

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NEFROLOJİ BİLİM DALI

**AKUT POSTSTREPTOKOKSİK GLOMERÜLONEFRİT TANILI ÇOCUK
HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. DOĞUKAN MUSTAFA KESKİN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2021

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NEFROLOJİ BİLİM DALI

**AKUT POSTSTREPTOKOKSİK GLOMERÜLONEFRİT TANILI ÇOCUK
HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. DOĞUKAN MUSTAFA KESKİN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. BÜLENT ATAŞ

KONYA, 2021

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam boyunca bana destek olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaőan değerli tez hocam sayın Prof. Dr. Bülent ATAŞ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bana her zaman destek olan sayın Prof. Dr. İsmail Reisli'ye ve klinikteki tüm değerleri hocalarıma,

Hem iő hem de özel hayatımda sonsuz desteğiyle her zaman yanımda olan sevgili eőim Pınar BELVİRANLI KESKİN'e,

Berber alıőtıęım tüm sevgili asistan arkadaşlarıma, hemőirelere ve hastane personeline,

Eğitim hayatım boyunca anlayıő ve desteğini hiç esirgemeyen annem Yasemin KESKİN, babam Ömer KESKİN ve kardeőim Alanur Ayőe KESKİN'e çok teşekkür ederim.

AğUSTOS, 2021

Dr. Doğukan Mustafa KESKİN

ÖZET

AKUT POSTSTREPTOKOKSİK GLOMERÜLONEFRİT TANILI ÇOCUK HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. DOĞUKAN MUSTAFA KESKİN

UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2021

AMAÇ: Çalışmamızın amacı APSGN tanılı olgularda, cinsiyet dağılımını, başvuru yaşını, başvuru şikayetlerini, tanı anındaki klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularını, uygulanan tedavileri, hastaların klinik seyirlerini ve hastanede yatış sürelerini etkileyen faktörleri belirlemektir.

YÖNTEM: Çalışmamızda Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji kliniğimize 2010-2020 yılları arasında başvuran, APSGN tanısı konan 44 olgunun verileri geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Veriler, tanı ve takip sırasında kaydedilen bilgiler ve laboratuvar sonuçları dikkate alınarak dosyaların incelenmesinden elde edilmiştir.

BULGULAR: Çalışmamızda APSGN tanısı alan 24'ü (%54,5) erkek, 20'si (%45,5) kız 44 hasta incelendi. Tüm hastaların başvuru yaşları ortalaması $8,65 \pm 3,31$ yıldır. Hastaların en sık başvuru şikayeti ve bulguları 44 hastada (%100) hematüri [34'ünde (%77,3) makroskobik, 10'unda (%22,7) mikroskobik hematüri], 28'inde (%63,6) ödem, 22'sinde (%50) hipertansiyondu. Laboratuvar bulgularında hastalarımızın 30'unda (%68,2) CRP, 26'sında (%59,1) sedimantasyon yüksekliği olduğu; 19'unda (%43,1) albumin, hepsinde (%100) C3, 15'inde (%34) C4 düzeyi düşüklüğü olduğu görüldü. $GFR < 90$ mL/dk/1.73m² olan hasta sayısı 17'ydi (%38,6). GFR'leri düşük olan hastalarda nötrofil değeri, nötrofil/lenfosit oranı, CRP değeri daha yüksek; hemoglobin ve sodyum değeri daha düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). Hastalarımızın hepsine başvuru anında ultrason ile üriner sistem değerlendirmesi yapılmış olup 27 hastamızın (%61,3) böbrek parankiminde ekojenite artışı saptandı. Böbrek parankiminde ekojenite artışı olanlar ve olmayanlar arasında hastanede yatış süreleri, mikroskobik hematüri düzelme süresi, CRP değeri ve beyaz küre sayısı arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p < 0,05$). Hastanede daha uzun yatanların başvuru sırasındaki

GFR'si, albumin ve C3 deęeri daha dūřuk, idrarda protein/kreatinin oranı ve idrar dansitesi daha yūksek bulunmuřtur ($p<0,05$).

SONUÇ: APSGN'li hastalarda yūksek nōtrofil, nōtrofil/lenfosit oranı ve CRP deęeri hastalıęın řiddeti ile iliřkili bulunmuřtur. Bōbrek parankiminde ekojenite artıřı mikroskopik hematūri dūzelme sūresinin gōstergesi olabilir. Ayrıca bōbrek parankiminde ekojenite artıřı, dūřuk GFR, albumin ve C3 deęeri, artmıř idrar dansitesi ve idrarda protein atılımı gibi etmenlerin de hastanede uzun yatıř sūresi için risk faktōrleri olduęu saptanmıřtır.

Anahtar kelimeler: ocuk, Akut poststreptokoksik glomerūlonefrit, ocuk nefrolojisi.



ABSTRACT

EVALUATION OF PEDIATRIC PATIENTS DIAGNOSED WITH ACUTE POSTSTREPTOCOCCAL GLOMERULONEPHRITIS

DR. DOĞUKAN MUSTAFA KESKİN

DISSERTATION, KONYA, 2021

OBJECTIVE: The aim of our study is to determine the gender distribution, age of admission, presenting complaints, as well as clinical, laboratory and imaging findings at the time of diagnosis, treatments applied, clinical course of patients and the factors affecting duration of hospitalization in patients diagnosed with APSGN.

METHOD: In our study, the data of 44 cases diagnosed with APSGN and admitted to our Meram Faculty of Medicine Division of Pediatric Nephrology between 2010 and 2020 were evaluated retrospectively. The data were obtained through examination of the medical records, taking into account the information recorded during diagnosis and follow-up, and the laboratory results.

RESULTS: In our study, a total of 44 patients, 24 (54.5%) male and 20 (45.5%) female, who were diagnosed with APSGN were examined. Patients' mean age at admission was 8.65 ± 3.31 years. The most common presenting complaints and findings of the patients were hematuria in 44 patients (100%) [macroscopic hematuria in 34 (77.3%), microscopic hematuria in 10 (22.7%)], with 28 (63.6%) patients having edema and 22 (50%) patients having hypertension. In laboratory findings, 30 (68.2%) of our patients had high CRP and 26 (59.1%) high erythrocyte sedimentation rate; It was observed that 19 (43.1%) had low albumin, all (100%) had low C3 levels and 15 (34%) had low C4 levels. The number of patients with $GFR < 90$ mL/min/1.73m² was 17 (38.6%). Neutrophil count, neutrophil/lymphocyte ratio and CRP level were higher in patients with low GFR, whereas hemoglobin and sodium levels were lower ($p < 0.05$). All of our patients had urinary system evaluated by ultrasound on admission, and an increased echogenicity of renal parenchyma was detected in 27 patients (61.3%). It was determined that there was a significant difference between the patients with and without

echogenicity in the kidney parenchyma in terms of duration of hospitalization, recovery period of microscopic hematuria, CRP value and white blood cell count ($p<0.05$). Those with a longer duration of hospitalization had lower GFR, albumin and C3 levels on admission, and higher urine density ($p<0.05$).

CONCLUSION: In patients with APSGN, elevated neutrophil count, neutrophil/lymphocyte ratio and CRP levels were found to be associated with disease severity. Increased echogenicity of renal parenchyma may be an indicator for recovery time of microscopic hematuria. Furthermore, factors including increased echogenicity of renal parenchyma; decreased GFR, albumin and C3 levels; increased urine density and urinary protein excretion were determined to be risk factors for longer duration of hospitalization.

Keywords: Child, Poststreptococcal Glomerulonephritis, Pediatric nephrology.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR.....	41
7. KAYNAKLAR	48

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 2.1. Postenfeksiyöz glomerülonefritin enfeksiyöz nedenleri	3
Tablo 2.2. Böbrek biyopsi endikasyonları.	16
Tablo 2.3. Renal semptomların başlangıcına göre biyopsi sonuçları ve klinik bulgular	17
Tablo 4.1. APSGN tanısı konulan vakalarımızın genel özellikleri.....	28
Tablo 4.2. APSGN’li hastalarımızın polikliniğimize başvuru şikayetleri	29
Tablo 4.3. Beyaz küre, nötrofil, lenfosit, eozinofil, trombosit ve hemoglobin ölçümlerine ilişkin değerler.....	30
Tablo 4.4. Hastalarımızın laboratuvar bulgularına ilişkin değerleri	31
Tablo 4.5. Kreatinin, albumin, C3, C4, proteinüri ve mikroskopik hematürinin gün olarak düzelme süreleri.	33
Tablo 4.6. Böbrek parankiminde ekojenite artışı ile beyaz küre, CRP, mikroskopik hematüri ve hastanede yatış süresi arasındaki ilişki.....	34
Tablo 4.7. Hastaların hastanede yatış süreleri ve GFR’lerinin diğer parametreleri ile korelasyonu.	35
Tablo 4.8. APSGN’li hastalarımızın GFR’ ye göre yaş, cinsiyet ve laboratuvar ilişkisi.....	36
Tablo 4.9. APSGN’li hastalarımızın cinsiyet ve tedavi şekli dağılımı.....	37
Tablo 4.10. APSGN’li hastalarımızın hastanede yatış sürelerinin yaş, cinsiyet ve laboratuvar ilişkisi.....	37

ŞEKİLLER

Sayfa No

Şekil 2.1. Akut poststreptokoksik glomerülo nefritte semptom ve laboratuvar bulgularının zamana göre seyri.....	14
Şekil 2.2 APSGN'nin mikroskopik bulguları.....	18



SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	: Angiotensin converting enzyme
AGN	: Akut glomerülonefrit
ANA	: Anti nükleer antikor
ANCA	: Antinötrofil sitoplazmik otoantikorlar
ANP	: Atrial natriüretik peptid
APSGN	: Akut poststreptokoksik glomerülonefrit
ASO	: Anti-streptolizin O
CRP:	: C-reaktif protein
GAPDH	: Gliseraldehit 3-fosfat dehidrojenaz
GAS	: A grubu beta-hemolitik streptokok
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GN	: Glomerülonefrit
Hbg	: Hemoglobin
ICAM-1	: Intercellular Adhesion Molecule-1
İL-8	: İnterlökin-8
LFA-1	: Lymphocyte function-associated antigen-1
Maks	: Maksimum
Min	: Minimum
MPGN:	: Membranoproliferatif glomerülonefrit
NAP1r	: Nephritis associated plasmin receptor
PIGN	:Postenfeksiyöz glomerülonefrit
SPEB	: Streptococcal pyrogenic exotoxin B
TGF-B	: Transforming growth factor-B

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut poststreptokoksik glomerulonefrit (APSGN), streptokok enfeksiyonlarından sonra gelişen ve immun mekanizmayla oluşan glomerüllerin yaygın enflamatuvar bir hastalığıdır. Çocukluk çağı glomerulonefritlerinin (GN) en sık nedenlerinden birisidir (Davis 2007). Genellikle A grubu beta-hemolitik streptokok (GAS) ile oluşan boğaz ya da cilt enfeksiyonu sonrasında gelişir. Nadiren ise C ve G grubu streptokok enfeksiyonundan sonra görülür (Rodriguez-Iturbe ve Haas 2016). En sık görüldüğü yaş aralığı 4-14 yıl olmakla birlikte, süt çocukluğu döneminde de hastalar bildirilmiştir. 2 yaş altı ve 20 yaş üstü nadirdir ve erkeklerde kadınlara göre iki kat daha sık görülür (Rodriguez-Iturbe ve ark 2016). GAS enfeksiyonlarının neden olduğu diğer hastalıklar gibi, sosyoekonomik düzeyi düşük olan toplumlarda daha çok görülmektedir. Bu nedenle hijyen sorunlarının ve hane içi kalabalık yaşamların düzeltilmesine yönelik çalışmalar önem taşımaktadır (Carapetis ve ark 2005).

APSGN genellikle boğaz enfeksiyonundan 1-2 hafta sonra, cilt enfeksiyonundan 3-5 hafta sonra görülmektedir (Rodriguez-Iturbe ve ark 2016). Başlıca klinik bulguları arasında makroskobik veya mikroskobik hematüri, idrar miktarında azalma, kan basıncı yüksekliği, ödem ve böbrek yetmezliğidir. Geçirilmiş GAS enfeksiyonu kanıtının olması tanıyı destekler. APSGN en sık rastlanan nefritik sendromlardan biri olmasına rağmen hastaların farklı klinik tablolarla başvurması nedeniyle tanısı hala gözden kaçabilmektedir (Gök ve Zeybek 2017).

APSGN genel olarak benign karakterli bir böbrek hastalığıdır ve çoğu zaman sekelsiz iyileşmektedir (Pinto ve ark 2001). Kötü prognostik faktörlere sahip APSGN hastalarının tedavisi tartışmalıdır ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (Gök ve Zeybek 2017).

Bu çalışmamızın amacı kliniğimizde takibi yapılan APSGN'li hastaların dosyalarını geriye doğru inceleyerek tanı yaşını, başvuru anındaki klinik ve laboratuvar bulgularını, uygulanan tedavileri ve hastaların sağ kalımını belirlemektir.

2.GENEL BİLGİLER

A grubu beta-hemolitik streptokoklar diğer ismiyle *Streptococcus pyogenes*, insanlarda boğaz ve burunda yaşayabilen bakterilerdir. Pediatrik popülasyonda tonsillofarenjit etyolojisinde önemli bir yer tutar (Klein 1994). Bu bakteri grubu çoğu zaman boğaz enfeksiyonuna veya ciltte impetigoya neden olur. Çoğunlukla hafif enfeksiyon şeklinde görülür. Daha nadir olarak da perianal selülit, vajinit, septisemi, pnömoni, endokardit, perikardit, osteomyelit, süpüratif artrit ve selülitte neden olur. Ayrıca GAS'ların iki ciddi non-süpüratif komplikasyonu vardır; akut romatizmal ateş ve akut glomerülonefrit (Francisco 2019).

Glomerüllerdeki bazal membran, mezenşium veya kapiller endotel kısımlarının akut veya kronik seyirli inflamasyonun eşlik ettiği etkilenme ve hasarlanma durumu, GN olarak adlandırılır (Jennette ve Falk 2014). Akut glomerülonefrit (AGN) tablosu klinik olarak asemptomatik, akut nefritik veya nefrotik sendrom hatta böbrek yetmezliği şeklinde görülebilir. Akut glomerulonefrit çocuk nefrolojisinin en önemli ve yaygın hastalıklarından birisidir. Olguların çoğunda sonuç iyi olsa bile, hem gelişmiş hem de gelişmemiş bölgelerde, çocuklarda akut böbrek yetersizliği ve hastaneye yatışın en önemli nedenlerinden birisi olmaya devam etmektedir (Eison ve ark 2011). Çocukluk dönemindeki en sık AGN nedeni postenfeksiyöz glomerülonefritlerden (PIGN) biri olan APSGN'dir. PIGN, enfeksiyöz ajanların neden olduğu büyük bir GN grubunu içerir. PIGN'ye neden olan enfeksiyöz ajanlar Tablo 2.1'de gösterilmiştir. APSGN, PIGN'nin en iyi bilineni olduğu için ve bu hastalığın en sık görülen klinik tablosu akut nefritik sendrom olduğu için, AGN ve akut nefritik sendrom terimleri sıklıkla ve yanlış bir şekilde birbirinin yerine kullanılmaktadır (Rodriguez-Iturbe ve ark 2016).

APSGN ani başlayan makroskobik hematüri, ödem, hipertansiyon ve renal yetersizlikle karakterizedir. Çocuklarda makroskobik hematürinin en sık glomerüler nedenlerinden birisidir. APSGN az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde daha çok görülmektedir (Eison ve ark 2011).

Tablo 2.1. Postenfeksiyöz glomerülonefritin enfeksiyöz nedenleri (Tasic 2016).

Bakteriyel	Viral	Fungal	Paraziter
A, C, G grup streptokok	Coxsackievirus	Coccidioides immitis	P. malariae
Streptococcus viridans	Echovirus	Candida	P. falciparum
Stafilokoklar	Cytomegalovirus	Histoplasma	Schistosoma mansoni
Pneumococcus	Epstein-Barr virus		Leishmania
Hemophilus	Hepatitis B, C		Toxoplasma gondii
Neisseria meningitidis	HIV		Filariasis
Mycobacteria	Rubella		Trichinosis
Salmonella typhi	Kızamık		Trypanosomes
Klebsiella pneumoniae	Su çiçeği		Echinococcus
Escherchia coli	Vaccinia		
Yersinia enterocolitica	Parvovirus		
Legionella	Influenza		
Brucella melitensis	Adenovirus		
Listeria	Kabakulak		
Leptospira	Hantavirus		
Treponema pallidum	Rotavirus		
Corynebacterium bovis			
Actinobacilli			
Bartonella henselae			

2.1. Tarihçe

APSGN ile ilgili en eski tanımlamalardan biri 1812'de yayınlanan bir makalede geçmektedir. Bu makalede kızılın komplikasyonları detaylandırılmış ve ortaya çıkan GN tablosu "kızıldan sonra oluşan ödem" olarak tanımlanmıştır. Genelde çocuklarda hafif seyirli olduğu, ateşten yaklaşık üç hafta sonra ortaya çıktığı, yüzde başlayan ödem, idrar çıkışında azalma, koyu renkli idrar, bulantı ve kusma olduğu ve bunun uzun sürmediği, zamanla gerilediği belirtilmiştir. Ayrıca bu durumun kardeşlerde genel popülasyona göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Wells 1812). İdrar çıkışının azalması ve idrarın koyulaşması, on sekizinci yüzyılda kızıl salgınlarının korkulan bir komplikasyonuydu (Becker ve Murphy 1968). Wolfgang Amadeus Mozart'ın 1791'de muhtemelen APSGN nedeniyle öldüğü düşünülmektedir (Zegers 2009).

1911'deki, bir makalede alerji olarak adlandırılan, antijen-antikor kaynaklı patojenik mekanizmanın varlığı ortaya konulmuştur (Von Pirquet 1911). 20. Yüzyılın ilk yarısında Dick ve Dick'in (1923) deneysel çalışmalarında, Dochez ve Sherman'ın (1924) klinik çalışmalarında, kızılın nedeninin beta hemolitik streptokok olduğu gösterilmiştir.

Poststreptokoksik glomerülonefrit terimi, streptokoklara bağlı üst solunum yolu ve cilt enfeksiyonlarını takiben görülen GN vakalarının tespitinden sonra kullanılmaya başlanmıştır (Rodríguez-Iturbe ve Batsford 2007). Lyttle'ın (1938) 116 AGN'li hastanın 109'unda, streptokok enfeksiyonlarının bakteriyolojik veya serolojik olarak varlığını kanıtladığı çalışması ve Futcher'ın (1940) GN'nin piyoderma ve streptokok yara enfeksiyonları ile ilişkisini belirlediği çalışması bu vakaların belirtildiği en önemli çalışmalardandır.

2.2. Epidemiyoloji

APSGN, günümüzde tüm dünyada streptokok enfeksiyonunun önemli bir non-süpüratif komplikasyonu olmaya devam etmektedir (Eison ve ark 2011). Cilt yaralanmaları, böcek ısırıkları ve kötü hijyen GAS enfeksiyonuna yatkınlık oluşturur. Nefritojenik bir GAS suşu ile enfeksiyondan sonra APSGN gelişme riski yaklaşık %15'tir; M 49 suşu için faringeal enfeksiyondan sonra %5 ve piyodermadan sonra %25'tir (Tasic 2016).

