı kresentik GN'te olduğu gibi merkezin hematüri hastaya yaklaşım politikasına göre değişir. Japonya, İtalya ve Avusturya'da yapılan bazı çalışmalarda IgAN'nin en sık GN tipi olduğu görülmüştür (27,29,30). Danimarka'dan bildirilen bir çalışmada ise, glomerüler hastalığı olduğu bilinen geniş bir grup 12 yıldan fazla takip edilmiş ve IgAN insidansı düşük bulunmuştur (31). Bizim çalışmamızda ise, IgAN %16,9 ile üçüncü sıklıkta görülen GN tipi olarak tespit edildi. Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarda da IgAN sıklığı %4'ten %11,9'a kadar değişmektedir (32-34). Çalışmamızda IgAN'nin Türkiye'de

yapılan eski çalışmalara göre daha yüksek tespit edilmesinin bir nedeninin de olgularımızın neredeyse tamamında immünfloresan incelemenin gerçekleştirilmiş olmasıdır.

Sekonder GN'ler sistemik bir hastalığın veya etkenin böbrekleri etkilemesiyle birlikte glomerüler zedelenmeye bağlı ortaya çıkar. Tüm Dünyada primer GN'ler en sık görülen glomerüler patoloji iken bazı çalışmalarda sekonder GN'ler ilk sırada tespit edilmiştir. Lupus nefriti tüm dünyada sekonder GN'ler içerisinde en sık görülen nefritlerdendir. Çalışmamızda, lupus nefritinin sıklığı tüm renal patolojiler arasında %3,8'di, sekonder GN'ler arasında ise %29,7 ile ikinci sıklıkta görülmekteydi. Dünyada birçok merkezin verilerinde (7,27,35) lupus nefriti sekonder GN'ler arasında ilk sırada bulunmaktadır. Sayarlıoğlu ve ark.nın Van ilindeki GN'lerin epidemiyolojisini incelediği çalışmasında lupus nefriti tüm nedenler içerisinde %23,3 ile ilk sırada yer almaktaydı (36). Bizim çalışmamızda da %54 hastanın biyopsi öncesi SLE tanısı bulunmamaktaydı. Sistemik lupus eritematozus tanısı olan hastaların ise %62,5'inde lupus nefriti tespit edildi. Diğer tanılar ise KTIN ve MGN idi. Amiloidoz %5,2 ile tüm renal patolojilerin yedinci en sık sebebi iken sistemik hastalıkların renal tutulumu grubunda %40,5 ile en sık olarak görülmüştür ve Türkiye'de yapılan çoğu çalışmada da amiloidoz bu grubun içindeki en sık sebeptir (41,42). Ülkemizde en sık reaktif amiloidoz nedeni heredofamiliyal bir hastalık olan ailevi akdeniz ateşidir (37-40). Çalışmamızda, amiloidozun bu kadar sık saptanmasının altında muhtemelen Ailesel Akdeniz ateşi (AAA)'nin ülkemizde ve özellikle bölgemizde sık görülmesinin yattığı düşünülmektedir. Diyabetik nefropati tüm dünyada sekonder glomerülofritler içerisinde önemli bir yer tutmaktadır. Bizim çalışmamızda DM nefropati sekonder GN arasında %27 ile üçüncü sıklıkta yer almaktaydı. İlginç olarak çalışmamızda DM tanısı olan hastaların sadece %23,8'inde DM nefropati tespit edildi. DM tanısı olan hastalarda görülen diğer tanıların KTIN (%23,8), MGN (%11,9), FSGS (%9,5), IgAN (%9,5) ve amiloidoz (%4,7) olduğu görüldü. Diyabetik nefropati tanısında eşlik eden ya da alta yatan diğer glomerüler ve tübüler patolojilerin göz ardı edilmemesi gerekir. Ön planda diyabetik nefropati düşündüğümüz bir hastada nöropatinin ve retinopatinin eşlik etmemesi, mikroskopik veya makroskopik hematüri varlığı, eşlik eden diğer sistemik hastalıkların bulunması, beklenilmeyen hızda nefropatinin kötüleşmesi, diabetes mellitus tanı süresinin kısa olması gibi etmenler bizde kuşku uyandırmalıdır ve klinik endikasyon halinde böbrek biyopsisinden çekinilmemelidir.

