



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İDYOPATİK MEMBRANÖZ GLOMERULONEFRİT TANILI ERİŞKİN
HASTALARIN TEDAVİ SONUÇLARININ RETROSPEKTİF ANALİZİ**

Dr. Cemile ŞANLI

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2017



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İDYOPATİK MEMBRANÖZ GLOMERULONEFRİT TANILI ERİŞKİN
HASTALARIN TEDAVİ SONUÇLARININ RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr. Cemile ŞANLI

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Abdulmecit YILDIZ

BURSA – 2017

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş ve Genel Bilgiler.....	1
Gereç ve Yöntem.....	21
Bulgular.....	23
Tartışma ve Sonuç.....	32
Kaynaklar.....	38
Teşekkür.....	45
Özgeçmiş.....	46

ÖZET

Bir immun kompleks nefropatisi olan membranöz glomerulonefrit (MGN) nefrotik sendromun en sık sebeplerinden biridir. Spontan remisyon görülebilmek ile birlikte, uzun dönemde son dönem böbrek yetmezliği gelişebilir. MGN tedavisinde tam bir görüş birliği olmasa da bazı risk gruplarında immünsüpresif tedavi yaklaşımları önceliklidir.

Biz de çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi kayıtlarındaki mevcut veriler ile MGN tanılı hastaların epidemiyolojik bulgularını, laboratuvar verilerini, tedavi cevaplarını ve tedaviye cevap üzerine etkili olabilecek faktörleri incelemeyi amaçladık.

Çalışmaya Nefroloji bölümüne MGN tanısı ile Mart 2007-Kasım 2015 tarihleri arasında başvuran 99 hasta dahil edildi. Takip süresi 3 aydan kısa olanlar, tedaviyi kabul etmeyenler ve MGN'ye sebep olabilecek sekonder nedeni olanlar çalışmaya alınmadı. Hastaların demografik özelliklerinin yanı sıra klinik ve laboratuvar bulguları elektronik ortamda hastane bilgi yönetim sistemi ile retrospektif olarak incelendi.

99 hastanın 43'ü (%43,4) kadın, 56'sı (%56,6) erkek idi. Tüm hastaların yaş ortalaması 46,7, ortalama izlem süresi 18,5 ay idi. Tanı anında hematürisi olan hasta oranı %63,6, ödem saptanan hasta oranı %76,8, hipertansiyon saptanma oranı %35,3 idi. Vakaların %31,3'ünde farklı evrelerde renal disfonksiyon mevcuttu. Nefrotik düzeyde proteinüri ile başvuran hasta sayısı 71 (%71,7), nefrotik sendrom ile başvuran hasta sayısı ise 57 (%57,6) idi. Tedavide immünsüpresif ilaçları hastaların 85'ine (%85,9) verildi. Immünsüpresif tedavi verilen hastaların 57'sinde (%79,9) tanı anında ağır seviyede proteinüri vardı. Immünsüpresif tedavi alan hastaların 63'ünde (%74,1) remisyon sağlandı, konservatif tedavi ile takip edilen hastaların ise 10'unda (%71,3) remisyon görüldü.

Çalışmamızda hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı, nefrotik düzeydeki proteinüri oranı, nefrotik sendromla başvuru oranı ve immünsüpresifle tedaviye

cevap oranı literatür ile benzerdi. Başlangıçta hipertansiyon varlığının ve bazal membranda IgG birikiminin tedavi yanıtını azalttığı saptandı.

Anahtar kelimeler: membranöz glomerulonefrit, immunsupresif tedavi, remisyon.



SUMMARY

Retrospective Analysis of The Results of Idiopathic Membranous Glomerulonephritis Diagnosed Adult Patients

Membranous glomerulonephritis (MGN), an immunocompetent nephropathy, is one of the most common causes of nephrotic syndrome. Although spontaneous remission can be seen, long-term end-stage renal failure may develop. Although there is no full consensus on MGN treatment, immunosuppressive treatment approaches are of paramount importance in some risk groups.

In our study, we aimed to investigate the epidemiological findings, laboratory data, treatment responses and the factors that might be effective on the response to treatment in patients with MGN and the current data in Uludağ University Medical Faculty Hospital.

In the Nephrology section of the study, 99 patients with MGN diagnosis between March 2007 and November 2015 were included. Those who were short of 3 months of follow-up, those who did not accept the treatment, and those who had a secondary cause that could cause MGN were not taken to work. Clinical and laboratory findings as well as demographic characteristics of the patients were examined retrospectively with electronic hospital information management system.

Of the 99 patients, 43 (43,4%) were female and 56 (56,6%) were male. The mean age of all patients was 46,7 and the mean follow-up was 18,5 months. The rate of patients with hematuria at the time of diagnosis was 63,6%, the rate of edema was 76,8% and the rate of hypertension was 35,3%. 31,3% of the cases had renal dysfunction at different stages. The number of patients with nephrotic proteinuria was 71 (71,7%) and the number of patients with nephrotic syndrome was 57 (57,6%). Immunosuppressive drugs were given in 85 (85,9%) of the patients. 57 (79,9%) of the patients treated with

immunosuppressive therapy had proteinuria at the level of diagnosis at the time of diagnosis. Remission was achieved in 63 (74,1%) of the patients receiving immunosuppressive therapy and remission in 10 (71,3%) of the patients followed by conservative treatment.

In our study, age and gender distribution of patients, proteinuria rate at nephrotic level, application rate with nephrotic syndrome and response rate with immunosuppressive treatment were similar to the literature. Initially, the presence of hypertension and accumulation of basal membrane IgG decreased the response to treatment.

Key words: membranous glomerulonephritis, immunosuppressive therapy, remission.

GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

1. Membranöz Glomerulonefritin Tanımı

Membranöz glomerulonefrit (MGN) subepitelyal immünglobulin ve buna bağlı kompleman komponentlerinin depolanması neticesinde oluşan glomerul bazal membran kalınlaşması ile karakterize bir immun kompleks nefropatisidir (1). MGN'lerin %75-80 gibi büyük bir kısmını primer (idyopatik) MGN'ler oluşturur. Bu hastalarda glomerulonefrit ile etyolojik yönden ilişkilendirilebilecek başka bir hastalık mevcut değildir. MGN ile ilişkili başka bir sistemik hastalık olması sekonder MGN olarak adlandırılmaktadır. Sekonder MGN'ler, başta enfeksiyon hastalıkları olmak üzere otoimmun hastalıklar, kollajen doku hastalıkları, ilaç kullanımları ve malignitelerin seyrinde ortaya çıkmaktadır (Tablo-1) (1,2). MGN tüm yaş gruplarında ortaya çıkabilir ve erişkinlerdeki nefrotik sendromun en sık sebebidir (3).

Tablo-1: MGN'nin Sekonder Sebepleri

Etiyoloji	Örnekler
<i>Kanserler</i>	Karsinomlar (akciğer, kolon, meme, böbrek), lösemiler, non-hodgkin lenfoma
<i>İnfeksiyonlar</i>	Hepatit B ve C, malarya, sifiliz, lepra
<i>İlaçlar</i>	Penisillamin, altın
<i>İmmünolojik Sebepler</i>	Sistemik lupus eritematozus, mikst konnektif doku hastalığı, tiroidit, dermatitis herpetiformis
<i>Böbrek Transplantasyonu Sonrasında</i>	Rekürrent hastalık, de-novo MGN
<i>Çeşitli Sebepler</i>	Orak hücreli anemi
<i>Serum Bovine Albumin</i>	Çocuklarda

2. MGN'nin Patogenezi

MGN patogenezi ile edilen bilgiler hayvan modellerindeki deneyler ile elde edilmiştir (4,5). İlk olarak 1959 yılında oluşturulmuş deneysel bir model olan Heyman nefriti, aktif ve pasif model olarak iki farklı şekilde tanımlanmıştır. Aktif Heyman nefritinde Freund adjuvanı ve proksimal tubulus fırçamsı kenar materyelini ihtiva eden böbrek ekstratları verilen farelerde, proteinüri ve insan membranöz glomerulonefritine benzeyen bazal membran lezyonları oluşmuştur. Pasif Heyman nefriti modelinde ise hastalık doğrudan böbrek hücre süspansiyonlarına karşı oluşturulmuş antikorların verilmesi ile meydana getirilmiştir (6,7).

Heymann nefritinin oluşmasından sorumlu antijenin Megalin olarak adlandırılan, podosit bazal membranındaki düşük molekül ağırlıklı bir transmembran reseptör proteini olduğu anlaşılmıştır (8). Megalin proksimal tubulus fırçamsı kenarı ve podositlerin tabanında "receptor associated protein" (RAP) olarak adlandırılan bir protein ile birlikte bulunur (9,10). Dolaşımdaki antimegalin antikorlarının glomerüler bazal membrana bağlanması, antijen-antikor komplekslerinin sınırlandırılmasına ve dökülmesine neden olur. Bu immun kompleksler, MGN'nin karakteristik immun depositleri olarak haftalarca ya da aylarca kalırlar. Bu modeldeki proteinüri immun depositlerdeki kompleman bağlayıcı antikorlar nedeni ile oluşur. Birincil mekanizma kompleman membran atak kompleksi C5b-9 tarafından indüklenen bir dizi yapısal ve fonksiyonel değişikliğin tetiklediği podosit hasarıdır. Bu değişiklikler oksidatif hasar, kalsiyum akışı, sitozolik fosfolipaz A2 aktivasyonu, araşidonik asit metabolitleri ve sitokinlerinin üretimi, endoplazmik retikulum stresi, DNA hasarı ve aktin sitoskeletonunun bozulmasıdır (11). Bu değişikliklerin yol açtığı podosit kaybı ile nonselektif proteinüri başlar. Podosit kaybı aynı zamanda ekstrasellüler matriks proteini üretimine neden olur, bu da MGN'nin ayırt edici özelliklerinden olan karakteristik 'spikes' görünümüne ve glomeruler bazal membran (GBM) kalınlaşmasına neden olur. Buna rağmen Heymann nefriti modeli içerisinde tutarlı bir şekilde açıklanabilen hastalık patogenezi insanda bu denli açık değildir. Her şeyden önce deneysel model ve insan MGN'si

arasındaki histopatolojik ve klinik uyuma karşın, insanlardaki MGN'lerde ne podositlerde, ne de subepitelyal immun birikimlerinin içerisinde megalin varlığı gösterilebilmiş değildir (12).

İnsan membranöz glomerulonefritinde rolü kanıtlanmış olan ilk antijen podosit membran antijenlerinden olan nötral endopeptidazdır (NEP) (13). NEP'in insan vücudunda bulunduğu yerler böbrekteki podositler, nonlenfoid organların epitel hücreleri ve polimorf nüveli lökositlerdir. Etkilenmiş çocukların annelerinde NEP yetersizliği olduğu ve bir önceki gebelik sırasında anti-NEP antikorları tarafından immünize edildiği tespit edilmiştir (14).

Son yıllarda nefroloji alanında en önemli buluşlardan biri primer MGN patogenezinde rolü aydınlatılan M-tipi fosfolipaz A2 reseptörüdür. Primer MGN, podositler üzerinde M-tipi fosfolipaz A2 reseptörüne (PLA2R) karşı gelişen otoantikorlarla ilişkili MGN tipidir (15). Primer MGN'li hastaların %76 ile %80'inde anti-PLA2R antikorları dolaşımda saptanırken sekonder MGN'li olguların çok az kısmında bu antikor saptanır (16,17). Antikorlar ağırlıklı olarak IgG4 tipidir. Heyman nefriti modelinde olduğu gibi primer MGN'de hem antijen (PLA2R) hem de antikor (anti-PLA2R) immun depositlerde birlikte lokalizedir (15,18,19).

MGN'nin düzelmesi immun cevabın gerilemesine, podosit hasarının derecesine ve GBM kalınlığının artışına bağlıdır. Geniş podosit kaybı ve GBM yenilenmesi öncesinde immünolojik remisyonun gerçekleştiği vakalarda tam remisyon mümkündür. Öte yandan proteinüri, normal yapı tekrar oluşana dek birkaç hafta veya aya kadar sürebilir. Geniş podosit kaybı gerçekleştiğinde immünolojik remisyon gerçekleşse bile ağır proteinüri devam edebilir, glomeruler skleroz, tubuler atrofi ve interstisyel fibrozis ortaya çıkabilir.

3. MGN'nin Epidemiyolojisi

Membranöz nefropati tüm etnik gruplarda ve herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir, ancak dördüncü ve beşinci dekadlarda en yüksek insidansa sahip olup çocuklarda nadirdir. Primer MGN, diyabetik olmayan erişkinlerdeki

nefrotik proteinürinin en sık sebebidir, erkeklerde daha sık görülür. Batı ülkelerindeki ortalama insidansı her yıl 1 milyon nüfusta 8-10 vakadır (20,21).

4. MGN'nin Klinik ve Serolojik Belirteçleri

Tüm hastaların %70 ile %80'i nefrotik düzeyde proteinüri ile prezente olur (28,29). Kalan %20 ile %30'unda ise subnefrotik asemptomatik proteinüri (<3,5 g/gün) mevcuttur. Proteinüri nonselektiftir. Mikroskopik hematüri yaygındır (%30 ile %40), fakat eritrosit silendireleri nadir görülür ve varlığında farklı bir glomeruler patolojiyi veya kresentirik dönüşümü düşünmek gerekir.

Primer MGN'de %70 ile %80 oranında anti-PLA2R için bakılan serolojik testler pozitif saptanır (15,16,22). İntraglomeruler kompleman aktivasyonu olmasına rağmen serum kompleman seviyeleri normaldir. Subepitelyal alanın dolaşımına direkt temasının olmaması kompleman aktivasyonuna rağmen normal kompleman düzeyini açıklayabilir. Serolojik markerlar (örneğin; antinükleer antikolar, ANCA, romatoid faktör) mevcut değildir.

