

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi
Nefroloji Kliniğinde Takip Edilen
Erişkin Birincil Membranöz Glomerülonefritli
Hastalarda
Klasik Prognoz Kriterlerinin Değerlendirilmesi

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erhan Adalı

İZMİR-2018

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi
Nefroloji Kliniğinde Takip Edilen
Erişkin Birincil Membranöz Glomerülonefritli
Hastalarda
Klasik Prognoz Kriterlerinin Değerlendirilmesi**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erhan Adalı

TEZ DANIŞMANI: Prof.Dr.Caner Çavdar

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR.....	v
ÖZET.....	1
İNGİLİZCE ÖZET.....	3
GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
1 Giriş ve Amaç.....	5
GENEL BİLGİLER.....	7
2.1 Hastalığın Tanımı ve Seyri.....	7
2.2 Progresyon İçin Risk Faktörleri.....	9
2.2.1 Klinik Öngördürücü Bulgular.....	9
2.2.2 Histopatolojik Öngördürücü Bulgular.....	13
2.3 Patogenez.....	15
2.4 Tedavi Yaklaşımı.....	17
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	19
3.1 Hastalar.....	19
3.2 İstatistiksel Analiz.....	25
BULGULAR.....	26
4.1 Demografik Veriler.....	26
4.2 Klinik, Labrotuvar ve Histopatolojik Veriler.....	26
TARTIŞMA.....	36
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	40
KAYNAKLAR.....	41

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve öğrenimim boyunca bilgi ve deneyimlerini her an aynı şevkle paylaşan, nesnel ve bilimsel anlatım tarzından hastaya yaklaşıma kadar pek çok önemli konuda bilgi ve deneyimlerini aktaran, tezin oluşturulduğu süreçte çalışmanın planlanmasında, yürütülmesinde, analiz edilmesinde ve sonuçlandırılmasında sonsuz sabırla ve teşvik ediciliği ile desteğini sürdüren, birlikte çalışmaktan onur duyduğum; tez danışmanı hocam Sayın. Prof. Dr. Caner Çavdar'a;

Birlikte çalışmaktan büyük keyif duyduğum, iş akışında değerli bilgi ve deneyimlerini aktarırken önceliklerini her zaman benden, öğrencilerinden yana kullanmış olan hocalarım Sayın. Prof. Dr. Ali Çelik'e, Sayın. Prof. Dr. Aykut Sifil'e ve Sayın. Prof. Dr. Taner Çamsarı'ya;

Tezin ürün verebilmesi açısından sabırla bizi dinleyerek, istatistik aşamasında değerli çabaları ile önemli katkılarda bulunan Sayın. Prof. Dr. Hülya Ellidokuz'a;

Projenin zaman akışına uygun şekilde derlenmesinde ve klinikte kendisinden her an aynı enerji ile sorunların üstesinden gelmeyi öğrendiğim Sayın. Uzm. Dr. Serkan Yıldız'a;

Uzmanlık eğitimimde, hekim olma bilincini aşıl原因 ve hayat boyu hatırlayacağım deneyim ve bilgi paylaşımları ile başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın. Prof. Dr. Fatoş Önen olmak üzere tüm kıymetli İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi hocalarıma;

Projenin başından itibaren histopatolojik bulguların analiz, yorumlama ve aktarış açısından projenin daha güçlü sonuçlara ulaşmasına katkıda bulunan değerli hocam Sayın. Prof. Dr. Sülen Sarıoğlu'na;

Projenin başından sonuna kadar derleme, düzenleme, metodoloji ve bütüncül bakış konusunda değerli tecrübelerini benimle paylaşan sevgili abilerim Uzm. Dr. Mehmet Ası Oktan ve Uzm. Dr. Cihan Heybeli'ye;

Tıp eğitimim ve hayatım boyunca en önemli ve gerekli anlarda yanımda olan ve her türlü imkanı önüme seren sevgili annem ve babam; İlhan ve Ahmet Adalı'ya

En içten ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Erhan Adalı

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Membranöz Nefropati’de Kötü Böbrek Sağkalımı ile İlişkili Parametreler

Tablo 2. Membranöz Nefropati’nin Histopatolojik Evreleri

Tablo 3. Böbrek Kronisite İndeksi

Tablo 4. Toplam Kronisite Skoru

Tablo 5. Birincil ve İkincil Membranöz Nefropati’de Ayırteci Histopatolojik Özellikler

Tablo 6. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

Tablo 7. Araştırmadan Dışlama Kriterleri

Tablo 8. Araştırmada Değerlendirilen Demografik ve Klinik Veriler

Tablo 9. Araştırmada Değerlendirilen Histopatolojik Veriler

Tablo 10. Tedavi Şeması

Tablo 11. Demografik ve Tanı Anı Veriler

Tablo 12. Cinsiyet Faktörünün Remisyona Olan Etkisi

Tablo 13. Cinsiyet Faktörünün Relapsa Olan Etkisi

Tablo 14. Hipertansiyon Varlığının Remisyona Olan Etkisi

Tablo 15. Proteinüri Miktarı (3,5 gr/gün alt-üst) ile Son Remisyon Durumu Arasındaki İlişki

Tablo 16. Proteinüri Miktarı (3,5 gr/gün alt-üst) ile Relaps İlişkisi

Tablo 17. Proteinüri Miktarı (8 gr/gün alt-üst) ile Son Remisyon Durumu İlişkisi

Tablo 18. Proteinüri Miktarı (8 gr/gün alt-üst) ile Relaps İlişkisi

Tablo 19. Arteriyoskleroz Varlığı ile Son Remisyon Durumu Arasındaki İlişki

Tablo 20. Steroid Tedavisi ile Son Remisyon Durumu Arasındaki İlişki

Tablo 21. Toplam Böbrek Kronisite Skoru ile Son Remisyon İlişkisi

Tablo 22. Toplam Böbrek Kronisite Skoru ile Relaps İlişkisi

ŒEKİL LİSTESİ

Œekil 1. Sigara Kullanım Süresi ile eGFR 'de %30'luk Düşüş Olmadan Renal Sağkalım İlişkisi



KISALTMALAR

İMN	:	İdiyopatik Membranöz Nefropati
MN	:	Membranöz Nefropati
FSGS	:	Fokal Segmental Glomerüloskleroz
KBH	:	Kronik Böbrek Hastalığı
GN	:	Glomerülo nefrit
SDBY	:	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
KBY	:	Kronik Böbrek Yetmezliği
İF	:	İmmünfloresan
IgG	:	İmmünglobulin G
HBV	:	Hepatit B virüs
Ig	:	İmmünglobulin
GBM	:	Glomerüler Bazal Membran
PLA2R	:	Fosfolipaz A2 Reseptörü
MBL	:	Mannoz-Bağlayıcı Lektin
ACE	:	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ARB	:	Anjiyotensin Reseptör Blokeri
ACTH	:	Adrenokortikotropin Hormonu
ELISA	:	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
GS	:	Glomerüloskleroz
TA	:	Tübüler Atrofi
İFb	:	İnterisyel Fibrozis
DEÜTFH	:	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
TGF-B	:	Transforming Growth Factor Beta
RAAS	:	Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

ÖZET

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Nefroloji Kliniğinde Takip Edilen Erişkin Birincil Membranöz Glomerülonefritli Hastalarda Klasik Prognoz Kriterlerinin Değerlendirilmesi

Dr. Erhan Adalı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı İnciraltı/İzmir
1erhanadali@gmail.com

Amaç: Kliniğimizde takip edilen birincil membranöz glomerülonefritli hastalarda klasik prognoz kriterlerinin değerlendirilmesidir.

Yöntem: Araştırmamız retrospektif bir araştırma olarak tasarlanarak, 01 Kasım 2017-01 Temmuz 2018 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Araştırma grubunu; 18 yaş ve üzeri, böbrek biyopsisi merkezimizde elde edilmiş biyopsi incelemesi ve klinik değerlendirme sonucu birincil membranöz nefropati tanısı almış, biyopsi yeterlilik kriterlerini karşılayan (en az 8 sklerotik olmayan glomerül dokusu) hastalar dahil edilmiştir. Araştırma grubunun demografik-klinik verileri, böbrek biyopsisinden elde edilen histopatolojik bulgular ve hastaların aldıkları tedaviler kayıt edilmiştir. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 paket programı kullanılmıştır.

Bulgular: Kliniğimizde takipli 54 membranöz nefropati tanılı hasta içerisinde; 3 hasta ikincil MN, 12 hasta dış merkez biyopsi tanılı, 2 hastanın yetersiz glomerül sayısına sahip olması ve 7 hastanın da yetersiz laboratuvar verisine sahip olunması sebebiyle toplam 24 hasta çalışma kapsamı dışında bırakılarak kalan 30 hastanın başlangıç klinik ve laboratuvar özellikleri, genel ve böbrek sağkalımları tedaviye verdikleri yanıtlar ile ilişkilendirilerek değerlendirilmiştir. Literatür verilerine paralel olarak tanı yaşının, erkek cinsiyetin, hipertansiyon varlığının, tanı anındaki proteinüri miktarının ve yüksek böbrek kronisite skorunun hastalık prognozuna

olumsuz etkisi gözlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı p değerine ulaşılammış olması hasta sayısının yeterli olmamasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Çalışmamızda günlük idrar protein kaçağı 8 gramdan fazla olan ve böbrek kronisite skoru 2-3 olan olguların tedaviye zor yanıt verdiği, daha az remisyon ve daha sık relapslarla seyrettiği görülmüştür.

Sonuç: Literatür verilerine paralel olarak ileri yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon varlığı, proteinürinin ağırlığı (özellikle 8 gr/gün üstü) ve ileri evre histopatolojik hasarlanma bulgularının varlığı hastalık sağkalımına olumsuz etkisi gözlenmiştir. Hastaların proteinüri miktarının yakından izlemi; risk sınıfını, remisyon ve relaps durumunu değerlendirmede ve seçilecek tedavide belirleyici olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Membranöz Nefropati, Son dönem böbrek yetmezliği, Hipertansiyon

ABSTRACT

Evaluation of Classical Prognosis Criteria in Patients with Primary Membranous Glomerulonephritis in Nephrology Clinic of Dokuz Eylul University Hospital

Dr. Erhan Adalı

Dokuz Eylul University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine
İnciraltı/İzmir

1erhanadali@gmail.com

Objectives: The aim of this study was to evaluate the classical prognosis criteria in patients with primary membranous glomerulonephritis.

Method: Our research was designed as a retrospective study and was performed between November 1, 2017 and July 1, 2018. The research group; Patients aged 18 years or older who received biopsy examination and clinical evaluation of primary membranous nephropathy, who met the biopsy criteria (at least 8 non-sclerotic glomerular tissue) were included in our study. Demographic-clinical data of the study group, histopathological findings obtained from renal biopsy, and treatments of patients were recorded. Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 22.0 package program was used for the statistical analysis.

Findings: Among 54 patients with membranous nephropathy who were admitted to our clinic; A total of 24 patients were excluded from the study due to the fact that 3 patients were secondary MN, 12 patients had other center biopsy, 2 patients had inadequate glomerular count and 7 patients had inadequate laboratory data. The remaining 30 patients had evaluated with clinical and laboratory characteristics, general and renal survival through the treatment response. In parallel with the literature, the age, male gender, presence of hypertension, amount of proteinuria and high kidney chronicity at diagnosis score were observed to have a negative effect on disease prognosis. The fact that statistically significant p value has not been reached is thought to be due to the number of patients is not sufficient. In our

study, cases with a daily urinary protein leakage of more than 8 grams and a kidney chronocity score of 2-3 were found to be difficult to respond to treatment, with fewer remissions and more frequent relapses.

Result: In parallel with the literature, there was an unfavorable effect on the survival of patients with advanced age, male sex, presence of hypertension, weight of proteinuria (especially 8 gr/day) and presence of findings that advanced stage histopathologic damage. Close monitoring of proteinuria amount of patients will provide assessing risk class, remission and relapse status, and will be guidance in the choice of treatment.

