

# ANCA Negatif Hızlı İlerleyen Nekrotizan Kresentik Glomerülonefrit ve Şiddetli Böbrek Yetmezliğinde Bireyselleştirilmiş Homeopatik Terapi - Bir Vaka Raporu

## Yazarlar

**Seema Mahesh<sup>1</sup>, Latika Jaggi<sup>2</sup>, Atul Jaggi<sup>2</sup>, Dionysios Tsintzas<sup>3</sup>, George Vithoulkas<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Centre for Classical Homeopathy, Bangalore, India

<sup>2</sup>H3 Centre for Classical Homeopathy, Nashik, India

<sup>3</sup>Orthopaedic Department, General Hospital of Agrinio, Greece

<sup>4</sup>International Academy of Classical Homeopathy, University of the Aegean, Greece

**Muhabir yazar :** George Vithoulkas, E-mail: [george@vithoulkas.com](mailto:george@vithoulkas.com)

*Alındığı tarih :* January 2nd, 2019 - *Kabul edildiği tarih :* March 11th, 2019

## Öz

Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor (ANCA)-negatif Hızlı İlerleyen Glomerülonefrit (RPGN), kötü prognoza sahip ciddi bir otoimmün böbrek hasarıdır.

60 yaşında bir Hintli kadın hasta, ANCA-negatif RPGN için klasik homeopati ile tedavi edildi ve bir yıllık tedaviden sonra serum kreatinin ve böbrek hasarını gösteren diğer parametreler immünosüpresif ilaçların kesilmesine rağmen istikrarlı bir şekilde düştü; başlangıçta haftada iki kez yapılan böbrek diyalizi daha seyrek hale getirildi ve bir yıl sonra durduruldu.

Klasik homeopati, ciddi patolojilerde potansiyel bir tedavi yöntemi olarak düşünülebilir. Klasik homeopatinin, diyaliz gibi önemli fiziksel ve ekonomik rahatsızlığa neden olan prosedürlerden hastaları ne ölçüde kurtarabileceğini daha fazla belirlemek için kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** ANCA-negatif, Diyalizsiz, Kronik böbrek yetmezliği, Glomerülonefrit, Homeopati

**Kısaltmalar:** RPGN: Hızla İlerleyen Glomerülonefrit; GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı; ANCA: Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor; AAV: ANCA ilişkili Vaskülit; BVAS: Birmingham Vaskülit Skoru; CGN: Hilal Glomerülonefrit; pANCA: Periferik ANCA; cANCA: Sitoplazmik ANCA

## Giriş

Hilal (kresentik) Glomerülonefrit (CGN), Bowman boşluğunda hücrel proliferasyon ve hilallerin oluşumu yoluyla hızlı bir şekilde böbrek fonksiyonunun kaybına neden olur. CGN, immünofloresanda görülen glomerüler immün kompleks birikiminin varlığına göre daha da farklılaşır. Ancak, CGN'lerin çoğunluğu pauci-immun'dur ve bu tür birikimler göstermez. Bunlara, böbrek küçük damar vaskülit [1] sergiledikleri için ANCA ile ilişkili vaskülit (AAV) denir.

ANCA-negatif RPGN, ANCApozitif vakalar kadar ayrıntılı olarak incelenmemiş bir AAV tanı kategorisidir. Pauci-immun RPGN vakalarının yalnızca %10-15'i ANCA-negatiftir [2] ve ANCA-pozitif vakalarla karşılaştırıldığında çok az ekstrarenal tutulumla daha genç insanları etkiler.

Böbrek hasarı çok yüksek ve prognoz oldukça kötüdür. Mortalite pozitif vakalardan farklı olmasa da diyalize bağımlılık daha yüksektir ve immunosupresyon veya plazmaferez ile böbrek iyileşmesi minimaldir [3, 4].

