

12132

T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**MEMBRANOPROLİFERATİF GLOMERULONEFRİTTE  
KLİNİK, BİYOKİMYASAL ve HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tamer TETİKER

ADANA - 1991

T.C.  
Yükseköğretim Kurulu  
Tıp Fakültesi  
Tıbbi Dokümantasyon Merkezi

## İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa No.</u>
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYAL ve METOD.....	4
BULGULAR.....	19
TARTIŞMA.....	46
ÖZET.....	52
KAYNAKLAR .....	53

## G i R i Ő

Membranoproliferatif Glomerulonefrit [Mezenġio-capiller GN(MPGN), hipokomplementemik GN] son yıllarda klinik nefroloji ve immünoloji, diagnostik histopatoloji, elektron mikroskopisi ve renal biyopsi incelemelerindeki gelişmelere paralel olarak oldukça iyi tanımlanmış bir klinik tablodur. Primer (idiopatik) veya bazı hastalıkların seyri sırasında (sekonder) ortaya çıkar. idiopatik form daha sık görülür. Histolojik olarak 3 tip MPGN tarif edilmiştir. Tip I'de glomerül kapillerlerinde subendotelyal madde birikimi vardır ve glomerüler bazal membran sağlamdır. Tip II'de (dense depozit hastalığı olarakta bilinir) bazal membranda kalınlaşma ve lamina densada dansite artması vardır. Tip III'te ise hem subendotelyal hemde subepitelyal depolanmalar görülür. Her üç tiptede bazal membrana benzeyen ikinci bir membran ortaya çıkar(1). Az sayıda vakada hastalık benign seyreder ve renal fonksiyonlar uzun yıllar normal sınırlarda kalır. Vakaların büyük çoğunluğunda mortalite ilk 3 yıl içinde % 22-50 arasındadır (2).

Hastalığın nedeni bilinmemektedir. Başlangıcı genellikle semptomsuz olmakta, bazı vakalarda proteinüri ve mikrohematüri tesadüfen farkedilmektedir (3). Tip I MPGN'de sessiz başlangıç daha sık görülmektedir (4). Hastaların bir kısmı ilk kez akut nefritik sendrom bulguları ile doktora

başvurmakta ve bu nedenle etyolojide streptokoklar sorumlu tutulmaktadır (5).

Hastalığın kardeşler arasında görülebileceği bildirilmiştir. Bu nedenle hereditenin patogeneizde rol oynayabileceği düşünülmüş ise de bu olayda çevre faktörleri ve eğer varsa enfeksiyonun rolü daha önemli gibi görülmektedir (3,6).

Tip II MPGN parsiyel lipodistrofisi olan hastalarda daha sık görülmektedir. Bu hastalarda genellikle serum kompleman düzeyleri düşüktür ve serumlarında C<sub>3</sub> nefritik faktör denilen bir faktör (kompleman reaktif faktör) bulunur. Bu vakalarda önce kompleman düşüklüğünün ortaya çıktığı, nefritin ise daha sonra geliştiği ileri sürülmüştür(7,8). Bu gözlemler hipokomplemanteminin tekrarlayan veya kronik enfeksiyonlara zemin hazırladığı ve ortaya çıkan immün komplekslerin nefrite yol açtığı şeklinde hipotezlerin ortaya atılmasına sebep olmaktadır.

MPGN'de yerleşmiş bir tedavi rejimi yoktur. Destekleyici tedavi daha çok yapılmaktadır. Spesifik tedavi olarak sitotoksik ajanlar(9), kortikosteroidler(10), trombosit agregasyon inhibitörleri(11), nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve antikoagülanlar(12) tek başlarına yada kombine olarak kullanılmaktadırlar. Tedavi rejimlerinin etkinliği konusunda görüşler farklıdır. Son zamanlarda özellikle MPGN Tip I tedavide immünsupresif tedavi verilmeksizin sadece plazma exchange yapılmasının böbrek yetmezliğine gidişi ortadan kaldırdığına dair görüşler mevcuttur(13).

Bu çalışmada 1986-1991(Nisan) tarihleri arasında renal biyopsi ile MPGN tanısı konan 61 hastada klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulguları, tedavi sonuçları tartışılmaktadır.

## A M A Ç

Membranoproliferatif glomerulonefrit son dönem böbrek yetmezliğine yol açan önemli bir glomerulonefrit tipidir. Hastalığın klinik, biyokimyasal ve histopatolojik bulguları iyi tanımlanmış olmasına rağmen, bugün hala yerleşmiş bir tedavi rejiminden söz edilememektedir. Yapılan çalışmalarda, uygulanan farklı tedavi ajanlarının hastalığın ilerleyici seyrini çok fazla etkilemediği yada az etkilediği yolunda görüşler önem kazanmaktadır.

Biz bu çalışmada kliniğimizde izlenen MPGN'li olguların klinik, biyokimyasal, histopatolojik ve immün fluoresan verilerini, yaşam süresini etkileyen kötü prognoz bulgularını ve uygulanan tedavi rejiminin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

Yetişkinlerde ve çocuklarda son dönem kronik böbrek yetmezliğinin bilinen en sık sebebi glomerulonefritlerdir. Glomeruler hastalıklar içinde en sık rastlanan MPGN'dir (14, 15,16). MPGN etiyojisi ve patogenezi iyi bilinmeyen, hastaların çoğunda son dönem böbrek yetmezliğine(ESRD) yol açan kronik progresif glomerüler bir hastalıktır. Histopatolojik lezyon ilk kez Churg ve Grishman tarafından nefrotik sendromla birlikte olan subakut GN olarak adlandırıldı. Daha sonra Habib ve arkadaşları MPGN, Churg ve arkadaşları ise Mezengiokapiller GN olarak tanımladılar (17,18,19).

MPGN'de mezengial hücrelerde belirgin artma, genişleme, kapiller duvarda kalınlaşma ve ikileşme (re-duplication görünümü) vardır. Mezengiokapiller GN terimi de aynı anlamda kullanılmaktadır. Bu hastalarda serum kompleman düzeylerinde uzun süreli azalma olduğu için West ve arkadaşları ise bu tabloyu hipokomplementemik GN olarak tanımladılar(5).

