



TC
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MEMBRANÖZ NEFROPATİ TANILI HASTALARDA NÖTROFİL/LENFOSİT VE PLATELET/LENFOSİT ORANLARININ HASTALIK PROGNOZU ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Merve Can HERDİ

Antalya, 2023



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MEMBRANÖZ NEFROPATİ TANILI HASTALARDA NÖTROFİL/LENFOSİT VE PLATELET/LENFOSİT ORANLARININ HASTALIK PROGNOZU ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve Can Herdi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Funda Sarı

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana ışık olan ,başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof.Dr.Ramazan SARI olmak üzere, üzerimde emeği olan tüm hocalarıma,

Eğitim sürecimin yanında tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve deneyimi ile bana destek olan, örnek aldığım değerli hocam Sayın Prof.Dr.Funda SARI'ya ,

Tez çalışmam sırasında birlikte çalışma imkanı bulduğum ,veri toplama sürecinde desteklerini esirgemeyen Sayın Doç.Dr.Ayça İnci 'ye

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm değerli uzman ve asistan arkadaşlarıma,bu süreçte sevgi,saygı ve uyum içerisinde çalıştığım bütün çalışma arkadaşlarıma,

Koşulsuz sevgilerini ve desteklerini hep hissettiğim,her zaman yanımda olan canım aileme,

Bir aileden farksız olan dostlarıma,

Hayatımın her aşamasında sevgisi , özverisi ile yanımda olan, her durumda bana inanan, bu süreçte de büyük destek sağlayan sevgili eşim Dr.Oğuzhan HERDİ'ye

Bana dünyadaki en büyük gücü veren ve sonsuz sevgiyi hissettiren biricik oğlum Deniz Alp'e

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Tablolar Dizini	viii
Figürler Dizini	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Giriş	1
1.2. Amaç	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Membranöz Nefropati	2
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	2
2.1.2. Etiyoloji	2
2.1.3. Patogenez	3
2.1.4. Histopatoloji	4
2.1.5. Klinik Görünüm ve Doğal Seyir	6
2.1.6. Teşhis	7
2.1.7. Prognoz ve Risk Değerlendirmesi	7
2.1.8. Tedavi	8
2.2. Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit Oranı	10
2.2.1. Böbrek Hastalarında NLR ve PLR	14
3. MATERYAL VE METOD	16
3.1. Örneklem	16
3.2. Etik Kurul Onayı	16
3.3. Veri Toplama Süreci	16
3.4. Çalışma Prosedürü	16
3.4.1. Proteinürideki İyileşme Üzerindeki Etkili Faktörlerin İncelenmesi	17
3.4.2. 6. Ay Takipte Risk Gruplarına Göre Yapılan Ayrım Üzerindeki Etkili Faktörlerin İncelenmesi	17
3.4.3. Son Dönem Böbrek Yetmezliğine İlerleyişte Etkili Faktörlerin İncelenmesi	17
3.4.4. Renal Fonksiyonlardaki Kötüye Gidiş Üzerindeki Etkili Faktörlerin İncelenmesi	17
3.5. İstatiksel Analizler	18
4. BULGULAR	19

4.1. Sosyodemografik Veriler ve İlk Başvuruya Ait Klinik, Hemogram, Biyokimya Değerleri	19
4.2. Takiplerde Proteinüri Remisyonuna Göre İkiye Ayrılan Gruplarda Sosyodemografik, Biyokimyasal ve Hemogram Verilerinin Değerlendirilmesi	20
4.3. Risk Grupları Arasında Sosyodemografik, Biyokimyasal ve Hemogram Verilerinin Karşılaştırılması	25
4.4. Takiplerde SDBY'ye Gitme Oranları, Sosyodemografik, Biyokimyasal ve Hemogram Verilerinin SDBY'ye Gidiş Üzerindeki Prognostik Etkisinin Değerlendirilmesi	26
4.4. Takiplerde Renal Fonksiyonlarda Kötüye Gidiş Oranları, Sosyodemografik, Biyokimyasal ve Hemogram Verilerinin Renal Fonksiyonlarda Kötüye Gidiş Üzerindeki Prognostik Etkisinin Değerlendirilmesi	29
5.TARTIŞMA	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	36
7. ÖZET	37
8.ABSTRACT	38
9. KAYNAKÇA	39

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	: Angiotensin-converting-enzyme
ARB	: Angiotensin receptor blockers
Alb	: Albümin
CRP	: C-Reaktif Protein
Ca	: Kalsiyum
DM	: Diabetes Mellitus
Egfr	: Estimated Glomerular Filtration Rate
GBM	: Glomerüler Bazal Membran
Hb	: Hemoglobin
HLADR3/DQA1	: Human Leukocyte Antigen DR3/DQA1
HR	: Hazard ratio
HSP	: Henoch-Schönlein Purpurası
HT	: Hipertansiyon
K	: Potasyum
KDIGO	: Kidney Diseases Improving Global Organisation
Kr	: Kreatinin
LDL	: Low Density Lipoprotein
Min-maks	: minimum-maksimum
MLR	: Monocyte/Lymphocyte Ratio
MM	: Mikofenolat mofetil
MN	: Membranöz nefropati
Na	: Sodyum
NEP	: Nötral endopeptidaz
NLR	: Neutrophil/Lymphocyte Ratio
P	: Fosfor
PLA2R1	: Phospholipase A2 receptor 1
PLR	: Platelet/Lymphocyte Ratio
RA	: Romatoid artrit
RHK	: Renal hücreli kanser
RPGN	: Rapidly Progressive Glomerulonephritis
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus

SS	: Standart sapma
USG	: Ultrasonografi
ÜA	: Ürik asit
THSD7A	: Trombospondin Type 1 Domain containing 7A



TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Ehrenreich ve Churg Evrelemesi	6
Tablo 4.1. Tanı Anındaki Sosyodemografik ve Klinik Veriler	19
Tablo 4.2. 6. ay takipte proteinüri tam remisyon olan ve olmayan grupların tanı anındaki biyokimyasal değerler ve sosyodemografik verileri açısından karşılaştırılması	21
Tablo 4.3. 12. ay takipte proteinüri tam remisyon olan ve olmayan grupların tanı anındaki biyokimyasal değerler ve sosyodemografik verileri açısından karşılaştırılması	22
Tablo 4.4. 5 yıllık takipte proteinüri tam remisyon olan ve olmayan grupların tanı anındaki biyokimyasal değerler ve sosyodemografik verileri açısından karşılaştırılması	24
Tablo 4.5. Sosyodemografik, Biyokimyasal ve Hemogram Değişkenlerinin Proteinüri Remisyonu Üzerindeki Prognostik Etkisine Yönelik Yapılan Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Cox-Regresyon Analizleri	25
Tablo 4.6. Risk Grupları Açısından Düşük, Orta ve Yüksek Risk Grubundan Yer Alan Hastaların Biyokimyasal ve Hemogram Verilerinin Karşılaştırılması	27
Tablo 4.7. Sosyodemografik, Biyokimyasal ve Hemogram Değişkenlerinin Son Dönem Böbrek Yetmezliğine Gidiş Üzerindeki Prognostik Etkisine Yönelik Yapılan Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Cox-Regresyon Analizleri	30

Tablo 4.8. Sosyodemografik, Biyokimyasal ve Hemogram Değişkenlerinin Renal Fonksiyonlarda Kötüye Gidiş Üzerindeki Prognostik Etkisine Yönelik Yapılan Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Cox-Regresyon Analizleri

FIGÜRLER DİZİNİ

Figür

Sayfa

Figür 1. NLR'nin SDBY'ye Gidişte Prognositlk Etkisi

28

Figür 2. PLR'nin SDBY'ye Gidişte Prognostik Etkisi

29



1.GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Giriş

Erişkin nefrotik sendromun en önemli nedeni membranöz nefropatidir. MN, glomerüler bazal membranda podosit ve subepitelyal bölge arasında immün komplekslerin birikimi ile giden, büyük oranda primer ancak bazen enfeksiyon, otoimmün hastalıklar, kanser, ilaçlar gibi bazı ikincil etkenlerle de ortaya çıkabilen ve çoğunlukla nefrotik sendrom kliniğiyle seyreden bir nefropatidir.

MN prognozunu değerlendirmek adına bazı faktörler tespit edilmiştir. Erkek cinsiyet, Asya kökenli olmak, ileri yaş, başlangıçtaki renal fonksiyonun düşük olması, proteinürinin derecesinin yüksek olması, IgG ve α -1 mikroglobulinin idrar ekskresyonu yüksekliği, glomerüler segmental sklerozis kötü prognostik faktörlerdir.

Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR) ve platelet/lenfosit oranı (PLR) güncel olarak kullanılan sistemik inflamasyona işaret eden belirteçlerdir. Basit bir hemogram değerlendirmesi nedeniyle kolaylıkla hesaplanabilmesinden dolayı çalışmalarda popülerliği artan parametrelerdir. Renal hastalıklar açısından bakıldığında ise son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) gidişte, renal hücreli karsinomda, IgA nefropatisinde, hızlı ilerleyen glomerülonefritte NLR ve PLR'nin prognostik belirteçler olduğu gösterilmiştir.

Primer MN'li hastalarda NLR ve PLR'nin prognoz üzerine etkisini inceleyen literatür kısıtlıdır.

1.2. Amaç

Biz bu çalışmada NLR ve PLR'nin primer MN'li hastaların 5 yıllık takiplerinde prognoz üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Bununla beraber ikincil olarak sosyodemografik ve biyokimyasal değerlerin prognoz üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Membranöz Nefropati

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Erişkinlerde nefrotik sendromun en önemli nedenlerinden olan membranöz nefropati (MN), ilk kez Bell tarafından öne sürülmüştür. Aynı bir patolojik antite olarak tanımlaması ise periyodik asit-Schiff-gümüş methenamin boyamada kendine has glomerüler bazal membran (GBM) yapısal değişiklikleri ve kapiller duvar kalınlaşması gözlemleyen Jones tarafından yapılmıştır(1). Sonrasında ise bu değişikliklerin GBM’de podosit ve subepitelyal membran arasında biriken immün komplekslerden kaynaklı olduğu fark edilmiştir. Bu birikimlerin normal podosit bariyer işlevlerini bozması ise klinik anlamda nefrotik sendromun ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

MN her iki cinsiyette ve tüm etnik gruplarda gözlemlenebilmekte olup 40 yaş üstü beyaz erkeklerde daha sık gözlenmektedir. Hastalığın pik yaptığı yaş grubu ise 40-50 yaşlardır. Hastalığın görülme sıklığı açısından erkek/kadın oranı yaklaşık iki olup erkeklerde klinik seyir daha şiddetlidir. Beyaz erişkinlerde insidans milyonda 8-10 arasında değişirken(2), daha geniş kapsamlı yapılan bir çalışmada (Amerika, Ortadoğu, Avustralya, Avrupa dahil edilmiştir) sıklık 1,2/100000 olarak bulunmuştur(3). Türkiye’de ise Türk Nefroloji Derneği’nin 2009-2012 yılları arasındaki kayıtları gözden geçirildiğinde böbrek biyopsisi yapılanların %28,8’inde MN saptanmıştır(4).

2.1.2. Etiyoloji

MN hastalarının yaklaşık %75-80’inde etiyoloji saptanamamaktadır ve bu nedenle de primer ya da idiyopatik MN olarak tanımlanmaktadır. Primer MN, immün aracılı glomerüler bir hastalık olup tanısı ikincil nedenler dışlanarak konur. Geriye kalan MN vakaları ise sekonder ve post-transplant (de novo) MN olarak ikiye ayrılır.

Sekonder MN’de maligniteler (meme, akciğer, kolon, prostat), Tip-I DM, Sistemik Lupus Eritematozuz (SLE), Romatoid Artrit (RA), Anti-Glomerül Bazal Membran Hastalığı, ANCA-Pozitif Vaskülitler, Graft-Versus-Host Hastalığı gibi otoimmün hastalıklar, ilaç reaksiyonları (Steroid olmayan antiinflamatuvarlar; NSAID, penisilamin, altın, kaptopril) ve enfeksiyonlar (Hepatit B ve C gibi) önde gelen etiyolojik etkenler arasındadır (1). Primer ve sekonder MN’de immünohistoloji ve hastalık seyrinde farklılıklar gözlemlenmektedir (5,6).

Farklı bir böbrek hastalığı nedeniyle transplant yapılan kişilerde ortaya çıkan MN’ye ise De novo ya da post-transplant MN denilmektedir. GBM’de oluşan antijen-antikor komplekslerinden dolayı bu tablonun ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu grup vakaların yaklaşık %1-2’sini oluşturmaktadır. Bir çalışmada ise nakilden sonra insidansın arttığı ve yaklaşık %5’lere ulaştığı gösterilmiştir (7–9).

2.1.3. Patogenez

MN’de böbrekte ne olduğu bilinse de bu sürecin nasıl geliştiğine dair bilgiler henüz yetersizdir. Patogenezde üç temel mekanizma öne sürülmektedir.

Bunlardan ilki otoimmün mekanizma olup bu alanda ilk hayvan modellemesi Heymann tarafından yapılmıştır. Freund antijeni ve ham böbrek ekstraktı ile fareler immünize edildiğinde nefrozis ortaya çıkmıştır. Bu otoantijen daha sonra megalin olarak adlandırılan fırça-sınır proteini olarak tanımlanmıştır. Düşün dansiteli lipoprotein reseptörü ilişkili bu protein podositlerin ayak çıkıntıları ve proksimal kıvrımlı tübüllerde yer almaktadır. Nefrotik sendrom ise kompleman fikse eden antikorlardan dolayı çıkıntıların hasar görmesi ve bu nedenle de diafram işlevlerini yerine getirememesinden kaynaklanır. Ancak megalin ifadesi sadece farelere hastır ve bu durum insanlar için geçerli değildir (10).

