



Pediatric Hasta Grubunda İmmun Kompleks Nefritlerinin Histopatolojik Yüzü Histopathological Features of Immune Complex Nephritis in Pediatric Patient Group

Emel Tekin¹, Aslı Kavaz Tufan², Nuran Çetin², Mustafa, Fuat Açıklan¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nefroloji Ana Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

ABSTRACT

INTRODUCTION: In a large series of article, immune complex nephritis (IKN) seen in children were found as IgA nephritis, Henoch-Schonlein purpura (HSP) nephritis and lupus nephritis, respectively. In this study, it was aimed to investigate the relationship between histopathological subtyping and proteinuria.

METHODS: Retrospective data were obtained from 38 cases with a diagnosis of IKN between the ages of 0-18, whose kidney biopsies were evaluated between 2018-2020. According to histopathological features, the diseases were divided into two subcategories as those with only mesangial proliferation (MP) and those with (mesangial proliferation ±) endocapillary proliferation (EP).

RESULTS: : 55.3% (n: 21) of the cases were male, 26.3% (n: 10) lupus nephritis, 23.7% (n: 9) HSP nephritis, 15.8% (n: 6) are IgA nephritis. When the MP and EP categories and the amount of proteinuria were compared, nephritic proteinuria was observed in 58.8%, nephrotic proteinuria in 41.2% of the MP group, nephritic in 25% and nephrotic proteinuria in 75% of the EP group (p=0,049, pearson chi square test). While the dominant gender in the EP group was male (61.9%, n: 13), the dominant gender was female (66.7%, n: 10) in the MP group.

DISCUSSION AND CONCLUSION: The correlation of the presence of endocapillary proliferation with the increasing severity of proteinuria within the histopathological categories of EP and MP was found to be statistically significant. There is male predominance in the EP subgroup with high proteinuria. Both the more frequent occurrence of IKNs and their more severe clinical presentation bring to mind the possibility of genetic predisposition in men.

Keywords: Glomerulonephritis, endocapillary proliferation, proteinuria, pediatric patient, immun complex nephritis

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Yapılan geniş serili bir çalışmada çocuklarda görülen immün kompleks nefritleri (İKN) sırasıyla IgA nefriti, Henoch-Schonlein purpura (HSP) nefriti ve lupus nefriti olarak saptanmıştır. Bu çalışmada pediatrik hastalarda görülen immün kompleks nefritlerinin sıklığının belirlenmesi, histopatolojik alt tiplendirme ile proteinürünün ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: 2018-2020 yılları arasında böbrek biyopsileri değerlendirilen 0-18 yaşları arasında İKN tanılı 38 olgunun retrospektif olarak bilgilerine ulaşıldı. Histopatolojik özelliklerine göre hastalıklar sadece mezengial proliferasyon (MP) görülenler ve (mezengial proliferasyon ±) endokapiller proliferasyon (EP) görülenler olarak iki alt kategoriye ayrıldı. Hastaların 18'i (%50) MP, 18'i (%50) EP grubunda yer aldı. Bu kategoriler hastaların biyopsi anında elde edilen laboratuvar bulguları ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

BULGULAR: Olguların % 55,3 'ü (n: 21) erkek, yaş ortalaması 12,29 (Min-Max, 3-17), %26,3'ü (n: 10) lupus nefriti, %23,7'si (n: 9) HSP nefriti, %15,8'i (n: 6) IgA nefritidir. Hastaların %55,3'ünde nefrotik düzeyde, %36,8'inde nefritik düzeyde proteinüri ile %63,2'sinde mikroskopik düzeyde, %23,7'sinde makroskopik düzeyde hematüri saptanmıştır. MP ve EP kategorileri ile proteinüri miktarı karşılaştırıldığında MP grubunun %58,8'inde nefritik, %41,2'sinde nefrotik proteinüri görülürken, EP grubunun ise %25'inde nefritik, %75'inde nefrotik proteinüri gözlenmiştir (p=0,049, ki-kare testi). EP grubunda baskın cinsiyet erkek iken (%61,9-n: 13), MP grubunda baskın cinsiyet kadın (%66,7-n: 10) olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: EP ve MP histopatolojik kategorileri içerisinde endokapiller proliferasyonun varlığının artan proteinüri şiddeti ile korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Yüksek proteinüri görülen EP alt grubunda erkek cinsiyet baskınlığı mevcuttur. Hem İKN'lerinin daha sık görülmesi hem de kadın cinsiyete göre daha gürlütlü tablo sergilemesi erkeklerde bir yatkınlık ihtimalini akla getirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Glomerülonefrit, endokapiller proliferasyon, proteinüri, pediatrik hasta, immün kompleks nefriti

Kabul Tarihi: 08.09.2022

Correspondence: Emel Tekin, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
E-mail: emelyaldir@gmail.com

Kocaeli Medical Journal published by Cetus Publishing.