Habib ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada Tip I ve Tip II MPGN'de(Crescent formasyonu hariç) 10 yıllık mortaliteyi % 50 civarında bildirmektedirler. Kincaid-Smith grubu ise belirgin proteinüri ve azalmış kreatinin klirensi(Ccr) olan hastalarda 3 yıllık yaşam süresini % 30 olarak bulmuşlardır (2,14,15,16,20). Hastalıkta kötü prognoz

bulguları, erken yaş, akut nefritik başlangıç, hipertansiyon ve renal biyopside crescent formasyonudur. Mikroskopik hematüri veya azalmış serum kompleman düzeylerinin prognostik önemi gösterilememiştir(14,15,16,21,22). Son yıllarda yapılan çalışmalarda MPGN insidensinde belirgin azalma olduğu öne sürülmektedir(7,23,24). Bunun nedeni kesin bilinmemekle birlikte eksojen veya çevresel faktörlerde, bakteriyel ve viral enfeksiyon insidensinde yada immün cevap kabiliyetindeki değişikliklere bağlı olabilir(25).

### Etyoloji:

Hastalığın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Başlangıç genellikle semptomsuzdur. Bazı hastalarda proteinüri ve mikrohematüri ile başlar ve çok uzun yıllar başka bulgu görülmeyebilir. Sessiz başlangıç MPGN tip I'de daha siktir(4,7,26). Hastaların bir kısmında akut nefritik sendrom ve belirgin glomerüler eksudasyon ve proliferasyon başlangıç bulgusu olabilir. Yine başlangıç bir streptokok enfeksiyonunu izleyebilir. Bu başlangıç MPGN tip II'de daha siktir(4,7). Tip II hastalıkta elektron mikroskopisinde sayısız subendotelial depolanmaya bağlı tepe (hörgüç) şeklinde görünümler oluşabilir.

Hastalık kardeşler arasında görülebilir(3,6). Bu nedenle hereditenin patogeneizde rol oynayabileceği düşünülmüş ise de bu birlikteliğin daha çok çevre faktörleri, ya da enfeksiyon ajanlarına bağlı olması daha muhtemeldir. Literatürde her ikiside MPGN tip I olan 2 kardeş bildirilmiştir (6).

Bir diğer gözlem MPGN tip II'nin parsiyel lipodistrofisi olanlarda daha sık görülmesidir. Bu hastalarda serum kompleman seviyeleri genellikle düşüktür ve serumlarında C<sub>3</sub> nefritik faktörden söz edilmektedir. Lipodistrofisi olan hastalar 3 gruba ayrılabilir. Birinci gruptaki hastalarda hipokomplementemi ve nefrit görülmez. ikinci

grupta ise sadece hipokomplementemi mevcuttur. Üçüncü grupta ise hem hipokomplementemi hem de nefrit birlikte görülür. Bu vakalarda önce kompleman seviyesinin düştüğü, nefritin ise daha sonra geliştiği öne sürülmektedir. Bu bulgular kompleman seviyesindeki azalmanın hastalarda tekrarlayan veya kronik enfeksiyonlara zemin hazırladığını ve ortaya çıkan immün komplekslerin nefrite yol açtığını düşündürmektedir (3). Herediter anjioödem, C<sub>1</sub> ve C<sub>2</sub> eksikliği olan hastalarda glomerulonefrit görülebilmektedir. Bu konuda farklı bir diğer görüş ise, kompleman eksikliği olan hastalarda enfeksiyon eğiliminin arttığı, ancak nefrit bulgularının gelişmediğidir. Örneğin C<sub>2</sub> eksikliği tamamen normal kişilerde olduğu gibi bu kişilerde SLE'ye benzer bulgular görülebilir, ancak bu semptomlarda GN bulguları yer almaz(7).

MPGN ile parsiyel lipodistrofi arasındaki ilişki lipodistrofiye sebep olabilen viral ajanların azalmış immün cevabın varlığında (MPGN'li hastalarda) nefritojenik kompleksler ve nefritik faktör oluşumuna yol açması ve bunlara bağlı glomeruler patolojinin meydana gelmesi ile izah edilebilir.

MPGN etiyolojik nedenler olarak 2 büyük grupta incelenebilir. 1) idiopatik, 2) Sekonder (Tablo 1) (25).

1. idiopatik form

-Tip I (Subendotelyal depolanma ile birlikte)

-Tip II (intramembranöz dense depolanma ile birlikte)

2. Sekonder nedenler

-Visseral abselere bağlı bakteriyemiler

-Subakut bakteriyel endokardit

-Shunt nefriti

-Herediter C<sub>2</sub>, C<sub>1</sub> eksikliği

-Renal arter displazisi

-Kronik aktif hepatit

-Malariyal nefrit



- Sickle cell nefropatisi
- Lupus nefriti
- Skleroderma
- Sarkoidozis
- Konjenital Siyanotik kalp hastalıkları
- Mycoplazma enfeksiyonları
- Buckley's sendromu
- Ağır zincir hastalığı nefriti
- Eroin kullanımı
- Lösemi veya lenfoma ile birlikte nefrotik sendrom
- Toksik epidermal nekroliziz
- Schistosomiazis
- Candida endokrinopati sendromu
- Parsiyel lipodistrofi
- Radyasyon nefriti
- Transplant glomerulopati
- Hemolitik üremik sendrom
- Kriyoglobulinemik nefrit
- Kartagener sendromu
- Poliarteritis Nodosa
- Alfa I antitripsin eksikliği

### **PATOLOJİ**

Hastalığın tüm formlarında mezengiumda belirgin hiperplazi mevcuttur. En az 5 farklı subgrubu tanımlanmıştır (25, 27). En sık görülen şekiller Tip I ve Tip II MPGN olup, Tip I klasik şekil olarakta bilinir. Büyük hasta serilerinde MPGN Tip I vakaların % 65-75'ini, Tip II % 20-30'unu oluşturur. Hastaların geri kalanını diğer tipler oluşturur.

#### **Tip I MPGN:**

Işık mikroskopisi bulguları: Uniform glomerüler genişleme, hipersellülarite, mezengial proliferasyon ve başlıca mezengial matrikste depolanmadır. Mezengium periferel kapil-

ler looplara doğru genişlemeye ve bazal membranda split (yarık, ayrışma) oluşturmaya meyillidir.

Biopsilerin % 10'unda fokal ve segmental veya diffüz veya çevresel olarak crescent formasyonu görülebilir. Kötü prognoz bulgusudur. Hastalığın erken dönemlerinde tübüler ve interstisyel değişiklikler sıklıkla yoktur veya belirgin değildir. Kreatinin klerensinin azaldığı vakalarda interstisyel mononükleer hücre infiltrasyonu, interstisyel fibrozis ve tübül atrofisi sıklıkla bulunur (25). Glomerüler filtrasyon hızındaki(GFR) bozukluk glomerüler lezyonlardan çok tübüler ve interstisyel değişikliklerin şiddeti ile ilişkilidir.