Dünya çapında tahmini yıllık vaka sayısı 472.000'dir; bu vakaların yaklaşık 404.000'i çocuklarda görülür (Carapetis ve ark 2005). Olguların %97'si az gelişmiş ülkelerde görülmektedir ve %1'inde mortalite gelişmektedir (Gök ve Zeybek 2017). Yaşlı toplumda ise sanayileşmiş ülkelerde, daha çok malignensi, alkol kullanımı, diyabet gibi risk faktörleri olanlarda görülür (Montseny ve ark 1995). APSGN gelişmiş ülkelerde nadir görülüp, insidansın yılda 100.000 kişi başına yaklaşık 0,3 yeni vaka olduğu tahmin edilmektedir (Coppo ve ark 1998). Düşük gelirli ülkelerdeki insidans çok daha yüksek olup yılda 100.000 kişi başına 9,5 ila 28,5 yeni vaka olduğu tahmin edilmektedir (Carapetis ve ark 2005, Marshall ve ark 2011).

Sanayileşmiş ülkelerde insidans 1970'lerden 1990'lara kadar azalmaya devam etmiştir (Roy ve Stapleton 1990, Zhang ve ark 1994, Rodriguez-Iturbe ve Musser 2008). Bunun nedenleri arasında streptokok enfeksiyonlarının tedavisine daha kolay erişim sağlanması ve sularda kullanılan florürün streptokokların virulans faktörlerini azaltması gösterilebilir (Thongboonkerd ve ark 2002).

Streptokoklara bağlı cilt enfeksiyonları yaz aylarında ve sıcak iklimlerde daha sık görülür (Madeleine 2000). Bu nedenle cilt enfeksiyonu ile ilişkili APSGN tropikal iklime sahip bölgelerde daha fazla görölmektedir (Sulyak 2004). Farklı mevsimlere sahip coğrafi bölgelerde, pyoderma ile ilişkili vakalar yaz sonu veya sonbahar başında ortaya çıkma eğilimi gösterirken, sürekli tropik iklime sahip bölgelerde vakalar yıl boyunca meydana gelir (Reinstein 1955, Bisno ve ark 1970, Dillon 1970, Berrios ve ark 2004). Buna karşılık, ılıman bölgelerde farenjit ile ilişkili APSGN daha hakimdir (Ilyas ve Tolaymat 2008).

Streptokok enfeksiyonlarının bir komplikasyonu olarak görölen APSGN tarihte pek çok toplu vakalara ve epidemilere neden olmuştur. Görölen toplu vakalardan bazıları; Minnesota'daki Red Lake Indian Reservation salgını Trinidad'da İspanya limanı salgını ve Venezuela'daki Maracaibo salgını sayılabilir (Poon-King ve ark 1967, Anthony ve ark 1969, Rodríguez-Iturbe 1984). En son görölen epidemilerden birisi 2000 yılında, Brezilya'nın Nova Serrana bölgesinde görölmüştür. Bu epidemi Streptococcus zooepidemicus'un neden olduğu mastitli ineklerin pastörize edilmemiş sütünün tüketilmesiyle meydana gelmiştir (Balter ve ark 2000) Streptococcus zooepidemicus'un, sanayileşmiş ölkelerdeki fakir topluluklarda son yirmi yılda toplu vakalara neden olduğu bildirilmiştir (Nicholson ve ark 2000). Diğer epidemi ise 2011'de, Avustralya'nın Kuzey Bölgesindeki yerli topluluklarda görölen emm55 A grubu streptokok enfeksiyonu nedeniyle ortaya çıkan piyodermadan sonra görölmüştür (Marshall ve ark 2011).

2.3. Etyoloji ve Patogenez

APSGN immün kompleks aracılı bir hastalıktır. Glomerüllerde antikor aracılı hasar oluşur. Böbrek hasarının patogenezinde çeşitli mekanizmalar yer almaktadır. Kan dolaşımındaki veya in situ olarak oluşan immün kompleksler, çeşitli sitokinlerin ve diğer hücresele bağışıklık faktörlerinin üretimine yol açan kompleman kaskadını aktive eder, bu da hücresele proliferasyon ve glomerüllerde ödem ile kendini gösteren enflamatuvar bir reaksiyon başlatır (Matsell ve ark 1994, Soto ve ark 1997). Dolaşan immün komplekslerin glomerüllerde birikmesi; antijen yüküne, antijen-antikor oranına ve immün komplekslerinin boyutuna bağlıdır (Dixon ve ark 1961, Germuth ve ark 1972).

2.3.1. Nefritojenik Antijen

Nefritojenik antijenlerin tanımlanması önemli bir araştırma ve tartışma konusu olmuştur. Geleneksel olarak, APSGN'nin GAS'larda bulunan bir antijenden kaynaklandığı düşünülmüştür. Streptococcus pyogenes M 1, 2, 4 ve 12 suşları üst solunum yolu enfeksiyonlarından kaynaklanan epidemik nefrit ile ilişkilendirilirken; M 47, 49 ve 55 suşları piyoderma sonrası epidemik nefrit ile ilişkilendirilmiştir (Rodriguez-Iturbe ve Haas 2016). Bununla birlikte daha yakın zamanlarda, GN'nin hem epidemik hem de sporadik vakalarda C grubu streptokoklardan (Streptococcus zooepidemicus) kaynaklanabileceği bulunmuştur (Balter ve ark 2000, Nicholson ve ark 2000). Bu durum nefrite neden olabilen antijenik fraksiyonların sadece GAS'lardan türetilmediğini göstermiştir.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, streptokokların nefritojenik potansiyeli ile ilişkili olabilecek iki ayrı antijene odaklanılmıştır. Halen aktif olarak araştırılmaya devam eden en önemli streptokokal nefritojenik antijenler, nefrit ilişkili streptokokal plazmin reseptörü (NAPlr) ve streptokok pirojenik ekzotoksin B (SPEB) ile zimojen prekürsörüdür (Vogt ve ark 1983, Poon-King ve ark 1993, Yoshizawa ve ark 2004, Oda ve ark 2010). Glomerüler yapılar da bir kez biriktikten sonra, bu antijenlerin her ikisi de kompleman aktivasyonunu indükler, glomerüler doku hasarını tetikler ve mezengial, endokapiller bölgelerde inflamatuvar yanıtı indükler.

NAPlr'nin nefritojenik özelliği plazmine bağlanmasından kaynaklanır. Plazmine bağlanarak kompleman aktivasyonuna neden olur, ardından gelen süreçler yoluyla kemotaksis ve glomerül bazal membran hasarına neden olur. Ayrıca APSGN'nin başlangıcından 10 yıl sonra dahi serumda NAPlr antikoru tespit edilebilir. APSGN'li hastaların böbrek biyopsisinde mezengial hücrelere, endotelial hücrelere ve nötrofillere lokalize NAPlr saptanmaktadır (Oda ve ark 2010). Fujino ve arkadaşları (2007), NAPlr ekspresyonunun ve gen sekansının bazı streptokoklarda mevcut olduğunu göstermiştir. Japonya'da yapılan başka bir çalışmada, iyileşen APSGN hastalarının %92'sinde ve komplike olmayan streptokok enfeksiyonlu hastaların %60'ında A ve C grubu streptokoklardan izole edilen NAPlr'ye karşı antikor tespit edilmiştir (Yoshizawa ve ark 2004). NAPlr antikoru veya antijenleri, Japon olmayan hastalarda serum veya böbrek

biyopsilerinde nadiren tespit edildiğinden, NAP'ı Japonya dışında daha az anlamlı görünmektedir (Parra ve ark 1998).

SPEB, ekzotoksin olarak salgılanan ve APSGN'de glomerüllerde bulunan plazmin bağlayıcı özelliklere sahip katyonik bir proteazdır (Poon-King ve ark 1993, Cu ve ark 1998). İyileşme döneminde çoğu hastada yüksek düzeyde serum anti-SPEB antikorları bulunmuştur. Ayrıca yüksek anti-SPEB düzeyi, anti-streptolizin O (ASO) ve anti-Dnaz B antikorlarına kıyasla nefrit varlığı ile daha çok ilişkili bulunmuştur (Rodriguez-Iturbe 2004). SPEB glomerüllerde kompleman ve immunglobulin birikimleri ile birlikte bulunur. Hastalığın karakteristik elektron mikroskopi bulgusu olan subepitelyal hörgüçlerde bulunan tek streptokokal antijendir (Batsford ve ark 2005).

SPEB, kemotaktik ve migrasyon inhibitör faktör aktivitelerini başlatarak glomerüllerde lökosit infiltrasyonunu tetikler (Romero ve ark 1999). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, SPEB'e karşı oluşan antikorların Fc kısmının C terminal bölgesine bağlandığı, bununla bağışıklamanın farelerde grup A streptokok enfeksiyonunu önlediği ve bunun streptokok enfeksiyonun sekellerine karşı koruyucu bir bağışıklık oluşturabileceği bulunmuştur (Tsao ve ark 2013).

Gliseraldehit 3-fosfat dehidrojenaz (GAPDH), glomerüllere lokalize plazmin benzeri aktiviteye sahiptir. Artan plazmin bağlanması, lokal inflamatuvar aktiviteyi arttırmaktadır ve nefritojenik antijen-antikor komplekslerinin penetrasyonunu kolaylaştırmaktadır. APSGN'de artmış idrar plazmin aktivitesinin bulunması, artmış idrar GAPDH'yi düşündürmektedir. Bu bileşenin katyonik yapısı, anyonik bariyerli glomerüler bazal membrana nüfuz etmesine yardımcı olur (Oda ve ark 2008).

Histonlar, APSGN'nin patogenezinde de rol alan diğer katyonik elementlerdir. Streptokok lizisinden sonra dolaşıma girerler, in situ immun komplekslerin oluşumunu tetikler ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini indüklerler (Zhang ve ark 1999).

Son olarak, birden fazla streptokok antijeninin nefritojenik olma olasılığı, SPEB'i kodlayan genin, Brezilya'daki son APSGN salgınına neden olan *S. zooepidemicus*'ta bulunmadığı ve bu antijenin bu salgına dahil olmadığı gösterilmesiyle ortaya çıkmıştır (Pérez-Caballero ve ark 2004).

2.3.2. Hümmoral ve Hüccresel İmmünite

Kompleman sisteminin aktivasyonu, glomerüllerde bulunan antijen-antikor reaktivitesinin bir sonucudur. APSGN'de genellikle alternatif kompleman yolağı aktive edilir ve C3 seviyelerinde düşüş görülür. Bununla birlikte, bazı hastalarda C1 ve C4 seviyelerinde de azalma olabilir. Bu hastalarda yüzey streptokok proteini olan Protein H'nin, IgG ile birleşerek kompleman sistemini klasik yoldan aktifleştirmesinin rolü olduğu düşünülmektedir (Berge ve ark 1997). Ayrıca bazı hastalarda lektin yolu ile kompleman sistem aktivasyonu olduğu düşünülmektedir (Ohsawa ve ark 1999). Ancak APSGN, genetik olarak bu yolu aktive edemeyen kişilerde de gelişebilmektedir (Skattum ve ark 2006).

Hümmoral bağışıklığa ek olarak, APSGN'de hüccresel bağışıklık mekanizmaları da etkindir. Bu hastaların glomerüllerinde lenfosit ile makrofaj infiltrasyonunun olduğu ve hüccresel adezyon moleküllerinin (ICAM-1, LFA-1) aşırı eksprese olduğu uzun zamandır bilinmektedir (Parra ve ark 1984, Parra ve ark 1994). Hastalığın ilk 3-4 haftasında alınan renal biyopsilerde daha yüksek sayıda CD4 pozitif lenfosit bulunur ve daha sonra azalır (Parra ve ark 1984). Ayrıca APSGN'de, IL-6 üretiminin, TGF- β ve IL-8 protein ekspresyonunun arttığı gözlenmiş ve bunun akut glomerüler inflamasyonda rol oynadığı düşünülmüştür (Mezzano ve ark 1997, Pedreanez ve ark 2006).

2.3.3. Otoimmün Reaktivite

APSGN'de bir dizi otoimmün bulgular bildirilmiştir. Bunların arasında en iyi çalışılan anti-IgG reaktivitesidir. Hastalığın ilk haftasında APSGN'li hastaların üçte ikisinde yüksek titrede anti-IgG romatoid faktör bulunmuştur (Rodríguez-Iturbe 1984). Yapılan bir çalışmada biyopsilerin %29'unda glomerüllerde anti-IgG birikimleri saptanmıştır (Rodríguez-Iturbe 2008). Bu anti-IgG reaktivitesinin, streptokokal nöraminidaz tarafından modifiye edilen IgG'deki otoantijenik değişikliklere bağlı olabileceği düşünülmektedir. APSGN'li hastaların plazmasında nöraminidaz aktivitesi ve serbest siyalik asit bulunmuştur (Rodríguez-Iturbe ve ark 1981a, Rodríguez-Iturbe ve ark

1981b, Asami ve ark 1985). Nöraminidaz, desialize lökositlerin glomerüllerdeki infiltrasyonunu kolaylaştıran etkiye sahiptir (Marín ve ark 1995). Ayrıca nöraminidaz, vasküler endotelyuma zarar vererek trombüs oluşumunu başlatır. Bu nedenle, APSGN ve trombotik mikroanjiyopatinin birlikteliğinden sorumlu tutulmaktadır (Duvic ve ark 2000, Vankalakunti ve ark 2014). Anti-Ig reaktivitesinin bir başka potansiyel nedeni, IgG'nin streptokokal duvardaki tip II reseptörlere bağlanmasıdır. Bu bağlanma APSGN'de rol oynayabilen yoğun anti-IgG reaktivitesine neden olur (Burova ve ark 1998).

APSGN'li hastaların bir kısmında bildirilen diğer otoimmün belirteçler arasında anti-DNA antikorları, anti-C1q antikorları ve antinötrofil-sitoplazmik otoantikorlar (ANCA) bulunur. Azotemili hastaların üçte ikisinde ve kresentik APSGN'li hastaların %70'inde ANCA pozitif bulunmuştur (Ardiles ve ark 1997). Bu otoimmün belirteçlerin APSGN'de klinik önemi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.3.4. Genetik

Wells (1812) yayınladığı makalesinde APSGN'nin tanımını yaptıktan sonra, bu hastalığın kardeşlerde genel popülasyona göre daha sık görüldüğünü bildirmiştir. Sonraki çalışmalar, salgında genel popülasyonda APSGN gelişme oranının %5 ila %28 arasında değiştiğini, salgın olmayan durumlarda indeks vakaların kardeşlerinde APSGN gelişiminin %38 olduğunu göstermiştir (Rodríguez-Iturbe ve ark 1981c). APSGN, HLA-DR4 ve DR-1 ile ilişkilendirilmiş ancak kesin bir genetik bağlantı kurulamamıştır (Layrisse ve ark 1983, Vernon ve ark 2012). Kompleman faktör H genindeki genetik mutasyonların streptokok enfeksiyonu sonrası kronik GN gelişimi için bir risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (Vernon ve ark 2012). Endotelyal nitrik oksit sentaz gen intron 4 a/b gen polimorfizmi APSGN'de yüksek oranda bulunmuştur. Bu polimorfizmin nefrotik sendrom ve glomerül filtrasyon hızında azalma ile birlikteliği ileri sürülmüştür (Dursun ve ark 2006).

2.4. Klinik

APSGN 4 ile 14 yaş arası çocuklarda daha sık görülür. 2 yaşın altında ve 20 yaşın üstünde nadir olmakla beraber erkeklerde kadınlardan daha siktir. Genellikle cilt enfeksiyonlarından 3-5 hafta, üst solunum yolu enfeksiyonlarından 7-15 gün sonra görülür. (Rodriguez-Iturbe ve ark 2016).

APSGN subklinik seyirden akut nefritik sendroma, daha nadiren nefrotik sendrom ve hızlı ilerleyen (kresentik) GN'ye kadar değişik şekillerde karşımıza çıkabilir (Rodriguez-Iturbe 1984). Subklinik hastalık, asemptomatik hastalarda serum komplemanında azalma, mikroskopik hematüri ve normal veya artmış kan basıncı ile karakterizedir. Salgın durumunda bu durum klinik olarak belirgin hastalığa göre 1,5 kat daha sık görülür (Anthony ve ark 1969). Asemptomatik hastalık, salgın dışı durumlarda semptomatik hastalıktan 4-5 kat daha sık görülür (Dodge ve ark 1967, Rodriguez-Iturbe ve ark 1981b).

APSGN'de en tipik klinik tablo hematüri, ödem, hipertansiyon ve hafif azotemiyle seyreden akut nefritik sendromdur. Tipik bir APSGN vakasında idrar hacminin artmasıyla 2-7 gün sonra iyileşme gözlenir, ardından ödem hızla çözülür ve kan basıncı normal seviyelere geri döner. Asemptomatik hastalık, mikroskopik hematüri ve serum kompleman seviyelerindeki düşüş ile kendini gösterebilir (Rodriguez-Iturbe ve Haas 2016).

Glomerüler hematüri genellikle evrensel bir bulgudur ve hastaların üçte birinde makroskopik hematüri vardır. Makroskopik hematüri tipik olarak “kola” veya “çay” renkli idrar olarak tanımlanır. İdrardaki parlak kırmızı kan, GN'den çok ürolitiazis gibi anatomik problemlerin bir sonucudur (Hoppe ve Kemper 2010). İdrardaki eritrositler dismorfik karakterdedir. Makroskopik hematüri genellikle birkaç gün sonra kaybolur ancak mikroskopik hematüri bir yıl boyunca devam edebilir. Ateşli enfeksiyonlar sırasında ve yoğun egzersiz sonrasında alevlenebilir (Rodriguez-Iturbe ve ark 2016).

Ödem, çocuklarda (%90) yetişkin hastalardan (%75) daha sık görülür. Glomerüler enflamasyona bağlı GFR'de azalma görülür. Bunun sonucu olarak ultrafiltrat azalır, tuz ve su tutulur. APSGN'de ödem, tuz ve su tutulmasından kaynaklanır (Rodriguez-Iturbe ve ark 2016). Küçük çocuklarda, adölesan veya yetişkin hastalardan daha sık anazarka tarzı ödem görülür. Assit ise nefrotik sendromlu vakalar dışında nadir görülür (Rodriguez-Iturbe ve ark 2016).

Hipertansiyon, çocukların %60-80'inde görülür ve vakaların yaklaşık yarısında antihipertansif tedavi gerektirecek kadar şiddetlidir. Ödem ve hipertansiyon genellikle 5-10 gün içinde kaybolur (Ozdemir ve ark 1992). Bazen baş ağrısı, kusma, baş dönmesi gibi yüksek tansiyonun komplikasyonları görülebilir (Rodriguez-Iturbe ve Musser 2008).

Azotemi, çocukların %25-30'unda görülür ancak diyaliz ihtiyacı nadirdir. Hızlı gelişen bir böbrek yetmezliği nadiren görülse de varlığı kresentik GN gelişiminin işareti olabilir (Rodriguez-Iturbe ve ark 2016).

Oligüri, başvuru anında hastaların yarısından daha azında mevcuttur (Rodriguez-Iturbe ve ark 2016).

Halsizlik, letarji, karın veya yan ağrısı ve ateş gibi bazı spesifik olmayan semptomlar görülebilir. Akut subglottik ödem ve hava yolu tıkanıklığı da bildirilmiştir (Rodríguez-Iturbe ve Batsford 2007).