Çalışmamızda, ultrasonografik olarak hastaların böbrek boyutlarında azalmayla birlikte TIN oranında belirgin artış (%10'dan %31,4'e) tespit edildi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Benzer şekilde renal parankim ekojenitesi arttıkça TIN sıklığı artmaktaydı. TIN kronik böbrek hastalığının non spesifik histopatolojik bir bulgusu olarak da karşımıza çıkabilmektedir. USG ile renal histopatoloji arasındaki korelasyonu inceleyen bir çalışmada 25 hasta böbrek biyopsisi öncesi USG ile değerlendirilmiş ve glomerüler lezyonun tipi ve ciddiyeti ile

sonografik bulgular arasında ilişki bulunmamıştır. Böbrek ekosu ile biyopside tespit edilen interstisyel değişikliklerin tipi ve ağırlığı arasında ilişki olduğu; ekojenitede en fazla artışın ise aktif interstisyel değişikliklerden kaynaklandığı bildirilmiştir (43). Page ve ark.nın çalışmasında da benzer olarak interstisyel inflamasyon, interstisyel fibrozis, tübüler atrofi ile böbrek ekosu arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (44). Çalışmamızda da benzer bulgular tespit edilmiştir.

Mortalite oranımız %0,3'tür ve genel mortalite oranı ile benzerdir (45).