Debiec ise MN’nin nötral endopeptidaza (NEP) karşı ortaya çıkan immün yanıtta kaynaklı olduğunu öne sürmüştür. Konjenital olarak NEP eksik olan anneden doğan fetüslerde MN tablosunun gelişmesi üzerine bu antijenin MN’deki rolü ortaya konmuştur ve NEP insanda tanımlanan MN ile ilişkili ilk antijendir. Debiec ve ekibinin sunduğu vakada NEP’e yönelik annenin ürettiği antikorların

plasentadan geçmesi üzerine fetüs MN'li olarak dünyaya gelmiştir. Renal biyopside glomerüler kapiller ağların kollabe olduğu, immünfloresans mikroskopide IgG ve C3 epitelyal depozitlerin gösterildiği ve elektron mikroskopisinde erişkin MN'de de gözlemlenen şekilde subepitelyal depozitlerin olduğu ağır bir MN tablosu vakada gözlemlenmiştir (11).

Bir diğer sorumlu tutulan antijen ise 2009 yılında Beck ve ekibinin tanımladığı M-tip fosfolipaz A2 reseptör (PLA2R1) antijenidir(12). Bu antijen primer MN vakalarının yaklaşık %70'nde tespit edilebilmektedir. PLA2R1, 185 kD ağırlığında bir glikoprotein olup mannoz reseptör protein ailesinin bir üyesidir. Podosit membranında ifade edilen bu reseptör membran glikofosfolipidlerine bağlı yağ asitlerini parçalayan bir enzim olan fosfolipaz A2 için reseptör görevi görmektedir. Bu aileye ait reseptörler endositik geri dönüşüme girer ve böylece sabit bir yüzeyden erişilebilir antijen sağlar (13). PLA2R1'e karşı olan antikorlar IgG4 izotipinde olup diğer subtiplerin varlığı sekonder MN'nin var olma ihtimalini arttırmaktadır. Ancak IgG4'ün kompleman aktivite etme yeteneği düşüktür ve immün depozitlerde C3'ün varlığının neden olduğu hala tam aydınlatılamamıştır(14). PLA2R1 antijeni sadece vakaların %70'nde olmasıyla değil aynı zamanda prognostik açıdan da öneme sahiptir. Biyopsi anında PLA2R1 antijeni pozitif olan vakaların tam remisyona ulaşma ihtimalleri daha düşüktür. İmmünsüpresif tedaviler PLA2R1 antijeni düzeyini düşürürken proteinürinin tam remisyonundan önce tespit edilemez seviyelere düşmektedir (15–18).

Trombospondin tip 1 domain-containing 7A antijeni 250kD ağırlığında ve podositler tarafından eksprese edilen bir transmembran proteindir. Bu transmembran proteinine karşı ortaya çıkan antikorun (anti-trombospondin tip 1 domain-containing 7A) Anti-PLA2R1 antikoru negatif olan MN hastalarının %3-5'inde pozitif olduğu gösterilmiştir (19).

MN'de son olarak süperoksit dismutaz, aldoz redüktaz, katyonik bovin serum albümin ve alfa-enolaz gibi enzim yapıda proteinler nadir de olsa gösterilmiştir (1).

Patolojide etkili olduğu öne sürülen ikinci mekanizma ise daha önceden oluşan immün komplekslerin pasif olarak subepitelyal bölgelere yerleşmesidir. Buna en iyi örnek Lupus Nefriti'dir. Histon, dsDNA, ribonükleoproteinler ve diğer antikorları içeren immün kompleksler dolaşımdadır ve dolayısıyla da GBM'ye yerleşirler.

Son mekanizma ise patolojik olarak dolaşan antijenlerin subepitelyal alana yerleşerek burada kendilerine karşı olan antikorlarla in situ olarak immün kompleks oluşturmasıdır. Buna örnek olarak Hepatit B virüsü ilişkili MN verilebilir. Tümör antijenler, tiroid antijenleri, *helicobacter pylori* antijenleri de bu mekanizma için örnek gösterilebilir. Ancak bir önceki mekanizma ve bu mekanizma sekonder MN'ler için geçerlidir.

2.1.4. Histopatoloji

Teknolojinin de ilerlemesi ile bugün elektron mikroskopisi ile MN'yi diğer nefrotik sendrom sebeplerinden ayırmak konusunda daha başarılı hale gelinmiştir. Tarihsel açıdan baktığımızda Jones(21), ve Mellors ve Ortega (22) tarafından 60 yıl önce ilk ayırıcı histolojik özellikler tanımlanmıştır. Işık mikroskopisinde erken dönemde ayırt edici bir değişiklik gözlemlenemese de histolojik olarak tüm glomerül boyunca belirgin hipersellülarite olmadan GBM'de gözlemlenen diffüz kalınlaşma vardır. Glomerül genişlemiş ve hafif bir mezengial hipersellürate de tarif edilen bulgular arasındadır. Endokapiller proliferasyon gözlemlenmezken lümen açıktır. Histopatolojik olarak ileri evre vakalarda glomerüller ve tübülointerstisyel alanlarda kronik sklerozan değişimler, immün depozitler arasında uzanan GBM'nin ortaya çıkardığı dikensi yapılar da gözlemlenebilir.

İmmünfloresan mikroskopide GBM'de diffüz granüler IgG ve C3 birikimi öncelikli olarak gözlemlenebilir. Bununla beraber diğer immünglobulinler ya da kompleman reaktanları da bazen görülebilir.

Elektron mikroskopisinde de subepitelyal depolanmalar ve ayaksı oluşumların füzyonu görülür. MN'de elektron dens depozitler subepitelyal ve intramembranöz yerleşimlidir. Sekonder MN'de ise dolaşan immün komplekslere işaret eden mezengial ve subendotelal depozitler vardır(23,24).

MN'nin evrelendirilmesinde farklı modeller olsa da en çok kabul gören modelleme modifiye Ehrenreich ve Churg evrelemesidir. Histopatolojik bulgulara göre beş evreye ayrılmaktadır(23).

Tablo 2.1. Ehrenreich ve Churg Evrelemesi

Evre I	Bu evrede ışık mikroskopi bulguları genellikle normal sınırlardadır. GBM normal ya da hafifçe kalınlaşmış olarak görülebilir. Minimal düzeyde dikensi yapılar (spikes) izlenebilir. Az sayıda küçük ve yassı subepitelyal elektron yoğun birikimler görülür.
Evre II	GBM'nin epitelyal yüzeyinde dikensi yapıları oluşturan "spike" formasyonları belirginleşmiştir. Elektron yoğun birikimler arasında uzanan bu oluşumlar yaygın olarak izlenir. İlerlemiş olgularda bu dikensi yapıların uçları genişlemeye ve çomaklaşmaya başlar. Elektron yoğun birikimlerin sayısı ve büyüklüğü artmıştır.
Evre III	Elektron yoğun birikimler GBM'nin etrafını kuşatmış ve onunla kaynaşmıştır. Bu durum bazal membran ve kapiller duvarın düzensiz olarak kalınlaşması şeklinde izlenir. Biriken immün kompleks materyal GBM ve kapiller duvarın birbirinden ayrışmasına neden olur.
Evre IV	Bazal membran ile kaynaşmış birikimler elektron yoğun görünümünü kaybetmiştir. GBM' nin çok düzensiz kalınlaşmalar gösterdiği izlenir. Görünümü vakuollü bir yüzey şeklindedir.
Evre V	İyileşme dönemini temsil eder. Subendotelyal birikimler iyice azalmış, bazal membranın görünümü normale dönmeye başlamıştır. Bazal membran kısmen kalınlaşmış ve bazı bölgelerinde saydamlaşmıştır.

2.1.5. Klinik Görünüm ve Doğal Seyir

Primer MN heterojen bir kliniğe sahiptir. Hastaların yaklaşık %70-80'nde nefrotik düzeyde proteinüri saptanmaktadır (>3,5gr/gün). Hastaların geri kalanında ise subnefrotik düzeyde proteinüri gözlemlenir (<3,5gr/gün). Hastaların yarısında mikroskopik hematüri saptanırken %10 civarında hastada ise böbrek yetmezliği ilk tanı esnasında gözlemlenebilir. Nefrotik sendromda, >3,5gr/gün proteinürinin yanında ödem, hipoalbuminemi, hipertrigliseridemi bulunur. Dolayısıyla MN vakalarında da ödem önde gelen bulgulardan biridir. Ödem ayak, ayak bileği,

periorbital ve skrotal bölgede daha yoğun görülebilirken anazarka tarzında da ortaya çıkabilir(25,26).

Lipid profilindeki bu değişiklik sentezdeki artış ve katabolizmadaki azalmadan kaynaklanır. Hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, artmış LDL düzeyi saptanabilir. Plazma onkotik basıncın hipoalbüminemi nedeniyle azalmasını kompanze etmek adına hepatik lipoprotein sentezinin artması açıklanan mekanizmalardan biridir. Diğer bir yandan klirensteki bozulma da lipid profilindeki değişikliği ortaya çıkartıyor olabilir(27).

Koagülasyon sistemi de MN'de etkilenmektedir. Plazma fibrinojeni, trombosit agregasyonu ve doku plazminojen aktivatörü artarken, antitrombin III, protein C, Faktör IX, XI, XII ve protein S idrardan fazlaca atılır. Bu nedenle derin ven trombozları, pulmoner emboli, renal ven trombozu gibi tromboembolik hadiseler %10-40 oranında MN hastalarında gözlemlenebilir. Bu nedenle de bazı vakalarda antikoagülan tedavi de önerilmektedir(28,29).

Hipertansiyon başlangıçta gözlenmez ancak önceden hipertansiyon varlığı böbrek sağkalımı üzerinde olumsuz etkiye sahiptir(30). Klinik seyrinde MN, spontan remisyon ve relapslarla karakterizedir. Vakaların yaklaşık %20'si spontan tam remisyon olurken, %20'si kısmi remisyon olur ve yaklaşık %15-30 hastada ise relaps gözlemlenir. Hastaların yaklaşık %50'sinde nefrotik sendrom takiplerde devam ederken, yaklaşık %30'unda son dönem böbrek yetmezliğine gidişat olur(31). Tedavi almamış hastalarda mortalite %6-20 arasında değişmektedir. Renal yetmezlik dışında en sık sebep ise kardiyovasküler ve trombotik komplikasyonlardır.

2.1.6. Teşhis

Nefrotik sendrom kliniği sergileyen her erişkinde MN tanısı düşünülmelidir. Tanı için böbrek biyopsisi gerekmektedir. Biyopsi kontraendike ise hedef antijenler ve PLA2R antikoru testleri aracılığıyla biyopsi yapmadan da tanı konulabilmektedir. Eğer böbrek fonksiyonları normal ve anti-PLA2R pozitifse biyopsi olmadan tanı konulabilir, ancak, anti-PLA2R ve THSD7A negatifse primer MN tanısı dışlanamaz. Bununla beraber pozitif anti-PLA2R sekonder etiyolojide

yer alan etkenlere dair belirteçlerle bir arada gözlemlenebilir ve bu durumda biyopsi tanı için şarttır.

Böbrek fonksiyonlarının hızlı kötüleşmesi durumunda ve idrar sedimentinde eritrosit ya da lökosit olması durumunda anti-PLA2R pozitif olsa da biyopsi gerekir. İlaç ve enfeksiyonlara dair ayrıntılı anamnezin alınması, romatolojik hastalıkların dışlanması, otoimmün hastalıkların değerlendirilmesi ve maligniteye yönelik hikaye alınması tanı için önemlidir.

İlk aşamada kapsamlı bir biyokimya paneli, kan sayımı, idrar sedimentinin incelenmesi için idrar tetkiki, protein ve kreatinin, kreatinin klirens, otoimmün belirteçler, viral panel, serum C3 ve C4 düzey, kansere yönelik taramalar, anti-PLA2R immünabsorban testi değerlendirilmelidir. Anti-PLA2R antikoru pozitif olan hastalarda böbrek yetmezliği ve/veya sekonder etkene yönelik kanıt olup olmadığına bakılır. Eğer sekonder etkenlere yönelik kanıt yok ve böbrek fonksiyonları normalse biyopsi yapmadan primer MN tanısı konulabilir. Eğer bir kontraendikasyon yoksa hastanın böbrek değerlerinde bozulma var veya sekonder etkenlere yönelik kanıt varsa tanı için biyopsi yapılmalıdır. Anti-PLA2R negatifse ve kontraendikasyon yoksa biyopsi gerekir(32,33).

KDİGO (Kidney Diseases Improving Global Outcomes) 2021 kılavuzunda da nefrotik sendromu olan ve anti-PLA2R antikoru pozitif olan MN hastalarında tanı için biyopsiye gerek olmadığı ancak biyopsi ile kanıtlanmış olsa dahi tüm hastalarda ikincil nedenlerin dışlanması adına uygun tetkiklerin yapılması önerilmiştir (34).

2.1.7. Prognoz ve Risk Değerlendirmesi

MN'nin prognozunu değerlendirmek adına bazı faktörler tespit edilmiştir. İlk olarak erkeklerde prognoz daha kötüdür. Kadınlarda spontan remisyon olasılığı ve daha yavaş hastalık ilerleme hızı vardır. Aynı zamanda kadınların tedaviye yanıtları da erkeklere göre daha iyidir (35–38). Asya kökenlilerde uzun dönem prognoz diğer etnik kökenlere göre daha iyidir (39). Yaş açısından bakıldığında ise ileri yaş kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir. Bununla beraber çocuk hastalarda trombotik komplikasyonlar daha sık gözlenmektedir (40–42).