GİRİŞ

Glomerülonefrit (GN) terimi glomerüller bazal membran, mezengium ya da kapiller endotelde immün aracılı hasarlanma sonucunda hematüri, proteinüri ve azotemiye neden olan böbrek hastalıklarının bir alt grubunu temsil eder. Primer ya da sekonder nedenlerle ortaya çıkabilir ve çoğu zaman da kronik ilerleyici bir hastalık olarak kabul edilir (1). Erişkinlerde son dönem böbrek hastalığı (SDBH) gelişiminde hipertansiyon ya da diabetes mellitus gibi hastalıklar başı çekmekte iken pediatrik grupta konjenital hastalıklar ve GN daha sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Amerikada genel popülasyonda SDBH gelişiminde ilk üç sırayı hipertansiyon, diabetes mellitus ve GN oluşturmaktadır (2). GN erkeklerde (E) kadınlara (K) oranla daha sık görülmektedir (E/K:2/1). Dünya genelinde GN'in en yaygın nedeni ise IgA nefriti olarak bilinmektedir (1). Hastalık, şiddetli proteinüri (>3,5 g/gün) ve yaygın ödemle giden nefrotik sendromdan, hematüri ve hipertansiyonun daha ön planda olup daha düşük oranda proteinüri ile giden nefritik sendroma kadar değişen klinik prezentasyona sahiptir. Nefrotik GN'in prototipleri membranöz nefropati, fokal segmental glomerülosklerozis, minimal lezyon hastalığı, diabetik nefropati ya da amiloidozis olarak sayılırken nefritik GN nedenlerinin başında IgA nefriti, Henoch-Schonlein Purpura (HSP) nefriti, hızlı ilerleyen GN, lupus nefriti, membranoproliferatif GN, akut postenfeksiyöz GN gibi hastalıklar sayılabilir (1). Alınan biyopsi örneklerinde en sık karşılaşılan histopatolojik değişiklik diffüz ya da fokal mezengial proliferasyon olarak bildirilmiştir (3). Bunun dışında biyopsi normal sınırlarda olabileceği gibi glomerüllerde bazal membran kalınlaşması, endokapiller ya da ekstrakapiller proliferasyon, segmental sklerozis, membranoproliferatif görünüm de karşımıza çıkabilir.

Bu çalışmada özellikle GN'lerin daha sıklıkla görüldüğü pediatrik yaş grubunda immün kompleks birikimi ile giden hastalıkları ele alarak demografik özellikler, hastalık alt tiplerinin sıklığı, histopatolojik olarak glomerüller mezengial ve endokapiller proliferasyon varlığının proteinürinin artan şiddeti ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

MATERYAL-METOD:

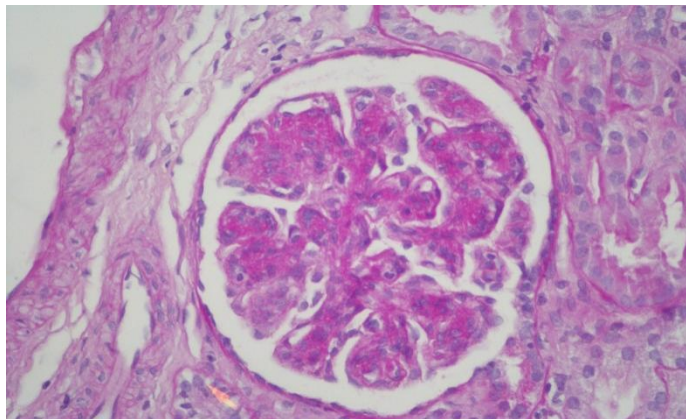
2018-2020 yılları arasında böbrek biyopsileri değerlendirilen 0-18 yaşları arasında immün kompleks nefriti (İKN) tanısı alan olgular tespit edildi, retrospektif olarak bu olguların patolojik