Masif proteinüri, nefrotik sendromun diğer klinik özellikleri olsun veya olmasın çocuklarda vakaların yaklaşık %2'sinde görülebilmektedir ve kalıcılığı kronik böbrek hastalığı için risk faktörüdür (Rodriguez-Iturbe ve ark 2016).

2.5. Komplikasyonlar

Dolaşım sistemindeki sıvı yükü, hastanede yatan APSGN'li çocuklarda en sık görülen komplikasyondur. Bu durum şiddetli ise acil bir durum olan ve hızlı tedavi gerektiren akciğer ödemine yol açabilir. Dolaşım sistemindeki yüklenme belirtileri; taşikardi, dispne, ortopne ve öksürüktür. Oskültasyonda akciğerlerde raller duyulabilir. Bazen klinik belirsiz olsa da göğüs radyografisinde yüklenme bulguları görülebilir. Çocuklar ve genç bireyler sağlıklı kardiyovasküler sisteme sahip olduklarından kalp yetmezliği nadiren görülür (Tasic 2016).

Hipertansif ensefalopati, hastanede yatan hastaların % 0,5-10'unda bulunan bir başka ciddi komplikasyondur (Rodriguez-Iturbe 1988). Mide bulantısı, kusma, baş ağrısı ve somnolanstan komaya kadar değişen bilinç bozukluğu en sık görülen klinik belirtilerdir. Çocuklarda konvülsiyon, hemiparezi, geçici görme kaybı ve afazi görülebilir. Bu

semptomlar, serebral otoregölasyonu bozan ve vazojenik ödemle sonuçlanan ani kan basıncı yükselmesinin bir sonucudur. EEG’de nörolojik semptomların gerilemesiyle birlikte düzelen spesifik olmayan değışiklikler görülür. Manyetik rezonans görüntülemesinde, posterior reversible ensefalopati sendromu olarak adlandırılan arka beyaz cevherde tipik değışiklikler görülür (Fux ve ark 2006). Bu tabloda esas olarak arka supratentoryal beyaz cevher ve kortikomedüller bileşkeyi tutan ödemli lezyonlar görölmektedir. APSGN'deki nörolojik komplikasyonlar yalnızca hipertansif ensefalopati veya anormal serum biyokimyası ile ilişkili olmayabilir. Nörogörüntüleme tekniklerindeki ilerlemelerle birlikte, bazı çocuklarda serebral vaskülit geliştiğine dair kanıtlar bulunmuştur (Rovang ve ark 1997).

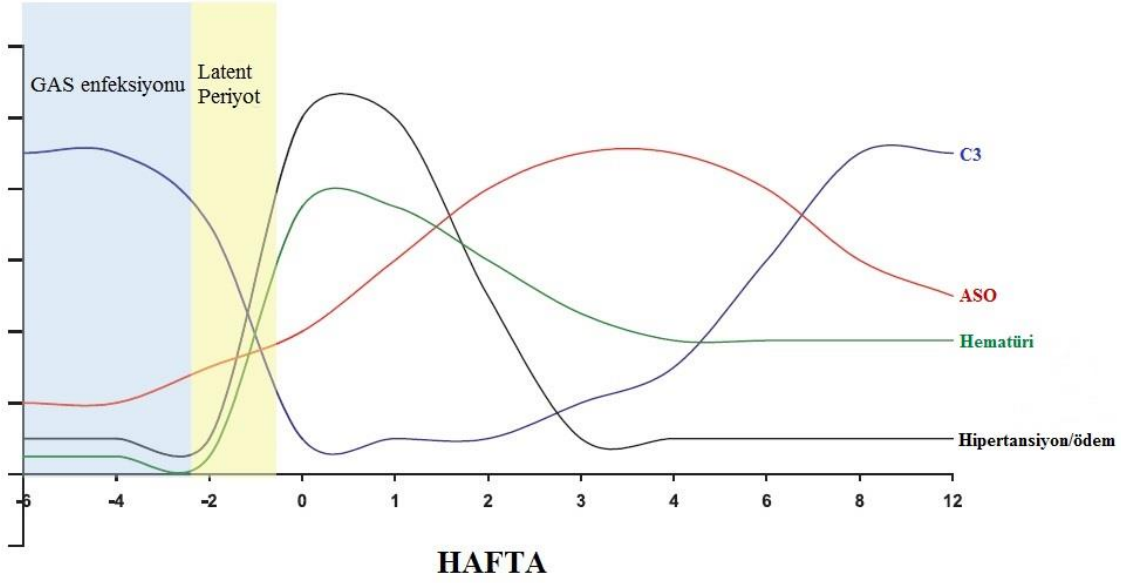
APSGN'deki üçüncü ciddi komplikasyon, oligüriden anüriye, şiddetli azotemi, asit-baz ve elektrolit bozukluklarıyla karakterize akut böbrek yetmezliğidir. Hiperkalemi, kardiyovasküler etkileri nedeniyle ölümcül bir komplikasyon olabilir. Bu durumda acil konservatif tedavi ve diyaliz gerekir (Tasic 2016).

2.6. Tanı ve Laboratuvar Testleri

APSGN’de tanı, anamnez ve basit laboratuvar testleriyle konulur. En sık 4-14 yaş arası çocuklarda görölmekle beraber, ani başlayan idrar renginde koyulaşma ve miktarında azalma, ödem ve yüksek kan basıncı APSGN’de tipik klinik tablodur. Bu tabloyla başvuran hastaların yönetiminde ilk yapılması gereken akut nefritik sendromun sistemik bir durumla ilişkili olup olmadığını veya birincil böbrek hastalığından kaynaklanıp kaynaklanmadığını belirlemeye çalışmaktır. Daha sonra GN’nin etyolojik tanısını koymak gerekir. Anamnezde üst solunum yolu veya cilt enfeksiyonu öyküsü, pozitif bir kültür veya artan antistreptokok antikor titreleri etyolojide streptokokların olduğunu göstermektedir. Salgın durumunda kültürde streptokok üremesi sık görölmesine rağmen sporadik vakaların %25’inden daha azında görölmektedir (Rodriguez-Iturbe ve ark 2016). ASO düzeyi boğaz enfeksiyonundan yaklaşık 2 ila 4 hafta sonra pik seviyeye ulaşır ve birkaç ay boyunca yüksek kalır (Şekil 2.1). Bu nedenle ASO yüksekliği son birkaç ay içinde geçirilen streptokok enfeksiyonunu göstermektedir. ASO titrelerinin klinik uygulamada kullanımının bazı dezavantajları vardır. Çoğu zaman ASO titreleri, APSGN düşünölen

hastada semptomların ortaya çıktığı anda bakılır ve sonrasında artışı göstermek için seri olarak kontrol edilmez. Bu zamanlama APSGN seyrinde erken olabilir ve ASO düzeyi henüz yükselmemiş olabilir. Bu nedenle yanlış negatif bir sonuca yol açabilir. Ayrıca antistreptokokal antibiyotiklerle tedavi edilen hastalarda ASO titresinin pik seviyesindeki azalma onları daha az duyarlı testler haline getirmektedir (VanDeVoorde 2015). Anti-NAP1r, anti-SPEB ve anti-zSPEB titreleri nefritojenik enfeksiyonlar için daha fazla özgüllüğe sahiptir ancak genel olarak pratikte kullanılabilir değildir (Parra ve ark 1998). ASO ve anti-DNaz B titreleri, sırasıyla üst solunum yolu enfeksiyonları ve piyodermada en sık yükselenlerdir. Dört antijen (DNaz B, streptolizin O, hiyalüronidaz ve streptokinaz) içeren streptozim testinin olguların %80'inden fazlasında pozitif olduğu bildirilmiştir (Rodríguez-Iturbe 1984, Parra ve ark 1998).

APSGN'de kompleman düzeyi, ASO ile beraber tanı koymak için en sık kullanılan serolojik belirteçlerdendir. Hastalığın patogenezinin bir bileşeni olduğu için vakaların %90'ından fazlasında C3 seviyeleri azalmıştır. C3 düzeyinde düşme nefrit semptomlarının görülmesinden önce ortaya çıkma eğilimindedir ve 6-8 haftaya kadar devam edebilmektedir (Şekil 1). Düşük kompleman düzeyi (düşük C3 seviyeleri) tek başına APSGN için tanı koydurucu değildir. APSGN'de görülen geçici kompleman düşüklüğü, hastalığın tanısı için tipiktir. Bununla birlikte kompleman düşüklüğünün geçici olup olmayacağı hastanın başvuru anında bilinmemektedir. Bu nedenle hastalığın takibinde kompleman düzeyi kontrol edilmelidir (VanDeVoorde 2015).



Şekil 2.1. Akut poststreptokoksik glomerülonefritte semptom ve laboratuvar bulgularının zaman göre seyri.

APSGN'de genellikle alternatif kompleman yolağı aktive edilir ve C3 seviyelerinde düşüş görülür. Bununla birlikte bazı hastalarda C1 ve C4 seviyelerinde de azalma olabilir. Tüm bu laboratuvar testlerinin tanısal yararına rağmen ne C3 düşüklüğünün derinliği ne de ASO titrelerinin yüksekliği APSGN'nin hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmamıştır (VanDeVoorde 2015).

APSGN'de herhangi bir böbrek hastalığında yapılması gerektiği gibi; tam idrar tahlili, idrarın mikroskopik incelemesi, tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testi ve elektrolit seviyeleri bakılması önerilir. APSGN'li hemen hemen tüm hastalarda proteinüri ve hematüri bulunur. Bu nedenle tam idrar tahlilinde kan ve protein görülebilirken lökosit esteraz testi de pozitif olabilir. Yeni alınmış bir idrar örneğinde, idrarın mikroskopik incelemesinde eritrositler dismorfik olarak görülür. İdrarda dismorfik eritrosit varlığı APSGN'ye özgü bir bulgu değildir ancak glomerüler hastalığın patognomonik bir bulgusudur. Ayrıca idrarın mikroskopik incelenmesinde görülen eritrosit silindirleri APSGN için patognomoniktir. İdrarın mikroskopik incelemesinde eritrositlerin

görülmemesinin nedenlerinden biri idrarın beklemiş olmasıdır. Özellikle alkali idrarda eritrositler yıkıldığı için mikroskopik incelemede görülmeyebilir (VanDeVoorde 2015).

Hemogram değerlendirmesinde lökositoz ve hafif düzeyde anemi saptanabilir. Lökositoz, GAS enfeksiyonu veya APSGN nedeniyle oluşan inflamasyona sekonder görülebilir. Hastalığın başlangıcında hücre dışı sıvı hacminin artmasına bağlı hafif bir dilüsyonel anemi görülebilir. Trombositopeni oldukça nadir görülmektedir. Trombositopeninin varlığı, sistemik lupus eritematozus veya hemolitik üremik sendrom olasılığını düşündürür (Tasic 2016).

Elektrolit seviyeleri genellikle normaldir ancak toplam vücut sıvı hacminin artışına bağlı dilüsyonel hiponatremi gelişebilir. Böbrek fonksiyonunun önemli ölçüde bozulması durumunda hiperkalemi ve metabolik asidoz görülebilir. Serum kreatinin seviyelerinde yükselme hastaların sadece %20'sinde görülse de kan üre nitrojen seviyesindeki artış hastaların üçte ikisinde görülebilir. Bununla birlikte kreatinin seviyelerinde önemli bir artış varsa (%50'den daha fazla artış), her 12 saatte bir kreatinin seviyelerinin seri olarak izlenmesi gerekmektedir. Hızlı ilerleyen GN varlığında acil müdahale gerekebilmektedir (VanDeVoorde 2015).

2.6.1. Biyopsi Endikasyonları

APSGN genellikle iyi seyirli olduğu için vakaların büyük kısmında böbrek biyopsisine gerek duyulmamaktadır. Şiddetli, atipik klinik tablo veya iyileşmesi gecikmiş vakalarda böbrek biyopsisi zorunludur. Hastalığın erken ve iyileşme döneminde biyopsi endikasyonları Tablo 2.2'de özetlenmiştir.

Tablo 2.2. Böbrek biyopsi endikasyonları (Tasic, 2016).

Erken dönem	İyileşme dönemi
2 yaşından küçük olması	4 haftadan uzun süren GFR düşüklüğü
Latent periyodun kısa olması	12 haftadan uzun süren kompleman düşüklüğü
Şiddetli anüri olması	6 aydan uzun süren inatçı proteinüri olması
Hızlı ilerleyen klinik olması	18 aydan uzun süren mikroskopik hematüri olması
2 haftadan uzun süren hipertansiyon olması	
Kompleman seviyesinin normal olması	
ASO'nun belirgin yükselmemesi	
Böbrek dışı tutulum olması	

Böbrek biyopsinin ne zaman yapıldığı çok önemlidir çünkü erken (başlangıçtan 2 hafta sonraya kadar) veya geç dönemde (başlangıçtan 4-6 hafta sonra) yapıldığında patolojik özellikler oldukça farklıdır (Balasubramanian ve Marks 2017). Erken ve geç biyopsi bulguları Tablo 2.3'de özetlenmiştir.

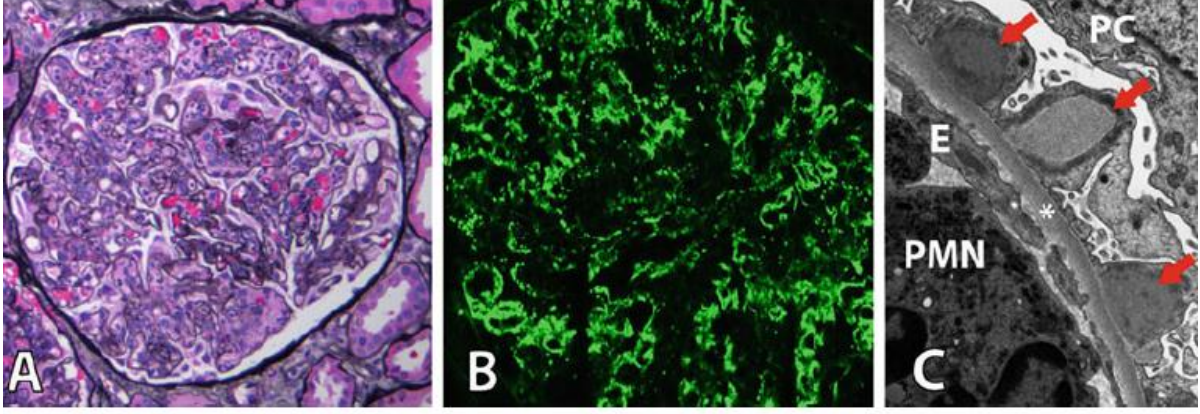
2.6.2. Patoloji

Günümüzde, APSGN'li hastalarda renal biyopsiye nadiren ihtiyaç duyulmaktadır. PIGN'nin klasik patolojik bulguları hem histolojik hem de ultrastrüktürel çalışmalarda oldukça karakteristiktir. Bu bozukluklar böbrek biyopsisinde güvenilir bir şekilde teşhis edilebilir. APSGN, immün kompleks birikimiyle ve glomerüllerdeki bu immün komplekslerin immünofloresan veya elektron mikroskobu ile gösterilmesiyle karakterize PIGN'nin prototipidir. Işık mikroskobu ile en karakteristik bulgu, glomerüllerin tamamına yakını etkileyen ve bundan dolayı diffüz olarak adlandırılan hücre artışıdır. Birçok vakada endotel veya mezenşial hücrelerde artış görülür. Özellikle de endotelial hücreler şişmiş görünmektedir. Bu durum "endokapiller proliferasyon" veya "endokapiller hipersellülarite" olarak da adlandırılmaktadır (Şekil 1a). Glomerüler kılcal damarlarda tipik olarak belirgin bir enflamatuvar hücre (özellikle nötrofiller ve monositler) artışı mevcuttur. Çok sayıda nötrofil nedeniyle bu lezyonlar için "eksüdatif glomerülo nefrit" terimi

kullanılmaktadır. Bu lezyonlarda eozinofiller ve lenfositler de görülebilir ancak çok sayıda değildir.

Tablo 2.3. Renal semptomların başlangıcına göre biyopsi sonuçları ve klinik bulgular (Kambham 2012)

	Erken biyopsi (<2 hafta)	Tipik özellikler	Geç biyopsi (>4 hafta)
Klinik bulgular	Orta derecede albüminüri ve hematüri	Akut nefritik sendrom	Persistan mikroskopik hematüri ve/veya proteinüri
Işık mikroskopisi	Segmental veya fokal glomerüler endokapiller proliferasyon	Diffüz global proliferasyon	Mezengial proliferasyon
İmmunfloresan mikroskopisi	C3 ve IgG; çelenk gökyüzü paterni	C3 ve IgG; yıldızlı gökyüzü veya çelenk paterni	C3 ± IgG; mezengial patern
Elektron mikroskopisi	Mezengial, subepitelyal hörgüçler ± subendotelyal birikimler	Mezengial, subepitelyal hörgüçler ± subendotelyal birikimler	Mezengial ± nadir subepitelyal hörgüçler



Şekil 2.2. APSGN'nin mikroskopik bulgular (Rodriguez-Iturbe ve ark 2016)

(A) Işık mikroskobu: Kapiller lümenindeki birçok nötrofil dahil belirgin inflamatuvar hücre girişi ile global endokapiller hipersellülarite/proliferasyon ve şişmiş endotel hücreleri (Jones methenamine silver stain, 40x büyütme).

(B) İmmüno Floresan: Periferik kapiller duvarlarda C3 birikiminin kaba granüler paterni ve glomerülusun mezenşial bölgeleri, bazı alanlarda "yıldızlı gökyüzü" paterni görülmektedir.

(C) Elektron mikroskobu: Glomerüler bazal membranların (yıldız işareti) subepitelyal yönü üzerinde karakteristik subepitelyal hörgüç benzeri birikimler. (oklar) (11.000x büyütme)

Kısaltmalar: PMN polimorfonükleer, PC podosit, E endotel hücresi

Glomerüllerdeki şiddetli inflamasyona rağmen aşkar nekroz nadiren tespit edilir. Bununla birlikte kresent oluşumu ile ekstrakapiller proliferasyon sıklıkla ciddi vakalarda bulunur. Bu durum muhtemelen ciddi inflamatuvar hasar nedeniyle glomerüler bazal membran rüptürüne bağlı gelişir. Bowman boşluğunda eritrositler ve bazen nötrofiller sıklıkla kresentlerle eşzamanlı olarak bulunur. Klinik semptomların ortaya çıkmasından birkaç hafta sonra yapılan böbrek biyopsilerinde nötrofil sayısı, endotel hücrelerinin şişmesi ve elektron mikroskobu ile görülen hörgüç sayısı daha az görülebilir. Bu durumda ışık mikroskobunda daha az inflamatuvar görünüm olabilmektedir. Bununla birlikte hastalığın sonraki dönemlerinde yaygın mezenşial hipersellülarite hala görülebilmektedir ve bu bazen birkaç ay sürmektedir. Glomerüllerin hipersellülaritesi ve glomerüler kılcal damarları içeren endokapiller değişiklikler, APSGN'nin membranoproliferatif glomerülonefritten (MPGN) ışık mikroskobu ile ayırt edilmesini zorlaştırabilmektedir. İmmüno Floresan ve elektron mikroskobu iki hastalık arasında ayırım yapılmasına olanak sağlar. Ayrıca morfolojik olarak PIGN'den ayırt edilemeyen ancak atipik, gerilemeyen bir klinik seyir gösteren bazı APSGN vakalarının ilerleyen dönemlerde C3 glomerülopati

vakaları olduğu kanıtlanmıştır. Ayırıcı tanıda diğer önemli husus genellikle klinik bulgularla, immünofloresan ve elektron mikroskopik bulguları ile ayırt edilebilen lupus nefritidir. (Vernon ve ark 2012, Pickering ve ark 2013).