Tanı anında, hastaların sadece %10 ile %20'sinde hipertansiyon mevcuttur. Renal fonksiyonlar genellikle normaldir, olguların <%10 kadarında başlangıçta renal yetmezlik bulunabilir. Bu başlangıç özellikleri yaş ve önceden var olan hipertansiyonla ilişkili olarak değişiklik gösterebilir, biyopside tubulointerstisyel ve vasküler değişiklikler MGN'nin kronik immunolojik hasar sekelerinden ziyade bu faktörlerle ilişkili olabilir (23). Nefrotik sendromla ilgili komplikasyonlar arasında, kardiyovasküler riskin artmasına katkıda bulunan dislipidemi ve renal ven trombozunun da dahil olduğu yüksek prevalanslı (%10 ile %40) tromboembolik olaylar bulunur. Yakın zamandaki büyük veri tabanları, nefrotik MGN hastalarının %10'unda en sık ilk 1-2 yıl içinde olmak üzere tromboembolik olayların ortaya çıktığını göstermiştir (24,25).

5. MGN'nin Histopatolojisi

MGN'nin ilk patolojik bulgusu, glomerullerin histolojik olarak normal görünen kapiller duvarının dış yüzeyi boyunca immun floresan boyanmada subepitelyal IgG ve kompleman birikimidir. Bu nedenle sadece ışık mikroskobu ile değerlendirme yapılırsa minimal değişiklik hastalığı ile karıştırılabilir. MGN podosit ile GBM arasında immun kompleks oluşumu ile başlar, sonrasında podositte değişiklikler, immun depositler arasında ve etrafında yeni ekstrasellüler matriks birikimi, GBM kalınlaşması (membranöz değişim) ve hasarın derecesine bağlı olarak bazı vakalarda fokal glomeruloskleroz, tubuler atrofi ve interstisyel fibrozis gelişir (2,26).

5.1. Işık mikroskopisi

MGN'nin ilk evrelerinde glomeruller ve interstisyum ışık mikroskopisinde normal görünür ve tanı immünohistoloji ve elektron mikroskobu ile konur. MGN'nin sonraki aşaması, hematoksilen-eozin veya periyodik asit-Schiff (PAS) ile boyanmış kesitlerde ışık mikroskopisi ile görülen, kılcak duvarın homojen kalınlaşmasını içerir. Gümüş metenamin boyamasında, GBM'nin immun depositler arasındaki erken projeksiyonları karakteristik spike görünümü şeklinde tespit edilebilir. Daha sonra immun depositler rezorbe edildikçe kalınlaşmış GBM içinde kraterler meydana gelebilir.

MGN'deki glomerullerde lökosit infiltrasyonu yoktur, muhtemelen bunun sebebi kompleman aktivasyonu sonucu oluşan kemotaktik ürünlerin kapiller lümenine diffüzyondan ziyade üriner boşluğa filtre edilmesidir. Sonuç olarak, MGN sadece podositlerde ve bazal membrandaki patolojik değişikliklerle karakterizedir.

Sadece elektron mikroskopisi ile görülebilen podosit ayaksı çıkıntı kaybı gelişir. Genel olarak, mezengiyal veya endotelial hücre anormallikleri yoktur. Mezengiyal hipersellülerite varlığı mezengiumda immun deposit oluşumunu gösterir ve sınıf V lupus nefriti gibi sekonder MGN ile daha uyumludur. Şiddetli proteinürisi ve progresif hastalığı olan bazı hastalarda, glomerullerde sekonder fokal segmental glomeruloskleroza benzer şekilde podosit sayısında azalma ve fokal skleroz alanları görülebilir. Bu şekildeki

hastalar genellikle daha hızlı ilerleyen seyir gösterir ve tedaviye yanıtları kötüdür. Bu sklerotik alanlar, glomeruler hipertrofiye bağlı olarak terminal diferansiye podositlerin proliferolamamasına (27), erozyene olmuş GBM alanlarına, sonrasında kapiller kollapsa bağlı olarak ortaya çıkar. Bütün glomeruler hastalıklarda olduğu gibi, tubulointerstisyel hasar yaygın olarak görülür ve hem böbrek fonksiyonu hem de proteinüri seviyesi ile korelasyon gösterir.

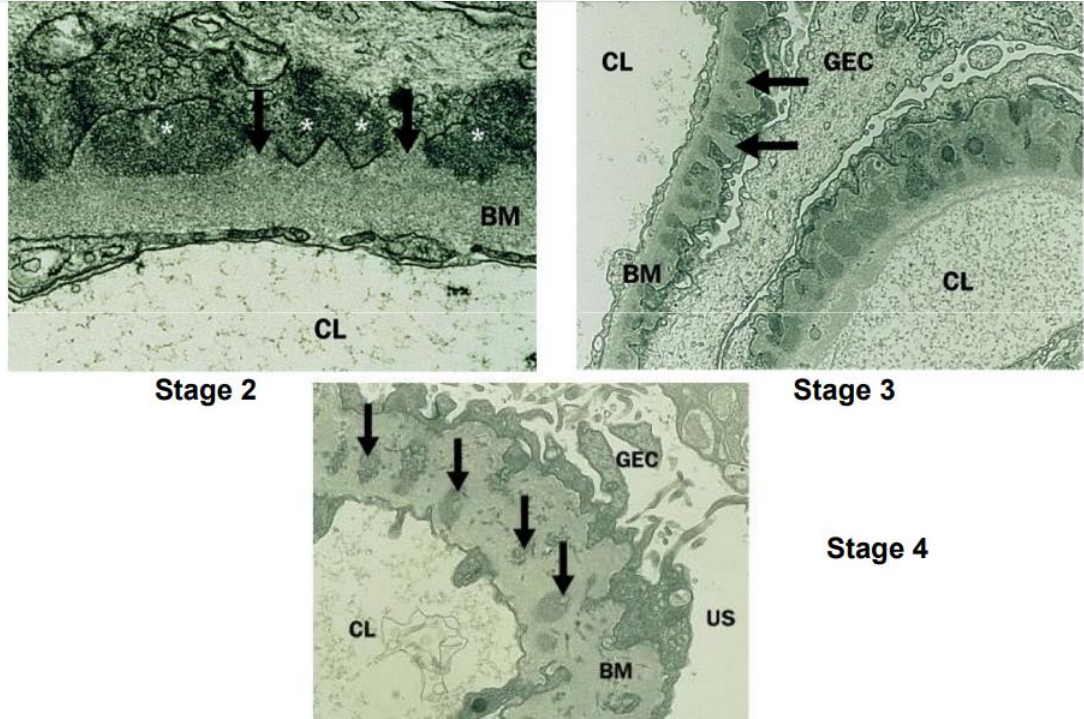
5.2. İmmünohistolojisi

MGN'de IgG için granüler glomeruler kapiller duvar boyanma paterni karakteristiktir ve immünohistoloji ile kolayca tanınabilir. IgG için pozitif boyanma, tüm kapiller duvarların dış yüzeyinde bulunan granüler subepitelyal depositleri gösterir (2). Primer MGN'de baskın IgG alt tipi IgG4'tür (28,29). IgG1, IgG3, IgA veya IgM ile boyanma veya glomeruler mesengiumda belirgin boyanma, altta yatan mekanizma olarak lupus ve sekonder MGN'nin diğer nedenlerini düşündürür (28,30). Kappa ve lambda hafif zincir boyaması tipik olarak eşit oranda görülür, ancak nadir olarak monoklonal IgG'ye bağlı MGN vakaları bildirilmiştir (31). Kompleman C3 aktif hastalığın çoğunda mevcuttur ve genellikle hızlıca temizlenen C3b'nin yıkım ürünü olan C3c için boyanmayı yansıtır. Sonuç olarak, pozitif C3 boyanması muhtemelen aktif devam etmekte olan immun deposit oluşumunu yansıtır. Eğer istenirse C5b-9 için boyanma da görülebilir, bu da hastalık için gösterilmiş olan patognomik rolü ile tutarlıdır (4). Güçlü C1q boyanması tipik olarak primer MGN'de bulunmaz (olguların<%20'si) ve lupus ilişkili MGN'de daha sık görülür (28,32,33). C1q yokluğunda C4d için pozitif boyanma primer MGN'nin diğer özelliğidir (34,35). Rutin klinik uygulamalarda kullanılmamasına rağmen, primer ve sekonder MGN'yi ayırt etmeye yardımcı olan bir diğer özellik, anti-PLA2R ilişkili MGN'de IgG ile birlikte lokalize olan ancak sekonder MGN'de olmayan immun depositlerde PLA2R boyanmasının varlığıdır (15,18,36). Bu nedenle çeşitli histopatolojik özellikler primer ve sekonder MGN'yi ayırt etmede yardımcı olur.

5.3. Elektron Mikroskopisi

Elektron mikroskopisinde subepitelyal depolanmalar ve ayaklı oluşumların (foot process) füzyonu görülür. Primer MGN'de, immun deposit

oluşumu subepitelyal alanda görülür; subendotelyal birikimler görülmez ve mezengial birikimler nadirdir. Hastalık sürecinin erken evrelerindeki bu birikimler homojen olup bazı bölgelerde de birleşebilirler (evre I). Hastalık devam ederken, bazal membran bu immün depositler arasında uzanır ve gümüş metenamin boyası kullanılarak ışık mikroskopunda görülen dikensi uçlara (spike) denk gelir, EM tarafından kolayca görülebilir (evre II). Daha sonra, dikensi uçlar uzar ve depositler yeni bazal membran benzeri malzeme ile çevrilebilir (evre III). Evre IV hastalıkta, bazal membran belirgin olarak kalınlaşır ve içerisindeki birikimler daha belirgin hale gelir ve spikelar daha az görünür hale gelir (evre IV) (Şekil-1).



Şekil-1: Elektron Mikroskopik Görüntüleri.

BM: bazal membran, **CL:** kapiller lümen, **GEC:** glomeruler epitel hücresi, **US:** üriner boşluk

Hastalık süreci açıkça yansıtılmasına rağmen, bu GBM değişiklikleri klinik sonuçlar ile korele değildir. Podosit ayak süreçleri, aktin sitoskeletonunun yoğunlaşmasıyla ortadan kaldırılır, bu süreçler arasındaki filtrasyon yarıkları tıkanabilir, halen açık olanlardaki yarık diyaframları yerinden olabilir veya bozulabilir. Podosit membranında mikrovillöz değişiklikler

yaygındır. Endotel hücrelerinde tubuloretiküler inklüzyonların bulunması lupus ilişkili MGN'yi şiddetle düşündürmesine rağmen, nadiren de primer MGN de bulunabilir (37).

6. MGN'nin Tanı ve Ayırıcı Tanısı

Nefrotik sendrom ile prezente olduğunda ayırıcı tanı olarak alınacak hastalıklar minimal değişiklik hastalığı (MCD), FSGS, membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN), amiloidoz, hafif zincir depo hastalığı, lupus nefriti ve diyabetik nefropatidir. Hastaların yaklaşık %20 ile %25'i nonnefrotik proteinüri ile başvurur ve bu durumda ayırıcı tanıya alınacak hastalık sayısı daha da artar (38). Proteinürik hastalarda klinik ip uçları tanı için büyük olasılıkla yeterli olmasına rağmen, MGN'nin nefrotik sendromun altta yatan nedeni olduğunun doğrulanması için böbrek biyopsisi gereklidir. Bununla birlikte, tanı anti-PLA2R için pozitif bir test ile biyopsinin yapılamadığı koşullar altında yüksek derece güvenle yapılabilir. Öte yandan anti-PLA2R'nin negatif olması da idiyopatik MGN tanısını dışlamamaktadır.

Sekonder MGN, tüm vakaların %20 ile %30'unu temsil eder. En sık sebepler; sistemik lupus, hepatit B, malign neoplazmlar ve ilaçlardır. Potansiyel sekonder nedenler için, dikkatli bir öykü ve fizik muayeneye ek olarak, kompleman profili, antinükleer antikörler, hepatit serolojisi, göğüs radyografisi, gizli kan için dışkı testi, kadınlarda mammografi ve erkeklerde dijital rektal muayene ve prostat spesifik antijen çalışılmalıdır. 20-50 yaş arasındaki kadınlarda lupus olasılığı yüksek olması nedeni ile mutlaka akılda bulundurulmalıdır (39). Bu tanıyı koymak genellikle zordur, çünkü bu hastaların çoğunluğunda sistemik semptomlar yoktur ve sistemik lupus eritematozusun serolojik belirtileri genelde yoktur. Membranöz lupus, lupus nefriti olgularının %8-27 sini oluşturur (39).

Yetişkinlerde, yaşa bakılmaksızın malign neoplazmlar MGN'nin önemli bir sekonder nedenidir. Kolon, akciğer ve böbrek en sık tümör bölgeleridir ve bazı hastalarda böbrek hastalığı saptandığında tümör saptanamayabilir. Tümörden üretilen antijenlerin deposit oluşumunu ve glomerul hasarlanmasını açıkladığı varsayılsa da, aslında çok az tümör ile ilgili

antijen ortaya konmuştur. Tanı sonrası, malignitenin ortaya çıkmasının beş yıla kadar uzayabildiği bildirilmiştir.

Hepatit B virüsüne bağlı MGN, HBV'nin endemik olduğu ülkelerde yaygın bir sekonder nedendir. Hem yetişkinleri hem de kronik HBV taşıyıcısı olan çocukları etkileyebilir (40). Hastalık viral antijenemi ile ilişkili olup karaciğer inflamasyonundan bağımsızdır. Çocuklarda, HBV ilişkili MGN sıklıkla nefrotik sendrom olarak ortaya çıkar ve genellikle benign bir seyir izler (40). Erişkinlerde ilerleyici böbrek yetmezliği daha yaygın bir sonuçtur. HBV'li MGN hastalarının yaklaşık %50'sinde hipokomplementemi görülür.

İlaça sekonder membranöz nefropati genelde ajanın kesilmesinden sonra düzelir (41,42). Bununla birlikte, düzelleme zamanı, 1 hafta gibi kısa bir sürede (örn; NSAİD'ler) altın veya D-penisilamin için bir kaç yıla kadar önemli bir ölçüde değişir. IgA nefropatisi, FSGS, kresentirik glomerulonefrit (anti-GBM hastalığı, ANCA vaskülit), akut interstisyel nefrit ve diyabetik nefropati dahil bir çok böbrek rahatsızlığı MGN ile bağlantılı yada superempoze olabilir.