Elektron mikroskopisinde, ışık mikroskopi bulgularına ek olarak mezengial matriks, subendotelyal alan ve ayrışmış kapiller bazal membran arasında depolanma görülür. Bazen subepitelyal depolanma da görülebilir. Vakaların 1/3'ünde glomerüllerde artmış sayıda nötrofiller görülebilir (25). Nötrofil sayısı çok fazla olursa tanıda yanılgılara yol açabilir.

immünofloresan mikroskopisinde düzensiz granüler dağılımda ve genellikle lobülün dış kenarında ve subendotelyal alanda depolanma görülür. En sık IgG ve IgM varlığı gösterilmiştir. Floresant miyarlara ile yapılan boyamada kompleman komponentlerine karşı C<sub>3</sub>, C<sub>1q</sub> ve C<sub>4</sub>'ün kuvvetli reaksiyon verdikleri gösterilmiştir. Properdin'de aynı şekilde boyanabilir. Bu bulgular kompleman sisteminin hem klasik hemde alternan yolla aktive olduğu ve hipokomplementeminin görüldüğü hastalarda yapılan klinik immünolojik çalışmalar ile uyumludur. Hastalığın devamlı kronik antijenemi ile ilişkisi belirgindir. Deneysel çalışmalara göre glomerüler mezengium makromoleküler agregatların arındırıldığı yerdire, immün komplekslerin kronik yapımına bağlı olarakta mezengial sellüler proliferasyon ve matrikste skar oluşumu gözlenebilir.

## Tip II MPGN

Dense depozit hastalığı olarakta bilinir: Bu intramembranöz yoğun birikim ilk kez 1962 yılında Berger ve Galle tarafından elektron mikroskopik olarak tanımlanmıştır (4,7). Işık mikroskopisinde mezengial hipersellülarite Tip I MPGN'deki kadar belirgin değildir. Mezengial matrikste artma vardır. Bazen kapiller duvarda kalınlaşma ve belirgin lobüller görünüm olabilir. Vakaların 1/3'ünde subendotelyal hörgüç tipinde depolanma görülür. Epitelyal crescent oluşumu Tip I'e göre daha sık görülen bir bulgudur.

Elektron mikroskopik görünüm tanı koydurucudur. Glomerül bazal membranı önemli derecede genişlemiş 5000-10000 Angström kalınlığında ve oldukça dens görünümündedir. Bu dens materyel homojendir. Birçok vakada mezengial matrikste elektron dens materyel tespit edilebilir. Benzer depolanma Bowman kapsülünde, tübüler bazal membran ve subendotelyal arterioller bazal membranda da görülebilir. Tübüler bazal membrandaki birikimler Tip II MPGN için oldukça karakteristiktir ve incelenen örnekte glomerül olmasa bile tanı koydurucudur(28).

immünfluoresan mikroskopisinde glomerüllerde yoğun C<sub>3</sub> depolanması vardır. C<sub>3</sub> sıklıkla lineer görünümde kapiller duvarın dış yüzünde, Bowman kapsülünde, tübüllerde ve bazan arteriollerde birikir. Ayrıca vakaların çoğunda kapiller duvarda ve mezengial bölgedede granüler yapıda C<sub>3</sub> boyanması görülebilir. IgA ve IgG genellikle yoktur, IgM % 50 vakada tesbit edilebilir. Komplemanın diğer komponentleri (C<sub>1q</sub> ve C<sub>4</sub>) vakaların yarısından azında gösterilmiştir. Klinik immünolojik çalışmalar hipokomplementeminin Tip I MPGN de daha sık olduğunu göstermektedir.

MPGN'nin bir diğer morfolojik tipi Burkholder tarafından Tip III olarak adlandırılmış olup, Tip I MPGN bulgu-

larına ilave olarak kapiller duvarda epimembranöz depolanmaların bulunuşu şeklinde tanımlanmıştır (29). Bu form ayrıca miks membranöz veya proliferatif GN olarakta isimlendirilebilir. Kapiller duvarda ve mezengiumda granüler yapıda  $C_3$  ve IgM birikimi vardır.

#### **Patogenez:**

Tip I MPGN'de glomerüler inflamatuvar reaksiyona cevap olarak klasik kompleman yolu aktivasyonu ile glomerüler depolanma oluşmaktadır(3). immünofluoresan çalışmalar  $C_3$ 'e ek olarak  $C_{1q}$ ,  $C_4$ , properdin ve immünoglobulinlerin de glomerüllerde depolandığını göstermektedir. Glomerülde toplanan immün kompleks içindeki antijen henüz saptanamamış çevresel bir antijen yada otoantijen olabilir. Tip I MPGN'deki lezyonların büyük çoğunluğunda immünoglobulin depolanması muhtemelen buna bağlıdır.

Tip II MPGN patogenezinde immün komplekslerin oluşumu ve bunların rolü çok açık bilinmemektedir. Mezengium ve bazal membrandaki depolanma sadece işaretlenmiş antikorlarla gösterilebilir. immünoglobulinler genellikle yoktur yada mezengiumda çok az miktarda bulunabilir. Komplemanın erken reaktif komponenti ve properdin gösterilememiştir.  $C_3$ 'ün yoğun depolanması sadece glomerüler bazal membranda değil aynı zamanda Bowman kapsülü bazal membranında ve tübüllerde de olmaktadır(4,30,31,32). Tip II MPGN'de prognozun kötü oluşunun izahı zordur. Glomerüler bazal membrandaki depolanma relatif olarak benign gibi görülmekte, uzun süreli olmakta ve glomerüler morfolojinin diğer özellikleri ve hastanın klinik durumu tedavi ile düzelmektedir. Bazal membranda depolanma Tip I hastalığa göre daha az yoğun ve mezengial proliferasyon daha az şiddetli olmasına rağmen Tip II MPGN'de crescent oluşumu ve renal fonksiyon bozukluğu daha sıktır. Tip II MPGN'de alternan kompleman yolununun aktivasyonu söz konusudur ve serumda  $C_3$  nefritik faktör

bulunur. Hastalarda genelde hipokomplementemide bulunur. Asıl patoloji muhtemelen glomerül bazal membranındadır. Çünkü renal transplant sonrası yeni böbrekte izlenen değişiklikler  $C_3$  birikimi ve dolaşımdaki kompleman anomalileri ile birlikte değildir. Bu nedenle temel bozukluk, glomerül bazal membranının yapım ve yıkımındaki biyokimyasal bozukluklara bağlı olabilir(33).

Kompleman konsantrasyonları Tip I ve Tip II de farklıdır. Tip I'de  $C_3$  seviyesindeki azalma belirgin değildir. Tip II hastalıkta ise  $C_3$  seviyesi belirgin azalmış olup uzun süre düşük seviyede kalır.

