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

MEMBRANÖZ GLOMERÜLONEFRİTLİ HASTALARDA KLİNİK SEYİR, LABORATUVAR VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
Dr. MURAT ÖZDAĞ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. YASEMİN TEKBUDAK ERTEN

ANKARA - 2016

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAV TUTANAĞI

Adı ve Soyadı	Murat ÖZDAĞ
Baba Adı	Durmuş Ali
Doğum Yeri/Tarihi	Ankara/ 22.09.1986
Diploma Tarihi / Diploma No	2011/1113010096
Mezun Olduğu Fakülte	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	4 yıl
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Membranöz glomerülonefritli hastalarda klinik seyir, laboratuvar ve prognostik faktörlerin değerlendirilmesi

TEZ SAVUNMA TARİHİ: 05.05.2016

JÜRİ KARARI: Dr. Murat Özdağ'ın yukarıda başlığı yazılı tezi komisyonumuzca incelenmiş ve yapılan tez sınavında başarılı bulunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yasemin TEKBUDAK ERTEN

ÜYE

Prof. Dr. Musa BALİ

ÜYE

Prof. Dr. Turan ÇOLAK

TEŞEKKÜR

Eğitimime olan katkılarından dolayı başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Musa BALİ olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Uzmanlık tezimin her aşamasında bana yol gösteren, tezin oluşturulduğu süreçte, çalışmanın planlanmasında, yürütülmesinde ve sonuçlandırılmasında sonsuz sabrıyla ve teşvik ediciliği ile desteğini sürdüren, birlikte çalışmaktan onur duyduğum tez danışman hocam Prof. Dr. Yasemin TEKBUDAK ERTEN' e

Uzmanlık eğitiminin zorlu sürecinde beraber çalıştığım arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda ve bana destek olan biricik eşim Dr. Narin Hilal ÖZDAĞ' a

En içten ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Murat ÖZDAĞ

ANKARA-2016

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ iv

ŞEKİL LİSTESİ v

KISALTMALAR vi

ÖZET vii

ABSTRACT ix

1. GİRİŞ ve AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 2

2.1. Tanım ve epidemiyoloji 2

2.2. Etyoloji 3

2.3. Patogenez 5

2.4. Semptom ve Klinik Bulgular 9

2.5. Ayırıcı tanı 10

2.6. Histopatolojik özellikler 11

2.7. Tedavi 13

2.7.1. Konservatif tedaviler 14

2.7.2. İmmunüpresif tedaviler 17

2.8. Prognoz 22

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 23

3.1. Hastalar 23

3.2. İstatistiksel Analizler 27

4. BULGULAR 28

4.1. Demografik veriler 28

4.2. Klinik özellikler 29

4.3. Laboratuvar veriler 29

4.4. Membranöz nefropati etyolojisi 33

4.5. Tedavi 34
4.6. Tedavi süreleri 36
4.7. Hastaların takip süreleri 37
4.8. Tedavi yanıtları 38
4.9. Relaps 40
4.10. Ölüm 41
4.11. Değerlendirmeler 42
4.11.1. Hastaların cinsiyetleri ile tanı aldıkları yaş ortalaması 42
4.11.2. Başlangıç laboratuvar düzeyleri ile tedavi gruplarının kıyaslanması 42
4.11.3. Hastaların yaşlarına göre remisyon oranları 44
4.11.4. Hastaların başlangıç serum kreatinin değerleri ile remisyon oranlarının karşılaştırılması 45
4.11.5. Hastaların başlangıç albümin değerleri ile remisyon oranlarının karşılaştırılması 46
4.11.6. Hastaların cinsiyetleri ile remisyon oranlarının karşılaştırılması 46
4.11.7. Sigara kullanımı ile remisyon oranlarının değerlendirilmesi 47
4.11.8. Hastaların başlangıç GFR oranlarına göre remisyon oranları 48
5. TARTIŞMA 50
6. KAYNAKLAR 57
ÖZGEÇMİŞ 64

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Membranöz nefropati etyolojisi

Tablo 2. İmmünsüpresif tedavi kontraendikasyonları

Tablo 3. Periyodik kortikosteroid ve alkilleyici ajan kombinasyonu (*Ponticelli* rejimi)

Tablo 4. Kalsinörin inhibitörleri içeren rejimler(KDIGO kılavuzu)

Tablo 5. Araştırmaya dahil edilme kriterleri

Tablo 6. Araştırmada değerlendirilen demografik ve klinik veriler

Tablo 7. Araştırmada değerlendirilen laboratuvar veriler

Tablo 8. Tanı anında hastaların laboratuvar verileri

Tablo 9. Tanı anında ve takip sonrasında proteinüri ve serum kreatinin düzeyleri

Tablo 10. Tedavi yanıtları

Tablo 11. Hastaların cinsiyetleri ile tanı aldıkları yaş ortalamasının karşılaştırılması

Tablo 12. İmmünsüpresif tedavi verilen hastaların başlangıç proteinüri düzeyleri

Tablo 13: Başlangıç laboratuvar düzeyleri ile tedavi gruplarının kıyaslanması

Tablo 14. Yaş gruplarına göre remisyon oranları

Tablo 15. Hastaların cinsiyetlerine göre remisyon görülme oranları

Tablo 16. Sigara kullanımı ile hastaların remisyon oranlarının karşılaştırılması

Tablo 17. Takip sonucuna göre başlangıç GFR ortalamaları

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hastaların yaş aralığı
Şekil 2. Tanı anında 24 saatlik idrarda proteinüri düzeyleri
Şekil 3. Tanı anında albümin düzeyleri
Şekil 4. Tanı sırasında hematüri düzeyleri
Şekil 5. İkincil nedenler
Şekil 6. Başlangıç immünsüpresif tedavileri
Şekil 7. İmmünsüpresif tedavi süreleri
Şekil 8. Takip süreleri

KISALTMALAR

MN : Membranöz Nefropati

GBM : Glomerüler Bazal Membran

SDBY : Son Dönem Böbrek Yetmezliği

SLE : Sistemik Lupus Eritematozus

PLA2R : Fosfolipaz A2 Reseptörü

İF : İmmünfloresan

Ig : İmmünglobulin

IgA: İmmunglobulin A

IgG : İmmünglobulin G

NEP: Nötral Endopeptidaz

EM : Elektron Mikroskopi

IM: Işık Mikroskopi

ACEi: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü

ARB : Anjiotensin Reseptör Blokeri

CNI: Kalsinörin İnhibitörleri

Csa: Siklosporin

TAC: Takrolimus

KDIGO : Kidney Disease Improvement Global Outcome

MMF: Mikofenolat Mofetil

ACTH: : Adrenokortikotropin Hormonu

SPSS : Statistical Package for The Social Sciences

BUN: Serum Üre Azotu

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

CRP: C Reaktif Protein

MDS: Myelodisplastik Sendrom

RA: Romatoid Artrit

ANA: Anti nükleer antikor

ANCA: Antinötrofil sitoplazmik antikor

ÖZET

Membranöz nefropati, yetişkinlerde nefrotik sendromun en sık rastlanan sebeplerinden birisi olup, hastalarının üçte birinde spontan remisyon gözlenirken, uzun dönemde (5-15 yıl içinde) hastaların %40 -50'sinde son dönem böbrek yetmezliği gelişir. Membranöz nefropati sıklıkla idiyopatik(%75) olmakla beraber, vakaların %25'inde ise malignensi, enfeksiyonlar, ilaçlar, romatolojik bozukluklara ikincil gelişebilmektedir.

Çalışmamıza Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalında 2008 ile 2015 yılları arasındaki sürede böbrek biyopsileri ile tanı alan araştırmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan 74 membranöz nefropati hastası dahil edildi. Hastaların 40'ı erkek(%54,1), 34'ü ise kadın(%45,9) olup, erkek/kadın oranı 1,2 olarak bulundu. Hastaların yaşları 23-75 arasında olup, yaş ortalaması 47,6±14 olarak bulundu.

Vakaların 60'ı(%81) birincil membranöz nefropati, 14'ü(%19) ise ikincil membranöz nefropati olarak değerlendirmiş olup, ikincil nedenler arasında 8 hastada(%57) malignite saptanmış, literatürün aksine hematolojik maligniteler daha sık görülmüştür.

KDIGO kılavuzunda da belirtildiği gibi orta ve yüksek risk grubu hastalara immünsüpresif tedavi verilmiş, düşük risk grubundaki hastalar sadece konservatif tedavi ile takip edilmiş olup, toplam 74 hastanın 56'sında(%75,7) literatürle benzer oranlarda remisyon sağlanmıştır. İmmünsüpresif tedavi olarak kortikosteroid ve siklosporin kullanımının etkin olduğu görülmekte olup, dirençli vakalarda rituksimab tercih edilebilir.

Hastaların ortalama immünsüpresif tedavi alma süreleri 12±6 ay olup, tüm hastaların ortalama takip süresi 4±2 yıldır.

Kadın cinsiyet, genç yaş, başlangıçta düşük serum kreatinin değerleri, başlangıçta yüksek glomerüler filtrasyon hızı, başlangıçta düşük proteinüri düzeyleri literatürle benzer olarak iyi prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Membranöz nefropati, nefrotik sendrom, proteinüri

ABSTRACT

Membranous nephropathy is one of the most frequent causes of nephrotic syndrome in adults. One-third of patients with spontaneous remission was observed. In the long term (within 5-15 years) in 40-50 % of patients will develop end-stage renal failure. Membranous nephropathy is often idiopathic (75%). In 25% of cases it may develop secondary to malignancies, infections, drugs and rheumatic disorders.

Our study was conducted at the Gazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Department of Nephrology. Seventy four membranous nephropathy patients who were diagnosed between 2008 and 2015 were included in the study. Fourty patients were male (54.1%) and 34 patients were female (45.9%). The male / female rate was 1,2. The patients were between 23-75 years of age and the average age was found 47.6 ± 14.

Sixty cases (81%) were considered as primary membranous nephropathy and fourteen of them (19%) were considered as secondary membranous nephropathy. Eight patients (57%) in the secondary causes were malignant. Unlike literature, hematologic malignancies were found more frequently.

In moderate and high risk group, immunosuppressive treatments were given to patients as specified in KDIGO guide. Patients in the low risk group received only conservative treatments. Fifty six of patients (75.7%) had similar remission rates in the literature. Use of corticosteroids and cyclosporine as immunosuppressive therapy is effective, but rituximab can be preferred in resistant cases.

The average duration of the patients receiving immunosuppressive therapy was 12 ± 6 months and mean of follow-up period of patients was 4 ± 2 years. Female sexuality, young age, low serum creatinine levels, increased glomerular filtration rate, low proteinuria levels were evaluated as good prognostic factors which is corresponded with literature.

Key words: membranous nephropathy, nephrotic syndrome, proteinuria

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Membranöz nefropati(MN), yetişkinlerde nefrotik sendromun en sık rastlanan sebeplerinden birisi olup, subepitelyal immunglobulin G(ıgG) depolanması sonucunda oluşan glomerüler bazal membran(GBM) kalınlaşması ile karakterize bir immun kompleks hastalığıdır [1, 2] Hastalık diğer glomerülonefritlere nazaran daha sinsi başlayabilir ve vakaların %80'i nefrotik sendrom semptomları ile başvururken, %20'sinde nefrotik olmayan protenüri saptanır. [3, 4] Membranöz nefropati hastalarının üçte birinde spontan remisyon gözlenirken, uzun dönemde (5-15 yıl içinde) hastaların %40 -50'sinde son dönem böbrek yetmezliği(SDBY) gelişir.[5]

Membranöz nefropati sıklıkla idiyopatiktir (%75). [6, 7] Vakaların %25'inde ise membranöz glomerulonefrit malignensi (meme, akciğer, kolon), enfeksiyonlar (hepatit B, malarya, şistozomiyazis) , ilaçlar(NSAİDs, D-penisilamine, altın), sistemik lupus eritematozus, nadiren romatoid artrit gibi romatolojik bozukluklara ikincil gelişebilmektedir. [8, 9]

Tanı anında < 4 gr/gün proteinüri olması, yine tanı anında düşük serum kreatinin değerlerinin varlığı, hipertansiyonun eşlik etmemesi, kadın cinsiyet, genç yaş iyi prognoz kriterleri olarak görülmektedir.[10] Membranöz nefropatinin spesifik bir tedavisi olmamakla birlikte diüretikler, anjiotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri(ACE-İ), anjiotensin reseptör blokörleri(ARB) tavsiye edilmektedir. İmmünsüpresif tedavi seçenekleri arasında steroidler, alkilleyici ajanlar, takrolimus, siklosporin A(csA) ve mikofenalat mofetil(MMF) yer almaktadır. [1]

Çalışmamızda; merkezimizde son 10 yıl içerisinde böbrek biyopsisi ile MN tanısı alan hastalarda klinik seyir, laboratuvar ve prognostik faktörlerin ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve epidemiyoloji

Membranöz nefropati erişkinlerde nefrotik sendromun en önemli nedeni olup, bu histolojik patern ilk kez 60 yıl önce Bell tarafından nefrotik sendrom kliniği bulunan hastalarda, böbrek biyopsisinde; glomerüllerde inflamasyonun olmadığı, ancak glomerüler kapiller bazal membranın kalın görüldüğü bir grup hastanın böbrek patolojisini tanımlamak için kullanılmıştır.[11] Hastalığı tanımlamak için ekstramembranöz nefropati ve epimembranöz glomerülonefrit gibi eşanlamlı terimler de kullanılmaktadır. Tanımlamada histolojik olarak glomerüllerde ve intersisyumda inflamasyonun olmaması nedeniyle glomerülonefrit yerine glomerülopati sözcüğü tercih edilmektedir.[12]

Membranöz nefropati erişkinlerde nefrotik sendromun en sık görülen nedeni iken, çocuklarda tüm glomerülonefrit etyolojisinin %5'den azını oluşturmaktadır.[13, 14] Membranöz nefropati Kuzey ve Güney Amerika ulusal verilerine göre tüm SDBY olgularının %0,4'ünden sorumludur ve sıklığı 0,8/100.000 olarak bildirilmiştir.[1] MN'in Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika, Avustralya, Ortadoğuyu kapsayan geniş kapsamlı bir çalışmada ise sıklığı IgA nefropatisinden sonra ikinci sırada olarak 1.2/100.000 olarak gösterilmiştir.[15] ABD'de yapılmış bir çalışmada 1990-1995 yılları arasında yapılan böbrek biyopsilerindeki MN oranı %14.5 olarak bulunmuş olup, fokal segmental glomerülosklerozdan(%21,3) sonra en sık glomerülonefrit olarak bildirilmiştir.[16] Türk Nefroloji Derneği 2009-2012 kayıtlarında toplam 1274 hastaya yapılan böbrek biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesinde etyolojik sıralamada %28.8 oran ile birinci sırada MN saptanmıştır.[17] hastalık beyaz ırkta siyah ırka nazaran daha sık görülmekte olup, Asya ve Uzakdoğuda daha ağır klinik bulgularla ortaya çıkmaktadır.[18, 19]

MN hemen her yaşta görülebilmekle birlikte, 40 yaş üstünde daha sık görülmektedir. Pik görülme yaşı yaşamın 4. ve 5. dekadlarıdır.[20] Membranöz

nefropati erkeklerde kadınlardan iki kat daha sık görülmekte iken, erkeklerde klinik seyir kadınlara göre daha şiddetli olabilmektedir. [21-23]

2.2. Etyoloji

Membranöz nefropati etyolojisi birincil, ikincil ve post-transplant(De novo) olmak üzere üç farklı grupta değerlendirilmektedir.(Tablo 1)

Birincil membranöz nefropati yetişkinlerde olguların %75'inden sorumlu olan immün aracılı bir glomerüler hastalıktır. Olgularda etyolojik ajan bilinmez ve ikincil nedenlerin dışlanması ile tanı konulur. Birincil MN idiyopatik MN olarak da isimlendirilir.[24]

Yetişkinlerde olguların %25'inde hastalık, ikincil nedenlerden kaynaklanmaktadır. [6, 7] İkincil nedenler arasında sistemik lupus eritematozus(SLE), Tip 1 Diyabetes Mellitus, Romatoid Artrit(RA), Anti-Glomerül Bazal Membran Hastalığı, ANCA-Pozitif Vaskülitler , Graft-Versus-Host hastalığı gibi otoimmun hastalıklar; Hepatit B(HBV), Hepatit C(HCV) , Sifiliz, Şistozoma, Malarya, Lepra gibi bazı infeksiyöz ve paraziter hastalıklar ; altın, kaptopril , non-steroid antiinflamatuvar , D-penisilamin gibi bazı ilaçlar; civa, formaldehid gibi bazı toksinler; prostat, meme, akciğer gibi solid organ tümörleri başta olmak üzere maligniteler görülmektedir. [8, 9, 25, 26] (Tablo-1) Malignite ile birliktelik yaş ilerledikçe artar. 60 yaş üzerinde tanısı konan MN hastalarının yaklaşık %20'sinde malignitenin hastalıktan sorumlu olduğu gösterilmiştir. İkincil nedenlerin 85'ini maligniteler, SLE, hepatit B ve C oluşturmaktadır.[12]

De novo membranöz nefropati ise farklı bir böbrek bozukluğu nedeniyle transplantasyon yapılan olgularda ortaya çıkmaktadır.[27] De novo MN'nin, glomerüler bazal membranda antijen-antikor komplekslerinin oluşması ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. De novo MN kronik ya da antikor aracılı rejeksiyon

olarak ortaya çıkmaktadır.[28] De novo MN insidansı yaklaşık %1,5-2 arasında olup, bir çalışmada yıllık insidansının nakilden sonra zamanla arttığı ve sekiz yıllık insidansının %5,3 olduğu bulunmuştur.[29, 30]

Membranöz nefropati nadiren renal transplantasyon sonrası primer hastalığın nüksü şeklinde de karşımıza çıkabilmektedir. Özellikle hızlı bir şekilde SDBY'ne ilerleyen hastalarda yapılan transplantasyonlarda daha sık gözlenmektedir. Rekürrens genellikle transplantasyonun ilk yılında ortaya çıkmaktadır.

Tablo 1: Membranöz Nefropati etyolojisi

Birincil/ İdiopatik membranöz nefropati	
İkincil membranöz nefropati	
İnfeksiyon	Hepatit B ve C, sifiliz, malarya, şistozomiyazis, lepra, filariyazis
Kanser	Akciğer, kolon, meme, mide, böbrek, özefagus, lösemiler, non-hodgkin lenfoma
İlaçlar	Altın, civa, penisilamin, , non-steroidal antiinflamatuvar ajanlar
Otoimmun hastalıklar	Sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, primer biliyer siroz, sjögren hastalığı, miks konnektif doku hastalığı, tiroidit, dermatitis herpetiformis
Diğer sistemik hastalıklar	Fanconi sendromu, orak hücreli anemi, diyabetes mellitus, chron hastalığı, sarkodioz, guillain-barre sendromu, weber-chistian hastalığı
Böbrek nakli sonrasında	Rekürren hastalık
De novo membranöz nefropati	

2.3. Patogenez

Membranöz nefropati patogenezinin temelini supepitelyal bölgelerde immün kompleks birikimi oluşturmaktadır. Ancak depozitlerin oluşum mekanizması tam olarak netleşmemiştir. Patogenezde üç önemli olası mekanizmadan söz edilmektedir. [31, 32]

Birinci mekanizma; daha önceden oluşan immün komplekslerin pasif olarak supepitelyal bölgelere yerleşmesidir. Lupus nefriti, immün kompleks ilişkili böbrek hastalığı için çok iyi bir örnektir. Sistemik lupus eritematozusda dsDNA, histon, ribonükleoproteinler ve diğer antikorları içeren önceden oluşan immün kompleksler tespit edilmiştir. Sistemik lupus eritematozusda dolaşımda bulunan immün komplekslerin düzeyleri hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur.

İkinci mekanizmada ise patolojik olarak dolaşan antijenlerin supepitelyal alana yerleşmesi ve bu antijenlere karşı oluşan antikorlarla immün komplekslerin insitu olarak oluşumudur. Hepatit B virüsü ilişkili membranöz nefropati bu mekanizmaya örnek oluşturmaktadır. Hepatit B ilişkili membranöz nefropatide patolojik incelemede glomerüler kapiller duvarda hepatit B erken virüs antijeni(HbeAg) tespit edilmiştir. İkincil membranöz nefropati hastalarında etyolojiden sorumlu Hepatit C virüs antijeni, helikobakter pilori antijeni, tümör antijenleri ve tiroid antijenleri yine immün depositler içinde tespit edilmiştir.

Üçüncü mekanizma glomerüler bazal membranın podositlerindeki intrinsik hedef antijenlere karşı oluşan antikorların bu bölgeye bağlanması ve böylece supepitelyal alanda depolanması ile gerçekleşmektedir. Hastalığın patogenezine yönelik çalışmalarda MN'in histopatolojik görünümü ve klinik özelliklerine benzeyen Heymann nefrit modeli bu mekanizmaya örnek alınmaktadır. Heymann nefriti 1959 yılında Lewis tarafından deneysel olarak geliştirilmiş olup, bu model aktif ve pasif model olmak üzere iki farklı şekilde ele alınmıştır. Aktif Heymann

nefritinde Freund adjuvanı ve proksimal tübül fırçamsı kenar materyalini bulunduran böbrek özütleri verilen farelerde proteinüri oluşmuş ve insan MN'ine benzeyen bazal membran patolojileri meydana gelmiştir. Pasif Heymann nefritinde ise böbrek hücrelerine karşı oluşmuş antikorların verilmesi ile hastalık meydana gelmektedir. [31-33] Deneysel nefrit modeli oluşturulduktan sonra hastalık biyopsi serileri ile incelenmiş ve ortaya çıkan nefropatinin insan MN'indeki ile benzer histolojik özellikler gösterdiği görülmüştür.[34] İnsan biyopsi bulguları ile benzer şekilde, sıçan GBM'inde subepitelyal immun depozitlerle aynı yerleşimde IgG ve kompleman birikimi gösterilmiştir.[35]

MN'de immun komplekslere karşı gelişen antikorlar ve antikor aracılığı ile etkinleştirilen kompleman aktivitesi; GBM dış yüzeyinde mikromimariyi bozar, podositlerin ayaksı çıkıntılarında kayıplara yol açar ve proteinüri ortaya çıkar.[36, 37] Komplemanın uzun süre aktif olması podositlerde geri döndürülemeyen değişikliklerle sonuçlanır. Bu değişikler sonucunda immun birikimler oluşur ve GBM kalınlaşır. Birincil MN'de sıklıkla IgG haricinde immunglobulin(Ig) görülmez, mezengial ve endokapiller proliferasyon benzeri hücresel proliferasyon bulguları da saptanmaz. [38, 39]

LDL reseptör gen ailesinden transmembran bir protein olan megalin(gp330) 1980'li yılların başlarında, deneysel nefrit modelinde subepitelyal immun komplekslerde podosit antijeni olarak tanımlanan ilk antijendir. Megalin plasminojen, plasminojen aktivatörü, ferritin ve kalsiyum gibi çeşitli moleküllerin tutulumu ile ilişkili bir endositik reseptördür. Megalin proksimal tubul fırçamsı kenarı ve podositlerin tabanında *reseptör-associated protein*(RAP) olarak isimlendirilen bir protein ile beraber bulunur. [40-42] Megaline yönelik antikorlar bazal membranı geçip Megalin-RAP kompleksine bağlanarak immun kompleksler oluştururlar. [43] Bu immun kompleksler kompleman sistemini aktive ederek C5b-9 membran atak kompeksinin(MAC) podosit membranından içeri girmesine sebep olur. Subepitelyal immun kompleks depolanması ve kompleman aktivasyonu lökosit infiltrasyonu, çeşitli sitokinler, araşidonik asit metabolitleri,

adezyon molekülleri ve büyüme faktörü gibi mediatörlerin aktivasyonu ile hastalık süreci başlar. Bununla birlikte, bugüne dek MN'li hastalarda antimegalin antikoru izole edilememiştir.[33, 41, 44]

Heymann nefritinde iki önemli nokta insan membranöz nefropatisinden farklı özelliklere sahiptir. Bu nedenle bu model insan MN'sindeki patogenezi açıklamada yetersiz kalmıştır. Bunlardan birincisi, deneysel modelde incelenen IgG alt tipleri, komplemanı klasik yoldan aktifleştirebilen IgG1, IgG2, IgG3'ü içermektedir ve klasik kompleman yolu aktivasyonunda kullanılan C1q'nun da pozitif boyanması bu duruma eşlik etmektedir. Fakat aynı yıllarda insan MN'inde immunfloresan(IF) ile IgG4'ün diğer IgG alt tiplerinden daha baskın boyandığı, aynı zamanda C1q'nun eser miktarda saptandığını gösteren çalışmalar mevcuttur.[45] İkincisi ise, deneysel modelde megalin ile MN arasındaki histopatolojik ve klinik uyuma karşın, insanlardaki MN'lerde subepitelyal immun birikimlerin içerisinde ve podositlerde megalin varlığı gösterilememiştir.[43]

Diğer podosit antijenlerinden nötral endopeptidaz(NEP) insan MN'inde rolü kanıtlanmış ilk antijendir. NEP insan böbreği podositleri, polimorf nüveli lökositler ve lenfoid dışı organların epitel hücrelerinde bulunan bir antijendir. 2001'de Debiec ve arkadaşları NEP defektli annneden doğan MN'li bir yenidoğan vakası yayınlamışlardır.[46] NEP defekti olan anne ilk gebeliği sırasında enzim aktivitesi normal olan fetusun böbreğindeki antijene karşı antikor oluşturmakta, annenin daha sonraki gebeliğinde antijen ve antikor kompleksi fetusta membranöz nefropati geliştirmektedir. Çocuklardaki MN'in anneden geçen anti-NEP antikorlarının rolü olduğu düşüncesi daha eski yıllarda da düşünülmüştür. Bu hastalığın bulunduğu ailelerin taranması sonraki gebelikler açısından önem taşımaktadır.[47]

Patogenezde suçlanan önemli etkenlerden bir tanesi GBM dış yüzeyindeki podosite özgü membran fosfolipaz A2 reseptörüne(PLA2R) karşı oluşan anti PLA2R antikoru olup, bu antikor ilk kez 2009 yılında Beck ve arkadaşları

tarafından tanımlanmıştır.[48] PLA2R, 185 Kd ağırlığında, mannoz reseptör ailesine ait, glikoprotein yapıda, transmembran bir reseptör olup normal insan glomerüllerinde podosit membranında eksprese edilir. Bu reseptör membran gliserofosfolipidlerine bağlı yağ asitlerini parçalayan bir enzim olan fosfolipaz A2'nin reseptörü olarak görev yapmaktadır. Bu reseptör ailesinin temel görevi endositoz yoluyla ekstrasellüler ligandların internalizasyonuna aracılık etmektir.[49] Beck ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmanın benzeri farklı merkezlerde de uygulanmış ve serum anit-PLA2R büyük oranda nicel değerlerle birincil MN olgularında ölçülebilmiştir.[50-52] Anti PLA2R antikorları birincil MN olgularının yaklaşık %70'inde saptanabilmektedir. Anti-PLA2R sağlıklı gönüllülerde, ikincil MN'li hastalarda, diğer glomerüler ve otoimmün hastalıklarda genellikle negatif bulunmuştur.[48] Qin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise ikincil MN olgularının %11'inde anti-PLA2R pozitif olarak bulunmuştur.[51] Bu çalışmalar ile Anti-PLA2R'nin birincil MN olgularında hassaslığı %70 iken, özgüllüğü %89 olarak tespit edilmiştir.Anti-PLA2R birincil MN'li olgularda hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterdiği için hastalık izleminde hatta nakil olmuş birincil MN'li olgularda kullanılabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.[53, 54]

Bazı HLA subgrublarının MN için genetik yatkınlık yarattığı düşünülmektedir.[49] Nitekim Qin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada beyaz ırkta HLADR3 pozitif olan vakalarda MN görülme sıklığının 3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir.[51] Yine benzer bir şekilde Çin'de yapılan çalışmada AntiPLA2R'yi kodlayan gende tek nükleotid polimorfizmi olan HLADQA1 bireylerde MN riskinin artmış olduğu gösterilmiştir.[55]

Patogenezle ilgili tüm bu gelişmelere rağmen, hastalığın otoimmün temeli tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığın patogenezinde genetik yatkınlıkda suçlanmakta olup HLADQA ve PLA2R poliformizmleri varlığının MN'nin tedavi yanıtı ve hastalık progresyonun belirleyicisi olduğu gösterilmiştir.

2.4. Semptom ve Klinik Bulgular

Membranöz nefropatili olgular sıklıkla nefrotik sendrom kliniği (%70-80) ile karşımıza çıkar. Ödem, hipoalbüminemi, hiperlipidemi ve 3,5 g/gün üzerinde proteinüri nefrotik sendrom kliniğinde gözlenen bulgulardır. Kalan %20-30 hastada ise nefrotik düzeyin altında(<3,5 g/gün) proteinüri gözlenir. Ödem ayak, ayak bileği, periorbital ve skrotal bölgelerde belirgindir. Eğer ödem şiddetli ve yaygınsa anazarka tarzında karşımıza çıkabilir. Nefrotik sendrom varlığında temel laboratuvar bozukluklar , azalmış albümin (<3 gr/dl), azalmış total serum proteini (<6 gr/dl) ve hiperlipidemiyi içerir. [12]

Hastalarda lipid fraksiyonlarının sentezinin artışı ve katabolizmasının azalması sonucunda hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, artmış düşük dansiteli protein(LDL) ile birlikte lipid metabolizma bozukluğu ortaya çıkar. Hipoalbuminemi ile beraber azalan plazma onkotik basıncının hepatik lipoprotein sentezini uyararak hiperkolesterolemiye neden olması başlıca suçlanan patofizyolojik mekanizmadır. Diğer yandan lipid fraksiyonlarının klirensinin bozulması da hiperkolesterolemiye katkıda bulunur.[56] Bu anormallikler ateroskleroza öncülük edebilmektedir. Bu nedenle hastalarda hiperlipidemi ile beraber aterosklerotik kalp hastalığı insidansının arttığı rapor edilmiştir.[57]

Membranöz nefropatide sık rastlanan sorunlardan bir tanesi de koagülasyon sisteminin etkilenmesidir. Hastalarda plazma fibrinojeni, doku plazminojen aktivatörü, trombosit agregasyonu artarken; idrarda antitrombin III, protein C, protein S, faktörlerden IX, XI, XII'nin kaybı meydana gelir. Bu değişiklerden dolayı trombotik komplikasyonlar tüm nefrotik sendromların ortak bir özelliği olmakla birlikte , derin ven trombozu, pulmoner emboli ve renal ven trombozu gibi tromboembolik olayların insidansı en fazla MN vakalarında görülür.[25, 58, 59] MN hastalarında tromboemboli görülme sıklığı %10-40'dır. Hipoalbuminemi trombositler içinde araşidonik asitten bir proagregan olan tromboksan A2'nin sentezlenmesine yol açarak tromboemboli görülme sıklığını

arttırmaktadır. Hipoalbümineminin şiddeti arttıkça tromboemboli sıklığı da artmaktadır.[60] Tromboemboli riski nedeniyle özellikle albümin < 2 g/dl olan hastalarda antikoagülan tedavi önerilmektedir.[61, 62]

Hastalarda renal fonksiyonlar genellikle normal olup, olguların %10-20'sinde renal fonksiyon bozukluğu tanı anında görülebilmektedir. Başvuru esnasında serum kreatinin değerindeki yükseklikler, genellikle uzamış ve yoğun proteinüriye bağlı gelişen tübülo-intersisyel hasara ve ileri yaşa bağlıdır.[20] Ani gelişen böbrek fonksiyon bozukluğu varlığında ise kresentik glomerülonefrit, bilateral renal ven trombozu ya da ilaç toksisitesi akla gelmelidir. Mikroskobik hematüri hastaların yaklaşık %50'sinde mevcuttur. Makroskopik hematüri ve eritrosit silendirleri nadir olup, varlığı farklı bir patolojiyi düşündürür. [25] Hastalığın başlangıcında çoğunlukla hipertansiyon gelişmez, ancak önceden hipertansiyon varlığı böbrek sağkalımını olumsuz yönde etkiler. [63]

2.5. Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanıda minimal değişiklik hastalığı(MDH), fokal segmental glomerüloskleroz(FSGS), membranoproliferatif glomerülonefrit(MPGN) tip I ve II, amiloidoz, hafif zincir birikim hastalığı, lupus nefriti ve diyabetik nefropati gibi nefrotik sendromun diğer nedenleri akla gelmelidir.

Membranöz nefropatili hastalarda SLE, malign hastalıklar, ilaçlar, hepatit B ve C gibi ikincil nedenlerin dışlanması önem taşımaktadır. İkincil MN hastalarında 16 yaş altında SLE ve viral enfeksiyonlar etyolojide daha fazla yer alırken, 60 yaş üstündeki yetişkinlerde malign hastalıklar ve ilaçlar etyolojide daha fazla yer alır.

MN'li hastalarda ikincil nedenleri dışlamak için öykü, fizik muayene ile birlikte; kompleman profili, hepatit serolojisi, antinükleer antikorlar, akciğer

grafisi, gaitada gizli kan testi, kadınlarda mamografi, erkeklerde prostat spesifik antijenin(PSA) dahil olduğu laboratuvar testleri yapılmalıdır.

SLE'li hastaların böbrek biyopsilerinde lupus nefritli olguların %8-27'sinde MN histolojisi saptanmıştır. Membranöz lupus nefropatili hastalarda SLE'yi düşündüren klinik bulgulara rastlanmaz ve serum kompleman düzeyleri ile Anti-dsDNA seviyesi gibi lupus aktivitesini gösteren testler genellikle normal olup, hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermemektedir. Hepatit B ilişkili MN sıklıkla hepatit B'nin yoğun olduğu bölgelerde görülmektedir. Membranöz nefropati kronik hepatit B'si olan yetişkin ve çocuklarda; aşikar karaciğer hastalığı olmasa bile görülebilir. Hepatit B ilişkili MN'li çocuklarda nefrotik sendrom genellikle iyi seyretmesine karşın, yetişkinlerde ilerleyici böbrek yetmezliği sık görülmektedir. Hepatit B'li MN hastalarının %50'sinde hipokomplementemi rapor edilmiştir.

İlaçlara ikincil gelişen MN hastalarında sorumlu ilaçlar kesildikten sonra nefrotik sendrom genellikle tam olarak iyileşir. Proteinüri NSAIID gibi ajanlar kesildikten sonra 1 haftada gerilerken, altın ve D penisillamin gibi ilaçlarla gelişen proteinürinin düzelmesi 3 yıla kadar uzayabilmektedir. MN ile birlikte ya da üstüne eklenen çok sayıda glomerüler patoloji bildirilmiştir. Bunlar; IgA nefropatisi, fokal ve segmental glomerüloskleroz, kresentik glomerülonefrit(Anti-GBM hastalığı, ANCA ilişkili vaskülitler), akut intersisyel nefrit ve diyabetik nefropatidir.[64]

2.6. Histopatolojik özellikler

Membranöz nefropatinin kesin tanısı böbrek biyopsisi ile konur. MN tanısının histopatolojik olarak olmazsa olmazı supepitelyal immün kompleks varlığının gösterilmesidir. Hastalığın erken döneminde ışık mikroskopu (IM) ile değerlendirmede glomerüllerin ve intersisyumun normal olarak görülmesi nedeniyle minimal değişiklik hastalığı ile karışabilmektedir. Bu nedenle

hastalarda erken dönemde elektron mikroskopu (EM) ve immunohistokimyasal boyamalar önem taşımaktadır. Işık mikroskopu (IM) ile değerlendirmede en erken saptanan bulgular kapiller duvar ve GBM'de diffuz kalınlaşmadır. İmmunfloresan çalışmada kapiller duvarda Ig ve C3 depolanması, elektron mikroskopunda (EM) subepitelyal depolanmalar ve ayaksı çıkıntıların füzyonu görülür. Günümüzde evrelendirme Ehrenreich ve Churg evrelendirmesine göre yapılır ve beş evre olarak karşımıza çıkar.[41, 65-67]

Evre I : Bu evrede IM bulgular çoğunlukla normal sınırlardadır. EM inceleme ile subepitelyal sahada birikmiş olan immun depozitler görülür. Glomerüler bazal membran kalınlığı genelde normaldir. İmmunfloresan boyalar yardımı ile IgG ve C3 birikimleri görülebilir. Daha sonraki evrelerde bu depozitler yeni sentezlenen bazal membran tarafından çevrilmeye başlar. Bu depozitler arasında kalan normal glomerüler bazal membran kısımları özel boyalar yardımı ile karakteristik dikensi(spike) çıkıntılar şeklinde görülür. Evre I de minimal düzeyde spike oluşumu izlenir.

Evre II : Glomerüler bazal membranın epitelyal yüzeyinde dikensi çıkıntılar oluşturan 'spike' formasyonları belirgin olarak görülmeye başlar. İlerlemiş olgularda bu dikensi çıkıntıların uçları genişlemeye ve çomaklaşmaya başlar. Elektron yoğun birikimlerin sayısı ve büyüklüğü Evre I'e göre artmıştır.

Evre III : Elektron yoğun birikimler yeni sentezlenen bazal membran tarafından çepeçevre sarılır ve intramembranöz karakter göstermeye başlar. Bu durum bazal membran ve kapiller duvarın düzensiz olarak kalınlaşması şeklinde görülür. Biriken depozitler GBM ve kapiller duvarın birbirinden ayrılmasına neden olur.

Evre IV : Depozitler zamanla rezorbe olur ve daha önce depozitlerin olduğu alanlar elektron-*lucent* olarak görülür. Görünüm vakuollü bir yüzeye benzetilir.

Evre V : Subepitelyal birikimler azalmış, bazal membran görünümü normale dönmeye başlamıştır. Bazal membran kısmi olarak kalınlaşmış ve bazı bölgelerde saydamlaşmıştır.

Patolojik olarak birincil MN ile ikincil MN'i biribirinden ayırmak kesin olarak mümkün görülmemektedir. Bununla birlikte immünfloresan incelemede full-house patern varlığı ve elektron mikroskopunda endotelyal tübüloretiküler inklüzyonların varlığı ikincil neden olarak SLE'yi düşündürürken, mezengial ve endokapiller hiperselülarite görülmesi IgA nefropatisini , depozitlerin subendotelyal ve tübüler bazal membran duvarlarında lokalize olması ve immunfloresan yöntemlerle IgG1, IgG2, IgG3 birikiminin gösterilmesi ikincil bir neden varlığını düşündüren özelliklerdir.[39]

2.7. Tedavi

MN tedavisinde hastaların klinik durumu, proteinüri miktarı ve süresi, serum kreatinin yüksekliği ve süresi, MN ilişkili komplikasyonların varlığı bir bütün olarak değerlendirilmeli, konservatif yaklaşımlara, immünsüpresif olmayan tedavilere ya da immunsüpresif tedavilere bu değerlendirmelerin sonucunda karar verilmelidir.[1] Hastalarda tedavinin temel hedefi proteinürinin ortadan kaldırılmasıdır. Tüm hastalarda mutlaka anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri(ACEi) ve/ve ya anjiotensin reseptör blokörleri(ARB), lipit düşürücü ajanlar ve kan basıncının etkin kontrolünü içeren destek tedavilerinin yapılması gerekir.[26]

2.7.1. Konservatif tedaviler

Diyet

Konservatif tedavilerin başında diyette protein alımını 0.8 gr/kg/gün olacak şekilde kısıtlamak gelmektedir. Protein alımını yaklaşık 0.6-0.8 g/kg/gün olacak şekilde kısıtlamak nefrotik düzeyde olan proteinüriyi azaltabilmektedir. Fakat tek başına protein kısıtlamak nefrotik sendromda tam iyileşme sağlamamaktadır. [68]

Hiperlipidemi tedavisi

Hiperlipideminin şiddeti proteinüri miktarı ile orantılı olarak yüksektir. Proteinürinin tedavisi ile hiperlipidemi kontrol altına alınabilmektedir. Diyette yağ alımının kısıtlanması, ilaç tedavisi hiperlipidemi kontrolü için kullanılmaktadır.[57] Hidroksimetilglutaril koenzim A (HMG coA) redüktaz inhibitörleri nefrotik sendroma bağlı hiperkolesterolemide ilk tercih edilecek ajanlardır. Bu ilaçlar ile proteinürinin devam ettiği hastalarda dahi kolesterolde %35-45 oranında azalma sağlanabilir.[69] Fibrik asit deriveleri ise hipertrigliseridemide etkili olup nefrotik sendroma bağlı hiperkolesterolemide etkili değildirler.[70]

Antikoagülan tedavi

Membranöz nefropati ile beraber tromboemboli risk faktörü olan hastalarda antikoagülan tedavi kullanımı neticesinde ortaya çıkan kanama komplikasyonlarından daha fazla oranda tromboembolik hastalık riski azalmaktadır. Tromboemboli için en riskli olan grup membranöz nefropati ile beraber albümin < 2 gr/dl olan hastalar olmakla birlikte, diğer risk faktörleri geçirilmiş tromboembolik olay, immobilizasyon, morbid obezite, abdominal veya

ortopedik cerrahi girişim öyküsüdür. Nefrotik sendromun remisyonundan 6 ay sonra antikoagülan tedavi başka endikasyon yoksa kesilmelidir.[71, 72]

Kan basıncı kontrolü

MN hastaları da dahil olmak üzere >1 g/gün proteinürisi olan hastalarda kan basınıcı kontrolü için geçerli hedef 125/75 mmHg'dır.[73] Etkin antihipertansif ajanlar olan anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü(ACEi) ve/ve ya anjiotensin reseptör blokörü(ARB) proteinüriyi azaltmakta , diyabetik ve diyabetik olmayan kronik nefropatili hastalarda böbrek hastalığı progresyonunu yavaşlatmaktadır. Bu etkileri sebebiyle proteinürik böbrek hastalıklarında hipertansiyonu tedavi etmek için bu ajanlar tercih edilir.[74]. ACEi ve ARB böbrek koruyucu etkisini proteinüriyi azaltarak göstermektedir, eğer bu ajanlar proteinüri üzerine olumlu etki gösterememişse böbrek koruyucu etkileri olmamaktadır.[75, 76]

Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi(RAAS) vazokonstrüksiyon ve volüm homeostazis aracılığıyla kan basıncının dengelenmesinde esas rolü oynar. RAAS'ın oluşumunda temel basamak anjiotensin-I(A-I)'in anjiotensin II(A-II)'ye anjiotensin dönüştürücü enzim(ACE) aracılığı ile dönüşümüdür. Bu sistemin ilk aktif maddesi olan A-II vücuttaki en aktif vazokonstrüktör ve aldosteron sekresyonu stimülatörüdür. Anjiotensin II(A-II) arteriolleri doğrudan etkileyerek vazokonstrüksiyon oluşturur ve aynı zamanda sürrenal bezden aldosteron salınımı arttırarak vücutta sodyum ve su tutulumuna neden olur. RAAS'ın aşırı aktivasyonu sonucu kan basıncı yükselir. Anjiotensin dönüştürücü enzimin(ACE) A-II oluşturmasının yanısıra önemli ölçüde vazodilatör etkileri olan bradikinin, diğer kininler ve prostaglandinleri de inaktif metabolitlerine dönüştürür. Bunun sonucunda vücutta tabii olarak bulunan bu vazodilatör maddelerde önemli düzeyde azalmalar meydana gelir. Renin-anjiotensin-aldosteron sistem blokajı ile sistemik vasküler direnç azaltılarak vazodilatasyon oluşturulur ve buna ilave olarak aldosteron sekresyonun indirekt inhibisyonuna bağlı natriüretik etki oluşur,

su ve sodyum tutulumu engellenir. Renin-anjiotensin-aldosteron sistem blokajının diğer önemli etkisi vazodilatör etkili bradikininin, diğer bazı kininlerin ve prostaglandinlerin yıkılmasının önlenerek kan serum düzeylerinin yükseltilmesi, dolayısıyla bu yolla arteriollerde vazodilatasyon oluşturulmasıdır.[77, 78] Renin-anjiotensin-aldosteron sistem blokörleri olan anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri(ACEi) ve/ve ya anjiotensin reseptör blokörleri(ARB) bu mekanizma ile hipertansiyonu kontrol altına alarak böbreklerde proteinüriyi azaltırlar. Aynı zamanda RAAS blokörleri ile yapılan çalışmalarda bu etkilerden bağımsız olarak efferent arteriollerde vazodilatasyon etkisiyle böbrek glomerül içi basıncını azalttıkları, glomerüllerde boyuta bağlı seçiciliği iyileştirerek proteinüriyi azalttığı gösterilmiştir.[79, 80]

RAAS, mezangial hücre mitogenezi gibi hemodinamik olmayan mekanizmalarla etkisinin yanısıra, mezangial hücreler ve interstisyumdaki ekstrasellüler matriks birikimi ve yıkımı arasındaki dengeyi de etkilemektedir.[81] Anjiotensin II(A-II) vazokonstrüktör etkisinden bağımsız olarak mezangial hücreleri, muhtemelen podositleri, renal tubul epitel hücreleri ve interstisyel fıbroblastları direkt aktive eder.[82] Bu etkileri başlıca anjiotensin II reseptör tip 1 aracılığıyla gerçekleşir. Ama kemotaksis gibi bazı etkileri aşikar olarak anjiotensin II reseptör tip 2 yoluyla olur. Renin-anjiotensin-aldosteron sistem blokerleri olan anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri(ACEi) ve/ve ya anjiotensin reseptör blokörleri(ARB) bu mekanizmayla mezangial matriks ve mezangial tip 2 hücrelerin kontraktil elemanlarını direkt etkileyerek fıltrasyon alanını arttırlar ve makromoleküllerin mezangiyuma hareketlerini azaltarak mezangial fonksiyonları iyileştirirler.[83]

2.7.2. İmmunüpresif tedaviler

Membranöz nefropatide diğer glomerülonefritlere oranla spontan remisyon oranı yüksektir. Membranöz nefropatili hastaların yaklaşık %30-40'ında spontan remisyon gözlenirken, kadın cinsiyet, çocuklar, başlangıç proteinürisi düşük olanlar, <50 yaş olanlar ve serum kreatinini normal olanlarda spontan remisyon görülme oranı daha yüksektir.[84, 85] Bu nedenle hastalarda immünsüpresif tedavi vakaların risk durumuna göre ayarlanır. *Kidney Disease Improvement Global Outcome*(KDIGO) kılavuzuna göre tedavi vakaların risk durumlarına göre ayarlanabilir. Düşük, orta, yüksek riskli gruplara farklı algoritmalara göre tedavi planlanmalıdır. Normal kreatin klirensi bulunan, 6 aylık takip boyunca proteinüri düzeyleri 4gr/gün'ün altında olan hastalar düşük progresyon riski olan grup olarak değerlendirilerek; bu hastalarda diyet, ACE ve/ve ya ARB ile etkin kan basıncı kontrolü, serum kolesterolünün sıkı kontrolü önerilmektedir. Düşük progresyon riskine sahip hastaların prognozu çok iyidir. Bu grup hastalarda immünsüpresif tedavi genelde gerekmez. Normal ya da normale yakın kreatin klirensi olan ve 6 aylık takiplerinde proteinüri düzeyleri 4 ile 8 g/gün arasında olan hastalar orta progresyon risk grubu olarak değerlendirilirler. Orta progresyon riski olan hastalarda immunsüpresif ilaçlara karar vermek için; 6 aylık optimal konservatif tedaviye rağmen proteinüri düzeyinin 4g/gün altına düşmemesi, hastalıkta geçen süre, serum kreatinin düzeyinde başlangıca göre %30'dan fazla artış olması (GFR'ın 25-30 mL/dk'nın altında olmaması ve bu serum kreatinin artışını açıklayıcı komplikasyonların gelişmemiş olması şartıyla) ve hayatı tehdit eden komplikasyonların varlığına bakılır. Normal ya da düşük kreatin klirensli veya 6 aylık takiplerinde proteinüri düzeyleri 8 g/gün'den fazla olan hastalar yüksek progresyon risk grubu olarak değerlendirilirler. Bu grup hastalarda immünsüpresif tedaviye hızlıca başlanması tavsiye edilmektedir. Serum kreatinin düzeyi >3,5 mg/dL olan veya glomerüler filtrasyon hızı(GFR) <30 mL/dk olan hastalarda, küçük böbrek boyutları olan hastalarda (ultrasonografi ile böbrek uzunluğu < 8 cm), ciddi hayatı tehdit eden enfeksiyon varlığında immünsüpresif tedaviler önerilmemektedir. (Tablo 2) İmmünsüpresif tedavi genel olarak birincil MN

varlığında kullanılmaktadır. İkincil MN'de ise tedavi nedeni ortadan kaldırmaya yöneliktir. Maligniteye ikincil oluşan membranöz nefropatide tedavi maligniteyi ortadan kaldırmaya yönelik iken, aktif enfeksiyona ikincil oluşan membranöz nefropatide enfeksiyonun tedavisi temel yaklaşım olarak kabul edilmektedir.[26, 41]

Tablo 2: İmmünsüpresif tedavi kontrendikasyonları

Tedavi edilmemiş enfeksiyonlar(HIV, hepatit B ve C, tüberküloz, fungal enfeksiyonlar)
Neoplaziler(akciğer, meme, kolon vs.)
Üriner retansiyon
Serum kreatinin>3.5 mg/dl
Lökopeni (<4000 lökosit/mm3)
Takip edilemeyecek olan hasta

İmmünsüpresif tedavi yanıtında hedef, proteinüriyi mümkün olduğunca azaltmaktır. Tedavi sonunda 24 saatlik idrarda proteinüri düzeyi 300 mg/gün'den az olan hastalar tam remisyon, proteinüri düzeylerinde başlangıç proteinüri düzeylerine göre %50'den fazla azalma sağlanan hastalar kısmi remisyon olarak değerlendirilirler.

Kortikosteroidler

Kortikosteroid monoterapisinin etkinliği hala tartışmalıdır. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda kortikosteroid monoterapisinin proteinüri, hastalık progresyonu, renal sağkalım üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle MN'de kortikosteroid monoterapisi önerilmemektedir. [86, 87]

Alkilleyici ajanlar

Kortikosteroid ve alkilleyici ajan kombinasyonu immunsupresif tedavide en sık kullanılan rejimdir. *Ponticelli* ve arkadaşlarının 1984 yılında yaptığı çalışmada, klorambusil veya siklofosfamid ile birlikte steroid kombinasyon tedavisinin; plasebo, steroid monoterapisi, siklofosfamid monoterapisi verilen hasta gruplarına göre hem tam, hem de kısmi iyileşme sağlamada daha başarılı bulmuştur.[87]. Günümüzde rehberlerde MN tedavisinde en fazla önerilen ilk seçenek tedavi yöntemi *Ponticelli* rejimidir. Bu rejimde toplam 6 aylık süreçte aylık periyodik olarak oral yada intravenöz kortikosteroidler ve alkilleyici ajanlar ile olan kombinasyon önerilmektedir. (Tablo 3) Toksisitesi diğerine kıyasla daha az olması nedeniyle siklofosfamid, klorambusile tercih edilir. Siklofosfamid ve klorambusil'in dozu hastaların yaşına ve GFR'a göre ayarlanır. Oral alkilleyici ajanların günlük sürekli olarak verilmesinin daha etkin olduğu düşünülmektedir. Ancak tedavi süresinin 6 aydan fazla tutulması, kümülatif dozun daha yüksek olması nedeniyle ciddi toksiste riskini arttırdığından çok fazla önerilmemektedir. [26]

Tablo 3: Periyodik Kortikosteroid ve Alkilleyici Ajan Kombinasyonu (*Ponticelli* rejimi)

1.Ay	i.v. metilprednizolon(1 gr)/gün 3 doz, sonrasında oral metilprednizolon (0.5 mg/kg/gün) 27 gün
2.Ay	Oral klorambusil (0.15-0.2 mg/kg/gün) ve ya oral siklofosfamid (2 mg/kg/gün) 30 gün
3.Ay	1.ay tekrarı
4.Ay	2.ay tekrarı
5.Ay	1.ay tekrarı
6.Ay	2.ay tekrarı

Kalsinörin inhibitörleri

Bu grup hastalarda kullanılabilecek olan diğer grup ilaçlar kalsinörin inhibitörlerdir(CNI) [siklosporin(Csa) ve takrolimus(TAC)]. Naumovic'in yaptığı bir çalışmada düşük doz Csa ve kortikosteroid ile düşük doz idame kortikosteroid monoterapisi alan hastalar kıyaslanmış, 2 yıllık takipte sağkalım açısından anlamlı bir fark olmamasına karşın, Csa ve kortikosteroid kombinasyonu alan hastalarda tam ve kısmi iyileşme oranları daha yüksek bulunmuştur.[88] Başka bir çalışmada, diğer immunsupresif ajanlara yanıtsız yüksek risk grubunda yer alan hastalarda 2 yıllık Csa monoterapisinin hem daha yüksek remisyon oranları sağladığı, hem de renal sağkalım üzerine daha faydalı olduğu gösterilmiştir.[89] KDIGO kılavuzu kalsinörin inhibitörlerini immunsüpresif tedavi kriterlerini taşıyan hastalarda 6 aylık tedavi protokolü şeklinde tavsiye etmektedir.(Tablo 4) Fakat bu ajanlar alkilleyici ajanlarla beraber kullanılmazlar ve immunsupresif tedavi kontrendikasyonu olan hastalara verilmezler. Bu ajanlar ile 6 aylık tedavi sonrasında tam ya da kısmi iyileşme sağlanamazsa bu ajanların kesilmesi önerilir. Kalsinörin inhibitörü dozu 4-8 haftada bir %50 oranında arttırılacak şekilde verilmelidir. Hastalığın remisyona girmesi durumunda ve nefrotoksisite gelişmemişse toplam tedavi 12 aya kadar sürdürülmelidir. Kalsinörin inhibitörleri ile tedavi sırasında yakın kan basıncı takibi ve kontrolü sağlanmalıdır, serum kreatinin yakından takip edilmelidir.[26]

Tablo 4: Kalsinörin İnhibitörleri İçeren Rejimler (KDIGO kılavuzu)

Siklosporin: 3.5-5 mg/kg/gün oral, günde 2 kez 12 saat ara ve prednizolon 0.15 mg/kg/gün 6 ay tedavi süresi. Akut nefrotoksisteden kaçınmak için başlangıçta düşük doz başlanır ve kademeli olarak doz arttırılır. Kan siklosporin düzeyi 125-225 mcg/L olacak şekilde ilaç dozu ayarlanmalıdır.
Takrolimus: 0.05-0.075 mg//kg/gün oral, günde 2 kez 12 saat ara ve prednizolon verilmeden 6-12 ay tedavi süresi. Akut nefrotoksisteden kaçınmak için başlangıçta düşük doz başlanır ve kademeli olarak doz arttırılır.

Kalsinörin inhibitör bazlı rejimleri alkilleyici bazlı rejimlerle kıyaslayan randomize kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Yapılan bir retrospektif analizde Csa bazlı rejimin daha yüksek remisyon oranını sağladığı, buna karşın relaps oranının ise alkilleyici bazlı rejime oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Hem Csa bazlı rejimde hemde alkilleyici bazlı rejimde hastalık progresyonu ve renal sağkalım benzer bulunmuştur.[90]

Mikofenolat Mofetil

Mikofenolat Mofetil(MMF) ile yapılan randomize kontrollü çalışmalarda MMF monoterapisinin kronik böbrek yetmezliğine gidişi geciktirmediği, etkin remisyon sağlamadığı görülmüştür.[91] Başka bir çalışmada MMF ile kortikosteroid kombinasyonun alkilleyici ajan ile kortikosteroid kombinasyonu kadar etkili olduğu gösterilmiştir.[92] Kılavuzlara göre MN tedavisinde MMF monoterapisi önerilmemektedir.[26]

Rituksimab

MN tedavisinde yeni keşfedilen terapötik ajanlardan bir tanesi de rituksimabtır. Rituksimabın MN başlangıç tedavisinde kullanımı ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar yetersiz düzeyde olmakla beraber, bazı gözlemsel çalışmalarda ümit vaad eden sonuçlar gözlenmiştir. Bir çalışmada 8 MN hastasına dört haftalık rituksimab tedavisi verilmiş, 12 ay içinde 2 hastada tam iyileşme, 4 hastada ise kısmi iyileşme gözlenmiş, tüm hastaların böbrek fonksiyonlarının stabil kaldığı görülmüştür. Bu tedavi boyunca hafif yan etkiler gözlenmiştir.[93] Aynı araştırmacılar tarafından yapılan başka bir çalışmada rituximabın özellikle miminal tübülointersisyel hasarı olan hastalarda etkili olduğu görülmüştür.[94]

ACTH

Adrenokortikotropin Hormonu(ACTH) MN'de önerilen diğer bir tedavi seçeneğidir. Membranöz nefropati başlangıç tedavisinde uzun etkili ACTH kullanımının etkinliği ile ilgili zayıf veriler bulunmaktadır. Yakın zamanda yapılan küçük kapsamlı bir çalışmada MN başlangıç tedavisinde alkilleyici ajanlar ve kortikosteroid kombinasyonu ile sentetik ACTH tedavisi karşılaştırılmış, kısa dönem izlemde benzer etkinlikte olduğu görülmüştür.[95] Sentetik ACTH'ya bağlı yan etikler olarak; baş dönmesi, glukoz intoleransı, diyare ve hiperpigmentasyon görülmüştür, fakat tedaviden sonra bu bulgular düzelmiştir. Sentetik ACTH'nın MN başlangıç tedavisinde kullanımı ile ilgili daha büyük ve güçlü randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.[26]

2.8. Prognoz

İmmünsüpresif tedaviyle ya da spontan remisyona giren membranöz nefropati hastalarında uzun dönemde prognoz genellikle iyidir. Ponticelli ve arkadaşlarının tedavide kortikosteroid ile alkilleyici ajan kombinasyonu verilen 87 membranöz nefropati hastasında yaptığı bir çalışmada, hastaların %40'ında tam remisyon, %50'sinde kısmi remisyon gözlenirken, %10 hastada ise iyileşme gözlenmemiştir. Remisyona giren hastalarda relaps görülme oranı ise %20 olarak saptanmış olup, relaps görülen hastalara tekrar tedavi verilmesi gerektiği düşünülmektedir.[96]

Laluck ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 82 erişkin hasta ortalama 85 ay takip edilmiş, %67 hastada remisyon gözlenmiş, %20 hastada ise remisyon sonrası relaps gözlenmiş, %13 hastada ise iyileşme gözlenmemiştir.[97]

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hastalar

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalında 2008 ile 2015 yılları arasındaki sürede böbrek biyopsileri ile tanı alan MN hastalarını kapsamaktadır. Çalışmaya alınan hastaların tıbbi kayıtları, hasta dosyaları ve hastane elektronik sisteminden retrospektif olarak taranmış ve SPSS(Statistical Package for The Social Sciences) programında oluşturulan veri tabanına kaydedilmiştir. Çalışmaya dahil edilen yıllar arasında merkezimizde böbrek biyopsileri ile tanı alan, fakat tanı sırasında hasta dosyaları ve hastane elektronik sisteminde klinik verileri olmayan hastalar çalışma dışı tutulmuştur.(Tablo 5)

Tablo 5: Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

Böbrek biyopsisi merkezimizde elde edilmiş ve değerlendirilmiş hastalar
18 yaş ve üzeri hastalar
Biyopsi incelemesi ve klinik değerlendirme sonucunda membranöz glomerülonefrit tanısı alan hastalar
Tanı sırasında hasta dosyaları ve hastane elektronik sisteminde klinik verileri olan hastalar
Tedavi ve izlemleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalında yapılan hastalar

Hastaların demografik özellikleri olarak yaş, cinsiyet, sigara kullanımı; klinik veriler olarak böbrek biyopsisi için yatışlarında ölçülen tansiyon değerleri, eşlik eden hipertansiyon ve diyabetes mellitus varlığı, malignite varlığı, ikincil nedenler; kullanmış oldukları immunsüpresif tedaviler ve süreleri, takip süreleri, tedavi yanıtları kaydedildi. Laboratuvar olarak tanı anında serum üre azotu(BUN), serum kreatinini, ürik asit, sodyum, potasyum, protein, albümin, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein(HDL), düşük dansiteli lipoprotein(LDL) , trigliserid,

hemoglobin, C reaktif protein(CRP), HbsAg, Anti-HCV, antinükleer antikor(ANA), AntidsDna, immunglobulin A(IgA), serum kompleman 3(c3), serum kompleman 4(c4), antinötrofil sitoplazmik antikor(ANCA), fosfolipaz A2 reseptörü(PLA2R), 400x büyütmede hematüri miktarı kaydedildi. 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı 6 aylık periyodlar halinde, serum kreatinin değeri ise başlangıç ve tedavi sonrası değer olarak kaydedildi.

Tablo 6: Araştırmada Değerlendirilen Demografik ve Klinik Veriler

Demografik veriler (Tanı anında)
Yaş
Cinsiyet
Sigara kullanımı
Klinik veriler
Tanı sırasında ölçülen kan basıncı değerleri
Hipertansiyon varlığı
Diyabetes mellitus varlığı
İkincil nedenler[SLE, romatoid artrit(RA), hemolitik üremik sendrom, multipl myelom, diğer]
Malignite varlığı[Akciğer ca, meme ca, kolon ca, mide ca, pankreas ca, prostat ca, lösemi, lenfoma, myelodisplastik sendrom(MDS), diğer]
Kullanmış oldukları immunsüpresif tedaviler (kortikosteroid monoterapisi, kortikosteroid + Csa, kortikosteroid + MMF, kortikosteroid + siklofosfamid, rituximab, kortikosteroid + Csa + MMF)
Kullanmış oldukları immunsüpresif tedavi süreleri (3-6 ay, 6-12 ay, 12-24 ay, >24 ay)
Takip süreleri(1 yıl, 1-2 yıl, 2-3 yıl, 3-4 yıl, 4-8 yıl)
Sonuç(Tam remisyon, kısmi remisyon, yanıtsız, son dönem böbrek yetmezliği)

Tablo 7: Araştırmada değerlendirilen laboratuvar veriler

Laboratuvar veriler
Serum üre azotu(BUN)
Serum kreatinin
Ürik asit
Sodyum
Potasyum,
Protein
Albümin
Total kolesterol
Yüksek dansiteli lipoprotein(HDL)
Düşük dansiteli lipoprotein(LDL)
Trigliserid
Hemoglobin
C reaktif protein(CRP)
HbsAg
Anti-HCV
Antinükleer antikor(ANA)
AntidsDna
İmmunglobulin A(IgA)
Serum kompleman 3(C3)
Serum kompleman 4(C4)
Antinötrofil sitoplazmik antikor(ANCA)
Fosfolipaz A2 reseptörü antikoru(anti-PLA2R)
Mikroskobik hematüri varlığı ve derecesi
24 saatlik idrarda proteinüri miktarı

Verilerin değerlendirilmesinde her hasta için böbrek biyopsisi zamanı izlemin başlangıcı olarak kabul edilmiştir. Araştırmaya esas olan her bir bulgu için hasta dosyalarındaki ve hastane elektronik sistemindeki son kayıt takip sonu bulgusu olarak alınmış ve bunların arasındaki süre takip süresi olarak ifade edilmiştir. Proteinüri seviyelerine 24 saatlik idrar toplanılarak bakılmıştır. Proteinüri seviyelerine göre hastalar 3,5gr/gün altında olanlar, 3,5-8 gr/gün olanlar ve 8 gr/gün'den fazla olanlar olmak üzere gruplandırılmıştır. Serum kreatinin seviyelerine göre 1 mg/dL'den az olanlar, 1 ile 2 mg/dL arasında olanlar ve 2 mg/dL'den fazla olanlar olarak gruplandırılmıştır. Hastalar hematüri miktarı bakımından mikroskobik büyük büyütmede(x400) yapılan incelemede : 0 eritrosit(yok), 1-10 eritrosit, 10'dan fazla eritrosit ve makroskopik hematüri olarak gruplandırıldı. Tanı sırasında albümin düzeylerine göre <2.5 g/dl olanlar, 2.5-3.5 g/dl olanlar ve >3.5 g/dl olanlar olarak 3 grupta değerlendirildi. Hiperlidipemi için LDL üst sınırı 130 mg/dL, hipertrigliseridemi için trigliserit üst sınırı 150 mg/dL ,ürik asit üst sınırı ise 7 mg/dL olarak alındı.

Takip sonunda 24 saatlik idrarda proteinüri düzeyi 300 mg/gün'den az olan hastalar tam remisyon, proteinüri düzeylerinde başlangıç proteinüri düzeylerine göre %50'den fazla azalma sağlanan hastalar kısmi remisyon, proteinüri düzeylerine tam ya da kısmi remisyon sağlanamayan hastalar yanıtsız olarak tanımlandı. Proteinüri düzeylerine bakılmaksızın GFR<15 ml/dk olup hemodiyalize başlanan hastalar son dönem böbrek yetmezliği(SDBY) olarak kaydedildi. GFR; CKD-EPI formülü kullanılarak "GFR = 141 X min(Scr/κ,1)α X max(Scr/κ,1)-1.209 X 0.993yaş X 1.018 (κ kadınlar için 0.7, erkekler için 0.9, α kadınlar için –0.329, erkekler için –0.411)" hesaplandı.[98]

Uygulanan tedaviye göre hastalar immünsüpresif tedavi alanlar ve sadece konservatif tedavi alanlar olarak 2 grupta incelenmiş olup, immünsüpresif tedavi alan hastaların aldıkları tedaviler kortikosteroid monoterapisi, kortikosteroid + Csa, kortikosteroid + MMF, kortikosteroid + siklofosfamid, kortikosteroid + rituximab, rituximab monoterapisi, kortikosteroid + Csa + MMF alanlar olmak

üzere gruplandırıldı. Hastaların takipleri sırasında ölüm oranları, ölüm nedenleri, ölüme kadar geçen süreler de kaydedildi.

3.2. İstatistiksel Analizler

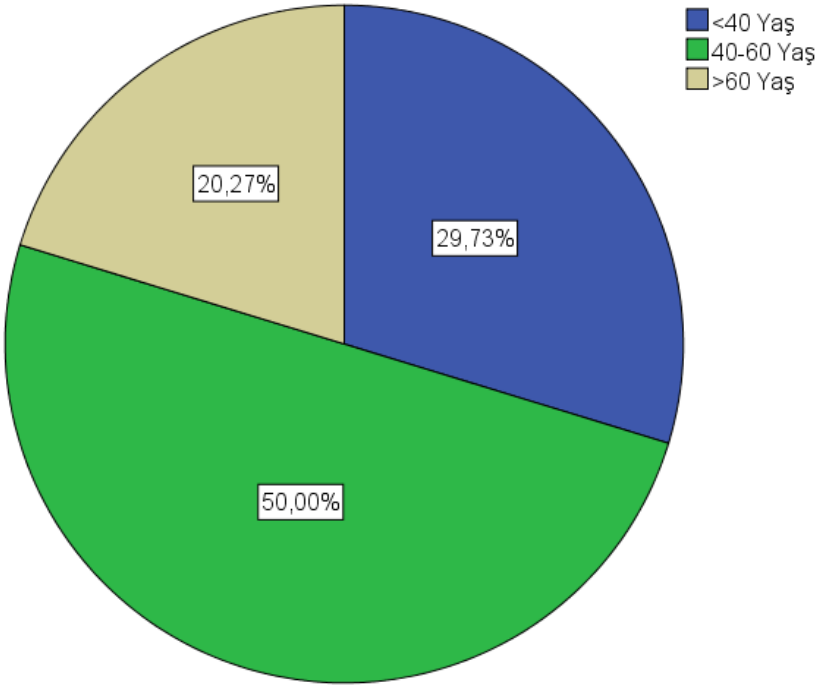
İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma olarak verildi. Sayısal değişkenlerin ikiden çok grup karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında one-way ANOVA, sağlanmadığında Kruskal Wallis test ile yapıldı. Alt grup analizleri parametrik testte Tukey, nonparametrik testte Mann Whitney U test ile yapıldı ve Bonferroni düzeltmesine göre yorumlandı. Dağılımı normal olan parametrelerde bağımlı gruplar t testi, anormal olan parametrelerde ise Wilcoxon testi kullanıldı. İki grup karşılaştırmaları sayısal değişken normal dağılım koşulunu sağlamadığından Mann Whitney U testi ile analiz edildi. Sayısal değişkenlerin ilişkileri normal dağılım koşulu sağlandığında Pearson, sağlanamadığında Spearman' rho korelasyon analizi ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki farkları Ki-kare analizi ile değerlendirildi. Koşulların sağlanamadığı durumlarda çok gözlü tablolarda Monte Carlo simülasyonu uygulandı. Çok değişkenli analizi, lineer regresyon analizi (enter metodu) ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık düzeyi p değerinin 0,05'ten küçük olması durumu olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik veriler

Çalışmamıza Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalında 2008 ile 2015 yılları arasındaki sürede böbrek biyopsileri ile tanı alan 103 hastadan, araştırmaya katılma kriterlerini taşıyan 74 membranöz nefropati hastası dahil edildi. Hastaların 40'ı erkek(%54,1), 34'ü ise kadın(%45,9) idi. Hastaların yaşları 23-75 arasında olup, yaş ortalaması 47,6±14 olarak bulundu. Hastaların %29,7'si 40 yaşın altında, %50'si 40 ile 60 yaş arasında, %20,3'ü 60 yaşın üzerindeydi.(Şekil 1) Erkeklerin yaş ortalaması 51,4±13,4 iken, kadın hastaların yaş ortalaması 43,1±13,5 idi. Tüm hastaların sigara kullanımı kaydedilmiş olup, 43 hasta(%58,1) hiç sigara kullanmamış, 10 hasta(%13,5) geçmişte sigara kullanmış, 21 hasta(%28,3) ise aktif sigara kullanıcısıydı.

Şekil 1: Hastaların yaş aralığı



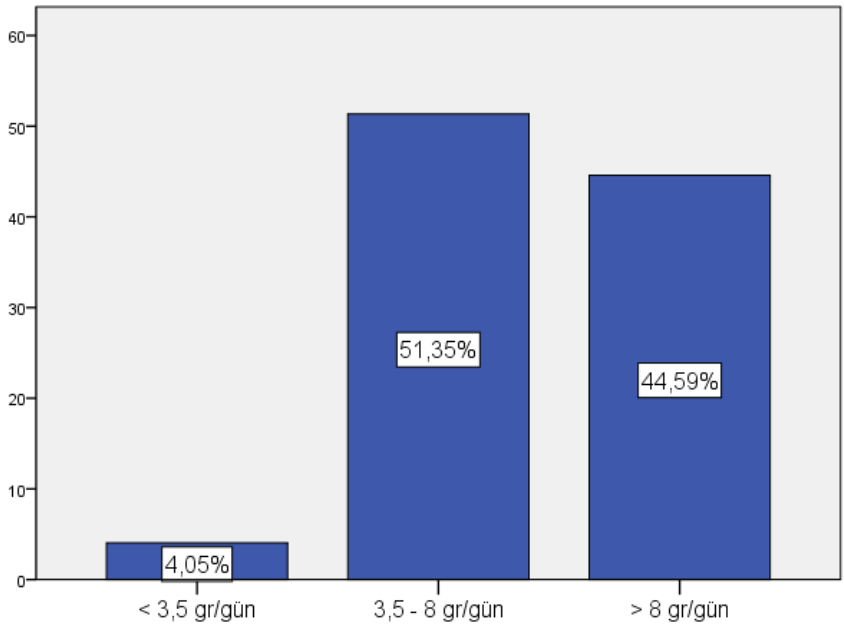
4.2. Klinik özellikler

Tanı konulduğu sırada 74 hastanın 37'sinde(%50) hipertansiyon tanısı mevcuttu. Hastaların tanı sırasında bakılan kan basıncı ortalaması 126/79±15,2/10,8 mmHg idi. Hastaların 62'sinde(%83,8) kan basıncı 140/90 mmHg'nın altında bulunurken, 12 hastada(12,2) kan basıncı 140/90 mmHg ve üstünde saptanmıştı. Tanı konulduğu sırada 74 hastadan 9 hastada tip 2 diyabetes mellitus(%12,2) mevcuttu.

4.3. Laboratuvar veriler

Hastalar tanı sırasında 24 saatlik idrarda proteinüri seviyelerine göre gruplandırıldı. Tanı anında 3 hastanın(%4,1) proteinüri miktarı < 3,5 gr/gün, 38 hastanın(%51,4) proteinüri miktarı 3,5 gr/gün ile 8 gr/gün arasında, 33 hastanın(%41,7) proteinüri miktarı >8 gr/gün olarak saptandı.(Şekil 2)

Şekil 2: Tanı anında 24 Saatlik idrarda proteinüri düzeyleri



Tanı sırasında bakılan serum kreatinin değerlerine göre hastaların 50'sinde(%67,6) serum kreatinini <1 mg/dl, 18 hastada(%24,3) serum kreatinini 1 ile 2 mg/dl arasında, 3 hastada(%4,1) serum kreatinini 2 ile 3,5 mg/dl arasında, geri kalan 3 hastada(%4,1) ise serum kreatinini >3,5 mg/dl bulundu. Hastaların tanı sırasında serum kreatinin ortalaması 1,06±0,93 mg/dl, glomerüler filtrasyon hızı 90±32 ml/dk, serum sodyum ortalaması 139±4 mmol/l , serum potasyum ortalaması 4,3±0,4 mmol/l, serum total protein ortalaması 5,3±1 g/dl, serum albümin ortalaması 2,7±0,8 g/dl bulundu. Hastaların tanı anında total kolesterol ortalaması 296±107 mg/dl, HDL ortalaması 56±19 mg/dl, LDL ortalaması 203±95 mg/dl, trigliserid ortalaması 190±98 mg/dl bulundu.(Tablo 8)

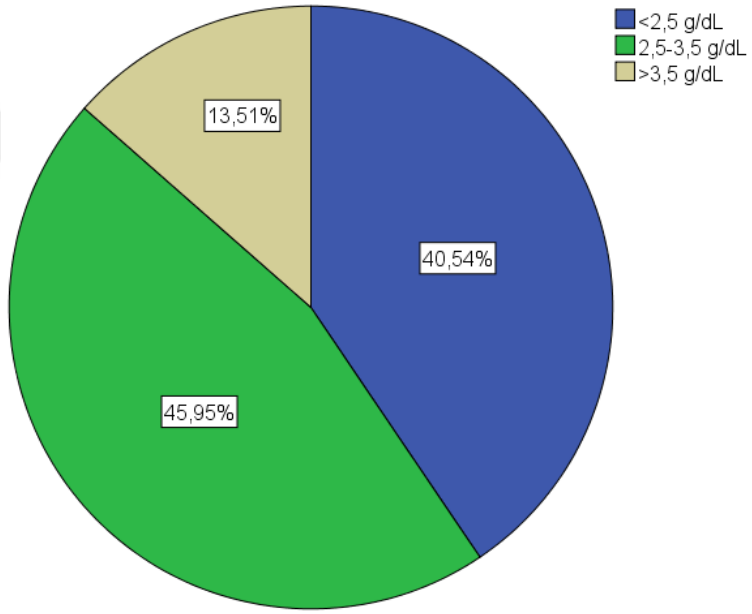
Tablo 8: Tanı anında hastaların laboratuvar verileri

	Proteinüri (g/gün)	Kreatinin (mg/dl)	GFR (ml/dk)	Serum Na (mmol/l)	Serum K (mmol/l)	Ürik Asit (mg/dl)	Total Protein (g/dl)	Albümin (g/dl)	Total kolesterol (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	Trigliserid (mg/dl)
Ortalama	9168	1,06	90	139	4,3	5,4	5,3	2,7	296	56	203	190
SS(±)	6691	0,93	32	4	0,4	1,6	1	0,8	107	19	95	98
En büyük	45900	6,6	142	160	5,2	10,1	7,6	4,8	630	130	490	654
En küçük	1660	0,42	8	127	3,6	1,5	3,3	1,2	93	26	43	56

SS(±): Standart Sapma, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, Na: Sodyum, K: Potasyum

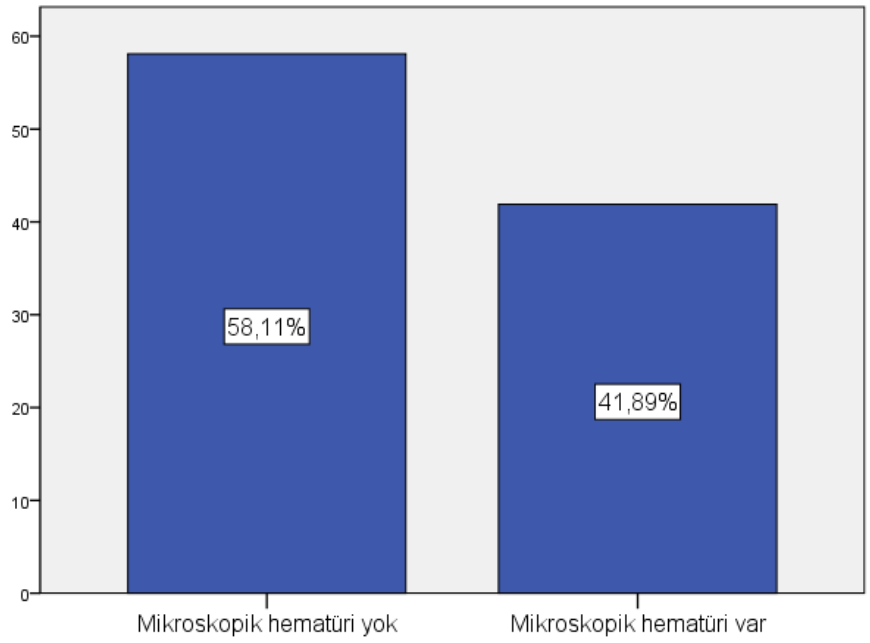
Tanı sırasında albümin düzeyi 10 hastada(%13,5) 3,5 g/dl'den yüksek, 34 hastada(45,9) 2,5 ile 3,5 g/dl arasında, 30 hastada(40,5) ise 2,5 g/dl'den düşük bulunmuş olup, toplamda 64 hastada(%86,5) hipoalbuminemi saptandı.(Şekil 3)

Şekil 3: Tanı anında Albumin Düzeyleri



Başvuru sırasında hastaların hiçbirinde makroskopik hematüri yoktu. Yapılan tam idrar tetkiklerine göre hastaların hematüri varlığı değerlendirildi. Bu kayıtlara göre 43(%58,1) hastada hematüri saptanmazken, 31(%41,9) hastada mikroskopik hematüri mevcuttu.(Şekil 4)

Şekil 4: Tanı anında hematüri varlığı



Hastaların tanı sırasında ölçülen 24 saatlik idrarda proteinüri ortalaması 9168±6691 mg/gün olarak bulunmuş olup, maksimum proteinüri düzeyi 45900 mg/gün, minimum proteinüri düzeyi 1660 mg/gün olarak saptandı. İmmünsüpresif veya sadece konservatif tedaviler sonrasında ise 24 saatlik idrarda proteinüri ortalaması 2276±3994 mg/gün olarak gözlenirken, maksimum değer 18400 mg/gün, minimum değer ise 56 mg/gün olarak bulundu. Hastaların tanı sırasında ölçülen serum kreatinin ortalaması ise 1,06±0,93 mg/dl bulunmuş olup maksimum serum kreatinin düzeyi 6,6 mg/dl, minimum serum kreatinin düzeyi 0,42 mg/dl olarak saptandı. İmmünsüpresif veya sadece konservatif tedaviler sonrasında ise serum kreatinin ortalaması 1,18±1,14 mg/dl olarak gözlenirken, maksimum değer 6,6 mg/dl, minimum değer ise 0,44 mg/dl olarak bulundu.

Tablo 9: Tanı anında ve takip sonrasında proteinüri ve kreatinin düzeyleri

	Tanı anında proteinüri (mg/gün)	Takip sonunda proteinüri (mg/gün)	Tanı anında kreatinin (mg/dl)	Takip sonunda kreatinin (mg/dl)
Ortalama	9168±6691	2276±3994	1,06±0,93	1,18±1,14
Minimum	1660	56	,42	,44
Maksimum	45900	18400	6,60	6,60

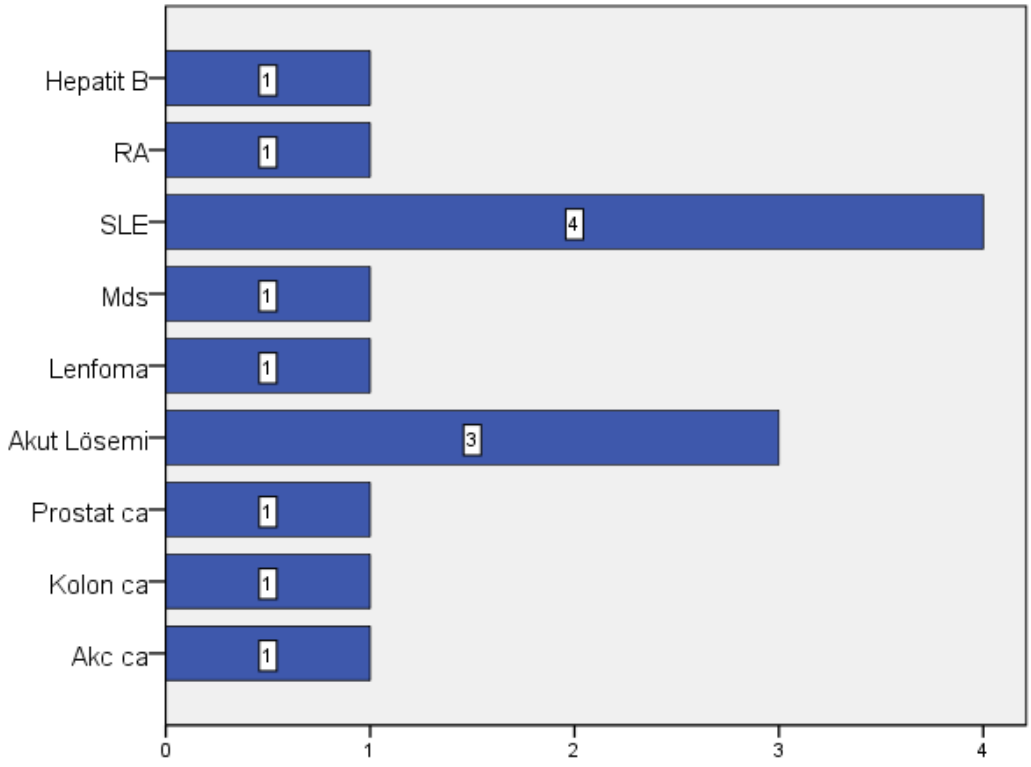
4.4. Membranöz nefropati etyolojisi

Takip edilen 74 hastadan 62 hasta ikincil nedenler açısından taranmış olup 7'sinde(%11,9) ikincil neden bulundu, 55 hastada(%88,1) ise ikincil neden bulunamayıp, bu hastalar birincil membranöz nefropati olarak değerlendirildi. Hastane elektronik sisteminde ve dosya kayıtlarında tarama yapılmadığı görülen diğer 12 hastanın 7'sinde tanı sırasında ikincil neden mevcut olup, 5 hastada ise tarama kayıtlarına ulaşılamadı. Bu sonuçlarla takip edilen 74 hastanın 60'(%81)ı birincil membranöz nefropati 14'ü(%19) ikincil membranöz nefropati olarak değerlendirildi. Takibi yapılan 74 hastanın kayıtlarında 10 hastada Anti-PLA2R çalışılmış olup, 6 hastada negatif, 4 hastada ise pozitif olarak bulundu. Anti-PLA2R negatif olan 6 hastada ikincil nedenlerin bulunmaması nedeniyle 10 hastanın hepsi birincil membranöz nefropati olarak kabul edildi. Anti-PLA2R bakılan olgu sayısı yetersiz olduğundan istatistiksel analizi yapılmadı.

İkincil neden olarak 8 hastada malignite, 5 hastada romatolojik hastalıklar, 1 hastada hepatit B enfeksiyonu mevcuttu. Maligniteler arasında 3 hasta akut lösemi, 1 hasta prostat ca, 1 hasta lenfoma, 1 hasta myelodisplastik sendrom, 1 hasta akciğer kanseri, 1 hasta kolon kanseri iken, romatolojik hastalıklar arasında

4 hasta SLE, 1 hasta romatoid artrit(RA); 1 hasta kronik hepatit B hastasıydı.(Şekil 5)

Şekil 5: İkincil nedenler

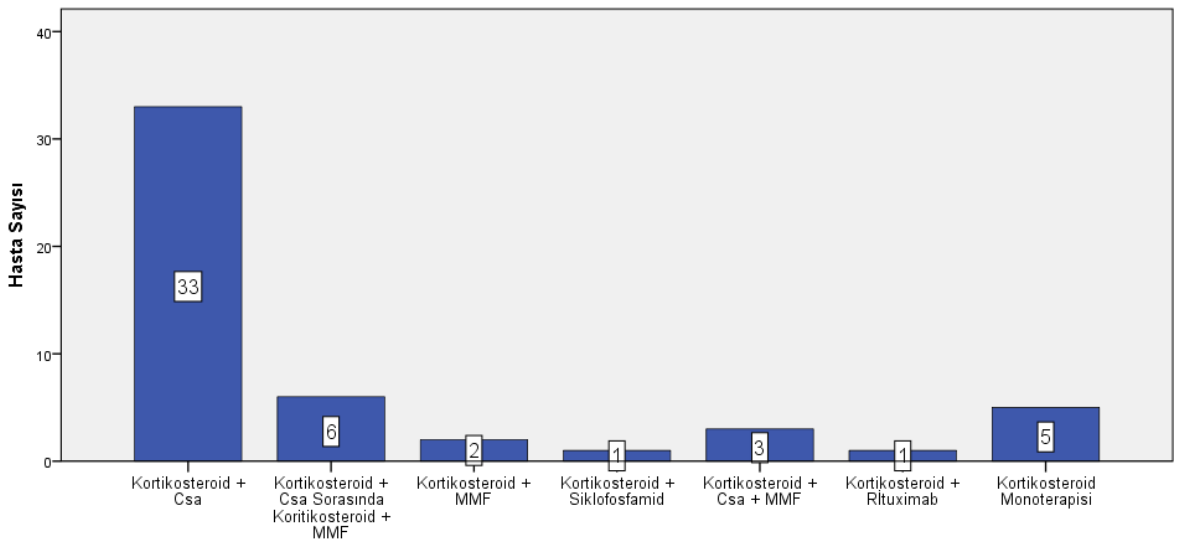


4.5. Tedavi

Membranöz nefropatili 74 hastadan 51 hastaya(%68,9) immünsüpresif tedavi verilmiş olup, 23 hasta(%31,1) ise sadece konservatif tedavi ile takip edilmiştir. İmmunsüpresif tedavi alan 51 hastadan 33'ü(%64,7) başlangıç tedavisinde kortikosteroid ile Csa kombinasyon tedavisi almıştır. İmmünsüpresif tedavi alan 51 hastanın 6'sı(%11,8) ise başlangıç tedavisi olarak kortikosteroid ile Csa kombinasyon tedavisi almış, fakat Csa ile nefrotoksisite gelişmesi nedeniyle

kortikosteroid ve MMF kombinasyon tedavisine geçilmiştir. Geri kalan 12 hastadan 2 hasta(%3,9) kortikosteroid ile MMF kombinasyon tedavisi, 1 hasta(%1,9) kortikosteroid ve siklofosfamid kombinasyon tedavisi, 3 hasta(%5,9) kortikosteroid ve Csa ile MMF kombinasyon tedavisi, 5 hasta(%9,8) ise kortikosteroid monoterapi tedavisi almıştır.(Şekil 6)

Şekil 6: Başlangıç İmmunsüpresif Tedavileri



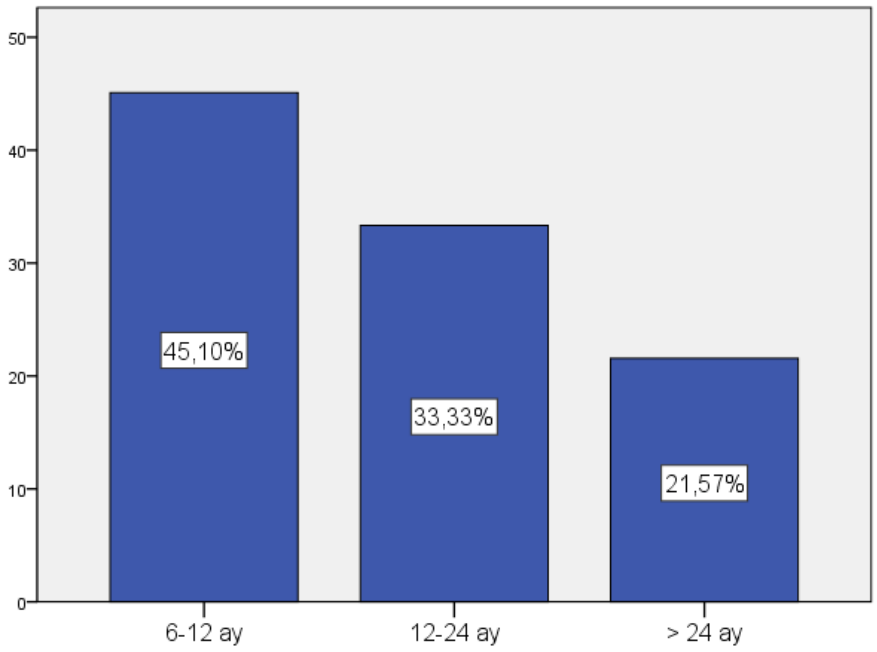
Toplam 4 hastaya rituksimab tedavisi uygulanmış olup, rituksimab alan hastalardan 3'ü diğer immünsüpresif ilaçlara yanıt vermeyen takibinde rituksimab verilen vakalar iken, 1 hasta diğer immünsüpresif ajanlar ile remisyon sağlanan, takibinde relaps olup rituksimab verilen bir vakaydı. Bir hasta akut lösemi nedeniyle takip edilirken, proteinüri nedeniyle yapılan renal biyopside MN tanısı almış Csa ve MMF ile beraber kortikosteroid tedavisi uygulanmış, tedaviye yanıtsız olunca hastanın tedavisine rituximab eklenmiş, yanıt alınamamıştır.. Tedaviye yanıt alınamayan hasta nefrotik sendrom olarak takip edildi. Bir diğer hastada Csa ve kortikosteroid kullanımı sırasında nefrotoksisite gelişmesi

nedeniyle MMF ile kortikosteroid tedavisine geçildi fakat kısmi ya da tam iyileşme sağlanmayan hastaya rituksimab tedavisi verildi ve tam iyileşme sağlandı. Diğer rituksimab verilen hastada ise Csa ile kortikosteroid ve sonrasında MMF ve kortikosteroid kombinasyon tedavilerine yanıt vermemesi nedeniyle tedaviye rituksimab verildi fakat iyileşme sağlanamadı. Dördüncü rituksimab verilen hasta MMF, Csa ve kortikosteroid ile kısmi iyileşme sonrası relaps olan hastaydı. Rituksimab sonrası remisyona girmeyen hasta takiplerde SDBY'ne ilerledi.

4.6. Tedavi süreleri

İmmünsüpresif tedavi verilen toplam süreler kaydedildi. İmmünsüpresif tedavi verilen 23 hasta(%45,1) 6 ile 12 ay arasında, 17 hasta(%33,3) 12 ile 24 ay arasında, 11 hasta(%21,6) 24 aydan daha uzun süre immunsüpresif tedavi aldı. Kombinasyon rejimlerinde hastalar ilk 6 ay içerisinde kısmi ya da tam remisyona girmişse tedavi sürelerinin 12 ile 18 aya kadar uzatılmış olduğu görüldü. Bu süre içinde yanıt alınamayan hastalarda mevcut tedavi kesilerek başka immünsüpresif tedavi kombinasyonlarının başlandığı ya da sadece konservatif tedavi ile devam edildiği görüldü.(Şekil 7)

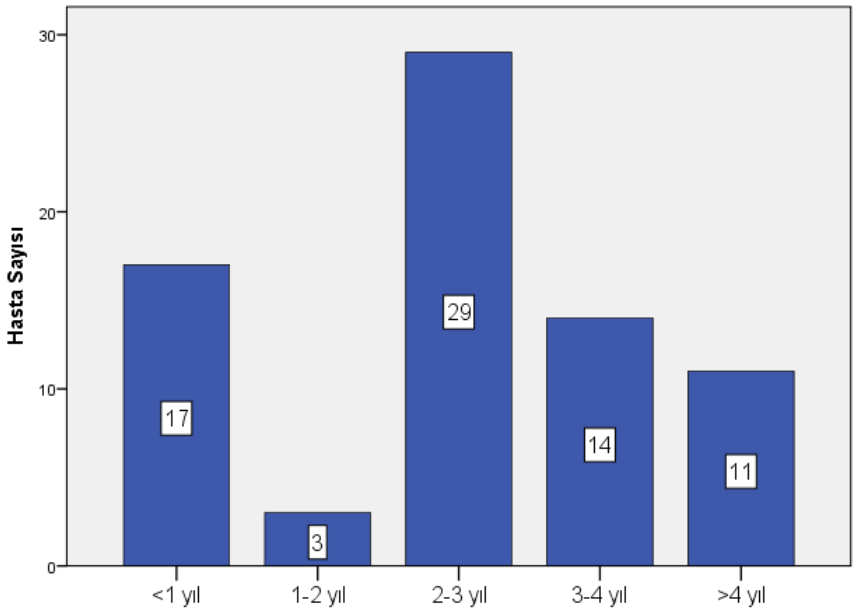
Şekil 7: İmmünsüpresif tedavi süreleri



4.7. Hastaların takip süreleri

74 hastadan 17 hasta(%23) 1 yıl, 3 hasta(%4,1) 1 ile 2 yıl arası, 29 hasta(%39,2) 2 ile 3 yıl arası, 14 hasta(%18,9) 3 ile 4 yıl arası, 11 hasta(%14,9) ise 4 yıldan daha uzun süre takip edildi.(Şekil 8)

Şekil 8: Takip süreleri



4.8. Tedavi yanıtları

Membranöz nefropatili 51 hastaya(%69) immünsüpresif tedavi verilmiş olup, geri kalan 23 hasta(%31) sadece konservatif tedavi ile takip edilmiştir. Takip edilen hastalardan 38'i (%51,4) tam remisyona girerken, 18'i (%24,3) kısmi remisyona girmiş, 18 hastada(%24,3) ise tedaviye yanıt alınamamıştır. Toplamda remisyon sağlanan hasta sayısı 56 olup takip edilen hastaların %75,7'sini oluşturmaktadır.

İmmünsüpresif tedavi ile remisyon sağlanan hasta sayısı 39(%52,7) iken, sadece konservatif tedavi ile spontan remisyon sağlanan hasta sayısı 17(%23)'dir. Tedaviye yanıt alınamayan 18 hastanın(%24,3) 5'inin takibi son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanmıştır. İmmünsüpresif tedavi verilen 51 hastanın 27'sinde(%53) tam remisyon, 12'sinde(%23,5) kısmi remisyon sağlanırken, 12 hasta(%23,5) immünsüpresif tedaviye yanıtsız olarak kabul edildi. Sadece konservatif tedavi ile takip edilen 23 hastanın ise 11'inde(%48) tam remisyon,

6'sında(%26) kısmi remisyon sağlanırken, 6 hasta(%26) sadece konservatif tedaviye yanıtsız olarak kabul edildi.

İmmunsüpresif tedavi alan 51 hastadan 33'ü(%64,7) başlangıç tedavisinde kortikosteroid ile Csa kombinasyon tedavisi almış olup, bu hastaların 18'inde(%54,5) tam yanıt, 9'unda(%27,3) kısmi yanıt olmak üzere 27 hastada(%81,8) remisyon sağlandı, 6 hastada(%18,2) ise tedaviye yanıt alınamadı. İmmünsüpresif tedavi alan 6 hasta(%11,7) başlangıçta immünsüpresif tedavi olarak kortikosteroid ile Csa kombinasyon tedavisi almış, takibinde Csa ile nefrotoksisite gelişmesi üzerine MMF ile kortikosteroid tedavisine geçilmiş olup, bu hastaların 2'inde(%33,4) tam yanıt, 1'inde(%16,6) kısmi yanıt olmak üzere 3 hastada(%50) remisyon sağlandı, 3 hastada(%50) ise tedaviye yanıt alınamadı. İmmünsüpresif tedavi alan 2 hasta(%3,9) kortikosteroid ile MMF kombinasyon tedavisi almış olup, bu hastaların 1'inde(%50) tam yanıt, 1'inde(%50) kısmi yanıt olmak üzere tamamında remisyon sağlandı. İmmünsüpresif tedavi alan 1 hasta(%1,9) kortikosteroid ve siklofosfamid kombinasyon tedavisi almış olup, bu hastada remisyon sağlanamadı. İmmünsüpresif tedavi alan 3 hasta(%5,9) kortikosteroid, Csa ve MMF kombinasyon tedavisi almış olup, bu hastaların hepsinde tam yanıt ile remisyon sağlandı. İmmünsüpresif tedavi alan 5 hasta(%9,8) kortikosteroid monoterapi tedavisi almış olup, bu hastaların 3'ünde(%60) tam yanıt, 1'inde(%20) kısmi yanıt olmak üzere 4 hastada(%80) remisyon sağlandı, 1 hastada(%20) ise tedaviye yanıt alınamadı. İmmünsüpresif tedavi alan 1 hastaya(%1,9) rituksimab uygulanmış olup, bu hastada tedaviye yanıt alınamadı. (Tablo 10)

Tablo 10: Tedavi yanıtları

	Tam Yanıt	Kısmi Yanıt	Yanıtsız	Relaps
Steroid ve Csa (s:33)	18 (%54,5)	9 (%27,3)	6 (%18,2)	5 (%18,5)
Steroid ve Csa sonrası Steroid ve MMF (s:6)	2 (%33,4)	1 (%16,6)	3 (%50)	1 (%33,3)
Steroid ve MMF (s:2)	1 (%50)	1 (%50)	0	0
Steroid ve siklofosfamid (s:1)	0	0	1 (%100)	0
Steroid, Csa ve MMF (s:3)	3 (%100)	0	0	0
Steroid monoterapisi (s:5)	3 (%60)	1 (%20)	1 (%20)	1 (%25)
Rituksimab (s:1)	0	0	1 (%100)	0
Sadece konservatif tedavi (s:23)	11 (%48)	6 (%26)	6 (%26)	2 (%11,7)
Toplam (s:74)	38 (%51,4)	18 (%24,3)	18 (%24,3)	9 (%16)

4.9. Relaps

Spontan remisyon gözlenen 17 hastanın 2'sinde remisyon sonrası relaps gözlenmiştir. İmmünsüpresif tedavi verilen toplam 54 hastanın ise 7'sinde remisyon sonrası relaps gözlenmiştir. Bu hastalardan 5'i başlangıç tedavisi olarak kortikosteroid ve Csa kombinasyon tedavisi, 1 hasta önce kortikosteroid ve Csa kombinasyon tedavisi ile sonrasında kortikosteroid ve MMF kombinasyon tedavisi, 1 hasta ise kortikosteroid monoterapi tedavisi almıştır. Başlangıç kortikosteroid ve Csa kombinasyon tedavisi ile relaps sayısı yüksek görünüyor olsa da, immünsüpresif tedavi verilen hastaların %64,7'si kortikosteroid ve Csa kombinasyon tedavisi almıştır. Ortalama relaps görülme zamanı en kısa spontan remisyon sonrası 6 ay sonra görülmüş olup, en uzun relaps görülme zamanı immünsüpresif tedavilerin kesilmesinden 48 ay sonra görüldü. Relaps görülme ortalaması tedavi kesilmesinden 12±6 ay sonrasıdır.

4.10. Ölüm

Takip edilen 74 hastanın takipleri esnasında 5 ölüm görüldü. Ölen hastaların 4'ü erkek 1'i ise kadın hastaydı. Ölen hastalardan birinin başlangıç serum kreatinin düzeyi:4,3 mg/dl , proteinüri düzeyi>8 g/gün olup hastaya kortikosteroid ve Csa kombinasyon tedavisi verilmiş, tedaviye kısmi remisyon olarak yanıt alınmış, fakat tanıdan 7 ay sonra pnömosepsis, ürosepsis nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip edilirken eksitus olmuştur. Bir diğer hastanın tanı sırasında serum kreatinin düzeyi: 1,8 mg/dl, proteinüri düzeyi>8 g/gün olup hastada kortikosteroid ve Csa kombinasyon tedavisine yanıt alınamamış olup, SDBY ile takipleri sırasında tanıdan 2 yıl sonra pnömosepsis ön tanısıyla yoğun bakım ünitesinde takip edilirken eksitus olmuştur. Bir diğer hastanın tanı sırasında serum kreatinin düzeyi: 3,1 mg/dl, proteinüri düzeyi>8 g/gün olup tanıdan 1 ay sonra merkezimiz dışında eksitus olmuştur. Ölen hastalardan bir diğerinin remisyonda kolon malignitesi olup, tanı sırasında serum kreatinin düzeyi: 2 mg/dl, proteinüri düzeyi>8 g/gün iken hastaya kortikosteroid ve Csa kombinasyon tedavisi verilmiş, fakat hastada tedaviye yanıt alınamayıp SDBY ile takip edilirken tanıdan 3 yıl sonra çoklu organ disfonksiyonu ile yoğun bakım ünitesi takiplerinde eksitus olmuştur. Takipler sırasında ölen diğer hastanın ise tanı sırasında serum kreatinin düzeyi 3,5 mg/dl proteinüri düzeyi >8 g/gün üzerinde olup, kortikosteroid ve Csa kombinasyon tedavisine yanıt vermeyip, SDBY ile takipleri sırasında pnömosepsis ön tanısı ile yoğun bakım ünitesi takiplerinde eksitus olmuştur. Ölüm gözlenen 5 hastanın 4'ünde tanı anında serum kreatinin düzeyi 2mg/dl den büyüktür. Ölen hastalar ayrıca yüksek risk grubunda olup proteinüri düzeyleri 8 g/gün'den yüksektir.

4.11. Değerlendirmeler

4.11.1. Hastaların cinsiyetleri ile tanı aldıkları yaş ortalaması

Takip edilen hastaların cinsiyetleri ile MN tanısı aldıkları yaş ortalaması karşılaştırıldığında 40 erkek hastanın tanı aldığı yaş ortalaması 51,4±13,4 bulunurken, 34 kadın hastanın tanı aldığı yaş ortalaması 43,1±13,5 bulundu. Cinsiyetler arasında MN tanı alma yaşı arasında anlamlı fark bulundu.(p=0,011) Erkek hastaların kadın hastalara göre daha geç yaşta MN tanısı aldıkları saptandı.(Tablo) Yine hastaların cinsiyetlerine göre immünsüpresif tedavi alma oranı ve sadece konservatif tedavi ile takip edilme oranı karşılaştırıldığında, erkek hastaların % 72,5'ine immünsüpresif tedavi verilirken, %27,5'ine sadece konservatif tedavi verilmiştir. Kadın hastaların ise %64,5'ine immünsüpresif tedavi verilirken, %35,3'üne konservatif tedavi verilmiştir. Bu iki cinsiyet grubu tedavi farklılıkları açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı.(p=0,47)

Tablo 11 : Hastaların cinsiyetleri ile tanı aldıkları yaş ortalamasının karşılaştırılması

Cinsiyet	Hasta sayısı	Ortalama Yaş	P
Erkek	40	51,4±13,4	0,011
Kadın	34	43,1±13,5	

4.11.2. Başlangıç laboratuvar düzeyleri ile tedavi gruplarının kıyaslanması

İmmünsüpresif tedavi verilen hastaların başlangıç proteinüri değerleri gruplandığında 51 hastanın 25'inin(%49) başlangıç proteinüri düzeyi >8 g/gün, 24 hastanın(%47,1) başlangıç proteinüri düzeyi 3,5 ile 8 g/gün arasında, 1

hastanın(%2) başlangıç proteinüri düzeyi 2 ile 3,5 g/gün arasında, 1 hastanın(%2) ise başlangıç proteinüri düzeyi 1 ile 2 g/gün arasında bulundu. İmmünsüpresif tedavi verilmeyen 23 hastanın ise 8'inde(%34,8) başlangıç proteinüri düzeyi >8 g/gün, 14'ünde(%60,9) başlangıç proteinüri düzeyi 3,5 ile 8 g/gün arasında, 1 hastanın(%4,3) ise başlangıç proteinüri düzeyi 1 ile 2 g/gün arasında bulundu. (Tablo 12)

Tablo 12: İmmünsüpresif tedavi verilen hastaların başlangıç proteinüri düzeyleri

	Proteinüri düzeyleri				Toplam
	1 - 2 g/gün	2 - 3,5 g/gün	3,5 - 8 g/gün	>8 g/gün	
Sadece konservatif tedavi alan hasta sayısı ve yüzdesi	1	0	14	8	23
	4,3%	0,0%	60,9%	34,8%	100,0%
İmmünsüpresif tedavi alan hasta sayısı ve yüzdesi	1	1	24	25	51
	2,0%	2,0%	47,1%	49,0%	100,0%
Toplamda takip edilen hasta sayısı ve yüzdesi	2	1	38	33	74
	2,7%	1,4%	51,4%	44,6%	100,0%

İmmünsüpresif tedavi verilen hastaların tanı anında proteinüri düzeyi ortalaması 9244±5243 mg/gün olup, sadece konservatif tedavi ile takip edilen hastaların tanı anında proteinüri düzeyi ortalaması 7004±4866 mg/gün bulunmuş olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.(p=0,53) İmmünsüpresif tedavi verilen hastaların tanı anında serum kreatinin düzeyi ortalaması 1,02±0,71 mg/dl olup, sadece konservatif tedavi ile takip edilen hastaların tanı anında serum kreatinin düzeyi ortalaması 0,89±0,55 mg/dl bulunmuş olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

bulunamadı.(p=0,35) İmmünsüpresif tedavi verilen hastaların tanı anında albümin düzeyi ortalaması 2,7±0,7 g/dl olup, sadece konservatif tedavi ile takip edilen hastaların tanı anında albümin düzeyi ortalaması 2,9±0,9 mg/dl bulunmuş olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.(p=0,37) İmmünsüpresif tedavi verilen hastaların tanı anında glomerüler filtrasyon hızı ortalaması 90,4±31,2 ml/dk olup, sadece konservatif tedavi ile takip edilen hastaların tanı anında glomerüler filtrasyon hızı ortalaması 98,5±26 m/dk bulunmuş olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.(p=0,37) İmmünsüpresif tedavi verilen hastaların, sadece konservatif tedavi ile takip edilen hastalara göre, 24 saatlik idrarda proteinüri miktarının yüksek olduğu, serum kreatinin düzeyinin yüksek olduğu, GFR ortalamasının düşük olduğu görüldü. (Tablo 13)

Tablo 13: Başlangıç laboratuvar düzeyleri ile tedavi gruplarının kıyaslanması

	Proteinüri (mg/gün)	Serum kreatinin (mg/dl)	Albümin (g/dl)	Glomerüler filtrasyon hızı (ml/dk)
İmmünsüpresif tedavi	9244±5243	1,02±0,71	2,7±0,7	90,4±31,2
Sadece konservatif tedavi	7004±4866	0,89±0,55	2,9±0,9	98,5±26
	p=0,53	p=0,35	p=0,37	p=0,37

4.11.3. Hastaların yaşlarına göre remisyon oranları

Hastaların yaşlarına göre remisyon oranları kıyaslandığında yaş arttıkça remisyon oranlarında düşme gözlenmekle beraber istatistiksel olarak anlamlı fark

bulunamadı.(p=0,284) Hastaları yaşlarına göre <40 yaş, 40-60 yaş arası ve >60 yaş olarak gruplandırıp remisyon oranları arasında fark olup olmadığını incelendiğinde <40 yaş olan grubun %86,4'ü remisyona girerken, 40-60 yaş arasındaki grubun %70,3'ü remisyona girmiş, >60 yaş olan grubun ise %73,3'ü remisyona girmiştir. Yaş grupları arasında istatistiksel incelemede anlamlı fark bulunamadı.(Tablo 14) Aynı zamanda hastaların yaşları ile başlangıç proteinüri düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; yaş arttıkça başlangıç proteinüri düzeylerinin yüksek olduğu bulundu. (p=0,049)

Tablo 14: Yaş gruplarına göre remisyon oranları

Yaş aralığı	Remisyon		Toplam
	Yok	Var	
<40 Yaş	3 13,6%	19 86,4%	22 100,0%
40-60 Yaş	11 29,7%	26 70,3%	37 100,0%
>60 Yaş	4 26,7%	11 73,3%	15 100,0%
Toplam	18 24,3%	56 75,7%	74 100,0%

4.11.4. Hastaların başlangıç serum kreatinin değerleri ile remisyon oranlarının karşılaştırılması

Hastaların başlangıç serum kreatinin değerleri ile remisyon oranları karşılaştırıldı. Remisyona giren 56 hastanın başlangıç serum kreatinin düzeyi ortalaması 0,88±0,57 mg/dl olup, remisyon sağlanamayan 18 hastanın başlangıç

serum kreatinin düzeyi ortalaması 1,61±1,4 mg/dl olarak saptandı. Hastaların başlangıç serum kreatinin düzeyleri ile remisyona girme oranları arasında istatistiksel olarak ilişki bulundu.(p=0,003)

4.11.5. Hastaların başlangıç albümin değerleri ile remisyon oranlarının karşılaştırılması

Hastaların başlangıç albümin değerleri ile remisyon oranları karşılaştırıldığında remisyona giren 56 hastanın başlangıç albümin değeri 2,85±0,8 mg/dl olup, remisyon sağlanamayan 18 hastanın başlangıç albümin değeri 2,6±0,88 mg/dl olarak saptandı. Hastaların başlangıç albümin düzeyleri ile remisyona girme arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.(p=0,63)

4.11.6. Hastaların cinsiyetleri ile remisyon oranlarının karşılaştırılması

Takip edilen hastaların cinsiyetleri ile remisyona girme oranları karşılaştırıldı. 40 erkek hastanın 26'sı(%65) remisyona girerken 14 hastanın(%35) remisyona girmediği görüldü. 34 kadın hastanın ise 30'u(%88,2) remisyona girerken, 4 hastanın(11,8) ise remisyona girmediği görüldü. Erkek ve kadın hastaların başlangıç albümin, serum kreatinin ve proteinüri düzeyleri benzer bulunurken, erkek ve kadın hastalar arasında remisyon oranları anlamlı olarak farklı bulundu.(p=0,02)(Tablo 15) Bu sonuca göre kadın hastaların erkek hastalardan daha yüksek remisyona girme oranına sahip olduğu gözlendi.

Tablo 15: Hastaların cinsiyetlerine göre remisyon görülme oranları

Cinsiyet	Başlangıç proteinüri (g/gün)	Başlangıç serum kreatinin (mg/dl)	Başlangıç albümin (g/dl)	Remisyon		Toplam
				Yok	Var	
Erkek	9220±5645	1,27±1,04	2,8±0,8	14 35,0%	26 65,0%	40 100,0%
Kadın	7747±4578	0,82±0,71	2,6±0,7	4 11,8%	30 88,2%	34 100,0%
P	p=0,155	p=0,307	p=0,255	p=0,002	p=0,002	

4.11.7. Sigara kullanımı ile remisyon oranlarının değerlendirilmesi

Sigara içen ve sigara içmeyen hastaların remisyon oranları karşılaştırıldı. Takip edilen 74 hastanın 43'ü(%58) sigara içmiyorken, 31 hasta(%42) ise sigara içiyordu. Sigara içmeyenlerin 38'inde(%88,4) remisyon sağlanırken, sigara içenlerin ise 18'nde(%58,1) remisyona sağlandı. Sigara içen ve içmeyen hastaların başlangıç albümin, serum kreatinin ve proteinüri düzeyleri benzer bulunurken, sigara içenlerin remisyon oranları içmeyenlere göre anlamlı düşük bulundu. (p=0,003)(Tablo 16)

Tablo 16: Sigara kullanımı ile hastaların remisyon oranlarının karşılaştırılması

	Başlangıç proteinüri (g/gün)	Başlangıç serum kreatinin (mg/dl)	Başlangıç albümin (g/dl)	Remisyon		Toplam
				Yok	Var	
Sigara içmeyenler	8101±4716	1,01±0,8	2,7±0,7	5 11,6%	38 88,4%	43 100,0%
Sigara içenler	9168±5831	1,1±0,6	2,8±0,9	13 41,9%	18 58,1%	31 100,0%
P	p=0,113	p=0,526	p=0,316	p=0,003	p=0,003	

4.11.8. Hastaların başlangıç GFR oranlarına göre remisyon oranları

Hastaların başlangıç GFR oranlarına göre remisyon oranları karşılaştırıldığında, tam remisyona giren hastaların başlangıç GFR ortalaması 94,2±23,4 ml/dk, kısmi remisyona giren hastaların başlangıç GFR ortalaması 101,7±34,5 ml/dk, remisyona girmeyen hastaların başlangıç GFR ortalaması 80,2±26,3 ml/dk, yine remisyona girmeyen SDBY ile takip edilen hastaların başlangıç GFR ortalamasının 29,6±19,7 ml/dk olduğu görüldü.(Tablo 17) Takibi remisyon ile sonuçlanan 56 hastanın(%75,7) başlangıç GFR ortalaması 96,8±27,5 ml/dk iken takibi remisyon ile sonuçlanmayan 18 hastanın(%24,3) başlangıç GFR ortalaması 71,6±38,2 olduğu hesaplandı. Takip sonunda remisyona giren ve girmeyen hastaların başlangıç GFR değerleri anlamlı olarak farklı bulundu.(p=0,001)

Tablo 17: Takip sonucuna göre başlangıç GFR ortalamaları

	Hasta sayısı	Ortalama GFR(ml/dk)	Minimum değer	Maksimum değer
Tam remisyon	37	94,2±23,4	37	142
Kısmi remisyon	19	101,7±34,5	11	129
Yanıtsız	13	80,2±26,3	34	119
SDBY	5	29,6±19,7	8	51
Toplam	74	90,6±32,1	8	142

5. TARTIŞMA

Bu retrospektif çalışmamızda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalında 2008 ile 2015 yılları arasındaki sürede böbrek biyopsileri ile tanı alan ve gerekli kriterleri taşıyan MN'li 74 hasta değerlendirilmeye alınmıştır. Hastaların yaşları 23-75 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 47,6±14 olarak bulundu. Hastaların 40'ı erkek(%54,1), 34'ü ise kadın(%45,9) idi. Literatürde erkek/ kadın oranı 2:1 bildirilmektedir.[5, 25, 99] Bizim çalışmamızda ise erkek/ kadın oranı 1,2 olup; kadın hasta ve erkek hasta sayısı birbirine yakın bulundu. Membranöz nefropati en sık 4. ve 5. dekadda görülmektedir ve bizim çalışmamızda yaş ortalaması 48 olarak bulunmuştur.[25, 100] Çalışmamızdaki hastalar literatürdeki MN hastaları ile aynı yaş grubunda bulunmuş, fakat cinsiyet oranları farklı bulunmuştur.

Membranöz nefropati sıklıkla nefrotik sendrom (%70-80) ile karşımıza çıkar. Geri kalan %20-30 hastada ise nefrotik olmayan proteinüri vardır. Membranöz nefropatide tanı anında renal fonksiyonlar genellikle normal olmakla birlikte, %10-20 hastada renal fonksiyon bozukluğu tanı anında görülebilmektedir.[20] Bizim çalışmamızda 74 hastanın 71'i(%95,9) nefrotik sendrom kliniği ile tanı alırken, 3 hastada(%4,1) tanı anında nefrotik olmayan proteinüri mevcuttu. Literatür ile kıyaslandığında bizim çalışmamızda tanı anında nefrotik sendrom varlığının yüksek olduğu görüldü. Çalışmamızda 74 hastanın 6'sında(%8,2) tanı anında serum kreatinin değerinin > 2 mg/dl olduğu görüldü ve bu oran literatürle kıyaslandığında çalışmamızda renal fonksiyon bozukluğu olan hasta oranı daha az bulunmuştur.

Membranöz nefropatide literatürde mikroskopik hematüri hastaların yaklaşık %50'sinde görülmektedir.[25] Bizim çalışmamızda toplam 74 hastanın 43'ünde(%58,1) mikroskopik hematüri yokken , 31(%41,9) hastada mikroskopik

hematüri mevcuttu. Başlangıç mikroskopik hematüri oranları literatürde görülen oranlardan nispeten daha az oranlarda olduğu bulundu.

Membranöz nefropati ile ilgili çalışmalarda ve kılavuzlarda birincil MN %75, ikincil MN ise %25 sıklıkta görülmektedir.[9, 25, 101] Çalışmamızda toplam 74 hastanın 14'ünde(%19) MN için ikincil bir neden varken, 60 hasta(%81) ise birincil MN olarak değerlendirildi. Çalışmamızda membranöz nefropatinin birincil ve ikincil görülme oranları literatürle karşılaştırıldığında benzer bulundu. Literatürde membranöz nefropati hastalarında, 60 yaş üzerinde ikincil bir neden olarak kanser görülme oranı %20-30 olarak bildirilmiştir.[5] Bjorneklett ve arkadaşlarının Norveçde yaptığı bir çalışmada 161 membranöz nefropati hastasında ikincil bir neden olarak kanser görülme oranı %20 olarak bulunmuş olup, en fazla prostat kanseri, ikinci sırada akciğer kanseri görülmüştür.[102] Bizim çalışmamızda ise toplam 74 hastanın 8'inde(%10) ikincil bir neden olarak kanser saptanmış olup, bu hastaların yaş ortalaması 52,8±14 olarak bulundu. Membranöz nefropatide ikincil neden olarak maligniteleriden sıklıkla solid organ tümörleri görülürken, hematolojik maligniteler nadir olarak görülürler.[103, 104] Çalışmamızda ise maligniteler içerisinde en fazla yeri hematolojik maligniteler almış olup, literatür ile uyumsuzluk olmasında olgu sayısının düşüklüğünün etkin olduğu düşünülmüştür. Literatür ile kıyaslandığında çalışmamızda membranöz nefropatide kanser görülme oranı düşük bulundu ve kanser görülme yaşı nispeten daha düşük bulundu. Membranöz nefropatide ikincil neden olarak otoimmün hastalıklar nadir görülmekle beraber, en fazla sistemik lupus eritematozus görülür. Sistemik lupus eritematozuslu hastaların %10-20 sinde membranöz nefropati bildirilmiştir.[1, 39, 105] Çalışmamızda ikincil neden olarak otoimmün hastalıklardan, 4 hastada sistemik lupus eritematozus, 1 hastada romatoid artrit görülmüştür.

Membranöz nefropatili 74 hastadan 51 hastaya (%68,9) immünsüpresif tedavi verilmiş, 23 hasta (%31,1) ise sadece konservatif tedavi ile takip edilmiştir. İmmunsüpresif tedavi alan 51 hastadan 33'ü(%64,7) başlangıç tedavisinde kortikosteroid ile Csa kombinasyon tedavisi almış, 33 hastadan 27'sinde(%81,8) remisyon sağlanmıştır. Literatürde kortikosteroid ve Csa tedavisi verilen membranöz nefropati hastalarında remisyon görülme oranları %75-80 olup, çalışmamızda benzer sonuçlar elde edildi.[106, 107] İmmünsüpresif tedavi alan 51 hastanın 6'sı(%11,8) ise başlangıç tedavisi olarak kortikosteroid ile Csa kombinasyon tedavisi almış, fakat Csa ile nefrotoksisite gelişmesi nedeniyle kortikosteroid ve MMF kombinasyon tedavisine geçilmiştir. Geri kalan 12 hastadan 2 hasta(%3,9) kortikosteroid ile MMF kombinasyon tedavisi almıştır. Kortikosteroid ile MMF tedavisi alan 8 hastadan 5'inde(%62,5) remisyon sağlanmıştır. Literatürde kortikosteroid ile MMF tedavisi verilen çalışmalarda remisyon oranları %60-70 arasında bulunmuş olup, çalışmamızda benzer sonuçlar bulundu.[91, 108] İmmünsüpresif tedavi verilen 1 hasta(%1,9) kortikosteroid ve siklofosfamid kombinasyon tedavisi, 3 hasta(%5,9) kortikosteroid ve Csa ile MMF kombinasyon tedavisi, 5 hasta(%9,8) ise kortikosteroid monoterapi tedavisi almıştır. Kortikosteroid monoterapisi alan 5 hastadan 4'ünde(%80) remisyon sağlanmıştır. Cattran ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kortikosteroid monoterapisi verilen membranöz nefropati hastalarında remisyon görülme oranı %60 bulunmuştur.[86] İmmünsüpresif tedavi verilen 51 hastadan 4 hastaya(%7,8) rituksimab tedavisi uygulanmıştır. Rituksimab uygulanan 4 hastadan 1'inde(%25) remisyon sağlanmış olup, 3 hastada(%75) remisyon sağlanamadı. Literatürde rituksimab uygulanan membranöz nefropati hastalarında %60-70 oranında remisyon sağlanırken, çalışmamızda rituksimab uygulanan vaka sayısının az olması nedeniyle rituksimab ile remisyon oranları konusunda yorum yapmak güçtür.[93, 109] Kalsinörin inhibitör bazlı rejimleri alkilleyici bazlı rejimlerle kıyaslayan randomize kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Yapılan retrospektif bir analizde Csa bazlı rejimlerin daha yüksek remisyon oranlarına sahip olduğu, buna karşın relaps oranlarının ise alkilleyici bazlı rejimlere oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Hem Csa bazlı rejimlerde hemde alkilleyici bazlı rejimlerde

hastalık progresyonu ve renal sağkalım benzer bulunmuştur.[91] Çalışmamızda kortikosteroid ile alkilleyici ajan kombinasyon tedavisi alan 1 hasta olması nedeniyle kalsinörin inhibitörleri ile alkilleyici ajanlar arasında karşılaştırma yapılamamıştır. Nitekim immünsüpresif tedavi olarak kortikosteroid ve Csa kombinasyon tedavisinin, kortikosteroid ve alkilleyici ajan tedavisine göre yan etkileri daha az olduğundan membranöz nefropati tedavisinde daha fazla tercih edilmektedir. Diğer immünsüpresif kombinasyon tedavileri verilen hasta grupları az olduğundan immünsüpresif tedaviler arasında etkin bir karşılaştırma yapılamadı.

Literatürde MN'li hastaların %30-35'inde spontan remisyon gözlenirken, uzun dönemde (5-15 yıl içinde) hastaların %40 -50'sinde son dönem böbrek yetmezliği(SDBY) geliştiği bildirilmiştir.[5] Çalışmamızda toplam 74 hastanın 17'sinde(%23) spontan remisyon gözlenmiş olup, literatür ile kıyaslandığında çalışmamızda membranöz nefropatide tedavisiz spontan remisyon görülme oranı daha düşük bulundu. Çalışmamızda ortalama takip süresi 2-3 yıl olup toplamda %6,8 hastada SDBY gelişti. Hastaların takip süreleri kısa olduğu için SDBY gelişme oranları literatür ile karşılaştırılamadı.

İmmünsüpresif tedavi alan ve almayan hastalarda remisyon görülme oranları karşılaştırıldığında; immünsüpresif tedavi alan 51 hastanın 39'u(%76,5) remisyona girerken, 12 hastada(%23,5) ise remisyon sağlanamadı. Sadece konservatif tedavi ile takip edilen 23 hastanın ise 17'sinde(%73,9) spontan remisyon gözlenirken, 6 hastada(%26,1) remisyon sağlanamadı. İmmünsüpresif tedavi ile sadece konservatif tedavi yaklaşımı arasında remisyon oranlarında anlamlı farklılık görülmedi.(p=0,182) Başlangıçta proteinüri düzeyleri yüksek, GFR değerleri düşük ve klinik olarak yüksek risk grubunda olan hastalara immünsüpresif tedavi verildiği; düşük risk grubunda olan hastalara ise sadece konservatif tedavi verildiği ve iki grup arasında hasta sayısının homojen olarak

dağılımının olmaması bu sonucun istatiksel olarak anlamlı olmamasına neden olmuştur. İmmünsüpresif tedavi verilen 51 hastanın 33'üne(%64,7) siklosporin ile kortikosteroid kombinasyon tedavisi verildi ve bu hastaların %79'unda remisyon sağlandı. Literatürde membranöz nefropatide siklosporin ve kortikosteroid tedavisi verilen çalışmalarda remisyon görülme oranı %80-85 oranında görülmekte olup, çalışmamız ile benzer bulundu.[110, 111]

Hastaların yaşlarına göre remisyon oranları kıyaslandığında yaş arttıkça remisyon oranlarında düşme gözlenmiş olsa da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.(p=0,284) Hastaları yaşlarına göre <40 yaş, 40-60 yaş arası ve >60 yaş olarak gruplandırıp remisyon oranları arasında fark olup olmadığı incelendiğinde, <40 yaş olan grubun %86,4'ü remisyona girerken, 40-60 yaş arasındaki grubun %70,3'ü remisyona girmiş, >60 yaş olan grubun ise %73,3'ü remisyona girmiştir.

Takip edilen hastaların cinsiyetleri ile remisyona girme oranları karşılaştırıldığında 40 erkek hastanın 26'sı(%65) remisyona girerken 14 hastanın(%35) remisyona girmediği görüldü. 34 kadın hastanın ise 30'u(%88,2) remisyona girerken, 4 hastanın(11,8) ise remisyona girmediği görüldü. Erkek ve kadın hastalar arasında remisyon oranları anlamlı olarak farklı bulundu.(p=0,02) Bu sonuca göre kadın hastalar erkek hastalardan daha yüksek remisyona girme oranına sahip olarak bulundu. Bu durum ise erkek cinsiyetin kötü prognostik belirteç olduğunu destekledi.

Çalışmamızda takip edilen 74 hastanın tanı anında 37'sinde(%50) hipertansiyon varken, diğer 37 hastada(%50) ise hipertansiyon yoktu. Her iki grup arasında remisyon oranlarını karşılaştırdığımızda tanı anında hipertansiyonu olan hastaların %67,6'sında remisyon gözlenirken, hipertansiyonu olmayan hastalarda ise remisyon oranı %83,8 olarak bulundu. İstatiksel analizde anlamlı fark

bulunmasa da hipertansiyonu olan hastaların remisyon oranlarının düşük olduğu görüldü.

Hastaların başlangıç serum kreatinin düzeyleri ile remisyon oranları karşılaştırıldığında; serum kreatinin ile remisyon oranlarının arasında ters ilişki olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. (p=0,003) Bu bulgu tanı anında serum kreatinin düzeyinin yüksek olmasının remisyon oranını azalttığına yönelik görüşü destekler niteliktedir.

Literatürde tanı anında başlangıç glomerüler filtrasyon hızı yüksekliği iyi prognoz kriteri olarak gösterilmektedir.[112] Çalışmamızda başlangıç GFR oranları ile takip sonu remisyon oranları karşılaştırıldığında, takibi remisyon ile sonuçlanan 56 hastanın(%75,7) başlangıç GFR ortalaması 96,8±27,5 ml/dk iken, takibi remisyon ile sonuçlanmayan 18 hastanın(%24,3) başlangıç GFR ortalamasının 71,6±38,2 olduğu hesaplandı. Başlangıç GFR değeri düşük olan hastaların remisyon oranlarının düşük olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu.(p=0,001) Bu bulgu başlangıç GFR düşüklüğünün MN seyrinde prognozu etkileyen olumsuz bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir.

Sigara içen ve sigara içmeyen hastaların remisyon oranları karşılaştırıldığında, 74 hastanın 43'ü(%58) sigara içmiyorken, 31 hasta(%42) ise sigara içiyordu. Sigara içmeyenlerin 38'i(%88,4) remisyona girerken, sigara içenlerin ise 18'i(%58,1) remisyona girmiştir. Sigara içenlerin remisyon oranları içmeyenlere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.(p=0,003) Yamaguchi M. İle arkadaşlarının 171 hasta ile yaptığı bir çalışmada; sigara kullanan hastaların remisyon oranları %88,9 iken sigara içmeyen hastaların remisyon oranları %85,7 bulunmuştur. Yapılan çalışmada sigara kullanımı ile remisyon oranı arasında ters ilişki olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.[113] Fakat bizim çalışmamızda sigara kullanımının belirgin bir şekilde remisyon oranlarını düşürdüğü gözlenmiştir.

Kanigicherla ve arkadaşlarının 2016 yılında 128 membranöz nefropati hastası ile yaptığı bir çalışmada, ortalama 11 yıllık takipte remisyon sağlanan 100 hastanın 31'inde(%31) relaps görülmüştür.[114] Kitajima ve arkadaşlarının 2015 yılında 146 membranöz nefropati hastası ile yaptığı bir çalışmada, ortalama 12 yıllık takipte remisyon sonrası relaps 26 hastada(%24,7) görülmüştür.[115] Bizim çalışmamızda ise toplam 74 hastanın 56'sında(%75,7) remisyon gözlendi ve remisyon sağlanan hastaların 9'unda(%16) relaps görüldü. Çalışmamızda relaps görülme oranı literatüre oranla daha düşük bulundu. Ancak çalışmamızda hastaların izlem süresinin kısa olması nedeniyle çalışmamızda ki relaps oranı bu makalelerle karşılaştırılamadı. Spontan remisyon gözlenen 17 hastanın 2'sinde(%11,7) remisyon sonrası relaps gözlenmiş olup immünsüpresif tedavi ile remisyon sağlanan 39 hastanın ise 7'sinde (%17,9) remisyon sonrası relaps gözlenmiştir. Bu hastalardan 5'i başlangıç tedavisi olarak kortikosteroid ve Csa kombinasyon tedavisi, 1 hasta önce kortikosteroid ve Csa kombinasyon tedavisi ile sonrasında kortikosteroid ve MMF kombinasyon tedavisi, 1 hasta ise kortikosteroid monoterapi tedavisi almıştır. Başlangıç kortikosteroid ve Csa kombinasyon tedavisi ile relaps sayısı yüksek görünüyor olsa da, immünsüpresif tedavi verilen hastaların %64,7'si kortikosteroid ve Csa kombinasyon tedavisi almıştır. Ortalama relaps görülme zamanı en kısa spontan remisyon sonrası 6 ay sonra görülmüş olup, en uzun relaps görülme zamanı immünsüpresif tedavilerin kesilmesinden 48 ay sonra görüldü. Relaps görülme ortalaması tedavi kesilmesinden 12±6 ay sonrası olmuştur.

Çalışmamızda 74 hastanın takibi sırasında 5 hastada(%6,7) ölüm görüldü. Literatürdeki çalışmalarda ise 10-15 yıllık takiplerde ölüm oranı ortalama %20-30 arasında görülmektedir.[110, 111, 115] Literatüre kıyasla çalışmamızda ölüm oranı az görülse de, çalışmamızda ortalama takip süresi 4 yıl olduğu için yeterli bir kıyaslama yapılamadı.

6. KAYNAKLAR

1. Fervenza, F.C., S. Sethi, and U. Specks, *Idiopathic membranous nephropathy: diagnosis and treatment.* Clin J Am Soc Nephrol, 2008. **3**(3): p. 905-19.
2. Herrmann, S.M., S. Sethi, and F.C. Fervenza, *Membranous nephropathy: the start of a paradigm shift.* Curr Opin Nephrol Hypertens, 2012. **21**(2): p. 203-10.
3. Polanco, N., et al., *Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy.* J Am Soc Nephrol, 2010. **21**(4): p. 697-704.
4. du Buf-Vereijken, P.W., A.J. Branten, and J.F. Wetzels, *Idiopathic membranous nephropathy: outline and rationale of a treatment strategy.* Am J Kidney Dis, 2005. **46**(6): p. 1012-29.
5. Glassock, R.J., *Diagnosis and natural course of membranous nephropathy.* Semin Nephrol, 2003. **23**(4): p. 324-32.
6. Lai, W.L., et al., *Membranous nephropathy: a review on the pathogenesis, diagnosis, and treatment.* J Formos Med Assoc, 2015. **114**(2): p. 102-11.
7. Jennette, J.C. and R.H. Heptinstall, *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 2007: Lippincott Williams & Wilkins. 205-251.
8. Glassock, R.J., *The pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy: a 50-year odyssey.* Am J Kidney Dis, 2010. **56**(1): p. 157-67.
9. Kerjaschki, D., *Pathogenetic concepts of membranous glomerulopathy (MGN).* J Nephrol, 2000. **13 Suppl 3**: p. S96-100.
10. Segal, P.E. and M.J. Choi, *Recent advances and prognosis in idiopathic membranous nephropathy.* Adv Chronic Kidney Dis, 2012. **19**(2): p. 114-9.
11. Bell, E.T., *Renal Diseases. in: Lea & Febiger, Philadelphia, PA;* . 1946. 141–253.
12. Berns, J.S., A.R. Nissenson, and E.V. Lerma, *Membranous nephropathy Current Diagnosis and Treatment: Nephrology and hypertension*. 2009: McGraw-Hill Medical. 229-241.
13. Lee, B.H., et al., *Idiopathic membranous nephropathy in children.* Pediatr Nephrol, 2006. **21**(11): p. 1707-15.
14. Menon, S. and R.P. Valentini, *Membranous nephropathy in children: clinical presentation and therapeutic approach.* Pediatr Nephrol, 2010. **25**(8): p. 1419-28.
15. McGrogan, A., C.F. Franssen, and C.S. de Vries, *The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature.* Nephrol Dial Transplant, 2011. **26**(2): p. 414-30.
16. Braden, G.L., et al., *Changing incidence of glomerular diseases in adults.* Am J Kidney Dis, 2000. **35**(5): p. 878-83.
17. Ozturk, S., et al., *Demographic and clinical characteristics of primary glomerular diseases in Turkey.* Int Urol Nephrol, 2014. **46**(12): p. 2347-55.
18. Zeng, C.H., et al., *Etiology and clinical characteristics of membranous nephropathy in Chinese patients.* Am J Kidney Dis, 2008. **52**(4): p. 691-8.
19. Shiiki, H., et al., *Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan.* Kidney Int, 2004. **65**(4): p. 1400-7.

20. McQuarrie, E.P., C.M. Stirling, and C.C. Geddes, *Idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome: outcome in the era of evidence-based therapy.* Nephrol Dial Transplant, 2012. **27**(1): p. 235-42.
21. Cattran, D.C., et al., *The impact of sex in primary glomerulonephritis.* Nephrol Dial Transplant, 2008. **23**(7): p. 2247-53.
22. Ponticelli, C. and R.J. Glassock, *Treatment of membranous nephropathy in patients with renal insufficiency: what regimen to choose?* J Nephrol, 2013. **26**(3): p. 427-9.
23. Schena, F.P., *Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. The Italian Group of Renal Immunopathology.* Nephrol Dial Transplant, 1997. **12**(3): p. 418-26.
24. Gilbert, S. and D.E. Weiner, *National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases*. 2013: Elsevier Health Sciences. p176-184.
25. Longo, D., et al., *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition*. 2011: McGraw-Hill Education. 1790.
26. Radhakrishnan, J. and D.C. Cattran, *The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines--application to the individual patient.* Kidney Int, 2012. **82**(8): p. 840-56.
27. Berger, B.E., et al., *De novo and recurrent membranous glomerulopathy following kidney transplantation.* Transplantation, 1983. **35**(4): p. 315-9.
28. Honda, K., et al., *De novo membranous nephropathy and antibody-mediated rejection in transplanted kidney.* Clin Transplant, 2011. **25**(2): p. 191-200.
29. Robles, N.R., et al., *Membranous glomerulonephritis after kidney transplantation and urologic complications.* Am J Nephrol, 1992. **12**(4): p. 279-80.
30. Schwarz, A., et al., *Impact of de novo membranous glomerulonephritis on the clinical course after kidney transplantation.* Transplantation, 1994. **58**(6): p. 650-4.
31. De Heer, E., J.A. Bruijn, and P.J. Hoedemaeker, *Heymann nephritis revisited--new insights into the pathogenesis of experimental membranous glomerulonephritis.* Clin Exp Immunol, 1993. **94**(3): p. 393-4.
32. Kerjaschki, D. and T.J. Neale, *Molecular mechanisms of glomerular injury in rat experimental membranous nephropathy (Heymann nephritis).* J Am Soc Nephrol, 1996. **7**(12): p. 2518-26.
33. Heymann, W., et al., *Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspensions.* Proc Soc Exp Biol Med, 1959. **100**(4): p. 660-4.
34. Feenstra, K., et al., *Experimental glomerulonephritis in the rat induced by antibodies directed against tubular antigens. I. The natural history: a histologic and immunohistologic study at the light microscopic and the ultrastructural level.* Lab Invest, 1975. **32**(2): p. 235-42.
35. Fujigaki, Y., M. Nagase, and N. Honda, *Intraglomerular basement membrane translocation of immune complex (IC) in the development of passive in situ IC nephritis of rats.* Am J Pathol, 1993. **142**(3): p. 831-42.
36. Takano, T., H. Elimam, and A.V. Cybulsky, *Complement-mediated cellular injury.* Semin Nephrol, 2013. **33**(6): p. 586-601.

37. Cybulsky, A.V., J. Papillon, and A.J. McTavish, *Complement activates phospholipases and protein kinases in glomerular epithelial cells.* Kidney Int, 1998. **54**(2): p. 360-72.
38. Rus, H.G., F.I. Niculescu, and M.L. Shin, *Role of the C5b-9 complement complex in cell cycle and apoptosis.* Immunol Rev, 2001. **180**: p. 49-55.
39. Jennette, J.C., S.S. Iskandar, and F.G. Dalldorf, *Pathologic differentiation between lupus and nonlupus membranous glomerulopathy.* Kidney Int, 1983. **24**(3): p. 377-85.
40. Farquhar, M.G., et al., *gp330 and RAP: the Heymann nephritis antigenic complex.* Ann N Y Acad Sci, 1994. **737**: p. 96-113.
41. Ponticelli, C., *Membranous nephropathy.* J Nephrol, 2007. **20**(3): p. 268-87.
42. Saito, A., 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 U S A, 1994. **91**(21): p. 9725-9.
43. Ronco, P. and H. Debiec, *Target antigens and nephritogenic antibodies in membranous nephropathy: of rats and men.* Semin Immunopathol, 2007. **29**(4): p. 445-58.
44. Couser, W.G., M. Schulze, and C.J. Pruchno, *Role of C5b-9 in experimental membranous nephropathy.* Nephrol Dial Transplant, 1992. **7 Suppl 1**: p. 25-31.
45. Doi, T., et al., *Distribution of IgG subclasses in membranous nephropathy.* Clin Exp Immunol, 1984. **58**(1): p. 57-62.
46. Debiec, H., et al., *Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies.* N Engl J Med, 2002. **346**(26): p. 2053-60.
47. Ronco, P., et al., *Antigenic targets in epimembranous glomerulonephritis. Experimental data and potential application in human pathology.* Appl Pathol, 1989. **7**(2): p. 85-98.
48. Beck, L.H., Jr., et al., *M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy.* N Engl J Med, 2009. **361**(1): p. 11-21.
49. Stanescu, H.C., et al., *Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy.* N Engl J Med, 2011. **364**(7): p. 616-26.
50. Debiec, H. and P. Ronco, *PLA2R autoantibodies and PLA2R glomerular deposits in membranous nephropathy.* N Engl J Med, 2011. **364**(7): p. 689-90.
51. Qin, W., et al., *Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy.* J Am Soc Nephrol, 2011. **22**(6): p. 1137-43.
52. Oh, Y.J., et al., *Autoantibodies against phospholipase A2 receptor in Korean patients with membranous nephropathy.* PLoS One, 2013. **8**(4): p. e62151.
53. Kanigicherla, D., et al., *Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy.* Kidney Int, 2013. **83**(5): p. 940-8.
54. Hofstra, J.M. and J.F. Wetzels, *Anti-PLA(2)R antibodies in membranous nephropathy: ready for routine clinical practice?* Neth J Med, 2012. **70**(3): p. 109-13.
55. Lv, J., et al., *Interaction between PLA2R1 and HLA-DQA1 variants associates with anti-PLA2R antibodies and membranous nephropathy.* J Am Soc Nephrol, 2013. **24**(8): p. 1323-9.
56. Joven, J., et al., *Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome.* N Engl J Med, 1990. **323**(9): p. 579-84.

57. Barratt, J., P. Topham, and K.P.G. Harris, *Oxford Desk Reference: Nephrology*. 2008: Oxford University Press. p106-110.
58. Lionaki, S., et al., *Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy.* Clin J Am Soc Nephrol, 2012. **7**(1): p. 43-51.
59. Kerlin, B.A., R. Ayoob, and W.E. Smoyer, *Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease.* Clin J Am Soc Nephrol, 2012. **7**(3): p. 513-20.
60. Sagripanti, A. and G. Barsotti, *Hypercoagulability, intraglomerular coagulation, and thromboembolism in nephrotic syndrome.* Nephron, 1995. **70**(3): p. 271-81.
61. Orth, S.R. and E. Ritz, *The nephrotic syndrome.* N Engl J Med, 1998. **338**(17): p. 1202-11.
62. Nickolas, T.L., J. Radhakrishnan, and G.B. Appel, *Hyperlipidemia and thrombotic complications in patients with membranous nephropathy.* Semin Nephrol, 2003. **23**(4): p. 406-11.
63. Reichert, L.J., R.A. Koene, and J.F. Wetzels, *Prognostic factors in idiopathic membranous nephropathy.* Am J Kidney Dis, 1998. **31**(1): p. 1-11.
64. Floege, J., R.J. Johnson, and J. Feehally, *Comprehensive Clinical Nephrology*. 2010: Elsevier Health Sciences. p248-259.
65. Wasserstein, A.G., *Membranous glomerulonephritis.* J Am Soc Nephrol, 1997. **8**(4): p. 664-74.
66. Ronco, P.M., *Paraneoplastic glomerulopathies: new insights into an old entity.* Kidney Int, 1999. **56**(1): p. 355-77.
67. Churg, J. and T. Ehrenreich, *Membranous nephropathy.* Perspect Nephrol Hypertens, 1973. **1 Pt 1**: p. 443-8.
68. Giordano, M., et al., *Effects of dietary protein restriction on fibrinogen and albumin metabolism in nephrotic patients.* Kidney Int, 2001. **60**(1): p. 235-42.
69. Vega, G.L. and S.M. Grundy, *Lovastatin therapy in nephrotic hyperlipidemia: effects on lipoprotein metabolism.* Kidney Int, 1988. **33**(6): p. 1160-8.
70. Rader, D.J. and S. Rosas, *Management of selected lipid abnormalities. Hypertriglyceridemia, low HDL cholesterol, lipoprotein(a), in thyroid and renal diseases, and post-transplantation.* Med Clin North Am, 2000. **84**(1): p. 43-61.
71. Sarasin, F.P. and J.A. Schifferli, *Prophylactic oral anticoagulation in nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy.* Kidney Int, 1994. **45**(2): p. 578-85.
72. Pincus, K.J. and L.M. Hynicka, *Prophylaxis of thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome.* Ann Pharmacother, 2013. **47**(5): p. 725-34.
73. Peterson, J.C., et al., *Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study.* Ann Intern Med, 1995. **123**(10): p. 754-62.
74. Markowitz, G.S., *Membranous glomerulopathy: emphasis on secondary forms and disease variants.* Adv Anat Pathol, 2001. **8**(3): p. 119-25.
75. Apperloo, A.J., D. de Zeeuw, and P.E. de Jong, *Short-term antiproteinuric response to antihypertensive treatment predicts long-term GFR decline in patients with non-diabetic renal disease.* Kidney Int Suppl, 1994. **45**: p. S174-8.
76. Rossing, P., et al., *Reduction in albuminuria predicts diminished progression in diabetic nephropathy.* Kidney Int Suppl, 1994. **45**: p. S145-9.

77. DiBianco, R., *Angiotensin converting enzyme inhibition. Unique and effective therapy for hypertension and congestive heart failure.* Postgrad Med, 1985. **78**(5): p. 229-41, 244, 247-8.
78. Igic, R. and R. Skrbic, *The renin-angiotensin system and its blockers.* Srp Arh Celok Lek, 2014. **142**(11-12): p. 756-63.
79. Ruggenenti, P. and G. Remuzzi, *Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy for non-diabetic progressive renal disease.* Curr Opin Nephrol Hypertens, 1997. **6**(5): p. 489-95.
80. Maschio, G., et al., *Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group.* N Engl J Med, 1996. **334**(15): p. 939-45.
81. el Nahas, A.M., *Renal scarring: the role of angiotensin II.* Nephrol Dial Transplant, 1995. **10 Suppl 9**: p. 28-32.
82. Wolf, G., *Molecular mechanisms of angiotensin II in the kidney: emerging role in the progression of renal disease: beyond haemodynamics.* Nephrol Dial Transplant, 1998. **13**(5): p. 1131-42.
83. Wolf, G., et al., *Angiotensin II stimulates expression of the chemokine RANTES in rat glomerular endothelial cells. Role of the angiotensin type 2 receptor.* J Clin Invest, 1997. **100**(5): p. 1047-58.
84. Pei, Y., D. Cattran, and C. Greenwood, *Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis.* Kidney Int, 1992. **42**(4): p. 960-6.
85. Hogan, S.L., et al., *A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy.* Am J Kidney Dis, 1995. **25**(6): p. 862-75.
86. Cattran, D.C., et al., *A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy.* N Engl J Med, 1989. **320**(4): p. 210-5.
87. Ponticelli, C., et al., *Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy.* N Engl J Med, 1984. **310**(15): p. 946-50.
88. Naumovic, R., et al., *Cyclosporine versus azathioprine therapy in high-risk idiopathic membranous nephropathy patients: A 3-year prospective study.* Biomed Pharmacother, 2011. **65**(2): p. 105-10.
89. Praga, M., et al., *Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial.* Kidney Int, 2007. **71**(9): p. 924-30.
90. Goumenos, D.S., et al., *Corticosteroids and ciclosporin A in idiopathic membranous nephropathy: higher remission rates of nephrotic syndrome and less adverse reactions than after traditional treatment with cytotoxic drugs.* Am J Nephrol, 2007. **27**(3): p. 226-31.
91. Chan, T.M., et al., *Prospective controlled study on mycophenolate mofetil and prednisolone in the treatment of membranous nephropathy with nephrotic syndrome.* Nephrology (Carlton), 2007. **12**(6): p. 576-81.
92. Branten, A.J., et al., *Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: a clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide.* Am J Kidney Dis, 2007. **50**(2): p. 248-56.
93. Ruggenenti, P., et al., *Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: a one-year prospective study.* J Am Soc Nephrol, 2003. **14**(7): p. 1851-7.
94. Ruggenenti, P., et al., *Rituximab for idiopathic membranous nephropathy: who can benefit?* Clin J Am Soc Nephrol, 2006. **1**(4): p. 738-48.

95. Ponticelli, C., et al., *A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotropic hormone in idiopathic membranous nephropathy.* Am J Kidney Dis, 2006. **47**(2): p. 233-40.
96. Ponticelli, C., et al., *A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy.* J Am Soc Nephrol, 1998. **9**(3): p. 444-50.
97. Laluck, B.J., Jr. and D.C. Cattran, *Prognosis after a complete remission in adult patients with idiopathic membranous nephropathy.* Am J Kidney Dis, 1999. **33**(6): p. 1026-32.
98. Levey, A.S., et al., *A new equation to estimate glomerular filtration rate.* Ann Intern Med, 2009. **150**(9): p. 604-12.
99. Cattran, D.C., *Idiopathic membranous glomerulonephritis.* Kidney International, 2001. **59**(5): p. 1983-1994.
100. Covic, A., et al., *Epidemiology of renal disease in Romania: a 10 year review of two regional renal biopsy databases.* Nephrol Dial Transplant, 2006. **21**(2): p. 419-24.
101. Abe, S., et al., *Idiopathic membranous glomerulonephritis: aspects of geographical differences.* J Clin Pathol, 1986. **39**(11): p. 1193-8.
102. Bjorneklett, R., et al., *Long-term risk of cancer in membranous nephropathy patients.* Am J Kidney Dis, 2007. **50**(3): p. 396-403.
103. Mallouk, A., P.T. Pham, and P.C. Pham, *Concurrent FSGS and Hodgkin's lymphoma: case report and literature review on the link between nephrotic glomerulopathies and hematological malignancies.* Clin Exp Nephrol, 2006. **10**(4): p. 284-9.
104. Bacchetta, J., et al., *Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies.* Crit Rev Oncol Hematol, 2009. **70**(1): p. 39-58.
105. Moroni, G., et al., *Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: long-term outcome and prognostic factors of 103 patients.* Semin Arthritis Rheum, 2012. **41**(5): p. 642-51.
106. Alexopoulos, E., et al., *Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome.* Nephrol Dial Transplant, 2006. **21**(11): p. 3127-32.
107. Cattran, D.C., et al., *Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial.* Kidney Int, 2001. **59**(4): p. 1484-90.
108. Dimkovic, N., et al., *Mycophenolate mofetil in high-risk patients with primary glomerulonephritis: results of a 1-year prospective study.* Nephron Clin Pract, 2009. **111**(3): p. c189-96.
109. Busch, M., et al., *Rituximab for the second- and third-line therapy of idiopathic membranous nephropathy: a prospective single center study using a new treatment strategy.* Clin Nephrol, 2013. **80**(2): p. 105-13.
110. Xia, W.Q., et al., *[The clinical efficacy and safety of modified Ponticelli regimen for treatment of idiopathic membranous nephropathy].* Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2016. **55**(3): p. 181-5.
111. Hassan, K. and B. Kristal, *Improving long term outcomes in idiopathic membranous nephropathy using a distinctive cyclosporine regimen.* Minerva Urol Nefrol, 2015.

112. van den Brand, J.A., J.M. Hofstra, and J.F. Wetzels, *Prognostic value of risk score and urinary markers in idiopathic membranous nephropathy.* Clin J Am Soc Nephrol, 2012. **7**(8): p. 1242-8.
113. Yamaguchi, M., et al., *Smoking is a risk factor for the progression of idiopathic membranous nephropathy.* PLoS One, 2014. **9**(6): p. e100835.
114. Kanigicherla, D.A., et al., *Long-term outcomes of persistent disease and relapse in primary membranous nephropathy.* Nephrol Dial Transplant, 2016.
115. Kitajima, S., et al., *Relapse and its remission in Japanese patients with idiopathic membranous nephropathy.* Clin Exp Nephrol, 2015. **19**(2): p. 278-83.

ÖZGEÇMİŞ

Adı : Murat

Soyadı : Özdağ

Doğum Yeri ve Tarihi : Ankara, 1986

Eğitimi :
Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi (2005-2011)
Konya Meram Anadolu lisesi (2001-2005)

Yabancı Dili : İngilizce