7. MGN'nin Klinik Seyri, Sonuçları ve Komplikasyonları

MGN'nin klinik seyri değişkenlik gösterir. Proteinüride spontan remisyonlar hastaların %30'unda bildirilmiştir. Başvuru anındaki proteinürinin şiddeti arttıkça, spontan remisyon sıklığı azalmış gibi gözükmemektedir. Tedavi edilmeyen hastalarda 10 yıllık sonuçları bildiren çalışmaların çoğunda, subnefrotik proteinürisi olanları kapsadığı için, sağ kalım üzerine bir ön görüşü oluşturması muhtemeldir. Örneğin bir çalışmada, 100 tedavi edilmemiş hasta için 8 yılda %72 böbrek sağ kalımı bildirildi ancak hastaların %37'sinde başlangıçtaki proteinürisi nefrotik düzeyde değildi ve %50'sinde de proteinüri 5 g/gün'den daha azdı (43). Buna ek olarak, ölümler böbrek sağ kalım analizine alınmadı. Buna rağmen, 8 yıllık son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) oranı %25, 15 yıl için yaklaşık %50 idi. Bu nedenle 3,5 g/gün'den az proteinüri, idrarda eritrosit görülmemesi, hipertansiyon olmaması, normal böbrek fonksiyonu olması ve sekonder sistemik hastalığı düşündürecek hiç bir sistemik özellik göstermeyen hastalar iyi prognoza sahiptirler. Böbrek biyopsisi

yapılmazsa bu hastalar takip edilmelidir, çünkü %50'ye varan oranda hastalık seyirinde özellikle ilk 2 yıl içinde olmak üzere nefrotik proteinüri gelişebilir.

Özetle, iyi prognoz verilerine rağmen sıklığı nedeni ile glomerulonefritler içinde SDBY'nin önemli nedenlerinden biridir. Çoğu MGN sağ kalım verilerinde hala eksik olan faktör, nefrotik proteinürisi devam eden hastalarda görülen kardiyovasküler veya tromboembolik olaylardan beklenenden çok daha yüksek mortalitedir. MGN üzerine başka bir renal patoloji eklendiğinde böbrek fonksiyonlarında bozulma hızında genellikle artış görülür. Bu durumda göz önüne alınması gereken en yaygın durumlar; ilaçla indüklenen interstisyel nefrit, süperempoze olan kresentrik nefrit ve renal ven trombozudur. Primer MGN nedeni ile SDBY gelişmiş hastalar genellikle böbrek transplantasyonu için uygun adaydırlar, ancak %50'ye varan oranda transplant sonrası nüks bildirilmiştir (44). Tekrarlama asemptomatik olabilir ve bu durum sadece biyopside saptanır, ancak nefrotik sendrom tekrarlamasında yüksek oranda greft kaybı oranı mevcuttur. Transplantasyonda anti-PLA2R için pozitif serolojik test erken rekürrensi tahmin ettirebilir (45,46).

8. Kötü Prognoz Belirteçleri

MGN klinik olarak değişik varyasyonlarda bulunabildiği için bireysel prognozu tahmin ettiren belirteçler değerli olacaktır. Dolaşımdaki anti-PLA2R antikorunun test edilmesi, klasik laboratuvar parametrelerine göre değişen MGN immünolojik aktivitesinin bir izlem aracı olarak bu alandaki kritik olma potansiyeline sahiptir (22,47). Erkek cinsiyet, ileri yaş ve böbrek fonksiyon bozukluğu kötü prognoz belirteçlerdir (48). Yaş, böbrek fonksiyonunun bozulma oranını etkilemediği için hastalığın ciddiyetinden ziyade başlangıçtaki altta yatan patolojik sürece bağlı gibi görünmektedir ve cinsiyet progresyon için bağımsız bir risk faktörünü temsil etmekten ziyade başlangıçtaki proteinürinin şiddeti ile daha yakından ilişkili gibi görünmektedir. Biyopsi örneğinde görülen kronik değişikliklerin şiddeti (glomeruloskleroz, tubulointerstisyel fibrozis ve vasküler hastalık derecesi) kötü prognoz ile ilişkilidir ancak başlangıç GFR'sini sonraki renal fonksiyon bozulma oranına göre daha doğru yansıtır (23).

Glomerullerdeki glomeruloskleroz yüzdesi ve immun depositlerin EM üzerindeki konfigürasyonu gibi diğer patolojik özellikler de hem sonuç hem de tedaviye yanıtın ön gördürücüleri olarak öne sürülmüştür ancak prospektif çalışmalarda doğrulanmamıştır. Başlangıçtaki böbrek yetmezliği derecesinin uzun vadeli böbrek sağ kalımı ile korele olduğu da görüldü ancak uzun vadeli prognozun daha iyi ve daha duyarlı bir ön gördürücüsü, zamanla kreatinin klirensindeki düşüş ile ölçülen böbrek fonksiyon kaybının devam eden oranıdır. MGN riskini hesaplamak için en iyi modellerden biri, başlangıç kreatinin klirensi, belirli bir süre boyunca kreatinin klirensinin eğimi ve bu gözlem periyodunda proteinürinin en düşük seviyesi göz önüne alınır (49). Model, başlangıçtan itibaren 6 ay boyunca stabil kalmaya devam eden ve 4 g/gün'den daha düşük kalıcı proteinürisi olan hastaların ilerleme riskinin %5'den daha az olduğunu ve sadece konservatif tedavi önerildiğini ön görmektedir. Buna karşılık 4-8 g/gün arasında proteinürisi olan hastalar, kronik böbrek yetmezliğinin gelişimi için %55 riske sahiptir, 8 g/gün üzerinde kalıcı proteinürisi olan hastalarda ise 10 yıl içinde %66-80 oranında kronik böbrek hastalığına ilerleme riski vardır. Son yıllardaki veriler ayrıca, bazal proteinüride %50'den fazla azalmanın spontan remisyonun bağımsız bir ön gördürücüsü olduğunu göstermektedir (50). MGN progresyonuyla ilişkili diğer biyolojik belirteçler de üriner alfa-1 mikroglobulin, β 2-mikroglobulin, IgM ve IgG'dir (51). Bununla birlikte, otoantikör titresi ile bir ilişki olduğuna dair artan kanıtlar vardır. Son zamanlarda, anti-PLA2R antikörlerinin yüksek seviyeleri aktif hastalık ile ilişkili bulunmuş ve takip sırasında yüksek olanlarda düşük seviyelere göre böbrek fonksiyonlarında azalma riski daha yüksektir (22).

9. MGN'nin Tedavisi

9.1. Nonimmunosupresif Tedavi

MGN'nin konservatif yönetimi, herhangi bir nedenle ortaya çıkan nefrotik sendromda olduğu gibi ödem, hipertansiyon, hiperlipidemi ve proteinürinin kontrolünü içerir. Kan basıncı kontrolü hem böbrek hem de kardiyovasküler korunmada önemlidir. Proteinürisi 1 g/gün üzerinde olan

hastalarda kontrendike olmadıkça kan basıncı hedefi 125/75 mm Hg'dir (52). Çok sayıda çalışma, hem diyabetik hem de diyabetik olmayan kronik nefropati hastalarında anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin ve anjiotensin reseptör blokerlerinin (ARB) kardiyoprotektif olduğunu ve proteinüriyi azaltabildiğini ve böbrek hastalığının yavaş ilerleyebileceğini göstermiştir. ACE inhibitörleri kullanan en büyük renal koruma çalışmalarının bir meta analizi, koruma derecesinin proteinüri azalma derecesi ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmaların hiç birinde MGN'de renin anjiotensin sistemi (RAS) blokajının spesifik etkisi üzerinde durulmamıştır. İkincil analizlerde, MGN'li hastaların sayısı azdır ve ACE inhibitörlerinin kullanımı bazı serilerde belirgin düzelme ile ilişkili görülmesine rağmen, antiproteinürik etkisi diğerlerinde az bulunmuştur (proteinüride <%30 azalma) (53). Etkili olduğunda, RAS blokajının faydası çok erken gerçekleşir ve genellikle bu etki tedavi başlangıcının ilk 3 ayında görülür. Progresyon riski düşük olan hastalar (proteinüri <4 g/gün) bile ACE inhibitörleri veya ARB'ler ile tedavi edilmelidir, çünkü proteinüriyi azaltabilir ve minimum yan etki profili ile ek renal koruma sağlayabilir. Hastalar ayrıca RAS blokajı etkisinden maksimum yararlanabilmeleri için düşük tuzlu diyetle (1,5-2 g sodyum/gün) takip edilmelidir.

Proteinüri ayrıca kardiyovasküler morbidite ve mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür. Nefrotik düzeydeki proteinürisi olan hasta popülasyonunda kardiyovasküler riskte belirgin artış vardır, bu risk hem koroner olaylarda hem de ölüm oranlarında üç ila beş kat artış olacak şekildedir (54). Ciddi proteinürisi olan hastalarda hemen hemen her zaman serum kolesterol ve trigliserit seviyeleri yüksek bulunur. İspatlanmamış olsa da, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü 100 mg/dl veya daha düşük bir seviyeye indirmek için statin kullanımı önerilmektedir (55,56).

Tek başına konservatif tedavi ile progresyon riski yüksek olan hastalarda (kalıcı proteinüri >5 g/gün) tam remisyona ulaşmak mümkün olmasa da, hem RAS blokajı hem de lipit kontrolüne erken dönemde başlanması önerilir. Diyetteki protein alımı 0,8 g/kg/gün yüksek kaliteli proteinle sınırlandırılmalıdır (57). Diyetle protein

alımının kısıtlanması, proteinüride azalma ve böbrek hastalığının ilerlemesinde yavaşlama ile ilişkilidir ancak hiçbir zaman tam bir remisyona oluşturduğu gösterilmemiştir. Malnütrisyona önlemek için nefrotik proteinürlü hastalarda protein kısıtlamaları dikkatle izlenmelidir.

Ciddi nefrotik sendromlu hastalarda tromboembolik komplikasyon riski artar. Retrospektif çalışmalar, profilaktik antikoagülasyonun nefrotik MGN'li hastalarda ölümcül tromboembolik atakların azaltılmasında faydalı olduğunu, kanama riskinde de eşlik eden bir artış olmadığını göstermiştir (58). Bununla birlikte şimdiye kadar herhangi bir randomize kontrollü çalışma (RKÇ) yapılmamıştır ve bu nedenle profilaktik antikoagülasyon konusunda mevcut görüş birliği yoktur ve böyle bir olayı ön gördürebilecek herhangi bir laboratuvar testi yoktur. Şiddetli ve devamlı nefrotik sendromu (proteinüri >10 g/gün veya serum albümin <2,5 g/dl) olanlarda tromboembolik olay riski yüksektir. Son zamanlarda yapılan iki yeni klinik gözlemlerde, tromboembolik olayların çoğunun başlangıçtaki ilk iki yıl içinde gerçekleştiği ve 3,0 g/dl'den daha düşük seviyelere progresif olarak düşen serum albümin seviyesinde olasılığın arttığı gösterilmiştir (25). Bununla birlikte, pratikte nefrologların çoğunluğu, en azından albümin seviyesi 2 g/dl'nin altında kalana kadar, antikoagülan kullanmadan önce birincil tromboembolik olay gerçekleşmesini beklemektedir.

9.2. İmmünespresif Tedavi

Çeşitli immünespresif ajanların kullanıldığı birkaç rejimin, MGN hastalarında proteinürinin azaltılmasında başarılı olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, spontan bir remisyona beklerken konservatif tedavi süresi, immünespresif tedaviyi ne zaman başlatacağının belirlenmesi, mevcut ajanlardan en etkili ve en güvenli olanı ve tedavi süresini içeren bir çok soru hala çözümlenmemiş haldedir (59). Klinik olarak mevcut kanıtlara dayanan bu sorunların çoğu, glomerulonefrit için son KDIGO uygulama kılavuzlarında tartışılmıştır (60). Mevcut kanıtlar, hastanın persistan nefrotik düzeyde proteinürisi yoksa ve maksimum antihipertansif ve antiproteinürik tedaviyle en az 6 aylık izlem süresinde proteinüride başlangıca göre %50'den fazla düşme varsa spesifik immünespresif ilaç tedavinin düşünülmemesi gerektiğini desteklemektedir. Erken müdahale için önerilen diğer kriterler, nefrotik

sendroma bağılı ciddi derecede sakat bırakıcı yada hayati tehlike oluşturan semptomların varlığı, 12 ay içinde renal ven trombozu, kresentrik forma dönüşüm ve diüretik ilişkili interstisyel nefrit komplikasyonları olmadan hastalık progresyonu ile ilişkili olarak serum kreatinin değerinde %30'dan fazla artış olmasıdır. Yakın geçmişteki biyolojik belirteç verileri, kalıcı ve çok yüksek değerlerdeki anti-PLA2R seviyelerinin de erken müdahale için bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir (22).

9.2.1. Kortikosteroidler

Primer MGN tedavisinde tek başına kortikosteroidlerle ilgili üç randomize kontrollü çalışmada, genel fikir birliği, hastalık ilerleme, renal sağ kalım ve proteinüri üzerine uzun vadeli yararlı etkisi bulunmadığı yönündedir (61,62). Bu nedenle MGN tedavisinde oral kortikosteroidlerin tek ajan olarak kullanımı önerilmez. Bunun için tek istisna, Doğu Asya grubunda uzun vadeli gözlemsel çalışmaların hem proteinüri hem de böbrek fonksiyonunun korunmasında kortikosteroidlerin monoterapi olarak iyileştirdiğinin göstermesi olabilir (63).