Diğer kompleman komponentlerin ölçümü Tip I MPGN'de klasik kompleman yolunun aktive olduğunu göstermektedir.  $C_{1q}$  ve  $C_4$  seviyeleri azalabilir, yada düşük seviyeleri tip I hastalıkta tip II'ye göre daha belirgindir. Her iki tiptede  $C_5$  seviyeleri  $C_3$ 'teki azalmaya paralel olarak düşük olabilir.

Tip II hastaların serumunda gösterilen  $C_3$  nefritik faktörün orijini bilinmemektedir. Aktivitesi için böbreğin varlığının şart olmadığı düşünülmektedir. Çünkü bilateral nefrektomi yapılan kişilerde  $C_3$  nefritik faktör aktiviteleri serumda en az 2 hafta sürmektedir. Yine bilateral nefrektomi sonrası total kompleman seviyesi ve  $C_3$  seviyesindeki belirgin azalma birkaç yıl devam edebilmektedir.

Tip I hastalıkta komplemanın rolünün lupus yada post-streptokokal GN'tekine benzer olduğu düşünülmesine rağmen tip II hastalıkta komplemanın rolü hala karmaşıktır. Serum  $C_3$  Nefritik faktör seviyeleri veya alternan kompleman yolu aktivasyonu ile hastalığın gidişi arasında bir ilişki gösterilmemiştir.

## KLİNİK TABLO

Her üç tip MPGN tüm yaş gruplarında görülebilir ise de vakaların büyük çoğunluğu 8-30 yaş grubundadır. Cameron ve arkadaşlarının bir serisinde ortalama görülme yaşı Tip I MPGN için 24±16 yıl, Tip II için 15±11 yıldır (1,34). Levy ve arkadaşlarının çok sayıda çocuk hastayı içeren çalışmalarında Tip I MPGN'nin % 90'ı, Tip II MPGN'nin ise %70'i 8-16 yaş arasındaki grupta tanımlanmıştır(35). idiopatik nefrotik sendromlu çocukların % 5-10'unda Tip I veya Tip II MPGN bulunmuştur. Vakaların 2/3'ü Tip I hastalığı oluşturur. Kadın-Erkek oranı eşittir.

MPGN'li hastalar başlıca şu klinik bulgularla klinikte görülebilir. 1) Poststreptokoksik GN'e benzer akut nefritik sendrom tablosu (Makroskopik veya mikroskopik hematüri, ödem, hipertansiyon). 2) Tekrarlayan gros hematüri atakları (IgA nefropatisi gibi), 3) Rutin idrar muayenesi sırasında hematüri ve proteinürinin tesadüfen tesbit edilmesi, 4) Nefrotik sendroma bağlı klinik bulgular [Masif proteinüri, ödem, hipertansiyon (HT) gibi](36).

Vakaların % 50-75'inde başlangıçta tam gelişmiş nefrotik sendrom tablosu vardır. Yaklaşık olarak % 30 vakada asemptomatik proteinüri bulunur. Genellikle tekrarlayan belirgin veya mikroskopik hematüride vardır. Geri kalan %20-30 vakada ise akut nefritik sendrom bulguları ön plandadır. Akut nefritik sendrom Tip II'de daha sık görülür. Vakaların yaklaşık % 40-50 sinde üst solunum yolu enfeksiyonu olaya öncülük eder. Vakaların % 40'ında streptokok enfeksiyonu lehine deliller veya ASO titrasyonu yüksekliği bulunabilir (30). Genellikle hafif veya orta şiddette bir hipertansiyon vakaların 1/3'ünde vardır(30,37) Parsiyel lipodistrofiye ait klinik bulgular Tip II hastalıkta görülür. Bazen renal tutulumu ait klinik bulgular olmadığı halde vakaların yaklaşık % 50'sinde GFR azalması görülür. Yine hastaların yarıdan fazlasında idrar sedimenti aktiftir.

### Laboratuvar Bulguları:

MPGN'li hastaların yarısından fazlasında normokrom, normositik, coombs negatif bir anemi vardır. Anemi bazen azotemi ile ilişkisiz derecede ağır olabilir. Eritrosit ömrü kısalmıştır ve mikroanjiyopatik hemolitik anemi görülebilir. Trombosit ömrü de kısalmış olabilir. Fibrinojen turn-over'i artmıştır. Eritrosit sedimentasyon hızı(ESR) normal veya yüksek olabilir (38).

Kan üre azotu(BUN) ve plazma kreatinin konsantrasyonu başlangıçta genellikle normal veya hafifçe yüksektir. GFR sıklıkla azalmıştır, ancak biopside şiddetli glomerüler lezyonu olduğu gözlenen hastalarda bile bazan normal değerler bulunabilir. İdrar sedimenti genellikle aktif olup mikroskopik veya makroskopik hematüri, sellüler ve granüler silendirler, hafif veya şiddetli proteinüri vakaların yarısından fazlasında görülmektedir. Üriner protein selektivitesi bozulmuş olup (Renal tübüllerin fonksiyonel bozukluğuna bağlı) idrarda fibrin yıkım ürünleri(FDP), C<sub>3</sub> bulunabilir.

Serum CH50 ve C<sub>3</sub> seviyelerinde azalma sıklıktır. Akut poststreptokokal GN'de de CH50 ve C<sub>3</sub> seviyesi azalmıştır, ancak 3-6 hafta içinde normale döner. Bir hastada akut nefritik sendrom bulguları başladıktan sonraki ilk iki ay içinde kompleman seviyeleri normale dönmezse olayın MPGN olabileceği düşünülmelidir(26).

Başlangıçta hastaların yaklaşık % 70'inde komplemanın tüm komponentlerinde belli ölçülerde azalma vardır. Klinik takipte bulgularda herhangi bir değişiklik olmadığı halde serum C<sub>3</sub> seviyesinde azalmalar görülebilir. Erken kompleman komponentleri (C<sub>1a</sub>, C<sub>4</sub> ve C<sub>2</sub>) genellikle normaldir veya tip II de orta derecede düşük olabilir(39). Serum properdin seviyesi normaldir veya C<sub>3</sub> azlığı orta derecededir. Birçok vakanın serumunda ısıya dayanıklı bir faktör vardır. Bu faktör alternan kompleman yolundaki C<sub>3</sub>-konvertaz enzimine

karşı ortaya çıkmış olan IgG grubundan bir otoantikordur ve C<sub>3</sub> nefritik faktör olarak isimlendirilir(32). Bu antikor enzimi inhibitör faktörlerden koruyarak stabilize eder ve böylece C<sub>3</sub>'ün sürekli yıkımına neden olur. C<sub>3</sub> nefritik faktör ve C<sub>3</sub> seviyesi bilateral nefrektomi yapılması ile etkilenmez. Diğer idiopatik nefrotik sendromlu hastalarda düşük C<sub>3</sub> seviyesi görülmesi nadirdir. Son dönem karaciğer hastalığında, monoklonal gamapatide, lösemilerde, metastatik karsinomalarda C<sub>3</sub> seviyesi azalmış olabilir. Bunun katabolizma artmasından çok sentezin bozuk oluşuna bağlı olduğu sanılmaktadır.