Bu vakalarda, histolojik olarak böbrek hasarı yaygın olsa da, tedaviden sonraki böbrek sonucu ilk konsültasyondaki serum kreatininle daha anlamlı şekilde ilişkilidir ve şiddetli böbrek hastalığı olanlar diyalize bağımlı kalmıştır [1–10]. Çalışmalar, ANCA negatif vakalarda böbrek durumunun kötü olduğunu ve diyalizden kurtulma olasılığının çok düşük olduğunu göstermiştir [4, 11]. Genel olarak CGN için böbrek durumu için negatif prognostik faktörler şunlardır: Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) <15 mL/dak, ilerleyen yaş, daha yüksek Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru (BVAS), düşük hemoglobin ve yüksek WBC sayısı [1].

Bu vakalarda reçete edilen siklofosfamid gibi immünoşüpresif ilaçların riskleri vardır ve kardiyovasküler hastalıklar ve immünoşüpresyonla ilişkili enfeksiyöz komplikasyonlar nedeniyle ANCA negatif RPGN'li yaşlı hastalarda artan mortalitenin nedeni olabilirler [7].

Bu vakaya şiddetli böbrek yetmezliği olan ANCA negatif RPGN teşhisi konuldu ve 4 ay boyunca immünoşüpresif ilaçlar, diyaliz ve plazmaferez ile konvansiyonel tedavi uygulandı. Hasta, homeopatik konsültasyon sırasında haftada iki kez diyaliz uygulanıyordu ve serum kreatinin seviyesi yüksek, hemoglobin seviyesi düşüktü. Homeopatik tedavi altındaki vakanın evrimi burada sunulmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla bu, homeopatik tedavi altındaki bu tanıya ilişkin ilk vaka raporudur.

## Vaka Sunumu

60 yaşında Hintli bir kadın hastaya Mart 2015'te şiddetli böbrek yetmezliğiyle birlikte hızla ilerleyen nekrotizan hilal (kresentik) glomerülo nefrit teşhisi konuldu (Tablo 1). 4,8 mg/dl serum kreatinin, hematüri ve albüminüri (GFR 9 mL/dak/1,73 m<sup>2</sup>) ile başvurdu. İmmünofloresan testinde Anti Nükleer Antikorlar hafif pozitif, ancak hem pANCA hem de cANCA negatifti.

Doku hasarının derecesini gösteren laktat dehidrogenaz çok yüksekti (404 IU/L; Normal: 103 - 227 IU/L). BVAS'ın 14 olduğu tahmin ediliyordu.

Temmuz ayına kadar konvansiyonel tıbbi tedavi görmüştü. Başlangıçta serum kreatininini kontrol etmeyen glukokortikoid ve siklofosfamid (bağışıklık baskılayıcı ilaçlar) aldı. Daha sonra plazmaferez (5 seans) ve haftada bir diyalize girmesi gerekti. Buna rağmen serum kreatinin tekrar yükseldi ve diyaliz haftada ikiye çıkarıldı. Ancak serum kreatinininde etkili bir kontrol sağlanamadı.

2/07/2015'te haftada iki kez diyaliz ve immünoşüpresif ilaçlarla serum kreatinin 5,2 mg/dl (normal 1,4 mg/dl'ye kadar), GFR 8 mL/dak/1,73 m<sup>2</sup> ve hemoglobin 8,7 g% idi (periyodik olarak verilen kemik iliği uyarıcı enjeksiyonla). Hastada immünoşüpresif ilaçlar nedeniyle zayıflık, iştahsızlık, kilo kaybı, cilt ve tırnaklarda pigmentasyon, nefes darlığı gibi yapısal semptomlar zaten geliyordu. Bu noktada BVAS (kötüleşmiş) 15 olarak hesaplandı.