Başlangıçtaki renal fonksiyon prognoz için önemlidir. Kreatinin 1,5mg/dL'den yüksek olması son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemenin işaretçisi olabilir (39). Proteinürinin derecesi ve süresi de benzer şekilde prognoz üzerinde etkilidir. Proteinüri ve böbrek fonksiyonlarına göre bir risk derecelendirilmesi ilerleyen kısımda sunulacaktır(43). IgG ve α -1 mikroglobulinin idrar ekskresyonu yüksekliği tübülointersitisyel hasarın düzeyiyle ilişkilidir, aynı zamanda atılmış toplam protein miktarı da hem remisyon hem de progresyon için öngörücü bir değişkendir(44). B2-mikroglobulinin idrar ekstresyonu böbrek yetmezliği için öngörücü faktörlerden biridir(45). Remisyon düzeyine göre bakıldığında ise tam remisyon gözlemlenen kişilerde sağkalım oranları neredeyse %100'ken, kısmi remisyonunda bu değer %90, remisyon görülmeyen vakalarda ise %45'e düşmektedir (46).

Son olarak histopatolojik bulgulara göre de prognostik değerlendirme yapılmaktadır. Progresyon riski glomerüler segmental sklerozis görülen olgularda daha fazladır. Tübülointerstisyel lezyon, vasküler sklerozis ve fokal sklerozisin yoğunluğu da renal sağkalımla ilişkilidir(43). Elektron mikroskopisinde çeşitli dens depozitler ve büyük dens depozit varlığında prognoz kötüdür (47).

Yukarıda değinildiği gibi proteinüri ve böbrek fonksiyonlarına göre risk derecelendirmesi yapılmaktadır.

Düşük Risk: 6 aylık izlemde böbrek fonksiyonlarının normal ve <4gr/gün proteinüri olan asemptomatik hastalar bu gruba dahildir. Bu hastaların prognozu uzun dönemde iyidir. 5 yıl içerisinde böbrek yetmezliği gelişme oranı <%8'dir.

Orta Risk: Proteinüri düzeyi 4-8gr/gün ve bu durum 6 aydan fazla devam eden, kreatinin klirensi normal ya da normale yakın düzeylerde sabit olan hastalar bu risk grubunda yer alır. Bu hastaların yaklaşık olarak yarısında 5 yıl içerisinde kronik böbrek yetmezliği gelişir.

Yüksek Risk: >8gr/gün proteinürisi olan ve bu durumu en az 3 ay devam eden, böbrek fonksiyonları normalin altında ya da takip sırasında böbrek fonksiyonlarında bozulma görülen hastalar yüksek riskli olarak kabul edilir. Bu

gruptaki her dört hastanın üçünde 5 yıl içerisinde kronik böbrek yetmezliği gelişebilir (31).

2.1.8. Tedavi

Tedavide ilk adım öncelikle MN'nin primer mi sekonder mi olduğuna karar vermektir. Primer MN'de tedavi genel itibariyle immünsüpresif ve destekleyici nitelikteyken sekonder de etiyolojiye yönelik tedavi tercihi yapılır. Ancak hastaların tümünde proteinürinin en aza indirilmesi için bir renin anjiyotensin sistemi inhibitörü, varsa dislipidemi tedavisi ve gerekli görüldüğü takdirde kan basıncı kontrolü ve antikoagülan tedavi uygulanması önerilir. Ödem kontrolü için diüretikler ve diyet önerileri de tedavinin diğer ortak parçalarındandır.

Primer MN'de destekleyici veya immünsüpresif tedavi alan hastalarda remisyon kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

Tam remisyon: En az bir hafta arayla idrar proteinüri miktarı <0,3gr/gün, serum albümin düzeyi normal ve serum kreatinin düzeyinin normal olması

Kısmi remisyon: En az bir hafta arayla idrar proteinüri miktarı <3,5gr/gün, en yüksek proteinüri değerinin %50 veya daha fazla düşmesi, serum albümin düzeyinin düzelmesi ve/veya normale gelmesi ve stabil kreatinin düzeyi olması

Remisyon yok: Proteinüride %50'den daha az azalma ya da proteinürinin >3,5gr/gün olması

eGFR'nin <15ml/dk/1,73m² olması ise son dönem böbrek yetmezliği olarak tanımlanmıştır.

Proteinürinin kontrol altına alınması tedavide en önemli basamaktır. İmmünsüpresif tedavi mi yoksa destekleyici tedavi mi tercih edilecek diye karar verilmesi hastanın klinik ve laboratuvar durumuna göre değişmektedir. İmmünsüpresif tedavilerin yan etki riskleri göz önüne alındığında hangi hastalarda immünsüpresif tedaviye geçilmesinin uygun olduğunu belirleyen bazı algoritmalar öne sürülmüştür.

Böbrek fonksiyonları normal olan, ciddi nefrotik sendromu olmayan MN'li hastalarda 3-6 ay boyunca destekleyici tedaviler ile takiplerin yapılması önerilmektedir. İmmünsüpresif tedaviye başlamak için;

Yüksek risk grubu: Bu grupta gözlemde eGFR'de 25 veya daha fazla azalma, gözlem süresi sonunda >8gr/gün proteinüri ya da kalıcı nefrotik sendrom, PLA2R pozitif, seri anti-PLA2R titreleri kalıcı olarak yüksek olan hastalar yer alır. Bu maddelerden iki veya daha fazlasına sahip hastalar yüksek riskli olup vakit kaybetmeden immünsüpresif tedavi başlanmalıdır.

Orta risk grubu: Bu grupta 3-6 aylık takiplerde normal ya da stabil eGFR, 4-8gr/gün proteinüri, anti-PLA2R titresi <150RU/ml ve 6 aylık takipte stabil ya da <%25 oranında artma kriterlerinden en az iki tanesine sahip olan hastalar yer alır. Bu hastalarda immünsüpresif tedavi tercih edilebilir.

Düşük risk grubu: Bu grupta 3-6 aylık takiplerde stabil ya da normal eGFR, gözlemlerde proteinüri <4gr/gün, anti-PLA2R titrelerinin düşük olması ya da %25 ve daha fazla azalma kriterlerinden en az ikisine sahip olan hastalar yer alır. Bu hastalarda destekleyici tedaviler tercih edilir(2,31,48,49).

KDIGO 2021'de ise sadece nefrotik sendromu olan ve aşağıda sayılanlardan en az biri olan hastalara başlangıç immünsüpresif tedavinin yapılması önerilmektedir:

a) Antihipertansif ve antiproteinürik tedavi ile en az 6 aylık gözlem sürecinde; proteinürinin sürekli 4gr/gün üzerinde olması ve başlangıç değerinin %50'sinden fazla düzeyde kalması, ve takipte progressif azalma olmaması,

b)Nefrotik sendromla ilişkili ciddi, yaşamı tehdit eden veya kısıtlayan semptomların olması

c)eGFR'nin 25-30ml/dk/1,73m²'den az olmaması koşuluyla tanıdan sonraki 6-12 aylık süreçte serum kreatinin değerlerinde %30 veya daha fazla artış olması ve bu artışın başka komplikasyonlarla açıklanamaması (34).

Serum kreatinin değeri $>3,5\text{mg/dl}$, USG’de böbrek boyutları küçülmüş, ciddi enfeksiyon durumlarında immünsüpresif tedavi önerilmemektedir (34).

Destekleyici tedavilerde ilk olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB) kullanılmaktadır. Aynı zamanda glomerül içi basıncın düşürülmesinin hastalık progresyonu üzerinde olumlu etkiye sahip olduğu düşünülmektedir(50). 300’den fazla hasta ile yapılan bir çalışmada immünsüpresif tedavi almadan sadece ACE inhibitörü veya ARB alan hastalarda dahi bu tedaviyi almayan hastalara göre neredeyse iki kat fazla bulunmuştur. Bu çalışma retrospektif nitelikte olup remisyon olarak $<0,3\text{gr/gün}$ tam remisyon olarak kabul edilmiştir. Ancak çalışmada bu bulguların şiddetli proteinürisi yani $>8\text{gr/gün}$ proteinürisi olmayan vakalarda geçerli olduğu da belirtilmiştir(51). Bununla beraber proteinürideki gerilemenin progresyon üzerindeki etkisinin diğer glomerüler hastalıklara göre daha az olduğunu belirten çalışmalar da vardır(2,46).

Dislipidemi için statinlerin kullanımı önerilmektedir. Ancak dislipideminin düzeltilmesinin MN’nin progresyonu üzerine herhangi bir etkisi olup olmadığına dair veri yoktur. Ancak damar hasarı, kardiyovasküler riskler nedeniyle tedavide göz önünde bulundurulması gereken durumlardan biridir. Tromboz riskinin MN’li hastalarda yüksek olduğu daha önce belirtilmiş olup bu nedenle antikoagülanlar özellikle serum albümini $<2,5\text{mg/dl}$ olan hastalarda ve tromboz için ek riske sahip olan hastalarda önerilmektedir.

Kortikosteroidler MN tedavisinde immünsüpresif olarak denenen ilk ajanlardır. Ancak tek başına kullanımlarının tedavide yeterli başarıyı sağlayamadığının gösterilmesi üzerine alkilleyici ajanlarla kombine halde kullanılmaktadırlar(48,52,53). Siklofosfamid ve klorambusil alkilleyici ajanlar olarak kombinasyon tedavisinde tercih edilen ilaçlardır. Orta riskli hastalarda steroidler ile kombine edilen bu ajanların hem progresyonu engellediği hem de remisyon sağladığı gösterilmiştir. Siklofosfamidin yan etki profilinin klorambusilden daha düşük olması onu bir adım daha öne çıkartmaktadır. Yapılan çalışmalarda 5 yıllık renal sağkalım neredeyse %90’dır ve remisyon oranları da yaklaşık %70’tir. Ancak her dört hastanın birinde relaps gözlenmektedir(54).

Siklofosfamid ile anemi, trombositopeni, sterilit, mesane kanseri ve enfeksiyonlara eğilim gibi yan etkiler gözlemlenirken klorambusil ile akut lösemi veya lenfoma gibi ciddi yan etkiler gözlemlenebilir.

Alkilleyici ajanlar başarısız olduğunda kalsinörin inhibitörlerine geçilebilir. Bu grupta siklosporin ve takrolimus bulunmaktadır. Siklosporin interlökin-2 üretimini baskılamaktadır. Düşük dozlarda siklosporin ile steroidin kombine edildiği tedavi rejimlerinde son dönem böbrek yetmezliğine gidişin engellendiği ve proteinüride remisyonun ortaya çıktığı gösterilmiştir. Kısa dönem kullanımında relaps oranı yüksek olup nefrotoksik etkilerinin olması nedeni ile ikinci sırada tercih edilen kombinasyon ilaçlarındandır(55,56). Takrolimus ise interlökin-2 gen blokajı etkisi ile etkinliğini gösterir. Siklosporinle benzer düzeyde etkinliğe sahip olmakla birlikte klinikte siklosporine göre daha sık kullanılmaktadır. Ancak takrolimus ile relaps oranlarının yüksek olduğu gösterilmiştir(57,58).

Bir başka immünsüpresif ajan ise mikofenolat mofetildir (MM). De novo pürin sentezinin baskılanması, T, B hücre, düz kas ve fibroblast proliferasyonunu engellemesi ile böbreği koruyucu etkiye sahiptir. Tekli MM kullanımı yeterli etkinlik sağlamasa da steroid ile kombinasyonun remisyon sağladığı gösterilmiştir. Ancak relaps oranları neredeyse %75'tir. Bu nedenle üçüncü sırada yer almaktadır(59,60). Diğer bir ajan ise çelişkili verilere rağmen azatioprin(61,62). Son olarak belirtilmesi gereken immünsüpresif ajan ise CD-20 monoklonal antikoru olan rituksimabdır. Rituksimab tedavisi ile %90'lara varan remisyonlar gözlemlenebilmektedir (63). Orta riskli hastaların birçoğunda artık alkilleyici ajanlar ya da kalsinörin inhibitörleri yerine rituksimab önerilmektedir(64).

KDIGO 2021'de düşük risk grubunda yer alan hastalarda immünsüpresif tedavi önerilmezken orta risk grubundaki hastalarda immünsüpresif tedavinin başlanabileceği belirtilmektedir. Bu grupta yer alan hastalar için immünsüpresif tedavi rejimi olarak rituksimab veya kalsinörin inhibitörleri±glukokortikoid önerilmektedir. Yüksek risk grubunda immünsüpresif tedavinin hemen başlanması gerektiği belirtilirken immünsüpresif tedavi rejimi olarak rituksimab veya siklofosfamid glukokortikoid kombinasyonu, kalsinörin inhibitörleri ve rituksimab kombinasyonu önerilmektedir (34).

2.2. Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit Oranı

Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR) ve platelet/lenfosit oranı (PLR) güncel olarak kullanılan sistemik inflamasyona işaret eden belirteçlerdir. Basit bir hemogram değerlendirmesi nedeniyle kolaylıkla hesaplanabilmesinden dolayı çalışmalarda popülerliği artan parametrelerdir. NLR ve PLR akut ve kronik inflamatuvar süreçlerde artmakta olup birçok hastalığın prognozunda ya da inflamatuvar etiolojisinde değerlendirilmektedir (65). NLR'nin yüksekliği kronik hastalıklarda kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir. Sistemik inflamasyonda salınan IL-1, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12 ve platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi sitokinler NLR'yi arttırmaktadır (66). Bununla birlikte kronik inflamatuvar süreçlerde artan lenfosit apoptozu nedeniyle PLR'nin de sistemik inflamasyonu gösteren bir belirteç olduğu öne sürülmektedir (67).