MPGN'de IgG seviyesi artmış olabilir(40). Özellikle Tip I'de dolaşımda kriyoglobulinler ve immün kompleksler saptanabilir. Tip II MPGN'lerde HLA-B27 antijeni görülme sıklığı normal popülasyondan fazladır(40).

#### **KLİNİK SEYİR**

MPGN yavaş ilerleyici bir seyir izler. Başlangıçta önemli derecede GFR azalması, hipertansiyon, nefrotik sendrom, renal biopside crescent formasyonu bulunuşu ve tip II hastalık kötü prognozu gösterir.

Bir çalışmada 10 yıllık yaşam süresi % 70 bulunmuştur (34,41). Buna karşın diğer araştırmalar bu kadar umut verici değildir. Kincaid-Smith ve Mandelanakis grubunun yaptığı bir araştırmada ise vakaların % 50'si tanıdan 3 yıl sonra öldüler yada düzenli kronik hemodiyaliz tedavisine ihtiyaç gösterdiler. Hastalığın lobüler formunda prognozun klasik MPGN'ye göre daha kötü olduğu bildirilmektedir(11).

MPGN'nin tüm formlarında bildirilen 10 yıllık renal yaşam süresi % 50 dolayında olup nadirde olsa spontan klinik remisyonlar bildirilmiştir.



## TEDAVİ

MPGN'de tedavi kesin olarak belirlenememiştir. Bu nedenle daha çok destekleyici tedavi uygulanmaktadır. Spesifik tedavide ise kortikosteroid, antiplatelet ve sitotoksik ajanlar ile tekli veya kombine ilaç rejimleri denenmektedir. Kortikosteroidlerin kullanıldığı çocukları kapsayan geniş bir çalışmada hastalara 2 mg/kg (max 80 mg/gün) dozda gūnaşırı steroid verilmiş, 1 yıl sonra doz gūnaşırı 20 mg'a düşürülerek 3-10 yıl tedavi sürdürülmüştür. Bu tedavi grubundaki hastaların çoğunda renal fonksiyonların stabil kaldığı, tekrarlanan renal biopsilerde sellüler proliferasyonun azaldığı gözlenmiştir. Aynı grupta 15. yılda vakaların sadece % 10'unda ESRD gelişmiştir(10,36,38). Bu tedavi sırasında hastalarda steroide bağıli hipertansiyon atakları bildirilmiştir.

Kincaid-Smith ve arkadaşları siklofosfamid, kumadin ve dipyridamol ile yaptıkları bir çalışmada(42,43,44), tedaviden çok iyi yanıt aldıklarını bildirmektedirler. Ancak Cattron ve grubu ise aynı ilaçları kullanarak yaptıkları kontrollu bir çalışmada yetişkin çağı Tip I MPGN de tedavinin hastalığın tabii seyrini önemli ölçüde değiştirmediğini öne sürmektedirler(44,45). Diğer yandan Zimmerman (43) ve Donadio(11) grubunun çalışmasında ise Warfarin + dipyridamol veya dipyridamol+asetil salisilik asit (Siklofosfamid verilmeden) kombinasyonları ile oldukça iyi sonuçlar bildirilmiştir. Benzer sonuçlar indomethacin(4,28) veya gūnaşırı steroid tedavisi ile de bildirilmiştir.

Cameron ve arkadaşları tedavi edilmeden 2 ile 21 yıl süre ile takip ettikleri 104 çocuk ve yetişkin MPGN vakalarında Tip I grubundaki hastaların % 38'i, Tip II grubundaki hastaların % 49'unun ortalama 8 yıl içinde öldüklerini veya kronik diyalize gereksinim duyulduğunu; Tip I'li hastaların % 23'ü, Tip II'li hastaların % 16.5'sinde hastalığın aktif olarak devam ettiğini bildirmişlerdir. Geri

kalan hastaların düzeldiği belirtilmektedir(39).

MPGN'li hastalarda renal transplantasyon tedavi yöntemi olarak denenmiştir. Bir çalışmada Tip II MPGN'si olan 13 vakaya renal transplantasyon yapılmış, bunlardan 3 graft erken dönemde rejeksiyon ile kaybedilmiş, 7 vakada ise ilginç olarak 4 ay ile 8 yıl içinde böbrek glomerul bazal membranında intra-membranöz elektron dens birikimler olduğu gösterilmiştir. Geri kalan 3 graftın ise rapor tarihinde fonksiyonunun devam etmekte olduğu yazılmıştır(45).

McGinley ile arkadaşlarının yaptıkları farklı bir çalışmada ise MPGN'li hastalarda düzenli plazma exchange yapılmasının renal yetmezlik gelişmesini önlediğine dair umut verici görüşler mevcuttur (13).

MPGN tedavisinde kullanılan bir diğer ilaç cyclosporine'dir. Watson ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada cyclosporin ile tedavi edilen MPGN Tip I'li hastalarda renal yaşam süresi 7.5 yıllık süre için % 50 olarak rapor edilmiştir(46,47).

Sonuç olarak MPGN tedavisinde etkisi kanıtlanmış, herkes tarafından kabul görmüş bir tedavi yöntemi yoktur. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar, antikoagulan ve antitrombosit ilaçlar, immünosupressif ajanlar denenmektedir.

## M A T E R Y A L   v e   M E T O D

1986-1991 yılları arasında Ç.Ü. Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalınca MPGN tanısı ile izlenen 61 hasta(33 E, 28 K) çalışmaya alındı.

Hastaların fizik inceleme bulguları, Hematokrit(Hct), Beyaz küre (BK), ESR (Westergreen yöntemi ile), günlük proteinüri(Esbach yöntemi ile), idrar sedimenti, serum albumin (g/dl), Total lipid(mg/dl), serum kolesterol(mg/dl), serum kreatinin(mg/dl), Ccr(ml/dk), kan basıncı(KB=mmHg) değerleri kaydedildi. Daha sonra 3,6,9,12,18,24,36 ve 48. aylarda yapılan periodik kontrollerde KB, Ccr, ESR, BK, proteinüri, S.Albumin, T.Lipid ve Kolesterol değerleri kaydedildi. Her periodik kontrol sırasında hastalardan bozulmuş renal fonksiyon testleri normale dönen ve proteinurisi kaybolan hastalar tam remisyon(TR), bozulmuş renal fonksiyon testleri düzelen ancak proteinürisi devam eden hastalar parsiyel remisyon(PR), renal fonksiyon testlerindeki bozukluk ve proteinürisi devam eden hastalar ise değişiklik yok(DY) simgeleriyle tanımlandı.

