



T.C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MEMBRANÖZ GLOMERÜLONEFRİT HASTALARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. YASİN KILINÇ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Yavuz YENİÇERİOĞLU

AYDIN-2016

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MEMBRANÖZ GLOMERÜLONEFRİT
HASTALARININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. YASİN KILINÇ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Yavuz YENİÇERİOĞLU

AYDIN-2016

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen tez danışmanı hocam Prof. Dr. Yavuz YENİÇERİOĞLU ve Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Yard. Doç. Dr. Hakan AKDAM'a,

Tez konumla ilgili verilere katkısından dolayı Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. İbrahim METEOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimime değerli katkılarını sunan İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma,

Berber çalışmaktan ve tanımaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Maddi ve manevi destekleriyle her zaman yanımda olan sevgili eşime teşekkür ederim.

Dr. Yasin KILINÇ

Aydın, 2016

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım ve Evre	3
2.2. Etiyoloji	4
2.3. Patoloji	5
2.4. Epidemiyoloji ve Hastalığın Klinik Özellikleri	6
2.5. Patogenez	7
2.6. Tedavi Yaklaşımı	8
3. GEREÇ-YÖNTEM	12
3.1. Böbrek Biyopsilerinin Patolojik Değerlendirilmesi	12
3.2. İstatistiksel Yöntem	13
3.3. Etik Kurul	14
4. BULGULAR	15
5. TARTIŞMA	24
6. SONUÇ	28
7. ÖZET	29
8. ABSTRACT	30
9. KAYNAKLAR	31

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Tablo Adı	Sayfa
Tablo I.	Membranöz Glomerüloonefritin Histopatolojik Evreleri	4
Tablo II.	Katılımcıların Yaş ve Cinsiyetlerinin Dağılımı	15
Tablo III.	Katılımcıların Hastalık ve İlaç Kullanma Durumları	15
Tablo IV.	İmmüsupresif Tedavi Alan ve Almayan Grupta Remisyon Durumlarının Karşılaştırılması	17
Tablo V.	İmmüsupresif Tedavi Alan ve Almayan Hastaların Laboratuvar Sonuçları	18
Tablo VI.	Spontan Remisyon Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Laboratuvar Sonuçları	19
Tablo VII.	Spontan Remisyon Gelişmesine Etki Eden Faktörler	20
Tablo VIII.	Katılımcıların Temel Özelliklerine Göre Ortalama Yaşam Sürelerinin Karşılaştırılması	21
Tablo IX	Hastaların Dönemsel Ölüm Risklerine (Hazardratio, HR) Etki Eden Faktörlerin Cox Regresyon Analizi İle Değerlendirilmesi	23
Tablo X.	Hastaların Histopatolojik Evrelerine Göre Başlangıç Proteinüri Değerlerinin Karşılaştırılması	23

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Şekil Adı	Sayfa
Şekil 1.	Hasta Dağılım Diyagramı	16
Şekil 2.	İmmünsüpresif Tedavi Alan ve Almayan Gruplarda Hasta Sağkalım (Survival) Grafiği	22



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
ACE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
Anti PLA2R	Membran Tipi Fosfolipaz A2 Antikoru
ARB	Anjiotensin Reseptör Blokeri
BM	Bazal Membran
DM	Diyabetes Mellitus
EM	Elektron Mikroskopi
GBM	Glomeruler Bazal Membran
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HBV	Hepatit B Virüs
HCV	Hepatit C Virüs
Ig	İmmün Globulin
Ig A	İmmün Globulin A
Ig G	İmmün Globulin G
İM	Işık Mikroskopi
İF	İmmün Floresan
kDa	Kilodalton
MMF	Mikofenolat Mofetil
MN	Membranöz Nefropati
MGN	Membranöz Glomerülonefrit
PAS	Periodik Asit Schiff
PLA2R	Fosfolipaz A2 Reseptörü
RAS	Renin Anjiotensin Sistem
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
WB	Western Blotting

1.GİRİŞ

Membranöz glomerülonefrit (MGN) erişkinlerde nefrotik sendromun en sık nedeni olup, dünya geneli insidansı yılda 1,2/100 000 olarak bulunmuştur. Membranöz glomerülonefrit çocuklarda nadir görülmekte olup, hayatın üçüncü ve beşinci dekatlarında pik yapmakta ve erkeklerde kadınlardan 2 kat fazla görülmektedir (1,2).

Beyaz ırkta nefrotik sendrom daha sık görülür ve son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerleme riski daha fazladır (3). Yetişkinlerde olguların %75'i birincil ve %25'i ikincil olarak saptanmaktadır (1). İkincil nedenler arasında lupus nefriti, özellikle ileri yaşta maligniteler, Hepatit B gibi çeşitli enfeksiyonlar, ilaç toksisitesi, nadiren de sarkoidoz gibi diğer otoimmün hastalıklar yer alır (4). Genellikle diğer glomerülopatilere göre daha sinsi başlayabilirse de, vakaların %80'i nefrotik sendrom semptomları, %20'si de nefrotik olmayan proteinüri ile başvurmaktadır. Hastalığın doğal seyri konusunda önceki yıllarda kendiliğinden sönmelerin daha yaygın olduğu düşünülürken; tedavisiz 5 yıllık izlemler 10-15 yıla çıkarıldığında alevlenmelerin görülebildiği ve tüm olguların üçte birinin SDBY'ye ilerlediği gözlemlenmiştir (5,6).

Membranöz glomerülonefrit, glomerüler kapiller duvarın epitelyal yüzünde immün birikimler ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (7). Uzun dönemde hastaların %40-50'sinde son dönem böbrek yetmezliği gelişir. Primer (idiopatik) olabileceği gibi maligniteler, enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve bazı ilaçların kullanımına sekonder olarak da gelişebilir. Yakın zamanlara kadar hastalığın patogenezinin dair bilgilerimizin büyük kısmı, Heymann nefriti modeli olarak da bilinen deneysel bir hayvan çalışmasına dayanmaktaydı (8). Bu modelde, podositlerdeki hedef antijen megalin idi. Ancak ne insan podositlerinde ne de MGN'li hastaların biyopsi örneklerinde, immün depozitler içinde megalin varlığı gösterilememiştir.

Membranöz glomerülonefrit'in klinik özellikleri yayınlanmış seriler arasında bazı farklılıklar göstermektedir (9). Bu farklılıkların temelindeki en önemli etken biyopsi endikasyonunda farklı yaklaşımların belirleyici olmasıdır. Bununla birlikte olguların büyük bir kısmının nefrotik sendrom özelliklerini taşıması tüm serilerin ortak özelliği olarak görülmektedir.

Bu çalışmanın amacı, membranöz glomerülonefrit hastalarının spontan remisyon ve immüsupresif tedaviye yanıt oranlarını, hastalık progresyon hızını, hasta sağkalım durumlarını değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Evre

Membranoz glomerülonefrit subepitelyal immünglobulin G (IgG) depolanması neticesinde oluşan glomerül bazal membran kalınlaşması ile karakterize bir immün kompleks nefropatisidir (10). Membranöz glomerülonefritlerin büyük kısmını primer (idiyopatik) MGN'ler oluşturur (11). Bu hastalarda glomerülonefrit ile etyolojik yönden ilişkilendirilebilecek başka bir hastalık söz konusu değildir. Değişik klinik serilerde bildirilen olguların 1/3-1/4'ü etyolojik yönden membranöz glomerülonefritler ile ilişkili olan başka sistemik hastalıklarla birlikte bulunmakta ve sekonder membranöz glomerülonefritler olarak adlandırılmaktadır. Sekonder membranöz glomerülonefritler başta enfeksiyon hastalıkları olmak üzere otoimmün hastalıklar, kollajen doku hastalıkları ve malignitelerin seyrinde ortaya çıkmaktadır. İdiyopatik membranöz glomerülonefritlerin erişkinlerde sık görülmesine karşılık, çocukluk çağı membranöz glomerülonefrit olgularının büyük kısmını (% 80) sekonder membranöz glomerülonefritler oluşturmaktadır (12).

Membranöz nefropati (MN) etyolojide ve patofizyolojide kaydedilen tüm gelişmelere rağmen tanısı böbrek biyopsisi ile konulan bir hastalıktır. Membranöz nefropati adlandırması pek çok ayrı etyolojinin paylaştığı histolojik bir kalıptır. Bu kalıp 1950'lerde ilk olarak Jones, Mellors ve Ortega tarafından tanımlandığında, ışık mikroskopisinde (IM) Jones-gümüşleme boyası ile gösterilebilen immün depozitlerin etrafında bazal membranla ilişkili 'spike' oluşumlarını; immünfloresan çalışmada (IF) periferik kapiller yumaktaki immünglobulin G (IgG)'den zengin ve çoğu zaman C3 komplemanı da kapsayan ince-granüler tarzda immün birikimleri; elektron mikroskopide (EM) subepitelyal immün depozitleri içermiştir (13). Membranöz glomerülonefritin patolojik tanısında vazgeçilmez olan, glomerüler bazal membranın (GBM) dış yüzeyi ile podosit arasında başlayan subepitelyal immün kompleks ve IgG birikimidir. Bu yüzden tanıda elektron mikroskopisi ve immünfloresan çalışma çok önemlidir. 1968'de Ehrenreich ve Churg elektron mikroskopisinde subepitelyal immün depozitlerin yerleşimine göre membranöz glomerülonefritin evrelerini de tanımlamışlardır (14).

Membranöz glomerülonefritin histopatolojik evreleri Tablo 1’de sunulmuştur.

Tablo I. Membranöz Glomerülonefritin Histopatolojik Evreleri (Ehrenreich ve Churg 1968)

	Işık Mikroskopisi (IM)	Elektron Mikroskopisi (EM)
1. Evre	GBM normaldir (depozitler Malory trichrome boyası ile görülebilir) .	Subepitelyal immün depozitler vardır, GBM normaldir.
2. Evre	‘Spike’ oluşumları periodik assitsilvermethenamin (Jones) boyasıyla IM’de gösterilebilir.	GBM dış yüzeyinde ve immün depozitlerin arasında ‘spike’ (bazal membran benzeri materyal) oluşumları gözlenir.
3. Evre	Bazal membran benzeri material ‘kubbe’ görünümünde, GBM’ı da kapsayan düzensiz kalınlaşma	Bazal membran benzeri materyal ‘kubbe’ görünümünde, GBM’ı kapsayandüzensiz kalınlaşma
4. Evre	GBM’da aşırı düzensiz kalınlaşma depozitlerin çözünmesine eşlik eder.	İmmün depozitler elektron-lusenttir, reabsorbedir; ‘köpük’ veya ‘İsviçre peyniri’ görüntüsü gözlenir.