2.2.1. Böbrek Hastalarında NLR ve PLR

NLR ve PLR'nin çalışmalarda sıklıkla son dönem böbrek yetmezliğine gidişat üzerindeki prognostik değerleri incelenmiştir. Son dönem böbrek hastaları ile yapılan bir çalışmada hastaneye başvuru esnasında hesaplanan NLR, PLR ve Monosit/lenfosit oranı (MLR)'nin 30 günlük dönemde mortalite üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda yüksek NLR, PLR ve MLR değerleri hastanede daha uzun kalma ve daha fazla diyaliz seansı ile ilişkili bulunmuştur(68). Renal hücreli karsinom hastalarında yapılan bir çalışmada ise operasyon öncesi değerlendirilen NLR'nin potansiyel prognostik bir faktör olduğu bulunmuştur(69). Bir diğer renal hücreli kanser hastaları ile yapılan çalışmada artmış NLR'nin metastatik olmayan hastalarda azalmış rekürrensiz sağkalım, genel sağkalım ve kansere özel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur(70). Diyalize girmeyen böbrek hastalarında ise PLR'nin yüksek duyarlı CRP ile korelasyon gösterdiği dolayısıyla bu grup hastalarda inflamasyonun belirteci olarak PLR'nin kullanılabileceği öne sürülmüştür(71). Yine benzer şekilde son dönem böbrek hastaları ile yapılan bir çalışmada da PLR'nin inflamasyonu NLR'ye göre daha iyi gösterdiği bulunmuştur. (72)360 hemodiyaliz hastasıyla yapılan bir başka çalışmada NLR'nin tüm nedenlerden kaynaklı ölüm ile ilişkili olduğu PLR'nin ise sadece kardiyovasküler nedenli ölümler ile ilişkili olduğu bulunmuştur (73).

Bir diğ er en sık gözlemlenen glomerülonefrit sebeplerinden IgA nefropatisi ile yapılan bir çalışmada sağlıklı kontrollere göre hastaların NLR değerlerinin daha yüksek olduğu ve aynı zamanda klinik anlamda kötüye gidiş üzerinde etkili olduğu bulunmuştur(74).

44 hızlı ilerleyen glomerülonefrit hastasında yürütülen bir çalışmada ise NLR'nin mortaliteyi öngördüğü, sistemik inflamasyon ile korelasyon gösterdiği, fibrosellüler kresent yüzdesi ile negatif korelasyon gösterdiği, PLR'nin ise hastalık ağırlığının belirteci olduğu bulunmuştur(75).

Proteinürili kronik böbrek, protein risiz kronik böbrek hastalarının ve kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada proteinürili grubun NLR ve PLR değerinin kontrollerden daha yüksek olduğu, aynı zamanda proteinüri düzeyi ile NLR ve PLR arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (76).

99 Primer MN tanısı konmuş hastalarla yapılan biyobelirteçlerin incelendiği bir çalışmada hastalar Ehrenreich-Churg histopatolojik evrelendirmesine göre iki gruba ayrılmıştır. Evre 1-2 hastalar bir grup Evre 3-4 hastalar ise diğer grubu oluşturmuştur. Aynı zamanda prognoz değerlendirmesi için ölüm, renal transplant ya da diyaliz sonlanım noktası olarak belirlenmiştir. NLR ve PLR evreler arasında anlamlı fark göstermezken, $>3,34$ NLR ve $>14,48$ PLR'nin kötü böbrek işlevi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (77).

3. MATERİYAL VE METOD

Bu çalışma retrospektif olarak tıbbi kayıtların taranması yöntemi ile yapılmıştır. Antalya ilinde yer alan iki hastaneden (Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi) primer membranöz nefropati tanısı konulan hastaların tıbbi verileri retrospektif olarak gözden geçirilmiştir.

3.1. Örneklem

Her iki hastanenin arşivlerinde 2010-2020 yılları arasında primer MN tanısı konulmuş toplamda 84 hastaya dair tıbbi kayıtlar çalışma için seçilmiştir. Kayıtların incelenmesinden sonra 2 hastada SLE, 2 hastada da multiple myelom tanısı olması nedeniyle veriler çalışmadan çıkartılmıştır. 5 hastanın ise sadece başvuru ve tanı anında verileri olması nedeniyle bu hastalar da örneklemden çıkartılmış ve sonuç olarak 75 primer MN'li hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 5 yıllık takip verileri çalışmada kullanılmıştır.

3.2. Etik Kurul Onayı

Çalışma; 29/09/2021 tarihli KAEK-698 karar numaralı, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak yapılmıştır (Ek-1).

3.3. Veri Toplama Süreci

Her iki hastanenin tıbbi kayıt sistemlerinden çalışmaya dahil edilen vakaların yaş, cinsiyet, hipertansiyon ve diyabetes mellitus tanısı, tanı tarihi, tanı anındaki LDL(mg/dL), albümin(g/dL), kalsiyum(mg/dL), potasyum(mEq/dL), sodyum(mEq/dL), ürik asit(mg/dL), fosfor(mg/dL), kreatinin(mg/dL), eGFR(mL/dk/1,73m²) (CKD-EPI yöntemine göre hesaplanmış), proteinüri(g/gün), nötrofil(sayı/mm³), lenfosit(sayı/mm³), platelet(sayı/mm³), hemoglobin(g/dL), serum C3 ve C4 (her iki hastane eşik değerlerine göre düşük, normal ve yüksek olarak üç gruba ayrılmıştır), ANA ve Anti-PLA2R antikoru pozitifliği, başlanan tedavilere dair veriler elde edilmiştir. Bu veriler Ek-2'de sunulan veri formuna not

edilmiştir. Her iki hastaneden de tıbbi verilerin toplanmasına dair gerekli izinler alınmıştır(Ek-3).

3.4. Çalışma Prosedürü

Bu çalışmada gözden geçirilen literatür ışığında proteinüriye göre remisyon, risk düzeyi ve renal işlevlerde bozulmaya göre gruplara ayrılmışlardır.

3.4.1. Proteinürideki İyileşme Üzerindeki Etkili Faktörlerin İncelenmesi

Proteinürideki remisyon için literatür önerisine bağlı kalınarak <300mg/gün tam remisyon ve >300mg/gün üstü tam remisyona girmeyen şeklinde iki gruba ayrılmıştır. 6. Ayda ve 12.aydaki gruplar arasında sosyodemografik veriler, tanı anındaki biyokimyasal veriler ve hemogram verileri açısından farklılık olup olmadığına bakılmıştır.

Aynı zamanda proteinürinin iyileşmesi üzerinde sosyodemografik, biyokimyasal ve hemogram verilerinin prognostik etkisi incelenmiştir.

3.4.2. 6. Ay Takipte Risk Gruplarına Göre Yapılan Ayrım Üzerindeki Etkili Faktörlerin İncelenmesi

Risk düzeyi için yine literatürde önerilen değerlere bağlı kalınarak 6.ayda <4gr/gün proteinürili hastalar düşük risk, 4-8gr/gün proteinürili hastalar orta risk ve >8gr/gün olan hastalar yüksek risk olarak değerlendirilmiştir. Hastalar bu değerlere göre üç gruba ayrılmıştır.

3.4.3. Son Dönem Böbrek Yetmezliğine İlerleyişte Etkili Faktörlerin İncelenmesi

Hastaların 0 (tanı anı), 6, 12, 18, 24, 36,48 ve 60.ayda yukarıda belirtilen verileri elde edilmiştir. Herhangi bir zamanda eGFR'nin 15'in altına düşmesi ya da hastaların dosyalarında tanı konduktan sonra renal transplant, hemodiyaliz ya da periton diyalizi öyküsünün olması SDBY olarak değerlendirilmiş olup sosyodemografik veriler, biyokimyasal veriler ve hemogram verilerinin SDBY üzerindeki prognostik etkisi değerlendirilmiştir.

3.4.4. Renal Fonksiyonlardaki Kötüye Gidiş Üzerindeki Etkili Faktörlerin İncelenmesi

5 yıllık takiplerde eGFR'nin 60'ın altına inmesi renal fonksiyonlarda kötüye gidiş olarak değerlendirilmiş olup değişkenlerin prognostik etkisinin değerlendirilmesi için analizler yapılmıştır.

3.5. İstatiksel Analizler

Kategorik değişkenler için frekans analizler, sürekli değişkenler için ise dağılım şekline göre ortalama/ortanca analizler yapılmıştır. İki grup arasındaki kategorik değişkenler açısından karşılaştırma için Ki-Kare, sürekli değişkenler için dağılım paternine göre normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U ya da normal dağılım gösteren değişkenler için Student's T testi kullanılmıştır. Birden fazla grup olduğunda ise dağılım paternine göre normal dağılım gösteren değişkenler için One-Way ANOVA ya da normal dağılım göstermeyen değişkenler için Kruskal-Wallis analizleri kullanılmıştır. Anlamlı çıkan değişkenler için posthoc analizler yapılmıştır. Her bir takip noktasında yapılan evrelendirme doğrultusunda o takip noktasında evre ile sosyodemografik değişkenler (cinsiyet hariç; onun için Ki-Kare kullanılmıştır) tanı anındaki biyokimyasal ve hemogram verileri arasındaki korelasyon evreler normal dağılım göstermediği için Spearman's korelasyon analizi ile bakılmıştır. Öngörücü değerlendirme için tek değişkenli ve çok değişkenli Cox-regresyon analizi yapılmıştır. NLR ve PLR için eşik değer belirlemek adına Roc analizleri yapılmıştır. Anlam düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. İstatiksel analizler IBM firmasına ait olan SPSS21.0 ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Veriler ve İlk Başvuruya Ait Klinik, Hemogram, Biyokimya Değerleri

Hastaların %56'sı erkek (n=42) olup %44'ü (n=33) kadındır. Örneklemenin ortalanca yaşı 54,50 (26-77)'dir. İlk tanı anındaki yaş ortalaması $47,63 \pm 11,37$ 'dir.

Hastaların %26,7 (n=20)'sinde tanı anında hipertansiyon varken %14,7 (n=11)'sinde diyabetes mellitus tanısı vardır. Değerlere ait veriler Tablo 4.1'de sunulmuştur.

Takiplerde 2 hastaya renal transplantasyon yapılmış olup, 2 hasta hemodiyalize, 1 hasta periton diyalizine alınmıştır.

Tablo 4.1. Tanı Anındaki Sosyodemografik ve Klinik Veriler

<i>Sosyodemografik Veriler</i>	<i>%(n)</i>	<i>Ortalama$\pm$SS</i>	<i>Ortanca(Min-Maks)</i>	<i>Toplam Vaka Sayısı</i>
Cinsiyet				
Erkek	56(42)			75
Kadın	44(33)			
Yaş			56,50(26-77)	75
Tanı anındaki Yaş		47,63 $\pm$ 11,37		75
<i>Klinik Veriler</i>				
HT				
Var	26,7(20)			75
Yok	73,3(55)			
DM				
Var	14,7(11)			75
Yok	85,3(64)			
<i>Biyokimya</i>				
LDL(mg/dL)		205,63 $\pm$ 80,56		44
Ca(mg/dL)		8,49 $\pm$ 0,73		70
P(mg/dL)			3,80(2,10-31)	71
K(mEq/dL)			4,49(3,31-5,60)	70
Na(mEq/dL)			140(130-192)	70

Albumin(g/dL)			2,80(1,81-4,90)	69
Parathormon(mg/dL)		63,06±68,01		22
Ürik asit(mg/dL)		6,33±1,76		67
Kreatinin(mg/dL)			0,86(0,37-3,90)	75
eGFR		87,87±32,48		75
Proteinüri(g/gün)		6250,25±3475,29		75
<i>Hemogram</i>				
Nötrofil(sayı/mm ³)			4500(1400-14000)	75
Lenfosit(sayı/mm ³)			2200(900-7600)	75
Platelet(sayı/mm ³)		279066,66±74400		75
Hemoglobin (g/dL)		13,04±2,03		75
NLR			1,95(0,82-15,66)	75
PLR		34,08-378,89	119,31(34,08-378,89)	75
C3				
Düşük	5,6(3)			
Normal	90,7(49)			
Yüksek	3,7(2)			54
C4				
Düşük	1,9(1)			
Normal	94,4(51)			
Yüksek	3,7(2)			54
SS: Standart Sapma, n=vaka sayısı, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, eGFR(mL/dk/1,73m ²)				

4.2. Takiplerde Proteinüri Remisyonuna Göre İkiye Ayrılan Gruplarda Sosyodemografik, Biyokimyasal ve Hemogram Verilerinin Değerlendirilmesi

Vakalar tam remisyon (proteinüri<300mg/gün) ve tam remisyonunda olmayan (proteinüri>300mg/gün) olarak iki gruba ayrılmıştır. Bu ayrım her bir takip noktasında yapılmış ve oluşan iki grup arasında tanı anındaki biyokimyasal değerlendirmeler ve sosyodemografik veriler açısından karşılaştırma yapılmıştır.

6.ayda hastaların %14,7 (n=11) tam remisyonla girmişken %85,3'ü (n=64) tam remisyonla girmemiştir. 12. Ayda 68 hastanın %23,5'i (n=16) tam remisyonla girmiştir. Takiplerde iki grubun karşılaştırılmasına dair veriler 6.aylık takip için Tablo 4'te, 12 aylık takip için Tablo 5'te sunulmuştur. Cinsiyet açısından

bakıldığında ise 6.ayda ve 12 ayda proteinüride tam remisyon gözlenmesi açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (sırasıyla $\chi^2 = 0,582$, $p=0,446$; $\chi^2 = 1,249$, $p=0,264$).

