

Nefroloji kliniğimizde takip edilen birincil membranöz glomerülonefritli hastalarda klasik prognoz kriterlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE CLASSICAL CRITERIA OF PROGNOSIS IN PATIENTS WITH PRIMARY MEMBRANOUS GLOMERULONEPHRITIS IN OUR NEPHROLOGY CLINIC

 Erhan ADALI¹,  Mehmet Ası OKTAN²,  Cihan HEYBELİ²,  Mehtat ÜNLÜ³,  Serkan YILDIZ²,
 Ali ÇELİK²,  Sülen SARIOĞLU³,  Caner ÇAVDAR²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, İzmir

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZ

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

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde takipli birincil membranöz glomerülonefrit tanılı 54 hastanın retrospektif olarak arşiv kayıtları incelenmiştir. Üç hasta ikincil membranöz glomerülonefrit tanılı, 12 hasta dış merkez biyopsi tanılı, 2 hastanın yetersiz glomerül sayısı ve 7 hastanın da yetersiz laboratuvar verisi olması sebebiyle toplam 24 hasta çalışma kapsamı dışında bırakılarak kalan 30 hastanın demografik-klinik ve laboratuvar verileri not edilmiştir. Böbrek histopatolojik bulgularından yararlanılarak toplam böbrek kronisite indeksi hesaplanmıştır. Klinik prognostik faktörlerinin yanında böbrek kronisite indeksinin hastalık remisyonuna etkisi incelenmiştir.

Bulgular: Tanı yaşının (>50), erkek cinsiyetin, hipertansiyon varlığının ($\geq 140/90$ mmHg), tanı anındaki proteinüri miktarının (≥ 8 g/gün) ve yüksek böbrek kronisite skorunun (2-3) hastalık prognozuna olumsuz etkisi gözlenmiştir. Çalışmamızda günlük idrar protein kaçağı 8 gramdan fazla olan ve böbrek kronisite skoru 2-3 olan olguların tedaviye dirençli olduğu, daha az remisyon elde edildiği ve daha sık relapslarla seyrettiği görülmüştür.

Sonuç: İleri evre histopatolojik hasarlanma bulgularının varlığının hastalık remisyonuna olumsuz etkisi gözlenmiştir. Proteinüri miktarı ve histopatolojik özellikler; risk sınıfını, remisyon ve relaps durumunu değerlendirmede ve seçilecek tedavide belirleyici olacaktır.

Erhan ADALI

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

 <https://orcid.org/0000-0002-6599-315X>

Anahtar Sözcükler: membranöz nefropati, proteinüri, son dönem böbrek yetmezliği, hipertansiyon

ABSTRACT

Objective: The aim of the study is retrospective evaluation of the classic criteria for prognosis in primary membranous glomerulonephritis patients in our clinic.

Materials and Methods: The records of 54 patients with primary membranous glomerulonephritis who were followed-up by our clinic were retrospectively reviewed. A total of 24 patients were excluded from the study due to the fact that 3 patients had a secondary membranous glomerulonephritis, 12 patients had an external center biopsy, 2 patients had an inadequate glomerular material and 7 patients had inadequate laboratory data. Total renal chronicity index was calculated by using renal histopathological findings. Besides the clinical prognostic factors, the effect of renal chronicity index on disease remission was investigated.

Results: The age (>50) of diagnosis, male sex, presence of hypertension ($\geq 140/90$ mmHg), proteinuria at the time of diagnosis and high renal chronicity score (2-3) had a negative effect on the prognosis of the disease. In our study, the patients with daily urine protein leakage more than 8 grams and renal chronicity score 2-3, were found to be resistant to treatment, had less remission and more frequent relapses.

Conclusion: The presence of signs of advanced histopathological damage had a negative effect on disease remission. Amount of proteinuria and histopathological features will be decisive in the evaluation of the risk class, remission and relapse status and selection of the treatment.