2.2. Etiyoloji

Membranöz glomerülonefrit vakaları primer, sekonder veya post-transplant rekürrens şeklinde başlıca üç gruba ayrılabilir. Primer membranöz glomerülonefrit vakalarının büyük bir kısmında (%70) Membran Tipi Fosfolipaz A2 reseptörüne karşı gelişmiş oto-antikorlar (Anti-PLA2R) saptanmıştır (15). Membranöz glomerülonefritler, Sistemik Lupus Eritematozus, Tip 1 Diyabetes Mellitus, Romatoid Artrit, Hashimoto Hastalığı, Anti-Glomerül Bazal Membran Hastalığı, ANCA-Pozitif vaskülitler, Graft-Versus-Host Hastalığı gibi otoimmün hastalıklara; Hepatit B (HBV), Hepatit C (HCV), Sifiliz, Şistozoma, Malarya, Lepra gibi bazı infeksiyöz ve paraziter hastalıklara; altın, kaptopril, non-steroidal antiinflamatuvar, penisillamin gibi bazı ilaçlara; civa, formaldehid gibi bazı toksinlere; prostat, meme, akciğer gibi solid organ tümörlerine ikincil olarak da gelişebilir (16-17).

Primer membranöz glomerülonefrit humoral immünitinin ön planda olduğu, organa özgü otoimmün bir hastalıktır. Glomerüler bazal membranın podositlerindeki intrinsik

hedef antijenlere karşı gelişen antikorlarla hastalığın ortaya çıktığı bilinmektedir. Günümüzde bulunan en yaygın hedef antijen 2009'da Beck ve arkadaşlarının tanımladığı 'membran tipi fosfolipaz A2 reseptörü (PLA2R)'dür (15). Bu yüzden primer membranöz glomerülonefrit otoimmün bir podositopati olarak değerlendirilmektedir.

Sekonder membranöz glomerülonefritlerde ise tablo genellikle immün komplekslerin dışarıdan gelerek GBM'de çökmesi ile oluşur. Her iki membranöz glomerülonefrit sürecinde de immün komplekslere karşı gelişen antikorlar ve antikorların etkinleştirdiği kompleman etkinliği ile GBM dış yüzeyinde mikromimari bozulur, podositlerin ayaksı çıkıntılarında kayıplar olur ve proteinüri belirginleşir (18,19). Komplemanın uzun süre aktif olması normalde eritrosit gibi çekirdeksiz hücrelerde membran delinmesi ve ölüm ile sonuçlanırken; membranöz glomerülonefritte podositlerde ve pedisel mikromimarisinde ölümcül seviyenin altında ancak tamiri mümkün olmayan değişikliklerle sonuçlanır (20). Bu değişiklikler GBM dış yüzeyinde hasarlı membranın başlıklanma ve gömülmesini ve immün birikimlerin oluşumunu kapsar; sonuçta GBM kalınlaşır. Primer MGN'de sıklıkla IgG dışında immünglobulin (Ig) görülmez, mezangial ve/veya endokapiller proliferasyon gibi hücresel çoğalma bulguları saptanmaz (21). Primer MGN'yi sekonder gruptan ayırmak tedavi ve izlem açısından büyük önem taşır, bu yüzden tanısal biyopsinin doğru okunması önem arz eder.

2.3. Patoloji

Hastalığın erken dönemlerinde ışık mikroskopik olarak glomerüller ve intertisyum normal görünümündedir. Bu evrede tanı elektron mikroskopi ve/veya immünohistokimyasal boyamalar yardımıyla konulabilir. Işık mikroskopik olarak en erken bulgu kapiller duvarlarda ve glomerüler bazal membranlarda diffüz kalınlaşmadır. Glomerüllerde hipersellülarite ya da inflamatuvar değişiklikler yoktur. Elektron mikroskopik incelemelerde bu kalınlaşmanın sebebinin subepitelyal sahada birikmiş olan immün depozitler olduğu görülür (Evre 1). Bu depozitler histokimyasal olarak boyanmaz. Ancak immünfloresan boyalar yardımıyla IgG ve C3 içerdiği gösterilebilir. Daha sonraki evrelerde bu depozitler yeni sentezlenen bazal membran tarafından çevrilmeye başlar. Bu depozitler arasında kalan normal glomerül bazal membran kısımları özel boyalar yardımıyla karakteristik dikensi (spike) çıkıntılar şeklinde görülür (Evre 2). Ardından depozitler yeni sentezlenen bazal membran tarafından çepeçevre kuşatılır ve intramembranöz karakter göstermeye başlar (Evre 3). Depozitler zamanla rezorbe

edilir ve daha önce depozitlerin işgal ettiği alanlar elektron-lucent olarak görülür (Evre 4). Tanımlanan bu evreler ile klinik ve laboratuvar bulguların korelasyonu zayıftır (22).

Patolojik olarak primer MGN ile sekonder MGN'yi birbirinden ayırmak kesin olarak mümkün değildir. Ancak mezengial ve endokapiller hipersellülarite, immünfloresan incelemede full-house patern varlığı, depozitlerin subendotelial, tubuler bazal membran ve damar duvarlarında lokalize olması, elektron mikroskopisinde endotelial tubuloretiküler inklüzyonların varlığı, immünfloresan yöntemlerle IgG1, IgG2 ve IgG3 birikimi olduğunun gösterilmesi gibi bazı bulgular sekonder bir sebebin varlığını düşündürür (22). Primer MGN'de ise immünfloresan boyamada baskın olarak Ig G4 birikimi ve elektron mikroskopta subepitelial alanda depozitler gözlenir (23).

2.4. Epidemiyoloji ve Hastalığın Klinik Özellikleri

Primer MGN nadir görülen bir hastalıktır ancak tüm ırklarda ve geniş bir yaş grubunda görülebilir. Primer MGN'nin 20 yıllık insidansına yönelik geniş bir coğrafyayı kapsayan bir çalışmada primer MGN, IgA nefropatisinden sonra ve fokal segmental glomerüloskleroz ile ilk üç sırada bulunmuştur (24,25). Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika, Avustralya, Ortadoğu'yu kapsayan çalışmada hastalığın yıllık görülme oranı 1,2/100 000 olarak saptanmıştır (24). Çocuklarda tüm glomerülofritler içerisinde MGN oranı %5'in altındadır ve primer MGN bu dilimin içinde %25'i oluşturmaktadır (26,27). Primer MGN erkeklerde kadınlardan iki kat daha fazla görülmektedir. Ayrıca erkek cinsinde daha şiddetli klinik başvuru olduğu da gösterilmiştir. Beyaz ırkta primer MGN siyah ırka göre daha sık olarak; Asya ve Uzakdoğu toplumlarına göre ise daha ağır bulgularla ortaya çıkmaktadır (4). Tepe görülme yaşı yaşamın 4. ve 5. dekadlarıdır. Primer MGN'de proteinüride minimal değişiklik hastalığı veya fokal segmental glomerüloskleroz kadar gürültülü bir başlangıç olmayabilmektedir. Başvuru esnasında kreatinin değerindeki yükseklikler genellikle uzamış ve yoğun proteinüri ile birlikte gelişen tübülointerstisyel hasara veya ileri yaşa bağlıdır (28). Hastalığın başlangıcında genellikle hipertansiyon gelişmez ancak önceden varsa böbrek sağkalımını olumsuz yönde etkilediği düşünülmektedir (29). İdrarda proteinüri seçici değildir ve makroskopik hematüri eşlik etmez.

2.5. Patogenez

Son zamanlara kadar hastalığın patogenezine dair bilgilerimizin büyük kısmı Heymann Nefriti modeli olarak da bilinen deneysel bir sıçan çalışmasına dayanmaktaydı (17). Bu modelde podositlerdeki hedef antijen megalin idi ancak ne insan podositlerinde ne de idiopatik membranöz nefropatili hastaların biyopsi örneklerindeki immün depozitlerde megalin varlığı gösterilememiştir. Membranöz glomerülonefritli hastaların bir kısmında katyonik bovine serum albümin, nötral endopeptidaz, aldoz redüktaz, ve süperoksit dismutaza karşı gelişmiş otoantikorların varlığı saptanmıştır (30-31). İlk olarak Beck ve arkadaşları tarafından membranöz glomerülonefritteki majör hedef antijenin M-Tipi fosfolipaz A2 reseptörü (PLA2R) olduğu gösterilmiştir (15). PLA2R 185 kilodalton (kDa) ağırlığında, mannoz reseptör ailesine ait, glikoprotein yapıda, transmembran bir reseptördür (32-33). Normal insan glomerüllerinde podosit membranında eksprese edilir. Membran gliserofosfolipidlerine bağlı yağ asitlerini parçalayan bir enzim olan fosfolipaz A2'nin reseptörü olarak görev yapmaktadır. Bu reseptör ailesinin temel görevi endositoz yoluyla ekstrasellüler ligandların internalizasyonuna aracılık etmektir (34). Beck ve arkadaşları Western Blotting (WB) yöntemi ile primer membranöz glomerülonefritli 37 hastanın 26'sının (%70) serumunda PLA2R'ye karşı gelişmiş Ig G4 tipi otoantikorların (Anti-PLA2R) varlığını kanıtlamıştır. Primer MGN'de Anti-PLA2R testinin duyarlılığı yaklaşık %70; özgünlüğü yaklaşık %100'dür (15).

Membranöz glomerülonefrit diyabetik olmayan beyaz ırk toplumlarında nefrotik sendromun en önde gelen nedenlerindendir (35). Nefrotik sendrom kliniği ile başvuranlarda kardiyovasküler hastalık riski 4-5 kat, venöz trombo-emboli görülme sıklığı diğer primer nefrotik glomerülopatilere göre daha çok artmıştır (36). 30 yıl önce tedavi edilmemiş olgularda 5 yıllık izlemlerde %30 oranında spontan remisyon görülmüş, ancak aynı olgular uzun süreli izleme alındığında 10 ve 15 yıl sonra alevlenmeler ve son dönem böbrek yetmezliğine gidişte artış gözlenmiştir (5). Japonya'da yapılan bir çalışmada ise ileri histopatolojik biyopsi bulgularına rağmen tedaviye yanıt ve spontan remisyon oranlarının Batı ülkelerindeki benzer başvuru özellikleri olan hastalara göre daha iyi olduğu saptanmıştır (37). Bugüne kadar ki çalışmalara göre ne histopatolojik bulgular, ne de proteinüri yoğunluğu ve süresi hastalığın bir daha tekrar edip etmeyeceğini öngörmeye kriter olamamaktadır. Tekrarlama durumunun değerlendirilmesinde şimdilik tek istisna Anti-PLA2R antikorları gibi

görülmektedir. Kötü prognoza dair işaretler tek tek değil, olabildiğince birlikte ele alınmakta; bağışıklığı baskılayıcı tedavi veya konvansiyonel koruyucu tedavi seçiminde klinik, laboratuvar ve histopatolojik veriler bütüncül olarak değerlendirilmektedir (37).