Tablo 4.2. 6. ay takipte proteinüri tam remisyon olan ve olmayan grupların tanı anındaki biyokimyasal değerler ve sosyodemografik verileri açısından karşılaştırılması

	Tam Remisyon	Tam Remisyon Olmayan		
	Ortalama±SS/Ortanca(min-maks)	Ortalama±SS/Ortanca(min-maks)	p	n
Yaş	57,50(35-76)	56,50(26-77)	0,578	75
Tanı anındaki yaş	49,90±12,34	47,23±11,25	0,476	74
Kreatinin(mg/dL)	0,90(0,48-1,72)	0,85(0,37-3,90)	0,653	75
eGFR	89,17±27,27	87,65±33,47	0,887	75
Proteinüri(g/gün)	5058,45±4683,58	6455,09±3227,06	0,221	75
Ca(mg/dL)	8,69±0,59	8,46±0,75	0,349	70
Na(mEq/dL)	139(130-143)	140(134-192)	0,232	70
K(mEq/dL)	4,50(3,50-5,20)	4,47(3,31-5,60)	0,590	70
LDL(mg/dL)	188,50±87,06	208,34±80,39	0,581	44
P(mg/dL)	3,40(2,40-5,70)	3,80(2,10-31)	0,535	71
Albumin(g/dL)	2,70(2,40-4,40)	2,81(1,81-4,90)	0,560	69
Ürik asit(mg/dL)	7,12±2,80	6,21±1,54	0,367	67
Nötrofil(sayı/mm³)	4100(2400-6500)	4705(1400-14000)	0,073	75
Lenfosit(sayı/mm³)	2360(1200-3400)	2190(900-7600)	0,881	75
Platelet(sayı/mm³)	246090,09±47365,50	284734,37±76963,45	0,110	75
Hemoglobin (g/dL)	13,99±1,84	12,88±2,03	0,095	75
NLR	1,65(1,14-2,92)	2,01(0,82-15,56)	0,240	75
PLR	106,66(71,76-194,12)	122,22(34,08-378,89)	0,217	75

Normal dağılım gösteren değişkeler için ortalama±SS(standart sapma), normal dağılım göstermeyenler için ortanca(min-maks) değerler sunulmuştur. p<0,05, n=toplam vaka sayısı. eGFR(mL/dk/1,73m²)

6.ay takipte tam remisyona giren ve girmeyen grup arasında anlamlı fark gösteren bir değişken saptanmamıştır. (Tablo 4.2).

Tablo 4.3. 12. ay takipte proteinüri tam remisyon olan ve olmayan grupların tanı anındaki biyokimyasal değerler ve sosyodemografik verileri açısından karşılaştırılması

	Tam Remisyon	Tam Remisyon Olmayan		
	Ortalama±SS/Ortanca(min-maks)	Ortalama±SS/Ortanca(min-maks)	p	n
Yaş	52(35-77)	57(26-76)	0,648	68
Tanı anındaki yaş	48,12±9,98	47,56±11,60	0,863	67
Kreatinin(mg/dL)	0,76(0,48-1,72)	0,90(0,41-3,90)	0,066	68
eGFR	96,36±25,45	85,26±33,64	0,229	68
Proteinüri(g/gün)	6027,18±3794	6344,88±3534,41	0,758	68
Ca(mg/dL)	8,44±0,87	8,49±0,71	0,816	63
Na(mEq/dL)	139(130-146)	140(134-145)	0,720	63
K(mEq/dL)	4,40(3,50-5,01)	4,50(3,31-5,60)	0,428	63
LDL(mg/dL)	195,77±81,46	211,06±84,58	0,633	40
P(mg/dL)	3,80(3,04-5,10)	3,70(2,40-3,31)	0,535	64
Albumin(g/dL)	2,80(2,12-4,40)	2,85(1,81-4,90)	0,699	62
Ürik asit(mg/dL)	6,11±2,42	6,37±1,62	0,649	60
Nötrofil(sayı/mm ³)	4400(1620-6700)	4705(1400-14000)	0,394	68
Lenfosit(sayı/mm ³)	2395(1400-3930)	2140(900-4300)	0,553	68
Platelet(sayı/mm ³)	286687,50±58880,35	274211,53±80640,16	0,569	68
Hemoglobin (g/dL)	14,05±1,98	12,76±2	0,028*	68
NLR	1,84(1,11-3,25)	2,01(0,82-15,56)	0,295	68
PLR	127,13(51,91-200)	116,83(58,43-378,89)	0,593	68
Normal dağılım gösteren değişkeler için ortalama±SS(standart sapma), normal dağılım göstermeyenler için ortanca(min-maks) değerler sunulmuştur. p<0,05, n=toplam vaka sayısı. eGFR(mL/dk/1,73m ²)				

12. ayda ise tam remisyona giren grubun Hb değeri anlamlı olarak tam remisyona girmeyen gruptan daha yüksektir ($t=-2,253$, $p=0,028$). Diğer değişkenler açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo 4.3).

5 yıllık takiplerde proteinürde tam remisyona giren ve girmeyen hastalarda değişkenlerin karşılaştırılması Tablo 4.4'te sunulmuştur.

Tablo 4.4. 5 yıllık takipte proteinüri tam remisyon olan ve olmayan grupların tanı anındaki biyokimyasal değerler ve sosyodemografik verileri açısından karşılaştırılması

	Tam Remisyon	Tam Remisyon Olmayan	p	n
	Ortalama $\pm$ SS/Ortanca(min-maks)	Ortalama $\pm$ SS/Ortanca(min-maks)		
Yaş	57(26-77)	55,50(26-72)	0,401	62
Tanı anındaki yaş	48,94 $\pm$ 11,00	46,39 $\pm$ 11,72	0,339	74
Kreatinin(mg/dL)	0,82(0,48-2,07)	1,01(0,37-3,90)	0,149	75
eGFR	90,34 $\pm$ 25,75	85,60 $\pm$ 37,85	0,526	75
Proteinüri(g/gün)	6214,33 $\pm$ 3625,49	6283,42 $\pm$ 3377,98	0,932	75
Ca(mg/dL)	8,48 $\pm$ 0,76	8,50 $\pm$ 0,71	0,911	70
Na(mEq/dL)	140(130-146)	139(134-192)	0,634	70
K(mEq/dL)	4,49(3,50-5,34)	4,48(3,31-5,60)	0,537	70
LDL(mg/dL)	202,20 $\pm$ 84,55	209,75 $\pm$ 77,46	0,761	44
P(mg/dL)	3,50(2,40-31)	3,80(2,10-6,25)	0,451	71
Albumin(g/dL)	2,77(2,12-4,90)	2,85(1,81-4,30)	0,653	69
Ürik asit(mg/dL)	6,29 $\pm$ 1,79	6,37 $\pm$ 1,75	0,864	67
Hemoglobin(g/dL)	13,55 $\pm$ 1,89	12,57 $\pm$ 2,06	0,038*	75
NLR	1,84(0,82-4,17)	2,10(0,94-15,56)	0,160	75
PLR	117,58(51,91-200)	119,44(34,08-378,89)	0,718	75
Normal dağılım gösteren değişkeler için ortalama $\pm$ SS(standart sapma), normal dağılım göstermeyenler için ortanca(min-maks) değerler sunulmuştur. $p<0,05$, n =toplam vaka sayısı. eGFR(mL/dk/1,73m ²)				

Takiplerde herhangi bir anda proteinüri değerinin 300'ün altına inmesi remisyon olarak kabul edilmiş olup sosyodemografik, biyokimyasal ve hemogram

verilerinin prognostik etkisi değerlendirilmiştir (Tablo 4.4). Ortalama takip süresi 27,08±20,23 ay olarak saptanmıştır.

Tablo 4.5. Sosyodemografik, Biyokimyasal ve Hemogram Değişkenlerinin Proteinüri Remisyonu Üzerindeki Prognostik Etkisine Yönelik Yapılan Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Cox-Regresyon Analizleri

	Tek Değişkenli			Çok Değişkenli		
	HR	95%CI	p	HR	95%	p
Cinsiyet	0,705	0,359-1,383	0,309			
Yaş	1,017	0,986-1,049	0,285			
Tanı Anındaki Yaş	1,020	0,987-1,054	0,234			
LDL(mg/dL)	0,998	0,993-1,004	0,505			
Ca(mg/dL)	0,980	0,602-1,597	0,937			
P(mg/dL)	1,023	0,945-1,109	0,571			
Albumin(g/dL)	0,914	0,531-1,572	0,745			
K(mEq/dL)	1,195	0,527-2,712	0,669			
Na(mEq/dL)	1,017	0,954-1,085	0,599			
Ürik Asit(mg/dL)	0,908	0,725-1,138	0,404			
Kreatinin(mg/dL)	0,395	0,159-0,979	0,045	1,183	0,974-1,437	0,091
eGFR	1,004	0,994-1,014	0,447			
Proteinüri(g/gün)	1,000	1,000-1,000	0,949			

Hb(g/dL)	1,225	1,028-1,461	0,024	0,436	0,167-1,136	0,089
NLR	0,662	0,432-1,015	0,059			
PLR	0,996	0,990-1,003	0,249			
HR: Hazard Ratio, Analizlerde değişkenlerin tanı anındaki değerleri kullanılmıştır. eGFR(mL/dk/1,73m²)						

Tek değişkenli ve çok değişkenli yapılan Cox-Regresyon analizlerinde, tek değişkenlilerde tanı anındaki kreatinin (-2 Log Likelihood=259,352, p=0,040) ve Hemoglobin düzeyi (-2 Log Likelihood=83,713, p=0,039) anlamlılık göstermiş olup bu iki değişkenin dahil edildiği modelde model anlamlı çıkmış olup (-2 Log Likelihood=256,503, p=0,036) model içerisinde her iki değişken de anlamlılığını yitirmiştir.

4.3. Risk Grupları Arasında Sosyodemografik, Biyokimyasal ve Hemogram Verilerinin Karşılaştırılması

Vakalar 6. aydaki proteinüri değerlerine göre düşük risk (proteinüri<4gr/gün), orta risk (4-8gr/gün) ve yüksek risk (>8gr/gün) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. 75 hastanın %76'sı (n=57) düşük risk, %10,7 (n=8) orta risk ve %13,3 (n=10) yüksek risk grubundadır. Gruplar sosyodemografik, biyokimyasal ve hemogram verileri açısından karşılaştırılmıştır. Cinsiyet açısından üç grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($\chi^2=4,604$, p=0,100). Diğer değişkenlerin karşılaştırılmasında dağılım paternine göre One Way Anova veya Kruskal-Wallis analizleri kullanılmıştır. Bulgular Tablo 4.5'te sunulmuştur.

Tablo 4.6. Risk Grupları Açısından Düşük, Orta ve Yüksek Risk Grubundan Yer Alan Hastaların Biyokimyasal ve Hemogram Verilerinin Karşılaştırılması

	Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	p
	Ortalama±SS/Ortanc a(min-maks)	Ortalama±SS/Ortanc (min-maks)	Ortalama±SS/Orta nca(min-maks)	
Yaş	55,50(26-77)	59,50(45-76)	52,50(35-70)	0,584
Tanı Anında Yaş	47,12±11,99	51,87±9,12	47,10±9,36	0,543

LDL(mg/dL)	193,22±69,97	240,25±99,97	233±103,61	0,291
Ca(mg/dL)	8,61±0,74	8,08±0,55	8,16±0,60	0,057
P(mg/dL)	3,75(2,10-6,25)	3,40(2,50-5,10)	4(2,91-31)	0,804
Albumin(mg/dL)	2,84(2-4,90)	2,59(1,82-3,50)	2,59(1,81-3,95)	0,168
K(mEq/dL)	4,50(3,50-5,60)	4,20(3,96-4,90)	4,46(3,31-5,40)	0,468
Na(mEq/dL)	140(130-146)	140(136-192)	140(134-144)	0,803
Ürik Asit(mg/dL)	6,30±1,77	6,13±1,34	6,62±2,05	0,841
Kreatinin(mg/dL)	0,83(0,37-3,84)	0,96(0,75-3,90)	0,88(0,58-1,42)	0,446
eGFR	86,90±33,72	95,11±37,85	87,62±20,80	0,804
Proteinüri (g/gün)	6004,35±3508,59	6843,75±3736,14	7177,10±3193,88	0,547
Hb(g/dL)	13,24±2,09	12,30±1,66	12,51±1,85	0,321
NLR	1,96(0,82-15,56)	2,52(1,21-4,93)	1,83(1,11-2,91)	0,385
PLR	115,86(34,08-378,89)	137,75(58,43-193,71)	123,86(65,07-179,51)	0,844
Analizlerde değişkenlerin tanı anındaki değerleri kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren değişkenler için One Way ANOVA, göstermeyenler için Kruskal-Wallis kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama±SS(standart sapma), normal dağılım göstermeyenler için ortanca(min-maks) değerler sunulmuştur. p<0,05. eGFR(mL/dk/1,73m²)				

Biyokimyasal ve hemogram verileri açısından üç grup arasında bir fark gözlenmemiştir.

4.4. Takiplerde SDBY'ye Gitme Oranları, Sosyodemografik, Biyokimyasal ve Hemogram Verilerinin SDBY'ye Gidiş Üzerindeki Prognostik Etkisinin Değerlendirilmesi

5 yıllık takiplerde 75 hastanın 5 tanesinde (%6,7) son dönem böbrek yetmezliği gelişmiştir. Ortalama takip süresi 40,72±19,73 ay olarak saptanmıştır.