raporları, demografik bilgileri, biyopsi anında alınan laboratuvar ve klinik bilgilerine ulaşıldı. Demografik olarak yaş ve cinsiyet bilgileri kaydedildi. Biyopsi anında alınan kan örneğinden kreatinin değerlerine idrar örneğinden hematüri ve proteinüri bilgilerine ulaşıldı. Patoloji raporlarından patolojik tanı, biyopside izlenen toplam glomerül sayısı, glomerüller patolojiler (bazal membran durumu, mezengial proliferasyon (MP), endokapiller proliferasyon (EP), kresent varlığı, segmental/global skleroz varlığı, tübüler atrofi/intersitisyel fibrozis (İFTA) durumu) kaydedildi. Tüm biyopsiler hematoksilin&eoizin (H&E), histokimyasal olarak PAS, Masson trikrom, Metanamin silver, Kristal viyole ve Kongo red eşliğinde değerlendirilmiş olup IgG, IgA, IgM, C3c, C1q, Kappa, Lambda ve Fibrinojenin uygulandığı immünflorasan boyama sonuçları patoloji raporlarında yer almakta idi. Kreatinin; normal ve yüksek olarak, hematüri; yok, mikroskopik hematüri ve makroskopik hematüri olarak, proteinüri; yok, nefritik proteinüri ve nefrotik proteinüri olarak kategorilendirildi. İFTA ise yok, fokal ve yaygın olarak kaydedildi. Patolojik tanıdan bağımsız olarak olgular histopatolojik özelliklerine göre sadece MP görülenler ve (mezengial proliferasyon ±) EP görülenler olarak iki alt gruba ayrıldı. Membranöz nefropati tanısı alan 2 hasta histopatolojik alt gruplandırmanın dışında bırakıldı. Bu histopatolojik kategoriler hastaların laboratuvar bulguları ile SPSS programı eşliğinde istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu başkanlığı tarafından 07.09.2021 tarihinde 19 nolu karar ile etik kurul onayı almıştır.

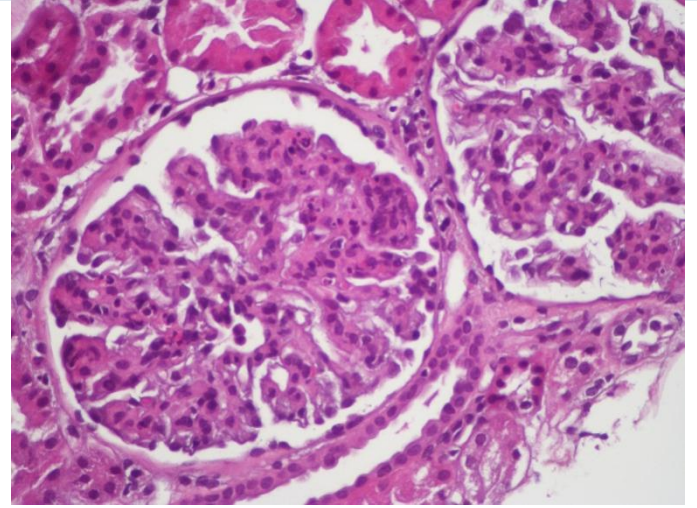
BULGULAR

Toplam hasta sayısı 38 olup, % 55,3 'ü (n:21) erkek, % 44,7'si (n:17) kadın cinsiyetinde, yaş ortalaması 12,29 (min-max,3-17) olarak saptanmıştır. Hastaların %55,3'ünde (n:21) nefrotik düzeyde, %36,8'inde (n:14) nefritik düzeyde proteinüri saptanırken % 7,9'unda (n:3) proteinüri mevcut değildi. Olguların %63,2'sinde (n:24) mikroskopik düzeyde, %23,7'sinde (n:9) makroskopik düzeyde hematüri saptanırken %13,1'inde (n:5) hematüri mevcut değildi. Hastalıkların görülme sıklığı sırasıyla %26,3 (n:10) lupus nefriti, %23,7 (n:9) HSP nefriti, %15,8 (n:6) IgA nefriti, %10,5 (n:4) C3c nefriti, %8 (n:3) IgM nefriti, %8 (n:3) akut postenfeksiyöz GN, %5,2 (n:2) membranöz GN, %2,6 (n:1) membranoproliferatif GN şeklinde saptandı. Biyopsilerde görülen ortalama glomerül sayısı 19,5