2.6. Tedavi Yaklaşımı

Membranöz glomerülonefritin doğal seyri değişken olabilir. Hastaların %30'unda spontan remisyon gelişirken, %20-40 hastada ise uzun dönemde son dönem böbrek yetmezliği gelişir. Kalan hastalarda değişik düzeylerde proteinüri sebat eder. Ayrıca remisyonu girmiş bazı hastalarda takip sırasında nüks gözlenebilir. Erkek cinsiyet, 50 yaş üstünde olma, 6 gram/gün'den daha fazla proteinüri, düşük klirens ve tübülointertisyel lezyonların varlığı kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Hastalığın doğal seyrindeki heterojenite nedeniyle her hastaya uygulanabilecek standart tedavi protokolü yoktur. Bazı hastalarda antiproteinürik etki sağlayan Renin Anjiotensin Sistemi (RAS) inhibitörleri yeterli olabilecekken, bir grup hastada potent immünsupresif tedaviler indikedir. Membranöz glomerülonefritli hastalar olası progresyon risklerine göre 3'e ayrılır (38-39).

1- Düşük progresyon riski: Normal kreatinin klirensine sahip ve 6 aylık takip boyunca proteinüri düzeyleri 4 gr/gün'ün altında olan hastalar.

2- Orta progresyon riski: Normal ya da normale yakın kreatinin klirenslerine sahip olan ve 6 aylık takipte proteinüri düzeyleri 4-8 gr/gün'ün altında olan hastalar.

3- Yüksek progresyon riski: Normal ya da düşük kreatinin klirensli veya 6 aylık takipte proteinürisi 8 gr/gün, idrar IgG ekskresyonu 250 mg/gün ve idrar beta-2 mikroglobülin düzeyleri 0.5 mcg/dakikanın üstünde olan hastalar.

Düşük progresyon riskine sahip hastaların prognozu çok iyidir. Bu grup hastalarda yapılan bir çalışmada uzun dönemde %8'den azında kreatinin klirens kaybı saptanmıştır. Bu nedenle bu grup hastalarda immünsupresif tedavi önerilmez. Bu grup hastada seçkin tedavi RAS inhibitörleridir.

Orta progresyon riski grubunda 10 yıldan uzun sürede %50-55 oranında ilerleyici kronik böbrek hastalığı gelişmektedir (40). Bu grup hastalarda kortikosteroid ve sitotoksik ajan kombinasyonunun etkili olduğuna dair inandırıcı kanıtlar vardır ve 6 aylık optimal konservatif tedaviye rağmen 4 gr/gün'den daha fazla proteinüri varsa immünsupresif tedavi indikedir (41).

Yüksek riskli hastalarda konservatif tedavi süresi 3 ay kadar kısa tutulabilir. Hatta hayatı tehdit eden bir komplikasyon varsa immünsupresif tedaviye hemen başlanabilir. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda kortikosteroid monoterapisinin proteinüri, hastalık progresyonu ve renal sağkalım üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle MGN’de steroid monoterapisi önerilmez (38,39,42).

Primer MGN’de tedavi yaklaşımları, hastalığın SDBY’ne ilerlemesini durdurmaya ve tekrarlama ihtimalini ortadan kaldırmaya yönelik ampirik modelleri kapsamaktadır. Nefrotik düzeyde olmayan proteinüri ile tanı alan hastalarda, ilk 2 yılda nefrotik sendroma ilerleme ihtimali yüksektir (43). Serum kreatinin değerleri normal olan ve 4 gr/gün’ün altında proteinürisi olanlarda diyet, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) ile etkin kan basıncı kontrolü, ayrıca serum kolesterolünün sıkı kontrolü önerilir. Proteinürisi 4-8 gr/gün arasındakilerde ise bağışıklık baskılayıcı ilaçlara karar vermede konservatif tedavi ile kontrol edilemeyen proteinüriye, hastalıkta geçen süreye, kreatinin değerindeki artışa ve hayatı tehdit eden komplikasyonların varlığına bakılır.

Proteinürisi 8 gr/gün veya üzerinde olan olgularda ACE ve ARB etkisi beklenmeden bağışıklığı baskılayan ilaç kombinasyonları tercih edilmektedir. Son yıllarda nefrotik düzeyde, hatta 5 gr/gün ve üzeri proteinürilerde sadece ACE inhibitörleri ve ARB kombinasyonunun yetersiz kaldığını gösteren yayınlar da mevcuttur (44-45). Bağışıklığı baskılayıcı ilaç rejimlerinde alkileyici ajan (siklofosfamid, klorambusil) ve kortikosteroid ikilisi en yaygın kabul gören ilk tedavi seçenekleridir. İlk tedaviye direnç veya ilaçları tolere edememe halinde yine sayılı ajan denenmiş, kalsinörin inhibitörleri ve sentetik Adrenokortikotropin Hormonu (ACTH) ile yanıtlar alınmıştır (46-47). ACTH uygulaması literatürde sınırlıdır, kalsinörin inhibitörleri ile ise hızlı remisyona sağlanabilmesine rağmen ilaç bırakıldığında diğer tedavilere göre daha sık hastalık tekrarı yaşanmaktadır. Mevcut tedavi kalıplarında kortikosteroid kullanım süresi de hastalıkta sönme hızı ile ilişkili olarak hayli uzun tutulmuştur ve bu durum hastaları kortikosteroid yan etkilerine açık hale getirmektedir. Genel yaklaşım olarak ilk alevlenmede tekrar edilmesi önerilen başlangıç tedavisi, ikinci alevlenmede değiştirilir.

Bir çalışmada kalsinörin inhibitörleri kullanımı ile yeniden hastalık kontrolü sağlanamamış olgularda humoral immünitinin etkisi de düşünülerek anti Cd-20 monoklonal

antikoru olan Ritüksimab uygulanmış, daha geç de olsa remisyon elde edilmiştir; ancak Ritüksimab'ın uzun dönem etkileri bilinmemektedir (48). Tanı anında glomerüler filtrasyon hızı (GFH) değeri düşük olup bağışıklığı baskılayıcı ilaç uygulanan olgularda ilaç toksisitesine bağlı tübülointerstisyel hasar gelişme ihtimali yüksektir. Bugüne kadar intrinsik antijene antikor saldırısı ile geliştiği ve organa özgü otoimmün bir hastalık olduğu kabul edilen primer MGN'de, özellikle komplemanın son ürünü olan C5b-9'un biyopsilerde ve idrarda proteinüri yoğunluğu ile korelasyon gösterdiği anlaşılmıştır (49). Buradan yola çıkarak hedefe yönelik tedaviler de gündeme gelmiştir. Hedefe yönelik ilaç olarak anti-C5 monoklonal antikor Eculizumab ile 16 haftalık bir çalışma 200 hasta üzerinde yürütülmüş ancak plaseboya göre proteinüride ve renal fonksiyonlarda fark görülemeyince durdurulmuştur. Bu çalışmada etkin dozun kullanılıp kullanılmadığı konusunda soru işaretleri bulunmaktadır. Primer MGN için hedefe yönelik tedavi arayışları sürmektedir ve immün kompleks oluşumuna eşlik eden baskın kompleman yolunun aydınlatılmasına yönelik kavrayış çabaları da bu nedenle sürmektedir.

Tedavide en sık kullanılan immünsupresif protokol kortikosteroid ve alkilleyici ajan kombinasyonudur. Ponticelli ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 6 aylık klorambusil/siklofosfamid ve kortikosteroid kombinasyonunun, plasebo, sadece steroid ve sadece siklofosfamid kollarına göre hem komplet, hem de parsiyel remisyon sağlamada daha başarılı olduğu gösterilmiştir (47). Bu grup hastada kullanılabilecek bir diğer grup ilaç da kalsinörin inhibitörleridir. Bir çalışmada yüksek doz kortikosteroid monoterapisine yanıt vermemiş hastalar, düşük doz siklosporin ve kortikosteroid ile düşük doz idame kortikosteroid tedavilerine randomize edilmiştir. 2 yıllık takipte renal sağkalım açısından iki grup arasında fark olmamasına karşın, siklosporin ve kortikosteroid kombinasyonu yapılan grupta parsiyel ve komplet remisyon oranları daha yüksek bulunmuştur (50). Rutin immünsupresif tedavilere cevapsız olan yüksek riskli hasta grubunda yapılan bir çalışmada, 2 yıllık siklosporin monoterapisinin hem daha yüksek remisyon oranları sağladığı, hem de renal sağkalım üzerine daha faydalı olduğu gösterilmiştir (51). Yapılan başka bir çalışmada kontrol grubuna göre takrolimus ile daha yüksek remisyon oranları ve daha iyi renal sağkalım saptanmıştır (52).

Bugüne kadar kalsinörin inhibitör bazlı rejimleri alkilleyici bazlı rejimlerle kıyaslayan randomize kontrollü çalışma yapılmamıştır. Ancak yapılan retrospektif bir analizde siklosporin bazlı rejimlerin daha yüksek remisyon oranlarına sahip olduğu buna

karşın relaps oranların ise diğer gruba göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Renal sağkalım ve hastalık progresyonu üzerinde her iki grubun etkisi benzer bulunmuştur (53). Mikofenolat Mofetil (MMF) ile yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Asya popülasyonunda yapılan bir çalışmada MMF ve kortikosteroid kombinasyonunun alkilleyici ajan ve kortikosteroid kombinasyonu kadar etkili olduğu gösterilmiştir (54). Ancak MMF monoterapisi ile plasebonun karşılaştırıldığı bir çalışmada ise her iki grup arasında remisyon oranları açısından fark bulunamamıştır (55). Bugün için MGN’de MMF monoterapisi önerilmemektedir.

Ritüksimab bir başka tedavi seçeneğidir. Her ne kadar randomize kontrollü olmasalar da, yapılan pilot çalışmalarda bildirilen remisyon oranları %60-70 oranında değişmektedir (56). Bir çalışmada Ritüksimab’ın, hastaların %68’inde Anti-PLA2R kaybına neden olduğu gösterilmiştir (57). Relaps oranları standart protokollere göre daha düşüktür. Ritüksimab’tan en fazla fayda gören hasta grubunun biyopside tübülointertisyel fibrozisi minimal olan hastalar olduğu gösterilmiştir (46).