| Test                                | Hasta değeri                              | Normal aralık                   | Hastanın kullandığı ilaçların listesi, içerikleriyle birlikte |
|-------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Kırmızı kan hücresi sayısı          | 2,78 X 106 /cumm                          | 3,5 – 5,5 X106 /cmm             | Auxisoda (Sodyum bikarbonat)                                  |
| Hemoglobin                          | % 8,7 g                                   | % 11 ila 16 g                   | Calcigard (Nifedipin)                                         |
| Kan üre                             | 134,7 mg/dl                               | 15 – 45 mg/dl                   | Alprax (Alprazolam)                                           |
| Serum kreatinin                     | 4,8 mg/dl                                 | 0,6 – 1,4 mg/dl                 | Aciloc (rantidin)                                             |
| Tahmini GFR                         | 9 mL/dak/1,73 m <sup>2</sup>              | > 60 mL/dak/1,73 m <sup>2</sup> | Ondem (Ondansteron)                                           |
| Tahmini BVAS                        | 14                                        | -                               | Frusenex (Furosemide)                                         |
| Serum albümini                      | 3,0 g/dl                                  | 3,2 – 4,6 g/dl                  | Metoz (Metolazon)                                             |
| Serum globulin                      | 2,1 g/dl                                  | 2,3 – 3,5 g/dl                  | Aldakton (Spironolakton)                                      |
| Toplam serum proteinleri            | 5,1 g/dl                                  | 6 – 7,8 g/dl                    | Omnakortil (Prednizolon)                                      |
| Laktoz dehidrogenaz                 | 404,4 IU/L                                | 103 - 227 IU/L                  | Endoksin (Siklofosamid)                                       |
| Retikülosit sayısı                  | %4                                        | %0,2 – %2                       | Dargen (Darbepoetin)                                          |
| Anti Nükleer Antikor                | hafif +ve                                 | -ve                             | Vozuca (Voglibose)                                            |
| pANCA                               | -ve                                       | -                               | Linid (Linezolid)                                             |
| cANCA                               | -ve                                       | -                               | Cardivas (Karvedilol)                                         |
| İdrar albümini                      | 2+                                        | görülmedi                       | Ciplox (Siprofloksasin)                                       |
| İdrar alyuvarı                      | 35 - 40 hpf                               | görülmedi                       |                                                               |
| İdrar Proteini Kreatinin Oranı      | 2.64                                      | <0.5                            |                                                               |
| Karın ve pelvik ultrason taramaları | İkili tıbbi böbrek hastalığı (II. Derece) | -                               |                                                               |

Tablo 1: Tanı anındaki laboratuvar bulguları (09/03/2015) ve homeopatik tedaviden önceki ilaçlar

## Homeopatik müdahale

Hasta 16/07/2015 tarihinde homeopatik tedavi talep etti. Homeopatik vaka alma, hastanın geçmiş tıbbi geçmişinin, tedavi geçmişinin ve ailevi tıbbi geçmişiyle birlikte stresli bir etkiye sahip olabilecek önemli olayların kapsamlı bir kaydını içerir. Amaç, organizmanın savunma mekanizmasını zayıflatan faktörlere ulaşmaktır. Bu vakada hasta, annesinin hastalığından kaynaklanan şiddetli stresten sonra 5 ay önce sorunlar yaşamaya başladığını anlattı. Ödem olarak başladı ve kendisine ANCA RPGN teşhisi kondu.

Geçmişte, geleneksel olarak tedavi edilen şiddetli bir cilt döküntüsü geçirmişti. Bir buçuk yıl önce diz eklemi iltihabı için ozon tedavisi görmüştü. Aile sağlık öyküsü, baba tarafından büyükbabasının ve babasının her ikisinin de kanserden öldüğünü ortaya koydu.

Tüm bu faktörler ve bireysel semptomatoloji göz önünde bulundurulduktan sonra homeopatik tedaviye başlandı. İmmünsüpresif ilaçlar, homeopatik konsültasyonun ilk gününden itibaren kesildi ve steroid ilaçlar yavaş yavaş azaltıldı ve homeopatik tedaviye başladıktan bir buçuk ay sonra tamamen kesildi.

## Sonuç ve takip

Hasta genel durumu (enerji, iştah, kilo vb.) ve kan raporları (Tablo 2) açısından istikrarlı bir şekilde iyileşti. Sonuç olarak, peşpeşe diyaliz seansları yavaşça azaltıldı ve sonunda Ağustos 2016'da sonlandırdı. 28 aylık takip süresi boyunca hasta genel olarak iyi bir durumdaydı ve böbrek fonksiyonunda istikrarlı bir iyileşme vardı.