Key words: Membranous Nephropathy, End Stage Kidney Disease, High Blood Pressure

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Membranöz nefropati (MN) diyabetik olmayan erişkinlerde birincil nefrotik sendromun en sık görülen nedenidir ¹. Birincil glomerülonefritlerin 20 yıllık insidansına yönelik yapılan bir çalışmada birincil MN, immunglobulin A (IgA) nefropatisinden sonra ve fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) ile ilk üç sırayı paylaşmaktadır ^{2,3}. Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika, Avustralya ve Ortadoğu'yu kapsayan çalışmada hastalığın yıllık görülme oranı 1.2/100.000 olarak saptanmıştır ². MN dördüncü ve beşinci dekadlarda daha sıktır. Beyaz ırkta birincil MN siyah ırka göre daha sık olarak gözlenirken; Asya ve Uzakdoğu toplumlarında ise klinik olarak daha ağır bulgularla seyretmektedir ⁴⁻⁶. MN, beyaz ırkta diğer ırklara kıyasla daha sık nefrotik sendroma neden olurken; son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişim riski de daha yüksektir ^{4,7}. Olguların yaklaşık olarak % 20'si diğer hastalıklara ikincil gelişir ¹.

Hastalığa neden olan ikincil sebepler arasında: enfeksiyonlar, ilaçlar ve toksik ajanlar, solid organ ve kemik iliği kanserleri, sistemik lupus eritematozus ve diabetes mellitus gibi birçok hastalık yer almaktadır ^{5,8}.

MN'de kötü prognoz kriterlerini taşıyan hastalarda SDBY gelişim riski yüksektir ve bu hasta grubu hastalık sağaltımını sağlamak için tanı anından itibaren bağışıklık baskılayıcı tedaviye adaydır. Bağışıklık baskılayıcı tedaviye aday hastaları öngörmek için bazı klinik ve laboratuvar parametreleri içeren prognostik belirteçler kullanılmaktadır.

Tanı anında; serum kreatinin düzeyinin normal, günlük protein kaçağının 4 gramdan az ve 6 ay ile sınırlı olması, hipertansiyonun olmaması, kadın cinsiyet ve genç yaş iyi prognostik belirteçler olarak yer alırken; erkek cinsiyet, hipertansiyon varlığı, ileri yaş, yüksek serum kreatinin değeri, günlük protein kaçağının 8 gramdan fazla olması ve böbrek biyopsisinde ileri düzey histopatolojik hasarlanma bulguları varlığı kötü prognostik göstergelerdendir ^{6,7,9-14}.

Birincil MN tanılı hastalarda klasik prognoz kriterlerini güncel literatür verileri ile karşılaştırmak ve fakültemiz tecrübesini sunmak için, kliniğimizde takip edilen 54 membranöz nefropati tanılı hastayı değerlendirdik. Üç hasta ikincil MN,

12 hasta dış merkez biyopsi tanı, 2 hastanın yetersiz glomerül sayısına sahip olması ve 7 hastanın da yetersiz laboratuvar verisine sahip olunması sebebiyle toplam 24 hasta çalışma kapsamı dışında bırakılarak kalan hastaların tanı anındaki klinik, laboratuvar özellikleri, histopatolojik bulguları ve böbrek sağkalımları tedaviye verdikleri yanıtlar ile birlikte değerlendirildi. Çalışmamızın amacı kliniğimizde takip edilen birincil membranöz glomerülonefritli hastalarda klasik prognoz kriterlerinin değerlendirilmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Hastalığın Tanımı ve Seyri

MN tanısı klinik ve laboratuvar bulgularının yanında böbrek biyopsisi ile konur. Hastalıkta proteinüri miktarı, subnefrotik düzeyden 20 g/gün'e kadar değişken düzeyde olabilir. Proteinüri, böbrek biyopsisi ile MN tanısından önce birkaç ay boyunca tipik olarak görülür ve bu durum, hastalık sürecinin sinsi şekilde geliştiğini gösterir. İdrar tahlili ve idrar mikroskopisinde hematüri olabilmekle birlikte genellikle hücresel yönden fakirdir; oval lipid damlacıkları görülebilir¹⁵. Hipoalbüminemi ve hiperlipidemi nefrotik sendromlu hastalarda neredeyse her zaman bulunmakla birlikte; subnefrotik proteinürisi olan hastalarda nadirdir¹⁵⁻²².

MN tanımı histopatolojik olarak ilk 1950'lerde Jones, Mellors ve Ortega tarafından yapıldığında, ışık mikroskopisinde (IM) Jones-gümüşleme boyası ile gösterilebilen immün depozitlerin etrafında bazal membranla ilişkili 'spike'(dikensi çıkıntı) oluşumlarını; immünfloresan çalışmada (İF) periferik kapiller yumaktaki immünglobulin G (IgG)'den zengin ve çoğu zaman kompleman 3 (C3)'ü de kapsayan ince-granüler tarzda immün birikimleri; elektron mikroskopide de (EM) subepitelyal immün depozitleri içermiştir²³.

Erişkinlerde primer membranöz nefropati (İMN), başlangıçta kendisini %80 nefrotik sendrom ile gösterir²⁴. Geri kalanlarda ise subnefrotik proteinüri vardır. Hastalığın seyri spontan remisyon ile sonlanabilir veya nüks gelişebilir^{25,26-33}. Hastaların yaklaşık %20'sinde spontan tam remisyon, diğer % 15 - 20'sinde kısmi remisyon gelişir. Remisyon 18 - 24 ay kadar gecikebilir. Son zamanlarda yapılmış bir çalışmada remisyonu kadar geçen ortalama süre 14.7 ± 11.4 ay olarak bildirilmiştir³⁴. Hastaların % 15 - 30'unda bir veya daha fazla nüks gelişirken, %50'si sürekli nefrotik sendromla kalır. Doğal gidişat ve tedavi verilen çalışmaların plasebo kollarından edinilen bilgilere göre, kalıcı nefrotik sendromlu hastaların % 30 - 40'ı 10 yılda SDBY'ne ilerler^{27,35}. Bu hastalarda; enfeksiyonlar, tromboembolik olaylar ve hızlanmış aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar nefrotik sendrom ile ilişkili gelişebilecek diğer komplikasyonlardır.

Spontan remisyon ve progresyon olasılığı, yaş, cinsiyet, proteinürinin düzeyi ve başlangıçtaki böbrek fonksiyon durumuna bağlıdır ^{7,35}. Progresyon riski, persistan proteinürisi olanlarda yani 6 ay boyunca proteinürisi 8 gr/gün üzerinde devam edenlerde en yüksektir.

Altı aylık proteinüri takibi, tanı sırasında kreatinin klirens değeri ve 6 aylık takip sürecinde kreatinin klirens eğrisini baz alarak tasarlanmış bir algoritma modeli, progresyon riski taşıyan hastaları % 85 - 90 olasılıkla belirleyebilir ³⁶.

Bu modele göre **düşük riskli hastalar**; başlangıçta normal kreatinin klirensi olan ve proteinürisi sürekli 4 g/gün altında olup 6 aylık gözlem sürecinde böbrek fonksiyonları stabil kalanlardır.

Orta riskli hastalar ise başlangıçta böbrek fonksiyonları normal olup, 6 aylık takipte de değişiklik göstermeyen ancak proteinürisi 4-8 g/gün düzeylerinde devam edenlerdir. Orta risk sınıfındaki hastalarda % 50 - 55 olasılıkla tanıdan sonraki 10 yıl içerisinde ilerleyici kronik böbrek hastalığı (KBH) geliştiği bildirilmiştir.

Yüksek riskli hastalarda böbrek fonksiyonlarındaki bozukluğun derecesinden bağımsız olarak sürekli günlük 8 gramın üstünde proteinüri vardır. Bu hasta grubunda da % 65 - 80 olasılıkla tanıdan sonraki 10 yılda SDBY gelişecektir ^{37,38}.

MN'de tedavi ile sağlanmış remisyonun böbrek sağkalımını iyileştirdiği gösterilmiştir ^{40,41}. On yıl süresince böbrek yetmezliği gelişmeksizin sağkalım oranı, tam remisyon sağlanan hastalarda % 100, kısmi remisyonunda % 90, remisyon sağlanamayanlarda ise % 50 düzeyindedir. Tam remisyonunda glomerüler filtrasyon hızı (GFR) kaybı yılda 1.5 ml/dk iken, kısmi remisyonunda da yılda 2 ml/dk'dır. Tanı anındaki proteinüri miktarı daha yüksek olanlarda spontan remisyonun daha seyrek olacağını destekleyen yakın zamandaki bir çalışmada; proteinüri miktarı 8 – 12 g/gün olanlarda spontan remisyon % 26, proteinüri miktarı >12 g/gün olanlarda ise % 22 olarak bildirilmiştir ³⁴.

Farklı araştırmalarda hastalığın doğal seyrinde, 5 yıllık izlemde spontan tam remisyonun % 30 oranında gerçekleştiği; spontan parsiyel remisyonun ise

% 25 - 40 arasında görüldüğü rapor edilmiştir. Tedavisiz olgularda son dönem böbrek yetmezliğinin gelişimi açısından ise 5 yılda yaklaşık % 14, 10 yılda % 35 ve 15 yılda % 41'lik risk bildirilmiştir. ⁴¹⁻⁴⁴.

İMN ailesel kalıtılan bir hastalık değildir; ancak özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda membran-Fosfolipaz A2 Reseptörü (PLA2R)'nın tanımlanması ile önce Kore'de sonra İskandinav ülkelerinde geniş gen haritası çalışmaları yapılmıştır ⁴⁵. Çalışmalar devam ettikçe PLA2R antikoru hastalık tayini, progresyonu ve tedaviye verilecek yanıt miktarı ile ilgili birçok veride bize yardımcı olması beklenmektedir.

2.2 Progresyon İçin Risk Faktörleri

2.2.1 Klinik Öngördürücüler

MN'de birçok prognostik belirteç hastalığın ciddiyetini, seyrini ve tedavi kararını öngörmeye bize yardımcı olmaktadır. Klinik özellikler içerisinde yer alan ileri yaş (50 yaş üstü), erkek cinsiyet, nefrotik düzey proteinüri (bilhassa 8 gr/gün üstü) ve tanı anında böbrek işlevlerinin etkilenmiş olması SDBY gelişimi açısından yüksek riskli hastaları işaret etmektedir ^{6, 24, 36-38,42}.

Yapılan çalışmalarda hastalığın daha iyi seyir göstereceğini düşündüren parametreler; Asya kökenli olmak, kadın cinsiyet ve genç erişkin yaş, subnefrotik düzeyde proteinüri seyri, proteinüride zaman geçtikçe düzelme ve tanı anından itibaren böbrek işlevlerinin stabil seyretmesidir ^{11,34,41,43,47}.