Amerikan kalp cemiyeti verilerine göre tedavi öncesi ortalama kan basıncı

$$\text{(ortalama KB= Diyastolik KB + } \frac{\text{Sistolik KB - Diyastolik KB}}{3} \text{)}$$

105 mmHg'nin üzerinde olanlar hipertansif, 105 mmHg ve altında olanlar ise normotansif olarak değerlendirildi.

Renal yetmezlik kriteri olarak; Grade 0= S.Kreatininin  $\leq$  1.3(mg/dl), Grade 1= 1.4  $\leq$  Kreatininin  $<$  2, Grade II= 2.1  $\leq$  Kreatininin  $\leq$  5, Grade III= Kreatininin  $>$  5 mg/dl böbrek yetmezliği olarak değerlendirildi(27).

Nefrotik sendrom bulguları olarak hipoalbuminemi ( $<$  3 gr/dl), proteinüri ( $>$ 3 gr/gün) ve hiperlipemi alındı.

Hastaların renal biopsileri(9 tanesi başka merkezlerde yapılmış) genellikle kliniğe başvurmalarından sonraki ilk 1 ay içinde bir kısmı ultrasonografi(USG) eşliğinde perkutan olarak Vim Silverman iğnesi ile yapıldı. Biopsi materyellerindeki glomerül sayısı (bir tanesi hariç) histopatolojik tanı koymak için yeterli idi. 52 biopsi materyeli ışık mikroskopisi, bunlardan 26 tanesi ayrıca immünfluoresan yöntem ile incelendi.

Olguların serum kompleman düzeyleri ve biopsi materyellerinin elektron mikroskopik tetkiki düzenli yapılamadığı için değerlendirmeye alınmadı.

Böbrek fonksiyonları normal(Grade 0 ve I) ve proteinüri 3 g/gün altında olanlara prednisolon 1 mg/kg/gün başlandı. Böbrek fonksiyonları (Grade II ve III olan ve proteinürisi 3 gr/gün üstünde olanlara prednisolon 1 mg/kg/gün, dipyridamol 225 mg/gün ve siklofosfamid 1.5 mg/kg/gün başlandı. Tedaviye yanıtı göre ilaç rejimleri ve dozları ayarlandı.

6 olguda üçlü tedaviye cevap alınamaması nedeniyle siklofosfamid kesilerek siklosporin (5-10 mg/kg/gün) tedaviye ilave edildi. ilaç dozları periyodik kontroller sırasında bakılan renal fonksiyon testleri, proteinüri, beyaz küre sayıları ve cyclosporin düzeyi (cyclosporin alanlarda) esas alınarak ayarlandı.

Olgulardan 3 yıl boyunca düzenli olarak takip edilen 26 tanesi yukarıda bahsedilen kriterler ışığında homojen bir grup olarak ayrıca değerlendirildi.

Elde edilen verilerin istatistikî analizi student t testi ile yapıldı.

## B U L G U L A R

Çalışmaya alınan 61 hastanın 33'ü erkek, 28'i kadındı. Yaş ortalamaları erkeklerde 29.1±24.0 yıl(15-60), kadınlarda 23.7±7.7 yıl(15-39) idi. MPGN tanısı alan hastaların etyolojik sınıflaması Tablo 2'de görülmektedir. Hastaların % 75.5'unda sekonder neden bulunamadı ve idiopatik MPGN olarak yorumlandı. Hastaların en sık başvuru nedeni ödem idi(% 85.7). Hematuri ve silendiruri diğer sık saptanan bulguları. % 5 hastada Grade III böbrek yetmezliği saptandı. ilk başvuruda saptanan bulgular Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 2: Olguların Etiyolojik Sınıflandırması

Etiyolojik Neden	Olgu Sayısı	( % )
Sistemik Lupus Eritematozus	10	16.4
Tüberküloz (Tbc)	2	3.3
Ampiyem	1	1.6
Tbc + SLE	1	1.6
Hepatit B	1	1.6
idiopatik	46	75.5
Toplam	61	100.0

Tablo 3: Hastaların ilk başvuru sırasındaki klinik ve biyokimyasal bulguları

	Olgu Sayısı (/n)	(%)
Kadın	28(ort.yaş 23.7±7.7 yıl)	45.9
Erkek	33(ort.yaş 29.1±24.0 yıl)	54.1
Hematüri	33/52	63.4
Silendirüri	36/52	69.2
Ödem	48/56	85.7
Hipertansiyon	31/60	51.6
Nefrotik sendrom	28/61	46.0
Renal Yetmezlik		
-Grade 0	13/59	22.0
-Grade I	19/59	32.2
-Grade II	24/59	40.6
-Grade III	3/59	5.0

Ortalama hastalık hikayesi:15.21 ay(Range:15 gün-9yıl)

Çalışmaya alınan 61 hastanın 52'si 3 ay izlenen hastalardı. Diğerleri ilk 2 aydan sonra kontrolden çıkmıştı. Hastaların takip ve tedavisine farklı zamanlarda başlandığı için takip süresi uzadıkça tablo 4'de görüldüğü gibi hasta sayısı azalıyordu. 48 ay takip edilen 12 hastanın 2'si (% 16.5) exitus oldu, 2'si de kronik hemodiyalize(% 16.5) alınmıştı.

