

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**MEMBRANÖZ GLOMERÜLONEFRİTLİ
HASTALARDA KLİNİK SEYİR, TEDAVİ VE
KLİNİK SEYİRİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Dr. İbrahim TARDUŞ

UZMANLIK TEZİ

Danışmanı
Prof. Dr. Abdullah UYANIK

Erzurum-2017

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

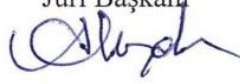
İLGİ: 18.08.2017 tarih ve 42190979-01-302.14.05-E.1700299130 sayılı yazınız

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. İbrahim TARDUŞ'un "Membranöz Glomerülonefritli Hastalarda Klinik Seyir, Tedavi ve Klinik Seyiri Etkileyen Faktörler" Tanılı Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 18.08.2017 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

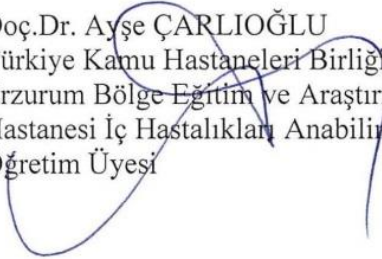
Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçen tezi jüri üyelerince oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.

Prof.Dr. Abdullah UYANIK
İç Hastalıkları Anabilim Öğretim Üyesi
Jüri Başkanı



Doç.Dr. Ayşe ÇARLIOĞLU
Türkiye Kamu Hastaneleri Birliği
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma
Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi



Yrd.Doç.Dr. Ömer TOPDAĞI
İç Hastalıkları Anabilim Öğretim Üyesi



ONAY

“İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji Kliniğinde Takip Edilen Kolorektal Karsinom Tanılı Hastaların Klinik Ve Demografik Özellikleri” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulunun 20.01.2015 tarih ve 1 No’lu oturumunun 2. Maddesine göre ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulunun 28.09.2016 tarih 6 no’lu oturumunun 58 no’lu kararı ve ayrıca Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 24.10.2016 tarih ve 6 no’lu oturumunun 22 no’lu kararı ile Prof. Dr. Abdullah UYANIK denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. İbrahim TARDUŞ tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş olup ve onay verilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY	i
TABLOLAR DİZİNİ	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Membranöz Glomerulonefrit	5
2.1.1. Etiyoloji.....	6
2.1.2.Klinik Bulgular	6
2.1.3. Patofizyoloji	7
2.1.4. Prognoz	8
2.1.5. Tedavi.....	10
2.1.5.1. Konservatif tedaviler.....	11
2.1.5.2. İmmünsüpresif Tedaviler	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	39
KAYNAKLAR	40

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Nefritik ve nefrotik sendromun genel laboratuvar ve klinik bulguları.	4
Tablo 2. Nefritik ve nefrotik sendrom etiyolojisi.....	5
Tablo 3. MGN’li hastalarda klinik bulgular	7
Tablo 4. IMN'de dönüşümlü olarak verilen steroid/alkilleyici ajan ilaç tedavisi (Ponticelli rejimi).....	15
Tablo 5. IMN’de tam ve kısmi remisyon tanımları.....	18
Tablo 6. Hastalara ilişkin demografik ve başlangıç klinik ve laboratuvar verileri ...	21
Tablo 7. İzlenmeye alınan hastaların takip süreleri.....	22
Tablo 8. IMN’li hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası albümin, kreatinin, proteinüri	23
Tablo 9. Hastalara verilen immünsüpresif tedaviler.....	24
Tablo 10. İmmünsüpresif tedavi uygulanan ve uygulanmayan hastaların başlangıç verileri.....	25
Tablo 11. Yaş ve cinsiyetin MGN’li hastalarda prognoza etkisi.....	26
Tablo 12. Hastalarda tedaviye yanıt değerlendirilmesi	27
Tablo 13. Hastaların almakta olduğu immünsüpresif tedavi dışı ilaçlar	28
Tablo 14. MGN tedavisi sonrası LDL düzeyindeki değişim.....	28
Tablo 15. Albümin ve LDL kolesterol seviyeleri arasındaki korelasyon analizi	29

KISALTMALAR DİZİNİ

ACEİ	: Anjiotensin Konverting Enzim İnhibitörleri
ANCA	: Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor
Anti-PLA2R Ab	: Anti Fosfolipaz A2 Reseptör Antikoru
ARB	: Anjiotensin Reseptör Blokörleri
ark.	: Arkadaşları
DMA	: Düşük Molekül Ağırlıklı
DVT	: Derin Ven Trombozu
FSGS	: Fokal Segmental Glomeruloskleroz
GBM	: Glomerül Bazal Membran
GFH	: Glomeruler Filtrasyon Hızı
GN	: Glomerulonefrit
IF	: İmmünflorasan Görünteleme
IgG	: İmmünglobulin G
IMN	: İdiopatik (Primer) Membranöz Glomerulonefrit
KBY	: Kronik Böbrek Yetersizliği
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
KNİ	: Kalsinörin İnhibitörleri
LN	: Lupus Nefriti
MGN	: Membranöz Glomerulonefrit
MMF	: Mikofenolat Mofetil
MN	: Membranöz Nefropati
NEP	: Nötral Endopeptidaz
NSAİİ	: Non-Steroid Anti İnflamatuar İlaç
PE	: Pulmoner Emboli
PLA2R	: Fosfolipaz A2 Reseptörü
RVT	: Renal Ven Trombozu
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SMN	: Sekonder Membranöz Glomerulonefrit
THD	: Türkiye Hematoloji Derneği
THSD7A	: Thrombospondin Tip 1 Etki Alanı İçeren 7A
VTE	: Venöz Tromboemboli

ÖZET

Membranöz Glomerülonefritli Hastalarda Klinik Seyir, Tedavi ve Klinik Seyiri Etkileyen Faktörler

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Kliniği'nce patolojik olarak Membranöz Glomerülonefrit (MGN) tanısıyla izlenen 43 hastayı kapsamaktadır. Veriler 1998-2016 yılları arasındaki kayıtlara dayanmaktadır. İncelenen dosyalarda hastalara ilişkin demografik veriler, klinik bulgular, takip süresi, laboratuvar bulguları ve aldıkları tedaviler araştırılmıştır.

Çalışmamızda hastaların yaşları 14-70 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 36 ± 14 bulundu, 27'si erkek (%63), 16'sı kadındı (%37).

Tanı aşamasındaki kreatinin seviyeleri 0,5-1,9 mg/dl arasında değişmekte olup ortalama $0,94 \pm 0,3$ mg/dl bulundu. Hastaların dokuzunda (%21) 1g/gün'den az, sekizinde (%18) 1-3,5 g/gün, 26'sında (%61) 3,5 g/gün'ün üzerinde proteinüri mevcuttu. Ortalama albümin değeri $2,5 \pm 1$ g/dl idi.

Hastaların %14'ünde anemi saptandı, %66'sında hipertrigliseridemi saptandı, %74'ünde LDL kolesterol değeri yüksek olarak bulundu.

Hastalardan 13'ünün (%30) takip edildikleri süre boyunca herhangi bir immünsüpresif tedavi almadığı, 30 hastada (%60) ise bir ya da daha fazla immünsüpresif ilaç kullanıldığı saptandı.

Albümin, proteinüri ve kreatinin değerlerinin başlangıç değerleriyle, hastaların son takibe geldiği değerler arasındaki fark Eşleştirilmiş Örneklem t Testi ile istatistiksel olarak analiz edildi. İmmünsüpresif tedavi alan hastalarda plazma albümin düzeyi ve hastaların proteinürisinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme saptandı ($p<0,01$). Yalnızca ACEİ/ARB alan hastalarda aynı test ile yapılan istatistiksel analizde hastaların proteinürisindeki düzelme anlamlı bulundu ($p<0,01$).

Statin almayan 23 hastada immünsüpresif tedavi alsın ya da almasın, MGN tedavisi sonrası LDL kolesterol değerlerinde düzelme istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Takiplerde iki hastada (%5) renal replasman tedavisi ihtiyacı olduğu ve bir hastada pulmoner emboli geliştiği saptandı.

Sonuç olarak çalışmamızda MGN'lerin doğal seyrinin sıklıkla durağan, nadiren progresif olduğu görüldü. Başvurudaki evre ve takipteki seyre göre doğru endikasyon konularak verilen immünsüpresif ve immünsüpresif olmayan tedavilerin hastalığın tedavisinde etkin olduğu, progresyonu azalttığı ve istatistiksel olarak anlamlı yanıt alındığı görüldü. Ancak tedavi başarısı %100 olmayıp tedaviye rağmen bazı hastalarda progresif hastalığın mevcudiyeti ek tedavi prensiplerinin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Membranöz Glomerulonefrit, Demografik Özellikler, Klinik Seyir, Tedavi

ABSTRACT

Treatment, Clinical Course and Factors Affecting Clinical Course in Patients with Membranous Glomerulonephritis

This study includes 43 patients who were diagnosed with pathologically MGN at Atatürk University Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Nephrology Clinic. The data for disease of patients are based on records between 1998-2016. Demographic data, clinical findings, follow-up period, laboratory findings and treatments were investigated in the files examined.

In our study, the ages of the patients ranged from 14 to 70 and the mean age was 36 ± 14 . Twenty seven of the patients were male (63%) and 16 of patients were female (37%).

At the time of admission to the hospital, creatinine levels ranged from 0.5 to 1.9 mg / dl, with a mean level of 0.94 ± 0.3 mg / dl.

Proteinuria was present less than 1 g / day in nine of the patients (21%), 1-3.5 g/day in eight patients (18%) and at the nephrotic syndrome level (> 3.5 g/day) in 26 patients (61%). The mean albumin value was 2.5 ± 1 g/dl.

Anemia was detected in 14% of the patients, hypertriglyceridemia was detected in 66% of patients and LDL cholesterol level was high in 74% of patients.

During the follow-up period, 13 (30%) of the patients did not receive any immunosuppressive treatment and 30 of patients (60%) received one or more immunosuppressive drugs.

The difference between the baseline values and last admissions values of albumin, proteinuria and creatinine were analyzed statistically by Paired-Sample t-Test. A statistically significant improvement in albumin and proteinuria was observed in patients receiving immunosuppressive therapy ($p < 0.01$). A significant statistically improvement in proteinuria was also observed with the same test analysis

in patients receiving only ACEI / ARB ($p < 0.01$). However, the treatment success is not 100% and the presence of patients with progressive disease although the therapy necessitates the development of additional treatment principles.

In 23 of patients without statin treatment, there was a decrease in post-treatment LDL cholesterol values after immunosuppressive and non-immunosuppressive treatments, and this improvement was statistically significant.

End-stage renal failure was developed in two patients, in the follow-up period and pulmonary emboli developed in one of our patients.

As a result, in this thesis study, it was seen that the natural course of MGNs is largely stabil, and it is rarely seen as a progressive disease. According to the stage of the disease at the time of admission to the clinic and the following course of the disease, it was seen that immunosuppressive and non-immunosuppressive treatments with the right indications were effective in the treatment of the disease, they reduced progression of disease and these effects were statistically significant.

Keywords: Membranous Glomerulonephritis, Demographics, Clinical Course, Treatment

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Membranöz Glomerulonefrit (MGN) erişkinde nefrotik sendrom nedenlerinin başında gelir. Türk Nefroloji Derneği'nin kayıtlarında 2007 yılı içerisinde yapılan biyopsi sonuçlarının tanı dağılımında membranöz glomerulonefritler %12 oranı ile birinci sırada yer almaktadır. Hastalığın klinik seyri genellikle progresif olmamakla birlikte, bazı hastalarda son dönem böbrek yetersizliği gelişebilmektedir. Çalışmamızda bölgemizde bulunan 1998-2016 tarihleri arasında histopatolojik inceleme sonrası tanı almış MGN hastaları araştırılmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, kilo, ek hastalıkları, sigara ve alkol gibi alışkanlıklar ve kan grubu gibi hasta özellikleri değerlendirmeye alınmıştır. Bu değerlendirmeye ek olarak tanı anında ve tedavi sonrası klinik bulgular ve laboratuvar değerleri incelenmiştir. Hastalara verilen tedavi seçeneklerinin sonuçları analiz edilmiştir. Çalışmamızda MGN hastalarında varsa klinik bulgular ve laboratuvar değerlerindeki farklılıkların ortaya çıkarılması, ve farklı klinik tablodaki hastalara verilen birbirinden farklı tedavilerin sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamız bundan sonraki hastaların tanı ve tedavi seçimlerinde önemli olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

İnsan böbrekleri 1.8 milyon glomerüler kapiller yumak içerir. Her kapiller yumak Bowman boşluğunun içerisinde bulunur. Kapsülle çevrili bu boşluk pariyetal epitel hücreleri tarafından sınırlandırılmıştır. Glomeruler kapiller yumak afferent arteriyollerden gelişir ve bu yumaktan dallanan kapiller yatak mesangial matrikse gömülüdür. Bu kapiller ağ efferent arteriyole açılır. Glomerüler kapiller yumaktaki kan akımı arteriyollerden sağlanır. Glomerüler kapilleri sınırlandıran glomerüler bazal membran (GBM) üzerinde fenestralı endotel hücreleri bulunur. Kapillerin dış yüzeyinde epitelden uzanan hassas ayaklı çıkıntılar olan podositler bulunur ve bu podositler birbirleri ile gözenekli membranlar aracılığı ile bağlantı kurar ve seçici filtrasyon bariyeri oluşturur.