Hastalıkların ilk 2-3 haftasında alınan biyopsilerde yapılan immünofloresan çalışmalar glomerüler kılcal duvarlar boyunca yaygın, düzensiz, kaba granüler IgG, IgM ve C3 birikimlerini göstermektedir (Şekil 1b). C3 birikimleri immünglobulin birikimlerinden daha sonra kaybolur. Hastalık süresince geç elde edilen biyopsilerde ağırlıklı olarak immünofloresan ile C3 birikimleri gösterilebilir. Vakaların %20-30'unda Antihuman IgG birikimleri ve daha az olarak C1q birikimleri gösterilebilir (Rodriguez-Iturbe ve Mezzano 2005, Nasr ve ark 2008, Nasr ve D'Agati 2011). Yapılan bir çalışmada immün birikimlerin dağılımına ve görünümüne dayanarak çelenk (garland) paterni, yıldızlı gökyüzü (starry sky) paterni ve mezenşial patern olarak adlandırılan 3 farklı immünofloresan görünümü tanımlanmıştır (Sorger ve ark 1987). İmmünofloresanda görülen çelenk paterni ağır proteinüri ile ilişkilendirilmiş olup diğer immün birikim paternleri klinik veya prognoz ile açıkça ilişkili bulunmamıştır (Sorger ve ark 1987, Edelstein ve Bates 1992).

Elektron mikroskobu ile gözlemlenen glomerüler hücrelerdeki ultrastrüktürel değişiklikler, ışık mikroskobu ile görülen değişikliklere benzerdir. Glomerüler endotel hücrelerinin şişmesi ve mesengial hücre artışı yaygın şekilde görülmektedir. Glomerüler bazal membranlarda lokal olarak bazı kalınlaşmalar görülse de genellikle normal kontur ve kalınlığa sahiptir. Elektron mikroskobu ile tespit edilen en karakteristik özellik hörgüç (humps) olarak adlandırılan kubbe şeklindeki subepitelyal elektron dens birikimlerdir (Şekil 1c). Bunlar subendotelyal birikimlerle beraber immünofloresan görüntüsünde bulunan IgG ve C3 birikimlerine karşılık gelmektedir (Sorger ve ark 1983). Özellikle AGN'nin ilk haftalarında çokça görülürken hastalığın ilerleyen dönemlerinde sayıları giderek azalmaktadır (Rodriguez-Iturbe ve ark 2016).

Hastalığın başlangıcında glomerüler kılcal duvarların subendotelyal tarafında immün birikimler oluşmaktadır. Bu birikimler hastalık ilerledikçe glomerüler kılcal duvarların subepitelyal yüzeyinde hörgüç şeklinde görülmektedir. Bu migrasyon süreci deneysel olarak katyonik antijenlerden kaynaklandığı gösterilen in situ immün kompleks oluşumunun karakteristiğidir (Oite ve ark 1982). Bunlar vakaların az bir kısmında belirgin

olabilir ve ağırlıklı olarak membranoproliferatif bir hasarlanma görünümü verebilir. Bu tür vakaları özellikle enfeksiyöz kökenli olmayan MPGN'den, lupus nefritinden ve nadiren IgA nefropatisinden ayırt etmek için dikkatli bir klinikopatolojik korelasyon gerekir. Bu vakalar ayrıca enfekte ventriküloatriyal şantlara bağlı nefrit, derin doku apseleri ve endokardit gibi sistemik veya derin enfeksiyonla ilişkili GN ile örtüşmektedir. Ek olarak glomerüler bazal membranların lamina densasında ve mezenşiyumda bazı küçük düzensiz elektron dens birikimler görülebilmektedir (Rodriguez-Iturbe ve ark 2016).

Akut hastalığın gerilemesinden sonra rezidüel subepitelyal elektron dens birikimlerin bir kısmı uzun süre devam edebilmektedir ve genellikle APSGN ile ilişkisiz klinik endikasyonlar için yapılan böbrek biyopsilerinde tesadüfi bulgular olarak keşfedilebilir (Haas 2003, Nasr ve ark 2008).

2.7. Ayırıcı Tanı

APSGN kliniği nefritik sendrom yapabilen tüm hastalıklarla benzerlik gösterebilir. Fakat ayrıntılı anamnez, fizik muayene ve laboratuvar testleri ile APSGN'nin diğer hastalıklardan ayrımı kolayca yapılabilir.

AGN etyolojisini aydınlatmada laboratuvar testlerinden en önemlisi kompleman düzeyleridir. İnatçı C3 ve C4 düşüklüğü ile seyreden lupus nefritinde, beraberinde lupusun diğer organ tutulumlarının olması tanıya ulaşmada yardımcıdır. Bu organ tutulumları sonucunda cilt bulguları, fotosensitivite, aft, artrit ve nörolojik semptomlar görülebilmektedir. APSGN ile üst solunum yolu enfeksiyonunun tetiklediği MPGN'yi birbirinden ayırt etmek başlangıçta zor olabilir. Hipertansiyonun dirençli seyretmesi, proteinürinin daha belirgin olması ve C3 düzeyinin beklenen zamanda normale dönmemesi MPGN'de tanıya ulaşmaya yardımcı olur (Manoharon ve ark 2013, Jennette ve Falk 2014).

Hemolitik üremik sendromda makroskopik hematüri, proteinüri, hipertansiyon ve akut böbrek yetmezliği sıklıkla olur. APSGN'den farklı olarak hemolitik anemi ve trombositopeni de görülür. Ayrıca hemolitik üremik sendromda diyare öyküsü de olabilir. Alport sendromlu hastaların bazılarında makroskopik hematüri ve proteinüri

olabilmektedir. Bu hastalarda aile öyküsü, işitme kaybı ve böbrek biyopsisi tanının konmasını sağlayacaktır (Niaudet 2008, Bitzan 2014).

Primer böbrek hastalıkları ve sistemik hastalıklar AGN'ye yol açabilmektedir. Çocukluk döneminde AGN tablosunun %90'ından APSGN sorumludur. Detaylı öykü ve fizik muayene, sistemik hastalıkların ayırıcı tanısı açısından yol gösterir. Yakın zamanda geçirilmiş bir üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü APSGN ve IgA nefropatisinin her ikisinde de yer alabilir. Ancak IgA nefropatisinde APSGN'den farklı olarak üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü AGN tablosundan 1-2 gün öncedir ve ilaveten öyküde yineleyen makroskopik hematüri ataklarından söz edilebilir. IgA vaskülitinde (Henoch schönlein purpurası) daha ağırlıklı olarak alt ekstremitelerde yer alan palpabl purpuralar, karın ağrısı, artralji, artrit gibi ilave bulgular vardır. ANCA ilişkili vaskülitlerde ve antiglomerül bazal membran hastalığında pulmoner hemoraji ile ilgili semptomlar olabilir ayrıca ANCA ilişkili vaskülitlerde ateş, halsizlik, büyüme geriliği, kilo kaybı, kronik sinüzit, astım benzeri semptomlar ve oral ülserler gibi yakınma ve bulgular dikkati çekebilir (Jennette ve ark, 2013; Bitzan, 2014). Akut faz reaktanlarının yüksek olduğu vakalarda sistemik hastalıkların kesinlikle dışlanması gerekmektedir (Rees ve ark 2012).

AGN nedenlerinden biri olan şant nefriti, hidrosefali tedavisi için yerleştirilen ventrikülo-atrial veya ventrikülo-jugular şant ilişkili kronik enfeksiyon sonucu görülmektedir. Günümüzde kullanılan ventrikülo-peritoneal şantlara bağlı AGN çok nadir görülmektedir (KDIGO 2012, Meyrier 2014).

2.8. Tedavi

APSGN'ye yönelik spesifik bir tedavi yoktur. Tedavi büyük ölçüde destekleyicidir. Hastalığın semptomsuz seyrettiği vakalar ayaktan izlenebilir. Ancak şiddetli hipertansiyon ve komplikasyonu olan akut nefritik sendromlu hastalar hastaneye yatırılarak takip edilmelidir (Bagga ve Srivastava 2011). Hastalığın en acil tedavi gerektiren komplikasyonlarından biri hipertansiyondur. Tuz kısıtlaması ve loop diüretikleri, sıvı yüklenmesi ve hipertansiyon için ilk basamak tedavidir. Otuz yıldan fazla bir süredir loop diüretiklerin ödem çözünürlüğünü hızlandırdığı ve hipertansiyonu iyileştirdiği

bilinmektedir (Powell ve ark 1980). Sonraki antihipertansif ajan genellikle vazodilatatörlerdir. ACE inhibitörleri ile hipertansiyon başarılı şekilde tedavi edilmiş olmasına rağmen GFR'de azalmaya ve hiperkalemiye neden olduğundan dolayı akut dönemde kullanılmamaktadır (Parra ve ark 1998). Ciddi hipertansif vakalarda kalsiyum kanal blokörleri kullanılabilir. Hipertansif acilde tercih edilen tedavi yaklaşımı ise antihipertansif ilaçların sürekli infüzyonudur. İstisnai durumlarda hipertansif ensefalopati tedavisinde nitroprussid gerekebilmektedir (Rodriguez-Iturbe ve ark 2016).

Tanı sırasında streptokok enfeksiyonu hala mevcutsa penisilin tedavisi verilmelidir. Bazı çalışmalarda, streptokok enfeksiyonunun erken tedavisinin GN şiddetini önlediği veya azalttığı bildirilmiştir (Johnston ve ark 1999). APSGN'de relaps riski çok düşük olduğu için uzun süreli antibiyotik profilaksisi gerekli değildir (Roy ve ark 1969).

İmmunosupresif tedavi, biyopside kresent varlığında veya klinik olarak hızlı ilerleyen glomerülonefritte kullanılır. Bu durumda hastaya 3 gün intravenöz pulse metilprednizolon (10 mg/kg/gün) verilir. Takiben oral prednison (2 mg/kg/gün, en fazla günlük 60 mg) devam edilir. Steroid dozu hastanın klinik durumuna göre birkaç aydan bir yıla kadar devam edilebilir. Erken dönemde oral veya intravenöz siklofosfamid tedavisi bütün hızlı ilerleyen GN'li vakalara önerilmektedir. Yüksek doz steroid ve siklofosfamid tedavisi erişkin hastalarda %90'ın üzerinde remisyon sağlamaktadır. Uzun süren siklofosfamid kullanımında komplikasyon riskinin fazla olması sebebiyle klinik olarak remisyona giren hastalara idame tedavisinde azatioprin, mikofenolat mofetil veya metotreksat verilmelidir. KDIGO şu anda idame tedavisinde ilk tercih olarak azatioprini önermektedir. Azatioprini tolere edemeyen hastalarda tedavi mikofenolat mofetil ile değiştirilebilir. Azatioprin ve mikofenolat mofetili tolere edemeyen hastalarda metotreksat düşünülebilir. Metotreksat, glomerüler filtrasyon hızı 60 mL/dk/1.73 m²'nin altında olan hastalarda kullanılmamalıdır (Iorember ve Vehaskari 2017). Bununla birlikte yakın zamanda yapılan bir çalışmada APSGN'de biyopside kresent varlığı olan hastalarda immunosupresif tedavinin yararı olmadığı görülmüştür (Wong ve ark 2009).

Diyaliz tedavisi oligo-anürinin, dirençli hiperkaleminin veya loop diüretiklere yanıtız sıvı yüklenmesinin eşlik ettiği ağır akut böbrek hasarında endikedir (Kahl ve Falk 2011).

2.9. Önleme

Yüksek gelirli ülkelerdeki çocuklarda farengitinin klinik yönetimi konusunda global bir uzlaşma yoktur. Tanı ve tedavi kılavuzları genellikle hem yetişkinleri hem de çocukları kapsamaktadır. Bu kılavuzlar ülkeler ve kıtalar arasında önemli ölçüde farklılık gösterir. Kabaca iki farklı yaklaşım vardır. Belçika, Hollanda, Almanya ve Birleşik Krallıktaki mevcut kılavuzlar, hastalar komplikasyon riski altında (bağışıklığı baskılanmış veya akut böbrek yetmezliği öyküsü olmayanlar), ağır hastalık durumunda veya streptokok salgınında olmadıkça GAS farengitinin tanı ve tedavisinin gerekli olmadığını öne sürmektedir. Bu kılavuzlar yüksek gelirli ülkelerdeki streptokok farengitinin şu anda kendi kendini sınırladığını ve yukarıda belirtildiği gibi yüksek riskli hastalar olmadığı sürece spesifik bir tanı veya antibiyotik tedavisi gerekmediğini savunmaktadır. Buna karşılık, altı büyük Kuzey Amerika tıp derneğinin kılavuzları (Amerikan Pediatri Akademisi, Amerikan Kalp Derneği, Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği, Klinik Sistem İyileştirme Enstitüsü) ile Fransız, İspanyol, Polonya, Kanada ve Finlandiya ulusal kılavuzları kanıtlanmış GAS farengitinin tedavisini önermektedir. Gerekçe ise öncelikli olarak akut romatizmal ateş ve diğer komplikasyonların önlenmesinin amaçlanmasıdır (Van Brusselen ve ark 2014)

2.10. Prognoz

Çocuklarda APSGN'nin prognozu genellikle iyidir. Akut dönemde ölümler hiperkalemi veya pulmoner ödem nedeniyle görülebilir ancak bunlar son derece nadirdir. (Rodriguez-Iturbe ve ark 2016).

APSGN'nin uzun dönem prognozuna bakıldığında yirminci yüzyılın ilk yarısındaki çalışmalarda hastalığın çoğunlukla tam iyileştiği bildirilmiştir. Ancak bu çalışmaların en önemli eksikliği takip sürelerinin kısa olmasıdır. Sonraki gözlemler daha farklı sonuçlar vermiştir. Uzun süre takip edilen hastalarda anormal idrar bulguları %3,5 ile %60 arasında görülmektedir (Baldwin ve ark 1974, Sesso ve Pinto 2005). Avustralya'da yapılan bir çalışmaya en az bir kez APSGN atağı geçiren 200 Aborjin çocuk dahil edilmiş olup bu hastalar beş yıl ve daha uzun süre izlenmiştir. Bu çocuklarda albüminüri görülme sıklığı

daha önce APSGN öyküsü olmayanlara kıyasla üç ila dört kat yüksek bulunmuştur. Ayrıca APSGN öyküsü, glomerüler filtrasyon hızındaki azalma ile anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir (Hoy ve ark 2012). APSGN'li 110 çocuğun 15-18 yıl boyunca prospektif olarak takip edildiği başka bir çalışmada ise %7,2 proteinüri, %5,4 mikroskobik hematüri, %3 hipertansiyon ve %0,9 azotemi insidansı gösterilmiştir. Uzun süreli gözlemler sonucunda APSGN olan çocukların %2'sinden daha azında diyaliz veya böbrek nakli ihtiyacı olmuştur (Rodriguez-Iturbe ve Musser 2008)

APSGN'nin uzun dönem prognozu, kronik böbrek yetmezliğinin diğer risk faktörlerinin bir arada bulunmasından etkilenebilmektedir. Kuzey Avustralya'daki Aborijin topluluklarında, APSGN öyküsü ve son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda hem diyabet hem de metabolik sendromun daha fazla görüldüğü saptanmıştır (White ve ark 2001, Hoy ve ark 2012). Kronik böbrek hastalığı gelişen bazı APSGN'li hastalarda kol-ayak bileği nabız dalga hızı ölçümü ile belirlenen kalıcı arter sertliği tespit edilmiştir. Bu durum bize APSGN'nin hastalık sürecine sadece böbrek damarlarının değil aynı zamanda vücudun diğer damarlarının da dahil olduğunu göstermektedir (Yu ve ark 2011).

Farklı çalışmaların analiziyle bazı kötü prognostik risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar; yaşlılık, başvuru anında yüksek serum kreatinin, nefrotik sendrom ve böbrek biyopsisinde kresent oluşumudur. Böbrek fonksiyonunun normalleşmesinden sonra bile hastalığın başlangıcından yıllar sonra GFR düşüklüğü ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle biyopside kresent görülen hastaları uzun süreli takip etmek gerekmektedir (Tasic ve ark 1988).

Nefritojenik streptokok tiplerinde antijenik özelliğin benzer yapıda olmasından dolayı nefritojenik streptokoklarla geçirilen enfeksiyonun bağışıklık oluşturmaya yol açar ve bu nedenle AGN tekrarlamaz (Emre ve Şirin 2010).

2.11. Aşı Çalışmaları

İnvaziv streptokokkal hastalık ve akut romatizmal ateş, GAS enfeksiyonlarının en önemli önlenilebilir komplikasyonlarından. Ayrıca GAS'a ait M proteinlerinin 200'den fazla antijenik çeşitlilik göstermesi nedeniyle aşı geliştirme çalışmalarında uzun süre

istenen başarı elde edilememiştir. Ancak son zamanlarda yapılan bir çalışmada 30 valanlı GAS aşısının içermediği diğer suşlara karşı da çapraz koruma sağladığının bulunması gelecek için oldukça umut vericidir (Steer ve ark 2016).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Şekli

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji kliniğinde Ocak 2010- Aralık 2020 tarihleri arasında APSGN tanısı konulup takibi ve tedavisi yapılan 44 çocuk hasta çalışmamıza alınmıştır.

Hastalarımızın dosyaları geriye dönük taranarak; cinsiyet, başvuru anındaki yaşı, başvuru anındaki kliniği, öncesinde üst solunum yolu enfeksiyonu veya cilt enfeksiyonu geçirip geçirmemesi, öncesinde antibiyotik kullanımı, hastaların takip süresi, ek hastalıkları, böbrek ultrason bulguları, yapıldıysa biyopsi bulguları, tedavi şekli, diyaliz uygulanması, hastanede yatış süreleri ve sağ kalıma ait verileri kaydedildi.

Hastaların başvuru anındaki laboratuvar tetkikleri; beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, eozinofil sayısı, hemoglobin, trombosit sayısı, CRP, sedimantasyon, Na, K, Ca, P, albumin, üre, kreatinin, ANA, ASO, C3 ve C4 düzeyleri anormal ise normale gelme süreleri, idrar dansitesi, idrarda protein atılımı ve düzelleme süresi, hematüri ve düzelleme süresi incelendi. Hastalarda APSGN tanısı mikroskopik veya makroskopik hematüri, azalmış C3 düzeyi ve streptokok enfeksiyonu kanıtı ile doğrulandı. Streptokok enfeksiyonu pozitif boğaz kültürü varlığı veya yüksek ASO titresi ile doğrulandı. 8 haftadan uzun süren düşük komplemanlı hastalarda diğer böbrek hastalıkları dışlandı. Anti-streptolizin O titresi >200 IU/mL artmış; C3 < 0,9 g/L, C4 < 0,1 g/L ve albümin < 3.5 g/dL azalmış olarak tanımlandı. İdrarla protein atılımı hafif (spot idrar protein/kreatinin oranı > 0.2 veya 24 saatlik idrarda 4-40 mg/m²/saat) veya nefrotik aralık (spot idrar protein/kreatinin oranı > 2 veya 24 saatlik idrarda > 40 mg/m²/saat) olarak tanımlandı. GFR Schwartz formülü kullanılarak hesaplandı. GFR'si 90 mL/dak/1.73 m² altında olanlar azalmış olarak belirtildi.