(10-43) idi. Glomerüllerde en sık saptanan patolojik bulgu fokal ya da diffüz mezengial proliferasyon idi (%89,4, n:34). Hastaların %26,3'ünde (n:10) kreatinin biyopsi anında yüksek saptanmış olup %73,7'sinde (n:28) düşük ya da normal sınırlarda idi. Ek olarak olguların 18'inde (%47,3) endokapiller proliferasyon, 8'inde (%21,05) sellüler kresent, 4'ünde (%10,5) membranoproliferatif görünüm, 2'sinde (%5,2) bazal membran kalınlığı izlenmekte idi. Olguların %34,2'sinde (n:13) fokal IFTA saptanırken, %65,8'inde (n:25) tübülointersitisyel alan olağan görünümde idi. Tanıdan bağımsız olarak histopatolojik glomerüler değişikliklere göre yapılan alt grupta membranöz nefropati tanısı alan 2 olgu dışlandığında 18 (%50) olgu MP (resim 1) grubunda, 18 (%50) EP (resim 2) grubunda yer aldı. MP ve EP kategorileri ile nefritik düzeyde ve nefrotik düzeyde proteinüri miktarı karşılaştırıldığında MP grubunun %58,8'inde (n:10) nefritik, %41,2'sinde (n:7) nefrotik proteinüri görülürken, EP grubunun ise %25'inde (n:4) nefritik, %75'inde (n:12) nefrotik proteinüri gözlendi ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,049$). MP ve EP kategorileri ile mikroskopik ve makroskopik hematüri ilişkisi karşılaştırıldığında MP grubunun %57,1'inde (n:8) mikroskopik, %42,9'unda (n:6) makroskopik hematüri görülürken, EP grubunun %82,4'ünde (n:14) mikroskopik, %17,6'sında (n:3) makroskopik hematüri gözlendi. MP ve EP ile hematüri ilişkisinde makroskopik ya da mikroskopik olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,124$). Cinsiyet ile EP ve MP histopatolojik kategorileri karşılaştırıldığında erkeklerin %61,9'u (n:13) EP grubunda iken %38,1'i (n:8) MP grubunda yer aldı, bunun tam aksine kadınların %66,7'si (n:10) MP grubunda iken %33,3'ü (n:5) EP grubunda yer aldı.



Resim 1: Mezengial proliferasyon izlenen bir glomerül, PAS, x400



Resim 2: Nötrofilden zengin endokapiller proliferasyon izlenen bir glomerül yapısı, H&E, x400

TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalıkları dünya genelinde ciddi bir toplum sağlığı problemi olarak kabul edilmektedir. Glomerüler patolojisi olan hastalar sıklıkla hematüri, proteinüri, hipertansiyon, ödem ve akut böbrek hasarlanma bulguları ile kliniğe başvurur (4). Aktif hastalık sırasında idrarda dismorfik eritrositler ve sellüler cast yapıları mevcuttur. Nefrotik proteinüri tanımı çocuklarda 24 saatlik idrarda 50 mg/kg'ın ya da saatte 40 mg/m²'nin üstünde protein kaçıışı ya da idrar proteininin kreatine oranının 2'den büyük olması şeklinde yapılır. Nefrotik sendrom ise proteinüriye hipoalbuminemi, hiperlipidemi ve yaygın ödemin eşlik etmesi durumudur. Nefritik proteinüri, idrarda nefrotik sınıra ulaşmayan miktarda proteinüri varlığı olarak tanımlanır (5). GN'in patern ve prevalansı yaşa, cinsiyete, ırka, sosyoekonomik ve coğrafik faktörlere göre önemli ölçüde farklılıklar içermektedir. Çin'deki glomerülo nefrit sıklığını belirlemek amaçlı yapılan büyük bir literatür çalışmasında primer GN'ler içerisinde en sık IgA nefriti (%24,3), sekonder GN'ler içerisinde en sık lupus nefriti (%8,6) ve HSP nefriti (%4,1) saptanmıştır. Çalışmaların büyük kısmında erkek cinsiyet baskınlığı göze çarpmaktadır (6). Çocukluk çağını hedef alan başka bir çalışmada ise hastaların %52'sinin erkek cinsiyette ve ortalama GN görülme yaşının $8,2 \pm 3,9$ olduğu bildirilmiştir. Hastalıklar içerisinde en çok primer GN izlenmiş olup bu grupta en sık %32,20 oranında minimal lezyon hastalığı saptanmıştır, en sık izlenen İKN ise %9,32 oranıyla lupus nefriti olarak bildirilmiştir. Primer glomerüler hastalıklar içerisinde en sık izlenen İKN de %8,47 oranı ile membranöz GN olarak bildirilmiştir (7).