9.2.2. Kortikosteroidlerle Kombine Sitotoksik Ajanlar

İlerleme riski orta düzeyde olan hastalarda, aylık olarak kortikosteroidlerle dönüşümlü olarak sitotoksik bir ajan (siklofosamid veya klorambusil) günlük oral doz ile kombine edilebilir. Metilpredinolon uygulaması, ay başında 3 gün boyunca günde 1 g intravenöz 1,3 ve 5. gün uygulanmasının ardından oral prednizon 0,5 mg/kg/gün 27 gün boyunca devam edecek şekilde 6 aylık süreyle önerilmektedir (64,65). Tedavi edilen hastaların yaklaşık %80'inde komplet veya kısmi remisyon görülürken, kontrol grubuna göre bu oran üç ile dört kat daha yüksek saptanmıştır. Hem progresyon hızı hem de renal sağ kalım anlamlı derecede düzelmiştir. Tedavi grubunun %30'unda 2 yıl içinde nüks görülmesine rağmen, her iki tedavi rejiminin de son derece güvenilir olduğu görülmüştür. Doğu Asya grubundaki MGN hastalarında da yapılan bir RKÇ'de aynı rejimle benzer sonuçlar elde edilmiştir (33). Siklofosamid esaslı bir rejimin sonuçları, klorambusil bazlı çalışmalarla benzer bulunmuştur (66). Siklofosamidin daha iyi bir güvenlik profili olması nedeni ile daha öncelikle tercih edilir.

MGN ile ilgili en son RKÇ'lerden biri bozulmuş böbrek fonksiyonları belgelenen 108 hastadan oluşan bir popülasyonu incelemiştir (67). Kortikosteroidlerin sitotoksik ajanla kombinasyonu (klorambusil), ilerleyici böbrek hastalığına karşı plasebo yada siklosporinden daha iyi koruma sağlamıştır. Tamamlanması zor bir çalışma olmasının nedeni verilerin girilmesinin 10 yıl sürmesi, vakaların %42'sinde sadece 1 yıllık veri olması ve %20'den azında 3 yıllık veri olması idi. 117 ciddi yan etki bildirilmiştir, genelde klorambusil grubunda hematolojik sorunlar ve siklosporin grubunda böbrek fonksiyonlarında bozulma, her iki grupta da enfeksiyonlar ortaya çıkmıştır.

Progresyon riski yüksek olan hastalarda (ortalama kreatinin 2,3-2,7 mg/gün, proteinüri 11 g/gün) intravenöz siklofosfamid kullanan küçük bir grupla yapılan bir RKÇ tek başına steroid ile kombine tedavi arasında proteinüri, remisyon oranı ve böbrek fonksiyonlarında azalma hızında istatistiksel olarak bir farklılık olmadığını göstermiştir (68). Bununla birlikte bu çalışmada, İtalyan ve Hint araştırmalarında ve son Birleşik Krallık çalışmasında kullanılan oral rejim yerine aylık intravenöz siklofosfamid kullanılmıştır.

Daha küçük çalışmalarda, bu sitotoksik ajanların dozlarında uygun ayarlama yapılsa bile, yüksek oranda önemli yan etkiler ortaya çıkmıştır (69-71). MGN tanılı yüksek riskli hastalarda prospektif olarak son zamanlarda yapılan uzun süreli bir çalışmada, 12 ay boyunca oral siklofosfamid kortikosteroidle birlikte verilmiştir (72-74). Renal sağ kalım 5 yıl sonra %86,7 yıl sonra %74 bulunmuştur. Kısmi veya tam remisyon hastaların %86'sında görülmüş ve relaps hızı kortikosteroid-sitotoksik rejimlerine benzer olarak 5 yılda %30 olarak saptanmıştır. Tedaviye bağlı komplikasyonlar, hastaların üçte ikisinde ortaya çıkmıştır. Bazı olumsuz olaylar doz azaltımı ile tolere edilmiş, ancak bazı hastalarda kalıcı tedavi kesilmesi gerekmiştir.

Yeni bir meta analiz, alkile edici ajanların kullanımının daha yüksek remisyon oranlarıyla (kısmi veya tam remisyon) ilişkili olduğunu göstermiştir ancak sitotoksik ilaç tedavisinin, SDBY veya ölüm oranlarında plaseboya kıyasla hiçbir yararı olmadığını da saptamıştır (75). Bu tür bir analizle ilgili zorluk, böbrek sağ kalım sonlanma noktasının, çoğu klinik çalışmanın sonlanma noktasının çok ötesinde olmasıdır. Örneğin; son İngiltere

çalışmasında, üç tedavi grubunun herhangi birinde 3 yıl sonra halen takibi devam eden az sayıda hasta olmasından dolayı böbrek fonksiyonunun uzun dönemde korunması üzerine herhangi bir etki göstermek mümkün olmamıştır.

Özetle, kortikosteroidlerle kombine olarak kullanılan siklofosamid, primer MGN'ye bağlı nefrotik proteinürinin tedavisinde, özellikle de tedavinin başlangıcında böbrek fonksiyonunun korunmasında etkili görünmektedir. Bu kombinasyon, bozulmuş böbrek fonksiyonu olan hastalarda bile işe yarayabilir, ancak destekleyici veriler çok azdır, yan etkiler fazladır ve özellikle ileri derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda fayda olasılığı azdır (GFR <30ml/dk) (74). Olumlu etkiler 1 yıllık tedavi süresi sonrasında da devam eder, fakat nüks oranları 2 yılda %35'e yaklaşır. Uzun süreli siklofosamid tedavisinin yan etkileri, bu tedavinin evrensel uygulanmasındaki en önemli dezavantajdır. Bu yan etkiler, enfeksiyon, anemi, trombositopeni, bulantı, kusma, sterilite ve zamana bağlı malign hastalıklara yatkınlığın artmasıdır. Vaskülit literatüründen elde edilen kanıtlar, kanser insidansının önceden düşünülenenden çok daha düşük seviyede olduğunu göstermektedir. Standardize insidans oranı, toplam siklofosamid maruziyet oranı en az 36 g olduğunda bir dizi malign neoplazm görülme oranında artış olduğunu göstermiştir (76).

9.2.3. Kalsinörin İnhibitörleri

Kalsinörin inhibitörü (KNI) siklosporini kullanan erken kontrollü olmayan çalışmalar başlangıçta fayda göstermekle birlikte yüksek relaps oranı ön görmektedir. Siklosporin, proteinüriyi sadece immunsupresif etki ile değil podosit üzerindeki direkt etkiyle de azaltabilir. Tek kör bir RKÇ'de, kortikosteroid direncine sahip 51 hastaya 6 ay boyunca siklosporin (2-5 mg/kg) ile birlikte düşük doz prednizon uygulanmış ve plasebo artı prednizon ile karşılaştırılmıştır (77). Siklosporin verilen hastaların %75'inde kısmi veya tam remisyon görülürken, plasebo kontrollerinin %22'sinde görülmüştür. Siklosporin iyi tolere edilmiş ve tedavinin kesilmesini gerektiren herhangi bir ciddi yan etki görülmemiştir. Bununla birlikte, tedavinin kesilmesinin ardından %38 oranında nüks saptanmıştır.

Yüksek dereceli proteinüri ve ilerleyici böbrek yetmezliği olan hastalarda siklosporin kullanan tek bir RKÇ olmuştur (78). Hem proteinürinin

hem de böbrek fonksiyon kaybı oranının, tedaviye başlamadan 6 ay önce ile karşılaştırıldığında siklosporin alan grupta plasebo grubuna kıyasla azaldığı görülmüştür. Proteinürideki düzelmeye siklosporin kesildikten sonra 2 yıla kadar sürmüştür. Çalışmaya giriş kriterleri GFR'de düşüş olması ve yüksek dereceli proteinüri iken, Birleşik Krallık araştırmasının aksine siklosporin daha düşük dozda verilmiştir ve toksisiteyi azaltmak için doz yavaş yavaş artırılmıştır. 12 aydan daha uzun süreli siklosporin tedavisi komplikasyonların daha yüksek oranda olmasına ve kısmi remisyona neden olmuştur. Buna ek olarak, siklosporin seviyesi 100 ng/ml'nin altına düştüğünde nüks sık görülmesine rağmen, siklosporin dozları 1-2 mg/kg gibi düşük dozlarda iken remisyona devam ettiği görülmüştür. Siklosporin kullanımı ile remisyona süresi birkaç hafta ile birkaç ay arasında değişir. Bu durum, 3-4 ay içinde proteinüride halen belirgin bir azalmanın (<%30) gözlenmemesi durumunda, tedavide bir değişikliğin düşünülmesi gerektiğini göstermektedir.

Siklosporin ile görülen önemli yan etkiler: hipertansiyon, gingival hiperplazi, gastrointestinal şikayetler, kas krampları ve en önemlisi nefrotoksitedir. Bu yan etkiler hem doz hem de tedavi süresine bağlıdır. Özellikle risk altındaki hastalar, intrarenal vasküler hastalığın eşlik ettiği veya biyopside kronik tubulointerstitial hasarın görüldüğü başlangıçta bozulmuş böbrek fonksiyonu olanlardır.

Yakın zamanda tamamlanmış 12 aylık RKÇ'de (n=48), takrolimus monoterapisi yalnızca konservatif tedavi alan bir grup ile karşılaştırılmıştır (79). Proteinürinin remisyona takrolimus ile %76, konservatif tedavi ile %35 saptanmıştır ve progresyon oranı da KNİ alan grupta önemli derecede yavaşlamıştır. Bununla birlikte, ilacın kesilmesinden sonra relaps oranı 2 yıllık izlem sonunda %50'ye yaklaşmıştır.

Özetle hem siklosporin hem takrolimusun proteinüriyi azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Kısa süreli tedaviden sonra (6-12 ay) nüks görülse de, parsiyel remisyona durumunun devam ettirilmesi için daha düşük dozlarda daha uzun süre ile KNİ kullanılabilir. KNİ kullanılan çalışmalarda, proteinüri konusunda remisyona sürdürülmesinin böbrek sağ kalım süresini uzattığını doğrulamak için yeterli bir süre verilmemiştir. Yan etkiler ciddidir, başlıca

endişelenilen yan etki nefrotoksisitedir. İlacın düşük dozda verilmemesi ve etkin doza gelinceye kadar yavaş yavaş artırılması yaygındır. Klinik deneyim, hastanın renal fonksiyonu bozursa ve membranöz lezyona eşlik eden interstisyel veya vasküler patoloji belirginse, KNİ'ler ile artan nefrotoksisite potansiyeli olduğunu göstermiştir (60,67).

9.2.4. Mikofenelat Mofetil

MGN'li hastalarda mikofenelat mofetil (MMF) kullanımı ile ilgili çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. En iyimser çalışmada, ilk yanıt yüksek olmasına rağmen, nüks oranı aylar içinde %50'ye ulaşmıştır. Yalnızca konservatif tedavi ile karşılaştırıldığında en kötümser çalışmada, MGN hastalarında remisyon oranları açısından fark gösterilmemiştir (80,81). Takiplerin sınırlı ve çalışmadaki hasta sayılarının az olmasına rağmen bu iki çalışma arasındaki belirgin farklılığın nedeni açık değildir. Kortikosteroidlere dirençli Asya'daki MGN hastalarında gerçekleştirilen küçük retrospektif bir çalışmada MMF ile daha yüksek bir yanıt bulunmuştur ve kısmen de olsa bu oran %50'ye ulaşmıştır ve bu oran, muhtemelen araştırılan popülasyonun etnik özellikleriyle ilişkilendirilmiştir. MGN'nin tedavisinde MMF'in rolü hala belirsizdir.

9.2.5. Rituksimab

Bir çok pilot çalışmada, rituksimabın dozu ve zamanlaması önemli oranda değişmesine rağmen, proteinüriyi %60 ile %70 oranında uzun süreli olarak azalttığı gösterilmiştir (82-85). Daha önce immunsupresif tedavide başarısız olunan hastalarda rituksimaba yanıt oranının, ilacı ilk basamak tedavi olarak alan hastalarla benzer olduğu görülmüştür. Sitotoksik tedaviye benzer şekilde, proteinüri azaltılmasında gecikmiş bir yanıt görülmüş ve remisyon, son rituksimab infüzyonundan 12 ay sonrasına kadar devam etmiştir. Anti-PLA2R antikoru Mayo Klinik kohortlarında ölçülmüş ve titredeki azalmanın proteinürideki azalmadan 3 ay kadar önce geliştiği ve titrelere azalma olmayanlara göre bu hastalarda daha fazla kısmi veya tam remisyon sağlandığı gösterilmiştir (47). Rituksimab ile relaps oranı, KNİ veya sitotoksik temelli rejimlere göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Biyopsi örneğinde interstisyel hastalığın olmaması yanıt oranını arttırabilecek olsa da, hangi hastaların rituksimaba cevap vereceği kesin olarak bilinmemektedir. MGN'li

hastalarda rituksimabın yüksek maliyet ve bilinmeyen uzun süreli toksisitesi göz önüne alındığında, bu ajanın yaygın kullanımı önerilmeden önce rituksimab ile siklosporinin karşılaştırıldığı çalışmalar gerekmektedir.

9.2.6. Eculizumab

Eculizumab, C5'in proinflatuar ürünlerine bölünmesini önlemek için tasarlanmış bir anti C5 monoklonal antikordur. Toplam 16 hafta boyunca plasebo ile eculizumabın karşılaştırıldığı 200 MGN'li hastanın alındığı bir RKÇ'de, proteinüri ve böbrek fonksiyonları üzerinde anlamlı etki görülmemiştir, fakat etkili kompleman inhibisyonuna da ulaşamadığı da kaydedilmiştir.

9.2.7. Adrenokortikotropik Hormon

MGN'de intramuskuler sentetik uzun etkili adrenokortikotropik hormon (ACTH) kullanımı ile ilgili iki küçük çalışma bildirilmiştir (86,87). MGN'de bu maddenin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte muhtemelen kortikosteroid etkileri ile ilgisizdir, çünkü tek başına kortikosteroidler MGN'de yararlı değildir. ACTH'ın sentetik formu bir yıl boyunca haftada 1-2 mg intramusküler olarak uygulandığında uzun süreli remisyon sağladığı bu çalışmada gösterilmiştir. Benzer bir doz rejimine sahip 32 hasta ile yapılan bir RKÇ'de, ACTH ile sitotoksik tedaviye eklenmiş kortikosteroid rejimi karşılaştırılmıştır. İki grupta remisyon oranı benzer saptanmıştır, ancak ACTH grubunda 1 yıllık nüks oranının %30'a karşılık %14 daha düşük olduğu görülmüştür. ACTH'ın yan etkileri, sıvı retansiyonu, uyku bozuklukları ve bronz deri renk değişikliğidir. Bir çalışmada hastaların çoğunda potasyum replasman ihtiyacı gelişmiştir (87).