Sonuç olarak; elde ettiğimiz bulgular ülkemizde yapılan birçok çalışma gibi literatürde bulunan uzun süreli, çok merkezli ve geniş biyopsi serilerini içeren çalışmalar ile uyumluydu. Yıllık ortalama biyopsi sayımız 57,8'di ve birçok Avrupa ülkesinde yayınlanan çalışmalardan ve Türkiye genel ortalamasından yüksek düzeydeydi (46). Biyopsi yaş ortalamamız Türkiye'deki birçok merkezin verilerinde bildirilen ortalamaların üstündeydi. Çalışmamızda, elde ettiğimiz bulgular böbrek biyopsisi endikasyonlarının gerekliliği, endikasyonlarla patolojik sonuçların uyumu, bölgemizde sık görülen renal patolojilerin dağılımı ve hastaların klinik özellikleri hakkında ileriye dönük fikir yürütmemize ve hastalara daha hızlı ve doğru yaklaşımlar geliştirebilmemize yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Chugh KS: Renal disease in India. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 7-8
2. Ghnaimat M, Akash N, El-Lozi M: Kidney biopsy in Jordan: Complications and histological findings. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 1999; 10: 152-156
3. Mitwalli AH, Al Wakeel JS, Al Mohaya SS, Malik HG, Abu-Aisha H, Hassan OS, Akhtar M: Pattern of glomerular disease in Saudi Arabia. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 797-802
4. Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N: Türkiye'de Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon. *Ankara: Türk Nefroloji Derneği*, 2013; 1-90
5. Glasscock RJ, Massry SG: Renal biopsy. In: Massry SG, Glasscock RJ (eds), *Textbook of Nephrology* (3 rd ed). Baltimore: Williams&Wilkins, 1995; 1739-1743
6. Süleymanlar G: Primer glomerüler hastalıklar. In: Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G (eds), *Nefroloji El Kitabı* (3rd ed). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2000; 168-197
7. Ecder SA, Kılıçaslan I, Ecder T, Türkmen A, Özağarı A, Uysal V, Sever MŞ: Beş yüz on üç böbrek biyopsisinin klinikopatolojik açıdan değerlendirilmesi. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;68:43-45
8. Zhou FD, Shen HY, Chen M, Liu G, Zou WZ, Zhao MH, Wang HY: The renal histopathological spectrum of patients with nephrotic syndrome: An analysis of 1523 patients in a single Chinese centre. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3993-3997
9. Okpechi I, Swanepoel C, Duffield M, Mahala B, Wearne N, Alagbe S, Barday Z, Arendse C, Rayner B: Patterns of renal disease in Cape Town South Africa: A 10-year review of a single-centre renal biopsy database. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1853-1861
10. Naumovic R, Pavlovic S, Stojkovic D, Basta-Jovanovic G, Nestic V: Renal biopsy registry from a single centre in Serbia: 20 years of experience. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 877-885
11. Karnib HH, Gharavi AG, Aftimos G, Mahfoud Z, Saad R, Gemayel E, Masri B, Assaad S, Badr KF, Ziyadeh FN: A 5-year survey of biopsy proven kidney diseases in Lebanon: significant variation in prevalence of primary glomerular diseases by age, population structure and consanguinity. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(12): 3962-3969
12. Aatif T, Benyahia M, Maoujoud O, Montasser DI, Oualim Z: Glomerular diseases in the Military Hospital of Morocco: Review of a single centre renal biopsy database on adults. *Indian J Nephrol* 2012; 22(4): 257-263
13. Tondel C, Vikse BE, Bostad L, Svarstad E: Safety and complications of percutaneous kidney biopsies in 715 children and 8573 adults in Norway 1988-2010. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1591-1597
14. Zaza G, Bernich P, Lupo A: Incidence of primary glomerulonephritis in a large North-Eastern Italian area: A 13-year renal biopsy study. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 367-372
15. Polito MG, de Moura LA, Kirsztajn GM: An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9617 native kidney biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 490-496
16. Orofino L, Quereda C, Lamas S, Orte L, Gonzalo A, Mampaso F, Ortuño J: Hypertension in primary chronic glomerulonephritis: Analysis of 288 biopsied patients. *Nephron* 1987; 45: 22-26
17. Aybal A: 1997-2005 yılları arasında böbrek biyopsisi yapılan hastalarda klinik ve patolojik bulgular arasındaki uyum. *Uzmanlık tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Kayseri*, 2007; 28-32
18. Kheder MA, Ben Maiz H, Abderrahim E, el Younsi F, Ben Moussa F, Safar ME, Ben Ayed H: Hypertension in primary chronic glomerulonephritis analysis of 359 cases. *Nephron* 1993; 63: 140-144
19. Braden GL, Mulhern JG, O'Shea MH, Nash SV, Ucci AA, Germain MJ: Changing incidence of glomerular disease in adults. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 878-883
20. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH: Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: A comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 621-631
21. Rivera F, Lopez-Gomez JM, Perez-Garcia R: Frequency of renal pathology in Spain 1994-1999. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17: 1594-1602
22. Simon P, Ramee MP, Boulahrouz R, Stanescu C, Charasse C, Ang KS, Leonetti F, Cam G, Laruelle E, Autuly V, Rioux N: Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. *Kidney International* 2004; 66: 905-908