Dirençli hastalarda bir diğer tedavi seçeneği de sentetik Adrenokortikotropik Hormon (ACTH)’dur. Alkilleyici bazlı tedavi ile intramüsküler ACTH’ı kıyaslayan randomize kontrollü bir çalışmada remisyon oranları benzer bulunmuştur. ACTH kolunda relapsın daha az olduğu gösterilmiştir (58). Ancak bu bulgular başka çalışmalar tarafından doğrulanmamıştır. Örneğin yüksek riskli hasta grubunda yapılan bir başka çalışmada remisyon oranlarının %44 olduğu, relaps oranlarının ise %43 olduğu gösterilmiştir (59).

3. GEREÇ-YÖNTEM

Çalışmaya Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Erişkin Nefroloji Kliniği'nde takip edilen, 2008 yılından itibaren kayıtlarına ulaşılabilen ve böbrek biyopsileri sonucu MGN olarak raporlanan hastalar dahil edildi.

Klinikte takip edilmekte olan 58 hastaya ait rutin tıbbi değerlendirme ve izlem amaçlı yapılmış temel laboratuvar incelemeleri hasta dosyasından temin edilerek olgu rapor formuna işlendi. Olgu rapor formuna tüm hastaların isim-soyisim, cinsiyet, yaş, dosya numarası, komorbidite ve var ise kullanmakta olduğu ilaçlar, takip süreleri, takip sonrası sağkalım durumları, diyaliz tedavisine başlanıp başlanmadığı, histopatolojik evreleri, MGN nedeniyle tedavi başlanan hastaların; başlanan tedavi ve süresi, tedavi öncesi ve tedavi sonrası üre, kreatin, total protein, albumin, 24 saatlik idrarda protein atılımı, tedavi başlanmayan hastaların ise tanı anındaki ve ortalama 6 aylık takip sonrası üre, kreatin, total protein, albumin ve 24 saatlik idrarda protein atılımı kaydedildi.

Konservatif tedavi ile gözlem veya immünsupresif tedavi sonunda 24 saatlik idrarda protein atılımı 300 mg/gün'ün altında olan hastalar tam remisyon, 24 saatlik idrarda protein atılımı 3500 mg/gün'ün altında olan ve/veya tepe proteinüri düzeylerine göre %50 veya daha fazla azalma saptanan hastalar kısmi remisyon ve 24 saatlik idrarda protein atılımı 3500 mg/gün'ün üzerinde olan hastalarda ise remisyon yok veya tedaviye yanıtız olarak kabul edildi (5).

Araştırma nedeniyle ek tahlil istenmedi.

3.1. Böbrek Biyopsilerinin Patolojik Değerlendirilmesi

Çalışmamızda daha önce böbrek biyopsisi yapılmış ve böbrek biyopsileri sonucu MGN olarak raporlanan hastalar retrospektif olarak taranarak tespit edildi. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2008-2016 yılları arasında incelenerek "Membranöz Glomerülonefrit" tanısı alan ve preparatları arşivde bulunan 58 olguya ait rapor ve preparatlar aynı patolog tarafından tekrar değerlendirildi. Hematoksilen Eozin, PAS (Periodik Asit Schiff), Trikrom ve Methenamin Silver boyalı preparatlar ışık mikroskopunda (Olympus BX51, Japan) değerlendirilerek, rapor kayıtlarında direkt immünfloresan yöntem ile elde edilen bulgulara bakıldı. Membranöz glomerülonefrit evrelemesinde kullanılan

elektron mikroskopik inceleme bölümümüzde yapılmadığı için değerlendirmede kullanılmadı. Evreleme daha önce literatürde bildirildiği şekilde yapıldı (60). Bunun için aşağıdaki evreleme sistemi kullanıldı:

- **Evre I:** Işık mikroskopu (IM): normal veya hafif kalınlaşmış bazal membranlar (BM), glomerül bazal membranlarında hafif dereceli vakuolizasyon. İmmunfloresan (İF): İnce granüler IgG, C3 birikimi.

- **Evre II:** IM: Orta derecede kalınlaşmış BM ile spike (çıkıntılar) varlığı ve vakuolizasyon. İF: Orta derecede granüler IgG, C3 birikimi.

- **Evre III:** IM: Belirgin derecede kalınlaşmış glomerül bazal membranları, spike varlığı ile vakuoller, zincir benzeri görünüm. İF: Kaba granüler IgG, C3 birikimi.

- **Evre IV:** IM: Belirgin derecede kalınlaşmış glomerül bazal membranları, az sayıda spike, vakuoller ve glomerüloskleroz. İF: fokal IgG, C3 birikimi.

3.2. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel değerlendirmeler, Statistical Package for Social Sciences for Windows 18 [SPSS Inc; Chicago, IL, USA] paket programı kullanılarak analiz edildi.

Analizlerde tanımlayıcı istatistikler sayı (n), yüzde dağılımı (%), ortalama, standart sapma, ortanca olarak gösterildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorow-Smirnow ve Shapiro Wilk testleri ile incelendi, normal dağılıma uyan iki sürekli değişkenin karşılaştırmasında Student T testi, normal dağılıma uymayan iki sürekli değişkenin karşılaştırmasında Mann Whitney U testi, normal dağılıma uymayan tekrarlı ölçümlerde Wilcoxon testi kullanıldı. Sağkalımın tek değişkenli analizler ile incelenmesi Log Rank testi ile yapıldı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler belirlenerek sağkalımı öngörmede Cox regresyon analizi kullanıldı. Sağkalım hızları Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplandı. Sağkalım üzerine benzer etki gösteren birbiri ile ilişkili parametrelerden modele klinik açıdan anlamlı olanlar seçildi. Model uyumu ve dönemsel riskin oransallığı varsayımları rezidüel (Schoenfeld ve Martingale) analizleri kullanılarak değerlendirildi.

Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı yorumlandı.

3.3. Etik Kurul Onayı

Çalışma için Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakóltesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2016/921 protokol no'lu ve 30/06/2016 tarihli etik kurul onayı alınmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmamızda MGN tanısıyla takip edilen 58 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi. Katılımcıların yaş ve cinsiyetlerinin dağılımı Tablo II’de verilmiştir.

Tablo II: Katılımcıların Yaş ve Cinsiyetlerinin Dağılımı

Özellik	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Erkek	50	86,2
Kadın	8	13,8
Yaş (Yıl)		
<60	29	50
≥60	29	50
Ortalama±SS: 56,3±14,5, Ortanca: 59,5 En Küçük: 23 En Büyük: 81		
Toplam	58	100,0

Hastaların yaş ortalaması 56,3 yıl olarak saptandı. Hastaların 29’u (%50) 60 yaştan altında, 29’u (%50) 60 yaştan üstündeydi. Ayrıca hastaların 50’si (%86,2) erkek ve 8’i (%13,8) kadındı (Tablo II).

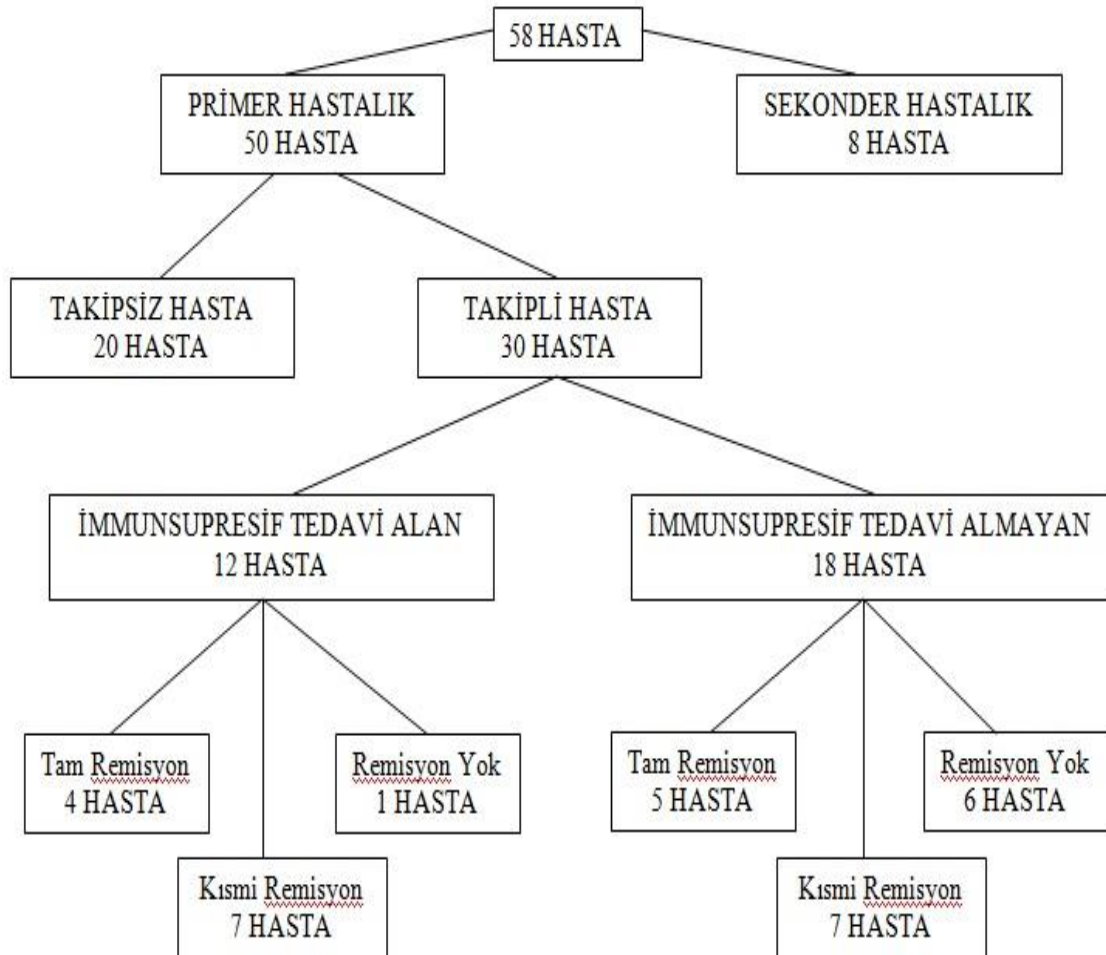
Tablo III: Katılımcıların Hastalık ve İlaç Kullanma Durumları

Özellik	Sayı (n)	Yüzde (%)
Bilinen Hastalık		
Yok	33	56,9
Var	25	43,1
Var Olan Hastalıklar (n:25)	Sayı (n)	Yüzde (%)*
HT	12	48,0
DM	7	28,0
KAH	6	24,0
BPH	3	12,0
Astım	2	8,0
İlaç Kullanımı		
Yok	35	60,3
Var	23	39,7
Toplam	58	100,0

*Bir kişide birden fazla hastalık olabileceği için satır yüzdesi kullanılmıştır

Çalışmamızda incelenen hastaların 50'sinin (%86,2) idiopatik, 8'inin (%13,8) ise sekonder membranöz glomerülonefrit tanısı aldığı tespit edildi. Sekonder membranöz glomerülonefrit saptanan sekiz hastanın altta yatan hastalıkları incelendiğinde; iki hastada akciğer squamoz hücreli karsinom, bir hastada derinin bazal hücreli karsinomu, bir hastada multiple myelom, bir hastada malign epitelyal tümör, bir hastada SLE+multiple skleroz ve iki hastada sadece SLE olarak tespit edildi. Hastaların %43,1'inde eşlik eden kronik bir hastalık bulunmaktaydı. En sık eşlik eden kronik hastalık hipertansiyon (%48) olup, tüm hastaların %39,7'si ilaç kullanmaktaydı (Tablo III).