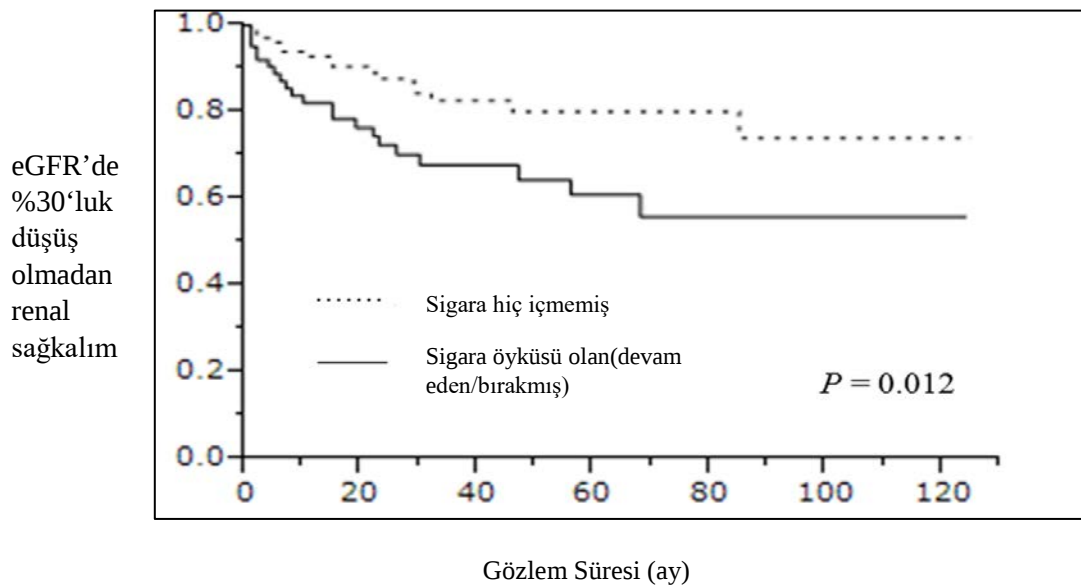
Birer birer prognostik belirteçlerin değerlendirildiği çalışmaları ele alırsak; Yamaguchi ve arkadaşlarının 171 İMN tanılı hasta ile yaptığı bir çalışmada; hastaların 90 kadarı 65 yaş altı, 40 hasta 65-70 yaş arası, 41 hasta ise 70 yaş üstü olup çalışmada 65 yaş üstü populasyon ile genç hastaların renal sonuçları karşılaştırılmış; böbrek sağ kalımları benzer bulunmuştur ⁴⁸. Shiiki ve arkadaşlarının ise 2004 de yaptığı çok merkezli bir çalışmada 949 İMN tanılı hasta popülasyonu incelenmiştir; (592 erkek, 357 kadın; 191 hasta 60 yaş üstü, 748 hasta 60 yaş altı) 60 yaş üstü olmak ve erkek cinsiyet renal sağkalım açısından olumsuz faktörler olarak belirtilmiştir ⁴⁹.

Yine Schieppati ve arkadaşları tarafından 100 İMN hastasının, 52 ay süre ile izlendiği kohort tipi araştırmada; erkek cinsiyet ve 50 yaş üstü olmak istatistiksel olarak anlamlı biçimde renal sağkalımı olumsuz yönde etkilemiştir⁵⁰. Yine yapılan başka bir araştırmada cinsiyet faktörünün hastalık progresyonu ile ilişkisi incelenmiş, erkek hastaların, kadın hastalara kıyasla daha hızlı progresyon gösterdiği saptanmış olup; olası sebep olarak ise östrojenin transforming growth factor beta (TGF-B) sinyal yolağı ve renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) sistemi üzerinde olumlu düzenleyici rolü olduğu düşünülmüştür⁵¹.

Hastalarının tanı anındaki böbrek işlevlerinin hastalık seyrine etkisinin değerlendirildiği Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada; 73 İMN tanılı hasta dahil edilerek 2 yıl içerisinde eGFR'de yüzde 30 'luk bir azalma çalışmanın primer sonlanım noktası olarak kabul edilmiş; 60 yaş üstü olmak ve serum albümin değerinin 2,5 gr/dl altında olması bağımsız risk faktörleri olarak görülmüştür⁵².

Japonya 'da yapılan güncel bir araştırmaya yaklaşık 170 İMN tanılı hasta dahil edilmiş; sigara öyküsü olmayan 108 hasta ile, sigara içen 63 hasta kıyaslanmış; özellikle 40 paket/yıl üzerinde sigara içenlerde renal klirensin olumsuz etkilendiği rapor edilmiştir⁵³ (Şekil 1).

Şekil 1. Sigara Kullanım Süresi ile eGFR 'de %30'luk Düşüş Olmadan Renal Sağkalım İlişkisi⁵⁴



MN hastalarında nefrotik düzeyde proteinürinin böbrek sağkalımı üzerine kötü prognostik kriter olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir ^{6,24,25,36,37,42,46}. Pei ve arkadaşlarının 184 İMN tanılı hasta grubunda yaptıkları kohort tipi analizde 6 ay veya daha uzun süreli günde 8 gramdan fazla protein kaçağı olan olan olgularda, izlem süresince kronik böbrek yetmezliğinin gelişme riski % 66 olarak rapor edilmiştir ³⁶. MN seyrinde proteinüri miktarı ve süresi o kadar önemlidir ki 2009'da Hladunewich ve arkadaşlarının yapmış olduğu 395 kişilik İMN tanılı hasta grubunda persistan nefrotik düzey proteinüri ile seyreden hastalarda eGFR düşüşü, subnefrotik proteinüri ile seyreden hastalara kıyasla 4 kat hızlı olduğu sonucu bulunmuştur ^{11,34,41,43,47}.

İMN'de genellikle hipertansiyon gelişmez ancak hipertansiyon birlikteliğinde böbrek sağkalımının olumsuz yönde etkilendiği düşünülmektedir ¹¹. Hipertansiyon kronik glomerülonefrit tanılı hastalarda, segmental skleroz varlığında üç hastanın birinde ortaya çıkan bir antitedir. Yine bu popülasyonda renal biyopsiden beş yıl sonra normotansif kalanların % 92'sinde ve hipertansif olanların ise % 47'sinde böbrek işlevlerinin normal aralıkta kaldığı rapor edilmiştir. Bu bulgular, kronik glomerulonefritte yüksek kan basıncı sıklığının, renal fonksiyonlarda azalma ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir ⁵⁴.

KBY 'si olan hasta popülasyonunda antihipertansif tedavinin renal prognoz üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir meta-analizde, kan basıncının agresif şekilde düşürülmesi ile KBY progresyon riskinin azaldığı görülmüştür ⁵⁵⁻⁵⁹.

Klasik prognoz kriterlerinin yanında yapılan az sayıdaki çalışmada spesifik olarak MN 'li olgular değerlendirilmiş olmamasına rağmen serum ürik asit düzeyinin renal klirens üzerine olan etkisi incelenmiş ve böbrek sağkalımına zararlı etkileri olduğu görülmüştür. Kuwabara ve arkadaşları tarafından, yaklaşık 13 bin 30-85 yaş arası, böbrek işlev bozukluğu olmayan olgunun 5 yıl süre ile izlendiği kohort tipi analizde; serum ürik asit düzeyinde 1 mg/dL'lik artış 3.77 kat daha fazla eGFR düşüşü gelişme riski ile ilişkili olduğu görülmüştür ⁶⁰. Yine başka bir çalışmada da böbrek yetmezliği gelişimi riski, serum ürik asit düzeyinde her 1 mg/dl artış ile % 7 artmakta olduğu gösterilmiştir ⁶¹. Yapılan başka bir çalışmada Hepatit B virüs (HBV) ilişkili glomerülonefritte (HBV-GN) oluşan tübulo-interstisyel hasar ve hipertansiyon gelişiminde eşlik eden yüksek serum ürik

asit düzeylerinin kolaylaştırıcı faktör olduğu düşünülmektedir ⁶². Han ve arkadaşlarının yaptığı böbrek transplantasyon yapılan vakaların ele alındığı araştırmaya 2026 böbrek nakli yapılan hasta dahil edilmiştir. Çok merkezli kohort tipi analizde, hiperüriseminin (serum ürik asit düzeyi erkeklerde 7 mg/dl üzeri, kadınlarda 6 mg/dl üzeri) transplantasyon sonrası erken başlangıçlı greft yetmezliğinde bir risk faktörü olabileceği sonucuna varılmıştır ⁶³. MN’de böbrek sağkalımı ile ilişkili parametreler Tablo 1’de gösterildiği şekilde sıralanabilir.

Tablo 1. Membranöz Nefropatide Kötü Böbrek Sağkalımı ile İlişkili Parametreler^{64,65}

Etkenler	Öngördürücü
<i>Klinik Özellikler</i>	
Yaş	Yaşlı> Genç
Cinsiyet	Erkek> Kadın
HLA tipi	HLA/B18/DR3 varlığı
Hipertansiyon	Var> Yok
<i>Serum Seviyeleri</i>	
Albumin	<1,5 gr/dl
Kreatinin	Normalin üzerinde >3,5 mgr/dl
<i>İdrar Proteini</i>	
Nefrotik sendrom	Var
Proteinüri	>6 ay süre ile >8 gr/gün
IgG atılımı	>250 mg/gün
Beta-2 mikroglobulin atılımı	>0,5 µg/dakika
C5b-9 atılımı	>5 U/ml
<i>Biyopsi Değişiklikleri</i>	
Glomerüler fokal skleroz	Var
Tübülointerstisyel hastalık	Var
Glomerüler Hasar	Var

2.2.2 Histopatolojik Öngördürücü Bulgular

MN'nin patolojik tanısında vazgeçilmez olan, glomerüler bazal membranın (GBM) dış yüzeyi ile podosit arasında başlayan subepitelyal immün kompleks ve IgG birikimidir. Bu yüzden tanıda elektron mikroskopisi ve immünfloresan çalışma çok önemlidir. 1968'de Ehrenreich ve Churg elektron mikroskopisinde subepitelyal immün depozitlerin yerleşimine göre MN'nin evrelerini de Tablo 2' de görüldüğü şekilde tanımlamışlardır ⁶⁶.

Tablo 2. Membranöz Nefropati'nin Histopatolojik Evreleri⁶⁶

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

Histopatolojik olarak daha yüksek derecede tübülo-interstisyel hastalık ve vasküler skleroza sahip olan MN tanılı hastaların; klinik olarak daha yaşlı ve hipertansif olmalarının yanında kreatinin klirensleri de daha düşüktür ⁴⁶. Japonya'da yapılan yaklaşık 950 İMN hastanın değerlendirildiği bir çalışmada; histopatolojik bulguların SDBY 'ne olan etkisi değerlendirilmiştir. Parametre olarak global-segmental skleroz, tübülointerstisyel hasar ve vasküler değişiklikler incelenmiş; değerlendirilen parametreler içerisinde sadece tübülointerstisyel hasarın önemli bir risk faktörü olduğu görülmüştür ⁴⁹.

Yine Asya kökenli 75 İMN tanılı hastanın dahil edildiği bir popülasyonda histopatolojik bulguların renal sağkalım üzerindeki rolü incelenmiş olup; eGFR'de % 30' luk bir düşüş kaybı ile tübülointerstiyel hasar arasında anlamlı bir birliktelik olduğu ortaya konulmuştur ⁵².

Sethi ve arkadaşları böbrekteki histopatolojik kronik değişikliklerinden Glomerüloskleroz (GS), İnteristiyel Fibrozis (İFb), Tübüler Atrofi (TA) ve Arteriyoskleroz 'un değerlendirildiği bir skorlama sistemi oluşturmuştur ve Tablo 3 ve 4'de görüldüğü şekilde sunmuştur:

Tablo 3. Böbrek Kronisite İndeksi⁶⁷

Histopatoloji	Skor			
	0	1	2	3
Glomerüloskleroz	< %10	% 10 – 25	% 26 – 50	> %50
İnteristiyel Fibrozis	< %10	% 10 – 25	% 26 – 50	> %50
Tübüler Atrofi	< %10	% 10 – 25	% 26 – 50	> %50
Arteriyoskleroz	Hafif İntimal Kalınlaşma	Şiddetli İntimal Kalınlaşma		

Tablo 4. Toplam Böbrek Kronisite Skoru⁶⁷

Evre	Toplam Böbrek Kronisite Skoru*
Minimal Kronik Değişiklikler	0-1
Hafif Kronik Değişiklikler	2-4
Orta Kronik Değişiklikler	5-7
Şiddetli Kronik Değişiklikler	>7

* Böbrek kronisite indeksinden alınan puanların toplamı

Sethi, böbrekte meydana gelen bu değişikliklerin başlatıcı bir olay veya tanınabilir olmayan bir akut hasar sonrasında haftalar veya aylar sonra görülebileceğini; kronik glomerülonefritin tedavi kararı ve prognoz tayininde göz önünde bulundurulması gereken önemli bir skorlama sistemi olduğunu vurgulamıştır ⁶⁷.