| Tarih      | Laboratuvar raporları                                                                                                                                                   | Semptomlar                                                                                                                                                   | Remediler                                                                       | Geleneksel müdahalelerdeki değişiklikler                                |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 16/07/2015 | Serum kreatinin: 5,2 mg/dl                                                                                                                                              | Şiddetli güçsüzlük, iştahsızlık. Geleneksel tedaviye başladıktan sonra tırnaklarda ve ciltte siyah renk değişikliği. Yüzde ödem. Bir yıl boyunca kilo kaybı  | Carsinosin 30C, bir hafta sonra 32C'ye ve sonraki 10 gün sonra 33C'ye çıkarıldı | Diyaliz haftada bire düşürüldü; İmmünosupresif ilaçların geri çekilmesi |
| 27/08/2015 | Serum kreatinin: 6 mg/dl, (ilaçlara ilk yanıt cesaret verici sonuçlar getirdi, bu nedenle diyaliz biraz ertelendi ve bu da geçici bir artışa neden oldu)<br>Hb: 11,3 g% | Çok daha enerjik. Tırnaklarda ve ciltte siyah renk değişikliği önemli ölçüde azaldı İdrar çıkışı arttı                                                       | Carsinosin durduruldu, beklenecek                                               | Steroidler yavaşça azaltıldı                                            |
| 30/09/2015 | Serum kreatinin: 5,14 mg/dl, --Kan basıncı: 110/70mm Hg                                                                                                                 | İştah iyileşti<br>2 kg aldı                                                                                                                                  | Yok                                                                             | Antihipertansifler kesildi                                              |
| 25/11/2015 | Serum kreatinin: 6,5 mg/dl                                                                                                                                              | Genel olarak çok iyi                                                                                                                                         | Yok                                                                             | 10 günde bir diyaliz, aynı tedaviye devam etmesi tavsiye edildi         |
| 20/01/2016 | Serum kreatinin: 4,3 mg/dl                                                                                                                                              | 3,5 kg aldı.<br>Enerji ve iştah iyi.<br>Sol dirsekte döküntüler belirdi (geçmişte olmuştu)                                                                   | Yok                                                                             | Diyaliz iki haftada bire düştü                                          |
| 17/02/2016 | Serum kreatinin: 5,5 mg/dl                                                                                                                                              | Genel olarak iyi durumda                                                                                                                                     | Yok                                                                             | Diyaliz iki haftada bir olarak devam ediyor                             |
| 17/03/2016 | Serum kreatinin: 5,6 mg/dl                                                                                                                                              | Hastanın annesi öldü. Hasta duygusal olarak stresli. Akut alt solunum yolu enfeksiyonu gelişti - hırıltılı öksürük, nefes darlığı, düşük iştah, düşük enerji | Ammoniacum gummi 30C                                                            | Aynı                                                                    |

|            |                                                                                                                                  |                                                                                                                          |               |                                                                                                                                                 |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 13/04/2016 | Serum kreatinin: 4,7 mg/dl                                                                                                       | Genel olarak çok iyi                                                                                                     | Yok           | Aynı                                                                                                                                            |
| 04/05/2016 | Serum kreatinin: 5,6 mg/dl, Kan üre: 95,5 mg/dl                                                                                  | 15 gündür iştahsızlık Bulantı, 1 kg kilo kaybı. Bacak krampları, Uyku bozukluğu. Ara sıra gevşek dışkılama               | Sulphur 200 C | Aynı                                                                                                                                            |
| 01/06/2016 | Serum kreatinin: 4,9 mg/dl                                                                                                       | Bulantı yok. İştah arttı. Enerji daha iyi. Gevşek dışkılama yok. Bacak krampları yok. Uyku daha iyi.                     | Yok           | Aynı                                                                                                                                            |
| 29/06/2016 | Serum kreatinin: 4,7 mg/dl                                                                                                       | Genel olarak çok iyi. Dirsekte cilt döküntüleri arttı. Sağ el ve eklemlerde kuru cilt, kaşıntılı egzama.                 | Yok           | Diyalizlerin arası daha da açıldı                                                                                                               |
| 11/08/2016 | (homeopatiye başladıktan bir yıl sonra) Serum kreatinin: 4,5 mg/dl, Kırmızı kan hücresi: 3,72 X10 <sup>6</sup> /cmm, Hb: 11,6 g% | Kilo 2 kg arttı. Enerji ve iştah iyi. Döküntülerde artış.                                                                | Yok           | Aynı                                                                                                                                            |
| 29/09/2016 | Serum kreatinin: 3,7 mg/dl                                                                                                       | Enerjide iyileşme. Hastalıktan önceki hali gibi hissediyor. Dizlerde hala artan cilt döküntüleri.                        | Yok           | Son diyaliz tarihi 24/08/2016 - AV fistül kazayla kapandı ve hasta diyalize gönüllü olarak dönmedi. Hafif ateş için iki parasetamol tablet aldı |
| 01/12/2016 | Serum kreatinin: 3,4 mg/dl, Hb: 11,2 G% RBC: 3,56X10 <sup>6</sup> /cmm SPO <sub>2</sub> : %97 İdrar albümini ++                  | Nefroloji değerlendirmesi: Ödem - yok Dispne - yok İştah - iyi İdrar - normal CVS/CNS - normal Kan basıncı: 130/80 mm Hg | Yok           | 3 aydır diyaliz yok                                                                                                                             |
| 16/05/2017 | Serum kreatinin: 3 mg/dl, Hb: 10,9 g% İdrar albümini: eser miktarda                                                              | Genelde çok iyi. Deri döküntüleri azalıyor                                                                               | Yok           | Yok                                                                                                                                             |
| 03/11/2017 | Serum kreatinin: 2,7 mg/dl                                                                                                       | Azalmış deri döküntüleri                                                                                                 | Yok           | 14,5 aydan beri diyaliz yok                                                                                                                     |