Hastaların spontan remisyon ve tedaviye yanıt durumlarının dağılımı aşağıdaki şekilde verilmiştir.



Şekil-1. Hasta dağılım diyagramı

Tablo IV: İmmüsupresif Tedavi Alan ve Almayan Grupta Remisyon Durumlarının Karşılaştırılması

Özellik		Remisyon (Tam+Kısmi)			P
İmmüsupresif Tedavi		Yok	Var	Total	0,193
	Yok	6	12	18	
	Var	1	11	12	
	Total	7	23	30	

Çapraz tabloda Fisher'in Exact Testi ile immün supresif tedavi alan ve almayan grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,193$).

İdiopatik MGN tanısı alan hastaların takiplerinde spontan tam remisyon oranı %16,6 , spontan kısmi remisyon oranı %23,3, toplam spontan remisyon oranı %40,0 bulundu.

Hastaların 8'ine sekonder membranöz glomerülonefrit saptanması nedeniyle, 12'sine spontan tam veya kısmi remisyon gelişmesi nedeniyle immüsupresif tedavi verilmedi. Hastaların 7'sine ise hasta kaynaklı nedenlerle (immüsupresif tedaviyi kabul etmeme, immüsupresif tedaviye uygun olmama gibi) immüsupresif tedavi verilemedi.

İmmüsupresif tedavi alan hastalar incelendiğinde; 12 hastaya immüsupresif tedavi uygulandı. Bu hastaların 4'ünde (%33,3) tam remisyon, 7'sinde (%58,3) kısmi remisyon elde edildi. İmmüsupresif tedavi alan 1 hastada (%8.3) yanıt elde edilemedi.

Tablo V: İmmüsupresif Tedavi Alan ve Almayan Hastaların Laboratuvar Sonuçları

Özellik	Grup*	Tedavi Öncesi			Tedavi Sonrası			P
		Ortalama	S.Hata	Ortanca	Ortalama	S.Hata	Ortanca	
Kreatinin (mg/dl)	1	0,9	0,4	0,8	0,8	0,2	0,8	0,789
	2	0,8	0,3	0,7	1,0	0,5	0,9	0,002
Albumin (gr/dl)	1	2,2	0,5	2,3	3,3	0,9	3,35	0,004
	2	2,8	0,8	2,7	3,4	0,4	3,6	0,008
Proteinüri (mg/gün)	1	11098	3494	12095	1933	2232	942	0,002
	2	7006	4047	7832	3119	3114	2519	0,001
*Grup 1: İmmüsupresif Tedavi Alanlar, Grup 2: İmmüsupresif Tedavi Almayanlar								

İmmüsupresif tedavi alan toplam 12 hastadan 10 hasta peroral 0,8 mg/kg metilprednizolon ve aralıklı 750 mg/m² dozunda pulse siklofosfamid tedavisi, bir hasta klorambusil 0,15 mg/kg ve peroral metilprednizolon, bir hasta mikofenolat mofetil 2 gr/gün ve 0,8 mg/kg metilprednizolon tedavisi aldı. Bütün immüsupresif tedaviler 6 ay süre ile verildi ve peroral metilprednizolon tedavisi 6 aylık tedavi sürecinde dozu azaltılarak kesildi.

Araştırmamızda immüsupresif tedavi alan hastaların, tedavi sonrası ortalama kreatinin değeri (0,8 mg/dl), tedavi öncesi ortalama kreatinin değerine göre (0,9 mg/dl) istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik göstermedi (p=0,789). Tedavi almayanların takiplerinde ortalama kreatinin değeri (1,0 mg/dl), başlangıç ortalama kreatinin değerine göre (0,8 mg/dl) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttı (p=0,001).

Çalışmamızda immüsupresif tedavi alan hastaların tedavi sonrası ortalama albumin değeri (3,3 gr/dl), tedavi öncesi ortalama albumin değerine göre (2,2 g/dl) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttı (p=0,004). İmmüsupresif tedavi almayanların takiplerinde ortalama albumin değeri (3,4 gr/dl), başlangıç ortalama albumin değerine göre (2,8 g/dl) istatistiksel olarak anlamlı derecede artış gösterdi (p=0,008).

Hastaların proteinüri miktarları kıyaslandığında; immüsupresif tedavi alan grupta tedavi sonrası ortalama proteinüri değeri (1933 mg/gün), tedavi öncesi ortalama proteinüri değerine göre (11098 mg/gün) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldı (p=0,002). İmmüsupresif tedavi almayanların takiplerinde ortalama proteinüri düzeyi (3119 mg/gün)

başlangıç ortalama proteinüri düzeyine göre (7006 mg/gün) istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı (p=0,001)(Tablo V).

Tablo VI: Spontan Remisyon Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Laboratuvar Sonuçları

Özellik	Grup*	Başlangıç			6. Ay			P
		Ortalama	S. Hata	Ortanca	Ortalama	S. Hata	Ortanca	
Kreatinin (mg/dl)	1	0,9	0,4	0,7	1,1	0,6	0,85	0,018
	2	0,9	0,7	0,8	1,0	0,5	1,0	0,041
Albumin (gr/dl)	1	2,9	1,0	2,75	3,8	0,6	3,95	0,003
	2	2,5	0,6	2,4	3,0	0,8	2,9	0,012
Proteinüri (mg/gün)	1	6832	4619	7260	1408	1560	849	0,002
	2	9093	7618	8454	5477	5874	3845	0,004
*Grup 1: Spontan Remisyon Olanlar, Grup 2: Spontan Remisyon Olmayanlar								

Çalışmamızda spontan remisyon gelişen hastaların takiplerinde ortalama kreatinin değeri (1,1 mg/dl), başlangıç ortalama kreatinin değerine göre (0,9 mg/dl) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttı (p=0,018). Spontan remisyon gelişmeyen hastaların ortalama kreatinin değeri (1,0 mg/dl), başlangıç ortalama kreatinin değerine göre (0,9 mg/dl) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttı (p=0,041).

Araştırmada spontan remisyon gelişen hastaların takiplerindeki ortalama albumin değeri (3,8 gr/dl) başlangıç ortalama albumin değerine göre (2,9 gr/dl), istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttı (p=0,003). Spontan remisyon gelişmeyen hastaların takiplerindeki ortalama albumin değeri (3,0 gr/dl), başlangıçtaki ortalama albumin değerine göre (2,5 gr/dl) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttı (p=0,012).

Hastaların proteinüri düzeylerindeki değişimler kıyaslandığında ise; spontan remisyon elde edilen hastaların takiplerindeki ortalama proteinüri değeri (1408 mg/gün), başlangıçtaki ortalama proteinüri değerine göre (6832 mg/gün) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldı (p=0,002). Spontan remisyonu girmeyen hastaların takiplerindeki ortalama proteinüri değeri (5477 mg/gün), tanı anındaki ortalama proteinüri değerine göre (9093 mg/gün), istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldı (p=0,004) (Tablo VI).

Tablo VII: Spontan Remisyon Gelişmesine Etki Eden Faktörler

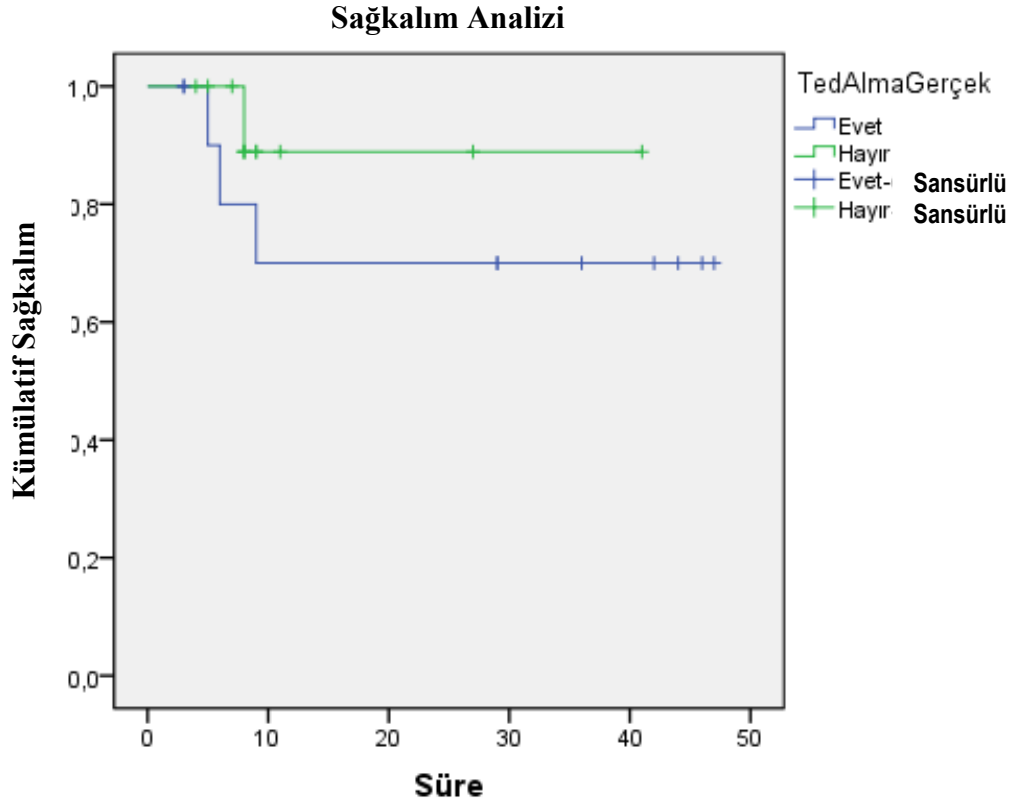
Özellik	Spontan Remisyon				
	Var		Yok		
Cinsiyet	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	p
Erkek	11	33,3	22	66,7	1,000*
Kadın	1	20,0	4	80,0	
Yaş (Yıl)					
<60	7	41,2	10	58,8	0,252
≥60	5	23,8	16	76,2	
Bilinen Hastalık					
Var	5	25,0	15	75,0	0,358
Yok	7	38,9	11	61,1	
Evre					
<4	6	28,6	15	71,4	0,658
4	6	35,3	11	64,7	
Toplam	12	31,6	26	68,4	
*Fisher'in Kesin Testi					