Keywords: membranous nephropathy, proteinuria, end stage kidney disease, hypertension

Membranöz glomerülo nefrit (MGN) diyabetik olmayan erişkinlerde nefrotik sendromun en sık görülen nedenidir. Olguların yaklaşık olarak %20'si diğer hastalıklara ikincil gelişir (1). Hastalığa neden olan ikincil sebepler arasında enfeksiyonlar, ilaçlar, solid organ ve kemik iliği kanserleri, romatolojik ve bağ doku hastalıkları gibi birçok hastalık yer almaktadır (2,3). Erişkinlerde primer MGN %80 nefrotik sendrom ile kendini gösterir (4). Hastaların geri kalanında ise subnefrotik proteinüri vardır. Hastaların yaklaşık %30'unda spontan tam remisyon, %15-20'sinde kısmi remisyon gelişirken; yarısında remisyon elde edilemez. Remisyon sağlanamayan nefrotik sendromlu hastaların %30-40'ı 10 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerler (5, 6).

MGN'de kötü prognoz kriterlerini taşıyan hastalarda SDBY gelişim riski yüksektir. Bu hasta grubu hastalık sağaltımını sağlamak için tanı anından itibaren bağışıklık baskılayıcı tedaviye adaydır. Bağışıklık baskılayıcı tedaviye aday hastaları öngörmek için bazı

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

Sethi ve arkadaşları böbrekteki histopatolojik bulgular içeren (glomerüloskleroz, intertisyel fibrozis, tübüler atrofi ve arteriyoskleroz) bir skorlama sistemi oluşturmuştur (15). Glomerüloskleroz, intertisyel fibrozis ve tübüler atrofi ve arterioskleroz yüzdelik olarak lezyonun şiddetine göre puanlandırılmaktadır.

Altı aylık proteinüri takibi, tanı sırasında kreatinin klirensi değeri ve 6 aylık takip sürecinde kreatinin klirens eğrisini baz alarak tasarlanmış bir algoritma modeli,

progresyon riski taşıyan hastaları %85-90 olasılıkla belirleyebilir (16). Bu modele göre hastalar düşük, orta ve yüksek riskli olarak üç gruba ayrılırlar.

Düşük riskli grup için SDBY'ne gidiş son derece düşük iken, orta risk sınıfındaki hastalarda %50-55 olasılıkla tanıdan sonraki 10 yıl içerisinde ilerleyici kronik böbrek hastalığı (KBH) geliştiği bildirilmiştir. Yüksek riskli hastalarda ise, %65-80 olasılıkla tanıdan sonraki 10 yılda SDBY gelişecektir (17, 18).

Bu retrospektif çalışmada kliniğimizde takip edilen birincil membranöz glomerülonefritli hastalarda klasik prognoz kriterlerinin güncel literatür verileri ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde takip edilen 54 MGN tanılı hasta değerlendirildi. Üç hasta ikincil MGN, 12 hasta dış merkez biyopsi tanılı, 2 hastanın yetersiz glomerül sayısı ve 7 hastanın da yetersiz laboratuvar verisi olması sebebiyle toplam 24 hasta çalışma kapsamı dışında bırakılarak; kalan

hastaların tanı anındaki klinik (yaş, cinsiyet, kan basıncı), laboratuvar özellikleri (proteinüri), histopatolojik bulguları, renal replasman tedavi ihtiyacı, mortalite ve böbrek sağkalımları tedaviye verdikleri yanıtlar relaps ve remisyon ile ilişkilendirilerek değerlendirildi. Biyopsi yeterlilik kriterlerini karşılayan (en az 8 sklerotik olmayan glomerül dokusu) ve 18 yaş üzerinde birincil MGN tanılı 30 hasta çalışmaya dahil edildi.

Glomerüloskleroz, intertisyel fibrozis ve tübüler atrofi yüzdelik olarak lezyonun şiddetine göre 0-3 arasında puanlandırıldı. Buradan hareketle patolojik bulgular açısından toplam böbrek kronisite skoru; minimal kronik değişiklikler (0-1), hafif kronik değişiklikler (2-4), orta kronik değişiklikler (5-7) ve şiddetli kronik değişiklikler (>7) olarak değerlendirildi (Tablo 1 ve 2). Hastalar, düşük ve yüksek kronisite skoruna sahiplik açısından iki gruba ayrıldı. Sıfır ve bir puan alan alanlar düşük riskli grubu oluştururken, iki ve üç puan alanlar yüksek riskli kronisite skoruna sahip grubu oluşturdu.