Glomeruler kapillerler günde 120-180 litre kadar plazma sıvısını filtre eder. Büyük proteinler ve tüm hücreler, porlardaki büyüklük ve negatif elektrostatik yük tarafından oluşturulan fizyokimyasal bir bariyer sayesinde filtre edilmezler. Bu geri kazanma mekanizması birçok molekül için oldukça komplikedir. Örneğin; serum albümini için glomerüler bariyer yetersizdir. Albüminin negatif yüklü olması, negatif yüklü GBM tarafından filtrasyondan korunmasına yardımcı olur. Sonuç olarak, değişik miktarlarda albumin filtrasyon bariyerini geçer, filtre edilen kısım proksimal tübül üzerinde bulunan *megalin* ve *cubilin* reseptörleri tarafından yeniden geri kazandırılırlar. Dikkat çekici bir şekilde normal fonksiyona sahip nefronlar insanlarda günlük 8-18 mg'dan daha fazla albümin kaybını önlerler. İdrarla atılımı yapılan albümin miktarı, atılımı yapılan diğer proteinlerin yaklaşık olarak %20'si ile %60'ı arasındadır. İdrardaki albümin ve diğer proteinlerin atılım miktarı glomerüler hasarlarda daha fazla miktarlara çıkabilir (1).

Glomerulonefrit (GN) tanım olarak, nefronda glomerüller ve diğer kompartmanlar içerisinde inflamasyona neden olan bir dizi immün aracılıklı patolojileri kapsamaktadır (2). GN'ler izole hematüri ve/veya proteinüri ile sınırlı kalabileceği gibi nefrotik sendrom, nefritik sendrom, akut böbrek hasarı veya kronik böbrek hastalığı gibi sonuçlara doğru ilerleyebilen, türüne göre progresif, kronik veya tedavi sonrası tam kürün sağlanabildiği bir hastalık grubudur. Fizyopatolojileri

farklı olan ve farklı gelişen GN'lerin teşhis ve tedavi sonuçları da farklıdır. Bu yüzden doğru bir şekilde tanısı ve tedavisi elzemdir. Aksi takdirde uzun yıllar boyunca devamlı tedavisi gereken kronik böbrek hastalığı geliştiği takdirde sürekli diyaliz ihtiyacının karşılanma zorunda kalındığı ve hatta böbrek transplantasyonu gerektirebileceği de hastalığın önemli gerçekleri arasındadır (3, 4).

Glomerulonefritler etiyolojik nedenlere göre primer ve sekonder GN'ler olarak sınıflandırılır. Primer GN'lerde sadece böbrek tutulumu oluşur ve hastalık glomerüler filtrasyon bariyerinde oluşan hasarlanmaya bağlı gelişir. Sekonder GN nedenleri arasında ise bazı bakteriyel, viral veya paraziter enfeksiyonlar ve uyuşturucu kullanımı yer almaktadır. Bazı sistemik hastalıkların böbrek tutulumu olması sebebiyle gelişirse bu tip hastalıklar da Sekonder GN olarak adlandırılmaktadır. Sekonder nedenler Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), vaskülitler, diabetes mellitus, hipertansiyon gibi hastalıkların böbrek tutulumu ile ilişkili olabilmektedir. Tedavi edilmemiş veya uzamış hastalık ve ciddi inflamasyon; böbreklerde kalıcı zararlar vererek böbrek yetmezliğine neden olabilir (5, 6) .

Glomerulonefritlerde bulgu ve belirtiler, hastalığın akut-kronik olmasına veya sebeplerine bağlıdır. Bazı hastalar asemptomatik olabilir. Glomerulonefritlerin başlıca klinik bulgu ve belirtileri aşağıda belirtildiği gibidir:

- Pembe veya kahverengi idrar (hematüri)
- İdrarda köpük olması (proteinüri)
- Yüksek kan basıncı (hipertansiyon)
- Yüz, eller, ayaklar, bacaklar ve karında sıvı retansiyonu (ödem)
- Anemi

Hastalık genel olarak glomerülleri üç değişik paternde etkiler. Bunlar fokal nefritik (hafif nefritik), diffüz nefritik (ağır nefritik) ve nefrotik paternlerdir (7, 8).

Fokal nefritik patern: Böbrek biyopsileri ışık mikroskopu ile incelendiğinde mevcut glomerüllerin yarısından daha azında inflamasyonun gözlemlendiği hastalık grubudur. İdrar analizinde genellikle eritrositler (genellikle dismorfik görünümlü),

nadiren kırmızı hücre silendirleri ve hafif proteinüri görülür (genellikle 1.5 gr/gün'ün altında). İleri evre hastalıklarda görülen ağır proteinüri, ödem, hipertansiyon ve böbrek yetersizliği gibi bulgular genellikle görülmez. Bu hastalarda genellikle asemptomatik hematüri vardır. Genellikle rutin tarama sırasında hastalık tanısı konur ve nadiren aşikar hematüri atakları görülebilir.

Diffüz nefritik patern: İdrar analizi fokal nefritik paterndeki analizlerle aynıdır ancak daha ağır bir proteinüri vardır. Ödem, hipertansiyon, böbrek yetersizliği görülebilir. Diffüz glomerulonefritte yaygın glomerül tutulumu vardır. Bazı vakalarda tüm glomerüller tutulabilir.

Nefrotik patern: Nefrotik sedimentte daha fazla proteinüri ve lipidüri vardır. Buna karşın daha az hücre ve silendirleri mevcuttur. Terim olarak nefrotik sendrom farklı özellikte klinik ve laboratuvar bulguları barındıran böbrek hastalıklarını kapsar. Nefrotik sendrom ağır proteinüri varlığı (idrarla protein atılımı $3.5 \text{ gr/gün}/1.73\text{m}^2$ 'den fazladır) , hipoalbuminemi (genellikle 3g/dl den daha az) ve periferik ödem ile karakterizedir. Ayrıca hiperlipidemi ve trombotik hastalıklar da sıklıkla görülür.

Tablo 1. Nefritik ve nefrotik sendromun genel laboratuvar ve klinik bulguları (9).

Nefritik Sendrom	Nefrotik Sendrom
Oligüri, azotemi	3,5 gr/gün ve üzeri proteinüri
Hematüri (dismorfik, eritrosit silendir)	Hipoalbuminemi
Proteinüri (3,5 gr/gün'den az)	Hiperlipidemi
Ödem	Ödem
Hipertansiyon	Hiperkoagulabilite (antitrombin III kaybı)

Proteinüri dışında, ödem ya da nefrotik sendromun diğer özelliklerini taşımayan “İzole Ağır Proteinüri” olarak adlandırılan hastalık, glomerulopati olduğu izlenimini verir (nefrotik sendromda olduğu gibi), ancak nefrotik sendromla

karakterize diğer laboratuvar ve klinik bulguların olması zorunlu değildir. Bu ayrıcı tanı için önemli bir klinik farklılıktır (10).

Tüm nefritik sendromlarda ortak patolojik bulgu glomerüler filtrasyon bariyerinde endotel hücre hasarının oluşmasıdır. Nefrotik sendromda ise epitel ayaksı çıkıntılarında silinme vardır ancak inflamasyon bulgusu, sellülarite artışı gözlenmez. Nefritik ve nefrotik sendrom nedenleri Tablo 2’de gösterilmiştir (11).

Tablo 2. Nefritik ve nefrotik sendrom etiyojisi(11)

Nefritik Sendrom	Primer Nefrotik Sendrom	Sekonder Nefrotik Sendrom
Membranoproliferatif Glomerulonefrit	Minimal Değişim Hastalığı	Diabetes Mellitus
IgA Nefropatisi	Membranöz Glomerulonefrit	Amiloidozis
Akut Post-Streptokoksik Glomerulonefrit	Fokal Segmental Glomerüloskleroz	Sistemik Lupus Eritematozus
Subakut Bakteriyel Endokardit	Membranoproliferatif Glomerulonefrit	İlaçlar (NSAİİ, Altın)
ANCA İlişkili Vaskülit (Granülomatozis Polianjiitis, Mikroskopik Polianjit, Churg-Strauss Sendromu)		Enfeksiyonlar (Hepatit B ve C Virüs Enfeksiyonu, Sifiliz, Bakteriyel Endokardit)
Antiglomerüler Bazal Membran Hastalığı		Maligniteler (Hodgkin ve Diğer Lenfomalar)
Lupus Nefriti		

2.1. Membranöz Glomerulonefrit

Membranöz Glomerulonefrit (MGN) erişkinde nefrotik sendrom nedenlerinin başında gelir. Türk Nefroloji Derneği’nin kayıtlarında 2007 yılı içerisinde yapılan 1133 böbrek biyopsisinde endikasyonlar arasında nefrotik sendrom (%34,9) ve nefrotik düzeyde olmayan proteinüriler (%14,6) ilk iki sırayı almakta olup tanı dağılımında ise membranöz glomerulonefritler %12 oranı ile birinci sırada yer almaktadır (12). Bu konuyla ilgili yayımlanmış 2009’daki son rapora göre

membranöz nefropati tanısı o yıl tanı konmuş tüm böbrek biyopsilerinin %2,2'sini oluşturmaktadır (13).

2.1.1. Etiyoloji

Membranöz glomerulonefrit tanım olarak subepitelyal immünglobulin G (IgG) depolanması neticesinde oluşan glomerül bazal membran kalınlaşması ile karakterize bir immünkompleks nefropatisidir (14). Nefrotik sendrom nedenlerinin yaklaşık olarak %30'unu oluşturur, en çok 30 -50 yaşlar arasında tanı konur (1). Hastalığın büyük bir kısmı primer MGN'ler tarafından oluşturulur (15). MGN etiyolojik yönden MGN ile ilişkili başka sistemik hastalıklar ile birlikte bulunabilmektedir. Bu durum sekonder MGN (SMN) olarak adlandırılmaktadır. Sekonder MGN'lerde altta yatan hastalıklar başta enfeksiyonlar, maligniteler, otoimmün hastalıklar ve ilaçların yan etkileridir (16). Erişkinlerde daha çok primer MGN'ler görülmesine karşılık, çocukluk çağında daha çok sekonder MGN'ler saptanmaktadır (17). Birçok çalışmaya göre MGN erkeklerde daha sık görülmektedir (18).

2.1.2. Klinik Bulgular

Yayınlanmış vakalarda klinik olarak MGN'de farklı klinik tablolar görülmektedir (19). Klinikte hematüri MGN'li hastaların yarısından azında saptanmakla beraber var olanlarda hemen daima mikroskopik düzeydedir. Proteinüri ise nefrotik sendrom öyküsü olmayanlarda bile dikkat çekici düzeydedir (20). Hastaların yarısından daha azında, genellikle de yaşlı popülasyonda hipertansiyon mevcuttur (21).

Tablo 3. MGN’li hastalarda klinik bulgular (18).

Referans	Hasta sayısı	Nefrotik sendrom (%)	Nonnefrotik proteinüri (%)	Hematüri (%)	Hipertansiyon (%)
Gluck ve ark.	38	92	8	42	-
Noel ve ark.	116	76	24	55	6
Ramzy ve ark.	35	74	26	54	46
Davison ve ark.	64	81	19	19	-
Kida ve ark.	104	54	46	-	-
Murphy ve ark.	139	54	46	33	40

2.1.3. Patofizyoloji

İdiyopatik MGN (IMN)’li biyopsi örneği ışık mikroskopisinde incelendiğinde MGN’de karakteristik olarak glomerüllerde hücre selülerite artışı olmadan glomerul bazal membran (GBM) kalınlaşması görülür (22). Mevcut kalınlaşmanın nedeni subepitelyal immün birikimlerdir. İmmünfloresan (IF) boyamada bakıldığında GBM boyunca IgG ve kompleman 3 (C3) depozitleri ve elektron mikroskopunda değerlendirildiğinde subepitelyal elektron dens depositler görülür (23). SMN’ler de bu özellikleri taşır. Ancak SMN’de ek olarak ışık mikroskopisinde mezengiyal ve endokapiller hücre proliferasyonu, tübüloretiküler inklüzyon cisimcikleri; elektron mikroskopisinde mezengiyal kısım ve subendotelyal kısım gibi glomerulun diğer kısımlarında da dens depositler; IF’de ise özellikle Lupus Nefriti (LN) için *full house pattern* olarak da adlandırılan IgG, IgA, IgM, C3, C1q birikimleri olabilir (24). Eğer glomerül başına sekizden fazla olacak şekilde inflamatuvar hücre artışı görülürse, MGN’ nin malignitelerle beraber olabileceği akla gelmelidir (25). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda IF boyamada IgG alt gruplarından IgG4 boyamanın daha çok IMN ile, IgG1 ve IgG3 boyamanın LN ile, IgG1 ve IgG2 nin ise daha çok malignitelerle beraber olduğu saptanmıştır (26-28).