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak erkek cinsiyet ve adölesan yaş grubu baskın saptanmıştır. Çalışmamız pediatrik grupta immunkompleks birikimi izlenen GN'ler içerisinde sınırlı olmakla birlikte en sık karşılaşılan İKN; sekonder GN grubunda lupus ve HSP nefriti olarak, primer GN grubunda ise IgA nefriti olarak saptanmıştır. Ege bölgesinde yapılan bir araştırmada da pediatrik grupta erkek cinsiyet baskınlığı saptanmış olup yaş ortalaması 11,9'dur. Hastalıklar içerisinde en sık görülen primer İKN IgA nefriti (%28,2), sekonder İKN ise lupus nefriti (%10,6) olarak bildirilmiştir (8).

Proteinüri; GN'lerin klinik imzası olarak kabul edilir, ayrıca hem primer glomerüler tabanlı hem de sekonder böbrek hastalıkları için prognostik bir parametredir (9). Glomerüler filtrasyon bariyerini oluşturan komponentler; podositler, mezengial hücre, endotel ve glomerüler bazal membrandır. Bu komponentleri etkileyen glomerüler hastalıklarda glomerüler kapiller duvar permeabilitesinde artış ya da tübüler reabsorpsiyonda bozukluk olarak iki mekanizma sonucunda proteinüri ortaya çıkar.

Yapılan çalışmalarda IgA nefritinde böbrek fonksiyon kaybı ve böbrek sağkalımını gösteren en güçlü prediktör olarak proteinüri saptanmıştır (10). Hatta bir çalışmada düşük seviyede proteinürinin bile prognozda etkin olduğu gösterilmiştir (11). Renal fonksiyon bozukluğu ile ilişkilendirilen diğer bir parametre tübülo-intersitisyel fibrozis olup bazı deneysel çalışmalar proteinürinin tübülo-intersitisyel fibrozis patogeneğinde de yer aldığı ve böbrek hasarlanmasında progresyona neden olduğu yönünde bulgular ortaya çıkarmıştır (12). Nefrotik düzeyde proteinürinin HSP nefritinde kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu hasta grubunda yapılan bir çalışma sonucunda HSP nefritinde EP'un nefrotik proteinüri varlığı için bağımsız bir patojenik faktör olduğu gösterilmiştir (13). IgA nefritlerinde yapılan başka bir çalışmada diffüz EP'u olan olgularda belirgin yüksek proteinüri saptanmıştır. Ayrıca EP varlığı anormal renal fonksiyonlu hastalarda kötü prognoz göstergesi olarak belirtilmiştir (14).

Bizim çalışmamızda EP'un proteinüri ile ilişkisinin hastalık tanısından bağımsız olarak araştırılması amaçlanmıştır. Olgular yalnızca histopatolojik olarak fokal ya da diffüz MP olanlar ve MP'a eşlik eden ya da etmeyen fokal ya da diffüz EP'u olanlar şeklinde ikiye ayrılmıştır. Bunun sonucunda MP grubunda nefritik proteinüri oranı daha yüksek saptanırken, patolojik olarak EP eklendiğinde olguların %75'inde nefrotik düzeyde proteinüri

saptanmıştır ($p=0,049$). Bu durum hastalıktan bağımsız olarak EP varlığının proteinüri şiddetini artırdığını göstermektedir. Bu kategorilerle yapılan cinsiyet karşılaştırmasında nefrotik proteinürinin daha sıklıkla görüldüğü EP alt grubunda erkek cinsiyet baskınlığı da saptanmıştır. Hem İKN'lerinin dünya genelinde de daha sık görülmesi hem de kadın cinsiyete göre daha gürültülü klinik tablo sergilemesi erkek cinsiyetinin de kendi başına kötü prognostik parametre olabileceğini akla getirmektedir.