Tablo 1. Böbrek Kronisite İndeksi

Histopatoloji	Skor			
	0	1	2	3
Glomerüloskleroz	<%10	% 10–25	% 26 – 50	>%50
İntertisyel Fibrozis	<%10	%10–25	% 26 – 50	>%50
Tübüler Atrofi	<%10	% 10–25	% 26 – 50	>%50
Arteriyoskleroz	Hafif intimal kalınlaşma	Şiddetli intimal kalınlaşma		

Tablo 2. Böbrek Kronisite Skoru

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

Hastaların proteinüri miktarına göre yapılan gruplandırmada düşük, orta ve yüksek riskli olarak 3 gruba ayrılmıştır. Bu modele göre düşük riskli hastalar; başlangıçta normal kreatinin klirensi olan ve proteinürisi sürekli 4 g/gün altında olup 6 aylık gözlem sürecinde böbrek fonksiyonları stabil kalanlardır. Orta riskli hastalar ise başlangıçta böbrek fonksiyonları normal olup, 6 aylık takipte de değişiklik göstermeyen ancak proteinürisi 4-8 g/gün düzeylerinde devam edenlerdir. Yüksek riskli hastalarda böbrek fonksiyonlarındaki bozukluğun derecesinden bağımsız olarak sürekli günlük 8 gramın üstünde proteinüri vardır.

Çalışmamızda remisyon ve relaps kavramları:

Tam remisyon: İdrarda protein atılımı 500 mg/gün'den az, buna eşlik eden normal serum albümin ve serum kreatinin düzeyleri.

Kısmi (Parsiyel) remisyon: İdrarda protein atılımı 3,5 g/gün'den az, proteinüri miktarında %50 azalma; serum albümin düzeyinde düzelmeye ya da normal düzeye gelmesi ve serum kreatinin düzeyinin stabil seyretmesi.

Relaps: 3,5 g/gün düzeyinin altındaki proteinürinin izlemde 3,5 g/gün düzeyinin üstüne çıkması olarak tanımlandı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortanca (en küçük - en büyük değerler); kategorik değişkenler sayı ve yüzdelerle özetlendi. Kategorik değişkenler Ki-kare ve Fisher'in kesin testi kullanılarak; sürekli değişkenler Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. Tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan değişkenler Logistik Regresyon modelinde analiz edildi. Sürekli bağımlı değişkenlerle sürekli bağımsız değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testiyle çözümlendi. Çalışmada p değerinin 0,05'ten küçük saptanması durumunda söz konusu bulgular istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirildi.

Çalışmamız için, 12.10.2017 tarih ve 3591-GOA protokol numaralı 217/24-04 karar numarası ile "DEÜ

Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu" onayı alındı.

BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen hasta sayısı 30 olup (n=30); hasta grubunun %43,3'ünü (n=13) erkek; %56,7'sini (n=17) kadın hastalar oluşturmaktaydı. Hastalarımızın yaş ortalaması 47,73 yıl (18-75 yıl) olarak saptandı. Hastaların ortalama izlem süresi 43,75 ay (en kısa 6 ay, en uzun 180 ay) olarak kaydedildi.

Çalışmamızda tanı anında hastalarımızın %56,7'sinde (n=17) hipertansiyon vardı. Hastalarımızın ortalama serum albümin değeri 2,83 g/dL idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların eGFR değeri ortalaması 89,96±32,03ml/dk/1,73m² idi. Hastaların ortalama serum kreatinin değeri 1,03 mg/dL idi.

Hastalarımız, proteinüri ağırlığına göre düşük-orta-yüksek olarak sınıflandırıldığında tanı anında proteinüri miktarı 4 g/gün altı, 4-8 g/gün arasında ve 8 g/gün üstü proteinürisi olanlar olarak üç grup oluşturuldu. Düşük riske sahip hasta yüzdesi %30 (n=9), orta risk %36,7 (n=11) ve yüksek riske sahip hastalar ise hasta grubunun %33,3'ünü (n=10) oluşturmaktaydı.