10. Tedavi Özeti

Nefrotik sendromun tam veya kısmi remisyonunu sağlayan proteinürinin kontrolü, MGN'li hastalarda uzamış böbrek sağ kalımı ve böbrek fonksiyon bozukluğunun daha yavaş seyirli olarak ilerlemesi ile orantılıdır. Diüretikler, ACE inhibitörleri ve ARB'ler gibi antihipertansif ajanlar ve tuz kısıtlaması, kilo kontrolü ve sigarayı bırakma gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte lipit düşürücü ajanlar da dahil olmak üzere tüm hastalara destekleyici

veya konservatif bakım yapılmalıdır. Hastalığa spesifik tedavi gerektiren MGN hastalarında ajan seçimi hala tartışmalıdır.

Hem sitotoksik ajan-kortikosteroid kombinasyonlarının hem de KNI'lerin orta veya yüksek riskli MGN hastalarında proteinüriyi azaltmada etkili olduğunu kanıtlamıştır. Hekim, hastayla birlikte bu tedavilerin hangisinin önce kullanılması gerektiği konusunda en iyi karara varmak için tüm risk ve fayda faktörlerini hesaba katmalıdır. Bu yaklaşımların birbirine bir üstünlüğü yoktur ve seçilen ilk rejim remisyonu sağlamada yetersiz olursa veya yan etkiler ortaya çıkarsa sırayla diğer rejimler kullanılabilirler. İdeal olan yaklaşım, immun sistemin düzelmesine yardımcı olmak için rejimler arasında 2 veya 3 ay bırakılmasıdır. Alternatif olarak, aynı immunsupresif rejim ikinci kez kullanılabilir, ancak potansiyel kümülatif toksisite maliyeti göz önünde bulundurulmalıdır. Hastanın risk profili değişirse başka bir tedavi rejimi de kullanılabilir. Alkali ajanların malignite riski tedaviyi 6 ay ile kısıtlandırılarak azaltılabilirse de, tütün içicilerinde mesane ve akciğer kanseri riski artacağından alternatif bir tedavi rejimi gerekebilir. Buna ek olarak, çocuk isteği olan erkeklere alkileyici ajanla tedaviden önce sperm bankası ile görüşmesi önerilmelidir.

Rituksimab veya uzun etkili ACTH kullanımı ile ilgili ön kayıtlar, her ikisinin de mevcut rejimlere göre daha etkili ve daha güvenli olabileceğini ancak her ikisinin de yaygın olarak tavsiye edilmeden önce daha fazla değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Ağır böbrek yetmezliği (GFR<30 ml/dk) olan hastaların, özellikle de MGN seyri yavaş ilerleyen ve histopatolojide belirgin fibrozis gösteren hastaların immunsupresif tedaviden yararlanma olasılığı daha düşüktür ve immunsupresif tedavinin riskleri konservatif tedaviyi bu hastalar için en iyi seçenek haline getirir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı'nda MGN tanısı ile izlenen 99 hastayı kapsamaktadır. Hastalara ilişkin veriler Mart 2007-Kasım 2015 arasındaki kayıtlara dayanmaktadır.

Bu araştırma, Helsinki Deklarasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 09.05.2016 tarih ve 2016-10/1 nolu karar ile onay alındıktan sonra çalışmaya başlandı.

Hasta dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi ve hastaların yaşı, cinsiyeti, sigara içme durumu, başlangıç dönemine ait muayene bulguları (kan basıncı, ödem) , böbrek biyopsi bulguları, başlangıç ve izlem dönemine ait laboratuvar bulguları (idrar tetkiki, proteinüri düzeyi, serum üre, kreatinin, albümin, IgG, IgM, IgA, kompleman düzeyleri), hastalara uygulanan tedavi protokolleri (sadece steroid alanlar, steroid+siklofosfamid alanlar, steroid+siklosporin alanlar, konservatif tedavi ile takip edilenler) ve izlem süresinde gelişen klinik sorunlar kaydedildi.

Böbrek biyopsisi bulguları, ışık mikroskopisi ve immunflorasan olarak değerlendirildi. Işık mikroskopunda glomerul sayısı, sklerotik glomerul sayısı, bazal membran kalınlaşması, interstisyel inflamasyon, fibrozis, vasküler değişiklikler ve tubuler atrofi dikkate alındı. İmmunflorasan çalışmada; IgG, IgM, IgA, C3q, C1q ve fibrinojen varlığı araştırıldı.

Hastalar yaşlarına göre ≤ 30 , 31-60 ve > 60 olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Tedavi yanıtları tedavi sonrası 24 saatlik idrar protein miktarlarına göre değerlendirildi. Tam remisyon, kısmi remisyon ve tedaviye yanıtsız olarak gruplandırıldı. Tam remisyon, 24 saatlik idrar protein atılımının 0,5 g/24 saat altına düşmesi kabul edildi ve kısmi remisyon ise başlangıçtaki proteinüri miktarında %50'den fazla azalması kriter olarak alındı.

Hastalar ölüm oranları ve ölüm nedenleri açısından da araştırıldı.

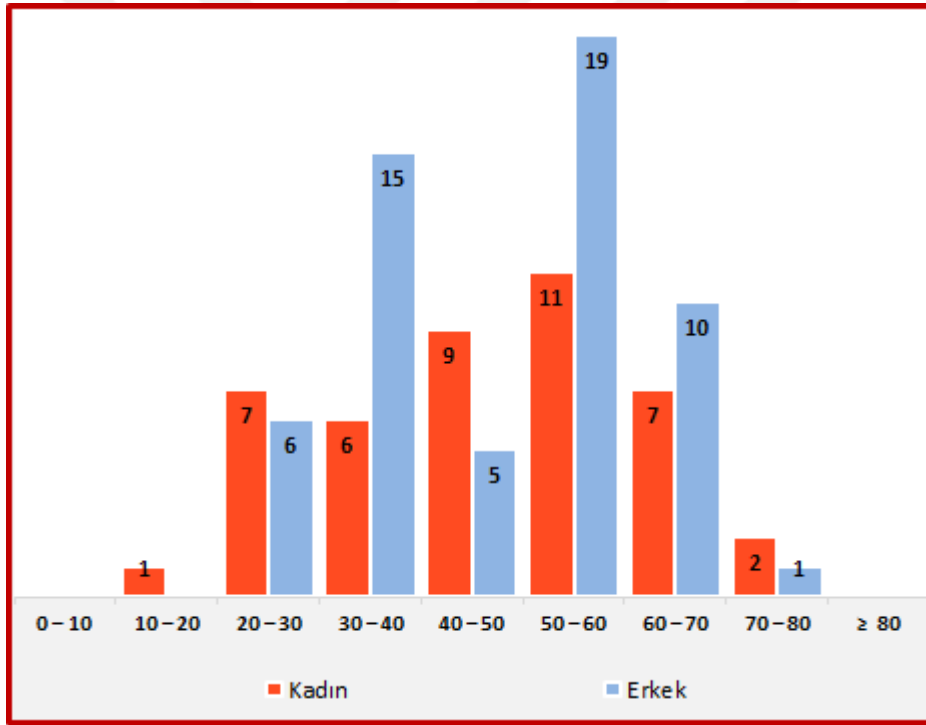
Tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, medyan, frekans, standart sapma, oran) ile kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Fisher's testi kullanıldı. P değeri <0,05 ise farklılıklar anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

1. Hastalara Ait Demografik Veriler

Bu retrospektif çalışma Mart 2007-Kasım 2015 tarihleri arasındaki sürede böbrek biyopsileri ile tanı alan ve ilk değerlendirme için gereken incelemelerin yapıldığı 99 hasta ile yapıldı. Hastaların yaşları 18-74 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $46,7 \pm 13,6$ bulundu. Olguların 14'ü (%14,1) 18-30 yaş arasında, 67'si (%67,7) 31-60 yaş arasında ve 18'i (%18,2) 60 yaşın üzerinde idi. Olguların 43'ü (%43,4) kadın, 56'sı (%56,6) erkek idi (Şekil-2).



Şekil-2:Cinsiyete göre yaş grubu dağılımları

Sigara içme oranlarına bakıldığında hastaların 32'sinde (%32,3) sigara içme öyküsü mevcuttu, bunların da 26'sı erkek, 6'sı ise kadındı. Hastaların ortalama izlem süresi 18,5 ay (en kısa 3 ay, en uzun 190 ay) olarak kaydedildi.

2. Klinik Veriler

Tanı konulduğu anda hastaların 63'ünde (%63,6) makroskobik veya mikroskobik hematüri mevcuttu. Ödem oranına bakıldığında 76'sında (%76,8) gode bırakan ödem mevcuttu ve bu hastalarında 7'sinde (%7,1) de anazarka tarzı yaygın vücut ödemi mevcuttu. Poliklinik ilk başvuruda ölçülen tansiyon takibinde hipertansiyon saptanan hasta sayısı 35 (%35,3) olarak kaydedildi. Klinik bulgular ve laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde nefrotik sendrom ile prezente olan hasta sayısı 57 (%57,6) idi.

Tablo-2: Klinik ve Laboratuvar Verileri

Başlangıçta Durum	Cinsiyet	Evet		Hayır	
		Adet	%	Adet	%
<i>Başvuru Ht</i>	Kadın	17	17,1 %	26	26,3 %
	Erkek	18	18,2 %	38	38,4 %
<i>Hematüri</i>	Kadın	25	25,2 %	18	18,2 %
	Erkek	38	38,4 %	18	18,2 %
<i>Başlangıç Ödem</i>	Kadın	31	31,3 %	12	12,1 %
	Erkek	45	45,5 %	11	11,9 %
<i>Renal Disfonksiyon</i>	Kadın	11	11,1 %	32	32,3 %
	Erkek	20	20,2 %	36	36,4 %
<i>Hiper Trigliseridemi</i>	Kadın	24	24,2 %	19	19,2 %
	Erkek	36	36,4 %	20	20,2 %
<i>Hiper Kolesterollemi</i>	Kadın	34	34,3 %	9	9,1%
	Erkek	44	44,5 %	12	12,1 %
<i>Hipo Albuminemi</i>	Kadın	31	31,3%	12	12,1 %
	Erkek	41	41,4 %	15	15,2 %
<i>Nefrotik Sendrom Varlığı</i>	Kadın	22	22,2 %	21	21,2 %
	Erkek	35	35,4 %	21	21,2 %

3. Laboratuvar Verileri

Hastaların başvuru anındaki laboratuvar verileri incelendi, renal disfonksiyonu olan hasta sayısı 31 (%31,3), hipertrigliseridemisi olan hasta sayısı 60 (%60,6), hiperkolesterollemisi olan hasta sayısı 78 (%78,8),

hipoalbuminemisi olan hasta sayısı 72 (%72,7) olarak saptandı (Tablo-2). Tüm hastalarda serum kreatinin düzeyi ortalaması 0,80 mg/dl , ortalama proteinüri düzeyi ise 5,5 g/gün, albümin seviyesi ortalaması 2,6 g/dl olarak saptandı (Tablo-3) . Hastaneye başvuru anında hastaların 1'inde (%1,1) 1 g/gün'den az, 8'inde (%8,08) 1-2 g/gün arasında, 19'unda (%19,19) 2-3,5 g/gün arasında, 71'inde (%71,7) nefrotik düzeyde proteinüri mevcuttu.

Tablo-3: İlk Başvuru ve İzlem Dönemine Ait Laboratuvar Verileri

	İlk başvuru (n=99)	3.ay (n=99)	6.ay (n=73)	12.ay (n=62)	24.ay (n=37)
<i>Kreatinin (mg/dl)</i>	0,8	0,9	1,0	1,1	1,1
<i>Albumin (g/dl)</i>	2,6	3,1	3,5	3,6	3,8
<i>Proteinüri (g/gün)</i>	5,5	4,4	2,9	2,8	1,3

4. Histopatolojik Bulgular

Böbrek biyopsisi ve patoloji sonuçları merkezimizde olan 93 hastanın histopatolojik bulgularına bakıldığında toplam glomerul sayısı ortalama 11 olup, 2 ile 39 arasında değişmekteydi. Hastaların 92'sinde (%98,9) bazal membran kalınlaşması saptandı. Interstisyel inflamasyon 87 hastada (%93,5), interstisyel fibrozis 49 hastada (%52,6) saptandı. Mezengial proliferasyona sadece 3 vakada rastlanırken , tubüler atrofi 64 hastada (%68,8) ve vasküler değişiklikler 40 hastada (%43,0) görüldü.