Çalışmamızda spontan remisyon gelişme durumu ile cinsiyet, yaş, bilinen hastalık ve histopatolojik evre arasında herhangi bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo VII)

Tablo VIII: Katılımcıların Temel Özelliklerine Göre Ortalama Yaşam Sürelerinin Karşılaştırılması

Özellik	Grup	Ortalama (Ay)	S.Hata	%95 Güven Aralığı		P
Cinsiyet	Erkek	39,9	2,9	34,3	45,7	0,668
	Kadın	32,3	7,6	17,4	47,1	
Yaş (yıl)	<60	41,8	2,1	37,7	45,9	0,201
	≥60	36,3	4,1	28,3	44,4	
İmmüsupresif Tedavi	Evet	34,9	5,8	23,4	46,4	0,331
	Hayır	37,3	3,5	30,6	44,1	
Ek Hastalık	Var	34,1	4,5	25,2	42,9	0,107
	Yok	44,8	2,1	40,6	48,9	
Evre	<4	44,9	2,0	40,9	48,9	0,094
	4	29,7	3,9	22,1	37,3	

Araştırmada hastaların ortalama yaşam süreleri, ilk olarak Kaplan-Meier analizi ile univariate olarak karşılaştırıldı.



Şekil-2. İmmünespresif Tedavi Alan ve Almayan Gruplarda Hasta Sağkalım (Survival) Grafiği

Ortalama yaşam süresi ile, cinsiyet, yaş, immünespresif tedavi alma, ek hastalık olması ve histopatolojik evre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo VIII)(Şekil 2).

Çalışmamızda takiplerde toplam 6 hastanın exitus olduğu saptandı. Bu hastalardan iki tanesi sekonder MGN grubunda idi, ölüm nedenleri akciğer kanseri ve malign epitelyal tümör idi. İmmünespresif tedavi alan gruptaki 3 hastanın kardiyak nedenlerle (2 hastada akut myokard enfarktüsü, 1 hastada konjestif kalp yetmezliği) exitus olduğu gözlendi. İmmünespresif tedavi almayan grupta ise 1 hastanın exitus olduğu ve nedeninin böbrek yetmezliği olduğu görüldü.

Tablo IX: Hastaların Dönemsel Ölüm Risklerine (Hazardratio, HR) Etki Eden Faktörlerin Cox Regresyon Analizi İle Değerlendirilmesi

		%95 Güven Aralığı				
Değişken	Grup	B	p	HR	Min	Max
Cinsiyet	Kadın (Ref)	-0,606	0,619	1		
	Erkek			0,545	0,050	5,938
Yaş (yıl)	<60 (Ref)	0,554	0,637	1		
	≥60			1,740	0,174	17,385
İmmüsupresif Tedavi	Hayır (Ref)	0,563	0,544	1		
	Evet			1,757	0,284	48,065
Ek Hastalık	Yok (Ref)	1,379	0,258	1		
	Var			3,970	0,363	43,373
Evre	<4 (Ref)	1,656	0,143	1		
	4			5,239	0,571	48,065

COX regresyon analizinde, dönemsel ölüm riski (HazardRatio, HR) ile cinsiyet, yaş, immüsupresif tedavi alma, ek hastalık olması ve histopatolojik evre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo IX).

Tablo X: Hastaların Histopatolojik Evrelerine Göre Başlangıç Proteinüri Değerlerinin Karşılaştırılması

Özellik	Proteinüri (mg/gün)			
Evre	Ortalama	S. Hata	Ortanca	P
1	9262,7	5392,9	8616,0	0,496
2	6246,2	3662,6	5170,0	
3	7320,8	5128,2	6229,0	
4	8289,7	7857,3	6307,0	

Araştırmada hastaların histopatolojik evreleri ile proteinüri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,496$) (Tablo X).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, MGN hastalarının spontan remisyon ve immünsupresif tedaviye yanıt oranları ve hasta sağkalım durumları değerlendirildi.

Bu çalışmadaki hastaların büyük bir kısmı erkek olup (%86), yaş ortalaması yaklaşık 60 yıl olarak bulundu. MGN'lerin en sık karşılaşıldığı yaş 30-50 arasında olup genelde erkeklerde daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (61). Bazı yayınlarda erkek/kadın oranı 2:1 gibi bildirilmekle birlikte yayınlanan olgu serilerinin birçoğunda fark bu kadar belirgin olmadığı gibi kadın hasta oranının daha yüksek bulunduğu olgu serileri de bulunmaktadır (62). Danimarka'da 1985-1997 yılları arasında glomerülonefritlerin epidemiyolojisini araştıran bir çalışmada ortalama yaş 48,3; erkek hasta oranı %39 olarak bildirilmiştir (62).

Araştırmada incelenen hastaların %86,2'sinin primer, %13,8'inin ise sekonder glomerülonefrit tanısı aldığı tespit edildi. Sekonder MGN olan hastaların altta yatan hastalıklarının çeşitli kanser türleri ve SLE olduğu görüldü. Değişik klinik serilerde bildirilen olguların 1/3-1/4'ü etyolojik yönden MGN ile ilişkili olan başka sistemik hastalıklarla birlikte bulunmakta ve sekonder MGN olarak adlandırılmaktadır. Sekonder MGN'ler başta enfeksiyon hastalıkları olmak üzere otoimmün hastalıklar, kollajen doku hastalıkları ve malignitelerin seyrinde ortaya çıkmaktadır (12).

Yapılan çalışmalarda malignite ilişkili MGN sıklığı %1,5 - %4,9 arasında değişmektedir. Araştırmamızda 58 hastadan sadece 5 hastada (%8,6) malignite mevcuttu. Membranöz nefropatide malignite prevalansı yaşla artmaktadır, 60 yaş altında malignite prevalansı %4,1 iken 60 yaş üstü hastalarda malignite prevalansı % 20 oranına yükselmektedir (63). Çalışmamızda malignite saptanan 5 hastadan 4'ü 60 yaş üstündeydi. Primer MGN tanısında sekonder nedenlerin dışlanması önemlidir ve malignite düşük oranda gözlenirse de mutlaka sekonder nedenlerin araştırılmasında gözönünde bulundurulmalıdır. Malignite taramasında occult malignite için geniş tarama önerilmemektedir. 40 yaş üstü kadınlarda mamografi, 50 yaş üstü erkeklerde prostat spesifik antijen testi, 50 yaş üstü hastalarda kolonoskopi gibi yaşa uygun tarama yapılması, gaitada gizli kan pozitifliği veya anemi, kilo kaybı gibi bulguların varlığında geniş tarama yapılması, akciğer karsinomu için

yüksek riskli hastalarda posteroanterior akciğer grafisi, gerekirse toraks bilgisayarlı tomografisi tetkiklerinin yapılması önerilmektedir (64).

Çalışmamızda hastaların spontan tam remisyon oranı %16,6 ve spontan kısmi remisyon oranı %23,3 bulundu. Toplam spontan remisyon oranı %40 ve spontan remisyon gelişmeyen hasta oranı ise %60 idi. Araştırmamızda spontan remisyon gelişme durumu ile cinsiyet, yaş, komorbidite ve histopatolojik evre arasında herhangi bir ilişki bulunamadı. Marx ve arkadaşları, takip süresi 1-24 yıl arasında değişen 120 hastalık vaka serisinde hastaların %47'sinde tam veya kısmi remisyon gözlemiştir (65). Aktaş'ın yaptığı çalışmada, proteinürinin başlangıçtan itibaren yüksek kaldığı veya takip süresi içerisinde yükselerek 3,5 gr/gün üzerine çıktığı hastalar birlikte dikkate alındığında 3,5 gr/gün üzerinde proteinürisi olan hasta oranının %24 olduğu bulunmuştur (66). Her iki çalışmada da tedavi şekli ile proteinürideki artış veya remisyon arasında bir ilişki gösterilmemiştir.

Araştırmamızda ortalama yaşam süresi ile immünsupresif tedavi alma arasında herhangi bir ilişki bulunamadı. Benzer şekilde Aktaş'ın yaptığı çalışmada da MGN'de immünsupresif tedavinin son dönem böbrek yetmezliği ve yaşam süresi bakımından anlamlı bir katkısının olmadığı bulunmuştur. Hogan ve ark. 1995 yılında yayınladığı idiyopatik MGN'lerin tedavisi ile ilgili makalede, bu hastalıkta 5-10 yıl içerisinde hastaların %10-30'unda son dönem renal yetersizlik geliştiğini bildirmektedir (67).

Araştırmamızda immünsupresif tedavi alan hastaların kreatinin değerlerinde tedavi sonunda herhangi bir artış görülmezken, immünsupresif tedavi almayan hastaların kreatinin değerleri anlamlı olarak arttı. Her iki kolda da serum albumin değeri anlamlı düzeyde artarken, immünsupresif tedavi alan grupta serum albumin artışının daha fazla olduğu görüldü. Aynı şekilde; immünsupresif tedavi alan ve almayan grupta proteinüri değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede gerileme saptanırken, immünsupresif tedavi alan grupta immünsupresif tedavi almayan gruba göre proteinürideki düzelmenin daha fazla olduğu görüldü.

Çalışmamızda immünsupresif tedavi alan hastalar incelendiğinde; 12 hastaya immünsupresif tedavi uygulandı. Bu hastaların 4'ünde (%33,3) tam remisyon, 7'sinde (%58,3) kısmi remisyon elde edildi. İmmünsupresif tedavi alan 1 hastada ise (%8,3) yanıt elde edilemedi. Benzer çalışmalar incelendiğinde; Aylı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada

(68), 22 hasta çalışma kapsamına alınmış, hastalardan 18'ine metilprednizolon ve siklofosfamid kombinasyonu, 4'üne ise konservatif tedavi uygulanmıştır. Ortalama 5,6 aylık tedavi süresi sonunda immüsupresif tedavi alan hastaların 9/18'inde (%50) tam remisyon gelişirken 6/18'inde (%33) parsiyel remisyon gelişmiş olup toplamı %83'tür. Yine Ponticelli ve arkadaşlarının yaptığı 67 hastalık kontrollü bir çalışmada MGN'li hastalara metilprednizolon ve klorambusil kombinasyonu aylık dönüşümlü olarak 6 ay süre ile uygulanmıştır. Ortalama 36 aylık izleme periyodu sonunda tedavi grubunda ise remisyon oranı %30 olarak bulunmuştur (39).