Böbrekteki patolojik bulgular içerisinde minimal, hafif, orta ve şiddetli hasar kronisite indeksi eşliğinde değerlendirilmiş; bulgulardan orta ve şiddetli tübüler atrofi hastaların %10'unda (n=3), orta ve şiddetli glomerüloskleroz hastaların %13,4'ünde (n=4) ve orta ve şiddetli interstisyel fibrozis hastaların %10'unda (n=3) görülmüştür. Arteriyoskleroz %40 (n=12) hastada saptanmıştır. Patolojik bulguların diğer yüzdelerle kısımlarını minimal ve hafif patolojik bulgular oluşturmaktadır. Hastalarımızı böbrek kronisite skoruna göre gruplandırdığımızda %23,3'ünde (n=7) minimal kronik değişiklikler varken; %66,7'si (n=20) hafif, %6,7'si (n=2) orta ve %3,3'ü (n=1) şiddetli histomorfolojik bulgulara sahipti.

Tedavi rejimi olarak çalışmaya dahil edilen hastalarımızın %96,7'si renin anjiyotensin aldosteron blokajı alırken (n=29), %3,3'ü (n=1) renin anjiyotensin aldosteron blokajı almıyordu. İmmünsüpresif tedavi olarak hastaların

%26,7'si (n=8) steroid, %3,3'ü (n=1) steroid ve (n=12) ise immünsüpresif tedavi almıyordu. Hastaların siklofosamid, %13,3'ü (n=4) steroid ve siklosporin, %3,3'ü demografik ve klinik bilgileri Tablo 3 içerisinde (n=1) steroid ve klorambusil, %6,7'si (n=2) steroid, özetlenmiştir. siklosporin (ve devam eden takip sürecinde klorambusil), %6,7'si (n=2) steroid, siklosporin (ve devam eden takip sürecinde siklofosamid) almaktaydı. Hastaların %40'ı

Tablo 3. Demografik ve Klinik Veriler

DEMOGRAFİK VERİLER			
Yaş ortalama (minimum-maksimum)		47,73 (18-75)	n
Cinsiyet	Erkek	%43,3	13
	Kadın	%56,7	17
İzlem Süresi ortalama ay		43,75	30
KLİNİK VERİLER			
Serum albümin düzeyi ortalama (g/dL) (Referans Aralık: 3,5-5)		2,83	30
eGFR değeri ortalama±SS (ml/dk/1,73 m ²) (Referans Aralık: ≥90)		89,96±32,03	30
Serum kreatinin değeri ortalama (mg/dL) (Referans Aralık: 0,51-0,95)		1,03	30
Serum ürik asit düzeyi ortalama (mg/dL) (Referans Aralık: 2,6-6)		6,67	30
Proteinüri düzeyi	< 3,5 g/gün	%26,7	8
	> 3,5 g/gün	%73,3	22
Hipertansiyon varlığı (≥140/90mmHg)		%56,7	17
Proteinüri risk sınıflaması	< 4 g/gün	%30	9
	4-8 g/gün	%36,7	11
	> 8 g/gün	%33,3	10
Patolojik bulgular açısından orta ve şiddetli hasar	Tübüler atrofi derecesi (>%25)	%10	3
	Glomerüloskleroz derecesi (>%25)	%13,4	4
	İntertisyel Fibrozis derecesi (>%25)	%10	3
	Arteriyoskleroz derecesi (Şiddetli intimal kalınlık)	%40	12
Patolojik bulgular açısından-Böbrek kronisite skoru	Minimal kronik değişiklikler (0-1)	%23,3	7
	Hafif şiddette bulgular (2-4)	%66,7	20
	Orta şiddette bulgular (5-7)	%6,7	2
	Şiddetli bulgular (>7)	%3,3	1

RAS blokağı tedavisi alanlar		%96,7	29
İmmünsüpresif tedavi	Almayan	%40	12
	Steroid	%26,7	8
	Steroid + Siklofosamid	%3,3	1
	Steroid + Siklosporin	%13,3	4
	Steroid + Klorambusil	%3,3	1
	Steroid + Siklosporin + (İzlem sürecinde klorambusil)	%6,7	2
	Steroid + Siklosporin + (İzlem sürecinde Siklofosamid)	%6,7	2

Çalışmamızda tam remisyonda olan hastalarımızın yaş ortalaması 45,95 yıl; parsiyel remisyonda olanların 50,75 yıl; remisyonda olmayanların ise 54,5 yıl olarak saptandı.