Tablo-4: İmmunfloresan Çalışma Bulguları

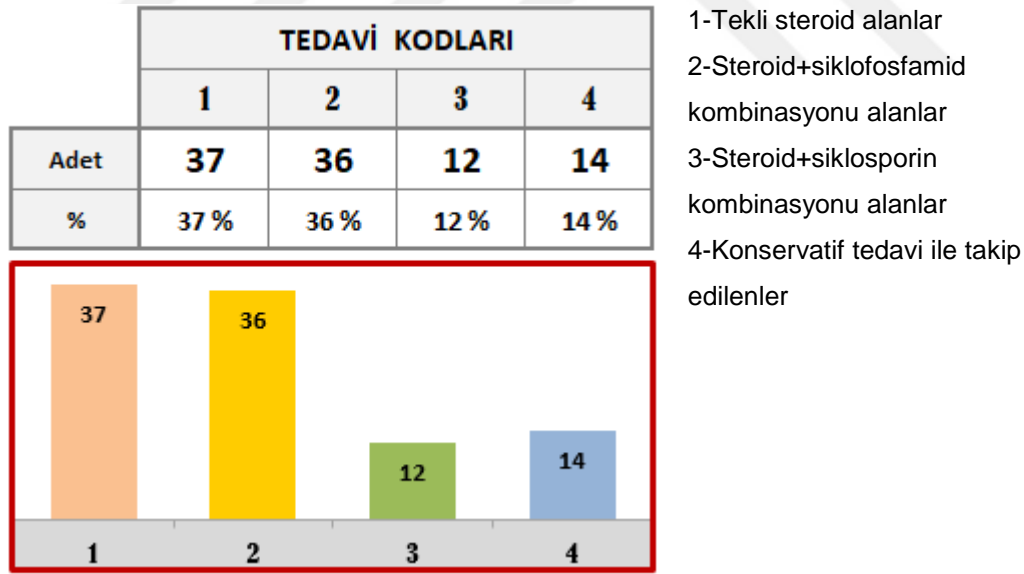
	IgG	IgM	IgA	C3c	C1q	Fibrin
<i>(+) hasta/Bakılan hasta</i>	86/93	19/93	14/93	43/93	3/93	12/93
<i>%</i>	92,4	20,4	15,0	46,2	3,2	12,9

Direkt IF bulgularına bakıldığında, hastaların 86'sında (%92,4) GBM'de IgG birikimi rapor edildi, bu hastaların 62'sinde (%62,6) şiddetli derecede birikim mevcuttu. IgM birikimi olan hasta sayısı 19 (%20,4) ve IgA

birikimi olan hasta sayısı 14 (%15,0) idi. C3c birikimi 43 hastada (%46,2) görülürken, C1q birikimi beklendiği üzere sadece 3 hastada (%3,2) görüldü. Fibrin birikimi olan hasta sayısı 12 (%12,9) idi (Tablo-4).

5. Uygulanan Tedavi Verileri

Tedavide immunsupresif ilaçların hastaların 85'ine (%85,9) verildiği saptandı. Immunsupresif modellerinden alkilleyici ajan içeren siklofosfamid+steroid kombinasyonunu alanların sayısı 36 (%36,4) ve kalsinörin inhibitörü içeren siklosporin+steroid kombinasyonu alanların sayısı 12 (%12,1) idi. Sadece steroid alanların sayısının ise 37 (%37,4) olduğu görüldü (Şekil-3). İmmunsupresif tedavi verilen hastaların 57'sinde (%79,9) tanı anında ağır seviyede proteinüri vardı. Ayrıca immunsupresif verilen hastalara aynı zamanda ACE inhibitörü/ARB veya statin gibi destekleyici tedaviler de verilmekteydi.



Şekil-3: Uygulanan Tedavi Oranları

Tekli steroid alan 37 hastanın, 14'ünde (%37,4) tam remisyon, 13'ünde kısmi remisyon (%35,1) sağlandı ve 10'unda (%27,5) tedaviye yanıt olmadığı görüldü. Steroid+siklofosfamid kombinasyonu alan 36 hastanın,

15'inde (%41,6) tam remisyon, 14'ünde (%38,8) kısmi remisyon sağlandı ve 7'si (%19,6) tedaviye yanıtızsı. Steroid+siklosporin kombinasyonu alan 12 hastanın ise 4'ünde (%33,3) tam remisyon, 3'ünde (%25) kısmi remisyon sağlandı ve 5'inde (%41,7) tedaviye yanıt alınamadı. İmmünespresif tedavi verilmeden konservatif tedavi ile takip edilen 14 hastanın 2'sinde tam remisyon (%14,2), 8'inde (%57,1) kısmi remisyon sağlandı ve 4'ünde ise (%28,7) tedaviye yanıt alınamadı.

6. Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Hastaların tedavi sonuçları, uygulanan tedavi sonrası son takipte saptanan proteinüri düzeyine göre değerlendirildiğinde tam remisyon sağlanan hasta sayısı 35 (%35,4), kısmi remisyon sağlanan hasta sayısı 38 (%38,4) ve tedaviye yanıt alınamayan hasta sayısı 26 (%26,3) idi. Ortalama immünespresif tedavi süresi 12 ay (3,100) olarak değerlendirildi.

Demografik verilerin tedaviye yanıt üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olup olmadığına bakıldığında yaş, cinsiyet ve sigara içiminin tedaviye yanıt üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmadı (Tablo-5).

Tablo-5: Demografik Veriler

	Tam remisyon	Kısmi Remisyon	Yanıtsız	p değeri
Yaş	48,34	44,34	48,03	p=0,395
Kadın	%51,4 (n:18)	%42,1(n:16)	%34,6(n:9)	p=0,415
Erkek	%48,6(n:17)	%57,9(n:22)	%65,4(n:17)	p=0,415
Sigara	%37,1(n:13)	%28,9(n:11)	%30,8(n:8)	p=0,741

Başvuru anındaki klinik verilerin tedaviye yanıt üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olup olmadığına bakıldığında hematüri, ödem ve nefrotik sendrom varlığının tedaviye yanıt üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmadı (Tablo-4). Başvuru anındaki hipertansiyon varlığı ise, tedaviye yanıt üzerinde istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,046) (Tablo-6). Bu

farklılığın hangi gruplar arasından kaynaklandığı Ki-kare testi ile değerlendirilmiş olup, tedaviye kısmi yanıt veren grupla, yanıtız olan grup arasında olduğu görüldü ($p=0,031$).

Tablo-6: Başvuru Anındaki Klinik Veriler

	Tam remisyon	Kısmi Remisyon	Yanıtız	P değeri
<i>Hematüri</i>	%60,0(n:21)	%68,4(n:26)	%61,5(n:16)	$p=0,731$
<i>Ödem</i>	%82,9(n:29)	%65,8(n:25)	%84,6(n:22)	$p=0,302$
<i>Hipertansiyon</i>	%40,0(n:14)	%21,1(n:8)	%50,0(n:13)	$p=0,046^3$
<i>Nefrotik Sendrom</i>	%57,1(n:20)	%60,5(n:23)	%58,3(n:14)	$p=0,957$

p^1 : tam remisyon ile kısmi remisyon arasındaki fark p^2 : tam remisyon ile yanıtız arasındaki fark p^3 : kısmi remisyon ile yanıtız arasındaki fark

Başvuru anındaki laboratuvar verilerinin tedaviye yanıt üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olup olmadığına bakıldığında renal disfonksiyon, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi ve hipoalbuminemi varlığının tedaviye yanıt üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmadı (Tablo-7).

Tablo-7: Başvuru Anındaki Laboratuvar Verileri

	Tam remisyon	Kısmi Remisyon	Yanıtız	P değeri
<i>Renal Disfonksiyon</i>	%31,4(n:11)	%36,8(n:14)	%25,0(n:6)	$p=0,620$
<i>Hipertrigliseridemi</i>	%65,7(n:23)	%55,3(n:21)	%66,7(n:16)	$p=0,561$
<i>Hiperkolesterolemi</i>	%85,7(n:30)	%78,9(n:30)	%75,0(n:18)	$p=0,570$
<i>Hipoalbuminemi</i>	%77,1(n:27)	%73,7(n:28)	%70,8(n:17)	$p=0,858$

Histopatolojik verilerin tedaviye yanıt üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olup olmadığına bakıldığında, immunflorasanda IgG birikiminin tedaviye yanıt üzerinde anlamlı etkisi olduğu istatistiksel olarak saptandı ($p=0,027$) (Tablo-8). Bu farklılığın hangi gruplar arasından kaynaklandığına bakıldığında

tedaviye kısmi yanıt veren grupla, yanıtız olan grup arasında olduğu görüldü (p=0,007).

Tablo-8: Biyopsi Verileri

	Tam remisyon	Kısmi Remisyon	Yanıtız	p değeri
<i>Mezengial Proliferasyon</i>	%3(n:1)	%2,8(n:1)	%3,2(n:1)	p=0,253
<i>BM Kalınlaşma</i>	%100(n:33)	%97,2(n:35)	%100(n:24)	p=0,526
<i>İnterstisyel İnflamasyon</i>	%87,9(n:29)	%94,4(n:34)	%100(n=24)	p=0,191
<i>İnterstisyel Fibrozis</i>	%54,5(n:18)	%52,8(n:19)	%50(n:12)	p=0,944
<i>Vasküler Değişiklikler</i>	%42,4(n:14)	%36,1(n:13)	%54,2(n:13)	p=0,382
<i>IgG</i>	%93,9(n:31)	%88,9(n:32)	%95,8(n:23)	p=0,027 ³
<i>IgM</i>	%15,2(n:5)	%22,2(n:8)	%25(n:6)	p=0,406
<i>IgA</i>	%18,2(n:6)	%16,7(n:6)	%8,3(n:2)	p=0,752
<i>C3c</i>	%39,4(n:13)	%44,4(n:16)	%58,3(n:14)	p=0,438
<i>C1q</i>	%6(n:2)	%2,8(n:1)	%0(n:0)	p=0,893
<i>Fibrin</i>	%12,1(n:4)	%11,1(n:4)	%16,7(n:4)	p=0,851

p¹: tam remisyon ile kısmi remisyon arasındaki fark p²:tam remisyon ile yanıtız arasındaki fark p³:kısmi resmisyon ile yanıtız arasındaki fark

Uygulanan tedavi protokol tiplerinin tedaviye yanıt üzerine anlamlı etkisi olup olmadığına bakıldığında tek steroid, steroid+siklofosamid, steroid+siklosporin ve konservatif tedavi olarak gruplandırıldığında tedaviye yanıtlarında anlamlı fark yoktu (Tablo-9).

Tablo-9: Tedavi protokolleri

	Tam remisyon	Kısmi Remisyon	Yanıtsız	p değeri
<i>Steroid</i>	%40 (n:14)	%34,2 (n:13)	%38,5 (n:10)	0,441
<i>Steroid+siklofosfamid</i>	%42,9 (n:15)	%36,8 (n:14)	%26,9 (n:7)	0,429
<i>Steroid+siklosporin</i>	%11,4 (n:4)	%7,9 (n:3)	%19,2 (n:5)	0,426
<i>Konservatif</i>	%5,7 (n:2)	%21,1 (n:8)	%15,4 (n:4)	0,264

7. Hastaların Klinik Takibi ve Karşılaşılan Komplikasyonlar

Hastaların klinik takibi ve karşılaşılan komplikasyonlar aşağıdaki tabloda görülmektedir (Tablo-10). Takip süresi içerisinde 1 hastada Salmonella enteritine bağlı gelişen septik şoka bağlı ölüm görülmüştür. Bunun dışında en sık karşılaşılan sorun 9 olguda ortaya çıkan pnömoni olmuştur. 2 hastanın kalıcı olarak diyaliz programına alınması gerekmiştir.

Tablo-10: Klinik Takipte Gözlenen Komplikasyonlar

Klinik sorun	Olgu sayısı
Zona	1
Pulmoner emboli	1
Diyabetes Mellitus	2
Femur başı aseptik nekrozu	1
Hemorajik sistit	1
Pnömoni	9
İPA (İnvaziv pulmoner aspergillozis)	1
Toksik Hepatit	1
Diyaliz	2*
Ölüm	1**

*2 hastada da hemodiyaliz uygulanmıştır.

**Salmonella enteriti nedeni ile gelişen septik şok nedeni ile ölmüştür.

8. Sekonder MGN

Biyopsi ile MGN tanısı alan 9 hastanın etiolojisinde sekonder nedenler saptandı. Bu nedenlerden 3'ü hepatit B virüsü idi. Geri kalan 6 hastanın 3'ü akciğer skuamöz hücreli karsinomu (SCC), 1'i larenks SCC, 1'i pankreas malign neoplazmı, 1'i de kaposi sarkomu olmak üzere malignite idi.



TARTIŞMA VE SONUÇ

Tanı ve tedavideki modern zaman gelişmelerine rağmen glomerulonefritler, halen son dönem böbrek yetmezliğinin önemli bir nedenidir. Tüm hastalara konservatif yaklaşım ve destekleyici tedavi verilmesi konusunda görüş birliği vardır, ancak immunsupresif tedavi gerektiren orta ve ağır MGN'li hastalarda, mevcut ajanlardan en etkili ve en güvenli hangisinin olduğu ve tedavi süresinin ne kadar olması gerektiği hala tartışmalıdır (59).

Biz bu çalışmamızda primer MGN'li hastalarda demografik ve klinik özelliklerle birlikte, farklı immünsüpresif ilaçlar ile konvansiyonel tedavilerin etkinliğini araştırmayı planladık. Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması, Danimarka'da 1985-1997 yılları arasında glomerulonefritlerin epidemiyolojisini araştıran bir çalışmadaki (88) 48,3 ile benzer şekilde 46,7 olarak bulundu. Yine 2005'de yayınlanan Rihova ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada (89) 40 idyopatik membranöz glomerulonefritli hastanın yaş ortalamasının çalışmamıza benzer olarak 49,5 olduğu görülmüştür. 2012'de Japonya'dan Yokoyama ve ark.'nın yaptığı primer nefrotik sendromlu olguların incelendiği çalışmada (90) MGN sıklığı %36,8 saptanmış olup, primer MGN'li hastaların yaş ortalaması ise 62,2 saptanmıştır. Bu çalışmada 2001 yılında aynı bölgede yapılmış çalışma (61) ile kıyaslandığında yaş ortalamasında 10 yıl artış olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmadaki fark bölgedeki yaşlı nüfusun artmasından veya etnik farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

1988'de yayınlanan 139 hastanın uzun süreli takibi ile ilgili çalışmada (12) erkek/kadın oranının 1,2 olacak şekilde, MGN'de erkek cinsiyetin daha fazla oranda olduğu görülmüştür, bizim çalışmamızda da bu oranı 1,3 olarak saptandı. Bazı çalışmalarda (15,50) erkek/kadın oranı 2:1'e kadar varmaktadır. Ancak erkek hasta oranının %39 şeklinde daha az olarak bildirildiği Danimarka çalışması da mevcuttur (88).