Yapılan çalışmalarda podositlerde bulunan bir transmembran proteini olan fosfolipaz A2 reseptörüne (PLA2R) karşı gelişmiş antikor olan anti-fosfolipaz A2 antikoru (anti-PLA2R Ab) IMN'li hastaların %70'inin serumunda tespit edilmiştir (29). Bu antikorlar ayrıca IF boyamada glomerüllerde saptanabilir ve IMN'li hastaların patobiyojisinde önemli bir rolü vardır (29, 30). Anti-PLA2R Ab'nin bulunması IMN'nin mekanizmasını anlamak adına büyük bir keşif olmuştur (29). Bu aşamadan sonra çalışmalar daha çok Anti-PLA2R Ab üzerinde yoğunlaşmıştır. Çin Halk Cumhuriyeti'nde Liu ve ark. (31) PLA2R 'nin IMN'de majör antijen olduğunu düşünmüşler ve hem IMN hem de SMN'li hastalarda Anti-PLA2R Ab ölçümleri sonucu Anti-PLA2R Ab'nin IMN'li hastalar için spesifik bir test olduğunu belirlemişlerdir. İleriki çalışmalar bulunan yeni antijenlerin MGN'deki etkisini göstermek adına belirleyici olacaktır.

2.1.4. Prognoz

Primer MGN'lerde tedavisiz takip edilen hastaların ortalama üçte biri spontan olarak remisyona girer, üçte biri ise son dönem böbrek yetmezliğine ilerler. Geriye kalan hastalarda ise yıllar boyunca böbrek fonksiyon bozukluğu stabil olarak seyreder (32). Remisyonun gerçekleşmesi 18-24 ay kadar sürebilir. Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada remisyonun sağlanması için ortalama süre 14.7 ± 11.4 ay olarak saptanmıştır (33).

MGN'de kötü prognostik faktörler; erkek cinsiyet, ileri yaş, yüksek miktarda proteinüri, başvuru anında böbrek fonksiyon bozukluğu, tübülointerstisyel inflamasyon, fibrozis ve yüksek seviyede glomerulosklerozistir (34, 35).

Günümüzde uzamış süreli yüksek derecede proteinüri uzun dönem takipte böbrek fonksiyonlarının bozulacağına halen güçlü bir göstergesidir. Özellikle IMN'li hastaların çoğunda prognozu değerlendirmek adına proteinüri miktarı ve süresi kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, başlangıç proteinürisi 8–12 g/gün olanlarda spontan remisyon %26, başlangıç proteinürisi >12 g/gün olanlarda ise %22 olarak saptanmış ve bu çalışmanın başlangıç proteinürisi daha yüksek olanlarda spontan remisyonun daha az olacağı rapor edilmiştir (33). Avrupa'da yapılan çalışmalarda

idrardaki IgG ve düşük molekül ağırlıklı (DMA) protein (β 2 ve α 1 -mikroglobulin gibi.) miktarının yüksek oranda olmasının daha kötü böbrek sağkalımı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (36, 37). Ancak idrarda DMA proteinlerin düşük olması uzun dönem takipte, daha iyi bir böbrek sağkalımı ve siklofosfamid tedavisine daha iyi cevap verileceği anlamına gelmemektedir (38). Yakın bir zamanda Kuzey Amerika’da yapılan bir çalışmada idrarda DMA proteinlerin miktarının 12 aylık takipte ritüksimab tedavisinde prognozu belirleyici olduğu saptanmıştır ancak uzun dönem (24 ay) takipte prediktif bir değerinin olmadığı saptanmıştır (39). Ayrıca yüksek düzey anti-PLA2R miktarının kötü prognoz lehine olduğu saptanmıştır (40). Bütün bu faktörlerin kombinasyon halinde değerlendirilmesi böbrek sağkalımını değerlendirmede daha iyi bir yöntem olacaktır.

Yapılan birçok çalışmada erkeklerde kadınlara oranla daha kötü prognoz saptanmıştır. Bu istatistiğin nedeni araştırıldığında erkeklerin genelde daha yüksek kan basıncına (ortalama 2 mmHg) ve daha yüksek ortalama proteinüri değerine sahip olduğu görülmüştür (41).

MGN, yaşlılarda görülen en sık glomerulonefrittir. Yaş ile beraber Glomeruler Filtrasyon Hızı (GFH) azalacağı için, yaş MGN’li hastalarda kötü prognoz belirteci olarak gösterilmektedir. Bu nedenle tedavinin başarı oranı yaşlı insanlarda daha azdır (42).

Yine aynı zamanda başlangıçta serum kreatinin ve GFH ile belirlenen ilerlemiş böbrek fonksiyon bozukluğu da böbrek sağkalımını değerlendirmede kötü prognostik faktör olarak bize yol göstermektedir. Ek olarak böbrek fonksiyonlarında hızlı bozulma da kötü böbrek sağkalımı açısından takipte güçlü bir göstergedir.

Uzun dönem takipte iyi prognoz kriterleri ise; düşük miktarda proteinüri, başlangıçta düşük seviyede antifosfolipaz A2 reseptör antikoru varlığı, kadın cinsiyet, takip süresince komplet ya da parsiyel remisyon sağlanmasıdır (34, 43).

2.1.5. Tedavi

Tedavisiz takip edilen hastalarda IMN'nin seyri farklıdır. İngiltere'de yapılan çalışmalara göre hastaların üçte biri kendiliğinden ve tam remisyona girerken, üçte biri ise persistan proteinüri ile seyreder, geriye kalan üçte biri ise son dönem böbrek yetersizliğine ilerler (34). Bu yüzden hastalara tedavi verirken mevcut hastalığın risk skalası iyi bir şekilde değerlendirilmelidir. Klinik pratikte hastalar genel olarak düşük riskli grup, orta riskli grup, yüksek riskli grup olarak üç temel grupta değerlendirilir. Yapılan çalışmalarda risk skalası belirlenirken proteinüri miktarı ve takip sırasında GFH'deki değişim kullanışlı iki araç olarak değerlendirilmiştir (44). Bu aşamada hastalar risk gruplarına ayrılıp mevcut risk grubuna göre tedavi edilmesi uygun görülmüştür (44).

Düşük Riskli Grup: Bu gruptaki hastalarda düşük derecede proteinüri (4 gr/gün 'ün altında) mevcuttur ve altı ay üzeri takipte hastalarda normal böbrek fonksiyonları saptanır. Bu hastalar iyi prognoza sahiptir. Beş yıllık takipte hastaların yaklaşık olarak %5'i son dönem böbrek yetersizliğine (KBY) ilerler. Bu hastalarda tedavi için sadece konservatif tedavi amacıyla Anjiotensin Converting Enzim İnhibitörleri (ACEİ) ve Anjiotensin II Reseptör Blokörleri (ARB) kullanılır. Bu tedavi proteinürinin gerilemesine katkı sağlayabilir.

Orta Riskli Grup: Bu grup altı ay ve üzerindeki bir takip süresince 4 ile 8 gr/gün arasında seyreden proteinüri ile karakterize olan gruptur. Bu gruptaki hastaların konservatif tedaviye rağmen yaklaşık olarak %50'si beş yıllık takip süresince KBY'ye ilerler. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) kılavuzu, gözlem periyodundan sonra progresyon varsa bu hastalarda konservatif tedaviye ek olarak immünsüpresif tedavi verilmesini önermektedir. Ancak ilerlemiş KBY ve şiddetli enfeksiyonlarda hastalara immünsüpresif tedavi verilmesi önerilmemektedir. İmmünsüpresif tedavi verilirken hastaların diabetes mellitus ve benzeri komorbid hastalıkları da dikkate alınmalıdır. Eğer altı aydan daha fazla takip süresince proteinüride herhangi bir artış olmamış ve böbrek fonksiyonlarında herhangi bir bozulma saptanmamış ise hastalar immünsüpresif tedavi verilmeden konservatif tedavi ile takip edilebilirler (45).

Yüksek Riskli Grup: Bu hastalarda günlük 8 gr'dan fazla proteinüri ya da hızla bozulan böbrek fonksiyonları vardır. Beş yıllık takip süresince KBY'ye ilerleme oranı %65 ile %80 arasındadır. Bu hastalarda tedaviye 6 aylık gözlemleme yapılmadan mümkün olduğunca erken başlanmalıdır.

2.1.5.1. Konservatif Tedaviler

Diyet Modifikasyonu: Hastalara hipertansiyonu olsun ya da olmasın tuz kısıtlaması önerilmelidir. Yüksek sodyum alımı olan hastalarda Renin Anjiotensin Sisteminin blokajının azaldığı saptanmıştır (46). Ayrıca hastalara 0,8 gr/kg/gün protein ve ek olarak idrarda kaybedilen protein miktarı da dikkate alınarak eklenecek şekilde protein miktarı günlük olarak ayarlanmalıdır (47).

ACEİ/ARB Tedavisi: MGN'li hastalarda ideal tansiyon hedefi açık değildir. Yine de günlük 1 gr'dan fazla proteinürisi olan hastalarda kan basıncı 125/75 mmHg'nin altında olması makul bir değerdir. Kontrendikasyonu olmadığı müddetçe hastalara proteinüriye olan pozitif etkilerinden dolayı ACEİ ve ARB' ler verilmelidir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ACEİ alan hastalarda tam ya da kısmi remisyon olma oranının yüksek olması ACEİ'lerin pozitif etkisini göstermektedir (45). Kombine tedaviler, kanıta dayalı ek bir faydası gösterilmediğinden ve ayrıca akut böbrek hasarı, hiperkalemi ve hipotansiyon gibi yan etkilerin fazla görülmesi nedeni ile önerilmemektedir (48).

Hiperlipidemi Tedavisi: Hiperkolesterolemi ve hiperlipidemi nefrotik sendromun önemli komplikasyonlarıdır ve daima nefrotik düzeyde proteinürlü IMN'li hastalarda görülür. Hiperlipidemisinin etkin tedavisi IMN'nin etkin bir şekilde tedavi edilmesi ve proteinürinin nefrotik düzeyden subnefrotik aralığa çekilmesi ile mümkün olur. Ancak hastalarda IMN etkin bir şekilde tedavi edilemeyebilir ve bu durumda kardiyovasküler ve benzeri hastalıklardan korunmak amacıyla yardımcı ilaç olarak statinler kullanılabilir (49).

Tromboembolizm Profilaksisi: Diğer glomerulonefritlerle kıyaslandığında nefrotik sendromun eşlik ettiği IMN'li hastalarda daha fazla tromboemboli ve renal

ven trombozu gelişmektedir (50). Kronik profilaktik antikoagulasyon tedavisi vermek uzun süredir tartışmalıdır (51). MN'li 898 hasta ile Kuzey Amerika'da yapılan bir kohort çalışmada nefrozisin başladığı ilk iki yılda venöz tromboemboli (VTE) riski %7,2 olarak saptanmıştır (52). Düşük serum albümini (<2,8 gr/dl) multivaryant analizde yüksek risk VTE için dominant faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Günümüzde antikoagulan tedavi için kar-zarar kuralına göre, kanama ve VTE göz önüne alınarak klinisyenlerin karar vermesi kabul görmektedir (53).

2.1.5.2. İmmünsüpresif Tedaviler

Eğer bir hastaya immünsüpresif tedavi verilmesi düşünülüyorsa, KDIGO glomerulonefrit kılavuzuna göre alkilleyici bir ajanla kombine olarak prednizon tedavisi ya da siklosporin tedavisi verilmelidir. Yakın zamanda yapılan bir sistematik randomize kontrollü çalışmada; immünsüpresif tedavide prednizon ve alkilleyici ajanlar uygulanan hastalarda IMN'nin kısa ve uzun dönem komplikasyonlarının azaldığı saptanmıştır ancak bu ilaçların çeşitli yan etkileri mevcuttur. Diğer immünsüpresif tedavilerin IMN tedavisindeki etkinliği yeterince açık değildir. Ancak kısa dönem takipte progresyonu azalttığı belirlenmiştir (54). Obezite ve diabetes mellitus gibi komorbiteleri olan hastalarda bu hastalıklar nedeni ile alkilleyici ajan ve steroid bazlı rejimler klinisyen tarafından tercih edilmeyebilir. Ek olarak siklofosfamid özellikle yaşlı bireylerde ve/veya GFH'si düşük olan bireylerde tolere edilemeyebilir. Diğer taraftan siklosporin alan düşük GFH 'li ve/veya böbrek biyopsisinde vasküler hasar saptanan hastaların takibi zordur, nefrotoksisite oluşabilir. Rituksimabın etkin bir tedavi olduğuna dair yayınlar da mevcuttur (55-57). Günümüzde IMN tedavisinde kullanılan immünsüpresif ilaçlar aşağıda özetlenmiştir.

Alkilleyici ajanlar: Prednizon ve klorambusil kombine edildiğinde IMN' ye karşı kullanılan en etkin koruyucu immünsüpresif tedavi rejimlerinden biridir (47). 1999 yılında Ponticelli ve ark. (58) mevcut kombine tedavi ile parsiyel ve tam remisyon sağlanmasında, semptomlara yönelik tedaviler ile kıyaslandığında büyük artış olduğunu saptamışlardır. Bir diğer alkilleyici ajan olan Siklofosfamidin, klorambusil ile kıyaslandığında daha az sistemik yan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (59).

Kalsinörin inhibitörleri (KNİ): Hem randomize kontrollü çalışma hem de gözlemsel çalışmalar göstermiştir ki steroide dirençli IMN’lerde siklosporin ile %75’lere varan remisyon sağlanmıştır, ayrıca progresif olarak böbrek fonksiyonu bozulan ve yüksek derecede proteinürisi olan hastalarda da remisyon sağlanabilmektedir (60, 61). Başlangıçta tedaviden sonra altı aylık takipte yüksek oranda relaps (%30–47) olmasına rağmen tedavinin uzatılması ile relaps oranının önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır (60). Siklosporinin monoterapisi, prednizon ile kombine bir şekilde verilen hastalar ile karşılaştırıldığında bir yıllık takipte remisyonu sağlamada benzer etkinliğe sahiptir (60).