Tablo 2: Homeopatik tedavi altındaki evrim

Son serum kreatinin 2.6 mg/dl, hemoglobin 11.9g%, BVAS 4 ve GFR 19 mL/dak/1.73 m2 olarak tahmin ediliyor. Hasta homeopatik tedaviye devam ediyor.

## Tartışma

Böbrek diyalizi hastalar için oldukça stresli bir işlemdir ve ekonomik olarak da yıpratıcı olabilir. Ayrıca çeşitli enfeksiyonlar ve iatrojenik komplikasyonlar riski taşır [12, 13]. Şiddetle etkilenen RPGN'de, hastalığı hafifletmeye yardımcı olabilecek başka çok az şey vardır (böbrek nakli hariç) ve hastanın düzenli olarak bu zahmetli işleminden geçmesi gerekir [6].

60 yaşındaki bu hastada böbrek diyalizi tamamen durduruldu ve böbrek fonksiyonu da 28 aylık takipte belirli bir ölçüde geri kazanıldı.

Bir hastalığın homeopatik perspektifi bütünseldir, insanlarda, doğduktan sonra, belirli bir zaman noktasına kadar meydana gelen enflamatuvar değişikliklerin tüm sürecini ele alır. 'Birleşik Hastalıklar Teorisinin Sürekliliği', bir kişideki tüm patolojik süreçlerin doğum anından ölene kadar, bir süreklilik oluşturduğu ve tesadüfi olmadığı fikrini ileri sürmektedir [14].

Başlangıçta, bağışıklık sistemi iyi bir durumda olduğunda, akut inflamasyon cevabı başarıyla başlar ve patojenik etken uzaklaştırılır. Enflamasyonu engelleyen anti-enflamatuvar ilaçlar veya diğer maddelerle enflamasyon cevap sürekli olarak engellendiğinde, bağışıklık sistemi güçlü inflamasyon yoluyla tepki verme yeteneğini kaybeder ve kronik, düşük dereceli inflamasyon durumuna girer; sonunda kişinin yatkın olduğu kronik bir hastalığa yol açar. Böyle bir aşamada, homeopatik tedavinin bu durumu tersine çevirdiği ve kronik sorun hafifledikçe, kişinin tekrar akut hastalıklar geçirmeye başladığı gösterilmiştir [15–17]. Ayrıca, herhangi yüzeysel bir enflamatuvar hastalık ilaçla bastırılmışsa da bu noktada akut hastalıklar geri döner ve böyle bir geri dönüş, bağışıklık sisteminin orijinal haline geri döndüğünün sağlam bir teyidi olur.