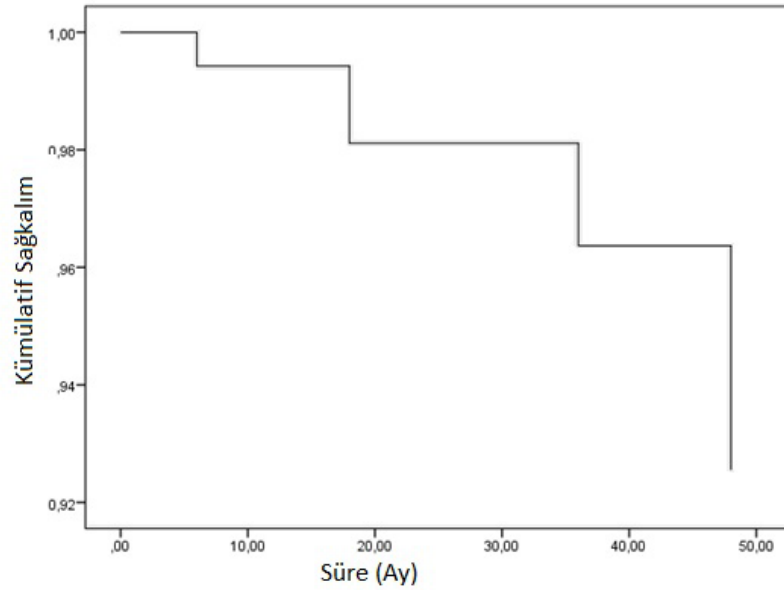
Değişkenlerin prognostik etkisini değerlendirmek adına tek değişkenli ve çok değişkenli Cox-Regresyon Analizleri yürütülmüştür (Tablo 4.6).

Tablo 4.7. Sosyodemografik, Biyokimyasal ve Hemogram Değişkenlerinin Son Dönem Böbrek Yetmezliğine Gidiş Üzerindeki Prognostik Etkisine Yönelik Yapılan Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Cox-Regresyon Analizleri

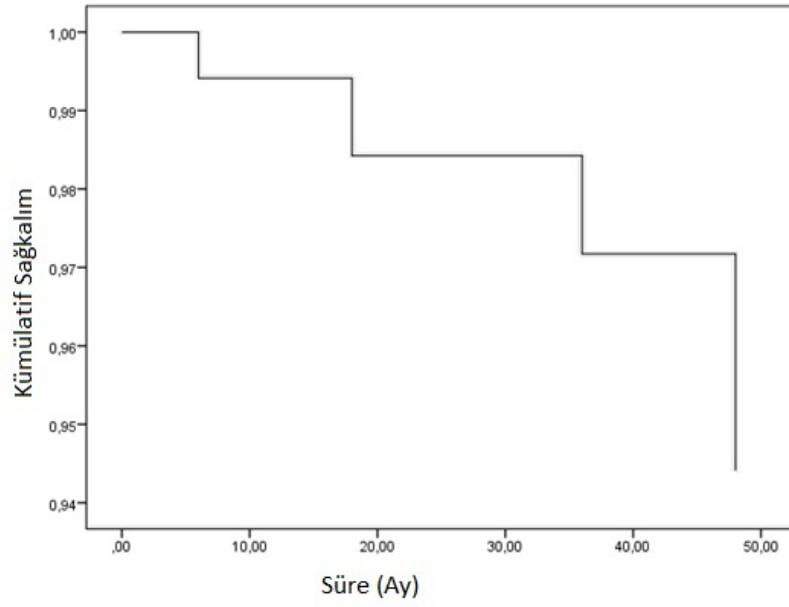
	Tek Değişkenli			Çok Değişkenli		
	HR	95%CI	p	HR	95%	p
Cinsiyet	1,280	0,214-7,666	0,787			
Yaş	0,990	0,928-1,057	0,765			
Tanı Anındaki Yaş	0,985	0,914-1,060	0,682			
LDL(mg/dL)	1,000	0,984-1,017	0,954			
Ca(mg/dL)	0,361	0,101-1,296	0,118			
P(mg/dL)	0,978	0,591-1,619	0,930			
Albumin(mg/dL)	0,199	0,027-1,489	0,116			
K(mEq/dL)	0,188	0,021-1,680	0,135			
Na(mEq/dL)	0,978	0,742-1,289	0,877			
Ürik Asit(mg/dL)	0,896	0,538-1,492	0,673			
Kreatinin(mg/dL)	2,808	1,442-5,486	0,002	0,505	0,136-1,880	0,309
eGFR	0,994	0,967-1,021	0,653			
Proteinüri(g/gün)	1,000	1,000-1,000	0,478			
Hb(g/dL)	0,485	0,275-0,854	0,012	0,106	0,013-0,896	0,039
NLR	1,512	1,152-1,986	0,003	5,265	0,777-35,669	0,089

PLR	1,020	1,006-1,034	0,004	1,008	0,972-1,046	0,676
HR: Hazard Ratio, Analizlerde değişkenlerin tanı anındaki değerleri kullanılmıştır. eGFR(mL/dk/1,73m²)						

Tek değişkenli yapılan Cox-regresyon analizlerinde tanı anındaki kreatinin, hemoglobin ve NLR ve PLR son dönem böbrek yetmezliğine gidişatı anlamlı olarak öngörmektedir. Figür 1 ve Figür 2’de sırasıyla NLR ve PLR’nin son dönem böbrek yetmezliğine gidiş üzerine etkisine ait grafik sunulmuştur. Bu değişkenlerle yapılan çok değişkenli Cox-Regresyon analizinde ise model anlamlı olup (-2 Log Likelihood=16,875, $p<0,001$) model içerisinde sadece hemoglobin düzeyi anlamlılığını devam ettirmiştir.



Figür 1. NLR'nin SDBY'ye Gidişte Prognositik Etkisi



Figür 2. PLR'nin SDBY'ye Gidişte Prognostik Etkisi

SDBY'ye göre NLR açısından eşik değer belirlemek için yapılan ROC analizinde AUC= 0,671 olmasına rağmen $p=0,203$ 'tür. Dolayısıyla eşik değer anlamlı olarak belirlenememiştir. SDBY'ye göre PLR için yapılan ROC analizinde AUC=0, 751 olmasına rağmen $p=0,062$ geldiği için eşik değer belirlenememiştir.

4.4. Takiplerde Renal Fonksiyonlarda Kötüye Gidiş Oranları, Sosyodemografik, Biyokimyasal ve Hemogram Verilerinin Renal Fonksiyonlarda Kötüye Gidiş Üzerindeki Prognostik Etkisinin Değerlendirilmesi

5 yıllık takiplerde GFR'nin 60'ın altına inmesi renal fonksiyonlarda kötüye gidiş olarak kabul edilmiş olup tek değişkenli ve çok değişkenli Cox-regresyon analizleri ile sosyodemografik, biyokimyasal ve hemogram değişkenlerinin prognostik etkileri değerlendirilmiştir. Ortalama takip süresi $34,40 \pm 21,02$ ay olarak saptanmıştır.

Tablo 4.8. Sosyodemografik, Biyokimyasal ve Hemogram Değişkenlerinin Renal Fonksiyonlarda Kötüye Gidiş Üzerindeki Prognostik Etkisine Yönelik Yapılan Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Cox-Regresyon Analizleri

	Tek Değişkenli			Çoklu Değişkenli		
	HR	95%CI	P	HR	95%	p
Cinsiyet	1,151	0,438- 3,027	0,776			
Yaş	1,022	0,981- 1,064	0,298			
Tanı anındaki yaş	1,023	0,979- 1,069	0,313			
LDL(mg/dL)	0,994	0,983- 1,005	0,294			
Ca(mg/dL)	0,852	0,431- 1,684	0,645			
P(mg/dL)	1,003	0,849- 1,184	0,976			
Albumin(g/dL)	1,023	0,475- 2,201	0,954			
K(mEq/dL)	1,736	0,521- 5,782	0,369			
Na(mEq/dL)	0,970	0,840- 1,121	0,684			
Ürik asit(mg/dL)	1,233	0,991- 1,533	0,060			
Kreatinin(mg/dL)	2,203	1,401- 3,462	0,001	1,347	0,732- 2,481	0,339
Proteinüri(g/gün)	1,000	1,000- 1,000	0,660			

Hb(mg/dL)	0,688	0,512- 0,871	0,003	0,705	0,507- 0,982	0,039
NLR	1,183	1,027- 1,362	0,020	1,154	0,997- 1,336	0,055
PLR	1,004	0,996- 1,012	0,324			
HR: Hazard Ratio, Analizlerde değişkenlerin tanı anındaki değerleri kullanılmıştır. eGFR(mL/dk/1,73m²)						

Tek değişkenli Cox-regresyon analizlerinde tanı anındaki kreatinin, hemoglobin ve NLR düzeyi anlamlı prognostik faktörler olarak bulunmuşken bu değişkenlerle yapılan çoklu değişkenli Cox-regresyon analizinde model anlamlı çıkmış olup (-2 Log Likelihood=121,749, $p<0,001$) modelde sadece hemoglobin düzeyi anlamlılığını devam ettirmiş olup NLR ise sınırda kalmıştır ($p=0,055$) (Tablo 4.7).

Renal kötüye gidiş açısından anlamlı olması nedeni ile NLR için ROC analizi yapılmış olup AUC=0,595 olup istatistiksel anlam bulunmamıştır ($p=0,237$). Dolayısıyla NLR için bir eşik değer belirlenememiştir.

Hastalar tanı anında serum albumin düzeyi açısından $<2\text{gr/dL}$ ve 2 ve üstü olarak iki gruba ayrılmış olup serum albümini 2gr/dL 'nin altında olan hastaların PLR ($Z=-2,089$, $p=0,033$) düzeyi anlamlı olarak daha yüksekken NLR ($Z=-1,295$, $p=0,195$) için anlamlı fark bulunmamıştır.

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada subklinik sistemik inflamasyon belirteçleri olan NLR ve PLR'nin primer membranöz nefropati hastalığının prognostik etkisi değerlendirilmiştir. Bu kapsamda hastalar tanı anından itibaren 6 aylık intervaller ile 24 aya ve sonrasında yıllık intervaller ile 60 aya kadar takip edilmiştir. Toplamda 75 hastanın dahil edildiği çalışmada hastaların verileri retrospektif olarak kaydedilmiştir. SDBY'ye ilerleme, eGFR'nin 60'ın altına düşmesi (renal fonksiyonlarda kötüye gidiş) kötü prognoz olarak değerlendirilmiş olup proteinürinin 300mg/gün'ün altına inmesi tam remisyon kabul edilerek iyi prognoz olarak değerlendirilmiştir. Bu doğrultuda iyi prognostik faktör olarak tanı anındaki kreatinin düzeyinin düşük olması ve Hb düzeyinin yüksek olması saptanmıştır. SDBY'ye ilerleme üzerinde tanı anındaki yüksek kreatinin, düşük Hb, yüksek NLR ve yüksek PLR düzeyi kötü prognostik faktör olarak tespit edilmiş olup eGFR'nin <60'ın altına inmesi olan renal fonksiyonlarda kötüye gidiş üzerinde ise tanı anındaki yüksek kreatinin, düşük Hb ve yüksek NLR kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur.

NLR ve PLR son dönemde kolay hesaplanabilir ve ulaşılabilir olmaları nedeni ile ilgiyi üzerine çeken belirteçlerdir ve neredeyse tüm hastalıklarda ne düzeyde olduğuna dair çalışmalar yürütülmektedir. Aynı zamanda birçok hastalık için kötü prognostik faktör ya da hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Siroz, kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler, aterosklerotik hastalıklar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve psikiyatrik hastalıklar bu hastalıklardan bazılarıdır (78–83).

Renal hastalıklar açısından bakıldığında farklı patolojilere dair sonuçlar dikkat çekmektedir. SDBY hastalarında tanı anındaki NLR, PLR ve MLR'nin bir aylık mortalite üzerinde etkili olduğu (68) gösterilmiştir. Renal hücreli karsinom (RHK) hastalarında operasyon öncesi NLR'nin prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (69). Araştırmacılar bu çalışmada artmış nötrofil düzeyinin tümör anjiyogenezi üzerinde olumlu etkiye sahip olması ve artmış nötrofil düzeyinin reaktif oksijen ürünlerinin artmasına neden olarak DNA hasarı yapabilmesini öne

sürerek preoperatif dönemde NLR yüksekliğinin kötü prognosik faktör olabileceğini belirtmişlerdir. Yine benzer şekilde tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi edilmiş metastatik RHK hastalarında NLR ve PLR'nin kötü prognostik faktörler oldukları bu durumun ise artmış nötrofil düzeyi, sistemik inflamasyon nedeniyle ortaya çıkan lenfositopeni ve proinflamatuvar sitokinler nedeniyle ortaya çıkan trombopoezis kaynaklı olduğu öne sürülmüştür(84). IgA nefropatisinde NLR'nin sağlıklı kontrollerden yüksek olduğu (74), hızlı ilerleyen glomerülonefrit (RPGN) hastalarında NLR'nin mortaliteyi öngördüğü, PLR'nin hastalık şiddetinin belirteci olduğu (75) gösterilmiştir. RPGN hastalarında NLR ve PLR yüksekliğinin kötü prognostik belirteç olması sistemik inflamasyon nedeniyle artan nötrofil, trombosit düzeyi ve azalan lenfosit düzeyi ile açıklanmış olup sistemik inflamasyon düzeyinin yüksekliğinin hastalık prognozu üzerinde kötü etkiye sahip olduğu öne sürülmüştür. Aynı zamanda RPGN hastalarının bir kısmında zaten otoimmünite ilişkili etiyojinin olması nedeniyle de bu değerlerin yüksekliğinin etkili olabileceği belirtilmiştir (85).