Bir diğer KNİ olan takrolimus da siklosporin ile benzer etkinlik göstermektedir (62).

Ritüksimab: Birçok prospektif ancak kontrollü olmayan çalışmada ritüksimabın IMN’li hastalar için etkin tedavi yöntemlerinden biri olduğu görülmüştür (55-57, 63, 64). Yakın zamanda IMN’li 100 hastada yapılan çalışmada, IMN’li hastalara ritüksimab tedavisi verilmiş, 29 aylık takip sonrasında bunların 65’inde parsiyel ya da tam remisyon sağlandığı saptanmıştır (63). Diğer tedavi rejimleri ile benzer olarak %25 relaps görülmüştür. Ritüksimab tedavi alan hastalarda, diğer tedavi yöntemleri ile paralel bir şekilde tedavinin etkinliği aylar almaktadır (yaklaşık 7 ay) ve relaps gelişen hastaların büyük bir bölümü tedavinin tekrarından fayda görmektedir.

Prednizon: Diğer tedavi rejimleri ile kombine bir şekilde iken etkili olduğu görülen prednizonun tek başına monoterapide kullanıldığı zaman özellikle batı ülkelerinde yapılan çalışmalarda efektif olmadığı görülmüştür (65, 66).

Mikofenolat mofetil (MMF): IMN’de MMF için yapılan çalışmalarda değişken sonuçlar elde edilmiştir. Hollanda’da yapılan bir kohort çalışmada MMF ile beraber steroid alan hastalarda bir yıllık takipte proteinürideki remisyon oranı %66’dır (67). Relaps oranı %38’dir.

Tedavi yaklaşımı

Membranöz Glomerulonefrit tanısı almış tüm vakalarda, 2012 KDIGO kılavuzundaki önerilere göre öncelikle sekonder nedenler dışlanmalıdır. İmmüsupresif tedavi gerektiren erişkin IMN'li hastalarda başlangıç tedavisi olarak 6 ay süreyle, dönüşümlü olarak bir ay steroid tedavi, bir sonraki ay alkilleyici ilaç tedavisi önerilmektedir (Tablo IV).

Oral alkilleyici ilaçların sürekli günlük (dönüşümlü olmayan) kullanımı da önerilmekte, etkinliğin benzer olduğu belirtilmektedir. Ancak özellikle 6 aydan uzun süreli kullanımında renal toksisite riskinin daha fazla olabileceği düşünülmektedir.

Tedaviye uygun hastalarda; dönüşümlü steroid/alkilleyici ilaç rejimini almayı kabul etmeyen veya kontrendikasyon nedeniyle bu tedavinin verilemediği hastalarda en azından altı ay süre ile siklosporin veya takrolimus kullanımı, altı aylık tedavi sonrası tam veya kısmi remisyon sağlanamayan hastalarda KNİ tedavisinin sonlandırılması önerilmektedir.

IMN'de tedavi sonrası gelişen 3,5 gr/gün'den daha fazla proteinürinin olduğu nükslerde, remisyonun sağlandığı başlangıç tedavisinin verilmesi önerilmektedir. Tam remisyon sonrasında subnefrotik proteinürinin geliştiği durumlarda hastanın konservatif olarak izlenmesi önerilmektedir. Özellikle kan basıncının 125/75 mmHg'nın altında tutulması ve antihipertansif olarak ACEİ veya ARB'lerin ilk tedavi olarak verilmesi önerilmektedir.

Tablo 4. IMN'de dönüşümlü olarak verilen steroid/alkilleyici ajan ilaç tedavisi (Ponticelli rejimi)

1.ay: 3 gün boyunca i.v. metil prednizolon (1 g/gün), sonra 27 gün boyunca oral metil prednizolon (0,5 mg/kg/gün)
2.ay: 30 gün boyunca oral klorambusil (0,15–0,2 mg/kg/gün) veya oral siklofosfamid (2,0 mg/kg/gün)
3.ay: 1.ay tedavisinin tekrarı
4.ay: 2.ay tedavisinin tekrarı
5.ay: 1.ay tedavisinin tekrarı
6.ay: 2.ay tedavisinin tekrarı

i.v. intravenöz; İMN: İdiyopatik Membranöz Nefropati

1: İlk 2 ay iki hafta arayla sonrasında aylık olarak 6 ay boyunca; serum kreatinin, idrar protein kreatinin oranı, serum albumin ve lökosit sayısı ile izleyiniz. Eğer lökosit sayısı <3500/mm³ olursa >4000/mm³ olana kadar klorambusil veya siklofosfamid kesilmelidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Kliniğinde MGN tanısı ile izlenen 43 hastayı kapsamaktadır. Hastalara ilişkin veriler 1998-2016 yılları arasındaki kayıtlara dayanmaktadır. İncelenen dosyalarda; hastalara ilişkin demografik veriler (yaş, cinsiyet), başlangıç ve izlem dönemi sonuna ait olmak üzere klinik muayene bulguları (kan basıncı, hastanın kilosu), tanı tarihi, takip süresi, laboratuvar bulguları (idrar tetkiki, proteinüri düzeyi, hematüri düzeyi, kreatinin, albümin, ferritin glomerül filtrasyon değeri, total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri, hemoglobin) ve alışkanlıkları (sigara, alkol) araştırılmıştır.

Belirli bir takip süresini (≥ 6 ay) kapsamayan ve en az iki kez kontrol muayenesine gelmeyen MGN tanılı hastalar değerlendirmelere dâhil edilmemişlerdir.

Hastaların böbrek biyopsi bulguları ve hastalara uygulanan tedavi protokolleri (ACEİ veya ARB alanlar, sadece steroid alanlar, Steroid + immünsüpresif, pulse steroid uygulaması) ile izlem süresi içerisinde gelişen klinik sorunlar kaydedilmiştir.

Proteinüri düzeyi, UPro assay yöntemi ile bakılmıştır. 24 saatlik idrar toplanılarak gr/gün birimi baz alınarak ölçülmüştür. 3,5 g/gün üzerindeki proteinüri nefrotik düzeyde olarak değerlendirilmiştir.

Hastalar hematüri miktarı bakımından mikroskopla bakıldığında büyük büyütme (400x objektifte değerlendirildiğinde) ile yapılan incelemede: 0-2 eritrosit (yok), 3 ve üzeri eritrosit (hematüri) şeklinde sınıflandırılmıştır.

Tansiyon ölçümü sfingomanometre ile 30 dk. istirahatten sonra oturur durumda iken tansiyonun daha yüksek ölçüldüğü koldan yapılmıştır. Ölçüm yapılan tansiyon aletinin manşon kısmının kol çevresi 27-34 cm, kese kısmı 16x30 cm idi. Obez ve kol çevresi geniş kişilerde ayrıca kol çevresi 35-44 cm, kese kısmı 16x36 cm olan manşon da kullanılmıştır. Hipertansiyon değerlendirmesinde Dünya Sağlık

Örgütü'nün önerdiği üzere sistolik kan basıncı/diastolik kan basıncı; 140/90 mmHg hipertansiyon için alt sınır olarak değerlendirilmiştir (68).

Bu çalışmada GFH ölçümü, MDRD denklemiyle hastaların serum kreatinini, yaş ve cinsiyetlerine bakılarak yapıldı. Hesaplama ml/dk/1.73m^2 üzerinden yapılmıştır.

Hasta yaşları yıl olarak değerlendirilmiştir.

Birim olarak hemoglobinde ve albüminde g/dl; kreatinin, total kolesterol, trigliserit ve LDL kolesterolde mg/dl baz alınmıştır. Hasta kiloları kg olarak kaydedilmiştir. Ferritin için mg/ml hesabı kullanılmıştır. Alınan kan örnekleri en az sekiz saatlik açlık sonrası bakılmıştır.

Kreatinin için normal değer üst sınırı 1,2 mg/dl alınmıştır. Trigliserit ve total kolesterol normal değer üst sınırları 200 mg/dl, LDL kolesterol üst sınırı 130 mg/dl olarak alınmıştır.

Hastalar anemi yönünden değerlendirildiğinde Türk Hematoloji Derneği'nin belirlemiş olduğu sınırlar baz alınarak anemi sınırı olarak hemoglobin değeri erkeklerde 13 g/dl, kadınlarda 12 g/dl alınmıştır (69).

Böbrek biyopsisi, ışık mikroskopisi ve immünflorasan olarak değerlendirilmiştir. Işık mikroskopisinde; glomerul sayısı, sklerotik glomerul sayısı, bazal membran kalınlaşması, glomerulde hücre zenginliği/hücre ve mezengial matriks artışı ve tubulus epitelyumu değişiklikleri dikkate alınmıştır. İmmünflorasan çalışma: Ig G, Ig A, Ig M, C3C ve fibrinojen varlığı araştırılmıştır.

Uygulanan tedaviye göre; immünsüpresif tedavi alanlar ve immünsüpresif tedavi almayanlar olarak incelenmiş olup immünsüpresif tedavi alanların hangi ilacı aldığı ve tüm hastaların immünsüpresif tedavi dışında kullandıkları ilaçlar da dikkate alınmıştır.

Remisyon kriteri olarak KDIGO 2012’de görterilen remisyon kriterleri kullanılmıştır. Bu kriterler Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5. IMN’de tam ve kısmi remisyon tanımları

Tam Remisyon: İdrarda protein atılımı <0.3 g/gün, en az 1 hafta arayla doğrulanmış iki değer, eşlik eden normal serum albumin konsantrasyonu ve normal serum kreatini.

Kısmi Remisyon: İdrarda protein atılımı <3.5 g/gün ve en yüksek değerinin 50% veya daha fazla düşmesi; en az 1 hafta arayla iki kere bakılarak doğrulanmış olması, bunlara serum albumin konsantrasyonunda düzelme ve normale gelmesinin eşlik etmesi ve serum kreatinin stabil kalması.

4. BULGULAR

Bu retrospektif çalışmanın yürütüldüğü 1998–2016 yılları arasındaki sürede böbrek biyopsileri ile tanı alan incelemelerin yapılmış olduğu hasta sayısı 43'tü. Hastaların yaşları 14–70 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 36 ± 14 bulundu. Hastaların 27'si erkek (%63), 16'sı kadın (%37) olarak saptandı. Hastalara ilişkin demografik ve başlangıç klinik ve laboratuvar verileri Tablo 6'da verilmiştir.

Hastaların %12 si sigara, %2 si alkol kullanmaktaydı.

Tansiyon ölçümü sfingomanometre ile 30 dk. istirahatten sonra oturur durumda iken tansiyonun yüksek saptandığı koldan yapılmıştır. Hipertansiyon değerlendirmesinde Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği üzere sistolik kan basıncı/diastolik kan basıncı 140/90 mmHg hipertansiyon için alt sınır olarak değerlendirilmiştir (68). Araştırmamızda sistolik arteriyel basınç maksimum 160 mmHg, minimum 80 mmHg idi. Ortalama sistolik arteriyel basınç 124 ± 18 mmHg idi. Diastolik arter basıncı ise maksimum 110 mmHg, minimum 50 mmHg ve ortalama 81 ± 14 mmHg olarak saptandı. Hastaların 10 tanesinde (%23) hipertansiyon mevcuttu.

Tanı aşamasındaki kreatinin seviyeleri 0,5 ile 1,9 mg/dl arasında değişmekte olup ortalama $0,94 \pm 0,3$ mg/dl bulundu. Bu incelemede saptanan kreatinin düzeyleri hastaların 36'sinde $1,2 \leq$ mg/dl, 7 hastada $>1,2$ g/dl şeklinde saptandı.

Proteinüri düzeyinin g/gün olarak kaydedildiği hastalarda tanı aşamasındaki en yüksek proteinüri düzeyi 12 g/gün olup ortalama proteinüri seviyesi $4,1 \pm 3,4$ g/gün olarak bulundu. Bu değerlere göre hastaneye başvuru aşamasında hastaların 9'unda (%21) 1 g/gün den az, 8' inde (%18) 1-3,5 g/gün, 26'sında (%61) ise nefrotik düzeyde ($> 3,5$ g/gün) proteinüri mevcuttu.

Proteinüriye ek olarak başlangıç anında ortalama albümin değeri $2,5 \pm 1$ g/dl 'di. Minimum albümin değeri 1,06 g/dl, maksimum değer ise 4,6 g/dl idi.

Hastalar hematüri yönünden incelendiğinde ilk aşamada 21 hastada hematüri bulunmadığı (%49), 9 hastada 5-10 eritrosit (%20), 6 hastada 11-25 eritrosit olduğu (%14), 7 hastada ise bol eritrosit bulunduğu görülmekte idi (%16).

Türk Hematoloji Derneği'nin belirlemiş olduğu sınırlar baz alındığında hastaların 6'sında (%14) anemi saptandı. Başlangıçta minimum hemoglobin (hgb) değeri 10,5 g/dl, ortalama hemoglobin değeri $14,1 \pm 1,95$ g/dl'dir. Bu hastalardan 4 tanesinde demir eksikliği anemisi olduğu belirlendi. Sonuç olarak hastaların yalnızca 2 (%4) tanesinde kronik hastalık anemisi mevcuttu.

Hiperlipidemi yönünden değerlendirildiğinde hastalarda başlangıç anındaki total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit düzeylerine bakıldı.