Hastalar en az 10 dakika dinlendikten sonra civalı sfingomanometre ile kola göre uygun manşon kullanılarak kan basıncı ölçümü yapıldı. Yaş, cinsiyet ve boya göre yapılan değerlendirme ile kan basıncının 95. persentilin üzerinde olması hipertansiyon olarak kabul edildi (Flynn ve ark 2017).

Dosyaların incelenmesinde, tanı ve takibi sırasındaki kayıt edilen bilgiler ve laboratuvar sonuçları dikkate alınarak veriler elde edildi.

3.2 İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada verilerin analizleri SPSS 26 (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı aracılığı ile yapıldı. Hastaların farklı değişkenler açısından sıklıkları, oranları, ortalama ve standart sapmaları betimsel istatistikler olarak sunuldu. Grupların sıra ortalamaları arasındaki farklılaşmaları değerlendirmek için Student-t testi ve Mann-Whitney-U Testi kullanıldı ve karşılaştırma gruplarında, ortanca ile Q1 ve Q3 değerlerine yer verildi. Kategorik verilerde ise grupların kategorilere dağılım oranları arasında anlamlı bir farklılaşma olup olmadığını incelemek için Ki-kare analizi yürütüldü ve çapraz tablolara yer verildi. Değişken arasındaki ilişkiyi göstermek için ise korelasyon analizi yapıldı. Analiz sonuçları için anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi.

3.3 Etik Kurul

Bu tez çalışmasına Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Dekanlığı İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 05.03.2021 tarihli ve 2021/3146 sayılı kararı ile Etik Kurul onayı aldıktan sonra başlandı.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji kliniğine Ocak 2010-Aralık 2020 tarihleri arasında başvuran ve APSGN tanısı konulan 44 çocuk hastanın dosyaları geriye dönük incelendi.

4.1 Genel Özellikler

Çalışmaya 44 vaka dahil edildi. Bu vakaların 24'ü (%54,5) erkek, 20'si (%45,5) kızdı. Erkek hastaların başvuru yaşları minimum (min) ve maksimum (maks) olarak 3,45-17,72 yıl arasında değişmekte olup ortalaması $9,61\pm 3,65$ yıl olarak hesaplandı. Kız hastaların başvuru yaşları 3,10-11,84 yıl aralığında değişmekte olup ortalaması $7,49\pm 2,46$ yıl olarak hesaplandı. Tüm hastaların başvuru yaşları 3,10-17,72 yıl aralığında değişmekte olup ortalaması $8,65\pm 3,31$ yıldır. Hastaların takip süreleri 1-48 ay aralığında değişmekte olup medyan değeri 6 aydır. Tüm olguların şikâyetlerinin başlama zamanı ile hastaneye başvuru zamanı arasındaki süre ortalama $3,84\pm 2,36$ gün olarak bulundu.

Tablo 4.1. APSGN tanısı konulan vakalarımızın genel özellikleri

	Cinsiyet	n	Ortalama \pm SD (min-maks) veya Medyan (Q1-Q3)
Başvuru Yaşı (yıl)	Erkek	24	$9,61\pm 3,65$ (3,45-17,72)
	Kız	20	$7,49\pm 2,46$ (3,10-11,84)
	Toplam	44	$8,65\pm 3,31$ (3,10-17,72)
Ortalama takip süresi (ay)	Erkek	24	7,0 (2-34)
	Kız	20	6,0 (2-20,5)
	Toplam	44	6,0 (2-28)
Şikâyet ile hastaneye başvuru süresi arasındaki zaman (gün)	Erkek	20	4 (2-7)
	Kız	23	3 (2,25-4)
	Toplam	43	3 (2-7)

Hastaların tamamında (%100) hematüri, 34'ünde (%77,3) makroskobik hematüri, 28'inde (%63,6) ödem, 22'sinde (%50) hipertansiyon, 16'sında (%36,4) ateş, 11'inde (%25) karın ağrısı, 10'unda (%22,7) kusma, 8'inde (%18,2) idrar miktarında azalma, 1'inde (%2,3) anüri görülmüştür. 1 (%2,3) hastamızın başvuru şikayeti yoktu. Toplam 38 hasta birden fazla şikayet ile başvurdu.

Tablo 4.2. APSGN'li hastaların başvuru şikayetleri

Başvuru Şikayeti*	n	%
Hematüri	44	100
Makroskobik	34	77,3
Ödem	28	63,6
Hipertansiyon	22	50
Ateş	16	36,4
Karın ağrısı	11	25
Kusma	10	22,7
İdrar miktarında azalma	8	18,2
Anüri	1	2,3
Asemptomatik	1	2,3

*Hastaların bir kısmında birden fazla şikayet vardır

Hastalarımızın 14'ünün (%31,8) tarafımıza başvuru öncesinde antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu. Bu hastaların 7'si erkek 7'si kızdı. APSGN öncesinde antibiyotik kullanan ve kullanmayan hastalar arasında mikroskobik hematüri süresinde, başvuru GFR'inde ve hastanede yatış süresinde anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Hastalarımızın 1'inde (%2,2) ek hastalık olarak astım, 1'inde (%2,2) ise gastrit vardı. 40 olgumuzun (%90,9) öncesinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü mevcuttu. Hastalarımızın hiçbirinde öncesinde cilt enfeksiyonu öyküsü yoktu. APSGN'nin klinik bulgularının üst solunum yolu enfeksiyonundan ortalama $10,15\pm 4,71$ gün sonra ortaya çıktığı hesaplandı.

4.2 Laboratuvar Bulguları

Çalışmamızda olguların başvuru anındaki beyaz küre, nötrofil, lenfosit, eozinofil ve trombosit ölçümlerine ilişkin ortalama, medyan, minimum, maksimum, Q1(%25)-Q3(%75) değerleri incelenmiştir. Beyaz küre sayısının medyan değerinin 11310/mm³, ortalama değerinin 11791,82±5529,47 (min/maks:4100-30400/), nötrofil medyan değerinin 7505/mm³, ortalama değerinin 7901,14±5534,92/ (min/maks:600-28000), lenfosit medyan değerinin 2550/mm³, ortalama değerinin 2708,64±1363,63 (min/maks:900-6900), eozinofil medyan değerinin 100/mm³, ortalama değerinin 144,16±122,0 (min/maks:0-500), trombosit medyan değerinin 281500/mm³, ortalama değerinin 314795,45±132095,02 (min/maks:134000-710000) ve son olarak hemoglobin medyan değerinin 11,65 g/dL, ortalama değerinin 11,50±1,29 (min/maks:8,9-15,1) olduğu bulunmuştur.

Tablo 4.3. Beyaz küre, nötrofil, lenfosit, eozinofil, trombosit ve hemoglobin ölçümlerine ilişkin değerler

	Medyan	Ort±Std	Q1-Q3	Min-Max	Normal Değerler
Beyaz küre	11310	11791,82±5529,4	8492,5-14082,5	4100-30400	4000-10000 /mm³
Nötrofil	7505	7901,14±5534,9	4662,5-9237,5	600-28000	1500-7300 /mm³
Lenfosit	2550	2708,64±1363,6	1480-3502	900-6900	800-5500 /mm³
N/L oranı	2,6	4,13±5,04	1,55-3,83	0,25-23,33	
Eozinofil	100	144,16±122,0	50-234,5	0-500	200-600 /mm³
Trombosit	281500	314795,4±132095	237000-360750	134000-710000	150000-400000 /mm³
Hemoglobin	11,65	11,50±1,29	10,42-12,3	8,9-15,1	12,1-17,2 g/dL

Bu çalışmada ayrıca olguların diğer başvuru laboratuvar bulgularına ilişkin medyan, ortalama, minimum, maksimum ve Q1-Q3 değerleri de incelenmiştir (Tablo 4.4). Hastalarımızın 8'inde (%18,2) hiperpotasemi, 30'unda (%68,1) CRP yüksekliği görülmüştür.

Tablo 4.4. Hastalarımızın laboratuvar bulgularına ilişkin değerler

	Medyan	Ort±Std	Q1-Q3	Min-Maks	Normal değerler
Üre	54,80	71,19±50,48	33,97-96,50	17,7-232	16,6-48,5 g/dL
Kreatinin	0,78	1,03±0,91	0,61-1,20	0,4-6,32	0,24-0,6mg/dL
GFR	101,95	93,56±34,9	65,2-116,14	10,6-152,9	>90mL/dk/1.73 m ²
Sedimantasyon	22,5	32,23±25,11	14,25-50,25	4-130	0-20 mm/h
Crp	8,9	22,74±33,92	3,05-30,75	0,07-187	0-5 mg/dL
ASO	649	864,69±1060,71	349,5-803,75	46-5990	<200 IU/mL
C3	0,19	0,31±0,22	0,18-0,46	0,04-0,86	0,9-1,8 g/L
C4	0,21	0,20±0,1	0,12-0,27	0,04-0,44	0,1-0,4 g/L
Sodyum	138	137,39±2,99	136-140	131-143	135-145 mmol/L
Potasyum	4,7	4,83±0,6	4,5-5	3,65-6,5	3,5-5,1 mmol/L
Kalsiyum	8,75	8,75±0,53	8,32-8,99	7,89-10,48	8,4-10 mg/dL
Fosfor	4,84	5,02±1,09	4,30-5,72	3,08-8,05	2,3-4,7 mg/dL
Albumin	3,53	3,54±0,51	3,2-3,97	2,5-4,66	3,5-5,2 g/dL
AST	20	21,63±6,18	18-22,92	13-46,7	5-34 u/L
ALT	11,5	12,13±4,46	9,25-14	6-24	0-55 u/L
İdrar protein/kreatinin	1,66	3,66±4,01	0,76-5,48	0,16-15,35	mg/dL
İdrar dansitesi	1017,5	1019,48±11,53	1012-1025,75	1002-1071	

Hastalarımızın 42'sinde (%95,4) ASO titresi yüksek olup ASO değeri normal olan 2 hastamızın boğaz kültüründe herhangi bir üreme tespit edilmedi. Fakat bu iki hastamızın özgeçmişinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü mevcuttu. Hastalarımızın özgeçmiş, kliniği ve laboratuvar değerleri ile APSGN tanısı doğrulandı. Hastanemizde Anti-DNAase B kiti bulunmadığı için bakılamadı.

Hastalarımızın 19'unun (%43,1) albümin değeri normalden düşük bulunmuştur. Albumin düşüklüğün düzelme süresinin medyan değeri 6 gün (min/maks:2-32) olarak hesaplanmıştır. 13 hastamızın (%29,5) normalin üstünde kreatinin değeri mevcuttu. Kreatinin normale gelme süresinin medyan değeri 7 gün (min/maks:3-27) olarak hesaplanmıştır. Hastalarımızın GFR medyan değeri 101,95, ortalama $93,56 \pm 34,9$ olarak hesaplanmıştır. Hastalarımızın 17'sinin (%39) GFR değeri 90 mL/dk/1.73m^2 altında bulunmuştur. Tarafımıza başvuran tüm hastalarımızın (%100) C3 değeri normalden düşük saptanmıştır. 16 hastamız poliklinik kontrolüne düzenli gelmediği için C3 değerinin normale gelme süresi zamanında bakılamamıştır. 28 hastamızın C3 değerinin normale gelme süresinin medyan değeri 44 gün (min/maks:3-64) olarak bulunmuştur. 15 hastamızın (%34) C4 değeri normalden düşük saptanmıştır. 7 hastamız poliklinik kontrolüne düzenli gelmediği için normale gelme süresi zamanında bakılamamıştır. 8 hastamızın C4 değerinin normale gelme süresinin medyan değeri 13 gün (min/maks:7-43) olarak saptanmıştır. 8 haftadan uzun süren kompleman düşüklüğü olan hastalarımızın hepsinde lupus, MPGN, herediter anjiyoödem tanıları dışlanmıştır. Hastalarımızın 43'ünde (%97,7) başvuru anında proteinüri, 22'sinde (%50) ise nefrotik düzeyde proteinüri mevcuttu. Proteinüri düzelme süresinin medyan değeri 43 gün (min/maks:5-190) olarak saptanmıştır. Hastalarımızın tamamında başvuru anında tam idrar tahlilinde hematüri mevcuttu. Mikroskopik hematürinin düzelme süresinin medyan değeri 83 gün (min/maks:3-463) olarak saptanmıştır.

Tablo 4.5. Kreatinin, albumin, C3, C4, proteinüri ve mikroskopik hematürinin gün olarak düzelme süreleri

	N	Medyan	Ort±Std	Min-Maks	Q1-Q3
Kreatinin düzelme süresi	13	7	10,92±9	3-27	4,5-19,5
Albumin düzelme süresi	19	6	6,89±6,16	2-32	3-8
C3 normale gelme süresi	28	44	40,07±20,1	3-64	24,25-59,75
C4 normale gelme süresi	8	13	17,13±12,21	7-43	7,5-23,25
Proteinüri düzelme süresi	43	43	57,44±49,31	5-190	18-93
Hematüri düzelme süresi	44	83	103,61±97,23	3-463	40-129,75

Hastalarımızın 24'ünde (%54,5) başvuru anında piyüri, 12'sinde (%27,3) ise idrarda nitrit pozitifliği saptandı. Hastalarımızın tamamından başvuru anında idrar kültürü alınmış olup 2'sinde (%4,5) idrar kültüründe üreme saptandı. Etkenlerden birisinin 100.000 koloni Enterobacter aerogenes, diğerinin 100.000 koloni Escherichia coli olduğu görüldü. İki hastamız da etkene yönelik antibiyotik tedavisi aldı. 33 hastamızdan boğaz kültürü alınmış olup hiçbirinde üreme saptanmadı.

Hastalarımızın hepsine başvuru anında ultrason ile üriner sistem değerlendirmesi yapıldı. 3 hastamızın (%6,8) böbrek boyutları artmıştı. 27 hastamızın (%61,3) böbrek parankiminde ekojenite artışı saptandı. 24 hastamızda (%54,5) grade 1, 3 hastamızda (%6,8) grade 2 ekojenite artışı görüldü. Ayrıca 1 hastamızda (%2,2) at nalı böbrek tespit edildi. Hastalar böbrek parankiminde ekojenite artışı olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı ve hastanede yatış süresi ile ilişkisi araştırıldı. Böbrek parankiminde ekojenite artışı olanlar ve olmayanlar arasında hastanede yatış süresi, mikroskopik hematüri düzelme süresi, CRP değeri ve beyaz küre arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0,05$).

Tablo 4.6. Böbrek parankiminde ekojenite ile beyaz küre, CRP ve mikroskobik hematüri ve hastanede yatış süresi arasındaki ilişki

	Böbrek parankiminde ekojenite artışı olanlar n:27		Böbrek parankiminde ekojenite artışı olmayanlar n:17		
	Medyan	Q1-Q3	Medyan	Q1-Q3	p değeri
Beyaz küre (/mm³)	11800	9200-15860	8500	5950-13200	0,039*
CRP (mg/dL)	15,4	4,2-52	5,6	2,3-15,32	0,030*
Mikroskobik hematüri süresi (gün)	105	43-150	50	23-93	0,027*
Hastanede yatış süresi (gün)	10	5-16	5	3,5-7	0,007*

Hastalarımızın 31'ine ANA bakılmış olup 10'u (%32,2) pozitif bulunmuştur. ANA pozitifliği ile başvuru anı GFR, yatış süresi ve mikroskobik hematüri düzelme süresi arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). ANA pozitif bulunan hastalarda lupus gibi otoimmün hastalıklar dışlanmıştır.

12 hastamıza renal biyopsi yapıldı ve 2'sinde (%16,6) kresent görüldü. Kresent görülen hastalarımızın başvuru GFR'leri sırasıyla 49,5 mL/dk/1.73m² ve 58,6 mL/dk/1.73m² olarak ölçüldü. Biyopsi yapılan 9 hastamızda (%75) C3 depolanması, 6 hastamızda (%50) IgG depolanması görüldü. Biyopsi yapılan tüm hastalarımızda glomerüllerde hücre artışı olduğu görüldü.

Başvuru anı GFR'leri düşük olan hastalarda nötrofil/lenfosit oranı, nötrofil ve CRP değeri daha yüksek, hemoglobin ve sodyum değeri daha düşük ve hastanede yatış süresi daha uzun bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıntılı bilgi Tablo 4.7'de verilmiştir.

Tablo 4.7. Hastaların hastanede yatış süreleri ve GFR'lerinin diğer parametreleri ile korelasyonu

	Hastanede yatış süresi			GFR		
	n	r	p değeri	n	r	p değeri
Başvuru yaşı	44	-0,078	0,613	44	0,035	0,822
Hastanede yatış süresi	44	1,000	.	44	-0,361	0,016*
Beyaz küre	44	0,260	0,088	44	-0,291	0,055
Nötrofil	44	0,166	0,282	44	-0,302	0,046*
Lenfosit	44	0,038	0,808	44	0,230	0,133
Nötrofil/lenfosit oranı	44	0,087	0,574	44	-0,380	0,011*
Trombosit	44	-0,036	0,818	44	0,057	0,712
Eozinofil	44	-0,209	0,173	44	0,280	0,066
Hemoglobin	44	-0,135	0,382	44	0,306	0,043*
GFR	44	-0,361	0,016*	44	1,000	.
Sedimentasyon	44	0,004	0,981	44	-0,164	0,288
CRP	44	0,150	0,330	44	-0,511	0,001**
Sodyum	44	-0,256	0,094	44	0,402	0,007**
Potasyum	44	0,069	0,657	44	0,083	0,593
Kalsiyum	44	-0,081	0,602	44	0,140	0,364
Fosfor	44	0,099	0,529	44	0,028	0,860
Albumin	44	-0,442	0,003**	44	0,199	0,195
ASO	44	-0,177	0,249	44	-0,173	0,261
C3	44	-0,315	0,037*	44	-0,079	0,612
C4	43	-0,277	0,072	43	-0,070	0,657
Mikroskopik hematüri gün olarak düzelme süresi	44	0,259	0,090	44	-0,185	0,230
İdrarda protein/kreatinin oranı	44	0,413	0,005**	44	-0,250	0,101
İdrar dansitesi	44	0,362	0,016*	44	-0,288	0,058

r:korelasyon katsayısı

p değeri <0,05*

p değeri<0,01**

Tablo 4.8. APSGN'li hastalarımızın GFR' ye göre yaş, cinsiyet ve laboratuvar ilişkisi

		GFR				
		N	Ort±Std	Q1-Q3	Min-Maks	p-değeri
Cinsiyet	Erkek	24	84,93±36,06	50,75-113,62	10,6-143,4	0,281
	Kız	20	103,9±31,23	84,27-127,57	35,6-152,9	
ANA	Pozitif	10	89,56±35,38	52,9-108,52	35,6-144	0,731
	Negatif	21	98,12±36,63	66,9-124,85	37-152,9	
Öncesinde antibiyotik kullanımı	Kullananlar	14	94,38±36,91	76,55-116,12	10,6-147,1	0,917
	Kullanmayanlar	30	93,18±34,56	63,45-116,51	35,6-152,9	

4.3 Hastalara Uygulanan Tedaviyle İlgili Bulgular

Hastalarımıza uygulanan tedaviler incelendiğinde 42 hastamızın (%95,4) tedavisi hastaneye yatırılarak başladı. Hepsine yatak istirahati yaptırılmış olup 39 hastamıza (%86,6) sıvı kısıtlaması yapıldı. Hastalarımızın 32'sinin (%72,7) antihipertansif ihtiyacı oldu. 28 olgumuza (%63,6) furosemid, 5'ine (%11,4) amlodipin, 7'sine (%15,4) enalapril verildi. Tanı alan hastalarımızın 20'sine (%45,5) kortikosteroid tedavisi başladı. 3 hastamıza (%6,8) azatioprin ve 2 hastamıza (%4,5) siklofosamid tedavisi verildi. Toplamda 3 hastamızın (%6,8) hemodiyaliz ihtiyacı oldu. Hastalarımızdan birisi (%2,2) hala medikal tedavi almakta ve kliniği stabil seyretmekte, kontrollere düzenli gelmeye devam etmektedir. Hastalarımızın hiçbirinde nüks görülmedi. Hastalarımız arasında APSGN'ye bağlı yoğun bakım ihtiyacı ve eksitus yoktu. Ayrıntılı bilgi Tablo 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4.9. APSGN'li hastalarımızın cinsiyet ve tedavi şekli dağılımı

Tedavi*	Erkek	Kız	TOPLAM
Sıvı kısıtlaması	23	16	39 (% 86,6)
Antihipertansif	19	13	32 (% 72,7)
Furosemid	16	12	28 (% 63,6)
Enalapril	4	3	7 (% 15,4)
Amlodipin	3	2	5 (% 11,4)
Kortikosteroid	14	6	20 (% 45,5)
Azatioprin	3	0	3 (% 6,8)
Siklofosfamid	2	0	2 (% 4,5)
Hemodiyaliz	3	0	3 (% 6,8)

*Hastaların bir kısmı birden fazla tedavi almıştır.