Çalışmamızda erkek hastaların %38,5'i ve kadınların %70,6'sının son vizitte remisyonda olduğu görüldü. Cinsiyet faktörünün relapsa olan etkisi incelendiğinde erkeklerde relaps oranı %30,8, kadınlarda %23,5 olarak görüldü.

Hipertansif hastaların %47,1'inde, hipertansiyonu olmayan hastaların %69,2'sinde remisyona görüldü.

Proteinüri düzeyi tanı anında <8g/gün olan hastalarda son remisyona durumu %60 oranında saptanırken; >8 g/gün olanlarda son remisyona durumu %50 oranında tespit edildi. Proteinüri düzeyi tanı anında <8g/gün olan hastalarda relaps oranı %25 oranında saptanırken; >8 g/gün olanlarda relaps oranı %30 olarak bulundu.

Histomorfolojik bulgulardan arteriyosklerozu olan hastalarda remisyona oranı %50 iken, arteriyoskleroz

olmayan hastalarda remisyona oranı %61,1 olarak izlendi. Böbrek kronisite skoru açısından düşük kronisite skoruna sahip hastalarda remisyona oranı %63 iken, yüksek kronisite skoruna sahip hastalarda remisyona olmadığı görüldü. Toplam kronisite skorunun relapsa olan etkisi incelendiğinde kronisite skoru 0 ve 1 olan hastaların %25,9'unda; 2 ve 3 olanların %33,3'ünde relaps olduğu saptandı.

Remisyona ve relaps açısından incelenen parametrelerde; ileri yaş(>50), erkek cinsiyet, hipertansiyon ($\geq 140/90$ mmHg), proteinürinin şiddetli olması (>8g/gün) ve böbrek histopatolojik bulgularının şiddetli hasarla uyumlu olması kötü prognostik kriterler olarak tespit edildi (Tablo 4 ve 5).

İzlem sürecince çalışmaya dahil edilen hastalarımız arasında böbrek yerine koyma tedavisi gereksinimi ve mortalite izlenmedi.

Çalışmamızda yeterli hasta sayısına sahip olunamadığından sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlılığa ulaşmamıştır.

Tablo 4. Prognostik Kriterlerin Remisyon Üzerine Etkisi

	Tüm hastalar (n=30)	Remisyon var (n=17)	Remisyon yok (n=13)
	n(%)	n(%)	n(%)
Cinsiyet			
Erkek	13 (%43,3)	5 (%38,5)	8 (%61,5)
Kadın	17 (%56,7)	12 (%70,6)	5 (%29,4)
Yaş, yıl, ort±SS	47,73	45,4	50,8
Hipertansiyon			
Var	17 (%56,7)	8 (%47,1)	9 (%52,9)
Yok	13 (%43,3)	9 (%69,2)	4 (%30,8)
Proteinüri, g/gün			
<3.5	8 (%26,7)	4 (%50,0)	4 (%50,0)
>3.5	22 (%73,3)	13 (%59,1)	9 (%40,9)
Proteinüri, g/gün			
<8	20 (%66,7)	12 (%60,0)	8 (%40,0)
>8	10 (%33,3)	5 (%50,0)	5 (%50,0)
Arteriyoskleroz			
Var	12 (%40,0)	6 (%50,0)	6 (%50,0)
Yok	18 (%60,0)	11 (%61,1)	7 (%38,9)
Toplam Kronisite Skoru			
0-1	27 (%90,0)	17 (%63,0)	10 (% 37,0)
2-3	3 (%10,0)	0 (% 0,0)	3 (%100,0)