Total kolesterol üst sınırı 200 mg/dl alındığında hastalarımızın %80' ninde total kolesterol yüksek olarak bulundu. Ortalama total kolesterol değeri $301,5 \pm 156,9$ olarak saptandı.

Hastalarda ortalama LDL kolesterol değeri 230 ± 108 mg/dl, maksimum LDL kolesterol değeri 513 mg/dl, minimum değer 92 mg/dl olarak saptandı. Üst sınır 130 mg/dl alındığında hastaların %74 ünde LDL kolesterol değeri yüksek olarak bulundu.

Hastaların ortalama trigliserit değeri 322 ± 221 mg/dl idi. Maksimum trigliserit değeri 1063 mg/dl, minimum değeri 68 mg/dl idi. Üst sınır 200 mg/dl alındığında hastaların %66 'sında hipertrigliseridemi olduğu belirlendi.

Bizim çalışmamızda hastalarımızın bir tanesinde (%2) PE geliştiği görüldü. Mevcut hasta detaylı bir şekilde incelendiğinde ek hastalık olarak hipertansiyon ve aort anevrizması olduğu belirlendi. Başlangıç serum albümini 1,8 gr/dl, başlangıç proteinürisi 8 gr/gün olması nedeni ile trombotik komplikasyon açısından yüksek riskli hasta olarak değerlendirildi. Bu hastaya tedavi olarak immünsüpresif ve antikoagulan tedavi verildiği ancak hastalıkta progresyon geliştiği ve hastada son dönem böbrek yetersizliği geliştiği görüldü.

Tablo 6. Hastalara ilişkin demografik ve başlangıç klinik ve laboratuvar verileri

	Yaş (yıl)	Hemoglobin (g/dl)	Albumin (g/dl)	Total kolesterol (mg/dl)	Trigliserit (mg/dl)	LDL kolesterol(mg/dl)	Cinsiyet		Kilo (kg)	Kreatinin (mg/dl)	GFD (ml/dk)	Ferritin (ng/ml)	Hematüri	Hipertansiyon (mm/hg)	
							E	K						VAR	YOK
İncelenen hasta sayısı	43	43	43	40	42	42	27	16	40	43	40	38	43	10	33
Değerlendirilemeyen hasta sayısı	0	0	0	3	1	1			3	0	3	5	0		
Ortalama	35,95	14,199	2,5	345,3	322,7	230,3			70,13	0,941	110,75	172,05	81		
Medyan	36,00	14,100	2,3	301,5	248	200,5			70,65	0,800	111,06	90,50	00		
Standart sapma	14,266	1,9407	1,04	156,9	221,5	108,7			12,312	0,3330	31,750	339,95	0,958		
Minimum	14	10,5	1,06	156,0	68	92			37	0,5	36	6	0		
Maksimum	70	18,5	4,60	905,0	1063	513			95	1,9	168	2039	2		

6 ay ile 181 ay arasında takip edilen (ortalama 64 ± 46 ay) hastaların takipte oldukları süresi Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. İzlenmeye alınan hastaların takip süreleri.

Takip süresi (Ay / Yıl)	Olgu sayısı	%
6-12 Ay / 1 Yıl	3	6
13-24 Ay / 1-2 Yıl	6	12
25-36 Ay / 2-3 Yıl	8	19
37-48 Ay / 3-4 Yıl	5	12
49-120 Ay / 5-10 Yıl	15	35
+ 120 Ay / 10 Yıl	6	12

Takip sonrası hastaların 2 tanesinde (%5) son dönem böbrek yetersizliği geliştiği ve renal replasman tedavisi ihtiyacı olduğu görüldü.

Tablo 8. IMN’li hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası albümin, kreatinin, proteinüri

	Başlangıç albümin (g/dl)	Son albümin (g/dl)	Başlangıç kreatinin (mg/dl)	Son kreatinin (mg/dl)	Başlangıç proteinüri (g/gün)	Son proteinüri (g/gün)
İncelenen hasta sayısı	43	43	43	43	43	43
Değerlendirilemeyen hasta sayısı	0	0	0	0	0	0
Ortalama	2,5270	4,1760	0,941	1,139	4,181	1,271
Medyan	2,3000	4,3000	0,800	0,800	3,600	0,310
Standart sapma	1,04179	0,55980	0,3330	1,4049	3,4627	2,2021
Minimum	1,06	2,60	0,5	0,3	0,1	<0,3
Maksimum	4,60	5,10	1,9	7,5	12,0	9,5

Tedavi Bulguları

Hastanemizde takip edilen MGN’li hastaların hepsine ACEİ ya da ARB tedavisi kesin olarak başlanmıştır. Bu nedenle hastalarda kontrol grubu olmadığından bu ilaçların etkinliği değerlendirilemedi.

Hastalardan 13’ü (%30) takip edildikleri süre boyunca herhangi bir immünsüpresif tedavi almamış, 30 hastada ise (%70) bir ya da daha fazla immünsüpresif (IS) ilaç kullanılmıştır. Mevcut hastalardan 2 tanesinde DM’ ye sekonder MGN olduğu için hastaların geliş proteinürisi 7,8 ve 3,6 gr/gün olmasında rağmen kan şekeri regülasyonu yapılmış. İmmün süpresif tedavi verilmemiştir. Bu nedenle bu iki vaka sekonder MGN olduğundan istatistiksel değerlendirmelere dahil edilmemişlerdir. Hastalara uygulanan IS tedavi Tablo 9’da özetlenmiştir.

Tablo 9. Hastalara verilen immünsüpresif tedaviler

	IS yok	Steroid	Steroid+Diğer IS *
Hasta sayısı (%)	13 (% 30)	20 (% 47)	10 (% 23)

*Steroidle birlikte kullanılan diğer IS ilaçlar: Cyclophosphamide (9), Mycophenolate mofetil (1) olgu; IS: İmmünsüpresif ilaç tedavisi

İstatistiksel Bulgular

Hastalarda yaş ve cinsiyetin, proteinüri ve böbrek sağ kalımına etkisi tek yönlü varyans analiz edilmiş, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,01$) (Tablo 11).

IS tedavi alan veya almayan hasta grupları başlangıç (tanı aşamasındaki) laboratuvar bulguları bakımından karşılaştırıldığında: IS tedavi alan hastaların başlangıç proteinüri düzeyleri ($5,19 \pm 3,46$ mg /dl) IS tedavi almayanlardan ($1,16 \pm 1,05$ mg /dl) daha yüksek olarak bulunmuş olup bu fark istatistiksel (tek yönlü varyans analizi) olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$) (Tablo 10). Ayrıca IS tedavi

alan hastaların başlangıç albümin düzeyleri ($2,24 \pm 0,91$ mg /dl), IS tedavi almayanlardan ($3,33 \pm 1,08$ mg /dl) daha düşük olarak tespit edilmiştir. Tek yönlü varyans analizine göre albümin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($p<0,01$). Öte yandan başlangıçtaki diğer özellikler (B. Kreatinin ve GFH) bakımından iki grup arasında farklılık saptanmamıştır.

Tablo 10. İmmünsüpresif tedavi uygulanan ve uygulanmayan hastaların başlangıç verileri

	IS Tedavi Uygulananlar (n=30)	IS Tedavi Uygulanmayanlar (n=11)	İstatistiksel Fark
Serum Kreatinin (mg/dl)	$0,95 \pm 0,35$	$0,88 \pm 0,31$	NS
GFH (ml/dk)	108 ± 32	117 ± 34	NS
Proteinüri (g/gün)	$5,19 \pm 3,46$	$1,16 \pm 1,05$	14,21*
Serum Albumin (g/dl)	$2,24 \pm 0,91$	$3,33 \pm 1,08$	10,49*

IS: İmmünsüpresif Tedavi, GFH: Glomerul Filtrasyon Hızı

* $p<0,01$; NS: önemsiz

Tek yönlü varyans analizinde ilk tanı aşamasında saptanan laboratuvar bulguları ile son dönem böbrek yetersizliği gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Tablo 11. Yaş ve cinsiyetin MGN’li hastalarda prognoza etkisi

			Kareler Toplamı	SD	Kareler Ortalaması	F	Önem durumu
Yaş	Proteinüri	Gruplar arası	11,463	29	0,395	0,599	0,878 ^{ns}
		Grup içi	8,583	13	0,660		
		Toplam	20,047	42			
	Kreatin	Gruplar arası	10,393	29	0,358	1,017	0,510 ^{ns}
		Grup içi	4,583	13	0,353		
		Toplam	14,977	42			
Cinsiyet	Proteinüri	Gruplar arası	0	1	0	0	0,983 ^{ns}
		Grup içi	20,046	41	0,489		
		Toplam	20,047	42			
	Kreatin	Gruplar arası	0,014	1	0,014	0,038	0,847 ^{ns}
		Grup içi	14,963	41	0,365		
		Toplam	14,977	42			

SD: Serbestlik Derecesi, F: Frekans

*p<0,01; ns: önemsiz

Mevcut değerler (Albümin, proteinüri ve kreatinin) tedavi sonrası tekrar değerlendirilmiş, başlangıç değerleri ile tedavi sonrası değerler arasındaki fark *Eşleştirilmiş örneklem t-testi* ile istatistiksel olarak analiz edilmiştir. İmmünsüpresif tedavi alan hastalarda albümin ve proteinüri de belirgin bir iyilişme saptanmış olup istatistiksel olarak bu düzelme anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Kreatinin değerlerinde istatistiksel olarak fark görülmemiştir. İmmün supresif tedavi almayan yalnızca ACEİ/ARB alan hastalarda proteinüri de belirgin bir düzelme görülmüş ve *Eşleştirilmiş örneklem t-testi* ile yapılan istatistiksel analizde düzelme anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Kreatinin ve albümin düzeylerinde ise bu fark anlamsız bulunmuştur.

Tablo 12. Hastalarda tedaviye yanıt değerlendirilmesi

Eşleştirilmiş örneklem t-testi								
Eşleştirilenler		Eşleştirilmiş farklar					SD	t
		Ortalama	Standart sapma	Standart hata	Farkların % 99'luk güven aralığı			
					En düşük	En yüksek		
IS ALMAYANLAR, SADECE ACE/ARB ALANLAR	Başlangıç albümin-Son albümin	-1,14154	1,04399	0,28955	-2,0259	-,25709	12,00	-3,942
	Başlangıç proteinüri-Son proteinüri	1,0677	2,4589	0,6820	-1,0155	3,1509	12,00	1,566*
	Başlangıç kreatinin- Son kreatinin	0,0723	0,1417	0,0393	-0,0478	0,1924	12,00	1,840
IS+ ACE/ARB ALANLAR	Başlangıç albümin-Son albümin	-1,869	1,135	0,2072	-2,4402	-1,2978	29,00	-9,019*
	Başlangıç proteinüri-Son proteinüri	3,7093	4,2396	0,7740	1,5758	5,8429	29,00	4,792*
	Başlangıç kreatinin- Son kreatinin	-0,3153	1,6353	0,2986	-1,1383	0,5076	29,00	-1,056

*: p<0,01, SD: Serbestlik Derecesi, IS: İmmünsüpresif Tedavi

Hastaların immünsüpresif ilaçlar dışında almış / almakta oldukları tedavi Tablo 12’de toplu halde görülmektedir.

Tablo 13. Hastaların almakta olduğu immünsüpresif tedavi dışı ilaçlar

İlaç	Hasta sayısı (%)
Statinler	13 (%33)
Asetilsalisilik Asit	8 (%19)
Dipiridamol	3 (%7)
Diüretikler	8 (%19)
Antihipertansif*	10 (%23)

*ACEİ/ARB dışı antihipertansifler

Statin almayan 23 hastada, immünsüpresif ve immünsüpresif olmayan tedavi sonrası verilen tedaviden bağımsız olarak hangi tedaviyi almış olursa olsun LDL kolesterol değerlerinde azalma olmuş ve bu düzelme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu analiz aşağıdaki tablo13’te gösterilmiştir.

Tablo 14. MGN tedavisi sonrası LDL düzeyindeki değişim

	Eşleştirilmiş farklar					t	SD
	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	Farkların % 95’lik güven aralığı			
				En düşük	En yüksek		
Başlangıç LDL Kolesterol- Son LDL Kolesterol	179,82609	92,54564	19,29710	139,80635	219,84582	9,319	22*

*: p<0,05, SD: Serbestlik Derecesi

Aynı analiz hipertrigliseridemi için herhangi bir tedavi almayan hastalarda yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir.

Mevcut durum üzerine Albümin ve LDL kolesterol seviyeleri arasında yapılan Pearson korelasyon analizinde başlangıç albümin ve başlangıç LDL seviyeleri arasında korelasyon olduğu istatistiksel olarak saptanmıştır ($p<0,01$) (Tablo 14).