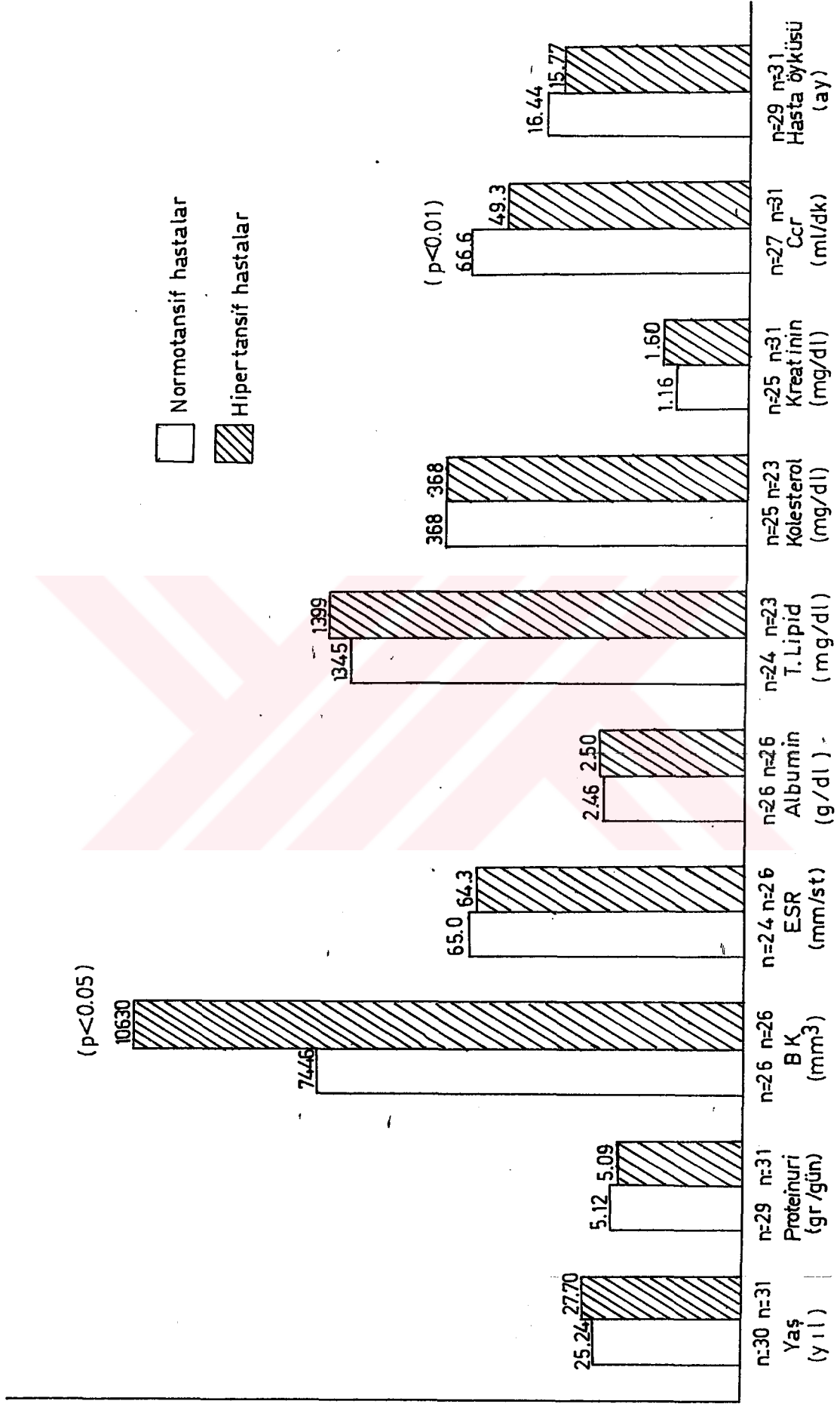
Tablo 4: Takip periyotlarında görülen hastalar

Başlangıç	3 ay	6. ay	9. ay	12.ay	18.ay	24.ay	36.ay	48.ay
61 hasta	52 hasta	44 hasta	40 hasta	35 hasta	27 hasta	25 hasta	26 hasta	8 hasta(+2 Hemodiyaliz)

Başvuru sırasındaki değerlendirmede olguların % 63.4'ünde hematüri, % 69.2'sinde silendirüri, % 85.7'sinde ödem, % 51.6'sında hipertansiyon mevcuttu. Nefrotik sendrom bulguları % 46 olguda, ileri derecede böbrek yetmezliği ise (Ccr < 20 ml/dk) % 5 olguda gözlemlendi (Tablo 3).

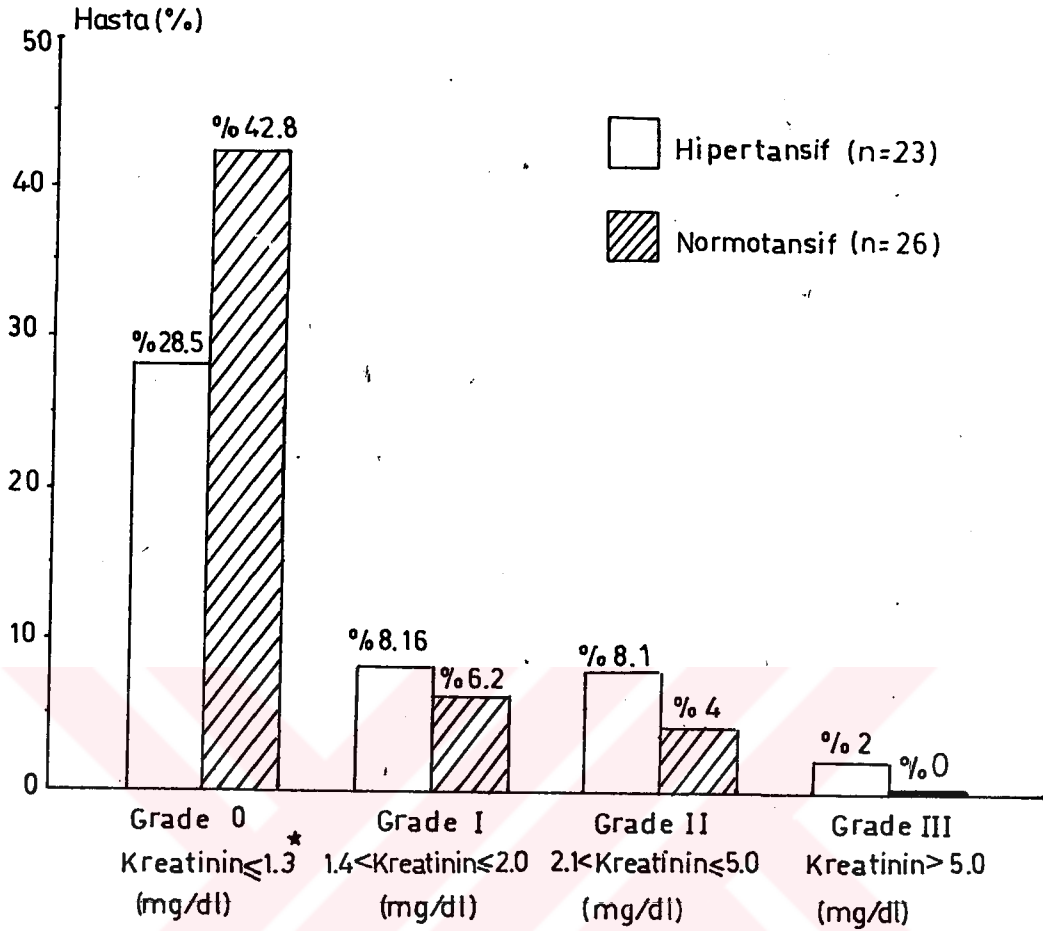
Hastalar başlangıçtaki ortalama kan basıncı değerlerine göre normotansif ve hipertansif olarak iki gruba ayrıldı. Her iki gruptaki hastaların yaş, proteinüri, lökosit, ESR, S.Albumini, T.Lipid, Kolesterol, Kreatinin, Ccr ve hayat öyküleri karşılaştırıldığında hipertansif grupta normotansif gruptan farklı olarak sadece lökosit yüksekliği (Normotansif grupta BK: 7446/mm<sup>3</sup> ve p<0.05) ve Ccr'de azalma (Ccr normotansif grupta 66.6 ml/dk, hipertansif grupta 49.3 ml/dk ve p<0.01) istatistiksel olarak anlamlı idi. Bakılan diğer kriterler arasında istatistiksel bir farklılık yoktu (Şekil 1)