Tablo 5. Prognostik Kriterlerin Relaps Üzerine Etkisi

	Tüm hastalar (n=30)	Relaps var (n=17)	Relaps yok (n=13)
	n(%)	n(%)	n(%)
Cinsiyet			
Erkek	13 (%43,3)	4 (%30,8)	9 (%69,2)
Kadın	17 (%56,7)	4 (%23,5)	13 (%76,5)
Yaş, yıl, ort±SS	47,73	47,0	48,0
Proteinüri, g/gün			
<3.5	8 (%26,7)	1 (%12,5)	7 (%87,5)
>3.5	22 (%73,3)	7 (%31,8)	15 (%68,2)
Proteinüri, g/gün			
<8	20 (%66,7)	5 (%25,0)	15 (%75,0)
>8	10 (%33,3)	3 (%30,0)	7 (%70,0)
Toplam Kronisite Skoru			
0-1	27 (%90,0)	7 (%25,9)	20 (%74,1)
2-3	3 (%10,0)	1 (%33,3)	2 (%66,7)

TARTIŞMA

Kliniğimizde takip edilen birincil membranöz glomerülo nefritli hastalarda klasik prognoz kriterlerinin retrospektif olarak analiz edildiği çalışmamızda yaş, cinsiyet, kan basıncı düzeyi, proteinüri miktarı, böbrekteki histomorfolojik bulgular değerlendirilmiş; bu faktörlerin mevcut durumda renal sağkalım ile ilişkisi incelenmiştir. Hasta sayısı sebebiyle anlamlı p değerine ulaşamamış olan analizlerimizde oransal-yüzdeler değerlendirilmiştir. Araştırmamızda ileri yaşın (>50), erkek cinsiyetin, tanı anındaki proteinüri ağırlığının (>8 g) ve histomorfolojik olarak yüksek böbrek kronisite skorunun (2-3) remisyon üzerinde olumsuz etkisi olduğunu düşünmekteyiz.

Bir çok çalışmada saptandığı üzere; çalışmamızda da erkek cinsiyetin hastalık progresyonuna olan olumsuz etkisi görülmüştür. Çalışmamızda erkek hastaların %38,5'i ve kadınların %70,6'sının remisyonunda olduğu; erkeklerde relaps oranının %30,8 ve kadınlarda %23,5 olduğu

görülmüştür. Erkek cinsiyetin hem remisyon hem de relaps oranında olumsuz etkisi gözlenmiştir. Bu konuda yapılmış çalışmalardan bir tanesi olan Shiiki ve arkadaşlarının araştırmasına 592 erkek 357 kadın dahil edilmiş, kadın hastaların %4,2'sinin (n=15) ve erkek hastaların %10,2'sinin (n=62) SDBY'ne ilerlediği saptanmış, Proteinüri ve renal sağkalım açısından erkek cinsiyetin kötü prognostik özelliği vurgulanmıştır (19).

Çalışmamızda tam remisyonunda olan hastalarımızın yaş ortalaması 45,95 yıl, parsiyel remisyonunda olanların 50,75 yıl ve remisyonunda olmayanların 54,5 yıl idi. Tam remisyonunda olan hastaların yaş ortalaması parsiyel remisyon ve remisyon girmeyen hastalara göre daha düşük izlendi. Bu konuda Schieppati ve arkadaşlarının 68 erkek ve 32 kadından oluşan ortalama izlem süresinin 52 ay olduğu çalışmada, kadınların %62'sinin erkeklerin ise %59'unun tam-parsiyel remisyon girdiği bildirilmiştir. 50 yaş üstü olmak ve erkek cinsiyetin istatistiksel olarak anlamlı

biçimde renal sağkalımı olumsuz yönde etkilediği tespit edilmiştir(20).

MGN'de hipertansiyon birlikteliğinin böbrek sağkalımını olumsuz yönde etkilediği düşünülmektedir 11. Hipertansiyon kronik glomerülo nefrit tanılı hastalarda üç hastanın birinde ortaya çıkan bir antitedir. Segmental skleroz varlığı hipertansiyon gelişimini olumsuz yönde etkiler. MGN'li hasta grubunda renal biyopsiden beş yıl sonra normotansif kalanların % 92'sinde ve hipertansif olanların ise ancak % 47'sinde böbrek işlevlerinin normal aralıkta kaldığı rapor edilmiştir. Bu bulgular, kronik glomerulonefritte yüksek kan basıncının renal fonksiyonlarda azalma ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (21). Çalışmamızda da hipertansiyon varlığının remisyona olan olumsuz etkisi gözlenmiştir. Çalışmamızda hipertansif hastaların %47,1'inin, kan basıncı normal olan hastaların ise %69,2'sinin remisyonda kaldığı görülmüştür.