Hastalarımız ortalama $9,43 \pm 7,45$ gün hastanede yattı. Hastaların cinsiyeti, ANA pozitifliği ve öncesinde antibiyotik kullanımı hastanede yatış süreleri ile ilişkili bulunmadı. Hastanede daha uzun yatanların başvuru amı GFR'si, albumin ve C3 değeri daha düşük, idrar dansitesi daha yüksek bulundu ($p < 0,05$). Ayrıntılı bilgi Tablo 4.7 ve Tablo 4.10'da verilmiştir

Tablo 4.10. APSGN'li hastalarımızın hastanede yatış sürelerinin yaş, cinsiyet ve laboratuvar ilişkisi

Hastanede Yatış Süresi				
		n	Medyan (Q1-Q3)	p değeri
Cinsiyet	Erkek	24	9,5 (5-15,75)	0,100
	Kız	20	5,5 (4-9)	
ANA	Pozitif	10	6 (4-16)	0,672
	Negatif	21	9 (5-15)	
Öncesinde antibiyotik kullanımı	Kullananlar	14	6 (3,75-10,5)	0,917
	Kullanmayanlar	30	7 (5-14,75)	

5. TARTIŞMA

APSGN glomerüllerin yaygın enflamasyonu ile karakterize ve immün mekanizmalarla tetiklenen bir hastalıktır ve çocukluk çağında en sık görülen PIGN'dir. Sorumlu mikroorganizmalar çoğunlukla GAS'lardır. Genellikle boğaz enfeksiyonundan 1-2 hafta ve cilt enfeksiyonundan 3-5 hafta sonra ortaya çıkar. Makroskopik veya mikroskopik hematüri, ödem, azotemi ve hipertansiyon başlıca klinik bulgulardır (Rodriguez-Iturbe ve Haas, 2016). Çalışmamızda APSGN tanısı konulup tedavisi ve takibi yapılan 44 hastamızı retrospektif olarak değerlendirdik.

Çalışmamızda 44 hastamızın 24'ü (%54,5) erkek, 20'si (%45,5) kız olarak görülmüştür (erkek/kız oranı: 1,2 idi). Literatürde kız ve erkeklerde APSGN görülme sıklığı ile ilgili farklı sonuçlar bulunmaktadır. Dowler ve Wilson'un 2020'de yaptığı çalışmada erkek/kız oranı 1,02 olarak bulunmuştur. Chaturvedi ve arkadaşlarının 2018'de yaptığı çalışmada erkek/kız oranı 1,23 bulunmuştur. Vogel ve arkadaşlarının 2018'de yaptığı çalışmada erkek/kız oranı 1,86 olarak bulunmuştur. Marshall ve arkadaşlarının 2011'de yaptığı çalışmada erkek/kız oranı 1,05 olarak bulunmuştur.

APSGN tanısı alan hastalarımızın başvuru yaşları 3,10–17,72 yıl aralığında değişmekte olup ortalaması $8,65 \pm 3,31$ yaşı. Çalışmamızdaki ortalama başvuru yaşı literatür ile benzer bulunmuştur. Limm-Chan ve arkadaşlarının 2020'de yaptığı çalışmada ortalama başvuru yaşı $8,3 \pm 3,8$ yıl, Demircioğlu ve arkadaşlarının 2018'de yaptığı çalışmada $8,20 \pm 3,25$ yıl, Maalej ve arkadaşlarının 2018'de yaptığı çalışmada $7,6 \pm 3,43$ yıl, Ali ve arkadaşlarının 2014'de yaptığı çalışmada ise $9 \pm 6,6$ yıl olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda hastalarımızın %90'ında öncesinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü mevcuttu ve hiçbirinde cilt enfeksiyonu öyküsü yoktu. APSGN'nin klinik bulgularının üst solunum yolu enfeksiyonundan ortalama $10,15 \pm 4,71$ gün sonra ortaya çıktığı hesaplandı. Maalej ve arkadaşlarının 2018'de yaptığı çalışmada hastaların %73,6'sında üst solunum yolu enfeksiyonu, % 11,3'ünde cilt enfeksiyonu öyküsü mevcuttu. Enfeksiyondan ortalama $13 \pm 9,3$ gün sonra böbrek hasarı geliştiği bulunmuştur. Becquet ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı çalışmada hastaların %30'unda üst solunum yolu enfeksiyonu ve % 20'sinde cilt enfeksiyonu öyküsü mevcuttu. APSGN'nin klinik bulguları solunum yolu enfeksiyonundan ortalama $9,2 \pm 8,4$ gün sonra ve cilt enfeksiyonundan ortalama $9,5 \pm 4,2$ gün

sonra görülmüştür. Blyth ve arkadaşlarının 2007’de yaptığı çalışmada %45,9’unda üst solunum yolu enfeksiyonu, %29,7’sinde cilt enfeksiyonu öyküsü mevcuttu.

Çalışmamızda hastalarımızın klinik özelliklerine bakıldığında tamamında (%100) hematüri, 34’ünde (%77,3) makroskobik hematüri, 28’inde (%63,6) ödem, 22’sinde (%50) hipertansiyon, 16’sında (%36,4) ateş, 11’inde (%25) karın ağrısı, 10’unda (%22,7) kusma, 8’inde (%18,2) idrar miktarında azalma, 1’inde (%2,3) anüri görülmüştür. 1 (%2,3) hastamızın başvuru şikayeti yoktu. Maalej ve arkadaşlarının 2018’de yaptığı çalışmada hastaların %100’ünde hematüri, %75,8’inde makroskobik hematüri, %64’ünde ödem, %31,4’ünde ateş, %31’inde hipertansiyon, %16,8’inde oligüri saptanmıştır. Demircioğlu ve arkadaşlarının 2018’de yaptığı çalışmada ise hastaların %100’ünde hematüri, %82,7’sinde makroskobik hematüri %86,7’sinde ödem, %73,3’ünde hipertansiyon saptanmıştır. Gunasekaran ve arkadaşlarının 2015’te yaptığı çalışmada hastaların %92,3’ünde hipertansiyon, %89,2’sinde ödem, %67,7’sinde oligüri, %61,5’inde makroskobik hematüri görülmüştür. Becquet ve arkadaşlarının 2010’da yaptığı çalışmada %66’sında ödem, %64’ünde makroskobik hematüri, %64’ünde hipertansiyon, %60’ında ateş, %20’sinde karın ağrısı, bulantı, kusma gibi gastrointestinal şikayetler, %18’inde oligüri görülmüştür. Tarafımıza başvuran hastaların başvuru şikayetleri literatürle uyumlu bulunmuştur.

Hastalarımızın 14’ünde (%31,8) tarafımıza başvuru öncesinde antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu. Tarafımıza başvuru öncesinde antibiyotik kullanan ve kullanmayan hastalar arasında mikroskobik hematüri süresinde, başvuru GFR’si ve hastanede yatış süresinde anlamlı farklılık bulunmadı. Demircioğlu ve arkadaşlarının 2018’de yaptığı çalışmada da hastaların %89’unda başvuru öncesinde antibiyotik kullanım öyküsü mevcut olup hastaneye başvuru GFR’leri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Enfeksiyon ve inflamasyon durumunda beyaz küre ve nötrofil sayısında artış görülmektedir. Çalışmamızda hastalarımızın laboratuvar bulgularına bakıldığında beyaz küre sayısının medyan değerinin $11310/\text{mm}^3$, ortalama değerinin $11791,82 \pm 5529,47/\text{mm}^3$, nötrofil medyan değerinin $7505/\text{mm}^3$, ortalama değerinin $7901,14 \pm 5534,92/\text{mm}^3$, lenfosit medyan değerinin $2550/\text{mm}^3$, ortalama değerinin $2708,64 \pm 1363,63/\text{mm}^3$, nötrofil/lenfosit oranının medyan değerinin 2,6, eozinofil medyan değerinin $100/\text{mm}^3$, ortalama

144,16±122,05/mm³, trombosit medyan değerinin 281500/mm³, 314795,45±132095,02/mm³ ve son olarak hemoglobin medyan değerinin 11,65 g/dL, ortalama 11,50±1,29 g/dL olduğu bulunmuştur. Demircioğlu ve arkadaşlarının 2018’de yaptığı çalışmada GFR’si düşük olan hastalarda beyaz küre, nötrofil, nötrofil/lenfosit oranı daha yüksek, hemoglobin daha düşük bulunmuştur. Dagan ve arkadaşlarının 2016’da yaptığı çalışmada hastaların %79’unda anemi saptanmış ve anemi ile azotemi (GFR<90mL/dk/1.73m²) ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da hastaneye başvuru anı GFR’leri düşük olan hastalarda, nötrofil değeri ve nötrofil/lenfosit oranı daha yüksek, hemoglobin değeri daha düşük bulunmuştur.

Streptokok ürünlerine karşı oluşan yüksek antikor titreleri, yakın zamanda geçirilmiş bir GAS enfeksiyonunun kanıtıdır. APSGN için en iyi serolojik belirteçler NAPIr veya SPEB/zSPEB'e karşı serum antikor seviyeleridir ancak bu testler çoğu yerde yapılmamaktadır. Eskiden beri en çok kullanılan testlerden birisi ASO düzeyidir. Limm-Chan ve arkadaşlarının 2020’de yaptığı çalışmada hastaların %83’ünde, Ilyas ve Tolaymat’ın 2008’de yaptığı çalışmada hastaların %84’ünde, Blyth ve arkadaşlarının 2007’de yaptığı çalışmada hastaların %78,4’ünde ASO titresi yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise hastalarımızın %94,5’inde ASO titresi yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda ASO titresinin diğer çalışmalara göre daha yüksek olmasının hastalarımızın %90’ında üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Ayrıca ASO titresi yüksekliğiyle hastaneye başvuru GFR’si ve hastaneye yatış süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tarafımıza başvuran hastalarımızın tümünde (%100) C3 değeri normalden düşük bulundu. Hastalarımızın C3 değerinin normale gelme süresinin medyan değeri 44 gün (min/maks:3-64) olarak hesaplandı. Hastaların %67,9’unda C3 değeri 8 hafta içinde normale döndü. C3 değeri daha düşük olan hastaların hastanede yatış süresinin arttığı gözlemlendi. Hastalarımızın %34’ünde C4 değeri normalden düşük saptandı ve normale gelme süresinin medyan değeri 13 gün (min/maks:7-43) olarak hesaplandı. Çalışmamızda C3 ve C4 düzeyleriyle hastaların GFR düzeyi arasında ilişki bulunmadı. Dowler ve Wilson’un 2020’de yaptığı çalışmada C3 değeri 0.17 g/L, C4 değeri 0.18 g/L olarak bulunmuştur. Hastaların %34,8’inin C4 değeri düşük bulunmuştur. Demircioğlu ve arkadaşlarının 2018’te yaptığı çalışmada hastaların %98,7’sinde C3 düşüklüğü ve

%16'sında C4 düşüklüğü saptanmıştır. Kompleman düşüklüğü olan hastaların %100'ü 8 hafta içinde normal seviyeye dönmüştür. C4 düşüklüğü ile GFR düşüklüğü arasında ilişki bulunmuştur. Dagan ve arkadaşlarının 2016'da yaptığı çalışmada hastaların %89'unda C3 düşüklüğü ve %23,8'inde de C4 düşüklüğü saptanmıştır. GFR'si düşük olan hastaların C3 değeri daha düşük saptanmıştır. Koo ve arkadaşlarının 2005'te yaptığı çalışmada hastaların %91,4'ünde C3 düşüklüğü saptanmış ve %75,3'ünde 8 hafta içinde normal seviyeye geldiği görülmüştür.

Hastalarımızın üre ortalaması 71,19 g/dL, kreatinin ortalaması 1,03 mg/dL olarak bulunmuştur. Hastalarımızın GFR ortalaması $93,56 \pm 34,9$ mL/dk/1.73m² olarak hesaplanmıştır ve %39'unun GFR değeri 90 mL/dk/1.73m² altında bulunmuştur. GFR'leri düşük olan hastaların hastanede yatış süreleri daha uzun bulunmuştur. Gebreyesus ve arkadaşlarının 2018'de yaptığı çalışmada hastaların %11,7'sinin kreatinin değeri 1,2 mg/dL'nin üstünde ve %13,8'inde de BUN seviyesi 20 mg/dl'nin üstünde bulunmuştur. Kasahara ve arkadaşlarının 2001'de yaptığı çalışmada hastaların %34,8'inde BUN 20 mg/dL üzerinde, %1,4'ünde kreatinin seviyesi 1 mg/dL'nin üstünde bulunmuştur.

APSGN immün kompleks birikimi, kompleman aktivasyonu ve hücrel mekanizmaların önemli rol oynadığı inflamatuvar bir hastalıktır. Bu inflamatuvar patogeneze dolaylı beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, sedimentasyon ve CRP değeri gibi inflamatuvar süreci gösteren belirteçlerle hastalığın şiddeti öngörülebilir. Demircioğlu ve arkadaşlarının 2018'de yaptığı çalışmada yüksek CRP değeri, düşük GFR ile ilişkili bulunmuştur. Buna karşılık Becquet ve arkadaşlarının 2010'da yaptığı çalışmada CRP'nin hastalık şiddeti veya böbrek yetmezliği ile anlamlı bir şekilde ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda CRP ortalama değeri 22,74 mg/dL, sedimentasyon ortalama değeri 32,23 mg/dL olarak hesaplandı. Hastaların %68'inde CRP>5mg/dL olduğu görüldü. Hastaların CRP değeri ile başvuru GFR'leri arasında negatif yönde korelasyon olduğu saptandı.

APSGN'de elektrolitler genellikle normal seviyelerde bulunur ancak toplam vücut sıvı hacminin artışına bağlı hiponatremi ve böbrek yetmezliğine bağlı hiperpotasemi görülebilmektedir. Çalışmamızda serum sodyum ortalaması $137,29 \pm 2,99$ mmol/L, potasyum $4,83 \pm 0,6$ mmol/L, kalsiyum $8,75 \pm 0,53$ mg/dl ve fosfor $5,02 \pm 1,09$ mg/dl olarak

bulunmuştur. Hastalarımızın %68,1'sinde hiperpotasemi saptanmıştır. Ayrıca GFR'si düşük hastaların serum sodyum değeri daha düşük bulunmuştur. Bu durumun GFR'si düşük olan hastaların vücutta daha fazla sıvı tutlumu olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Demircioğlu ve arkadaşlarının 2018'de yaptığı çalışmada hastaların %16'sında hiperpotasemi görülmüştür. Yıldız ve arkadaşlarının 2004'te yaptıkları çalışmada serum sodyum ortalaması $142\pm 2,7$ meq/L ve serum potasyum ortalaması $4,6\pm 0,3$ meq/L olarak bulunmuştur. Kumar ve arkadaşlarının 2015'te yaptığı çalışmada hastaların %14'ünde potasyum 5 meq/L'nin üzerinde bulunmuştur.

Hastalarımızın idrar dansitesi ortalaması $1019,48\pm 11,53$ olarak hesaplandı. APSGN tanısı konulan hastalarımızın %97,7'sinde proteinüri ve %50'sinde nefrotik düzeyde proteinüri mevcuttu. İdrarda protein/kreatinin oranı medyan değeri 1,66 mg/dL olarak hesaplandı. Proteinürinin düzelme süresi medyan değeri 43 gün olarak hesaplandı. Hastalarımızın tamamında başvuru anında tam idrar tahlilinde hematüri mevcuttu. Hematürinin düzelme süresinin medyan değeri 83 gün olarak hesaplandı. 2 hastamızın hematüri düzelme süresi 1 yılı geçmekteydi. Demircioğlu ve arkadaşlarının 2018'de yaptığı çalışmada hastaların %77,3'ünde proteinüri ve %48'inde nefrotik düzeyde proteinüri saptanmıştır. Ayrıca proteinüri varlığı azalmış GFR ile ilişkilendirilmiştir. Hastaların tamamında hematüri saptanmış olup %82,7'sinde makroskobik hematüri görülmüştür. Maalej ve arkadaşlarının 2018'de yaptığı çalışmada hastaların %88,2'sinde proteinüri ve %23,5'inde nefrotik düzeyde proteinüri görülmüştür. Hastaların tamamında hematüri görülmüş olup %75,8'inde makroskobik hematüri görülmüştür. Becquet ve arkadaşlarının 2010'da yaptığı çalışmada hastaların %98'inde proteinüri ve %25'inde nefrotik düzeyde proteinüri saptanmıştır. Hastaların tamamında hematüri saptanmış olup %64'ünde makroskobik hematüri görülmüştür. Hematüri $7,7\pm 5,7$ ayda ve proteinüri $3,9\pm 4,7$ ayda kaybolmuştur.

Hastalarımızın hepsine başvuru anında ultrason ile üriner sistem değerlendirmesi yapıldı. Olguların %6,8'inde böbrek boyutlarında artış, %61,3'ünde böbrek parankiminde ekojenite artışı saptandı. Ayrıca 1 hastamızda (%2,2) üriner sistemin konjenital anomalisi (at nalı böbrek) tespit edildi. Hastalar böbrek parankiminde ekojenite artışı olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı. Böbrek parankiminde ekojenite artışı olanlar ve olmayanlar arasında hastanede yatış süreleri, mikroskobik hematüri düzelme süresi, CRP

değeri ve beyaz küre sayısı arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0,05$). Dowler ve arkadaşlarının 2019'da yaptığı çalışmada hastaların %25'inde böbrek parankiminde değişiklikler görülmüş ve %7,6'sında böbrek boyutlarında artış saptanmıştır. Tasic ve arkadaşlarının 2015'te yaptığı çalışmada APSGN tanısı konulan hastaların %2,6'sında üriner sistemin konjenital anomalisi tespit edilmiştir. Literatürde APSGN'li hastalarda renal kortikal ekojenite artışının hastalığın seyrine etkisinin araştırıldığı çalışma bulunamamıştır.