Tablo 15. Albümin ve LDL kolesterol seviyeleri arasındaki korelasyon analizi

Parametreler		Başlangıç albümin	Son albümin	Başlangıç LDL Kol.	Son LDL Kol.
Başlangıç albümin	Pearson Korelasyonu	1	0,072	-0,531**	-0,229
	Önem Durumu		0,648	0,000	0,179
	N	43	43	42	36
Son albümin	Pearson Korelasyonu	0,072	1	-0,146	-0,028
	Önem Durumu	0,648		0,358	0,873
	N	43	43	42	036
Başlangıç LDL Kol.	Pearson Korelasyonu	-0,531**	-0,146	1	0,277
	Önem Durumu	0,000	0,358		0,102
	N	42	42	42	36
Son LDL Kol.	Pearson Korelasyonu	-0,229	-0,028	0,277	1
	Önem Durumu	0,179	0,873	0,102	
	N	36	36	36	36

** : 0,01 seviyesinde Korelasyon önemli, Kol: Kolesterol, N: Sayı

5. TARTIŞMA

- Bu retrospektif çalışmanın yürütüldüğü 1998–2016 yılları arasındaki sürede böbrek biyopsileri ile tanı alan ve değerlendirme için gereken asgari incelemelerin yapılmış olduğu MGN’li hasta sayısı 43’tür.
- Hastaların yaşları 14–70 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 36 ± 14 bulundu.
- Hastaların %63 ’ü erkek, %37 ‘si kadındı.
- Hastaların %23’ünde hipertansiyon mevcuttu.
- Tanı aşamasındaki kreatinin seviyeleri 0,5 ile 1,9 mg/dl arasında değişmekte olup ortalama $0,94 \pm 0,3$ mg/dl bulundu.
- Hastalarda tanı aşamasındaki en yüksek proteinüri düzeyi 12 g/gün olup ortalama proteinüri seviyesi $4,1 \pm 3,4$ g/gün olarak bulundu. Hastaların %61’inde nefrotik düzeyde ($> 3,5$ g/gün) proteinüri mevcuttu.
- Hastaların %51’inde hematüri saptandı.
- Hastalarımızın %80’ninde total kolesterol, %74 ünde LDL kolesterol, %66’sında trigliserit değeri yüksek olarak bulundu.
- Takip süresince bir hastada (%2) trombotik komplikasyon gelişti.
- Takip sonrası hastaların 2 tanesinde (%5) son dönem böbrek yetersizliği geliştiği ve renal replasman tedavisi ihtiyacı olduğu görüldü.
- Hastalara verilen tedaviler ve tedavilerin klinik ve laboratuvar bulgular üzerine etkisi analiz edildi.

Membranöz Glomerulonefrit (MGN) erişkinde nefrotik sendrom nedenlerinin başında gelir. Türk Nefroloji Derneği’nin kayıtlarında 2007 yılı içerisinde yapılan biyopsi sonuçlarının tanı dağılımında membranöz glomerulonefritler % 12 oranı ile birinci sırada yer almaktadır (12). Hastalığın klinik seyri genellikle progresif olmamakla birlikte, bazı hastalarda son dönem böbrek yetersizliği gelişebilmektedir (32). İlk başvuru anındaki klinik ve laboratuvar bulgular prognozda önemlidir. Erkek cinsiyet, ileri yaş, yüksek miktarda proteinüri, başvuru anında böbrek fonksiyon bozukluğu kötü prognostik kriterler olarak gösterilmektedir (34, 35). Hastalara

verilen tedaviler hastalığın tanı aşamasındaki durumuna göre değişkenlik göstermektedir (44).

MGN'li 64 hasta üzerinde Davison ve ark. (70) yapmış olduğu çalışmada %73 oranında erkek, %27 oranında kadın hasta olduğunu belirtmiştir. Ayrıca Donadio ve ark. (71) 140 MGN'li hasta üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada erkek hasta oranı %66, kadın hasta oranı %33'tür. Ortalama yaş 50.4 ± 16.8 olarak belirtilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda MGN'lerin en sık karşılaşıldığı yaş 30-50 arasında olup genelde erkeklerde daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (22, 24). Bizim çalışmamızda hastaların yaşları 14–70 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 36 ± 14 bulundu. Ayrıca hastaların %63 'ü erkek, %37 'si kadındı. Yaş ve cinsiyet yönüyle değerlendirildiğinde çalışmamız literatürdeki diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda ayrıca yaş ve cinsiyetin prognoz üzerindeki etkisi değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,01$).

Tanı aşamasındaki laboratuvar bulgularında 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 $1,28 \pm 0,69$ olduğu bildirilmiştir (72). Brezilya'da yapılmış olan ve 1961-1992 yılları arasında izlenen, 41 idiyopatik MGN olgusunun sunulduğu bir başka çalışmada ilk başvuru esnasında hastaların % 30'unda 1,5 mg/dl üzerinde kreatinin düzeyleri olduğu bildirilmiştir (73). Burada genel olarak dikkati çeken nokta hastaların büyük kısmında başlangıç serum kreatinin düzeylerinin çok fazla artmamış olduğudur. Bu hastalığın doğal seyrinin bir özelliği olarak son dönem böbrek yetersizliği uzun sürede ortaya çıkmaktadır (72). Ríhová ve ark. (72) yapmış olduğu çalışmada başlangıçta $1,28 \pm 0,69$ mg/dl olan ortalama kreatinin düzeyi 11 yıllık takip dönemi sonunda $1,51 \pm 1,1$ mg/dl olarak bulunmuştur. Kreatinin düzeylerindeki değişimin başlangıça göre 0,3 mg/dl den daha az artış şeklinde geliştiği hastaların oranı % 95 olarak görünmektedir. Bizim çalışmamızda mevcut hastaların % 95'inde kreatinin düzeylerindeki artış başlangıç seviyesine göre 0,2 mg/dl'den daha az olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda ve diğer çalışmalarda elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında uyumlu

olduğu görülmektedir. Bu yönüyle membranöz glomerulonefritin çoğu hastada durağan bir klinik seyir gösterdiği ifade edilebilir.

Gluck ve ark. (23) Amerika’da MGN’li hastalar üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada hematüri oranını % 42 olarak belirlemişler ve makroskopik hematüri saptayamadıklarını bildirmişlerdir. Noel ve ark. (74) Fransa’da yapmış oldukları bir çalışmada hastaların % 55’inde mikroskopik düzeyde hematüri saptamışlardır. Yine bu çalışmada gross hematüri saptanmadığı bildirilmiştir. 2004 yılında Shiiki ve ark. tarafından IMN’li hastalar üzerinde yapılan çalışmada mikroskopik düzeyde %41,4 oranında hematüri bulunduğu belirtilmiştir (75). Bizim çalışmamızda hastalar hematüri yönünden incelendiğinde ilk aşamada 21 hastada hematüri bulunmadığı (%49), dokuz hastada 5-10 eritrosit (%20), altı hastada 11-25 eritrosit olduğu (%14), 7 hastada ise >25 eritrosit bulunduğu görülmektedir (%16). Aşık hematüri şikayetiyle başvuran hasta bulunmamaktadır. Bu durum diğer çalışmalarla uyumlu olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalar sonucunda MGN’ li hastalarda hematürinin beklenen bir bulgu olmadığı kanaatine varıldı.

Gluck ve ark. (23) yapmış oldukları çalışmada MGN’li hastaların %92’sinde nefrotik sendrom düzeyinde proteinüri saptamışlardır. Proteinüri düzeyi araştırılan benzer çalışmalarda Ramzy ve ark. (76), Kida ve ark. (77) ve Davison ve ark. (70) tarafından sırasıyla %76, %54 ve %81 oranında nefrotik düzeyde proteinüri saptanmıştır. Yapılan bu çalışmalarda proteinüri oranları bakımından herhangi bir uyum olmadığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda, proteinüri düzeyinin g/gün olarak kaydedildiği hastalarda tanı aşamasındaki en yüksek proteinüri düzeyi 12 g/gün olup ortalama proteinüri seviyesi $4,1 \pm 3,4$ g/gün bulunmuştur. Bu değerlere göre hastaneye başvuru aşamasında hastaların 9’unda (%21) 1 g/gün den az, 8’ inde (%18) 1-3,5 g/gün, 26’sında (%61) ise nefrotik sendrom düzeyinde (>3,5 g/gün) proteinüri mevcuttur.

Rihova ve ark. (72) yapmış olduğu çalışmada 1991- 2002 yılları arasında takip edilen 82 hastanın başlangıçtaki ortalama proteinüri düzeyi 7,5 g/gün (0,5-27,7), takip süresi sonunda ortalama 0,71 g/gün (0,04-18,87) olarak saptamıştır. Başka bir çalışmada Marx ve ark. (78) takip süresi 1-24 yıl arasında değişen 120

hastalık serisinde hastaların % 47'sine tam veya kısmi remisyon gözlenmişken olguların % 34'ünde proteinürinin 3,5 g/gün üzerinde kaldığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda proteinürinin başlangıçtan itibaren yüksek kaldığı veya takip süresi içerisinde yükselerek 3,5 g/gün üzerine çıktığı hastalar birlikte dikkate alındığında 3,5 g/gün üzerinde proteinürisi olan hasta oranımız % 7 olarak görülmektedir. Hastalardan 26'sının (%61) ilk başvurusu sırasında saptanan proteinüri miktarı 3,5 g/gün üzerinde bulunmuş olmasına rağmen izleme dönemi sonunda bu hastaların 24'ünde proteinüri düzeyi bu seviyenin altına düşmüşken, daha önce proteinürisi 3,5 g/gün ve daha az olan 17 hastanın (%39) sadece birinde proteinüri seviyesi bu değerin üzerine çıkmıştır. Bu yönüyle değerlendirildiğinde proteinürinin 3,5 g/gün üzerinde olduğu hastaların (nefrotik sendrom karakteri gösterenlerin) % 92'sinde proteinüri düzeyi bu değerin altına inerken, başlangıçta 3,5 g/gün'ün altında proteinürisi olan hastaların % 5'inde proteinüri bu değerin üzerine çıkmış görülmektedir. Bunun klinik anlamı; tedavi verilerek izlenen hastaların proteinüri düzeyinde azalma eğiliminin artış eğiliminden daha fazla olduğudur. Hastalarımıza ilişkin bu bulgular karşılaştırma yaptığımız literatürlerdeki çalışmaların verileri ile benzerlik göstermektedir.

Donadio ve ark. (71) yapmış oldukları bir çalışmada hastaların %30'unda hipertansiyon saptadıklarını bildirmişlerdir. Benzer çalışmalarda Murphy ve ark. (79), Ramzy ve ark. (76), Noel ve ark. (74) tarafından sırasıyla %40, %46 ve %6 olarak bildirmişlerdir. Shiiki ve ark. tarafından IMN'li hastalar üzerinde yapılan çalışmada hastaların %21'inde hipertansiyon olduğu belirtilmiştir (75). Bu oranın %23 olduğu çalışmamızdaki veriler Ramzy ve ark. (76), Donadio ve ark. (71), ve Murphy ve ark. (79) tarafından bildirilen oranının altında, Noel ve ark. (74) tarafından bildirilen değerin üzerinde olduğu belirlenmiştir. Çalışmamız ile Shiiki ve ark. (75) tarafından yapılan çalışma bu yönüyle benzerlik göstermektedir. Arıcı ve ark.'nın (80) 2015 yılında yayımlamış oldukları Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu'na göre Türkiye'de erişkinlerde popülasyon bazlı epidemiyolojik çalışmalarda hipertansiyon prevalansının %31,8 olduğu bildirilmiştir. Mevcut durumda MGN'li hastalarda hipertansiyon insidansının artmadığı kanaatine varılmıştır. Nitekim Louis ve ark. (81) yapmış oldukları bir derlemede farklı IMN çalışmalarından elde ettikleri verileri

karşılaştırdıklarında hipertansiyonun bağımsız bir prognostik faktör olup olmadığı veya böbrek fonksiyonları kötüleştiğinde hastalarda hipertansiyon gelişip gelişmediği konusunun açık olmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda ayrıca hastalar hiperlipidemi yönünden de değerlendirilmiştir. MGN hastalığında proteinüriye bağlı olarak plazma onkotik basınç azalır. Bu durum apolipoprotein B ve kolesterolün karaciğerden sentezinin artmasına neden olur (82). Özellikle hipertrigliseridemili hastalarda kazanılmış LDL kolesterol reseptör aracılı defekt olduğu kanıtlanmıştır (83). Bu hastalarda hipertrigliserideminin temel nedeni çok düşük dansiteli lipoprotein(VLDL) katabolizmasında defekt oluşmasıdır (84). Daha önce Nickolas ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada IMN'li hastaların %66'sında total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri yüksek saptandığı belirtilmiştir. Ayrıca MGN'li hastaların %70'inde LDL kolesterol düzeyi 160mg/dl'nin üzerinde saptanmıştır (85). 2004 yılında Japonya'da yapılan bir çalışmada IMN'li hastaların % 81,8'inde hiperlipidemi saptanmıştır (75). Bizim çalışmamızda hastaların %80'ninde total kolesterol, %74'ünde LDL kolesterol değeri yüksek saptanmıştır. Ek olarak hastaların %66'sında hipertrigliseridemi olduğu görülmüştür. Bu yönüyle çalışmamız Nickolas ve ark. (85) tarafından yapılan çalışmayla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda dikkat çekilmek istenen önemli bir diğer unsur hiperlipidemi ile hastalık aktivitesi arasında ilişki durumudur. Bu amaçla tedavi ile remisyon elde edilen ve plazma albümin değerlerinde istatistiksel olarak düzelme saptanan hastalarda plazma albümin değerleri ve plazma lipidleri arasında korelasyon analizi yapılmıştır.

Çalışmamızda hipertrigliseridemi ile albümin değerleri arasında yapılan Pearson korelasyon analizinde herhangi bir istatistiksel ilişki olduğu sonucuna varılamamıştır. Aynı istatistiksel analiz LDL kolesterol için de yapılmış, albümin değerleri ile LDL kolesterol değerleri arasında anlamlı bir korelasyon görülmüştür. Çalışmamızda ayrıca LDL kolesterol yüksekliği olup hiperlipidemi için herhangi bir tedavi almayan hastalarda, MGN'de elde edilen remisyon sonrası LDL kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme olduğu saptanmıştır. Bu durum Taylor ve ark. (49) tarafından yapılan çalışmayı destekler niteliktedir. Aynı inceleme

hipertrigliseridemisi bulunan hastalar için de yapılmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme saptanamamıştır.