23. Covic A, Schiller A, Volovat C, Gluhovschi G, Tatomir PG, Petrica L, Caruntu ID, Bozdog G, Velcirov S, Trandafirescu V, Bob F, Gluhovschi G: Epidemiology of renal disease in Romania: A 10 year review of two regional renal biopsy databases. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 419-424
24. Di Belgiojoso GB, Ferrario F: Membranoproliferative glomerulonephritis. In: Massry SG, Glassock RJ (eds). *Glomerular Diseases. Textbook of Nephrology*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995; 681-771
25. Gonzalo A, Matesanz R, Teruel JL, Ortuno J: Incidence of membranoproliferative glomerulonephritis in a Spanish population. *Clin Nephrol* 1986; 26: 161
26. Jungers P, Forget D, Droz D, Noel LH, Grunfeld JP: Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) is disappearing in France: Epidemiologic data on 1231 patients with primary chronic glomerulonephritis (abstract). *Kidney Int* 1985; 27: 829-830
27. Schena FP: Survey of the Italian registry of renal biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. The Italian Group of Renal Immunopathology. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (3): 418-426
28. Sayarlıoğlu H, Erkoç R, Topal C, Doğan E, Özen S, Bayram İ, Uğraş S. Van ilindeki glomerülonefritlerin epidemiyolojisi: 129 vakanın patolojik bulguları. *Turk Neph Dial Transpl* 2005; 14(1) : 23-25
29. Briganti EM, Dowling J, Finlay M, Hill PA, Jones CL, Smith PSK, Sinclair R, McNeil JJ, Atkins RC: The incidence of biopsy-proven glomerulonephritis in Australia. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1364-1367
30. Research Group on Progressive Chronic Renal Disease: Nationwide and long-term survey of primary glomerulonephritis in Japan as observed in 1850 biopsied cases. *Nephron* 1999; 82: 205-213
31. Heaf J, Lokkegaard H, Larsen S: The epidemiology and prognosis of glomerulonephritis in Denmark 1985-1997. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1889-1897
32. Türkiye 2007 yılı Ulusal Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi Raporu, Türk Nefroloji Derneği Yayınları, 2007; 24-25
33. Akın D, Özmen S, Danış R: Analysis of 152 patients with nephrotic syndrome in the period between 2001 and 2007. *Turk Neph Dial Transpl* 2008; 17(2): 74-76
34. Al Arrayed A, George SM, Malik AK, Al Arrayed S, Rajagopalan S, Al Arrayed A, Sharqawi SE, Ratnakar KS, Fareed E, Al Sabag F: The spectrum of glomerular diseases in the Kingdom of Bahrain: An epidemiological study based on renal biopsy interpretation. *Transplantation Proceedings* 2004; 36: 1792-1795
35. Yahya TM, Pingle A, Boobes Y, Pingle S: Analysis of 490 kidney biopsies: Data from the United Arab Emirates Renal Diseases Registry. *J Nephrol* 1998; 11: 148-150
36. Sayarlıoğlu H, Erkoç R, Topal C, Doğan E, Özen S, Bayram İ, Uğraş S: Van ilindeki glomerülonefritlerin epidemiyolojisi: 129 vakanın Patolojik Bulguları. *Turk Neph Dial Transpl* 2005; 14(1): 23-25
37. Özçakar ZB, Erdogan BD, Elhan AH, Yalçinkaya F: Familial Mediterranean fever in siblings. *J Rheumatol* 2012;39:2170-2174
38. Örün E, Yalçinkaya F: Türk Tıbbında Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı ve amiloidoz. *Turk Neph Dial Transpl* 2003;12(1):1-7
39. Hawkins PN: Diagnosis and treatment of amyloidosis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 631-633
40. Özdemir AL, Sökmen C: Familial Mediterranean fever among the Turkish people. *Am J Gastroenterol* 1969;51:311-316
41. Irmak G, Kantarcı G, Topsever S ve ark: Nefrotik sendromda etiyojisi ve klinik takip. *Bezmialem Valide Sultan Vakıf Gureba Hastanesi Dergisi* 1994; 9: 39-41
42. Sökmen C, Özdemir AI: The spectrum of renal diseases found by kidney biopsy in Turkey. *Ann Intern Med* 1967; 67: 603-605
43. Rosenfield AT, Siegel NJ: Renal parenchymal disease: Histopathologic sonographic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1981; 137: 793-798
44. Page JE, Morgan SH, Eastwood JB, Smith SA, Webb DJ, Dilly SA, Chow J, Pottier A, Joseph AE: Ultrasound findings in renal parenchymal disease: Comparison with histological appearances. *Clin Radiol* 1994; 49: 867-870
45. Madaio MP: Nephrology Forum: Renal biopsy. *Kidney Int* 1990; 38: 529-543
46. Ereğ R, Süleymanlar G, Serdengeçti K (ed). *Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon*. İstanbul: Türk Nefroloji Derneği, 2000; 1-52