Aylı'nın çalışmasında (68) ise immüsupressif tedavi alanların konservatif tedavi alanlara göre tam veya kısmi remisyona girme oranı açısından belirgin üstünlüğü dikkati çekiyordu. Kısa dönemde kreatinin düzeyleri normal sınırlarda idi. Bir randomize çalışmada siklofosfamid ile tedavi sonrası proteinüride azalma ve glomerüler filtrasyon hızında kontrollere göre düzelme bulunmuştur. Ancak hasta sayısı az olduğundan bu farklar önemli bulunmamıştır (69). Son bir retrospektif çalışmada ise böbrek yetmezliği gelişmiş hastalarda bile plazma kreatinin düzeylerinde ve proteinüride azalma olduğu bulunmuştur (70). İmmüsupresif tedavinin etkin olmadığını gösteren bazı çalışmalar da mevcuttur (71-73). Schieppati ve arkadaşları 100 hasta üzerinde yaptığı prospektif bir çalışmada ortalama 52 aylık izlem sonunda tedavi edilen hastaların tedavi edilemeyenlere göre üstün olmadığını ileri sürmüşlerdir (74). Rihova ve arkadaşlarının yapmış olduğu benzer çalışmada başlangıçta 1,28 mg/dl olan ortalama kreatinin düzeyi 11 yıllık takip dönemi sonunda 1,51mg/dl olarak bulunmuştur (75). Literatürdeki birçok örnekte destek tedavisi ile immünosupressif tedavi arasında sağ kalım bakımından anlamlı farklılıkların görülmemiş olduğu bildirilmektedir (65).

Buna karşın çalışmamızda ortaya çıkan sonuca göre immüsupresif tedavi alan grupta kreatinin, albumin, proteinüri değerlerinde immüsupresif tedavi almayan gruba kıyasla anlamlı düzeyde iyileşme olduğu saptandı. Ayrıca immüsupresif tedavi alan grupta toplam remisyon oranı %91,6 idi.

İmmüsupresif tedavi uygulanmış çalışmaların sonuçları kısa süreli immüsupresif tedavilerin remisyona giriş süresini hızlandırdığı ve remisyonun daha uzun süre devam ettiği yolundadır. Bununla birlikte immüsupresif tedavi uygulanarak olguların iyi değerlendirilerek daha geniş kapsamlı ve uzun süreli çalışmalarla daha iyi alınabileceği kanaatine varılmıştır.

Çalışmamızda hastaların çoğunluğuna (%83,3) 6 ay süre ile peroral metilprednizolon ve aylık 750 mg/m² dozunda pulse siklofosfamid uygulandı. Mevcut tedavi ile proteinüride belirgin azalma ve kreatinin değerlerinde stabilizasyon olduğu saptandı. Küçük hasta grubu ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada aralıklı aylık intravenöz pulse siklofosfamid ve metilprednizolon tedavisinde kreatinin düzeylerinde anlamlı artış gözlenirken, steroid ve klorambusil grubunda kreatinin değerlerinde anlamlı azalma saptanmıştır. İntravenöz, aralıklı, aylık siklofosfamid grubunda albuminde 6 gr/L artış, diğer grupta ise 9 gr/L artış saptanmıştır. Aralıklı düşük doz intravenöz pulse siklofosfamid tedavisinin MGN'de böbrek fonksiyonunu korumada etkisiz olduğunu sonucuna varılmıştır (76).

Biyopsi bulgularında olduğu gibi tanı aşamasındaki laboratuvar bulgularında da belirleyici olan, hastanın hastalığın hangi aşamasında hastaneye başvurmuş olduğu ve hastalığın ilk değerlendirme anındaki ağırlığıdır. 1991-2002 yıllarına ait 82 olgunun araştırıldığı bir çalışmada başlangıçtaki ortalama kreatinin düzeyi 1,28 mg/dl, proteinüri 7,5 gr/gün, mikrohematüri %67,9 oranında bildirilmiştir (75). Brezilya'da yapılmış olan ve 1961-1992 yılları arasında izlenen 41 idiyopatik MGN olgusunun sunulduğu bir başka çalışmada ilk başvuru esnasında hastaların %48'inde proteinüri 3 gr/gün üzerinde ve %30 olguda 1,5 mg/dl üzerinde kreatinin düzeyleri olduğu bildirilmiştir (77).

Shiiki H ve arkadaşları (78) erkek cinsiyet, 60 yaş üstü, serum kreatinin 1,5 mg/dl üzeri olması ve %20 oranından fazla tübülointerstisyel değişikliklerin böbrek yaşamını etkileyen risk faktörleri olduğunu; 10 gr/gün proteinüri, hipertansiyon, mikroskopik hematüri, %20 den fazla global sklerozun ise böbrek yaşamını etkilemediğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda hastaların başlangıç proteinüri değerleri ile hastalığın histopatolojik evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ayrıca çalışmamızda MGN'nin histopatolojik evresinin; spontan remisyon, immünsupresif tedaviye yanıt ve sağkalım üzerinde istatistiksel anlamlı bir etkisi saptanmadı.

6. SONUÇ

Hastaların 50'sinde (%86,2) idiopatik, 8'inde (%13,8) ise sekonder membranöz glomerülonefrit tespit edildi. Altta yatan hastalıklarda malignite birinci sıklıkta, sistemik lupus eritematozus ikinci sıklıkta gelmeydi. En sık eşlik eden kronik hastalık esansiyel hipertansiyon (%48) olarak belirlendi.

Primer MGN hastalarının %16,6'sında spontan tam remisyon var iken, %23,3'ünde spontan kısmi remisyon var idi. Toplam spontan remisyon oranı %40 saptandı. Spontan remisyon gelişme durumu ile cinsiyet, yaş, komorbidite ve histopatolojik evre arasında herhangi bir ilişki bulunamadı.

Çalışmamızda 12 hastaya immüsupresif tedavi uygulandı. Bu hastaların 4'ünde (%33,3) tam remisyon, 7'sinde (%58,3) kısmi remisyon elde edildi. Sadece 1 hastada (%8,3) ise yanıt elde edilemedi.

Her ne kadar immüsupresif tedavinin sağkalım oranları üzerine olumlu bir etkisi gösterilememiş olsa da, proteinüri ve albumin düzeylerindeki anlamlı iyileşmenin, nefrotik sendromun olası komplikasyon riskini azaltması bakımından değerli olduğu kanısındayız. Hasta sayısının yetersiz olması, takipsiz hasta sayısının fazla olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Hastaların demografik özelliklerinin, immüsupresif tedavinin ve MGN histopatolojik evresinin hasta sağkalım oranlarına ve dönemsel ölüm riskine (Hazard Ratio, HR) etkisi yoktur.

7. ÖZET

MEMBRANÖZ GLOMERÜLONEFRİT HASTALARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, membranöz glomerülonefrit hastalarının spontan remisyon ve immüsupresif tedaviye yanıt oranlarını, hastalık progresyon hızını, hasta sağkalım durumlarını değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışmaya 18 yaşından büyük, böbrek biyopsileri sonucu membranöz glomerülonefrit olarak raporlanan hastalar dahil edildi. Konservatif gözlem veya immüsupresif tedavi sonunda proteinüri düzeyleri 0,3gr/gün'ün altında olan hastalar tam remisyon, proteinüri düzeyleri 3,5 gr/gün'ün altında olan ve/veya tepe proteinüri düzeylerine göre %50 veya daha fazla azalma saptanan hastalar kısmi remisyon, proteinüri düzeyleri 3,5 gr/gün'ün üzerinde olan hastalar ise remisyon yok veya yanıtsız olarak kabul edildi. Araştırmanın verileri SPSS 18 istatistik programında analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 56,3 yıl olup, %50'si 60 yaşın altındadır. Hastaların %86,2'si erkek ve %13,8'i kadın olup, %86,2'sinin primer, %13,8'inin ise sekonder glomerülonefrit tanısı mevcuttur. Hastaların %16,6'sinde spontan tam remisyon var iken, %23,3'ünde spontan kısmi remisyon vardır. Toplam spontan remisyon oranı %40 bulunmuştur. Ortalama yaşam süresi ile, cinsiyet, yaş, immüsupresif tedavi alma, ek hastalık olması ve histopatolojik evre arasında herhangi bir ilişki bulunamadı. Dönemsel ölüm riski (Hazard Ratio, HR) ile cinsiyet, yaş, immüsupresif tedavi alma, ek hastalık olması ve evre arasında her hangi bir ilişki bulunamadı.

Sonuç: Hastaların demografik özelliklerinin ve immüsupresif tedavinin hasta sağkalımına etkisi yoktur. MGN'nin histopatolojik evresinin; başlangıç proteinüri, spontan remisyon, immüsupresif tedaviye yanıt ve sağkalım üzerine istatistiksel anlamlı bir etkisi yoktur.

Anahtar kelimeler: Membranöz glomerülonefrit, immüsupresif tedavi, sağkalım

7. ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVOLUATION OF MEMBRANOUS GLOMERULONEPHRITIS PATIENTS

Aim: The aim of this study is to evaluate spontaneous remission, response rate to immunosuppressive therapy, progression rate of disease and patient survival situation of membranous glomerulonephritis patients.

Method: In this study, over 18 years old patients, biopsy results were reported as membranous glomerulonephritis, were enrolled. At the end of conservative observation or immunosuppressive therapy, the patients proteinuria levels below 0,3 gr/day are described as complete remission, the patients proteinuria levels below 3,5 gr/day and/or detected 50% or above decrease among peak proteinuria are described as partial remission and the patients proteinuria levels above 3,5 gr/day are described as no remission or nonresponse. The data of study were analyzed with SPSS version 18.0 statistical package program. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: The mean age of the patient was 56,3 years and %50 of the patients were below 60 years old. Of the patients %86,2 were men, %13,8 were women, %86,2 were primary and %13,8 were secondary glomerulonephritis. While %16,6 of patients had a complete remission, and %23,3 had spontaneous partial remission. Total spontaneous remission rate was %40. There were no statistically significance between mean survival rate and gender, age, immunosuppressive therapy, comorbidity and stage. There were no statistically significance between Hazard Ratio and gender, age, immunosuppressive therapy, comorbidity and stage.

Conclusion: There is no effect of patients demographic characteristics and immunosuppressive therapy to the survival. There is no statistically significant effect of MGN's histopathologic stage to the initial proteinuria, spontaneous remission, response rate to immunosuppressive therapy and survival.