SLE ve Henoch-Schönlein Purpurası (HSP) gibi vaskülitik nedenlerle ortaya çıkan glomerülonefrit tablolarında da NLR ve PLR düzeyinin yüksekliği kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur. Ancak bu durum anlaşılabilir değildir çünkü NLR ve PLR sistemik inflamasyon belirteci olup bu hastalıklarda da sistemik inflamasyon gözlenmektedir. Sistemik inflamasyon düzeyinin yüksek olması kliniğin daha alevli ilerlemesi ile ilişkilidir(86,87). Bizim çalışmamızda ise primer MN hastalarına odaklanılmış olup sekonder nedenli MN'lerin hepsi dışlanmıştır.

Her ne kadar primer MN'de sistemik inflamasyona dair patofizyolojik bir bulgu olmasa da hastalığın nefrotik sendrom ile ilerliyor olması vücutta stres yanıtını aktive ediyor olabilir. Nötrofili ve lenfositopeni kronik hastalığa işaret eden bulgulardır(77). Vücuttaki stres yanıtının artması nedeniyle artan kortizol düzeyi lenfopeniye yol açmaktadır(88). Her iki durum da göz önüne alındığında primer MN'nin doğasında sistemik inflamasyon yer almasa da ortaya çıkan nefrotik sendrom nedeniyle fizyolojik stres yanıtının artışı ve NLR değerinin artışı gözlemlenmiş olabilir. Plateletler ise immün hücreler olarak değerlendirilmekte olup diğer immün hücreler olan endotelial hücreler, T hücreler, nötrofiller ve

mononükler fagosit ile iletişim halindedir. Bu etkileşimler arterial duvarlarda inflamasyonu başlatıyor ya da artırıyor olabilir. Dolayısıyla da azalan lenfosit sayısı yanında plateletler ile ilgili durum da göz önüne alındığında primer MN’de PLR’nin yükselmesi anlaşılır olmaktadır. Bizim çalışmamızda MN’li hastalar ile sağlıklı kontrolleri değerlendirmek adına yapılacak bir analiz için kontrol grubu olmaması nedeni ile herhangi bir yorum yapılamamakla birlikte tanı anındaki NLR ve PLR düzeyinin hem SDBY’ye hem de böbrek fonksiyonlarında kötüye gidiş üzerindeki etkisi gösterilmiştir. Bununla beraber proteinürinin iyileşmesi üzerinde NLR ve PLR’nin öngörücü olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu iki bulgu, yani NLR ve/veya PLR’nin böbrek fonksiyonlarındaki kötüye gidiş üzerinde etkiliyken proteinürinin iyileşmesi üzerinde etkili olmaması bu iki değer için kötü prognostik faktörler olduğuna işaret etmektedir. Tsai ve ark.’larının yaptığı çalışmada da bizim çalışmamızla benzer şekilde hem NLR hem de PLR böbrek işlevleri için kötü böbrek işlevleri öngördüğü gösterilmiştir. Yazarlar bu çalışmada aynı zamanda hem NLR hem de PLR için eşik değerler belirlemişlerdir. NLR için $>3,34$ ve PLR için $>14,48$ (77). Ancak bizim çalışmamızda yapılan ROC analizleri doğrultusunda eşik değer anlamlı olarak belirlenmemiştir. Bu durum muhtemelen SDBY’ye giden hasta sayısının az olmasından kaynaklıdır. İlerleyen çalışmalarda hem daha geniş örneklem bu kısıtlılık ortadan kaldırılabilir. Ancak bununla beraber tanı anında bu değerlerin hesaplanması klinisyenlere böbrek işlevlerinde bozulma olup olmayacağına yönelik ipuçları sunacaktır ve rutin algoritmalarda yer almasa da tarafımızca tanı anında hesaplanması önerilmektedir.

Bu çalışmada tanı anındaki kreatinin düzeyi ve Hb düzeyinin de prognostik faktörler olduğu saptanmıştır. Tanı anındaki böbrek işlevleri birçok çalışmada ve birçok renal hastalıkta prognostik faktör olarak belirlenmiştir (39). Kronik böbrek hastalıklarında azalmış eritropoeitin aktivitesi, hematopoetik hücrelerin yapımı için gereken moleküllerin azlığı, hiperparatiroidizm, eritrositlerin azalmış yaşam süresi ve inflamasyon nedeni ile aneminin ortaya çıktığı bilinmektedir(89). Ancak söz konusu MN olduğunda hipoalbuminemi nedeniyle ortaya çıkan hemokonsantrasyon aneminin gözden kaçmasına neden olmaktadır(90). Hemoglobinle ilişkili olarak ise tanı anında yüksek olması muhtemelen böbrek hasarının daha düşük olduğuna işaret etmektedir. Li ve ark.’ları yaptıkları MN’li

hastalarda anemiye inceledikleri kohortta persistan üriner protein kaçağının renal tübüllere hasar verdiğini ve dolayısıyla da eritropoetin üretimini etkilediğini öne sürmüşlerdir (90).

Diyabetik nefropatili hastalarda yürütülen bir çalışmada, albüminürik hastalarda NLR ve PLR'nin albüminürik olmayan hastalardan daha yüksek olduğu ve albüminüri düzeyi ile NLR ve PLR arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular bizim çalışmamızda bulunan albümin düzeyi <2gr/gün olan hastalarda PLR'nin daha yüksek olması ile uyumludur (91).

Literatürde daha önce gösterilen tanı anındaki proteinüri, yaş, cinsiyet gibi prognostik faktörler çalışmamızda böbrek fonksiyonlarının kötüye gidişi üzerinde etkili bulunmamıştır. Bu durum muhtemelen hasta sayısının kısıtlı olmasına bağlıdır. Histopatolojik açıdan belirlenmiş risk faktörleri bu çalışmada ele alınmamıştır.

Çalışmanın güçlü yanları ilk olarak bu alanda bir çalışmayla kısıtlı olan literatüre yaptığı katkıdır. Tanı öncesinde inflamasyon üzerinde etkili olabilecek herhangi bir ilacın kullanılmadığının anamnezler aracılığı ile teyit edilmesi ise bir diğer güçlü yanıdır.

Çalışmanın kısıtlılıkları ise retrospektif dizayna sahip olması, 60. ayda hastaların neredeyse yarısının verilerine ulaşılabilmesi, histopatolojik evrelemenin kullanılamaması, sistemik inflamasyona yol açabilecek sigara, alkol kullanımına dair bilgilerin yetersiz olması, komorbid hastalıklara dair bilgilerin yetersiz olması sayılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

NLR ve PLR basit bir hemogram testinden elde edilebilecek önemli sistemik enflamasyon göstergesi olan belirteçlerdir. Daha önce birçok çalışmada kötü prognostik faktörler olarak bulunan bu değerler çalışmamızda primer MN'li hastaların 5 yıllık takiplerinde hem SDBY hem de renal fonksiyonlarda kötüye gidişte kötü prognostik faktörler olarak bulunmuştur. NLR ve PLR için bu çalışmanın sonuçları doğrultusunda bir eşik değer tespit edilmemiş olsa da klinisyenlere primer MN'li hastalarda tanı anında NLR ve PLR'nin hesaplanması ve yüksek düzeyde olmasının kötü prognoz göstergesi olabileceğinin akıllarda tutulmasını önermekteyiz.

Daha detaylı takip verilerinin toplandığı ve daha geniş örneklemle yapılacak çalışmalar sayesinde NLR-PLR'nin prognostik etkileri daha açık şekilde ortaya konacaktır.

7. ÖZET

Erişkin nefrotik sendromun en önemli nedeni membranöz nefropatidir (MN). MN prognozunu değerlendirmek adına bazı faktörler tespit edilmiştir. Erkek cinsiyet, Asya kökenli olmak, ileri yaş, başlangıçtaki renal fonksiyon bozukluğu, proteinürinin derecesinin yüksek olması, IgG ve α -1 mikroglobulinin idrar ekskresyonu yüksekliği, glomerüler segmental sklerozis kötü prognostik faktörlerdir. Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve platelet/lenfosit oranı (PLR) güncel olarak kullanılan sistemik inflamasyona işaret eden belirteçlerdir. Primer MN'li hastalarda NLR ve PLR'nin prognoz üzerine etkisini inceleyen literatür kısıtlıdır. Biz bu çalışmada NLR ve PLR'nin primer MN'li hastaların 5 yıllık takiplerinde prognoz üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Bununla beraber ikincil olarak sosyodemografik ve biyokimyasal değerlerin prognoz üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir.

İki farklı hastaneden toplamda 75 primer MN'li hastanın 60 aylık takiplerine dair veriler sosyodemografik veriler, biyokimya ve hemogram değerleri retrospektif olarak toplanmıştır. 6. ayda ve 12. ayda proteinürinin iyileşmesi, risk düzeyi, son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) gidiş ($eGFR < 15 \text{ mL/dk/1,73m}^2$) ve renal fonksiyonlarda kötüye gidiş ($eGFR < 60 \text{ mL/dk/1,73m}^2$) üzerinde tanı anındaki NLR ve PLR'nin prognostik etkisi değerlendirilmiştir.

NLR ve PLR proteinürinin iyileşmesi üzerinde prognostik bir etkiye sahip olmayıp, risk grupları arasında da NLR v PLR düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Tanı anındaki yüksek kreatinin düzeyi, düşük hemoglobin düzeyi, yüksek NLR ve yüksek PLR SDBY'ye gidiş üzerinde kötü prognostik etkiye sahipken renal fonksiyonlarda kötüye gidiş üzerinde tanı anındaki yüksek kreatinin düzeyi, düşük hemoglobin düzeyi ve yüksek NLR kötü prognostik etkiye sahiptir. NLR ve PLR'nin SDBY'ye gidişi ve renal fonksiyonlarda kötüye gidişi öngörmesi adına istatistiksel olarak anlamlı eşik değer bulunamamıştır.

Sonuç olarak NLR ve PLR primer MN'li hastalarda prognostik belirteç olarak kullanılabilecek ucuz ve kolay ulaşılabilir değerlerdir. Daha büyük örneklem ve kapsamlı analizlerle yapılacak çalışmalarla primer MN'de NLR ve PLR'nin yeri daha net anlaşılabilecektir.

8.ABSTRACT

The most common cause of adult nephrotic syndrome is membranous nephropathy (MN). Several factors have been identified to evaluate the prognosis of MN. Male gender, Asian ethnicity, advanced age, low initial renal function, high degree of proteinuria, high urinary excretion of IgG and α -1 microglobulin, and glomerular segmental sclerosis are poor prognostic factors. Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR) are currently used as indicators of systemic inflammation. There is limited literature on the impact of NLR and PLR on the prognosis of patients with primary MN. In this study, we aimed to evaluate the effect of NLR and PLR on the prognosis of primary MN patients during a 5-year follow-up period. Additionally, the impact of sociodemographic and biochemical values on prognosis was evaluated.

Data on sociodemographic, biochemical, and hemogram values of 75 primary MN patients from two different hospitals were collected retrospectively for a 60-month follow-up period. The prognostic effect of NLR and PLR at the time of diagnosis on proteinuria improvement, risk level, progression to end-stage renal disease ($\text{eGFR} < 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$), and deterioration of renal function ($\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$) was evaluated at 6 and 12 months.

NLR and PLR did not have a prognostic effect on proteinuria improvement, and there was no significant difference in NLR and PLR levels among risk groups. However, high creatinine levels, low hemoglobin levels, high NLR, and high PLR at the time of diagnosis had a poor prognostic effect on progression to end-stage renal disease, while high creatinine levels, low hemoglobin levels, and high NLR had a poor prognostic effect on deterioration of renal function. No statistically significant threshold values were found for NLR and PLR to predict progression to end-stage renal disease and deterioration of renal function.

In conclusion, NLR and PLR are inexpensive and easily accessible values that can be used as prognostic markers in patients with primary MN. Further studies with larger samples and comprehensive analyses will provide a clearer understanding of the role of NLR and PLR in primary MN.

9. KAYNAKÇA

1. Keri KC, Blumenthal S, Kulkarni V, Beck L, Chongkraitatanakul T. Primary membranous nephropathy: Comprehensive review and historical perspective. *Postgrad Med J.* 2019;95(1119).
2. Fervenza FC, Sethi S, Specks U. Idiopathic membranous nephropathy: Diagnosis and treatment. İçinde: *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2008.
3. McGrogan A, Franssen CFM, De Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: A systematic review of the literature. *C. 26, Nephrology Dialysis Transplantation.* 2011.
4. Ozturk S, Sumnu A, Seyahi N, Gullulu M, Sipahioglu M, Artan S, vd. Demographic and clinical characteristics of primary glomerular diseases in Turkey. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(12).
5. Hofstra JM, Fervenza FC, Wetzels JFM. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *C. 9, Nature Reviews Nephrology.* 2013.
6. Jennette JC, Iskandar SS, Dalldorf FG. Pathology differentiation between lupus and nonlupus membranous glomerulopathy. *Kidney Int.* 1983;24(3).
7. Schwarz A, Krause PH, Offermann G, Keller F. Impact of de novo membranous glomerulonephritis on the clinical course after kidney transplantation. *Transplantation.* 1994;58(6).
8. Honda K, Horita S, Toki D, Taneda S, Nitta K, Hattori M, vd. De novo membranous nephropathy and antibody-mediated rejection in transplanted kidney. *Clin Transplant.* 2011;25(2).
9. Berger BE, Vincenti F, Biava C, Amend WJ, Feduska N, Salvatierra O. De novo and recurrent membranous glomerulopathy following kidney transplantation. *Transplantation.* 1983;35(4).
10. Heymann W, Hackel DB, Harwood S, Wilson SGF, Hunter JLP. Production of Nephrotic Syndrome in Rats by Freund's Adjuvants and Rat Kidney Suspensions. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.* 1959;100(4).