2.3 Patogenez

MN patogenezinin açıklanmaya başlama süreci 1959'da Heymann'ın deneysel nefrit modeli ile başlayıp; 1980'lerde subepitelyal immün komplekslerdeki hedef antijenin LDL reseptör ailesinden transmembran bir protein olan Megalin ile devam etmiştir ⁶⁸⁻⁶⁹. Ancak Heymann nefritinde iki önemli nokta insan MN'sinden farklı özelliktedir ve insandaki patogenezi açıklamada yetersiz kalmıştır. Birincisi, deneysel modelde incelenen IgG alt tipleri komplemanı klasik yoldan aktive edebilen IgG1, IgG2 ve IgG3'ü içermektedir ve klasik kompleman yolu aktivasyonunda kullanılan C1q'nun da pozitif boyanması bu duruma eşlik etmektedir. Oysaki aynı yıllarda insan birincil MN'sinde, İF ile IgG4'ün diğer IgG alt tiplerinden daha baskın boyandığını; C1q'nun eser miktarda saptandığını gösteren çalışmalar yayımlanmıştır ⁷⁰. İkincisi, deneysel modelde açıklanan antijenik hedef molekül 'megalin' insanda immün birikim oluşumunda neden olarak değil, sonuç bulgularından biri olarak gözlemlenmiştir.

İMN'de, elektron mikroskopisinde elektron yoğun birikim yalnızca subepitelyal ve intramembranözdür. MN'nin sekonder formları, genellikle mezangial ve/veya subendotelyal immün kompleks ile ilişkili birikimlerdir ⁷¹⁻⁷³.

Ortaya çıkan subepitelyal inflamasyon membran saldırı kompleksi olan C5b-9 komplemanı aktive eder ve podosit plazma membranında hasar oluşur ^{74,75}.

Birincil MN'de sıklıkla IgG dışında immünglobulin (Ig) görülmez, mezangial ve/veya endokapiller proliferasyon gibi hücrel çoğalma bulguları saptanmaz ⁷¹. Bu bulgular birincil MN'yi ikincil gruptan ayırmada tedavi ve izlem açısından büyük önem taşır; bu yüzden tanısal biyopsinin doğru değerlendirilmesi önem arz eder.

Birincil MN humoral immünitinin ön planda olduğu, organa özgü otoimmün bir hastalıktır. Glomerüler bazal membran (GBM)'da yer alan podositlerdeki intrinsik hedef antijenlere karşı gelişen antikorlarla hastalığın ortaya çıktığı bilinmektedir. Günümüzde bulunan en yaygın hedef antijen 2009'da Beck ve arkadaşlarının tanımladığı 'membran tipi fosfolipaz A2 reseptörü (PLA2R)'dür. Bu reseptörü hedef alan antikor sebebiyle podosit hasarı, hücrel dejenerasyon ve glomeruler bazal membrandan ayrılma gerçekleşmekte; hasarlı podositler tarafından tip IV kollajen ve lamininin de aşırı üretimiyle glomerül bazal membran genişlemesi histomorfolojik görünümü oluşturmaktadır ⁷⁶⁻⁷⁹. Birincil ve ikincil MN'de ayırtedici histopatolojik özellikler Tablo 5'de özetlenmeye çalışılmıştır.

Bir çalışmada 37 birincil MN'nin 26'sında (% 70) hedef antijen, GBM dış yüzeyindeki podosite özgü 'membran fosfolipaz A2' reseptörü (PLA2R) olarak tanımlanmıştır. Tanımlanan hedef antijen mannoz reseptörü ailesinin bir üyesidir ⁸⁰. Beck ve arkadaşlarının çalışmasında PLA2R antikorlarının geneli IgG4 alt tipinde saptanmış olup eser miktarda diğer IgG alt grup aktivitesi ölçülmüştür. Hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterdiğinden son bir kaç yılda, hastalık izleminde hatta nakil olmuş birincil MN'li olgularda söz konusu antikorların kullanılabileceğini gösteren çalışmalar artmıştır ⁸¹⁻⁸³. Hofstra ve arkadaşlarının çalışmasında PLA2R antikor titresinin tanı anındaki proteinürinin ciddiyeti ve hastalık progresyonu ile anlamlı korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Daha yüksek PLA2R antikor titresine sahip hastalarda, hastalık seyrinde spontan remisyonun daha nadir olduğu görülmüştür ⁸⁴.

Tablo 5. Birincil ve İkincil Membranöz Nefropati’de Ayırtedici Histopatolojik Özellikler
85,86

Birincil	İkincil
İmmünfloresan Mikroskopisi	
IgG4> IgG, IgG3	IgG1, IgG3> IgG4
IgA ve IgM görülmez	IgA ve IgM görülebilir
C1q zayıf veya negatiftir	C1q pozitifdir
Anti-PLA2R pozitif ve IgG ile eş- yerleşimli	Anti-PLA2R negatif
Mezangial Ig boyanması yoktur	Mezangial Ig boyanma pozitif olabilir
Elektron Mikroskopisi	
Sadece subepitelyal depozitler ± nadir mezangial depozit	Subepitelyal ± mezangial ± subendotelyal depozitler

2.4 Tedavi Yaklaşımı

Birincil MN’de tedavi yaklaşımları, hastalığın SDBY’ne ilerlemesini durdurmaya ve tekrarlama ihtimalini ortadan kaldırmaya yönelik şemaları içermektedir. Düzenlenen tedavi rehberleri de; olguların proteinüri düzeylerine göre düşük, orta ve yüksek riskli olmasına göre düzenlenmiştir. Tüm İMN tanılı hastalar risk sınıfı hangi grupta olursa olsun konservatif tedavi (renin anjiyotensin sistem inhibisyonu ile kan basıncını düşürücü tedavi, sodyum kısıtlaması, diyetle protein kısıtlaması (0,8g/kg/gün), sigaranın bırakılması, obezitenin azaltılması) almalıdırlar. Risk sınıflamasına göre serum kreatinin değerleri normal ve 4 gr/gün’ün altında proteinürisi olanlar düşük riskli sınıf olarak değerlendirilip yalnız konservatif tedavi ile izlenirler. Günlük proteinürisi 4-8 gr arasındaki hastalarda bağışıklık baskılayıcı ilaçlara karar vermede; konservatif tedavi ile remisyon sağlanamaması, kreatinin değerinde zaman içinde progresyon ve hayatı tehdit edici komplikasyonların varlığına bakılır. Proteinürisi 8 gr/gün veya üzerinde olan olgularda ise konservatif tedaviye ek olarak bağışıklığı baskılayan ilaçlar kombine

edilir¹⁰. Gerekli olgularda (masif proteinüri ve serum albümin değerinin <2.5 gr/dl olduğu; daha önce tromboembolik olay, immobilizasyon, ciddi kalp yetmezliği, morbid obezite, jinekolojik-ortopedik-abdominal cerrahi öyküsü gibi tromboza yatkınlığı mevcut hastalarda) antikoagülan ve diüretik tedavileri de şemaya eklenir.

Bağıışıklığı baskılayıcı ilaç rejimlerinde alkilleyici ajan (siklofosfamid, klorambusil) ve steroid ikilisi en yaygın kabul gören ilk tedavi seçenekleridir. İlk tedaviye direnç veya ilaçları tolere edememe halinde yine farklı immunmodülatör ajanlar gündeme gelebilir. Kalsinörin inhibitörleri ve sentetik adrenokortikotropin hormon (ACTH) bu seçenekler arasında sayılırlar^{87,88}. Kalsinörin inhibitörleri ile hızlı remisyon sağlanırken, ilaca ara verildiğinde alkilleyici ajanlara kıyasla daha sık hastalık tekrarı yaşandığı rapor edilmiştir⁸⁹.

Mevcut tedavi şemalarına yanıtız vakalarda humoral immünitenin etkisi de düşünölerek anti Cd-20 monoklonal antikoru olan Ritüksimab uygulanmakta olup faydası gösterilmiştir; ancak Ritüksimab'ın uzun dönem etkileri bilinmemektedir⁹⁰.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu tez çalışması, Dokuz Eylül Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak gerçekleştirilmiştir (Girişimsel Olmayan Araştırmalar Karar No: 12.10.2017/24-04). Etik kurul onayı sonrası retrospektif çalışmamız için bütçe desteği talebinde bulunulmamıştır. Hastaların böbrek biyopsi patoloji bilgileri, klinik verilerle ilgili geçmiş değerlendirmelerin yeniden gözden geçirilmesi ve tüm verilerin çalışma amacına uygun şekilde değerlendirilmesi için DEÜTFH'nin sırasıyla Nefroloji, Patoloji ve Arşiv kayıt bölümlerinin yazılı olarak izinleri alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar DEÜTFH Nefroloji Bilim Dalı Glomerülonefrit Polikliniği'ne davet edilerek, önceden alınmış olan böbrek biyopsi materyallerinden histopatolojik, klinik, laboratuvar ve hastalık öyküsüne ilişkin bilgilerin kullanılması konusunda kendilerinden gönüllü bilgilendirilmiş olur formu alınmıştır.

3.1 Hastalar

DEÜTFH Patoloji Anabilim Dalı tarafından değerlendirilen böbrek biyopsileri sonucunda membranöz glomerülonefrit tanısı almış ve DEÜTFH Nefroloji Bilim Dalı tarafından etyolojileri araştırılıp birincil MN tanısı konularak takip ve tedavi edilmiş olan 18 yaş ve üzeri hastalar bu araştırmaya dahil edilmiştir. (Tablo 6)

Tablo 6. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

Biyopsi yeterlilik kriterlerini karşılayan (en az 8 sklerotik olmayan glomerül dokusu) hastalar
18 yaş ve üzeri
Böbrek biyopsisi merkezimizde elde edilmiş ve biyopsi incelemesi ve klinik değerlendirme sonucu birincil membranöz nefropati tanısı almış

Her hasta için izlem başlangıç tarihi böbrek biyopsisinin yapıldığı an kabul edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olan hastaların DEÜTFH Patoloji Anabilim Dalı tarafından incelenen böbrek biyopsileri değerlendirilmiştir. Biyopsi kesitlerinde İF inceleme ile bazal membran boyunca granüler veya kaba

desende IgG'nin ön planda birikim göstermesi ve C1q birikiminin hafif veya negatif boyanması durumunda C3'ün eşlik etmesinden bağımsız olarak membranöz nefropati tanısı konulanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamıza Kidney Disease Improvement Global Outcome (KDIGO) 2012 kılavuzunda da belirtilen ikincil MN olguları ve ayrıca biyopsi yeterlilik kriterlerini karşılamayan biyopsi örnekleri dahil edilmemiştir (Tablo 7).



Tablo 7. Araştırmadan Dışlama Kriterleri

Otoimmün/romatizmal hastalıklar:
Sistemik lupus eritematozus
Romatoid artrit, Sjögren sendromu, mikst konnektif doku hastalığı, sistemik skleroz
Ankilozan spondilit, dermatomyozit, temporal arterit
Hashimoto tiroiditi, myastenia gravis, büllöz pemfigoid
Crohn hastalığı, graft-versus-host hastalığı, sarkoidoz
Enfeksiyonlar:
Hepatit B, hepatit C, edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS)
Malarya, şistosoma, sifiliz, hidatik kist, lepra
Kanserler:
Karsinomlar (akciğer, özefagus, kolon, meme, böbrek, over, prostat, orofarinks ...vb.)
Karsinom olmayanlar (Hodgkin lenfoma, Non-Hodgkin lenfoma, kronik lenfositik lösemi, melanom, hepatik adenom, Wilm's tümörü, schwannoma, nöroblastom, mezotelyoma ...vb)
İlaç/toksinler: (steroid olmayan yangı gidericiler, lityum, altın tuzları...vb)
Diabetes Mellitus
Polikistik böbrek hastalığı
Orak hücreli anemi
Primer biliyer siroz

Hastaların DEÜTFH hasta arşivinde yer alan dosyaları demografik, klinik, histopatolojik veriler ve tedavi rejimi açısından retrospektif olarak incelenmiştir (Tablo 8,9,10).