Sonuç

Artan proteinüri miktarı hastalığın prognozunu öngörmeye kullanılan bir parametre olup etyolojiden bağımsız olarak glomerüler hasarlanmaya işaret etmektedir. Histopatolojik hastalık tanısından bağımsız olarak glomerüler hasarlanma paterninde EP varlığı hastalığın şiddetini artıran bir lezyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Bazı çalışmalar ise kantitatif proteinüri miktarından daha çok idrarla atılan bazı spesifik proteinlerden bahsetmekte olup, bunların idrarda tespitinin, histolojik lezyon ciddiyetini ve hastalık prognozunu daha doğru göstereceğini iddia etmektedir (15). Pediatrik grupta sinsi gidişli glomerüler patolojiler erken dönemde son dönem böbrek yetmezliğine ve transplant gerekliliğine neden olmaktadır. Genel toplum sağlığı açısından da idrarda persistan proteinüri ve hematüri varlığında erken tanı ve tedavi için, histopatolojik hastalık şiddetinin belirlenmesi ve glomerüler patolojilerin korelasyonu hayati önem taşımaktadır. Ancak prognozu belirlemede daha geniş kapsamlı çalışmalara, takipte kullanılacak daha az girişimsel yöntemlere ihtiyaç vardır.

Etik kurul onayı: Karar no:19, 07.09.2021, Eskişehir Osmangaz Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Başkanlığı

Araştırmacıların katkı oranı: Tüm araştırmacılar çalışmaya katkıda bulunmuştur.

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR:

1. Kazi A.M., Hashmi M.F. Glomerulonephritis, Last Update, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021. PMID: 32809479.
2. Wetmore J.B., Guo H., Liu J., Collins A.J., Gilbertson D.T. The incidence, prevalence, and outcomes of glomerulonephritis derived from a large retrospective analysis. *Kidney Int.* 2016; 90(4): 853-

860.

3. Nasr S.H., Markowitz G.S., Stokes M.B., Said S.M., Valeri A.M., D'Agati V.D. Acute postinfectious glomerulonephritis in the modern era: experience with 86 adults and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2008; 87(1): 21-32.
4. Sethi S. Etiology-based diagnostic approach to proliferative glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2014; 63(4): 561-566.
5. Wenderfer S.E., Gaut J.P. Glomerular Diseases in Children. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017; 24(6): 364-371.
6. Yang Y., Zhang Z., Zhuo L., Chen D.P., Li W.G. The Spectrum of Biopsy-Proven Glomerular Disease in China: A Systematic Review. *Chin Med J*. 2018; 13: 731-735.
7. Moorani K.N., Serali A.R. Histopathological pattern in childhood glomerulonephritis. *J Pak Med Assoc*. 2010; 60(12): 1006-1009.
8. Tekin E., Diniz G., Karadeniz T., Akar H., Yavaşcan Ö. Böbrek biyopsilerinin histopatolojik profili Tek merkez, dört yıllık deneyim. *Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi*. 2018; 28(3): 181-186.
9. Philibert D., Cattran D. Remission of proteinuria in primary glomerulonephritis: we know the goal but do we know the price? *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008; 4: 550-559.
10. Donadio J.V., Bergstralh E.J., Grande J.P., Rademcher D.M. Proteinuri patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17: 1197-1203.
11. Reich H.N., Troyanov S., Scholey J.W., Cattran D.C. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 3177-3183.
12. Eddy A.A. Proteinuria and interstitial injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 277-281.
13. Yang X., Huang Y., Zhai W., Ren X., Guo Q., Zhang X., et al. Correlation between endocapillary proliferative and nephrotic-range proteinuria in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatric Nephrology*. 2019; 34: 663-670.
14. Liu L.J., Li G.T., Zhou Y., Lv J.C., Zhang H. Clinicopathologic features and outcomes in endocapillary proliferative IgA nephropathy. *Nephron Clin Pract*. 2010; 115(2): 161-167.
15. Amico G., Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria. *Kidney International*. 2003; 63 (3): 809-25.