MGN seyrine proteinüri miktarı ve süresinin etkisi birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Bunlardan bir tanesi olan 2009'da Hladunewich ve arkadaşlarının yapmış olduğu 395 birincil MGN tanılı hasta grubunda nefrotik düzey proteinüri ile seyreden hastalarda eGFR düşüşü, subnefrotik proteinüri ile seyreden hastalara kıyasla 4 kat hızlı olduğu sonucuna varılmıştır(11, 22-24).

Çalışmamızda proteinüri iki açıdan incelenmiştir. Hastalarımız ilk olarak tanı anında protein kaçağı 3.5 g/gün altında ve üstünde olanlar; ikinci değerlendirmede ise tanı anında protein kaçağı 8 g/gün altında ve üstünde olanlar olarak sınıflandırılmıştır. Protein kaçağı 3,5 g/gün baz alınarak yapılan analizde; 3,5 g/gün üstünde protein kaçağı olanlarda daha fazla relaps olduğu gözlenmiştir. Proteinüri miktarı 3,5 g/gün altında olanlarda relaps oranı %12,5 iken; 3,5 g/gün üzerinde olanlarda relaps oranı %31,8 olarak tespit edilmiştir. Proteinüri miktarı 8 g/gün baz alınarak yapılan analizde ise tanı anında protein kaçağı 8 g/gün üstünde olan hastalarda oransal olarak daha düşük remisyon ve daha yüksek relaps yüzdeleri görülmüştür. Proteinüri düzeyi tanı anında 8 g/gün altında olan hastalarda son remisyon oranı %60 saptanırken; 8 g/gün üstünde olanlarda remisyon oranı %50 olarak tespit edilmiştir. Proteinüri düzeyi tanı anında 8 g/gün altında olan hastalarda relaps oranı %25 oranında saptanırken 8 g/gün üstünde olanlarda %30 olarak bulunmuştur. 8 g/gün

üstünde protein kaçağı olan hastalarda remisyon oranının daha düşük ve relaps oranının ise daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu doğrultuda tanı anındaki proteinüri düzeyinin hastalığın seyrini öngörmeye önemli bir prognostik belirteç olduğu değerlendirilmiştir.

Membranöz nefropati seyrinde klinik ve laboratuvar özelliklerin belirleyici rolü olduğu kadar histomorfolojik özelliklerinde hastalık seyrine olan etkisi birçok çalışmada irdelenmiştir. Bu çalışmalarda tübüler atrofi, glomerüloskleroz, intertisyel fibrozis ve arteriyosklerozun hastalık seyrindeki rolü değerlendirilmiştir. Çalışmamızda yer alan böbrek kronisite skoru ve arteriyosklerozun hastalık seyri ile ilişkisi gözden geçirildiğinde; tanı anında böbrek biyopsi materyalinde arteriyosklerozu olmayan hastalarda remisyon yüzdesi oransal olarak daha yüksek bulunmuştur. Hastalarımızı böbrek kronisite skoru olarak yorumlanan ve içeriğinde yer alan glomerüloskleroz, intertisyel fibrozis, tübüler atrofi ve arteriyoskleroz parametrelerinin yüzdelik oranına göre puanlanarak, düşük ve yüksek skorlular olarak gruplandırdığımızda; düşük risk skoruna sahip hastalarda daha yüksek remisyon oranları ve daha düşük relaps yüzdeleri görülmüştür. Sethi ve arkadaşları böbrek kronisite skorlamasının, kronik glomerülo nefritin tedavi kararı ve prognoz tayininde gözönünde bulundurulması gereken önemli bir skorlama sistemi olduğunu vurgulamışlardır 18. Japonya'da yapılan yaklaşık 950 birincil MGN hastanın değerlendirildiği bir çalışmada histopatolojik bulguların son dönem böbrek yetmezliğine olan etkisi değerlendirilmiştir. Parametre olarak global-segmental skleroz, tübülointertisyel hasar ve vasküler değişiklikler incelenmiş; primer sonlanım noktalarına etkili en önemli parametrenin tübülointertisyel hasar varlığı olarak değerlendirilmiştir 19. Bu sonuca paralel olarak yine Asya kökenli 75 MGN tanılı hastanın dahil edildiği bir popülasyonda hastalığın histopatolojik bulguların renal sağkalım üzerindeki rolü incelenmiş olup; eGFR'de %30'luk bir düşüş kaybı ile tübülointertisyel hasar arasında anlamlı bir birliktelik olduğu ortaya konulmuştur (25).