Tablo 8,9 ve 10'da belirtilen veriler açısından söz konusu gruplar kendi içlerinde karşılaştırılmışlardır.

Tablo 8. Araştırmada Değerlendirilen Demografik ve Klinik Veriler

Demografik Veriler (Biyopsi Anında)
Yaş
Cinsiyet
İzlem süresi
Klinik Veriler (Biyopsi Anında)
Serum albümin düzeyi
Serum kreatinin düzeyi
Proteinüri miktarı (gr/gün)
eGFR (CKD-EPI)
Hipertansiyon (>140/90 mm/Hg veya anti-hipertansif ilaç kullanımı)
İzlemde
Serum kreatinin düzeyinin 2 katına çıkmasına kadar geçen süre
eGFR’de %30 azalma olana kadar geçen süre
eGFR ‘nin %50 ‘den fazla azalmasına kadar geçen süre
Risk sınıflamasına göre proteinüri seyri
Remisyon varlığı (Takipteki son durumu; tam-parsiyel)
Remisyon anında proteinüri ve eGFR düzeyi
Relaps varlığı
Renal replasman tedavisi gereksinimi (Tanı sonrası)
Mortalite

Tam remisyon: İdrarda protein atılımı <0.5 g/gün buna eşlik eden normal serum albümin ve serum kreatinin düzeyleri.

Kısmi (Parsiyel) Remisyon: İdrarda protein atılımı <3.5 g/gün, proteinüri miktarında %50 azalma; serum albümin düzeyinde düzelme ya da normal düzeye gelmesi ve serum kreatinin düzeyinin stabil kalması.

Relaps: 3.5 gr/gün altındaki proteinürinin izlemde 3.5 gr/günün üstüne çıkması olarak tanımlanmıştır.

Tablo 9. Araştırmada Değerlendirilen Histopatolojik Veriler

Tübüler Atrofi				
0	1	2	3	
İntertisyel Fibrozis				
0	1	2	3	
Arterioskleroz				
0	1			
Glomerüloskleroz				
0	1	2	3	
Toplam Böbrek Kronisite Skoru:				

Patolojik bulgular açısından toplam böbrek kronisite skoru; minimal kronik değişiklikler (0-1), hafif kronik değişiklikler (2-4), orta kronik değişiklikler (5-7), şiddetli kronik değişiklikler (>7) olarak hesaplanmaktadır.

Histopatolojik bulgular için yapılan tanımlamalar aşağıdaki gibidir;

Tübüler Atrofi: Atrofi tübüllerin kalıcı şekilde hasarlanmasıdır ve en iyi proksimal tübüllerde değerlendirilir. Epitelde basıklaşma, fırçamsı kenar kaybı ve bazal membran kalınlaşması, tübül çapının azalmasıyla birlikte izlenirse atrofi yönünde

değerlendirilir. Atrofinin yüzdelik olarak ağırlığına göre (atrofi <%10→ 0, %10-25→ 1, %26-50→ 2, >%50→ 3) 0-3 arasında puanlandırılmaktadır.

İntertisyel Fibrozis: Kronik değişikliklerin temel bulgusudur. Trikrom ile yeşile boyanması ve Van Gieson ile kırmızı görünümü ile tanınır. Normalde adeta birbirine yapışık izlenen tübüller arasında bir madde artışı ile uzaklaşma ortaya çıkar. İntertisyel fibrozis yüzdelik olarak ağırlığına göre (İntertisyel fibrozis <%10→ 0, %10-25→ 1, %26-50→ 2, >%50→ 3) 0-3 arasında puanlandırılmaktadır.

Arterioskleroz: Arteriyol olarak adlandırılan küçük arterlerin etkilenmesi, hücre çoğalması veya hiyalin birikimi ile arteriolün daralmasıdır. Arteriosklerozun şiddetine göre intimal kalınlaşma yok ve hafif→ 0; anlamlı kalınlık artışı→ 1 olarak puanlandırılmaktadır.

Glomerüloskleroz: Glomerüllerde yapısal elemanların ortadan kalktığı ve artık gözlenmediği aşamaya kadar ilerleyen homojen, nonfibriler materyal birikimi ile karakterizedir. Gelişiminde özellikle Tip IV kollajen, bazal membran materyeli ve mezengiyal matriks komponentlerinin birikimi söz konusudur. Glomerülosklerozun yüzdelik olarak ağırlığına göre (glomerüloskleroz <%10→ 0, %10-25→ 1, %26-50→ 2, >%50→ 3) 0-3 arasında puanlandırılmaktadır.

Tablo 10. Tedavi Şeması

Konservatif
Tuz kısıtlaması
Diüretik Kullanımı
Statin
ACE/ARB
Anti-koagülan
İmmüsupresif
Kortikosteroid
Kortikosteroid + Siklofosfomid
Kortikosteroid + Siklosporin
Kortikosteroid + Klorambusil
Allopürinol tedavisi (Var/Yok)

3.2 İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 paket programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenler ortanca (en küçük - en büyük değerler); kategorik değişkenler sayı ve yüzdelerle özetlenecektir. Kategorik değişkenler Ki-kare ve Fisher'in kesin testi kullanılarak; sürekli değişkenler Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılacaktır. Tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan değişkenler Logistik Regresyon modelinde analiz edilecektir. Sürekli bağımlı değişkenlerle sürekli bağımsız değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testiyle çözümlenmiştir. Kategorik değişkenler log-rank testiyle çözümlenmiştir. Çalışmada p değerinin 0,05'ten küçük saptanması durumunda söz konusu bulgular istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel analiz yöntemlerine ilişkin planlamalar DEÜTFH Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı ile görüşülerek belirlenmiş; analizler birlikte yapılmıştır.

4.BULGULAR

4.1 Demografik Veriler

Araştırmamızda DEÜTFH bünyesinde klinik izlemde tutulmuş 54 membranöz nefropati tanılı hastayı klinik, laboratuvar, dosya-arşiv ve patolojik bulgu verilerine göre değerlendirdik. Bu grup içerisinde 3 hasta ikincil MN, 12 hasta dış merkez biyopsi tanılı, 2 hastanın yetersiz glomerül sayısına sahip olması ve 7 hastanın da yetersiz laboratuvar verisine sahip olunması sebebiyle toplam 24 hasta çalışma kapsamı dışında bırakılarak kalan 30 hastanın başlangıç klinik ve laboratuvar özellikleri, genel ve böbrek sağkalımları tedaviye verdikleri yanıtlar ile ilişkilendirilerek değerlendirildi. Çalışmamıza dahil edilen hasta sayısı 30 olup (n=30); hasta grubunun %43.3'ünü (n=13) erkek; %56.7'sini (n=17) kadın hastalar oluşturmaktaydı. Hastalarımızın yaş ortalaması 47.73 (en küçük 18, en büyük 75 yıl) olarak saptanmıştır. Hastaların ortalama izlem süresi 43.75 ay (en kısa 3 ay, en uzun 180 ay) olarak kaydedilmiştir.(Tablo 11)

4.2 Klinik, Laboratuvar ve Histopatolojik Veriler

Çalışmamızda hipertansiyon hastalarımızın %56.7'sinde (n=17) mevcut idi. Hastalarımızın ortalama serum albümin değeri 2.83 gr/dl idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların eGFR değeri ortalaması $89.96 \pm 32.03 \text{ ml/dk/1.73m}^2$; medyan değeri 93.5(13-149) ml/dk/1.73m² idi. Hastaların ortalama serum kreatinin değeri 1.03 mg/dl, median değer ise 0.75 mg/dl idi. Serum ürik asit ortalaması ise 6.67mg/dl saptandı. Tanı anında proteinüri miktarı 3.5 gr/gün altında olan hasta yüzdesi % 26.7 (n=8); 3.5 gr/gün üstünde olanlar ise %73.3 (n=22) idi.

Hastalarımızı risk sınıfına göre düşük-orta-yüksek olarak sınıfladığımızda; tanı anında proteinüri miktarı 4 gr/gün altı, 4-8 gr/gün arasında ve 8 gr/gün üstü proteinürisi olanlar olarak üç grup oluşturuldu. Düşük riske sahip hasta yüzdesi %30 (n=9) ; orta risk %36.7 (n=11) ; yüksek riske sahip hastalar ise hasta grubunun %33.3'ünü (n=10) oluşturmaktaydı. İmmünsüpresif tedavinin gerektiği yüksek risk grubu açısından incelendiğinde ; %33.3'ü 8 gr/gün üstü proteinüriye sahipken, hastaların %66.7'si (n=20) 8 gr/gün altı proteinüri değerine sahipti.

Böbrekteki patolojik bulgular içerisinde minimal, hafif, orta ve şiddetli hasar varlığı değerlendirilmiş, bulgulardan orta ve şiddetli (%25'in üzerinde) tübüler atrofi hastaların %10'unda (n=3) ; orta ve şiddetli glomerüloskleroz hastaların %13.4'ünde (n=4); orta ve şiddetli intertisyel fibrozis hastaların %10'unda (n=3) görülmüştür. Arteriyoskleroz %40 (n=12) hastada saptanmıştır. Patolojik bulguların diğer yüzdelik kısımlarını minimal ve hafif patolojik bulgular oluşturmaktadır. Hastalarımızı böbrek kronisite skoruna göre gruplandırdığımızda %23.3'ü (n=7) minimal kronik değişikliklere sahip olup; %66.7'si (n=20) hafif, %6.7'si (n=2) orta ve %3.3'ü (n=1) şiddetli histomorfolojik bulgulara sahipti.

Tedavi rejimi olarak çalışmaya dahil edilen hastalarımızın %96.7'si RAS blokajı alırken (n=29), %3.3'ü (n=1) RAS blokajı almıyordu. İmmünsüpresif tedavi olarak hastaların %26.7'si (n=8) steroid, %3.3'ü (n=1) steroid ve siklofosfamid, %13.3'ü (n=4) steroid ve siklosporin, %3.3'ü (n=1) steroid ve klorambusil, %6.7'si (n=2) steroid, siklosporin ve klorambusil, %6.7'si (n=2) steroid, siklosporin ve siklofosfamid almaktaydı. Hastaların %40'ı (n=12) ise immünsüpresif tedavi almayan grubu oluşturmaktaydı. Hastaların hiçbirinde böbrek yerine koyma tedavisi gereksinimi olmamıştır. Çalışmamızda, mortalite saptanmamış ve renal sağkalım analizi yapılamamıştır.

Tablo 11. Demografik ve Klinik Veriler (Tanı anında)

DEMOGRAFİK VERİLER			
Yaş		47.73 (18-75)	n (hasta sayısı)
Cinsiyet	Erkek	%43.3	13
	Kadın	%56.7	17
İzlem Süresi ortalama ay		43.75	30
KLİNİK VERİLER			
Serum albümin düzeyi ortalaması (gr/dl)		2.83	30
eGFR değeri ortalaması (ml/dk/1.73 m ²)		89.96±32.03	30
Serum kreatinin değeri ortalaması (mg/dl)		1.03	30
Serum ürik asit düzeyi ortalaması (mg/dl)		6.67	30
Proteinüri düzeyi	< 3,5 gr/gün	%26.7	8
	> 3,5 gr/gün	%73.3	22
Hipertansiyon varlığı		%56.7	17
Tedavi kararı açısından proteinüri risk sınıflaması	< 4 gr/gün	%30	9
	4-8 gr/gün	%36.7	11
	> 8 gr/gün	%33.3	10
Patolojik bulgular açısından orta ve şiddetli hasar	Tübüler Atrofi derecesi	%10	3
	Glomerüloskleroz derecesi	%13,4	4
	İntertisyel Fibrozis derecesi	%10	3
	Arteriyoskleroz derecesi	%40	12
Patolojik bulgular açısından-Böbrek kronisite indeksi	Minimal kronik değişiklikler	%23.3	7
	Hafif şiddette bulgular	%66.7	20
	Orta şiddette bulgular	%6.7	2
	Şiddetli bulgular	%3.3	1
RAS blokajı tedavisi alanlar		%96.7	29
İmmünsüpresif tedavi	Almayan	%40	12
	Steroid	%26.7	8
	Steroid + Siklofosfamid	%3.3	1
	Steroid + Siklosporin	%13.3	4
	Steroid + Klorambusil	%3.3	1
	Steroid + Siklosporin + Klorambusil	%6.7	2
	Steroid + Siklosporin + Siklofosfamid	%6.7	2

Çalışmamızda cinsiyet faktörünün remisyona olan etkisi incelendiğinde erkek hastaların %38.5'i ve kadınların %70.6'sının son vizitte remisyonda olduğu (Fisher'ın kesin testi, $p=0,138$) görülmüştür (Tablo 12). Erkek cinsiyetin İMN 'de kötü prognostik belirteç olduğu görülmüştür. Cinsiyet faktörünün relapsa olan etkisi incelendiğinde erkeklerde relaps oranı %30.8, kadınlarda %23.5 olarak (Fisher'in kesin testi, $p=0.698$) görülmüştür (Tablo 13).