Bu vakada, böbrek fonksiyonu iyileşmeye başladığında hastada solunum yolu enfeksiyonu atağı gelişti ve bu da homeopati ile tedavi edildi. Ayrıca, yıllar önce yaşadığına benzer şekilde tekrar cilt döküntüleri gelişti. O zaman agresif bir şekilde tedavi edilmişti, bu sefer ise hastanın devam eden homeopatik tedaviye çok iyi yanıt vermesi sonucunda döküntüler daha hafif olarak geri geldi. Eski bastırılmış durumların geri dönmesi ve kronik durum iyileştikçe akut hastalıkların başlaması kuralı, homeopatik terapist tarafından vakanın hangi yöne gittiğine karar vermek ve belirli bir vakadaki prognozu anlamak için bir rehber olarak kullanılır [18, 19]. Bu vakada da öyle oldu, sonuç çok iyiydi. Homeopatik tedavinin etkisi patoloji açısından da belirgindir ve GFR'nin 8 mL/dak/1,73 m2'den 19 mL/dak/1,73 m2'ye ve BVAS'ın 15'ten 4'e çıkmasıyla kanıtlanmıştır.

Bağışıklık baskılayıcı ilaçların homeopatik tedavi sırasında erken dönemde kesilmesi ve serum kreatinininin yükselmesi, bağışıklığın baskılanmasının geri çekilmesinin etkisini göstermiştir. Hasta homeopatik tedaviye kademeli olarak yanıt vermiş ve hasta diyalizi bırakabilmiştir. Hasta 20 aydır ilaç ve diyalizden uzak kalmış ve böbrek fonksiyonunda istikrarlı bir iyileşme sağlanmıştır. Bu, gelecekte daha kapsamlı kontrollü çalışmalar planlamak için makul bir gerekçedir.

Şiddetli bozukluklar ve otoimmün durumların daha önce homeopatik tedaviye yanıt verdiği gösterilmiştir ve bu vaka da bu tedavi için bir olasılık olduğunu göstermektedir [20–24]. Hasta tedaviyi kendisi seçtiği ve yanıt iyi olduğu için bu vakada bir seçim yanlılığı vardır. Kontrollü bir çalışma, homeopatinin bu tür vakalarda ne ölçüde faydalı olabileceğinin kesin olarak belirlenmesine yardımcı olacaktır.

## Sonuçlar

ANCA-negatif RPGN'nin bu nadir vaka raporu bile, geleneksel olarak kötü prognoza sahipken, bireyselleştirilmiş homeopatik tedaviye olumlu yanıt alınabileceğini gösterdi. Bu, RPGN'nin erken evrelerde bireyselleştirilmiş homeopatik tedaviye uygun olabileceğini düşündürmektedir. Daha kapsamlı çalışmalar homeopatinin bu tür durumlarda ne ölçüde yararlı olabileceğini ortaya koyabilir.

## Önemli Noktalar

- ANCA-negatif RPGN'nin tedavisi immünosupresif ilaçlar ve diyalizle bile zordur.
- ANCA-negatif RPGN durumunda plazmaferezin şüpheli faydasına dair daha fazla kanıt gerekmektedir.
- Klasik bireyselleştirilmiş homeopatik tedavi bu patolojide umut vadetmekte ve daha fazla araştırılması gerekmektedir.
- Akut enflamatuar durumların geri dönmesi fenomeni ve kronik enflamatuar hastalıklarda iyileşme, söz konusu immünolojik değişimlere ışık tutmak için araştırılmaya değer gözükmektedir.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını teyit etmektedir.

## Referanslar

1. Moroni G, Ponticelli C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must. *Autoimmunity Reviews*. 2014; 13(7):723–729.
2. Peschel A, Basu N, Benharkou A, Brandes R, Brown M, Dieckmann R, et al. Autoantibodies to hLAMP-2 in ANCA-negative pauci-immune focal necrotizing GN. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 25:455–63.
3. Glockner W, Sieberth H, Wichmann H, Backes E, Bambauer R, Boesken W, Bohle A, Daul A, Graben N, Keller F. Plasma exchange and immunosuppression in rapidly progressive glomerulonephritis: a controlled, multi-center study. *Clinical Nephrology* [Internet]. 1988 [cited 2018 Mar 11];29(1):1–8.
4. Sharma A, Nada R, Naidu G, Minz R, Kohli H, Sakhuja V, Gupta K, Rath M. Pauci-immune glomerulonephritis: does negativity of anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies matters? *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2015; 19(1):74–81.
5. Atkins RC, Nikolic-Paterson DJ, Song Q, Lan HY. Modulators of crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1996; 7:2271–8.
6. Chen M, Kallenberg CGM, Zhao M-H. ANCA-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2009; 5:313–8.