Key words: Membranous glomerulonephritis, immunosuppressive treatment, survival

8. KAYNAKLAR

1. Schwartz MM. Membranous glomerulonephritis. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM (eds). *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, 6th edn, vol. 1. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2007; 205–251.
2. Cattran DC. Membranous nephropathy: Quo vadis? *Kidney Int* 2002; 61: 349-350.
3. Cattran DC, Reich H, Beanlands H et al. The impact of sex in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2247-53.
4. Zeng C, Chen H, Wang R et al. Etiology and clinical characteristics of membranous nephropathy in Chinese patients. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:691-8.
5. Polanco N, Gutierrez E, Covarsia A et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc of Nephrol* 2010; 21: 697-704.
6. Du-BuofVereijken P, Branten A, Wetzels J et al. Idiopathic membranous nephropathy: outline and rationale of treatment strategy. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 1012-1029.
- 7- Herrmann SM, Sethi S, Fervenza FC. Membranous nephropathy: the start of a paradigm shift. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21: 203-10.
- 8- Glassock RJ. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. *Semin Nephrol* 2003; 23: 324–332.
9. Honkanen E, Tornroth T, Gronhagen-Riska C: Natural history, clinical course and morphological evolution of membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1992; 7: 35-41.
10. Stahl D, Venetz JP, Lacroix-Desmazes S, Rondeau E, Bonnin E, Kazatchkine MD, Ronco P, Kaveri SV. Idiopathic membranous glomerulonephritis is associated with altered patterns of self-reactive IgM and IgG antibody repertoires. *Scand J Immunol* 2001; 54: 534-42.
11. Harrison DJ, Thomson D, MacDonald MK. Membranous glomerulonephritis. *J Clin Pathol* 1986; 39: 167-171.
12. Wasserstein AG. Membranous glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1997; 4: 664-74.
13. Mellors RC, Ortega RC, Jones et al. New observations on the pathogenesis of lipid nephrosis, periarteritis nodosa and secondary amyloidosis in man. *Am J Pathol* 1956; 32: 455-499.
14. Ehrenreich T, Churg J, et al. Pathology of membranous nephropathy. *Pathology Annual* pp. New York: Appleton Century-Crofts, 1968: 145-186.

15. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361: 11–21.
16. Glassock RJ. The pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy: a 50-year odyssey. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 157–167.
17. Kerjaschki D. Pathogenetic concepts of membranous glomerulopathy (MGN). *J Nephrol* 2000; 13: 96–100.
18. Cybulsky A, Rennke H, Feintzeig I, et al. Complement-induced glomerular epithelial cell injury. Role of the membrane attack complex in rat membranous nephropathy. *J Clin Invest* 1986; 77: 1906-1107.
19. Takano T, Elimam H, Cybulsky A, et al. Complement-mediated cellular injury. *Semin Nephrol* 2013; 33: 586-601.
20. Rus H, Niculescu F, Shin M, et al. Role of the C5b-9 complement complex in cellcycle and apoptosis. *Immunol Rev* 2001; 180: 49-55.
21. Jennette J, Iskandar SS, Dalldorf FG, et al. Pathologic differentiation between lupus and non-lupus membranous glomerulopathy. *Kidney Int* 1983; 24: 377-385.
22. East L, Isacke CM. The mannose receptor family. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1572: 364-86.
23. Lai WL, Yeh TH, Chen PM, Chan CK, Chiang WC, Chen YM, Wu KD, Tsai TJ. Membranous nephropathy: a review on the pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Formos Med Assoc* 2015; 114(2): 102-11.
24. McGrogan A, Franssen C, De Vries C, et al. The incidence of primary membranous glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 414-430.
25. Braden G, Mulhern J, O'Shea M, et al. Changing incidence of glomerular diseases in adults. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 878-883.
26. Lee B, Cho H, Kang H, et al. Idiopathic membranous nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1707-1715.
27. Menon S, Valentini R, et al. Membranous nephropathy in children: clinical presentation and therapeutic approach. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1419-1428.
28. McQuarrie E, Stirling C, et al. Idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome: outcome in the era of evidence based therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 235-242.

29. Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF, et al. Prognostic factors in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 1-11.
30. Border WA, Ward HJ, Kamil ES & Cohen AH. Induction of membranous nephropathy in rabbits by administration of an exogenous cationic antigen. *J Clin Invest* 1982; 69: 451–461.
31. Adler SG, Wang H, Ward HJ, Cohen AH & Border WA. Electrical charge: it's role in the pathogenesis and prevention of experimental membranous nephropathy in the rabbit. *J Clin Invest* 1983; 71: 487–499.
32. Lambeau G, Lazdunski M. Receptors for a growing family of secreted phospholipases A2. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 162-70.
33. Zvaritch E, Lambeau G, Lazdunski M. Endocytic properties of the M-type 180-kDa receptor for secretory phospholipases A2. *J Biol Chem* 1996; 271: 250-7.
34. Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A, et al. Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011; 364: 616–626.
35. Haas Mark, Meehan S, Karrison T, et al. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 621-631.
36. Kerlin B, Ayoob R, Smoyer W, et al. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 513-520.
37. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int* 2004; 65: 1400-1407.
38. Cattran DC, Delmore T, Roscoe J, et al. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320: 210-215.
39. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1984; 310: 946–950.
40. Cattran DC, Pei Y, Greenwood CM et al. Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. *Kidney Int* 1997; 51: 901–907.
41. Hofstra JM, Fervenza FC, Wetzels JF. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9: 443-58.
42. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 186–197.

43. Cattran D. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1188–1194.
44. Praga M, Borstein B, et al. Nephrotic proteinuria without hypoalbuminemia: clinical characteristics and response to angiotensine-converting enzyme inhibition. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 330-338.
45. Praga M, Hernandez E, Montoyo C, et al. Long term beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition in patients with nephrotic proteinuria. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 240-248.
46. Ponticelli C, Passerini P, Salvadori M, et al. A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthtetic ACTH in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 233-240.
47. Cattran DC, Appel GB, Hebert L, et al. Cyclosporine in patients with steroid resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001; 59: 1484-1490.
48. Fervenza FC, Abraham R, Erickson S, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2 year study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2188-98.
49. Hong Ma, Sandor D, Beck L, et al. The role of complement in membranous nephropathy. *Sem in Nephrol* 2013; 33: 531-542.
50. Naumovic R, Jovanovic D, Pavlovic S. Cyclosporine versus azathioprine therapy in high-risk idiopathic membranous nephropathy patients: a 3-year prospective study. *Biomed Pharmacother* 2011; 65: 105–110.
51. Praga M, Barrio V, Juarez GF, Luno J. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2007; 71: 924–930.
52. Goumenos DS, Katopodis KP, Passadakis P. Corticosteroids and ciclosporin A in idiopathic membranous nephropathy: higher remission rates of nephrotic syndrome and less adverse reactions than after traditional treatment with cytotoxic drugs. *Am J Nephrol* 2007; 27: 226–231.
53. Chan TM, et al. Prospective controlled study on mycophenolate mofetil and prednisolone in the treatment of membranous nephropathy with nephrotic syndrome. *Nephrology* 2007; 12: 576–581.
54. Dussol B, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1 year randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 699–705.

55. Ruggenenti P, Chiurciu C, Brusegan V, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: a one-year prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1851-1857.
56. Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R auto antibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1543–1550.
57. Ruggenenti P, Chiurciu C, Abbate M, et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy: who can benefit? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 738-748.
58. Hofstra J, Brink H, Van de Kerkhof J, Wetzels J: Synthetic ACTH is less effective than cyclophosphamide in patients with idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 773.
59. Bomback AS, et al. Treatment of nephrotic syndrome with adrenocorticotrophic hormone (ACTH) gel. *Drug Des Devel Ther* 2011; 5: 147–153.
60. Ferrario F, Rastaldi MP. Histopathological atlas of renal diseases: membranous glomerulonephritis. *J Nephrol* 2004; 17: 635-636.
61. Markowitz GS. Membranous glomerulopathy: emphasis on secondary forms and disease variants. *Adv Anat Pathol* 2001; 8: 119–125.
62. Heaf J, Lokkegaard H, Larsen S. The epidemiology and prognosis of glomerulonephritis in Denmark 1985-1997. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1889-97.
63. Glassock RJ. Secondary membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7(1): 64-71.
64. Beck LH Jr. Membranous nephropathy and malignancy. *Semin Nephrol* 2010; 30: 635-44.
65. Marx BE, Marx M. Prediction in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 1999; 56: 666–673.
66. Aktaş N. Membranöz glomerulonefritli hastalarda klinik survi ve surviyi etkileyen faktörler, Uzmanlık Tezi, İstanbul, T.C. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2009.
67. Hogan SL, Muller KE, Jennette JC, Falk RJ. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 2004; 44(3): 562-6.
68. Ayılı D, Ateş K, Karatan O, Duman N, Erbay B, Ertuğ E, et al. İdyopatik membranöz nefropati tedavisinde prednizolon ve siklofosfamid kombinasyonunun etkinliği. *Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1998; 1: 24-27.

69. Donadio JV, Holley KE, Anderson CF, et al. Controlled trial of cyclophosphamid in idiopathic membranous nephropaty. *Kidney Int* 1974; 6: 431-9.
70. West ML, Jindal KK, Bear RA, et al. A controlled trial of cyclophosphamide in patients with membranous glomerulopathy. *Kidney Int* 1987; 32: 579-84.
71. Ramzy MH, Cameron JS, Turner DR, et al. The long-term outcome of idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1981; 16: 13-9.
72. Glassock RJ, Brenner BM. Major glomerulopathies. In: Braunwald E ed. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: Me Graw Hill Book Company, 1991: 1180-1.
73. Glassock JR, Adler SG, Ward HJ et al. Primary glomerular diseases. In: Brenner BM ed. *The Kidney*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1991: 38-44.
74. Schieppati A, Mosconi L, Perna A. et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Eng J Med* 1993; 329: 85-89.
75. Rihova Z, Merta M, Maixnerova D, Honsova E, Reiterova J, Rysava R, Zabka J, Tesar V. Long-term outcome of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Prague Med Rep* 2006; 107: 189-98.
76. Reichert LJ, Huysmans FT, Assmann K, Koene RA, Wetzels JF. Preserving renal function in patients with membranous nephropathy: daily oral chlorambucil compared with intermittent monthly pulses of cyclophosphamide. *Ann Intern Med*. 1994; 121(5): 328-33.
77. Costa SR, Cintra LC. Idiopathic membranous glomerulonephritis in Brazil. *Nephrology* 1997; 3: 245-250.
78. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int* 2004; 65: 1400.