Tablo 12. Cinsiyet Faktörünün Remisyona Olan Etkisi

Cinsiyet	Remisyon		Total	p
	Remisyonda değil	Remisyonda		
Erkek	8	5	13	0.138
	%61.5	%38.5	%100.0	
Kadın	5	12	17	
	%29.4	%70.6	%100.0	
Total	13	17	30	
	%43.3	%56.7	%100.0	

Tablo 13. Cinsiyet Faktörünün Relapsa Olan Etkisi

Cinsiyet	Relaps		Total	p
	Yok	Var		
Erkek	9	4	13	0.698
	%69.2	%30.8	%100.0	
Kadın	13	4	17	
	%76.5	%23.5	%100.0	
Total	22	8	30	
	%73.3	%26.7	%100.0	

Çalışmamızda, hipertansiyon varlığının remisyon ile ilişkisi incelendiğinde hipertansiyonu olan hastaların %47.1'i, hipertansiyonu olmayan hastaların %69.2'sinin remisyonunda kaldığı (Fisher'ın kesin testi, $p=0.283$) görülmüştür (Tablo 14).

Tablo 14. Hipertansiyon Varlığının Remisyona Olan Etkisi

Hipertansiyon	Remisyon		Total	p
	Yok	Var		
Var	9	8	17	0.283
	%52.9	%47.1	%100.0	
Yok	4	9	13	
	%30.8	%69.2	%100.0	
Total	13	17	30	
	%43.3	%56.7	%100.0	

Çalışmamızda tam remisyonunda olan hastalarımızın yaş ortalaması 45.95; parsiyel remisyonunda olanların 50.75; remisyonunda olmayanların 54.5 idi. İleri yaşın hastalık seyrindeki olumsuz etkisi oransal olarak bakıldığında anlamlı gibi gözükse de hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlılık sağlanamamıştır. Son takipte remisyon mevcudiyeti açısından remisyonunda kalanların yaş ortalaması 45.41; remisyonunda olmayanların 50.77 idi. Yaş'ın relapsa olan etkisine bakıldığında relaps olan hastaların yaş ortalaması 47.0 olup; relaps olmayan 48.0 idi. Yaş ve relaps arasında doğrusal bir ilişki kurulamamıştır.

Tanı anında 3.5 gr/gün altında proteinüriye sahip hastaların %50'si remisyonunda kalırken; 3.5 gr/gün üstünde proteinüriye sahip hastalarda remisyon oranı %59.1 tespit edildi (Fisher'in kesin testi, $p= 0.698$) (Tablo 15).

Tablo 15. Proteinüri Miktarı (3,5 gr/gün alt-üst) ile Son Remisyon Durumu Arasındaki İlişki

Proteinüri Miktarı	Son Remisyon Durumu		Total	p
	Remisyonunda değil	Remisyonunda		
< 3.5 gr/gün	4	4	8	0.698
	50.0%	50.0%	%100.0	
> 3.5 gr/gün	9	13	22	
	40.9%	59.1%	%100.0	
Total	13	17	30	
	%43.3	%56.7	%100.0	

Proteinüri miktarı 3,5 gram/günün altında olanlarda relaps %12.5 iken; proteinüri miktarı 3,5 gram/günün üzerinde olanlarda %31.8 oranında gözlenmiştir. Nefrotik düzeyde proteinüri varlığına göre relaps varlığının dağılımı (Fisher'in kesin testi, p=0.391) istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 16).

Tablo 16. Proteinüri Miktarı (3,5 gr/gün alt-üst) ile Relaps İlişkisi

Proteinüri Miktarı	Relaps		Total	p
	Yok	Var		
< 3.5 gr/gün	7	1	8	0.391
	% 87.5	%12.5	%100	
>3.5 gr/gün	15	7	22	
	% 68.2	%31.8	%100	
Total	22	8	30	
	% 73.3	%26.7	%100	

Proteinüri düzeyi tanı anında 8 gr/gün altında olan hastalarda son remisyon hali %60 oranında saptanırken; 8 gr/gün üstünde olanlarda %50,0 olarak saptanmıştır (Fisher'in kesin testi, p=0.705) (Tablo 17).

Tablo 17. Proteinüri Miktarı (8 gr/gün alt-üst) ile Son Remisyon Durumu İlişkisi

Proteinüri	Son remisyon durumu		Total	p
	Remisyonunda değil	Remisyonunda		
< 8 gr/gün	8	12	20	0.705
	%40	%60	%100	
> 8 gr/gün	5	5	10	
	%50	%50	%100	
Total	13	17	30	
	%43.3	%56.7	%100	

Proteinüri düzeyi tanı anında 8 gr/gün altında olan hastalarda relaps oranı %25 oranında saptanırken; 8 gr/gün üstünde olanlarda %30 olarak saptanmıştır (Fisher'in kesin testi, p=1) (Tablo 18).

Tablo 18. Proteinüri Miktarı (8 gr/gün alt-üst) ile Relaps İlişkisi

Proteinüri	Relaps		Total	p
	Yok	Var		
< 8 gr/gün	15	5	20	1
	%75	%25	%100	
> 8 gr/gün	7	3	10	
	%70	%30	%100	
Total	22	8	30	
	%73.3	%26.7	%100	

Çalışmamızda, histomorfolojik bulgulardan arteriyosklerozun remisyona olan etkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmayıp (Fisher'ın kesin testine göre, p=0.711) oransal olarak incelendiğinde; arteriyoskleroz mevcut hastalarda remisyon oranı %50 iken, arteriyoskleroz olmayan hastalarda remisyon oranı %61.1 saptanmıştır (Tablo 19).

Tablo 19. Arteriyoskleroz Varlığı ile Son Remisyon Durumu Arasındaki İlişki

Arteriyoskleroz	Son Remisyon Durumu		Total	p
	Remisyonunda değil	Remisyonunda		
Yok	7	11	18	0.711
	%38.9	%61.1	%100.0	
Var	6	6	12	
	%50.0	%50.0	%100.0	
Total	13	17	30	
	%43.3	%56.7	%100.0	

Çalışmamızda, steroid tedavisinin remisyonla olan ilişkisi irdelendiğinde; steroid tedavisi almış hastalarda remisyon oranı %50, almamış hastalarda %66.7 olarak saptanmıştır (Fisher 'ın kesin testi, $p=0.465$). Yine steroid tedavisi almış 18 hastanın 9'u (%50) remisyonunda kalmıştır (Tablo 20).

Tablo 20. Steroid Tedavisi ile Son Remisyon Durumu Arasındaki İlişki

Steroid	Son Remisyon Durumu		Total	p
	Remisyonunda değil	Remisyonunda		
Yok	4	8	12	0.465
	%33.3	%66.7	%100.0	
Var	9	9	18	
	%50.0	%50.0	%100.0	
Total	13	17	30	
	%43.3	%56.7	%100.0	

Çalışmamızda toplam böbrek kronisite skoru 0-1 alanları düşük, 2-3 olanları yüksek skora sahip kabul edilerek, remisyon durumu ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir. Düşük kronisite skoruna sahip hastalarda remisyon oranı %63 iken, yüksek kronisite skoruna sahip hastalarda remisyon olmadığı görüldü (Fisher'in kesin testi, $p=0.07$) (Tablo 21).

Tablo 21. Toplam Böbrek Kronisite Skoru ile Son Remisyon İlişkisi

Toplam Kronisite Skoru	Son remisyon durumu		Total	p
	Remisyonunda değil	Remisyonunda		
0-1	10	17	27	0.07
	%37.0	%63.0	%100.0	
2-3	3	0	3	
	%100.0	%0.00	%100.0	
Total	13	17	30	
	%43.3	%56.7	%100.0	

Toplam kronisite skorunun relapsa olan etkisi incelendiğinde kronisite skoru 0 ve 1 olan hastaların %25.9'unda; 2 ve 3 olanların %33.3'ünde relaps yaşanmıştır (Fisher'in kesin testi, p=1) (Tablo 22).

Tablo 22. Toplam Böbrek Kronisite Skoru ile Relaps İlişkisi

Toplam Kronisite Skoru	Relaps		Total	p
	Yok	Var		
0-1	20	7	27	1
	%74.1	%25.9	%100.0	
2-3	2	1	3	
	%66.7	%33.3	%100.0	
Total	22	8	30	
	%73.3	%26.7	%100.0	

Son remisyon durumu ile toplam böbrek kronisite skorunun ilişkisi değerlendirildiğinde, son klinik takipte remisyonunda olanlar ile olmayanlar arasında kronisite skoru açısından istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (Mann Whitney-U, p=0.161) Relapsı olanlar ve olmayanların kronisite skor sıralamaları istatistiksel olarak birbirinden farklı değildir (Mann Whitney-U, p=0.646)

Toplam kronisite skoruyla son takipteki eGFR düzeyi arasında doğrusal bir ilişki saptanmamıştır (Spearman's Rho =-0.241).

Son klinik takipteki remisyon durumu ile serum albümin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur (T testi, $P=0.721$). Relaps varlığına göre albümin sıralamaları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Mann Whitney-U, $p=0.573$).

Hastaların son takipteki eGFR düzeyi ile serum albümin düzeyleri arasında doğrusal ilişki bulunmamaktadır (Pearson korelasyon katsayısı= -0.04). Yine hastaların proteinüri miktarlarıyla son takipteki eGFR arasında doğrusal ilişki bulunmamaktadır (Spearman's Rho: 0.08 , $P=0.671$).

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların izlem süresince serum kreatinin düzeyinin 2 katına çıkmasına kadar geçen süre, eGFR'de %30 ve %50 'den fazla azalma olana dek geçen süre, parsiyel remisyon varlığı ve relaps sıklığı istatistiki bakımından sağlıklı bir analize imkan vermediğinden sonuç değerlendirmesine dahil edilmemiştir. İzlem sürecince çalışmaya dahil edilen hastalarımız arasında böbrek yerine koyma tedavisi gereksinimi ve mortalite izlenmemiştir.

5.TARTIŞMA

MN’de klasik prognostik kriterlerin hasta ve böbrek sağkalımı üzerine etkisinin incelendiği çalışmamızda yaş, cinsiyet, kan basıncı düzeyi, serum albümin düzeyi, proteinüri miktarı, böbrekteki histomorfolojik bulgular değerlendirilmiş; bu faktörlerin remisyon - relaps durumuna etkisi irdelenmiştir. Hasta sayısı sebebiyle anlamlı p değerine ulaşamamış olan analizlerimizde oransal-yüzdelik korelasyon saptanmıştır. Araştırmamızda ileri yaştan, erkek cinsiyetin, tanı anındaki proteinüri ağırlığının ve histomorfolojik olarak yüksek böbrek kronisite skorunun remisyon üzerinde olumsuz etkisi gösterilmiştir.

Yapılan araştırmalarda belirtildiği üzere spontan remisyon ve progresyon olasılığı; yaş, cinsiyet, tanı anı ve hastalık seyrindeki proteinüri düzeyi ve başlangıçtaki böbrek fonksiyonlarına bağlıdır.