Çalışmamızda tanı yaşının (>50), erkek cinsiyetin, hipertansiyon varlığının ($\geq 140/90$ mmHg), tanı anındaki proteinüri miktarının (>8 g/gün) ve yüksek böbrek kronisite skorunun (2-3) hastalık prognozuna olumsuz

etkisi gözlenmiştir. Bu doğrultuda MGN hastalarının yönetiminde klinik izlem sıklığı ve tedavi prensipleri klinik ve histopatolojik risk sınıflamasına göre belirlenmelidir.

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

KAYNAKLAR

1. Couser WG. Primary membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*.2017; 12(6):983-97.
2. Zeng C, Chen H, Wang R, et al. Etiology and clinical characteristics of membranous nephropathy in Chinese patients. *Am J Kidney Dis*.2008; 52: 691-8.
3. Cahen R, Francois B, Trolliet P, et al.Etiology of membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*.1989;4:172–80.
4. Glasscock RJ. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. *Semin Nephrol*.2003; 23:324–32.
5. Cattran DC. Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2001;59:1983–94.
6. Cattran D. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol*.2005;16:1188–94.
7. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int*. 2004;65:1400-7.
8. Cattran D, Reich H, Beanlands H, et al. The impact of sex in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:2247-53.
9. Du-Buf Vereijken P, Branten A, Wetzels J, et al. Idiopathic membranous nephropathy: Outline and rationale of treatment strategy. *Am J Kidney Dis*.2005;46:1012-29.
10. KDIGO Work Group KDIGO clinical practice guidelines for glomerulonephritis. *Kidney Int*.2012; 2 (2):1-174.
11. Reichert L J, Koene RA, Wetzels JF, et al. Prognostic factors in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis*.1998;31 (1):1-11.
12. Koene RA, Wetzels JF, Reichert LJ, et al. Urinary Beta-2 microglobulin predicts renal outcome with idiopathic in patients membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*.1995; 6 (6): 1666-9.
13. Branten AJW, Du Buf-Vereijken PW, Klasen IS, et al. Urinary excretion of beta2-microglobulin and IgG predict prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a validation study. *J Am Soc Nephrol*.2005;16:169-74.
14. Segal Paul E. Recent advances and prognosis in idiopathic membranous nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012;19:114-9.
15. Sethi S, D'Agati VD, Nast CC, et al. A proposal for standardized grading of chronic changes in native kidney biopsy specimens. *Kidney Int*.2017;91: 787–9.
16. Pei Y, Cattran D, Greenwood C. Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranousglomerulonephritis. *Kidney Int*. 1992;42:960–6.
17. Cattran DC, Pei Y, Greenwood CM, et al. Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. *Kidney Int*.1997;51: 901–7.
18. Fervenza FC, Sethi S, Specks U. Idiopathic membranous nephropathy: diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol*.2008;3:905–19.
19. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan *Kidney Int*. 2004;65:1400-7
20. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, et al. Prognosis of untreated patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *N Engl J Med*. 1993;329:85-9.

21. Csiky B, Kovacs T, Wagner L, et al. Ambulatory blood pressure monitoring and progression in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:86–90.
22. Hogan SL, Muller KE, Jennette JC, et al. Review of the therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis.* 1995; 25:862.
23. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int.* 1995; 48:1600.
24. Hladunewich MA, Troyanov S, Calafati J, et al. The natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1417.
25. Zhang B, Cheng M, Yang M, et al. Analysis of the prognostic risk factors of idiopathic membranous nephropathy using a new surrogate end-point. *Biomed Rep.* 2016;4:147-52.