MGN'li hastalarda tromboembolik olayların oluşum riski artmıştır. Membranöz Nefropati'de derin ven trombozu (DVT) ve renal ven trombozu (RVT) gelişim riskinin diğer nefrotik sendromlara göre %11 daha fazla olduğu tespit edilmiştir. DVT ve RVT oluşumu Pulmoner Emboli (PE) gelişimi için risk faktörüdür (86). Yapılan çalışmalarda IMN'li hastalarda trombotik komplikasyonların prevalansı %5 ile %44 arasında değişmektedir (85-87). Tromboembolik olayların düşük serum albümini olan hastalarda, özellikle de 2 gr/dl'de daha az olan hastalarda daha sık geliştiği gözlemlenmiştir (85-88).

Akut PE gelişen hastalarda mortalite oranı yüksektir. Tedavi verilen hastalarda bile mortalite oranı %2,5 ile %8 arasında değişmektedir. Bazı serilerde IMN'li hastalarda yüksek mortalite nedeni ile tanısı konulmamış pulmoner emboli oranının %32 olduğu bildirilmektedir (88, 89).

Bizim çalışmamızda hastalarımızın bir tanesinde (%2) PE geliştiği görülmüştür. Mevcut hasta detaylı bir şekilde incelendiğinde ek hastalık olarak hipertansiyon ve aort anevrizması olduğu belirlenmiştir. Başlangıç serum albümini 1,8 gr/dl, başlangıç proteinürisi 8 gr/gün olması nedeni ile trombotik komplikasyon açısından yüksek riskli hasta olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda ayrıca hastaların 6'sında (%14) anemi saptanmıştır. Bu hastalardan 4 tanesinde demir eksikliği anemisi olduğu belirlenmiştir. Hastaların yalnızca 2 (%4) tanesinde kronik hastalık anemisi olduğu saptanmıştır. Literatürde MGN'li hastalarda anemi ile ilgili bir çalışma yapılmamıştır.

Takip süresi sonunda, 2 hastada ise GFH 15 ml/dk altına düşmüş veya hastalar diyaliz programına alınmıştır. GFH'nin 30 ml/dk'nın altına indiği başka bir hasta takip süresince olmamıştır. Bu bulgulara göre son dönem böbrek yetersizliği gelişen hasta sayısı 2 olup bu sayı olgu grubunun % 5'ini oluşturmaktadır. Mevcut hastalara detaylı bir şekilde göz atacak olursak her iki hastanın da başvuru anında

nefrotik düzeyde proteinürisi olmasının progresyonda temel etmen olduğu düşünülebilir.

Membranöz nefropatinin doğal seyrinin diğer glomerulonefrit tiplerine göre daha durağan ve hasta sağ kalımının daha iyi olduğu literatürdeki birçok çalışmada bildirilmiştir (90). Hogan ve ark. (91) yayınladığı idyopatik MGN'lerin tedavisi ile ilgili makalede bu hastalıkta 5–10 yıl içerisinde hastaların % 10–30'unda son dönem renal yetersizlik geliştiğini bildirmektedir. Noel ve ark. yapmış oldukları çalışmada MGN'li hastalarda böbrek son dönem böbrek yetersizliği gelişme oranı 4,5 yıllık takipte %9 olarak belirtmişlerdir (74). Schieppati ve ark.'nın tedavisiz olarak takip edilen 100 MGN'li hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada son dönem böbrek yetersizliği gelişme oranı 5 yıllık takipte %14 olarak belirtilmiştir (34). Çalışmamızda ilk tanı aşamasında saptanan kreatinin seviyeleri ile son dönem böbrek yetersizliği gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Bizim hastalarımızda son dönem böbrek yetersizliğinin daha az olması uygulanan tedavilerin progresyonu azaltmada etkin olduğu izlenimini vermektedir.

Yüksek miktarda proteinüri, MGN'li hastalarda ödem, koagülopati, malnutrisyon, hiperlipidemi gibi komplikasyonları nedeni ile önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu yüzden proteinüriyi azaltmak hastalığın tedavisinde temel hedeftir (92). ACEİ ve ARB'lerin MGN'de proteinüriyi azalttığı belirlenmiştir (93). Webb and Atkinson yaptıkları çalışmada yüksek doz kaptopril (450mg/gün) ile tedavi edilen MN'li hastalarda proteinüride 8 gr/gün'den 1 gr/gün'e varan dramatik bir düşüş olduğunu rapor etmişlerdir (94). Enalapril'in, Heyman Nefriti'nde üriner albümin atılımını azalttığı kanıtlanmıştır (95). 2004 yılında Troyanov ve ark. yaptıkları bir çalışmada MGN'li hastalarda ACEİ VE ARB'lerin renal sağkalımı artırdığını belirtmişlerdir (96). Bizim çalışmamız da bu çalışmaları destekler niteliktedir. Çalışmamızda yalnızca ACEİ/ARB alan hastalarda proteinüri de belirgin bir düzelme görülmüş ve bu düzelme anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Kreatinin ve albümin düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme görülmemiştir.

Ayrıca immünsüpresif tedavi alan hastalarda tedavi sonrası albümin ve proteinüri de belirgin bir iyileşme saptanmıştır ($p<0,01$). Kreatinin değerlerinde

anlamli fark görülmemiştir. Yapılan çalışmalarda da immünsüpresif tedavilerle MN'li hastaların yaklaşık %25'inde remisyon sağladığı ve geri kalan kısmın da büyük bir bölümünde progresyonda önemli bir azalma elde edildiği belirtilmektedir (71, 95, 97).

Ancak mevcut tedavilere rağmen son dönem böbrek yetersizliği gelişen hastaların varlığı, MGN'nin fizyopatolojisinin tam olarak aydınlatılabilmesi için yeni çalışmaların yapılması gerektiğinin kaçınılmaz olduğunu göstermektedir. Bu amaçla günümüzde birçok çalışma yapılmaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda MGN'nin fizyopatolojik nedeni olabilecek birçok yeni molekül bulunmuştur.

Glomerüler podositlerde yüksek oranda eksprese olan bir transmembran reseptör olan fosfolipaz A2 reseptörü (PLA2R) insan MGN'sinde büyük bir antijen olarak tanımlanmıştır. Bu  alışmada, PLA2R'ye karşı oluşan otoantik rlar, 37 MGN hastanın 26'sında saptanmıştır (%70) ve hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir (29). Primer membranöz nefropatili hastalarda yapılan Avrupa ve  in'den altı kohort çalışmasında sırasıyla %57, %74, %75, %78, %80 ve %82 hastada anti-PLA2R antik rları belirlenmiştir (30, 31, 98-103).

Hofstra JM ve ark. yapmış oldukları çalışmalarda anti-PLA2R'nin klinik durum ile güçlü korelasyon gösterdiği ve yüksek titrasyon göstermesi hastalığın spontan remisyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Anti-PLA2R titresi yüksek olan hastalarda klinik olarak proteinüri miktarı yüksek ve spontan remisyon oranı düşüktür (100, 101). Ek olarak anti-PLA2R antik rlarının olmaması immünsüpresif tedaviye klinik yanıtla ilişkili olduğu bulunmuştur. Remisyon sonrası anti-PLA2R düzeyinde azalma olurken, nüks eden vakalarda anti-PLA2R düzeyinde yeniden artış olduğu saptanmıştır (103).

IMN'li yetişkin hastaların çoğunda dolaşımdaki anti-PLA2R ve/veya PLA2R böbrekte immün depositlerin saptanması, araştırmacıların deneysel olarak öğrenilen patojenik mekanizmaların olup olmadığını test edebileceği için hastalığın anlaşılmasında büyük bir adımdır. Imm nolojik olarak aktif idiopatik MGN'li

bireylerde anti-PLA2R otoantikorlarının duyarlılığı ve özgüllüğü, idrar ile ilgili IMN'nin invaziv olmayan teşhisi ve hastalık aktivitesinin izlenmesi için bir serolojik immünoassay geliştirilmesini de mümkün kılmıştır (103).

Buna karşılık, bir başka çalışmada Lupus veya Hepatit B nedeniyle sekonder MGN bulunan sekiz hastadan alınan serumda PLA2R antikorlarına rastlanılamamıştır (104).

Yapılan çalışmalarda bulunan bir diğer antikor Thrombospondin type-1 domain-containing 7A (THSD7A; Thrombospondin tip 1 etki alanı içeren 7A) 'dır. THSD7A, PLA2R gibi, podosit üzerinde sentezlenen bir transmembran proteindir (105). İdiyopatik MGN'li anti-PLA2R antikorları negatif olan hastaların yaklaşık %10'unda THSD7A sorumlu antijen olabilir. THSD7A'nın MGN ile ilişkisi, anti-PLA2R negatif idiyopatik MGN'li 154 hasta, anti-PLA2R-pozitif idiyopatik MGN'li 74 hasta, diğer glomerüler hastalığı olan 76 hasta ve 44 sağlıklı kontrol içeren bir çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmada, anti-PLA2R-negatif idiyopatik MGN'li 154 hastanın 15'inde serum örneklerinde THSD7A'ya özgü otoantikorlar tespit edilmiştir. Buna ek olarak, bu 15 hastadan birinin böbrek biyopsilerinden çıkarılan IgG, THSD7A'ya spesifik olarak bulunmuştur ve bu hastalarda THSD7A'nın hedef antijen olduğunu desteklemektedir (105).

Podositlerde eksprese edilen nötral endopeptidaza (NEP) karşı gelişen Anti-NEP antikorlarının MGN patogenezinde rolü olduğuna dair yayınlar mevcuttur (106, 107). Ek olarak podositlerde eksprese edilen aldoz redüktaz, süperoksit dismutaz 2 ve alfa-enolaz gibi diğer enzimlere karşı gelişen antikorlar yayınlanmış çalışmalarda rapor edilmiştir (108, 109).

Devam eden çalışmalar MGN'de daha etkin tanı ve tedavi modellerine olanak sağlayacaklardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak bu tez çalışmasında MGN'lerin doğal seyrinin büyük oranda durağan ve nadiren progresif bir hastalık olduğu görülmüştür. Hastalığın kliniğe başvuru anındaki evresine ve takipteki seyirine göre uygun risk grubu belirlenerek doğru endikasyon konulup verilen immünsüpresif ve immünsüpresif olmayan tedavilerin hastalığın tedavisinde etkin olduğu, progresyonu azalttığı ve mevcut hastalıkta bu tedavilerle istatistiksel olarak anlamlı yanıt alındığı görülmüştür.

Ancak tedavi başarısı %100 olmayıp, son dönem böbrek yetersizliği gelişen hastaların mevcudiyeti ek tedavi prensiplerinin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Yakın zamanda MGN patogenezinde tanıya yönelik yeni araştırmalar immünolojik parametrelerin baskınlığını göstermektedir. Ayrıca bir hastalıkla ilişkili ikincil gelişen MGN için asıl hastalığın tedavi süreci de yakından takip edilmesini gerektirmektedir. Yeni bulunan patofizyolojik yollara karşı geliştirilebilecek ilaçlar bu hastalığın sağkalım sürecini kolaylaştırması beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Julia LB. Harrison's Principles of Internal Medicine 18E Vol 2 EB. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. 18 th. ed. New York, USA: McGraw Hill Professional; 2012. p. 2334-48.
2. Chadban S, Atkins R. Glomerulonephritis. The Lancet 2005; 365(9473): 1797-806.
3. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. Kidney Int 2003; 63(3): 1164-77.
4. Baldwin DS, Neugarten J, Feiner HD, et al. The existence of a protracted course in crescentic glomerulonephritis. Kidney Int 1987; 31(3): 790-4.
5. Atkins RC, Nikolic-Paterson DJ, Song Q, et al. Modulators of crescentic glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 1996; 7(11): 2271-8.
6. Bonsib SM. Glomerular basement membrane necrosis and crescent organization. Kidney Int 1988; 33(5): 966-74.
7. Woodworth TG, Abuelo JG, Austin III HA, et al. Severe glomerulonephritis with late emergence of classic wegener's granulomatosis: report of 4 cases and review of the literature. Medicine 1987; 66(3): 181-91.
8. Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. Am J Med Sci 2004; 117(1): 39-50.
9. Hebert LA, Parikh S, Prosek J, et al. Differential diagnosis of glomerular disease: a systematic and inclusive approach. Am J Nephrol 2013; 38(3): 253-66.
10. Praga M, Borstein B, Andres A, et al. Nephrotic proteinuria without hypoalbuminemia: clinical characteristics and response to angiotensin-converting enzyme inhibition. Am J Kidney Dis 1991; 17(3): 330-8.
11. Klinger M, Mazanowska O. Primary idiopathic glomerulonephritis: modern algorithm for diagnosis and treatment. Pol Arch Med Wewn 2008; 118(10): 567-71.
12. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K. Nephrology, dialysis and transplantation in Turkey. Nephrol Dial Transplant 2002; 17(12): 2087-93.