Çalışmamızda hastaların 12'sine renal biyopsi yapıldı ve 2'sinde (%16,6) kresent görüldü. Biyopsi yapılan hastaların %83,4'ünde IgG veya C3 depolanması görüldü. 9 hastada (%75) C3 depolanması, 6 hastada (%50) IgG depolanması görüldü. Biyopsi yapılan tüm hastalarda glomerüllerde hücre artışı görüldü. Luo ve arkadaşlarının 2010'da yaptığı çalışmada biyopsi yapılan çocuk hastaların %100'ünde C3 depolanması, %39,7'sinde IgG depolanması ve %21,7'sinde kresent formasyonu görülmüştür. Ayrıca hastaların tümünde global hiperselülarite saptanmıştır. Wong ve arkadaşlarının 2009'da 27 hastayla yaptığı çalışmada biyopsi yapılan hastaların %100'ünde IgG veya C3 depolanması, %40,7'sinde ise %50'den fazla kresent görülmüştür.

APSGN'de tedavi destekleyicidir. Demircioğlu ve arkadaşlarının 2018'de yaptığı çalışmada hastaların %86,7'sinin antihipertansif ihtiyacı olup bu hastalara furosemid verilmiştir. Hastaların %33'ünün ise ikinci bir antihipertansif ihtiyacı olmuştur ve bu hastalara nifedipin verilmiştir. Becquet ve arkadaşlarının 2010'da yaptığı çalışmada hastaların %66'sının antihipertansif tedavi ihtiyacı olmuş ve furosemid verilmiştir. Hastaların %34'ünün ise ikinci bir antihipertansif ihtiyacı olduğu saptanmış ve nikardipin verilmiştir. Çalışmamızda 39 hastamıza (%86,6) sıvı kısıtlaması yapıldı. Hastalarımızın 32'sinin (%72,7) antihipertansif ihtiyacı oldu. 28 hastamıza (%63,6) furosemid, 5'ine (%11,4) amlodipin, 7'sine (%15,4) enalapril verildi.

APSGN'de immünsüpresif tedavinin rolünün sınırlı olduğu düşünülmektedir. Yakın zamanda çocuklarda immünsüpresif tedavi ile ilgili randomize kontrollü çalışma yapılmamıştır. Wong ve arkadaşlarının 2009'da ciddi seyirli 27 APSGN'li hastayla yaptığı çalışmada hastaların %55,5'ine pulse metilprednizolonla beraber oral prednizon veya kombine siklofosamid tedavisi verilmiş olup immün baskılamanın uzun dönemde net bir

faydası olmadığı sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda ise hastalarımızın 20'sine (%45,5) kortikosteroid tedavisi verildi. 3 hastamıza (%6,8) azatioprin ve 2 hastamıza (%4,5) siklofosamid tedavisi verildi. İmmünsüpresif tedavi verdiğimiz hastalarımızın hepsi bu tedaviden fayda gördü.

Limm-Chan ve arkadaşlarının 2020'de yaptığı çalışmada hastalar ortalama 4,7 gün hastanede yatmıştır. Artmış hastane yatış süresi yüksek kreatinin ve azalmış serum bikarbonat düzeyiyle ilişkili bulunmuştur. Ayrıca ASO titresi, BUN, kan basıncı ve serum potasyum düzeyi hastanede yatış süresiyle ilişkisiz bulunmuştur. Gebreyesus ve arkadaşlarının 2018'de yaptığı çalışmada hastaların %77,2'si 2 haftadan uzun süre hastanede yatmıştır. Bizim çalışmamızda ise 42 hastamız (%95,4) hastaneye yatırılarak tedavi edildi. Hastalarımız ortalama $9,88 \pm 7,32$ gün hastaneye yatırıldı. Ayrıca böbrek parankiminde ekojenite artışı, düşük GFR, albumin ve C3 değeri, yüksek idrar dansitesi hastanede yatış süresiyle ilişkili bulundu.

Gebreyesus ve arkadaşlarının 2018'de yaptığı çalışmada hastaların %2,7'sinde, Gunasekaran ve arkadaşlarının 2015'te yaptığı çalışmada hastaların %1,5'inde, Blyth ve arkadaşlarının 2007'de yaptığı çalışmada hastaların %8,3'ünde diyaliz ihtiyacı olmuştur. Bizim çalışmamızda da 3 hastamızın (%6,8) hemodiyaliz ihtiyacı oldu. Hastalarımız arasında APSGN'ye bağlı yoğun bakım ihtiyacı ve eksitus yoktu. Hastalarımızın hiçbirinde uzun dönemde kronik böbrek yetmezliği görülmedi.

Sonuç olarak APSGN'li hastalarda yüksek nötrofil, nötrofil/lenfosit oranı ve CRP değeri hastalığın şiddeti ile ilişkili saptanmıştır. Böbrek parankiminde ekojenite artışı, mikroskobik hematüri düzelme süresinin göstergesi olabileceği bulunmuştur. Ayrıca böbrek parankiminde ekojenite artışı, düşük GFR, albumin ve C3 değeri, yüksek idrar dansitesi ve idrarda protein atılımı gibi etmenlerin de hastanede uzun yatış süresi için risk faktörleri olduğu görülmüştür. Bu bulguları desteklemek ve güçlendirmek için daha fazla hasta ile prospektif, çok merkezli, uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya katılan 44 hastamızın 24'ü (%54,5) erkek, 20'si (%45,5) kızdı. Hastalarımızın ortalama başvuru yaşları $8,65 \pm 3,31$ yıl olarak hesaplandı. Hastalarımızın en küçük başvuru yaşı 3,10 yıl iken en yüksek 17,72 yıldır. Erkek hastaların başvuru yaşları ortalaması $9,61 \pm 3,65$ yıldır. Kız hastaların başvuru yaşları ortalaması $7,49 \pm 2,46$ yıldır.

2. Hastalarımızın başvuru şikayetlerine bakıldığında tamamında (%100) hematüri, 34'ünde (%77,3) makroskopik hematüri, 28'inde (%63,6) ödem, 16'sında (%36,4) ateş, 11'inde (%25) karın ağrısı, 10'unda (%22,7) kusma, 8'inde (%18,2) idrar miktarında azalma, 1'inde (%2,3) anüri olduğu görüldü. Ayrıca hastalarımızın 22'sinde (%50) tanı anında veya takibinde hipertansiyon geliştiği görüldü.

3. Hastalarımızın 40'ında (%90,9) tarafımıza başvuru öncesinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü mevcuttu ancak hastalarımızın hiçbirinde boğaz kültüründe üreme saptanmadı. Hastalarımızın hiçbirinde cilt enfeksiyonu geçirme öyküsü yoktu. APSGN'nin klinik bulguları üst solunum yolu enfeksiyonundan ortalama $10,15 \pm 4,71$ gün sonra ortaya çıktı.

4. Hastalarımızın 14'ünde (%31,8) tarafımıza başvuru öncesinde antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu. APSGN öncesinde antibiyotik kullanan ve kullanmayan hastalar arasında GFR, mikroskopik hematüri süresi ve hastanede yatış süresinde anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$).

5. Hastalarımızın 42'sinde (%94,5) ASO titresi yüksek bulundu. Tamamında kompleman düşüklüğü mevcuttu. C3 düşüklüğü 44 hastamızda (%100), C4 düşüklüğü 15 hastamızda (%34) görüldü. 28 hastamızın C3 normale gelme süresinin medyan değeri 44 gün (min/maks: 3-64) olarak hesaplandı. 8 hastamızın C4 normale gelme süresinin medyan değeri 13 gün (min/maks: 7-43) olarak hesaplandı.

6. Hastalarımızın 43'ünde (%97,7) başvuru anında proteinüri, 22'sinde (%50) ise nefrotik düzeyde proteinüri mevcuttu. Proteinüri düzelme süresinin medyan değeri 43 gün (min/maks: 5-190) olarak saptandı.

7. Hastalarımızın tamamında başvuru anında tam idrar tahlilinde hematüri mevcuttu. Mikroskopik hematürinin düzelme süresinin medyan değeri 83 gün (min/maks: 3-463) olarak saptandı.

8. Hastalarımızın 31'ine ANA bakılmış olup 10'u (%32,2) pozitif bulunmuştur. ANA pozitifliği ile başvuru anı GFR, yatış süresi ve mikroskopik hematüri düzelme süresi arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

9. Hastalarımızın GFR ortalaması $93,56\pm 34,9$ ml/dk/1.73m² olarak bulunmuştur. Başvuru anında 17 hastamızın (%38,6) GFR<90 ml/dk/1.73m²'den düşüktü. Başvuru anı GFR'leri düşük olan hastalarda nötrofil değeri, nötrofil/lenfosit oranı, CRP değeri daha yüksek; hemoglobin ve sodyum değeri daha düşük; hastanede yatış süresi daha uzun bulundu ($p<0,05$).

10. Hastalarımızın 12'sine renal biyopsi yapıldı ve 2'sinde (%16,6) kresent görüldü. Biyopsi yapılan hastaların %83,4'ünde IgG veya C3 depolanması görüldü. 9 hastada (%75) C3 depolanması, 6 hastada (%50) IgG depolanması görüldü. Biyopsi yapılan tüm hastalarda glomerüllerde hücre artışı görüldü.

11. Hastalarımızın 24'ünde (%54,5) başvuru anında piyüri mevcuttu. Olgularımızın 12'sinde ise (%27,3) idrarda nitrit pozitifliği saptandı. Hastalarımızın tamamından başvuru anında idrar kültürü alınmış olup 2'sinde (%4,5) idrar kültüründe üreme saptandı.

12. Hastalarımızın tümüne başvuru anında ultrason ile üriner sistem değerlendirmesi yapıldı. 3 (%6,8) hastamızın böbrek boyutları artmıştı. 27 hastamızın (%61,3) böbrek parankiminde ekojenite artışı saptandı. Olguların 24'ünde (%54,5) grade 1, 3'ünde ise (%6,8) grade 2 ekojenite artışı görüldü. Ayrıca 1 hastamızda (%2,2) at nalı böbrek tespit edildi. Böbrek parankiminde ekojenite artışı olanlar ve olmayanlar arasında hastanede yatış süreleri, mikroskopik hematüri düzelme süresi, CRP değeri ve beyaz küre sayısı arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0,05$).

13. Hastalarımızın hepsine yatak istirahati yaptırılmış olup 39 hastamıza (%86,6) sıvı kısıtlaması yapıldı. Hastalarımızın 32'sinin (%72,7) antihipertansif ihtiyacı oldu ve 28'ine (%63,6) furosemid, 5'ine (%11,4) amlodipin, 7'sine (%15,4) enalapril verildi.

APSGN tanısı alan hastalarımızın 20'sine (%45,5) kortikosteroid tedavisi başlandı. 3 hastamıza (%6,8) azatioprin ve 2 hastamıza (%4,5) siklofosamid tedavisi verildi. Toplamda 3 hastamızın (%6,8) hemodiyaliz ihtiyacı oldu. Hastalarımız arasında APSGN'ye bağlı yoğun bakım ihtiyacı ve eksitus yoktu.

14. Hastalarımız ortalama $9,43 \pm 7,45$ gün hastanede yattı. Hastanede daha uzun yatan APSGN tanılı hastaların başvuru anı GFR'si, albumin ve C3 değeri daha düşük, idrarda protein/kreatinin oranı ve idrar dansitesi daha yüksek bulundu ($p < 0,05$).



7. KAYNAKLAR

- Ali el-TM, Babikir AM, El-Assad S, Abdelrahim MB. Prognosis of acute post-streptococcal glomerulonephritis in Sudanese children. *Arab J Nephrol Transplant.* 2014;7:103-7.
- Anthony BF, Kaplan EL, Wannamaker LW, Briese FW, Chapman SS. Attack rates of acute nephritis after type 49 streptococcal infection of the skin and of the respiratory tract. *J Clin Invest.* 1969;48(9):1697-704.
- Ardiles LG, Valderrama G, Moya P, Mezzano SA. Incidence and studies on antigenic specificities of antineutrophil-cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in poststreptococcal glomerulonephritis. *Clin Nephrol.* 1997;47:1-5.
- Asami T, Tanaka A, Gunji T, Sakai K. Elevated serum and urine sialic acid levels in renal diseases of childhood. *Clin Nephrol.* 1985;23(3):112-9.
- Bagga A, Srivastava RN, Acute and rapidly progressive glomerulonephritis In: Srivastava RN, Bagga A, editors. *Paediatric Nephrology 5th edition.* New Delhi: Jaypee Brothers Medical publishers (P) Ltd. 2011, p:130-150.
- Balasubramanian R, Marks SD. Post-infectious glomerulonephritis. *Paediatrics International Child Health.* 2017;37(4):240-247.
- Baldwin DS, Gluck MC, Schacht RG, Gallo G. The long-term course of poststreptococcal glomerulonephritis. *Ann Intern Med.* 1974;80(3):342-58.
- Balter S, Benin A, Pinto SW, Teixeira LM, Alvim GG, Luna E, et al. Epidemic nephritis in Nova Serrana, Brazil. *Lancet.* 2000;355(9217):1776-80.
- Batsford SR, Mezzano S, Mihatsch M, Schiltz E, Rodríguez-Iturbe B. Is the nephritogenic antigen in post-streptococcal glomerulonephritis pyrogenic exotoxin B (SPE B) or GAPDH? *Kidney Int.* 2005;68(3):1120-9.
- Becker CG, Murphy GE. The experimental induction of glomerulonephritis like that in man by infection with group A streptococci. *J Exp Med.* 1968;127(1):1-24.
- Becquet O, Pasche J, Gatti H, Chenel C, Abély M, Morville P, et al. Acute post-streptococcal glomerulonephritis in children of French Polynesia: a 3-year retrospective study. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(2):275-80.
- Berge A, Kihlberg BM, Sjöholm AG, Björck L. Streptococcal protein H forms soluble complement-activating complexes with IgG, but inhibits complement activation by IgG-coated targets. *J Biol Chem.* 1997;272(33):20774-81.

- Berríos X, Lagomarsino E, Solar E, Sandoval G, Guzmán B, Riedel I. Post-streptococcal acute glomerulonephritis in Chile--20 years of experience. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:306-12.
- Bisno AL, Pearce IA, Wall HP, Moody MD, Stollerman GH. Contrasting epidemiology of acute rheumatic fever and acute glomerulonephritis. *N Engl J Med.* 1970;283:561-5.
- Bitzan M. Glomerular Diseases / Acute Glomerulonephritis. In: Phadke K, Goodyer P, Bitzan M, eds. *Manual of Pediatric Nephrology.* New York Dordrecht London: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2014:141-229.
- Blyth CC, Robertson PW, Rosenberg AR. Post-streptococcal glomerulonephritis in Sydney: a 16-year retrospective review. *J Paediatr Child Health.* 2007;43:446-50.
- Burova LA, Nagornev VA, Pigarevsky PV, Gladilina MM, Seliverstova VG, Schalen C, et al. Triggering of renal tissue damage in the rabbit by IgG Fc receptor positive group A streptococci. *Acta Pathol Microb Immun Scand.* 1998;106:277-87.
- Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(11):685-94.
- Chaturvedi S, Boyd R, Krause V. Acute Post-Streptococcal Glomerulonephritis in the Northern Territory of Australia: A Review of Data from 2009 to 2016 and Comparison with the Literature. *Am J Trop Med Hyg.* 2018;99:1643-1648.
- Coppo R, Gianoglio B, Porcellini MG, Maringhini S. Frequency of renal diseases and clinical indications for renal biopsy in children (report of the Italian National Registry of Renal Biopsies in Children). Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Pediatric Nephrology and Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Nephrology. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(2):293-7.
- Cu GA, Mezzano S, Bannan JD, Zabriskie JB. Immunohistochemical and serological evidence for the role of streptococcal proteinase in acute post-streptococcal glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1998 Sep;54(3):819-26.
- Dagan R, Cleper R, Davidovits M, Sinai-Trieman L, Krause I. Post-Infectious Glomerulonephritis in Pediatric Patients over Two Decades: Severity-Associated Features. *Isr Med Assoc J.* 2016 ;18(6):336-40.
- Davis ID. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Textbook of Pediatrics.* 18th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2007. p:2082.
- Demircioglu Kılıc B, Akbalık Kara M, Buyukcelik M, Balat A. Pediatric post-streptococcal glomerulonephritis: Clinical and laboratory data. *Pediatr Int.* 2018;60(7):645-650.

- Dick GF, Dick GH. Experimental scarlet fever. *J Am Med Assoc* 1923;81:1166–1167.
- Dillon HC Jr. Streptococcal skin infection and acute glomerulonephritis. *Postgrad Med J*. 1970;46(541):641-52.
- Dixon FJ, Feldman JD, Vazquez JJ. Experimental glomerulonephritis. The pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis. *J Exp Med*. 1961;113(5):899-920.
- Dochez AR, Sherman L. The significance of *Streptococcus hemolyticus* in scarlet fever and the preparation of a specific antiscarlatinal serum by immunization of the horse to *Streptococcus hemolyticus scarlatinae*. *J Am Med Assoc* 1924; 82: 542–544
- Dodge WF, Spargo BF, Travis LB. Occurrence of acute glomerulonephritis in sibling contacts of children with sporadic acute glomerulonephritis. *Pediatrics*. 1967;40:1028–30.
- Dowler J, Wilson A. Acute post-streptococcal glomerulonephritis in Central Australia. *Aust J Rural Health*. 2020;28:74-80.
- Dursun H, Noyan A, Matyar S, Buyukcelik M, Soran M, Cengiz N, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene intron 4 a/b VNTR polymorphism in children with APSGN. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:1661-1665.
- Duvic C, Desramé J, Hérody M, Nédélec G. Acute poststreptococcal glomerulonephritis associated with thrombotic microangiopathy in an adult. *Clin Nephrol*. 2000;54:169-73.
- Edelstein CL, Bates WD. Subtypes of acute postinfectious glomerulonephritis: a clinicopathological correlation. *Clin Nephrol*. 1992;38: 311–7.
- Eison TM, Ault BH, Jones DP, Chesney RW, Wyatt RJ. Post-streptococcal acute glomerulonephritis in children: clinical features and pathogenesis. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(2):165-180.
- Emre S, Şirin A, Glomerül hastalıkları, In: Neyzi O, Ertuğrul O, editor. *Pediyatri*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010. s:1463-1466
- Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al; SUBCOMMITTEE ON SCREENING AND MANAGEMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017 Sep;140(3):e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904. Epub 2017 Aug 21. Erratum in: *Pediatrics*. 2017 Nov 30;; Erratum in: *Pediatrics*. 2018 Sep;142(3): PMID: 28827377.