Bir çok çalışmada sigara kullanımının böbrek üzerine olumsuz etkileri bildirmiştir (89,90). Diyabetik nefropati hastalarında da proteinüri ile sigara kullanımı arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (90). Sigara kullanımına bağlı

artmış oksidatif stres ve buna bağılı immün hasar glomerüler hasarı kısmen açıklayabilir. Ronco ve ark.'ının yaptıkları çalışmada (14) malignite ilişkili sekonder MGN olgularında sigara kullanımının anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Japonya'da 171 MGN tanılı hasta ile yapılmış çalışmada (91) sigara içme oranı %36,8 olarak bulunmuş ve sigara içenler içinde erkek cinsiyet oranının ise %87,3 olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da sigara içme oranına bakıldığında benzer olarak %32,3 olduğu, bunların içindeki erkek cinsiyet oranına bakıldığında %81,2 olarak belirgin yüksek olduğu görüldü. Bahsedilen bu çalışmada (91) sigara içmenin doz bağımlı olarak böbrek fonksiyonlarının bozulması üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Biz çalışmamızda sigara içme ile tedaviye yanıt arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Bu durum sigara kullanımının doz olarak değerlendirilmemiş olmasından kaynaklanıyor olabilir. Sigara kullanan MGN olguları özellikle malignite açısından dikkatle değerlendirilmelidir.

MGN hastalarının yaklaşık %70'inde temel klinik başvuru tablosu aşikar nefrotik sendromdur (ödem, hiperlipidemi, hipoalbuminemi, aşikar proteinüri..). Geri kalan hastalar genellikle asemptomatik idrar anormalliği tablosu ile başvururlar. Gluck ve ark.'ının Amerika'da 38 hastanın klinik ve patolojik verilerini incelemiş olduğu çalışmadaki (26) gibi ödem ile başvuru oranı MGN'de yüksektir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak aşikar nefrotik sendrom tablosu ile başvuran hastaların oranı %74 olarak saptanmıştır. Japonya'da yapılmış 1986 yılında yayınlanan bir çalışmada (92) ise daha az olarak %44 oranında ödem saptandığı belirtilmiştir. Ödem saptanma oranı, çalışmaya alınan hastalardaki nefrotik sendrom oranı ile yada serum albumin düzeyindeki farklılıklarla ilişkili olabilir. Uzak doğu ırkında daha düşük nefrotik sendrom oranı genetik faktörlerle ilişkili olabilir.

Sprangers ve ark.'ının yaptığı çalışmada (93), hipertansiyon varlığının MGN'de negatif prediktör olduğu gösterilmiştir ve başvuru anında nefrotik düzeyde proteinüri oranı %70, buna rağmen nefrotik sendromla başvuran hastalara bakıldığında ise bu oran %50 saptanmıştır. Bu bulgulara benzer olarak çalışmamızda başvuru anında hipertansiyonu olan hastaların tedavi yanıtının anlamlı olarak düşük olduğu saptandı (p=0,046). Nefrotik düzeyde

proteinüri ile başvuran hasta sayısı 71 (%71,7) olmasına rağmen, klinik bulgular ve laboratuvar ile değerlendirildiğinde nefrotik sendrom ile prezente olan hasta sayısı daha az olacak şekilde 57 (%57,6) idi. Shiiki ve ark.'nın yaptığı çalışmada (61) ise başvuru anında hipertansiyon görülme oranı %21,3 saptanmış ve hipertansiyonun SDBY gelişimi üzerine risk faktörü olduğu görülmüştür. Çalışmamızda SDBY gelişen iki hastanın birinde başvuru anından hipertansiyon varlığı saptanmıştır, ancak renal fonksiyon bozulmasıyla ilişkili olabileceği konusunda yorum yapılamamıştır.

Laboratuvar bulguları hastanın başvuru sırasındaki evresine göre değişiklik göstermektedir. 1991-2002 yıllarına ait 82 olgunun araştırıldığı bir çalışmada (89) başlangıçtaki ortalama kreatinin düzeyi 1,28 mg/dl, proteinüri ortalaması 7,5 g/gün olarak bildirilmiştir. Yine Japonya'da yapılmış olan 633 primer MGN tanılı olgunun incelendiği çalışmada (90), ortalama kreatinin düzeyi 0,88 mg /dl, serum albümin seviyesi ortalaması 2,64 g/dl, 24 saatlik idrarda proteinüri ortalaması 3,99 g/gün olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer olarak ortalama kreatinin düzeyi 0,80 mg/dl, proteinüri düzeyi 5,5 g/gün, albumin düzeyi 2,6 g/dl olarak saptandı. Burada genel olarak dikkati çeken hastaların büyük bir kısmında başlangıç serum kreatinin değerlerinin çok artmamış olduğudur. Bunun sebebinin hastalığın doğal seyrinin bir özelliği olarak böbrek fonksiyon bozukluğunun uzun sürede ortaya çıkmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Bir çok çalışmada histopatolojik bulguların kötü sonlanma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (94-99), 2002'de yayınlanan Fransa'da yapılmış olan çalışmada (89), histopatolojik incelemede mezengial proliferasyon, interstisyel fibrozis ve vasküler lezyonların bulunmasının tedaviye yanıt üzerinde olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir, ancak geniş çaplı Toronto çalışmasında 520 MGN tanılı hasta incelenmiş patoloji bulgularının sonlanma üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (23). Bizim çalışmamızda ise, ışık mikroskopi bulguları ve immunfloresan boyanma bulguları değerlendirildiğinde, sadece IgG birikiminin anlamlı şekilde tedavi yanıtını azalttığı saptandı (p=0,027). IgG alt tipleri merkezimizde çalışılmadığı için daha ileri yorum yapılamadı. Güçlü C1q boyanması tipik olarak primer MGN'de bulunmaz (olguların <%20 si)

(28,32,33), bizim çalışmamızda da primer MGN sıklığı daha fazla olup literatürle uyumlu şekilde sadece 3 vakada C1q boyanması pozitif saptandı.

Çeşitli immunsupresif ajanların kullanıldığı birkaç rejimin, MGN hastalarında proteinürinin azaltılmasında başarılı olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, mevcut immunsupresif ajanlardan en etkili ve en güvenli olanı ve tedavi süresini içeren bir çok soru hala çözümlenmemiş haldedir (59). Çalışmamızda, hastaların 85'i (%85,9) immunsupresif tedavi aldı. Türkiye'den Aylı ve ark.'ının yaptığı çalışmada (100) da immunsupresif verilme oranı %81 olarak benzer bulunmuştur. 2004'de Hollanda'da yapılmış olan başka bir çalışmada (71) ise tedavi oranı %48 olarak daha düşük saptanmıştır. Bu çalışmada immunsupresif verilme kriteri olarak öncelikle renal yetmezliğin alınmış olması etkili olmuş olabilir.

Çalışmamızda immunsupresif tedavi verilmiş olan hastalar tek bir grup olarak değerlendirildiğinde 63 hastada (%74,1) tam veya kısmi yanıt sağlandığı görüldü. Li S ve ark.'ının yaptığı çalışmada (101), 102 idyopatik membranöz glomerulonefrit tanılı hastaya steroid ile kombine siklofosfamid tedavisi uygulanmış ve %82,4 oranında remisyona sağlandığı görülmüştür. İsveç'te Lönnbro-Widgren J ve ark.'ının yaptığı çalışmada (102) ise tedavi verileri retrospektif olarak değerlendirilmiş ve hastaların %51'ine immunsupresif içeren tedavi uygulandığı kaydedilmiş, %53 oranındaki hastada tam veya kısmi remisyona sağlandığı görülmüştür.

Primer MGN tedavisinde tek başına kortikosteroidlerle ilgili üç randomize kontrollü çalışmada, genel fikir birliği, hastalık ilerleme, renal sağ kalım ve proteinüri üzerine uzun vadeli yararlı etkisi bulunmadığı yönündedir (61,62) Buna karşın, Doğu Asya grubunda uzun vadeli gözlemsel çalışmaların hem proteinüri hem de böbrek fonksiyonunun korunmasında kortikosteroidlerin monoterapi olarak etkili olduğu gösterilmiştir (63). Sprangers ve ark.'ının yaptığı çalışmada (93), immunsupresif tedavi verilen hasta oranı %74 olarak kaydedilmiştir ve bunların içinde de yüksek oranda tek başına steroid rejimi uygulanmıştır (%41) , siklofosfamid ile birlikte steroid %13, kalsinörin inhibitörü ile tedavi %33, MMF ile tedavi oranı ise %14 olarak kaydedilmiştir. Bizim çalışmamızda benzer olarak immunsupresif rejim olarak

en sık tekli steroid uygulandı. Tekli steroid almış olan hastaların 14'ünde (%37,4) tam remisyon, 13'ünde kısmi remisyon (%35,1) sağlandı. Verilen diğer rejimlerle, elde edilen tedaviye yanıt oranları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Benzer şekilde tedavi rejimi ile remisyon arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Örnek olarak; progresyon riski yüksek olan hastalarda (ortalama kreatinin 2,3-2,7 mg/gün , proteinüri 11 g/gün) intravenöz siklofosamid kullanan küçük bir grupta yapılan bir çalışmada tek başına steroid ile kombine tedavi arasında proteinüri, remisyon oranı ve böbrek fonksiyonlarında azalma hızında istatistiksel olarak bir farklılık olmadığını gösterilmiştir (68). Hem sitotoksik ajan-kortikosteroid kombinasyonlarının hem de KNİ'lerin orta veya yüksek riskli MGN hastalarında proteinüriyi azaltmada etkili olduğunu kanıtlanmıştır. Hekim, hastayla birlikte bu tedavilerin hangisinin önce kullanılması gerektiği konusunda en iyi karara varmak için tüm risk/fayda faktörlerini hesaba katmalıdır. Bu yaklaşımların birbirine bir üstünlüğü yoktur ve seçilen ilk rejim remisyonu sağlamada yetersiz olursa veya yan etkiler ortaya çıkarsa sırayla diğer rejimler kullanılabilirler.

MGN'lerin %75-80 gibi büyük kısmını primer (idyopatik) MGN'ler oluşturur. Bu hastalarda glomerulonefrit ile etyolojik yönden ilişkilendirilebilecek başka bir hastalık mevcut değildir. MGN ile ilişkili başka bir sistemik hastalık olması durumunda sekonder MGN olarak adlandırılmaktadır (1,2). Hihara ve ark'ının Japonya'da yaptığı ve 59 MGN tanılı hastanın değerlendirildiği çalışmada (103) sekonder MGN oranı %35 olarak bildirilmiştir. Aynı şekilde Çek Cumhuriyeti'nde 1991-2002 arasında yürütülen çalışmada da (89) sekonder MGN oranı %31 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise sekonder MGN etiyolojisi 9 hastada (%8,3) saptanabildi. Oranın düşük olmasının sebebinin merkezimizde SLE ilişkili glomerulonefritlerin ayrı sınıflandırılmasından kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü. Sekonder MGN etiyolojisinde en sık sebep, Zeng ve Ark'ının Çin'de yaptığı çalışmada (105) olduğu gibi otoimmün hastalıklardır. Bu çalışmada sekonder MGN oranı, %68,2 olarak bizim çalışmamıza göre belirgin fazla bulunmuştur. Etiyoloji içerisinde de %73,3 oranında en sık otoimmün hastalık bulunması, bu çalışmadaki sekonder MGN oranının fazla oluşunu açıklayabilir.

Bazı hastaların biyopsi kayıtlarına ulaşamaması ve immunsupresif tedavi verilen ile konservatif olarak takip edilen hasta sayılarının belirgin farklı olması çalışmamızın başlıca kısıtlılıklarıdır.



KAYNAKLAR

1. Beck LH Jr, Salant DJ. Membranous nephropathy: Recent travels and new roads ahead. *Kidney Int* 2010;77:765-70.
2. Fervenza FC, Sethi S, Specks U. Idiopathic membranous nephropathy diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:905-19.
3. Nangaku M, Shankland SJ, Couser WG. Cellular response to injury in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1195-204.
4. Ronco P, Debiec H. Pathogenesis of membranous nephropathy: Recent advances and future challenges. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:203-13.
5. De Heer E, Bruijn JA, Hoedemaeker PJ. Heymann nephritis revisited- new insights into the pathogenesis of experimental membranous glomerulonephritis. *Clin Exp Immunol* 1993;94:403-11.
6. Kerjaschki D, Neale TJ. Molecular mechanisms of glomerular injury in rat experimental membranous nephropathy (Heymann nephritis). *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2518-26.
7. Farquhar MG, Saito A, Kerjaschki D, et al. The Heymann nephritis antigenic complex: Megalin (gp330) and RAP. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:35-47.
8. Ponticelli C. Membranous nephropathy. *J Nephrol* 2007;20:268-87.
9. Saito A, Pietromonaco S, Loo AK, et al. Complete cloning and sequencing of rat gp330 "megalin," a distinctive member of the low density lipoprotein receptor gene family. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;11:9725-9.
10. Cybulsky AV, Quigg RJ, Salant DJ. Experimental membranous nephropathy redux. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:660-71.
11. Ronco P, Debiec H. Podocyte Antigens and Glomerular Disease. *Nephron Exp Nephrol* 2007;107:41-6.
12. Murphy BF, Fairley KF, Kincaid-Smith PS. Idiopathic membranous glomerulonephritis: long term follow up in 139 cases. *Clin Nephrol* 1988;30:175-81.
13. Debiec H, Guignon V, Mougnot B, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to antineutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med* 2002;346:2053-60.
14. Ronco P, Allegri L, Brianti E, et al. Antigenic targets in epimembranous glomerulonephritis. Experimental data and potential application in human pathology. *Appl Pathol* 1989;7:85-98.
15. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361:11-21.
16. Qin W, Beck LH Jr, Zeng C, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1137-43.
17. Hoxha E, Harendza S, Zahner G, et al. An immunofluorescence test for phospholipase A2-receptor antibodies and its clinical usefulness in

- patients with membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2526-32.
18. Hoxha E, Kneissler U, Stege G, et al. Enhanced expression of the M-type phospholipase A2 receptor in glomeruli correlates with serum receptor antibodies in primary membranous nephropathy. *Kidney Int* 2012;82:797-804.
 19. Debiec H, Ronco P. PLA2R autoantibodies and PLA2R glomerular deposits in membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011;364:689-90.
 20. Vaughan RW, Demaine AG, Welsh KI. A DQA1 allele is strongly associated with idiopathic membranous nephropathy. *Tissue Antigens* 1989;34:261-9.
 21. Le Petit JC, Laurent B, Berthoux FC. HLA-DR3 and idiopathic membranous nephritis (IMN) association. *Tissue Antigens* 1982;20:227-8.
 22. Kanigicherla D, Gummadova J, Mc Kenzie EA, et al. Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2013;83:940-8.
 23. Troyanov S, Roasio L, Pandes M, et al. Renal pathology in idiopathic membranous nephropathy: A new perspective. *Kidney Int* 2006;69:1641-8.
 24. Mahmoodi BK, Kate MK, Waanders F, et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: Results from a large retrospective cohort study. *Circulation* 2008;117:224-30.
 25. Lionaki S, Derebail VK, Hogan SL, et al. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:43-51.
 26. Gluck MC, Gallo G, Lowenstein J, et al. Membranous glomerulonephritis: Evolution of clinical and pathologic features. *Ann Intern Med* 1973;78:1-12.
 27. Shankland SJ, Floege J, Thomas SE, et al. Cyclin kinase inhibitors are increased during experimental membranous nephropathy: Potential role in limiting glomerular epithelial cell proliferation in vivo. *Kidney Int* 1997;52:404-13.
 28. Haas M. IgG subclass deposits in glomeruli of lupus and nonlupus membranous nephropathies. *Am J Kidney Dis* 1994;23:358-64.
 29. Kuroki A, Shibata T, Honda H, et al. Glomerular and serum IgG subclasses in diffuse proliferative lupus nephritis, membranous lupus nephritis, and idiopathic membranous nephropathy. *Intern Med* 2002;41:936-42.
 30. Jennette JC, Iskandar SS, Dalldorf FG. Pathologic differentiation between lupus and nonlupus membranous glomerulopathy. *Kidney Int* 1983;24:377-85.
 31. Debiec H, Hanoy M, Francois A, et al. Recurrent membranous nephropathy in an allograft caused by IgG3k targeting the PLA2 receptor. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1949-54.