13. Serdengeçti K, Altıparmak M, Seyahi N. Türkiye'de nefroloji-diyaliz ve transplantasyon registry 2008. İstanbul: Türk Nefroloji Derneği Yayınları 2009.
14. Stahl D, Venetz JP, Lacroix-Desmazes S, et al. Idiopathic membranous glomerulonephritis is associated with altered patterns of self-reactive IgM and IgG antibody repertoires. *Scand J Immunol* 2001; 54(5): 534-42.
15. Harrison D, Thomson D, MacDonald M. Membranous glomerulonephritis. *J Clin Pathol* 1986; 39(2): 167-71.
16. Glassock RJ. The pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy: A 50-year odyssey. *Am J Kidney Dis* 2010; 56(1): 157-67.
17. Wasserstein A. Membranous glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 4: 664-74.
18. Mallick N. Future perspectives in membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association* 1992; 7: 119.
19. Honkanen E, Törnroth T, Grönhagen-Riska C. Natural history, clinical course and morphological evolution of membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 35-41.
20. Raychowdhury R, Zheng G, Brown D, et al. Induction of Heymann nephritis with a gp330/megalin fusion protein. *Am J Pathol* 1996; 148(5): 1613.
21. Aktaş N. Membranöz Glomerulonefritli Hastalarda Klinik Seyir, Survi ve Surviyi Etkileyen Faktörler [Uzmanlık Tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2009.
22. Wasserstein A. Membranous glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1997;4 : 664 .
23. Gluck MC, Gallo G, Jerome L, et al. Membranous glomerulonephritis: Evolution of clinical and pathologic features. *Ann Intern Med* 1973; 78(1): 1-12.
24. Markowitz GS. Membranous glomerulopathy: emphasis on secondary forms and disease variants. *Adv Anat Pathol* 2001; 8(3): 119-25.
25. Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D, et al. Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int* 2006; 70(8): 1510-7.

26. Haas M. IgG subclass deposits in glomeruli of lupus and nonlupus membranous nephropathies. *Am J Kidney Dis* 1994; 23(3): 358-64.
27. Ohtani H, Wakui H, Komatsuda A, et al. Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy-associated membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(3): 574-9.
28. Kuroki A, Shibata T, Honda H, et al. Glomerular and serum IgG subclasses in diffuse proliferative lupus nephritis, membranous lupus nephritis, and idiopathic membranous nephropathy. *Internal medicine* 2002; 41(11): 936-42.
29. Beck Jr LH, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361(1): 11-21.
30. Debiec H, Ronco P. PLA2R autoantibodies and PLA2R glomerular deposits in membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011; 364(7): 689-90.
31. Qin W, Beck LH, Zeng C, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(6): 1137-43.
32. Cattran DC. Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001; 59(5): 1983-94.
33. Glassock RJ. Idiopathic membranous nephropathy: getting better by itself. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(4): 551-2.
34. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329(2): 85-9.
35. Magil AB. Tubulointerstitial lesions in human membranous glomerulonephritis: Relationship to proteinuria. *Am J Kidney Dis* 1995; 25(3): 375-9.
36. Reichert L, Koene R, Wetzels J. Urinary excretion of beta 2-microglobulin predicts renal outcome in patients with idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6(6): 1666-9.
37. Bazzi C, Petrini C, Rizza V, et al. Urinary excretion of IgG and [alpha] 1-microglobulin predicts clinical course better than extent of proteinuria in membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(2): 240-8.
38. du Buf-Vereijken PW, Wetzels JF. Treatment-related changes in urinary excretion of high and low molecular weight proteins in patients with idiopathic

- membranous nephropathy and renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(2): 389-96.
39. Irazabal MV, Eirin A, Lieske J, et al. Low-and high-molecular-weight urinary proteins as predictors of response to rituximab in patients with membranous nephropathy: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(1): 137-46.
 40. Hoxha E, Harendza S, Pinnschmidt H, et al. PLA 2 R antibody levels and clinical outcome in patients with membranous nephropathy and non-nephrotic range proteinuria under treatment with inhibitors of the renin-angiotensin system. *PloS One* 2014; 9(10): e110681.
 41. Cattran DC, Reich HN, Beanlands HJ, et al. The impact of sex in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(7): 2247-53.
 42. Zent R, Nagai R, Cattran DC. Idiopathic membranous nephropathy in the elderly: a comparative study. *Am J Kidney Dis* 1997; 29(2): 200-6.
 43. Ponticelli C, Passerini P, Altieri P, et al. Remissions and relapses in idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association* 1991; 7: 85-90.
 44. 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(3): 901-7.
 45. Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(4): 697-704.
 46. Vegter S, Perna A, Postma MJ, et al. Sodium intake, ACE inhibition, and progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(1): 165-73.
 47. Alfaadhel T, Cattran D. Management of Membranous Nephropathy in Western Countries. *Kidney Diseases* 2015; 1(2): 126-37.
 48. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ontarget study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet* 2008; 372(9638): 547-53.

49. Taylor FC, Huffman M, Ebrahim S. Statin therapy for primary prevention of cardiovascular disease. *JAMA* 2013; 310(22): 2451-2.
50. Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O, et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012; 81(2): 190-5.
51. Glassock RJ. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome: a clinical conundrum. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(8): 2221-5.
52. Lionaki S, Derebail VK, Hogan SL, et al. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clinical J Am Soc Nephrol* 2012; 7(1): 43-51.
53. Glassock RJ. Thrombo-prevention in membranous nephropathy: a new tool for decision making? *Kidney Int* 2014; 85(6): 1265-6.
54. Chen Y, Schieppati A, Cai G, et al. Immunosuppression for membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of 36 clinical trials. *Clinical J Am Soc Nephrol* 2013; 8(5): 787-96.
55. Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study. *Clinical J Am Soc Nephrol* 2010; 5(12): 2188-98.
56. Fervenza FC, Cosio FG, Erickson S, et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2008; 73(1): 117-25.
57. Bomback AS, Derebail VK, McGregor JG, et al. Rituximab therapy for membranous nephropathy: a systematic review. *Clinical J Am Soc Nephrol* 2009; 4(4): 734-44.
58. Ponticelli C, Cresseri D. Immunosuppressive therapy in primary glomerulonephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999; 8(2): 187-92.
59. Branten A, Reichert L, Koene R, et al. Oral cyclophosphamide versus chlorambucil in the treatment of patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. *QJM* 1998; 91(5): 359-66.
60. Alexopoulos E, Papagianni A, Tsamelashvili M, et al. Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(11): 3127-32.

61. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001; 59(4): 1484-90.
62. Praga M, Barrio V, Juarez GF, et al. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2007; 71(9): 924-30.
63. Ruggenti P, Cravedi P, Chianca A, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(8): 1416-25.
64. Segarra A, Praga M, Ramos N, et al. Successful treatment of membranous glomerulonephritis with rituximab in calcineurin inhibitor-dependent patients. *Clinical J Am Soc Nephrol* 2009; 4(6): 1083-8.
65. 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(4): 210-5.
66. Cameron JS, Healy M, Adu D. The Medical Research Council trial of short-term high-dose alternate day prednisolone in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in adults. *QJM* 1990; 74(2): 133-56.
67. Branten AJ, du Buf-Vereijken PW, Vervloet M, et al. Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: a clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis* 2007; 50(2): 248-56.
68. Alderman M, Arakawa K, Beilin L, et al. 1999 World health organization-international society of hypertension guidelines for the management of hypertension. *Blood Pressure* 1999; 8: 9-43.
69. THD. Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bozuklukları. Ankara: Türk Hematoloji Derneği; 2011.
70. Davison A, Cameron J, Kerr D, et al. The natural history of renal function in untreated idiopathic membranous glomerulonephritis in adults. *Clin Nephrol* 1984; 22(2): 61-7.
71. Donadio JV, Torres VE, Velosa JA, et al. Idiopathic membranous nephropathy: the natural history of untreated patients. *Kidney Int* 1988; 33(3): 708-15.

72. Říhová Z, Merta M, Maixnerová D, et al. Long-term outcome of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Prague Medical Report* 2006; 107(2): 189-98.
73. Costa SR CL. Idiopathic membranous glomerulonephritis in Brazil. *Nephrolgy* 1997; (3): 245-50.
74. Noel L, Zanetti M, Droz D, et al. Long-term prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis: Study of 116 untreated patients. *Am J Med Sci* 1979; 66(1): 82-90.
75. 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(4): 1400-7.
76. Ramzy M, Cameron J, Turner D, et al. The long-term outcome of idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1981; 16(1): 13-9.
77. Kida H, Asamoto T, Yokoyama H, et al. Long-term prognosis of membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1986; 25(2): 64-9.
78. Marx BE, Marx M. Prediction in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 1999; 56(2): 666-73.
79. Murphy B, Fairley K, Kincaid-Smith P. Idiopathic membranous glomerulonephritis: long-term follow-up in 139 cases. *Clin Nephrol* 1988; 30(4): 175-81.
80. Arıcı M, Birdane A, Güler K, et al. Türk hipertansiyon uzlaşısı raporu. *Türk Kardiyoloji Derneği Araştırmaları* 2015; 43(4): 402-9.
81. Reichert L, Koene R, Wetzels J. Prognostic factors in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(1): 1-11.
82. Joven J, Villabona C, Vilella E, et al. Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323(9): 579-84.
83. Vega GL, Toto RD, Grundy SM. Metabolism of low density lipoproteins in nephrotic dyslipidemia: comparison of hypercholesterolemia alone and combined hyperlipidemia. *Kidney Int* 1995; 47(2): 579-86.
84. Vega GL, Grundy SM. Lovastatin therapy in nephrotic hyperlipidemia: Effects on lipoprotein metabolism. *Kidney Int* 1988; 33(6): 1160-8.

85. Nickolas TL, Radhakrishnan J, Appel GB, editors. Hyperlipidemia and thrombotic complications in patients with membranous nephropathy. seminars in nephrology; 2003: Elsevier.
86. Cameron J, Ogg CS, Wass V. Complications of the nephrotic syndrome. The nephrotic syndrome Dekker, New York 1988: 849-70.
87. Kanfer A. Coagulation factors in nephrotic syndrome. Am J Nephrol 1990; 10(Suppl. 1): 63-8.
88. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. N Engl J Med 1992; 326(19): 1240-5.
89. Bell WR, Simon TL. Current status of pulmonary thromboembolic disease: pathophysiology, diagnosis, prevention, and treatment. Am Heart J 1982; 103(2): 239-62.
90. Moranne O, Watier L, Rossert J, et al. Primary glomerulonephritis: an update on renal survival and determinants of progression. QJM 2008; 101(3): 215-24.
91. Hogan SL, Muller KE, Jennette JC, et al. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. Am J Kidney Dis 1995; 25(6): 862-75.
92. Rostoker G. Idiopathic membranous nephropathy; new therapeutic trends. Eur J Med 1993; 2: 106-16.
93. Bernheim J. Effects of different converting-enzyme inhibitors on the course of non-diabetic glomerulopathies. Nephrol Dial Transplant 1990; 5(10): 837-40.
94. Webb D, Atkinson A. Enalapril following captopril-induced nephrotic syndrome. Scott Med J 1986; 31(1): 30-2.
95. Kaysen GA, Davies RW, Hutchinson FN. Effect of dietary protein intake and angiotensin converting enzyme inhibition in Heymann nephritis. Kidney Int Supplement 1989; (27).
96. Troyanov S, Wall CA, Scholey JW, et al. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. Kidney Int 2004; 66(3): 1199-205.
97. Wehrmann M, Bohle A, Bogenschütz O, et al. Long-term prognosis of chronic idiopathic membranous glomerulonephritis. an analysis of 334 cases with particular regard to tubulo-interstitial changes. Clin Nephrol 1989; 31(2): 67-76.

98. Kao L, Lam V, Waldman M, et al. Identification of the immunodominant epitope region in phospholipase A2 receptor-mediating autoantibody binding in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(2): 291-301.
99. Beck LH. The dominant humoral epitope in phospholipase A2 receptor-1: presentation matters when serving up a slice of π . *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(2): 237-9.
100. Hofstra JM, Beck LH, Beck DM, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clinical J Am Soc Nephrol* 2011; 6(6): 1286-91.
101. Hofstra JM, Debiec H, Short CD, et al. Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012: ASN. 2012030242.
102. Kanigicherla D, Gummadova J, McKenzie EA, et al. Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2013; 83(5): 940-8.
103. Ruggenti P, Debiec H, Ruggiero B, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody titer predicts post-rituximab outcome of membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2015: ASN. 2014070640.
104. Fresquet M, Jowitt TA, Gummadova J, et al. Identification of a major epitope recognized by PLA2R autoantibodies in primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2014: ASN. 2014050502.
105. Tomas NM, Beck Jr LH, Meyer-Schwesinger C, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2014; 371(24): 2277-87.
106. Debiec H, Guignonis V, Mougenot B, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med* 2002; 346(26): 2053-60.
107. Debiec H, Nauta J, Coulet F, et al. Role of truncating mutations in MME gene in fetomaternal alloimmunisation and antenatal glomerulopathies. *The Lancet* 2004; 364(9441): 1252-9.

108. Murtas C, Bruschi M, Candiano G, et al. Coexistence of different circulating anti-podocyte antibodies in membranous nephropathy. *Clinical J Am Soc Nephrol* 2012; 7(9): 1394-400.
109. Debiec H, Lefeu F, Kemper MJ, et al. Early-childhood membranous nephropathy due to cationic bovine serum albumin. *N Engl J Med* 2011; 364(22): 2101-10.