Birçok çalışmada saptandığı üzere; çalışmamızda da erkek cinsiyetin hastalık progresyonuna olan olumsuz etkisi gösterilmiştir. Çalışmamızda da erkek hastaların %38.5’i ve kadınların %70.6’sının remisyonunda olduğu; erkeklerde relaps oranının %30.8 ve kadınlarda %23.5 olduğu görülmüştür. Erkek cinsiyetin hastalığın sadece remisyonla olan olumsuz etkisi değil relaps oranında da artışa sebebiyet verdiği görülmüştür. Bu konuda yapılmış çalışmalardan bir tanesi olan Shiiki ve arkadaşlarının 592 erkek 357 kadın hastadan oluşan araştırmasında; 191 hasta 60 yaş üstü, 748 hasta da 60 yaş altındaydı. Çalışmada kadın hastaların 15’inin, erkek hastaların 62’sinin SDBY’ne ilerlediği, proteinüri ve renal sağkalım açısından da erkek cinsiyetin kötü prognostik özelliği vurgulanmıştır ⁴⁹.

Çalışmamızda tam remisyonunda olan hastalarımızın yaş ortalaması 45.95; parsiyel remisyonunda olanların 50.75; remisyonunda olmayanların 54.5 idi. Tam remisyonunda olan hastaların yaş ortalaması; parsiyel remisyon ve remisyonla girmeyen hastalara göre daha düşüktü. Bu konuda Schieppati ve arkadaşlarının 68 erkek 32 kadından oluşan ortalama izlem süresinin 52 ay olduğu bir çalışmada; kadınların %62’sinin ve erkeklerin ise %59’unun tam/parsiyel remisyonla girdiği görülmüştür. Erkek hastalar arasında ise 50 yaş altının daha iyi prognoza sahip olduğu belirtilmiştir ⁵⁰.

Çalışmamızda yine olumsuz prognostik faktörlerden olan tanı anındaki hipertansiyon varlığının, remisyon ile ilişkisi incelenmiştir ve literatürde yer aldığı üzere sonlanım noktaları üzerindeki olumsuz etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tanı anındaki serum albümin düzeyinin son kreatinin klirensi, remisyon ve relaps durumuna olan etkisi incelendiğinde anlamlı bir sonuca varılamamıştır. Hem immünsüprese ajan kullanımı hem de böbrek fonksiyonlarını primer hastalık dışı etkileyen diğer faktörlerin mevcudiyetinin bu sonuçta rol oynayabileceği düşünülmüştür.

Proteinüri miktarının hastalığın tanı anında ve seyrinde, remisyon - relaps ve tedavi kararında çok önemli parametre olduğu birçok çalışmada vurgulanmıştır 6,24,25,34,36,37,41,42,43,46,47.

Çalışmamızda proteinüriye iki açıdan baktık. Hastalarımız ilk olarak tanı anında protein kaçağı 3.5 gr/gün altında ve üstünde olanlar; ikinci değerlendirme olarak da tanı anında protein kaçağı 8 gr/gün altında ve üstünde olanlar olarak incelendi. Protein kaçağı 3.5 gr/gün baz alınarak yapılan analizde; 3.5 gr/gün üstünde protein kaçağı olanlarda daha fazla relaps olduğu gözlemlendi. Proteinüri miktarı 3.5 gr/gün altında olanlarda relaps oranı %12.5 iken, üzerinde olanlarda relaps oranı %31.8 gözlenmiştir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı p değeri saptanamadı.

Proteinüri sekmesinde 8 gr/gün proteinüri baz alınarak yapılan analizde ise; tanı anında protein kaçağı 8 gr/gün üstünde olan hastalarda oransal olarak daha düşük remisyon ve daha yüksek relaps yüzdeleri görülmüştür. Proteinüri düzeyi tanı anında 8 gr/gün altında olan hastalarda son remisyon hali %60 oranında saptanırken; 8 gr/gün üstünde olanlarda %50,0 olarak tespit edilmiştir. Proteinüri düzeyi tanı anında 8 gr/gün altında olan hastalarda relaps oranı %25 oranında saptanırken; 8 gr/gün üstünde olanlarda %30 olarak bulunmuştur. Ancak istatistiksel olarak anlamlı p değerine ulaşılamamıştır. 8 gr/gün üstünde protein kaçağı olan hastalarda remisyon oranının daha düşük, relaps oranının ise daha yüksek olduğu saptanmıştır. Tanı anındaki proteinüri düzeyi hastalığın seyrinde çok önemli bir prognostik belirteçtir.

Membranöz nefropati seyrinde klinik ve laboratuvar özelliklerin belirleyici rolü olduğu kadar histomorfolojik özelliklerinde hastalık seyrine olan etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmalarda tübüler atrofi, glomerüloskleroz, intertisyel fibrozis ve arteriyosklerozun hastalık seyrindeki rolü değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda yer alan böbrek kronisite skoru ve arteriyosklerozun hastalık seyri ile ilişkisi gözden geçirildiğinde; tanı anında böbrek biyopsi materyalinde arteriyosklerozu olmayan hastalarda remisyon yüzdesi oransal olarak daha yüksek bulunmuştur. Ancak istatistiki anlamlılık elde edilememiştir. Böbrek kronisite skoru olarak yorumlanan ve içeriğinde yer alan glomerüloskleroz, intertisyel fibrozis, tübüler atrofi ve arteriyoskleroz parametrelerinin yüzdelik oranına göre aldıkları puan skalasında düşük ve yüksek risk olarak gruplandırdığımızda; düşük riske sahip hastalarda daha yüksek bir remisyon oranı ve daha düşük relaps yüzdeleri görülmüştür. Kronisite skoru ile son takip eGFR düzeyi arasında doğrusal bir ilişki saptanamamış, anlamlı p değerine ulaşamamıştır. Hasta sayısının az olmasının istatistiksel anlamlılığa ulaşamamasında önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Sethi ve arkadaşları böbrekteki histopatolojik kronik değişikliklerinden glomerüloskleroz (GS), intertisyel Fibrozis (İFb), tübüler Atrofi (TA) ve arteriyoskleroz 'un değerlendirildiği bir skarlama sistemi oluşturmuştur ve kronik glomerülonefritin tedavi kararı ve prognoz tayininde gözönünde bulundurulması gereken önemli bir skarlama sistemi olduğunu vurgulamışlardır ⁶⁷. Japonya 'da yapılan yaklaşık 950 İMN hastanın değerlendirildiği bir çalışmada; histopatolojik bulguların son dönem böbrek yetmezliğine olan etkisi değerlendirilmiştir. Parametre olarak global-segmental skleroz, tübülointertisyel hasar ve vasküler değişiklikler incelenmiş, değerlendirilen parametreler içerisinde sadece tübülo intertisyel hasarın önemli bir risk faktörü olduğu görülmüştür ⁴⁹. Yine Asya kökenli 75 İMN tanılı hastanın dahil edildiği bir popülasyonda hastalığın histopatolojik bulguların renal sağkalım üzerindeki rolü incelenmiş olup; eGFR 'de %30 luk bir düşüş kaybı ile tübülointertisyel hasar arasında anlamlı bir birliktelik olduğu ortaya konulmuştur ⁵².

Bağıışıklığı baskılayıcı ilaç rejimlerinde alkileyici ajan (siklofosamid, klorambusil) ve steroid ikilisi en yaygın kabul gören ilk tedavi seçenekleridir. Yüksek riskli hastalarda bu tedavi gerekli iken; orta risk gurubundaki hastalarda

ise; hastalığın seyri, semptomatik tedaviye verilen yanıt ve hekimin tedavi kararı ile tedavi şekillenir. Çalışmamızda, steroid tedavisinin remisyona olan ilişkisi irdelendiğinde; steroid tedavisi almış hastalarda daha düşük remisyon oranları elde edildiği görülmüştür. İstatiksel anlamlılık saptanamamıştır. Bu sonuçta; tedavi etkisinden ziyade immünsüpresif tedavi alan grubun tanı anı yüksek riske sahip olması ve remisyon oranlarının beklenildiği üzere düşük olması daha olasıdır. Bu konuda Ponticelli ve arkadaşlarının yapmış olduğu 39 hastanın semptomatik, 42 hastanın ise immünsüpresif (metilprednizolon ve klorambusil) tedavi aldığı 10 yıllık izlem ile değerlendirilen çalışmada; 10 yılda son dönem böbrek yetmezliği gelişmeden hayatta kalma olasılığı, metilprednizolon ve klorambusil verilen hastalarda % 92 ve kontrollerde % 60 idi. Yine bu çalışmada, plazma kreatinin düzeyinin 10 yılına kadar olan eğimi, tedavi edilen hastalarda kontrollerden anlamlı olarak daha iyiydi. Nefrotik sendromun tamamen veya kısmen gerileme olasılığı, tedavi edilen hastalarda anlamlı derecede yüksekti. Nefrotik sendrom olmaksızın geçen süre; tedavi alan hastalarda, tedavi almayan hastalara göre çok daha uzundu.

Çalışmamızda tanı yaşının, erkek cinsiyetin, hipertansiyon varlığının, tanı anındaki proteinüri miktarının ve yüksek böbrek kronisite skorunun hastalık prognozuna olumsuz etkisi gözlenmiştir. Bu doğrultuda İMN hastalarının yönetiminde klinik izlem sıklığı ve tedavi prensipleri risk sınıflarına göre değerlendirilmelidir.

İMN; seyir biçimi, tedavi kararı, seçilecek ajan, hastanın tedaviye vereceği yanıt açısından önemli bir böbrek patolojisi olup; hem klinik hem laboratuvar verileri ile zengin ve geniş bir bakış açısı ile irdelenmesi gerekmektedir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Erişkinlerde birincil nefrotik sendromun en sık görülen sebebi İMN'dir. İMN olgularında hastalık yönetiminde en önemli basamak kötü prognostik kriterlerin varlığının araştırılmasıdır. Kötü prognostik kriterlere sahip hastalarda yüksek oranda SDBY geliştiğinden; tanı anında riskli hasta grubunun tayini önem taşımaktadır. Hem hastalığın izlemi, hem tedavi planlanması açısından risk grubunun belirlenmesi oldukça önemlidir.

İleri yaş, erkek cinsiyet, proteinürinin ağırlığı (8 gr/gün üstü), hipertansiyon ve ileri evre histopatolojik hasarlanma bulgularının varlığı kötü prognostik özellikler arasında sayılmaktadır. Bizim çalışmamızda da klinik özelliklerin hastalık seyrine olan etkisi incelenmiş ve literatür verileri ile değerlendirilmiştir.

Literatür verilerine paralel olarak çalışmamızda tanı yaşının, erkek cinsiyetin, hipertansiyon varlığının, tanı anındaki proteinüri miktarının ve yüksek böbrek kronisite skorunun hastalık prognozuna olumsuz etkisi gözlenmiştir. Bu doğrultuda İMN hastalarının yönetiminde klinik izlem sıklığı ve tedavi prensipleri risk sınıflarına göre değerlendirilmelidir.