11. Debiec H, Guignon V, Mougenot B, Decobert F, Haymann JP, Bensman A, vd. Antenatal Membranous Glomerulonephritis Due to Anti-Neutral Endopeptidase Antibodies. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(26).
12. Qin W, Beck LH, Zeng C, Chen Z, Li S, Zuo K, vd. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;22(6).
13. Lambeau G érard, Lazdunski M. Receptors for a growing family of secreted phospholipases A2. C. 20, *Trends in Pharmacological Sciences*. 1999.
14. Doi T, Mayumi M, Kanatsu K, Suehiro F, Hamashima Y. Distribution of IgG subclasses in membranous nephropathy. *Clin Exp Immunol*. 1984;58(1).
15. Beck LH, Fervenza FC, Beck DM, Bonegio RGB, Malik FA, Erickson SB, vd. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;22(8).
16. Beck LH, Salant DJ. Membranous nephropathy: Recent travels and new roads ahead. C. 77, *Kidney International*. 2010.
17. Kanigicherla D, Gummadova J, McKenzie EA, Roberts SA, Harris S, Nikam M, vd. 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).
18. Qin HZ, Zhang MC, Le WB, Ren Q, Chen DC, Zeng CH, vd. Combined assessment of phospholipase A2 receptor autoantibodies and glomerular deposits in membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;27(10).
19. Tomas NM, Beck LH, Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, vd. Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A in Idiopathic Membranous Nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(24).
20. Lv J, Hou W, Zhou X, Liu G, Zhou F, Zhao N, vd. Interaction between PLA2R1 and HLA-DQA1 variants associates with anti-PLA2R antibodies and membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;24(8).
21. JONES DB. Nephrotic glomerulonephritis. *Am J Pathol*. 1957;33(2).

22. MELLORS RC, ORTEGA LG. Analytical pathology. III. New observations on the pathogenesis of glomerulonephritis, lipid nephrosis, periarteritis nodosa, and secondary amyloidosis in man. *Am J Pathol.* 1956;32(3).
23. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, Alpers CE. *AJKD Atlas of Renal Pathology: Membranous Nephropathy.* American Journal of Kidney Diseases. 2015;66(3).
24. Taguchi T, Oyamada M, Harada T. Pathology of membranous nephropathy. *Japanese Journal of Nephrology.* 2011;53(5).
25. Wu L, Lai J, Ling Y, Weng Y, Zhou S, Wu S, vd. A review of the current practice of diagnosis and treatment of idiopathic membranous nephropathy in China. *C. 27, Medical Science Monitor.* 2021.
26. Noel LH, Zanetti M, Droz D, Barbanel C. Long-term prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis. Study of 116 untreated patients. *Am J Med.* 1979;66(1).
27. Joven J, Villabona C, Vilella E, Masana L, Albertí R, Vallés M. Abnormalities of Lipoprotein Metabolism in Patients with the Nephrotic Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 1990;323(9).
28. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *C. 7, Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2012.
29. Lionaki S, Derebail VK, Hogan SL, Barbour S, Lee T, Hladunewich M, vd. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2012;7(1).
30. Reichert LJM, Koene RAP, Wetzels JFM. Prognostic factors in idiopathic membranous nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases.* 1998;31(1).
31. Cattran D. Management of membranous nephropathy: When and what for treatment. *C. 16, Journal of the American Society of Nephrology.* 2005.
32. Bobart SA, De Vriese AS, Pawar AS, Zand L, Sethi S, Giesen C, vd. Noninvasive diagnosis of primary membranous nephropathy using phospholipase A2 receptor antibodies. *Kidney Int.* 2019;95(2).
33. Van De Logt AE, Hofstra JM, Wetzels JFM. Serum anti-PLA2R antibodies can be initially absent in idiopathic membranous nephropathy: Seroconversion after prolonged follow-up. *Kidney Int.* 2015;87(6).

34. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, vd. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4):S1-276.
35. Hopper J, Trew PA, Biava CG. Membranous nephropathy: Its relative benignity in women. *Nephron.* 1981;29(1-2).
36. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Buccianti G, Lowenfels AB, vd. Distribution of primary renal diseases leading to end-stage renal failure in the United States, Europe, and Australia/New Zealand: Results from an international comparative study. C. 35, *American Journal of Kidney Diseases.* 2000.
37. Neugarten J, Acharya A, Silbiger SR. Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease: A meta-analysis. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2000;11(2).
38. Laluck J, Cattran DC. Prognosis after a complete remission in adult patients with idiopathic membranous nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases.* 1999;33(6).
39. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, Mitarai T, Yorioka N, Yoshimura A, vd. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int.* 2004;65(4).
40. Zent R, Nagai R, Cattran DC. Idiopathic membranous nephropathy in the elderly: A comparative study. *American Journal of Kidney Diseases.* 1997;29(2).
41. Louis CU, Morgenstern BZ, Butani L. Thrombotic complications in childhood-onset idiopathic membranous nephropathy. C. 18, *Pediatric Nephrology.* 2003.
42. Makker SP. Treatment of membranous nephropathy in children. *Semin Nephrol.* 2003;23(4).
43. Troyanov S, Roasio L, Pandes M, Herzenberg AM, Cattran DC. Renal pathology in idiopathic membranous nephropathy: A new perspective. *Kidney Int.* 2006;69(9).
44. Will E. Urinary excretion of IgG and α 1-microglobulin predicts clinical course better than extent of proteinuria in membranous nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases.* 2001;38(2).

45. Branten AJW, Du Buf-Vereijken PW, Klasen IS, Bosch FH, Feith GW, Hollander DA, vd. Urinary excretion of β 2-microglobulin and IgG predict prognosis in idiopathic membranous nephropathy: A validation study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16(1).
46. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC. Idiopathic membranous nephropatliy: Definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int*. 2004;66(3).
47. Yoshimoto K, Yokoyama H, Wada T, Furuichi K, Sakai N, Iwata Y, vd. Pathologic findings of initial biopsies reflect the outcomes of membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2004;65(1).
48. Du Buf-Vereijken PWG, Branten AJW, Wetzels JFM. Idiopathic membranous nephropathy: Outline and rationale of a treatment strategy. C. 46, *American Journal of Kidney Diseases*. 2005.
49. Pei Y, Cattran D, Greenwood C. Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1992;42(4).
50. Floege J, Barbour SJ, Cattran DC, Hogan JJ, Nachman PH, Tang SCW, vd. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. İçinde: *Kidney International*. 2019.
51. Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, Ariza F, Carreñ O A, Vigil A, vd. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;21(4).
52. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, Locatelli F, Pasquali S, vd. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int*. 1995;48(5).
53. Cameron JS, Healy MJR, 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).
54. Hofstra JM, Wetzels JFM. Management of patients with membranous nephropathy. C. 27, *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012.
55. Alexopoulos E, Papagianni A, Tsamelashvili M, Leontsini M, Memmos D. Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous

- nephropathy with the nephrotic syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(11).
56. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, vd. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: A randomized trial. *Kidney Int*. 2001;59(4).
 57. Chen M, Li H, Li XY, Lu FM, Ni ZH, Xu FF, vd. Tacrolimus combined with corticosteroids in treatment of nephrotic idiopathic membranous nephropathy: A multicenter randomized controlled trial. *American Journal of the Medical Sciences*. 2010;339(3).
 58. McCalley J, Shapiro R, Igdal H, Tzakis A, Starzl TE, McCalley J, vd. Pilot trial of fk 506 in the management of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1993;8(11).
 59. Branten AJ, du Buf-Vereijken PW, Vervloet M, Wetzels JF. Mycophenolate Mofetil in Idiopathic Membranous Nephropathy: A Clinical Trial With Comparison to a Historic Control Group Treated With Cyclophosphamide. *American Journal of Kidney Diseases*. 2007;50(2).
 60. Dussol B, Morange S, Burtey S, Indreies M, Cassuto E, Mourad G, vd. Mycophenolate Mofetil Monotherapy in Membranous Nephropathy: A 1-Year Randomized Controlled Trial. *American Journal of Kidney Diseases*. 2008;52(4).
 61. Ahuja M, Goumenos D, Shortland JR, Gerakis A, Brown CB. Does immunosuppression with prednisolone and azathioprine alter the progression of idiopathic membranous nephropathy? *American Journal of Kidney Diseases*. 1999;34(3).
 62. Brown JH, Douglas AF, Murphy BG, Hill CM, McNamee PT, Nelson WE, vd. Treatment of renal failure in idiopathic membranous nephropathy with azathioprine and prednisolone. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1998;13(2).
 63. Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, Irazabal MV, Eirin A, Specks U, vd. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: A 2-year study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(12).

64. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, Rovin BH, Lafayette RA, Aslam N, vd. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(1).
65. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;
66. Angkananard T, Anothaisintawee T, McEvoy M, Attia J, Thakkestian A. Neutrophil Lymphocyte Ratio and Cardiovascular Disease Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *C. 2018, BioMed Research International*. 2018.
67. Yüksel M, Yıldız A, Oylumlu M, Akyüz A, Aydın M, Kaya H, vd. The association between platelet/lymphocyte ratio and coronary artery disease severity. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*. 2015;15(8).
68. Mureşan AV, Russu E, Arbănaşi EM, Kaller R, Hosu I, Arbănaşi EM, vd. The Predictive Value of NLR, MLR, and PLR in the Outcome of End-Stage Kidney Disease Patients. *Biomedicines*. 2022;10(6):1272.
69. Hu H, Yao X, Xie X, Wu X, Zheng C, Xia W, vd. Prognostic value of preoperative NLR, dNLR, PLR and CRP in surgical renal cell carcinoma patients. *World J Urol*. 2017;35(2).
70. Albisinni S, Pretot D, Al Hajj Obeid W, Aoun F, Quackels T, Peltier A, vd. The impact of neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte and haemoglobin-to-platelet ratio on localised renal cell carcinoma oncologic outcomes. *Progres en Urologie*. 2019;29(8-9).
71. Brito GMC, Fontenele AMM, Carneiro ECRL, Nogueira IAL, Cavalcante TB, Vale AAM, vd. Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in Nondialysis Chronic Kidney Patients. *Int J Inflam*. 2021;2021.
72. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Ozbicer A, vd. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodialysis International*. 2013;17(3).
73. Zhang J, Lu X, Wang S, Li H. High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio Are Associated with Poor Survival in Patients with Hemodialysis. *Biomed Res Int*. 2021;2021.

74. Li Q, Chen P, Shi S, Liu L, Lv J, Zhu L, vd. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent inflammatory indicator of poor prognosis in IgA nephropathy. *Int Immunopharmacol*. 2020;87.
75. Toraman A, Neşe N, Özyurt B, Kürşat S. Association between neutrophil-lymphocyte & platelet lymphocyte ratios with prognosis & mortality in rapidly progressive glomerulonephritis. *Indian Journal of Medical Research*. 2019;150(4).
76. Binnetoğlu E, Şengül E, Halhallı G, Dindar S, Şen H. Is Neutrophil Lymphocyte Ratio an Indicator for Proteinuria in Chronic Kidney Disease? *J Clin Lab Anal*. 2014;28(6).
77. Tsai SF, Wu MJ, Chen CH. Low serum C3 level, high neutrophil-lymphocyte-ratio, and high platelet-lymphocyte-ratio all predicted poor long-term renal survivals in biopsy-confirmed idiopathic membranous nephropathy. *Sci Rep*. 2019;9(1).
78. Seropian IM, Romeo FJ, Pizarro R, Vulcano NO, Posatini RA, Marenchino RG, vd. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as predictors of survival after heart transplantation. *ESC Heart Fail*. 2018;
79. Kurtipek E, Bekci TT, Kesli R, Erdem SS, Terzi Y. The role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Pak Med Assoc*. 2015;
80. Min GT, Li YM, Yao N, Wang J, Wang HP, Chen W. The pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio may predict prognosis of patients with liver cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant*. 2018;
81. Yodying H, Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S, Sakurazawa N, Yamada M, vd. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Oncologic Outcomes of Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2016;
82. Bressi E, Mangiacapra F, Ricottini E, Cavallari I, Colaiori I, Di Gioia G, vd. Impact of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio on 5-Year Clinical Outcomes of Patients with Stable Coronary Artery Disease Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention. *J Cardiovasc Transl Res*. 2018;

83. Herdi O, Sayar-Akaslan D, İlhan RS, Çolak B, Duman B. Associations Between Subclinical Inflammatory Markers and OCD: A Retrospective Study. *Psychiatry Res.* 2020;290.
84. Semeniuk-Wojtaś A, Lubas A, Stec R, Syryło T, Niemczyk S, Szczylik C. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio, Platelet-to-lymphocyte Ratio, and C-reactive Protein as New and Simple Prognostic Factors in Patients With Metastatic Renal Cell Cancer Treated With Tyrosine Kinase Inhibitors: A Systemic Review and Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer.* 2018;16(3).
85. Mae Y, Takata T, Ida A, Ogawa M, Taniguchi S, Yamamoto M, vd. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for renal outcomes in patients with rapidly progressive glomerulonephritis. *J Clin Med.* 2020;9(4).
86. Soliman WM, Sherif NM, Ghanima IM, EL-Badawy MA. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in systemic lupus erythematosus: Relation with disease activity and lupus nephritis. *Reumatol Clin.* 2020;16(4).
87. Kim WK, Kim CJ, Yang EM. Risk factors for renal involvement in Henoch–Schönlein purpura. *J Pediatr (Rio J).* 2021;97(6).
88. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis.* 2012;34(3).
89. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2012;23(10).
90. Li Z, Le W, Zhang H, Chen D, Chen W, Zhu S, vd. Clinical features of anemia in membranous nephropathy patients: a Chinese cohort study. *Ren Fail.* 2023;45(1).
91. Akbas EM, Demirtas L, Ozcicek A, Timuroglu A, Bakirci EM, Hamur H, vd. Association of epicardial adipose tissue, neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio with diabetic nephropathy. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(7).