32. Moseley HL, Whaley K. Control of complement activation in membranous and membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 1980;17:535-44.
33. Jennette JC, Hipp CG. Immunohistopathologic evaluation of C1q in 800 renal biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 1985;83:415-20.
34. Val-Bernal JF, Garijo MF, Val D, et al. C4d immunohistochemical staining is a sensitive method to confirm immunoreactant deposition in formalinn fixed paraffin embedded tissue in membranous glomerulonephritis. *Histol Histopathol* 2011;26:1391-7.
35. Espinosa-Hernandez M, Ortega-Salas R, Lopez-Andreu M, et al. C4d as a diagnostic tool in membranous nephropathy. *Nefrologia* 2012;32:295-9.
36. Larsen CP, Messias NC, Silva FG, et al. Determination of primary versus secondary membranous glomerulopathy utilizing phospholipase A2 receptor staining in renal biopsies. *Modern Pathol* 2012;26:709-15.
37. Yang AH, Lin BS, Kuo KL, et al. The clinicopathological implications of endothelial tubuloreticular inclusions found in glomeruli having histopathology of idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3419-25.
38. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, et al. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: A comparison of renal biopsy findings from 1976–1979 and 1995–1997. *Am J Kidney Dis* 1997;30:621-31.
39. Kolasinski SL, Chung JB, Albert DA. What do we know about lupus membranous nephropathy? An analytic review. *Arthritis Rheum* 2002;47:450-5.
40. Lai KN, Li PKT, Lui SF, et al. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *N Engl J Med* 1991;324:1457-63.
41. Hall CL, Jawad S, Harrison PR, et al. Natural course of penicillamine nephropathy: a long-term study of 33 patients. *BMJ* 1988;296:1083-6.
42. Radford MG Jr, Holley KE, Grande JP, et al. Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *JAMA* 1996;276:466-9.
43. Chevrier D, Giral M, Perrichot R, et al. Idiopathic and secondary membranous nephropathy and polymorphism at TAP1 and HLA-DMA loci. *Tissue Antigens* 1997;50:164-9.
44. El-Zoghby ZM, Grande JP, Fraile MG, et al. Recurrent idiopathic membranous nephropathy: early diagnosis by protocol biopsies and treatment with anti-CD20 monoclonal antibodies. *Am J Transplant* 2009;9:2800-7.
45. Stahl R, Hoxha E, Fechner K. PLA2R autoantibodies and recurrent membranous nephropathy after transplantation. *N Engl J Med* 2010;363:496-8.
46. Blosser CD, Ayalon R, Nair R, et al. Very early recurrence of antiphospholipase A2 receptor-positive membranous nephropathy after transplantation. *Am J Transplant* 2012;12:1637-42.

47. Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1543-50.
48. Cattran DC, Reich HN, Beanlands HJ, et al. The impact of sex in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2247-53.
49. 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;51:901-7.
50. Polanco N, Gutierrez E, Covarsi A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:697-704.
51. Branten AJ, du Buf-Vereijken PW, Klasen IS, et al. Urinary excretion of β 2 microglobulin and IgG predict prognosis in idiopathic membranous nephropathy: A validation study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:169-74.
52. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:877-84.
53. Rostoker G, Ben Maadi A, Remy P, et al. Low-dose angiotensin-converting-enzyme inhibitor captopril to reduce proteinuria in adult idiopathic membranous nephropathy: A prospective study of long-term treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:25-9.
54. Ordonez JD, Hiatt RA, Killebrew EJ, et al. The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993;44:638-42.
55. Vidt DG, Cressman MD, Harris S, et al. Rosuvastatin-induced arrest in progression of renal disease. *Cardiology* 2004;102:52-60.
56. Verhulst A, D'Haese PC, De Broe ME. Inhibitors of HMG-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in human kidney proximal tubular cells. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2249-57.
57. Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A, et al. Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011;364:616-26.
58. Sarasin FP, Schifferli JA. Prophylactic oral anticoagulation in nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 1994;45:578-85.
59. Cattran D. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1188-94.
60. KDIGO. Clinical practice guidelines for glomerulonephritis. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Kidney Int Suppl* 2012;2:139-274.
61. Cattran DC, Delmore T, Roscoe J, et al. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989;320:210-5.
62. Cameron JS, Healy MJ, Adu D. The Medical Research Council trial of short-term high-dose alternate day prednisolone in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in adults. The MRC Glomerulonephritis Working Party. *QJM* 1990;74:133-56.

63. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int* 2004;65:1400-7.
64. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:444-50.
65. 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;48:1600-4.
66. Jha V, 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;18:1899-904.
67. Howman A, Chapman TL, Langdon MM, et al. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. *Lancet* 2013;381:744-51.
68. Falk RJ, Hogan SL, Muller KE, et al. Treatment of progressive membranous glomerulopathy: A randomized trial comparing cyclophosphamide and corticosteroids with corticosteroids alone. *Ann Intern Med* 1992;116:6438-45.
69. Torres A, Dominguez-Gil B, Carreno A, et al. Conservative versus immunosuppressive treatment of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2002;61:219-27.
70. Branten AJ, Reichert LJ, Koene RA, et al. Oral cyclophosphamide versus chlorambucil in the treatment of patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. *QJM* 1998;91:359-66.
71. Warwick GL, Geddes CG, Boulton-Jones JM. Prednisolone and chlorambucil therapy for idiopathic membranous nephropathy with progressive renal failure. *QJM* 1994;87:223-9.
72. Du Buf-Vereijken PW, Branten AJ, Wetzels JF. Cytotoxic therapy for membranous nephropathy and renal insufficiency: improved renal survival but high relapse rate. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1142-8.
73. Du Buf-Vereijken PW, Feith GW, Hollander D, et al. Restrictive use of immunosuppressive treatment in patients with idiopathic membranous nephropathy: High renal survival in a large patient cohort. *QJM* 2004;97:353-60.
74. Du Buf-Vereijken PW, Wetzels JF. Efficacy of a second course of immunosuppressive therapy in patients with membranous nephropathy and persistent or relapsing disease activity. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2036-43.
75. Perna A, Schieppati A, Zamora J, et al. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2004;44:385-401.
76. Faurschou M, Sorensen IJ, Mellekjær L, et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: Incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol* 2008;35:100-5.

77. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: A randomized trial. *Kidney Int* 2001;59:1484-90.
78. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S, et al. A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. Canadian Glomerulonephritis Study Group. *Kidney Int* 1995;47:1130-5.
79. Praga M, Barrio V, Juarez GF, et al. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2007;71:924-30.
80. Dussol B, Morange S, Burtey S, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: A 1-year randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008;52:699-705.
81. Branten AJ, du Buf-Vereijken PW, Vervloet M, et al. Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: A clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis* 2007;50:248-56.
82. Ruggenenti P, Chiurciu C, Brusegan V, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: a one-year prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1851-7.
83. Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB, et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2008;73:117-25.
84. Ruggenenti P, Cravedi P, Chianca A, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1416-25.
85. Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2188-98.
86. Berg AL, Nilsson-Ehle P, Arnadottir M. Beneficial effects of ACTH on the serum lipoprotein profile and glomerular function in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int* 1999;56:1534-43.
87. Ponticelli C, Passerini P, Salvadori M, et al. A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotrophic hormone in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2006;47:233-40.
88. Heaf J, Løkkegaard H, Larsen S: The epidemiology and prognosis of glomerulonephritis in Denmark 1985-1997. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1889-97.
89. Rihova Z, Honsova E, Merta M, et al. Secondary membranous nephropathy-one center experience. *Ren Fail* 2005;27:397-402.
90. Hitoshi Y, Takashi T, Hitoshi S, Hiroshi S. Membranous nephropathy in Japan: analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol* 2012;16:557-63.
91. Yamaguchi M, Ando M, Yamamoto R, et al. Smoking is a risk factor for the progression of idiopathic membranous nephropathy. *PLoS One* 2014;9:100835-1371.
92. Abe S, Amagasaki Y, Konishi K. Idiopathic membranous glomerulonephritis: aspects of geographical differences. *J Clin Pathol* 1986;39:1193-8.

93. Sprangers B, Bomback AS, Cohen SD, et al. Idiopathic membranous nephropathy: clinical and histologic prognostic features and treatment patterns over time at a tertiary referral center. *Am J Nephrol* 2012;36:78-89.
94. Dumoulin A, Hill GS, Montseny JJ, Meyrier A. Clinical and morphological prognostic factors in membranous nephropathy: significance of focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2003;41:38-48.
95. Gupta R, Sharma A, Mahanta PJ, Jacob TG, et al. Focal segmental glomerulosclerosis in idiopathic membranous glomerulonephritis: a clinico-pathological and stereological study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:444-9.
96. Unver S, Haholu A, Atasoyu EM, et al. A rare complication of idiopathic membranous nephropathy: crescentic transformation. *Ren Fail* 2008;30:573-5.
97. Koethe JD, Gerig JS, Glickman JL, et al. Progression of membranous nephropathy to acute crescentic rapidly progressive glomerulonephritis and response to pulse methylprednisolone. *Am J Nephrol* 1986;6:224-8.
98. James SH, Lien YH, Ruffenach SJ, et al. Acute renal failure in membranous glomerulonephropathy: a result of superimposed crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1541-6.
99. Singh A, Arif F, Mangat S, et al. Acute cellular crescentic glomerulonephritis in association with antiglomerular basement membrane disease and superimposed membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2004;43-8.
100. Aylı D, Ateş K, Karatan O, et al. İdyopatik membranöz nefropati tedavisinde prednizolon ve siklofosfamid kombinasyonunun etkinliği, *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1998;1:24-7.
101. Li S, Wang L, Zhang M, et al. Clinical Predictors of Response to Prednisone Plus Cyclophosphamide in Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *Nephron* 2017;135:87-96.
102. Lönnbro-Widgren J, Mölne J, Haraldsson B, et al. Treatment pattern in patients with idiopathic membranous nephropathy practices in Sweden at the start of the millennium. *Clin Kidney J* 2016;9:227-33.
103. Hihara K, Iyoda M, Tachibana S, et al. Anti-Phospholipase A2 Receptor (PLA2R) Antibody and Glomerular PLA2R Expression in Japanese Patients with Membranous Nephropathy. *PLoS One* 2016;29:11
104. Rihova Z, Honsova E, Merta M, et al. Secondary membranous nephropathy-one center experience. *Ren Fail* 2005;27:397-402.
105. Zeng CH, Chen HM, Wang RS, et al. Etiology and clinical characteristics of membranous nephropathy in Chinese patients *Am J Kidney Dis* 2008;52:691-8.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitim sürecimde desteğini benden esirgemeyen çok değerli tez danışmanlarım, Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Abdulmecit Yıldız'a ve Prof. Dr. Alparslan Ersoy'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime destek olan, şahsıma hekimlik sanatını sevdiren, mesleki bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm değerli bölüm hocalarıma,

Hayatımın her aşamasında daima yanımda olan, bana kazandırdıkları hayat görüşü ve bugünlere gelmemdeki büyük emekleri dolayısı ile daima müteşekkire kalacağım annem ve babama,

Beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan değerli ablalarım Sevgül Pamukçu'ya, Emine Öztürk'e, Aygül Ömeroğlu'na ve onların değerli eşlerine, biricik kardeşim Muhammet Şanlı'ya,

Tezimin düzenlenmesinde benden yardımlarını esirgemeyen İsmail Dal'a, Ahmet Bilgehan Şahin'e, Abdulkadir Göçken'e, Mehmet Fethullah Aydın'a,

Sonsuz teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

07.04.1988'de Kırcaali/Bulgaristan'da doğdum. İlköğretimi Kestel Yenimahalle İlköğretim Okulu'nda, liseyi Bursa Ahmet Hamdi Gökbayrak Anadolu Öğretmen Lisesi'nde bitirdim. 2005 yılında kazandığım Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2012'de mezun oldum. Eylül 2012-Şubat 2013 arasında İnegöl Devlet Hastanesi'nde pratisyen hekim olarak görev yaptıktan sonra Şubat 2013'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen aynı bölümde çalışmaya devam etmekteyim.

Araş. Gör. Dr. Cemile ŞANLI
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı