

Primer Glomerüler Hastalıklar: Tek Merkez Deneyimi

Primary Glomerular Diseases: A Single Center Experience

Yavuz AYAR¹, Nazife Nur Özer SENSOY¹, Hatice ORTAÇ², Melike NALBANT³, Mustafa İŞLEYEN⁴,
Mehmet USTA¹, Suat AKGÜR¹, Ayşe ŞEKER¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Tıp Fakültesi, Bursa Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi, Nefroloji Kliniği, Bursa, Türkiye

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Tıp Fakültesi, Bursa Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi, Patoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

⁴ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Tıp Fakültesi, Bursa Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi, Radyoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Özet

Amaç: Glomerüler hastalıklar kronik böbrek yetmezliğine yol açan en sık üç hastalık grubundan biridir. Bu hastaların tanı, takip ve tedavisi hastalığın prognozunu etkilemektedir.

Materyal ve Metod: Ünitimize 01.03.2020-30.09.2022 tarihleri arasında başvuran ve biyopsi ile primer glomerülonefrit tanısı almış 100 hastanın (49 kadın, 51 erkek) verileri, klinik, laboratuvar ve patolojik bulguları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 42'sinde remisyon tespit edildi. On hastada tedaviye yanıt yoktu, 48 hastanın kliniği stabil seyretmekte idi. Başvuru anındaki serum kreatinin düzeyleri remisyon olmayan grupta 2,01(0,50:2,50) mg/dL, remisyon grubunda 0,95(0,04:3,50) mg/dL idi ($p=0,031$). Yine yaşlı hastalarda tedaviye yanıt daha kötü idi (remisyon olmayan grupta $55,20\pm10,88$, remisyon olanlarda $41,88\pm13,74$ yıl idi ($p=0,006$). Biyopsi tanısı Fokal Segmental Glomeruloskleroz olanlarda remisyon daha fazla görülmüştü.

Sonuç: Glomerüler hastalıklarda başvuru anında yaş ve kreatinin düzeyi hastalığın seyrini, tedaviye yanıtı etkilemektedir.

Anahtar Kelimeler: Glomerüler hastalıklar, kreatinin, remisyon, yaş.

Abstract

Objective: Glomerular diseases are one of the three most common disease groups that lead to chronic renal failure. Diagnosis, follow-up, and treatment of these patients affect the prognosis of the disease.

Material and Method: The data, clinical, laboratory, and pathological findings of 100 patients (49 women, 51 men) who applied to our unit between 01.03.2020 and 30.09.2022 and were diagnosed with primary glomerulonephritis by biopsy were evaluated retrospectively.

Results: Remission was detected in 42 of the patients. There was no response to treatment in ten patients, and the clinical course of 48 patients was stable. Serum creatinine levels at the time of admission were 2.01 (0.50:2.50) mg/dL in the non-remission group and 0.95(0.04:3.50) mg/dL in the remission group ($p=0.031$). The response to treatment was worse in elderly patients (55.20 ± 10.88 years in the non-remission group, 41.88 ± 13.74 years in the remission group, $p=0.006$). Remission was more common in those with a biopsy diagnosis of Focal Segmental Glomerulosclerosis.

Conclusion: In glomerular diseases, age and creatinine level at the time of presentation affect the course of the disease and response to treatment.

Key words: Glomerular diseases, creatinine, remission, age.

Yazışma Adresi: Yavuz AYAR Bursa Şehir Hastanesi, Doğanköy mevki 16110, Nilüfer, Bursa

Telefon: +90 505 5416075 **e-mail:** yavuzayar@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-4607-9220, 0000-0001-8809-2250, 0000-0002-1199-1706, 0000-0002-1896-986X, 0000-0002-8578-9252, 0000-0002-6879-7744, 0000-0003-1745-6744, 0000-0001-7240-0124

Geliş tarihi: 27.08.2024

Kabul tarihi: 01.10.2024

DOI: 10.17517/ksutfd.1539278

GİRİŞ

Glomerüler hastalıklar (GH) diyabet ve hipertansiyondan sonra kronik böbrek yetmezliğine (KBY) en sık sebep olan üç hastalıktan biridir (1). Genetik faktörler, otoimmünite, ilaçlar, toksinler, maligniteler, enfeksiyonlar (bakteriyel, viral vb), sistemik hastalıklar (amiloidoz, romatolojik hastalıklar, sistemik lupus eritematozus vb) gibi sekonder nedenler GH'ye yol açabilir. Proteinürünün miktarı, yaş, başvuru anında böbrek fonksiyonları, eşlik eden hastalıklar vb son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerleyişi hızlandırır (2). Ülke ve bölgelere göre değişkenlik göstermekle beraber dünya genelinde fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), Membranöz glomerülonefrit ve IgA nefropatisi en sık görülen primer GH arasında yer almaktadır (1,3,4). Hastalığın tedavisi ve yönetimi, nüks ve SDBY'ye ilerleyişi açısından kritiktir. Yaşam tarzı değişikliğinin yanında Renin-Anjiyotensin-Aldosteron (RAS) yolğunun blokajı proteinürünün engellenmesi açısından önemlidir.

Glukokortikoidler (enflamasyonu önleyerek), T ve B hücrelerini baskılayan ilaçlar (siklofosfamid, kalsinörin inhibitörleri, rituksimab vb) tedavide etkindir (5,6). Çalışmamızda ünitimize başvuran primer glomerüler hastalık tanısı konmuş hastaların klinik ve laboratuvar verilerini, tedaviye yanıtlarını retrospektif olarak analiz ettik.

MATERYAL VE METOD

Ünitimize 01.03.2020-30.09.2022 tarihleri arasında başvuran ve biyopsi ile primer glomerüler hastalık tanısı almış 100 hastanın (49 kadın, 51 erkek) verileri, klinik, laboratuvar ve patolojik bulguları retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 18 yaş üstü, 90 yaş altı en az altı aydır takip edilen erişkin hastalar, sekonder nedenlere bağlı GH olmamak (diyabet, hipertansiyon, otoimmün hastalık, enfeksiyon, malignite vb) idi. On sekiz yaş altı, hastane kayıtlarına ulaşılamayan, düzenli takiplere gelmeyen, sekonder nedenlere bağlı GH olan (diyabet, hipertansiyon, otoimmün hastalık, enfeksiyon, malignite vb) hastalar çalışma dışı bırakıldı. Proteinüri 24 saatlik idrarda g/L olarak tespit edilmiştir ve 3 ayda bir ölçülmüştür. İlk başvuru ve son vizitteki proteinüri değerleri incelendi. KDIGO 2021 kılavuzuna göre proteinüri <300 mg/gün olması tam, başvuru anına göre yarıya düşmesi parsiyel remisyon olarak kabul edilmişti (7). Biyopsiler Girişimsel Radyoloji Ünitesi'nde ultrason eşliğinde yapıldı. Hastalar en az 8 saat aç bırakıldı. Böbrek biyopsi örneği % 10 formaldehit ile tespit edilip patoloji laboratuvarında değerlendirildi. Hematoksilen Eozin, PAS (Peryodik Asit Schiff), Metanamin Silver, Masson Trikrom, Kongo Red boyaları

kullanılarak ışık mikroskopunda glomerül sayısı hesaplandı, glomerül ve tübüllerin bazal membranları ve mezengiyal matrisi değerlendirildi. En az on glomerül ve iki orta çaplı arter varlığı böbrek biyopsi örneği için yeterli kabul edildi.

Hastaların 48'inin klinikleri stabil seyretmekteydi. Son altı ayda sadece RAS blokajı alıp herhangi bir immünsüpresif tedavi almayanlar çalışma dışı bırakıldılar.

Etik kurul onayı 22.11.2023 tarih ve 2023-19/10 no'lu kararla Bursa Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (KAEEK)'dan alınmıştır ve araştırmada uluslararası Helsinki bildirgesi kararları takip edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup, istatistiksel analizlerde tip 1 hata düzeyi %5 olarak kabul edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (minimum: maksimum) değerleri kullanılarak; kategorik değişkenler ise n (%) şeklinde ifade edilmiştir. Normalite testi sonucuna göre gruplar arası karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi ve Bağımsız çift örneklem t testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler Ki-kare testi, Fisher'in Kesin Ki-kare ve Fisher Freeman Halton testleri kullanılarak analiz edilmiştir.

BULGULAR

Tedaviye yanıt alınamayan grupta yaş daha yüksekti ($55,20 \pm 10,88$ e karşı $41,88 \pm 13,74$) ($p = 0,006$). Her iki grupta glomerüler hastalıkların dağılımı açısından fark görülmemekteydi. Eşlik eden hastalıklar her iki grupta hipertansiyon ve diyabetti. Bu iki hastalığın dağılımı remisyon gözlemlenen ve gözlemlenmeyen grupta benzerdi. Biyopsi tanısı olarak kliniğimizde FSGS ve Membranöz glomerülonefrit daha çok saptanmıştı. Laboratuvar verileri her iki grupta benzerdi. Proteinüri, serum albümin düzeyleri her iki grupta benzerdi. İleri yaş ve artmış serum kreatinin düzeyi tedaviye cevap vermeyen grupta daha yüksekti (Tablo 1). Tedaviye yanıt alınan grupta % 71,4 kısmi remisyon tespit edilmişti. Remisyon biyopsi tanısı FSGS olanlarda daha çok tespit edilmişti (Tablo 2, 3).

Primer GH'si olanlarda en fazla immünsüpresif tedavi olarak steroid uygulandı. Steroid antiinflamatuvar etkisi nedeniyle primer GH tedavisinde kılavuzlarda olduğu gibi bizim kliniğimizde önemli bir yer tutmakta idi. Bunu Siklosporin ve Siklofosfamid tedavisi izlemekteydi. Hastalarımızın hepsi KDIGO Glomerülonefrit kılavuzuna göre antiproteinürik etkisinden dolayı immünsüpresif tedavinin yanında RAS blokajı almaktaydı (7).

Tablo 1. Hastaların Demografik ve Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

n=52	Remisyon yok (n=10)	Remisyon var (n=42)	p-değeri
Yaş (yıl) Cinsiyet	55,20±10,88	41,88±13,74	0,006^a
Kadın(n=26)	5(%50)	21(%50)	>0,99 ^b
Erkek(n=26)	5(%50)	21(%50)	
Biyopsi tanısı			
FSGS(n=18)	3(%30)	15(%35,70)	0,386 ^c
Membranöz(n=14)	2(%20)	12(%28,60)	
IgA(n=7)	3(%30)	4(%9,50)	
Minimal değişiklik(n=4)	0	4(%9,50)	
MPGN(n=2)	1(%10)	1(%2,40)	
Diğer(n=7)	1(%10)	6(%14,30)	
Ek hastalık			
Hipertansiyon	7(%70)	22(%52,40)	0,482 ^d
Diyabet	1(%10)	2(%4,80)	0,481 ^d
BUN	29(14:38)	18,50(5:94)	0,061 ^e
Kreatinin	2,01(0,50:2,50)	0,95(0,04:3,50)	0,031^e
Albümin	3,23±0,91	3,08±0,98	0,658 ^a
Proteinüri(mg/gün)	3218,50(1322:11612)	4057(160:13290)	0,710 ^e

Veriler ortalama ± st sapma, medyan(minimum:maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir. a: Bağımsız çift örneklem t testi, b: Ki-Kare testi, c: Fisher Freeman Halton testi, d: Fisher'in Kesin Ki-Kare testi e: Mann Whitney U testi

Tablo 2. Biyopsi Tanılarına Göre Tedaviye Yanıt Oranları

n:42	Remisyonu olanlar baz alınmıştır
Remisyon türü	
Kısmı	30(%71,40)
Tam	12(%28,60)
Biyopsi Tanısı	
FSGS	15(%35,70)
Membranöz GN	12(%28,60)
IgA	4(%9,50)
Minimal Değişiklik	4(%9,50)
MPGN	1(2,40)
Diğer	6(%14,30)

FSGS; Fokal Segmental Glomeruloskleroz, MPGN; Membranoproliferatif Glomerulonefrit

Hastaların biyopsilerinin patolojik bulguları (tübüler atrofi, interstisyel fibrozis vb) remisyon görülen ve görülmeyen gruplar arasında benzerdi. Sadece FSGS grubunda glomerüler skleroz beklediği gibi daha fazlaydı. Biyopsi örneklerinin immünohistokimyasal boyamasında her iki grup arasında fark görülmedi (Tablo 4).

TARTIŞMA

KBY'de SDBY'ye ilerleyişte böbrek koruyucu önlemlerin alınması önemlidir. Primer KBY'ye yol açan hastalığın tanı ve tedavisi önemlidir. GH dünya genelinde KBY'ye yol açan en sık hastalıklardan biridir. Ülkemizde Membranöz glomerulonefrit, FSGS ve IgA nefropatisi en sık görülen primer GH arasında yer almaktadır. Tanı yöntemi olarak biyopsi altın standart olarak güncelliğini korumaktadır. Bunun yanında biyobelirteçler de takip ve tedavide kullanılmaktadır (8-10).

GH'lerin SDBY'ye ilerleyişini etkileyen birçok faktör vardır. Yaş, erkek cinsiyet, başvuru anında proteinüri ve kreatinin düzeyi, genetik faktörler, eşlik eden hastalıklar (hipertansiyon, diyabet vb) böbrek sağkalımını en çok etkileyen faktörler arasındadır (11,12).

Tablo 3. Remisyon tespit edilen primer glomerüler hastalıklarda uygulanan immünsüpresif tedaviler

	Steroid	Siklofosfamid	Siklosporin	Mikofenolat Mofetil	Rituksimab
Membranöz GN	12	8	2	-	2
Kısmi	9	6	2	-	2
Tam	3	2	-	-	-
FSGS	10	-	12	5	-
Kısmi	8	-	10	5	-
Tam	2	-	2	-	-
IgAN	4	-	2	-	-
Kısmi	3	-	2	-	-
Tam	1	-	-	-	-
MDH	4	1	-	-	-
Kısmi	2	-	-	-	-
Tam	2	-	-	-	-
MPGN	1	1	-	-	-
Kısmi	1	1	-	-	-
Tam	-	-	-	-	-

Membranöz GN; Membranöz Glomerulonefrit, FSGS; Fokal Segmental Glomeruloskleroz, IgAN; IGA Nefropatisi, MCD; Minimal Değişiklik Hastalığı, MPGN; Membranoproliferatif Glomerulonefrit

İleri yaş GH'lerin seyrini olumsuz etkilemektedir. İskoçya'da böbrek biyopsi verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada primer GH tanısı konulan >60 yaş üstü hastalarda SDBY'ye gidiş daha hızlıydı. Çin'de yapılan bir kohortta 28.574 hasta incelenmiş. Yaşla beraber (>65 yaş) primer GH oranı %38'lerde (Membranöz glomerulonefrit, IgA nefropatisi) tespit edilmiş, yaşın hastalıkların prognozunu olumsuz yönde etkilediği gözlemlenmişti. Antifosfolipaz A2 reseptör antikoru pozitif olan 50 primer membranöz glomerulonefriti olan hastanın serumları değerlendirildiğinde yaş ortalaması 48 olan hasta grubunda yaş ortalaması 54 ve 61 olan gruba göre prognoz daha iyiydi. İtalya'da 100 primer membranöz glomerulonefritli hastanın 52 ay prospektif değerlendirildiği bir çalışmada >50 yaş ve serum kreatinin düzeyi >1,5 mg/dL olan hastalarda prognoz daha kötüydü (12-15).

Tanı anında serum kreatinin düzeyi yüksek olan primer GH'li hastaların tedaviye yanıtı ve böbrek sağ kalımları iyi değildir. Ülkemizde 1305 primer GH'nin değerlendirildiği bir araştırmada tedaviye yanıtı hasta grubunun serum kreatinin düzeyleri daha yüksekti (9).

Çin'de 206 primer GH hastasının yaklaşık 3 yıllık süreçte değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada serum kreatinin düzeyi > 300^μmol/L olan hastalarda SDBY'ye gidiş [6.75 (2.10-35.12), p= 0,035] artmıştı (16). Japonya'da 74 primer GH tanısı almış hastanın yaklaşık 82 ay retrospektif analiz edildiği bir çalışmada bazal seviyesine göre serum kreatinin düzeyi 2 katına çıkan hastaların böbrek sağkalımı diğer

hastalara göre daha kötüydü (17). Bizim çalışmamızda da başvuru anında serum kreatinin düzeyi yüksek olan hastalarda tedaviye yanıt daha kötü idi. Yine ileri yaş tedaviyi olumsuz etkileyen faktörlerdendi. Bizim çalışmamızda da literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olarak yaşlanma, geç başvuru veya böbrek yetmezliği bulgularının oturmuş olması tedavi yanıtını olumsuz etkilemekte idi.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıydı. Bunda yeni hizmete giren bir hastane olmasının etkisi büyüktü. Yine patolojik bulgularının evrelendirilmesi yapılamamıştı. Hastaların takip ve tedavisinde biyobelirteçler kullanılamamıştı. Çalışmamızda literatürde yer alan diğer çalışmaları destekleyecek şekilde yaş ilerledikçe ve başvuru anında serum kreatinin yüksek olması tedaviye yanıtı olumsuz etkilemekte idi. Sonuç olarak, ileri yaş ve serum kreatinin seviyesi yüksek olan hastalar yakın takip edilmeli ve immünsüpresif tedaviler bireyselleştirilmelidir.

Etik: Araştırma uluslararası Helsinki bildirgesine uyularak tasarlanmıştır ve etik kurul onayı 22.11.2023 tarih ve 2023-19/10 no'lu kararla Bursa Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'dan (KA EK) alınmıştır.

Yazar Katkı Beyanı: Veri toplama: YA, NNOS. MU, SA, AŞ. Çalışma tasarımı ve yazma: YA. Analiz: MN, HO, YA. İstatistik: HO.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır, araştırmanın finansal desteği yoktur.

Tablo 4. Hastaların İmmüno Floresan Bulgularının Karşılaştırılması

n=52	Remisyon yok (n=10)	Remisyon var (n=42)	p-değeri
Ig G değeri			
Yok(n=31)	7(%70)	24(57,10)	
1(n=2)	1(%10)	1(%2,40)	
2(n=1)	0	1(%2,40)	0,427 ^c
3(n=14)	1(%10)	13(%31)	
Bakılmadı(n=4)	1(%10)	3(%7,10)	
Ig M değeri			
Yok(n=34)	4(%40)	30(%71,40)	
1(n=10)	4(%40)	6(%14,30)	
2(n=1)	0	1(%2,40)	0,137 ^c
3(n=2)	1(%10)	1(%2,40)	
4(n=5)	1(%10)	4(%9,50)	
Ig A değeri			
Yok(n=34)	5(%50)	29(%69)	
1(n=3)	0	3(%7,10)	
2(n=1)	0	1(%2,40)	0,320 ^c
3(n=9)	4(%40)	5(%11,90)	
Bakılmadı(n=5)	1(%10)	4(%9,50)	
C3 değeri			
Yok(n=21)	3(%30)	18(%42,90)	
1(n=6)	0	6(%14,30)	
2(n=10)	2(%20)	8(%19)	0,438 ^c
3(n=11)	4(%40)	7(%16,70)	
Bakılmadı(n=4)	1(%10)	3(%7,10)	
Kappa değeri			
Yok(n=19)	4(%40)	15(%35,70)	
1(n=2)	1(%10)	1(%2,40)	
2(n=2)	1(%10)	1(%2,40)	0,449 ^c
3(n=8)	1(%10)	7(%16,70)	
Bakılmadı(n=21)	3(%30)	18(%42,90)	
Lamba değeri			
Yok(n=17)	3(%30)	14(%33,30)	
1(n=1)	0	1(%2,40)	
2(n=3)	1(%10)	2(%4,80)	0,584 ^c
3(n=10)	3(%30)	7(%16,70)	
Bakılmadı(n=21)	3(%30)	18(%42,90)	

Veriler n% olarak ifade edilmiştir. c: Fisher Freeman Halton testi

KAYNAKLAR

1. Sumnu A, Gursu M, Ozturk S. Primary glomerular diseases in the elderly. *World J Nephrol.* 2015;4(2):263-70.
2. Chadban SJ, Atkins RC. Glomerulonephritis. *Lancet.* 2005;365(9473):1797-806.
3. Khanna R. Clinical presentation & management of glomerular diseases: hematuria, nephritic & nephrotic syndrome. *Mo Med.* 2011;108(1):33-6.
4. Ekrikpo U, Obiagwu P, Chika-Onu U, Yadla M, Karam S, Tan-nor EK et al. Epidemiology and Outcomes of Glomerular Dis-eases in Low- and Middle-Income Countries. *Semin Nephrol.* 2022;42(5):151316.
5. Aoun M, Halabi C, Ammar W. Treatment of Glomerular Dis-eases in Lebanon. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2021;32(4):1089-100.
6. Ponticelli C, Locatelli F. Glucocorticoids in the Treatment of Glomerular Diseases: Pitfalls and Pearls. *Clin J Am Soc Neph-rol.* 2018;13(5):815-22.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glo-merular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of GlomerularDiseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1-S276.
8. Akarsu Ö, Aytug F, Yavuz A, Parmaksız E, Meşe M, Arı Bakır E, ve ark. Hastanemiz Nefroloji Kliniğinde Böbrek Biyopsisi Yapılan Olguların Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *Türk Neph Dial Transpl* 2016; 25(3): 245-50.
9. Bilgin S, Ozkok A, Kostek O, Bascı S, Ozkanlı S, Odabaş AR. Te-daviye Dirençli Primer Nefrotik Sendrom Hastalarının Klinik ve Biyokimyasal Özelliklerinin Böbrek Sağkalımı Üzerine Etkil-eri. *Türk Neph Dial Transpl* 2017;26(1):79-85.
10. Safak S, Çalışkan Y. Primary Glomerular Diseases and Novel Biomarkers. *Türk J Nephrol.* 2022;31(2):93-102.
11. Moranne O, Watier L, Rossert J, Stengel B and The Gn-Pro-gress Study Group. Primary glomerulonephritis: an update on renal survival and determinants of progression. *Q J Med* 2008;101:215-24.
12. Kolb A, Gallacher PJ, Campbell J, O'Neill M, Smith JR, Bell S et al. on behalf of the Scottish Renal Biopsy Registry. A National Registry Study of Patient and Renal Survival in Adult Nephrotic Syndrome. *Kidney Int Rep* 2020;6(2):449-59.
13. Jin B, Zeng C, Ge Y, Le W, Xie H, Chen H et al. The spectrum of biopsy- proven kidney diseases in elderly Chinese patients. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(12):2251-9.
14. Seitz-Polski B, Dolla G, Payre C, Girard CA, Polidori J, Zorzi K et al. Epitope Spreading of Autoantibody Response to PLA2R Associates with Poor Prognosis in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(5):1517-33.
15. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, Mecca G, Bertani T, Garatti-ni S et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic mem-branous nephropathy. *N Engl J Med.* 1993 Jul 8;329(2):85-9
16. Chan L, Danyi Y, Cheng C. A new index for the outcome of focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Rep* 2024;14(1):8278.
17. Matsuzaki K, Suzuki H, Kawamura T, Tomino Y, Suzuki Y. Util-ity of remission criteria for the renal prognosis of IgA nephrop-athy. *Clin Exp Nephrol* 2021;25(9):988- 95.