7. Eisenberger U, Fakhouri F, Vanhille P, Beaufils H, Mahr A, Guillevin L, Lesavre P, Noël L. ANCA-negative pauci-immune renal vasculitis: histology and outcome. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005; 20(7):1392–1399.
8. Hedger N. Incidence and outcome of pauci-immune rapidly progressive glomerulonephritis in Wessex, UK: a 10-year retrospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15:1593–9.
9. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2003;63:1164–77.
10. Sampathkumar K, Ramakrishnan M, Sah AK, Gowtham S, Ajeshkumar RN. ANCA negative pauci-immune glomerulonephritis with systemic involvement. *Indian J Nephrol*. 2010; 20:43–47.
11. Hung P, Chiu Y, Lin W, Chiang W, Chen Y, Lin S, Wu K, Tsai T. Poor Renal Outcome of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Negative Pauci-immune Glomerulonephritis in Taiwanese. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2006; 105(10):804–812.
12. Abram HS, Moore GL, Westervelt FB. Suicidal behavior in chronic dialysis patients. *Am J Psychiatry*. 1971; 127:1199–204.
13. Schieppati A, Remuzzi G. Chronic renal diseases as a public health problem: epidemiology, social, and economic implications. *Kidney Int*. 2005; 68:S7–10.
14. Vithoulkas G, Carlino S. The “continuum” of a unified theory of diseases. *Med Sci Monit*. 2010; 16(2):SR7–15
15. Kivellos S, Skifti S, Vithoulkas G. EHMTI-0396. Reappearance of high fever on migraine patients, after individualized homeopathic treatment, is a valuable prognostic factor. *The Journal of Headache and Pain*. 2014; 15:(S1).
16. Vithoulkas G. Levels of health. Alonissos, Greece: International Academy of Classical Homeopathy; 2017.
17. Vithoulkas G, Tiller W. The science of homeopathy. Athens: International Academy of Classical Homeopathy; 2009.
18. Chabanov D, Tsintzas D, Vithoulkas G. Levels of Health Theory With the Example of a Case of Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Journal of evidence-based integrative medicine*. 2018 Jun 11;23:2515690X18777995.
19. Kivellos S, Skifti S, Vithoulkas G. EHMTI-0396. Reappearance of high fever on migraine patients, after individualized homeopathic treatment, is a valuable prognostic factor. In *The Journal of Headache and Pain* 2014 Dec (Vol. 15, No. 1, p. M7).
20. Mahesh S, Mallappa M, Vithoulkas G. Embryonal carcinoma with immature teratoma: A homeopathic case report. *Complementary Medicine Research*. 2018; 25(2).
21. Mahesh S, Mallappa M, Vithoulkas G. Gangrene: five case studies of gangrene, preventing amputation through homoeopathic therapy. *Indian Journal of Research in Homoeopathy*. 2015; 9:114–22.
22. Mahesh S, Mallappa M, Tsintzas D, Vithoulkas G. Homeopathic Treatment of Vitiligo: A Report of Fourteen
23. Mahesh S, Mahesh M, Vithoulkas G. Could Homeopathy Become An Alternative Therapy In Dengue Fever? An example Of 10 Case Studies. *Journal of Medicine and Life*. 2018 Jan; 11(1):75.

24. Tenzera L, Djindjic B, Mihajlovic-Elez O, Pulparampil BJ, Mahesh S, Vithoukas G. Improvements in long standing cardiac pathologies by individualized homeopathic remedies: A case series. *SAGE open Medical Case Reports*. 2018 Aug;6:2050313X18792813.