- Francisco XF. Acute Poststreptococcal Glomerulonephritis. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, Behrman RE, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 2722–2725.
- Fujino M, Yamakami K, Oda T, Omasu F, Murai T, Yoshizawa N. Sequence and expression of NAP1r is conserved among group A streptococci isolated from patients with acute poststreptococcal glomerulonephritis (APSGN) and non-APSGN. *J Nephrol*. 2007;20(3):364-9.
- Fletcher PH. Glomerular nephritis following infections of the skin. *Arch InternMed* 1940;65(6):1192–1210.
- Fux CA, Bianchetti MG, Jakob SM, Remonda L. Reversible encephalopathy complicating post-streptococcal glomerulonephritis. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:85-7.
- Gebreyesus LG, Aregay AF, Gebrekidan KG, Alemayehu YH. Factors associated with treatment outcome of acute post streptococcal glomerulonephritis among patients less than 18 years in Mekelle City, Public Hospitals, North Ethiopia. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):693.
- Germuth FG Jr, Senterfit LB, Dreesman GR. Immune complex disease. V. The nature of the circulating complexes associated with glomerular alterations in the chronic BSA-rabbit system. *Johns Hopkins Med J*. 1972;130(6):344-57.
- Gök F, Zeybek C. Akut Postenfeksiyöz Glomerulonefritler, In: Yurdakök M, editor. *Yurdakök pediatri*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2017. s:3715–3719.
- Gunasekaran K, Krishnamurthy S, Mahadevan S, Harish BN, Kumar AP. Clinical Characteristics and Outcome of Post-Infectious Glomerulonephritis in Children in Southern India: A Prospective Study. *Indian J Pediatr*. 2015;82(10):896-903.
- Haas M. Incidental healed postinfectious glomerulonephritis: a study of 1012 renal biopsy specimens examined by electron microscopy. *Hum Pathol*. 2003;34:3-10.
- Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(3):403-13.
- Hoy WE, White AV, Dowling A, Sharma SK, Bloomfield H, Tipiloura BT, Swanson et al. Post-streptococcal glomerulonephritis is a strong risk factor for chronic kidney disease in later life. *Kidney Int*. 2012;81(10):1026-1032.
- Ilyas M, Tolaymat A. Changing epidemiology of acute post-streptococcal glomerulonephritis in Northeast Florida: a comparative study. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(7):1101-6.

- Iorember F, Vehaskari VM, Rapidly progressive glomerulonephritis and vasculitis, In: Kher KK, Schnaper HW, Greenbaum LA, editors. *Clinical Pediatric Nephrology*, 3th edn. Boca Raton: Taylor & Francis Group; 2017. p.419-434
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11.
- Jennette JC, Falk RJ. Glomerular Clinicopathologic Syndromes. In: Gilbert SJ, Weiner DE, eds. *National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases*. Sixth Edit. Philadelphia, PA 19103-2899: Elsevier Inc.; 2014:152-163.
- Johnston F, Carapetis J, Patel MS, Wallace T, Spillane P. Evaluating the use of penicillin to control outbreaks of acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(4):327-32.
- Kahl CR, Falk RJ. Glomerulonephritis and Interstitial Nephritis. In: *Textbook of Critical Care*. Vol 1. Sixth Edit. Elsevier Inc. 2011:913-7.
- Kambham N. Postinfectious glomerulonephritis. *Adv Anat Pathol*. 2012;19(5):338-47
- Kasahara T, Hayakawa H, Okubo S, Okugawa T, Kabuki N, Tomizawa S, Uchiyama M. Prognosis of acute poststreptococcal glomerulonephritis (APSGN) is excellent in children, when adequately diagnosed. *Pediatr Int*. 2001;43(4):364-7.
- Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-274.
- Klein JO. Current issues in upper respiratory tract infections in infants and children: rationale for antibacterial therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13:S5-9; discussion S20-2.
- Koo SE, Hahn H, Park YS, A Clinical Study of Acute Poststreptococcal Glomerulonephritis in Children, from 1994 to 2003. *Korean J Pediatr* 2005;48:606-13
- Kumar GV, Ananda Kumar TS, Viswanathakumar HM. Study of laboratory profile of acute post streptococcal glomerulonephritis at the time of presentation in children. *Int J Health Sci Res*. 2015;5(5):103-107.
- Layrisse Z, Rodríguez-Iturbe B, García-Ramírez R, Rodríguez A, Tiwari J. Family studies of the HLA system in acute post-streptococcal glomerulonephritis. *Hum Immunol*. 1983;7:177-85.
- Limm-Chan B, Musgrave J, Lau R, Ahn HJ, Nguyen L, Kurahara D. Incidence of Acute Post-Streptococcal Glomerulonephritis in Hawai'i and Factors Affecting Length of Hospitalization. *Hawaii J Health Soc Welf*. 2020;79:149-52.

- Luo C, Chen D, Tang Z, Zhou Y, Wang J, Liu Z, Li L. Clinicopathological features and prognosis of Chinese patients with acute post-streptococcal glomerulonephritis. *Nephrology (Carlton)*. 2010;15:625-31.
- Lyttle JD, Seegal D, Loeb EN, Jost EL. The serum anti-streptolysin titer in acute glomerulonephritis. *J Clin Invest*. 1938;17:631-9.
- Maalej B, Ben Amor M, Jallouli M, Weli M, Charfi M, Abdelkefi Y, et al. La glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique de l'enfant dans le sud tunisien : étude rétrospective de 12 ans [Post-streptococcal glomerulonephritis in the south of Tunisia: A 12-year retrospective review]. *Nephrol Ther*. 2018;14:518-522. French.
- Manoharon A, Schelling JR, Diamond M, ChungPark M, Madaio M, Sedor JR. Immune and Inflammatory Glomerular Diseases. In: Alpern RJ, Moe OW, Caplan M, eds. *Seldin and Giebisch's The Kidney*. 5th ed. Elsevier; 2013:2763-2816.
- Marín C, Mosquera J, Rodríguez-Iturbe B. Neuraminidase promotes neutrophil, lymphocyte and macrophage infiltration in the normal rat kidney. *Kidney Int*. 1995;47:88-95.
- Marshall CS, Cheng AC, Markey PG, Towers RJ, Richardson LJ, Fagan PK, et al. Acute post-streptococcal glomerulonephritis in the Northern Territory of Australia: a review of 16 years data and comparison with the literature. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;85:703-10.
- Matsell DG, Wayatt RJ, Gaber LW. Terminal complement complexes in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol*. 1994;8:671-7.
- Meyrier A. Postinfectious glomerulonephritis. In: *National kidney foundation primer on kidney diseases*. Sixth Edit. Philadelphia: Elsevier Inc; 2014. p. 200-6.
- Mezzano S, Burgos ME, Olavarría F, Caorsi I. Immunohistochemical localization of IL-8 and TGF-beta in streptococcal glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8:234-41.
- Montseny JJ, Meyrier A, Kleinknecht D, Callard P. The current spectrum of infectious glomerulonephritis. Experience with 76 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1995;74(2):63-73.
- Nasr SH, D'Agati VD. IgA-dominant postinfectious glomerulonephritis: a new twist on an old disease. *Nephron Clin Pract*. 2011;119:18-25
- Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, Said SM, Valeri AM, D'Agati VD. Acute postinfectious glomerulonephritis in the modern era: experience with 86 adults and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87:21-32.

- Nicholson ML, Ferdinand L, Sampson JS, Benin A, Balter S, Pinto SW, et al. Analysis of immunoreactivity to a *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* M-like protein To confirm an outbreak of poststreptococcal glomerulonephritis, and sequences of M-like proteins from isolates obtained from different host species. *J Clin Microbiol*. 2000;38(11):4126-30.
- Niaudet P. Nephritic Syndrome. In: Geary DF, Schaefer F, eds. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. 1st ed. Philadelphia: Elsevier, Copyright; 2008. p. 195-203.
- Oda T, Tamura K, Yoshizawa N, Sugisaki T, Matsumoto K, Hattori M, et al. Elevated urinary plasmin activity resistant to alpha2-antiplasmin in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:2254–9.
- Oda T, Yoshizawa N, Yamakami K, Tamura K, Kuroki A, Sugisaki T, et al. Localization of nephritis-associated plasmin receptor in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Human Pathology*. 2010;41:1276–85.
- Ohsawa I, Ohi H, Endo M, Fujita T, Matsushita M, Fujita T. Evidence of lectin complement pathway activation in poststreptococcal glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1999;56(3):1158-9.
- Oite T, Batsford SR, Mihatsch MJ, Takamiya H, Vogt A. Quantitative studies of in situ immune complex glomerulonephritis in the rat induced by planted, cationized antigen. *J Exp Med*. 1982;55(2):460–7.
- Ozdemir S, Saatçi U, Beşbaş N, Bakkaloglu A, Ozen S, Koray Z. Plasma atrial natriuretic peptide and endothelin levels in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol*. 1992;6:519–22.
- Parra G, Platt JL, Falk RJ, Rodríguez-Iturbe B, Michael AF. Cell populations and membrane attack complex in glomeruli of patients with post-streptococcal glomerulonephritis: identification using monoclonal antibodies by indirect immunofluorescence. *Clinical Immunology and Immunopathology*. 1984;33(3):324–32.
- Parra G, Rodríguez-Iturbe B, Batsford S, Vogt A, Mezzano S, Olavarría F, Exeni R, Laso M, Orta N. Antibody to streptococcal zymogen in the serum of patients with acute glomerulonephritis: a multicentric study. *Kidney Int*. 1998;54:509–17.
- Parra G, Romero M, Henriquez-La Roche C, Pineda R, Rodríguez-Iturbe B. Expression of adhesion molecules in poststreptococcal glomerulonephritis. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 1994;9(10):1412–7.
- Pedreanez A, Viera N, Rincon J, Mosquera J. Increased IL-6 in supernatant of rat mesangial cell cultures treated with erythrogenic toxin type B and its precursor isolated from nephritogenic streptococci. *Am J Nephrol*. 2006;26:75-81.

- Pérez-Caballero D, García-Laorden I, Cortés G, Wessels MR, de Córdoba SR, Albertí S. Interaction between complement regulators and *Streptococcus pyogenes*: binding of C4b-binding protein and factor H/factor H-like protein 1 to M18 strains involves two different cell surface molecules. *J Immunol*. 2004;173(11):6899-904.
- Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, Smith RJ, Haas M, Appel GB, et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int*. 2013;84:1079-89.
- Pinto SW, Sesso R, Vasconcelos E, Watanabe YJ, Pansute AM. Follow-up of patients with epidemic poststreptococcal glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2001;38:249-55.
- Poon-King T, Bannan J, Viteri A, Cu G, Zabriskie JB. Identification of an extracellular plasmin binding protein from nephritogenic streptococci. *J Exp Med*. 1993;178:759-63.
- Poon-King T, Mohammed I, Cox R, Potter EV, Simon NM, Siegel AC, et al. Recurrent epidemic nephritis in South Trinidad. *N Engl J Med*. 1967;277:728-33.
- Powell H. R, McCredie DA, Rotenberg E. Response to frusemide in acute renal failure: dissociation of renin and diuretic responses. *Clinical Nephrology*. 1980;14:55-9.
- Rees L, Brogan PA, Bockenbauer D, Webb NJA. Vasculitis. In: Rees L, Brogan PA, Bockenbauer D, Webb NJA, editors. *Oxford Specialist Handbooks in Paediatric Nephrology*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2012. p. 275-313.
- Reinstein CR. Epidemic nephritis at Red Lake, Minnesota. *J Pediatr*. 1955;47:25-34.
- Rodríguez-Iturbe B. Acute poststreptococcal glomerulonephritis. In: Schrier RW, Gottschalk CW, editors. *Disease of the kidney*. Boston: Little Brown; 1988. p. 1929-47.
- Rodríguez-Iturbe, B. Acute endocapillary glomerulonephritis. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls C, et al. Editors. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* Oxford: Oxford University Press; 2008. p. 611-23.
- Rodríguez-Iturbe B, Batsford S. Pathogenesis of poststreptococcal glomerulonephritis a century after Clemens von Pirquet. *Kidney International*. 2007;71:1094-104.
- Rodríguez-Iturbe B. Epidemic poststreptococcal glomerulonephritis. *Kidney International*. 1984;25:129-36.
- Rodríguez-Iturbe B, Haas M. Post-Streptococcal Glomerulonephritis. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016; 1-24

- Rodríguez-Iturbe B, Katiyar VN, Coello J. Neuraminidase activity and free sialic acid levels in the serum of patients with acute poststreptococcal glomerulonephritis. *The New England Journal of Medicine*. 1981;304:1506–10.
- Rodríguez-Iturbe B, Mezzano S. Infections and kidney diseases: a continuing global challenge. In: El Nahas M, editor. *Kidney diseases in the developing world and ethnic minorities*. London: M. Taylor & Francis; 2005. p. 59–82.
- Rodríguez-Iturbe B, Musser JM. The current state of poststreptococcal glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1855-64.
- Rodríguez-Iturbe B, Najafian B, Silva A, Alpers CE. Acute Postinfectious Glomerulonephritis in Children. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL, editors. *Pediatric Nephrology 7*. ed. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg; 2016. p. 959–69.
- Rodríguez-Iturbe B. Nephritis-associated streptococcal antigens: where are we now? *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1961-2.
- Rodríguez-Iturbe B, Rubio L, Garcia R. Attack rate of poststreptococcal glomerulonephritis in families. A prospective study. *Lancet*. 1981;1:401–3.
- Romero M, Mosquera J, Novo E, Fernandez L, Parra G. Erythrogenic toxin type B and its precursor isolated from streptococci induce leukocyte infiltration in normal rat kidneys. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:1867–74.
- Rovang RD, Zawada ET Jr, Santella RN, Jaqua RA, Boice JL, Welter RL. Cerebral vasculitis associated with acute post-streptococcal glomerulonephritis. *Am J Nephrol*. 1997;17:89-92.
- Roy S 3rd, Murphy WM, Arant BS Jr. Poststreptococcal crescentic glomerulonephritis in children: comparison of quintuple therapy versus supportive care. *J Pediatr*. 1981;98:403-10.
- Roy S 3rd, Wall HP, Etteldorf JN. Second attacks of acute glomerulonephritis. *J Pediatr*. 1969;75:758-67.
- Roy S 3rd, Stapleton FB. Changing perspectives in children hospitalized with poststreptococcal acute glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol*. 1990;4:585-8.
- Sesso R, Pinto SW. Five-year follow-up of patients with epidemic glomerulonephritis due to *Streptococcus zooepidemicus*. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:1808-12.
- Skattum L, Akesson P, Truedsson L, Sjöholm AG. Antibodies against four proteins from a *Streptococcus pyogenes* serotype M1 strain and levels of circulating mannan-

- binding lectin in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2006;140:9-19.
- Sorger K, Balun J, Hübner FK, Köhler H, Olbing H, Schulz W, et al. The garland type of acute postinfectious glomerulonephritis: morphological characteristics and follow-up studies. *Clin Nephrol.* 1983;20:17-26.
- Sorger K, Gessler M, Hubner FK, Kohler H, Olbing H, Schulz W, et al. Follow-up studies of three subtypes of acute postinfectious glomerulonephritis ascertained by renal biopsy. *Clin Nephrol.* 1987;27:111-24.
- Soto HM, Parra G, Rodríguez-Itrube B. Circulating levels of cytokines in poststreptococcal glomerulonephritis. *Clin Nephrol.* 1997 ;47:6-12.
- Sulyok E. Acute proliferative glomerulonephritis. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors. *Pediatric nephrology*, 5th edn. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2004. p. 601-613
- Steer AC, Carapetis JR, Dale JB, Fraser JD, Good MF, Guilherme L, Moreland NJ, Mulholland EK, Schodel F, Smeesters PR. Status of research and development of vaccines for *Streptococcus pyogenes*. *Vaccine.* 2016;34:2953-2958.
- Tasic V, Polenakovic M, Cakalarovski K, Kuzmanovska D. Progression of crescentic poststreptococcal glomerulonephritis to terminal uremia twelve years after recovery from an acute episode. *Nephron.* 1998;79:496.
- Tasic V. Post-infectious and Infectious Glomerulopathies. In: Geary DF, Schaefer F, editors. *Pediatric Kidney Disease*. Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 547-565.
- Tasic V, Ristoska-Bojkovska N, Gucev Z, Lozanovski VJ. Poststreptococcal glomerulonephritis in children with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Ren Fail.* 2015;37:1440-3.
- Thongboonkerd V, Luengpailin J, Cao J, Pierce WM, Cai J, Klein JB, et al. Fluoride exposure attenuates expression of *Streptococcus pyogenes* virulence factors. *J Biol Chem.* 2002;277:16599-605.
- Tsao N, Cheng MH, Yang HC, Wang YC, Liu YL, Kuo CF. Determining antibody-binding site of streptococcal pyrogenic exotoxin B to protect mice from group a streptococcus infection. *PLoS One.* 2013;8(1):e55028.
- Van Brusselen D, Vlieghe E, Schelstraete P, De Meulder F, Vandeputte C, Garmyn K, et al. Streptococcal pharyngitis in children: to treat or not to treat? *Eur J Pediatr.* 2014;173:1275-83.
- Vernon KA, Goicoechea de Jorge E, Hall AE, Fremeaux-Bacchi V, Aitman TJ, Cook HT, et al. Acute presentation and persistent glomerulonephritis following streptococcal

- infection in a patient with heterozygous complement factor H-related protein 5 deficiency. *Am J Kidney Dis.* 2012;60:121-5.
- White AV, Hoy WE, McCredie DA. Childhood post-streptococcal glomerulonephritis as a risk factor for chronic renal disease in later life. *Med J Aust.* 2001;174:492-6.
- Wells WC. Observations on the dropsy which succeeds scarlet fever. *Transactions of a Society for the Improvement of Medical and Chirurgical Knowledge.* 1812;3:167-86.
- Wong W, Morris MC, Zwi J. Outcome of severe acute post-streptococcal glomerulonephritis in New Zealand children. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:1021-6.
- VanDeVoorde RG 3rd. Acute Poststreptococcal Glomerulonephritis: The Most Common Acute Glomerulonephritis. *Pediatrics in Review.* 2015;36:3-13.
- Vankalakunti M, Malleshappa P, Hussain H, Marilingegouda A. Atypical presentation of post infectious glomerulonephritis as malignant hypertension and thrombotic microangiopathy. *Indian J Nephrol.* 2014;24:110-3.
- Vogel AM, Lennon DR, van der Werf B, Diack M, Neutze JM, Horsfall M, Emery D, Wong W. Post-streptococcal glomerulonephritis: Some reduction in a disease of disparities. *J Paediatr Child Health.* 2019;55(6):652-8.
- Vogt A, Batsford S, Rodríguez-Iturbe B, García R. Cationic antigens in poststreptococcal glomerulonephritis. *Clin Nephrol.* 1983;20:271-9.
- Von Pirquet C. *Ergebn Inn Med Kinderheilk* 1910; 5: 459–539 translated to English in von Pirquet C. *Allergy, Arch Int Med* 1911;7:259–288, 382–436.
- Yıldız N, Özümüt SS, Alpay H, Üçel R, Ağaçhan NA, Ergüven M. Çocuklarda akut poststreptokoksik glomerulonefritin uzun dönem prognozu. *Türk Pediatr Arşivi* 2004;39:158-61
- Yoshizawa N, Yamakami K, Fujino M, Oda T, Tamura K, Matsumoto K, et al. Nephritis-associated plasmin receptor and acute poststreptococcal glomerulonephritis: characterization of the antigen and associated immune response. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(7):1785-93.
- Yu MC, Yu MS, Yu MK, Lee F, Huang WH. Acute reversible changes of brachial-ankle pulse wave velocity in children with acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(2):233-9.
- Zegers RHC, Weigl A, Steptoe A. The death of Wolfgang Amadeus Mozart: an epidemiologic perspective. *Ann Intern Med.* 2009;151(4):274-8, W96-7.

Zhang L, Ignatowski TA, Spengler RN, Noble B, Stinson MW. Streptococcal histone induces murine macrophages To produce interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha. *Infect Immun*. 1999;67(12):6473-7.

Zhang Y, Shen Y, Feld LG, Stapleton FB. Changing pattern of glomerular disease at Beijing Children's Hospital. *Clin Pediatr (Phila)*. 1994;33(9):542-7.