Mevcut parametrelere ek olarak hastalığın risk sınıfının belirlenmesi ve remisyon-relaps olasılığının tahmin edilmesi için PLA2R antikorlarının bakılmasını destekleyen çalışmalar umut verici durmaktadır. Yeni biyobelirteçlerin bulunması ve geliştirilmesi için ilave çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7.KAYNAKLAR

1. Couser WG1 , Primary Membranous Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Jun 7; 12(6):983-997
2. McGrogan A, Franssen C, De Vries C, et al. The incidence of primary membranous glomerulonephritis worldwide: A systematic review of the literature. Nephrol Dial Transplant. 2011; 26: (2) 414-430.
3. Braden G, Mulhern J, O'Shea M, et al. Changing incidence of glomerular diseases in adults. Am J Kidney Dis. 2000 May;35(5):878-83.
4. Abe S, Amagasaki Y, Konishi K, et al. Idiopathic membranous glomerulonephritis: Aspects of geographical differences. J Clin Pathol. 1986; 39: 1193-98.
5. Zeng C, Chen H, Wang R, et al. Etiology and clinical characteristics of membranous nephropathy in Chinese patients. Am J Kidney Dis. 2008; 52: 691-8.
6. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. Kidney Int. 2004; 65: 1400-1407.
7. Cattran D, Reich H, Beanlands H, et al. The impact of sex in primary glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant. 2008; 23: 2247-53.
8. Cahen R, Francois B, Trolliet P, et al. Etiology of membranous glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant. 1989; 4: 172–180
9. Du-Buf Vereijken P, Branten A, Wetzels J, et al. Idiopathic membranous nephropathy: Outline and rationale of treatment strategy. Am J Kidney Dis. 2005; 46: 1012-1029.
10. KDIGO Work Group KDIGO clinical practice guidelines for glomerulonephritis. Kidney Int. 2012; 2: (2) 1-174
11. Reichert L J, Koene RA, Wetzels JF, et al. Prognostic factors in idiopathic membranous nephropathy. Am J Kidney Dis. 1998; 31: (1) 1-11

12. Koene RA, Wetzels JF, Reichert LJ, et al. Urinary Beta-2 microglobulin predicts renal outcome with idiopathic in patients membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1995; 6: (6) 1666-1669.
13. Branten AJW, Du Buf-Vereijken PW, Klasen IS, et al. Urinary excretion of beta2-microglobulin and IgG predict prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a validation study. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 169-174.
14. Segal Paul E. Recent advances and prognosis in idiopathic membranous nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2012; 19: (2) 114-119.
15. Wasserstein AG. Membranous glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 1997; 8 (4): 664.
16. D'Amico G. Statins and renal diseases: from primary prevention to renal replacement therapy. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: S148.
17. Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, et al. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 1246: 18
18. Wheeler DC, Bernard DB. Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome: causes, consequences, and treatment. *J Am Kidney Dis.* 1994 Mar;23(3):331-46.
19. Appel G. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int.* 1991 Jan;39(1):169-83.
20. Radhakrishnan J, Appel AS, Valeri A, et al. The nephrotic syndrome, lipids, and risk factors for cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis.* 1993 Jul;22(1):135-42.
21. Stenvinkel P, Berglund L, Heimbürger O, et al. Lipoprotein(a) in nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1993 Nov;1116:44
22. Crew RJ1, Radhakrishnan J, Appel G. Complications of the nephrotic syndrome and their treatment. *Clin Nephrol.* 2004 Oct;62(4):245-59.
23. Mellors RC, Ortega RC, Jones. New observations on the pathogenesis of lipoid nephrosis, periarteritis nodosa and secondary amyloidosis in man. *Am J Pathol.* 1956; 455-499

24. Glasscock RJ. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. *Semin Nephrol.* 2003; 23: 324–332.
25. Honkanen E. Survival in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol.* 1986; 25: 122–128.
26. Cameron JS. Membranous nephropathy and its treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 1992; 7(Suppl 1): 72–79.
27. Cattran DC. Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2001; 59: 1983–1994.
28. Donadio JV Jr, Torres VE, Velosa JA, et al. Idiopathic membranous nephropathy: the natural history of untreated patients. *Kidney Int.* 1988; 33: 708–715.
29. Erwin DT, Donadio Jr JV, Holley KE. The clinical course of idiopathic membranous nephropathy. *Mayo Clin Proc.* 1973; 48: 697–712.
30. Hopper Jr J, Trew PA, Biava CG. Membranous nephropathy: its relative benignity in women. *Nephron.* 1981;29: 18–24.
31. Murphy BF, Fairley KF, Kincaid-Smith PS. Idiopathic membranous glomerulonephritis: long-term follow-up in 139 cases. *Clin Nephrol.* 1988; 30: 175–181.
32. Row PG, Cameron JS, Turner DR, et al. Membranous nephropathy. Longterm follow-up and association with neoplasia. *Q J Med.* 1975; 44: 207–239.
33. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 1993; 329: 85–89.
34. Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21: 697–704.
35. Cattran D. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16: 1188–1194.

36. Pei Y, Cattran D, Greenwood C. Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1992; 42: 960–966.
37. Cattran DC, Pei Y, Greenwood CM, et al. Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. *Kidney Int.* 1997; 51: 901–907.
38. Fervenza FC, Sethi S, Specks U. Idiopathic membranous nephropathy: diagnosis and treatment. *Clin J AmSoc Nephrol.* 2008; 3: 905–919.
39. Laluck, B.J.Jr, Cattran DC. Prognosis after a complete remission in adult patients with idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33: 1026–1032.
40. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, et al. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int.* 2004; 66: 1199–1205
41. Hogan SL, Muller KE, Jennette JC, et al. Review of the therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis.* 1995; 25:862.
42. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 1993; 329:85.
43. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int.* 1995; 48:1600.
44. Jha V1, Ganguli A, Saha TK, et al. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18:1899.
45. Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A, et al. Risk HLA-DQA1 and PL2R1 alleles in membranous nephropathy *N Engl J Med.* 2011; 364: 616-26.
46. Troyanov S, Roasio L, Pandes M, et al. Renal pathology in idiopathic membranous nephropathy: a new perspective. *Kidney Int.* 2006; 69:1641-8

47. Hladunewich MA, Troyanov S, Calafati J, et al. The natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4:1417.
48. Yamaguchi M, Ando M, Yamamoto R, et al. Patient Age and the Prognosis of Idiopathic Membranous Nephropathy. *PLOS ONE*. 2014; 9(10) e110376.
49. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan *Kidney Int*. 2004 Apr;65(4):1400-7.
50. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, et al. Prognosis of Untreated Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *N Engl J Med*. July 8, 1993 329:85-89
51. Neugarten J, Golestaneh L. Gender and the prevalence and progression of renal disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013 Sep;20(5):390-5.
52. Zhang B, Cheng M, Yang M, et al. Analysis of the prognostic risk factors of idiopathic membranous nephropathy using a new surrogate end-point. *Biomed Rep*. 2016 Feb;4(2):147-152.
53. Yamaguchi M, Ando M, Yamamoto R, et al. Smoking is a risk factor for the progression of idiopathic membranous nephropathy. *PLOS ONE*. 2014 Jun 25;9(6) e100835.
54. Csiky B, Kovacs T, Wagner L, et al. Ambulatory blood pressure monitoring and progression in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:86–90
55. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2013 Aug 6;185(11):949-57
56. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, et al. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med*. 2011 Apr 19;154(8):541-8.
57. Ku E, Gassman J, Appel LJ, et al. Control and long-term risk of end stage renal disease and mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(2):671

58. Tsai WC, Wu HY, Peng YS, et al. Association of intensive blood pressure control and kidney disease progression in nondiabetic patients with chronic kidney disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2017;177(6):792
59. Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O, et al. Association Between More Intensive vs Less Intensive Blood Pressure Lowering and Risk of Mortality in Chronic Kidney Disease Stages 3 to 5: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2017;177(10):1498
60. Kuwabara M1, Bjornstad P, Hisatome I, et al. Elevated Serum Uric Acid Level Predicts Rapid Decline in Kidney Function. *Am J Nephrol.* 2017;45(4):330-337
61. Tsai CW, Lin SY, Kuo CC, et al. Serum Uric Acid and Progression of Kidney Disease: A Longitudinal Analysis and Mini-Review. *PLOS ONE.* 2017 Jan 20;12(1):e0170393
62. Zhuang Y, Yu Y, Huang Y, et al. Study on hyperuricemia in HBV-associated glomerulonephritis. *Am J Clin Pathol.* 2014 Jan;141(1):72-7.
63. Han M, Lee JP, Park S, et al. Early onset hyperuricemia is a prognostic marker for kidney graft failure: Propensity score matching analysis in a Korean multicenter cohort. *PLOS ONE* 12(6):e0179779.
64. Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Urinary excretion of beta 2-microglobulin predicts renal outcome in patients with idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1995;6: 1666–1669.
65. Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Urinary IgG excretion as a prognostic factor in idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol.* 1997; 48: 79–84
66. Ehrenreich T, Churg J. Pathology of membranous nephropathy. *Pathology Annual, Appleton-Century-Crofts, New York* (1968), pp. 145-186
67. Sethi S, D'Agati VD, Nast CC, et al. A proposal for standardized grading of chronic changes in native kidney biopsy specimens. *Kidney Int.* (2017) 91, 787–789;

68. Kerjaschki D, Farquhar M. The pathogenic antigen of Heymann nephritis is a membrane glycoprotein of the renal proximal tubule brush border. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982 Sep;79(18):5557-61.
69. Farquhar M, Akihiko Saito, Donscho Kerjaschki, et al. Gp 330 and RAP: The Heymann nephritis antigenic complex. *J Am Soc Nephrol*. 1995; 6:35-47)
70. T Doi, M Mayumi, K Kanatsu, et al. Distribution of IgG subclasses in membranous nephropathy. *Clin Exp Immunol*. 1984; 58: 57-62.
71. Jennette JC, Iskandar SS, Dalldorf FG. Pathologic differentiation between lupus and non lupus membranous glomerulopathy. *Kidney Int*. 1983; 24:377.
72. Takekoshi Y, Tochimaru H, Nagata Y, et al. Immuno pathogenetic mechanisms of hepatitis B virus-related glomerulopathy. *Kidney Int Suppl*. 1991; 35:S34.
73. Davenport A, Maciver AG, Hall CL, et al. Do mesangial immune complex deposits affect the renal prognosis in membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol*. 1994; 41:271.
74. Cybulsky AV, Quigg RJ, Salant DJ. Experimental membranous nephropathy redux. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005; 289:F660.
75. Nangaku M, Shankland SJ, Couser WG. Cellular response to injury in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16:1195.
76. Floege J, Johnson RJ, Gordon K, et al. Altered glomerular extracellular matrix synthesis in experimental membranous nephropathy. *Kidney Int*. 1992; 42:573.24.
77. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as a target antigen in membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2009; 361: (1) 11-21.
78. Minto AW, Kalluri R, Togawa M, et al. Augmented expression of glomerular basement membrane specific type IV collagen isoforms (alpha3-alpha5) in experimental membranous nephropathy. *Proc Assoc Am Physicians* 1998; 110:207.
79. Y. Kim, R. Butkowski, B. Burke, et al. Differential expression of basement membrane collagen in membranous nephropathy. *Am J Pathol*. 1991; 139:1381.

80. Llorca O. Extended bent conformations of the mannose receptor family. *Cell Mol Life Sci.* 2008 May;65(9):1302-10.
81. Kanigicherla D1, Gummadova J, McKenzie EA, et al. Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population on patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2013; 83: 940-948
82. Debiec H1, Martin L, Jouanneau C, et al. Autoantibodies specific for the phospholipase A2 receptor in recurrent and de novo membranous nephropathy. *Am J Transplant.* 2011; 11: 2144-2152.
83. Hofstra JW, Wetzels J. Anti-PLA2R antibodies in membranous nephropathy: Ready for routine clinical practice. *Neth J Med.* 2012 Apr;70(3):109-13.
84. Hofstra JM1, Beck LH Jr, Beck DM, et al. Anti-phospholipase A₂ receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Jun;6(6):1286-91
85. Kuroki A1, Shibata T, Honda H, et al. Glomerular and serum IgG subclasses in diffuse proliferative lupus nephritis, membranous lupus nephritis, and idiopathic membranous nephropathy. *Intern Med.* 2002; 41: 936–942
86. Ohtani H1, Wakui H, Komatsuda A, et al. Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy associated membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 574–579
87. Ponticelli C1, Passerini P, Salvadori M, et al. A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic ACTH in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47: 233-240.
88. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: A randomized trial. *Kidney Int.* 2001; 59: 1484-1490.
89. Ballarin J1, Poveda R, Ara J, et al Treatment of idiopathic membranous nephropathy with the combination of steroids, tacrolimus and mycophenolate mofetil: results of a pilot study. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Nov;22(11):3196-201. Epub 2007 Jun 25.

90. Fervenza Fernando C, Abraham R, Erickson S, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2 year study. Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5: (12)2188-98.