Normotansif ve hipertansif hastalar başlangıç serum kreatinin değerleri esas alınarak renal yetmezlik için gruplandırıldığında hipertansiyonun renal yetmezlik için önemli bir risk faktörü olduğu ve sıklıkla ESRD ile birlikte olduğu görüldü (Şekil 2)



Şekil 1 : Normotansif ve hipertansif hastaların ilk başvuru sırasındaki bulguları





Şekil 2: Normotansif ve hipertansif hastaların başlangıç serum kreatinin değerleri ve renal yetmezlik derecelendirmesi (Kaynak 27)

Hastalara yapılan böbrek biopsileri hem ışık mikroskopisi ile rutin boyaları [Amiloid için Kristal Violet ve Congo Red, ayrıca Trichrome (Masson's), Van Gieson ve Peridok Asit Schiff (PAS)] yapılarak, hemde 26 vakada immünofluoresan yöntemi ile incelendi. MPGN tanısı en az 2 uzman patoloğ tarafından belirlendi. Olguların tamamında özel boyası yapılarak amiloidozis ekarte edildi. 61 olgudan 9'unun biopsileri başka merkezlerde yapıldığı ve ayrıntılı biopsi raporları olmadığı için 52 olgu patolojik değerlendirilmeye alındı. 17'sinde (% 32.6) glomerullerde değişik oranlarda tam veya fokal skleroz bulgusu, 3 tanesinde ise (% 5.7) crescent oluşumu mevcuttu (Tablo 5).

Tablo 5: Hastaların renal biopsi bulguları

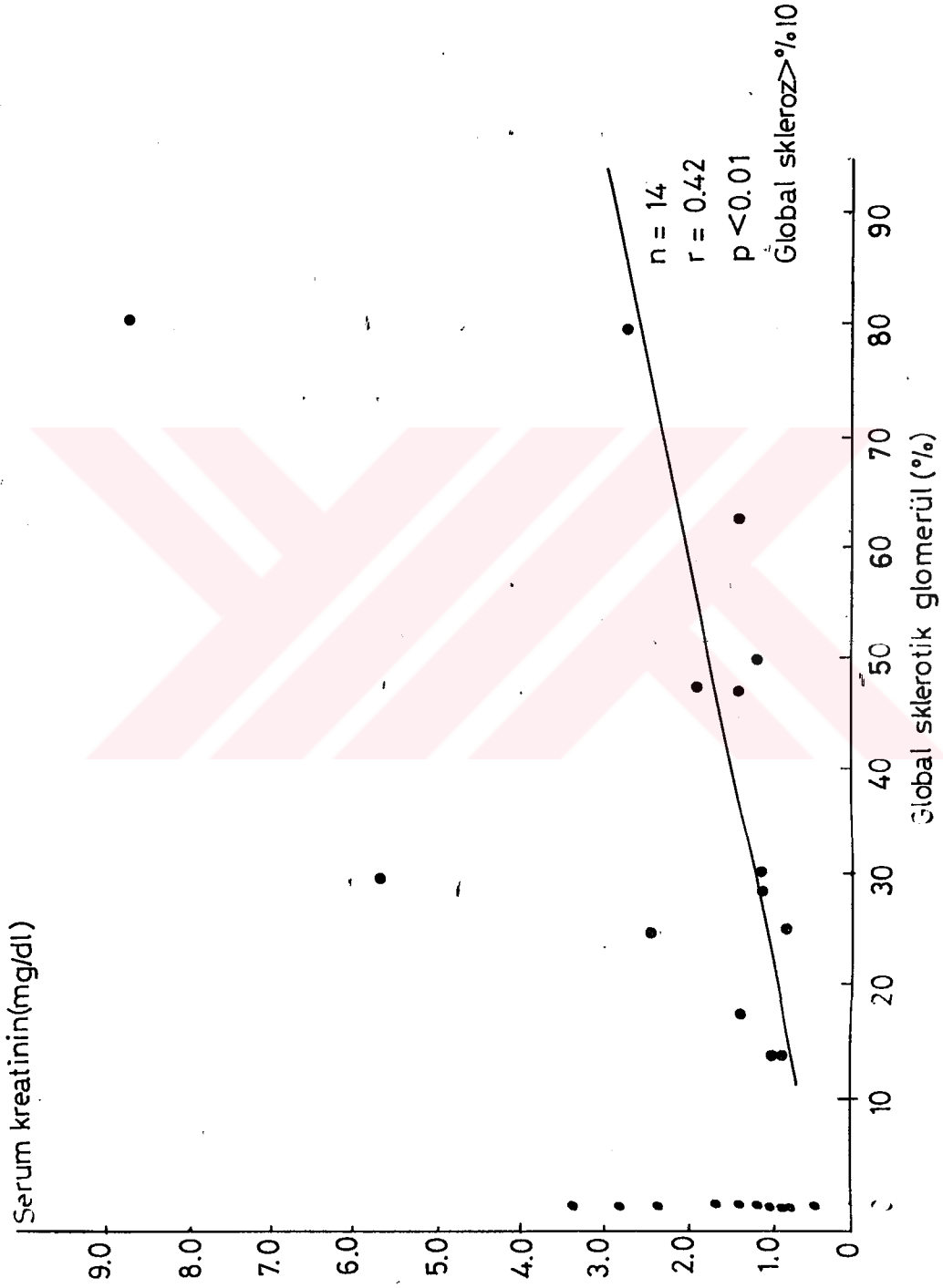
Hasta	Glom.sayısı	Tam Skleroz	Fokal Skleroz	(%) skleroz	Crescent	Tubulointerstisyel değişiklikler	Vasküler tutulum
AD	7	2	1	28.5	-	+	+
HÇ	10	2	-	30.0	-	+	-
MK	11	-	-	-	+	+	-
NÇ	15	2	-	13.3	-	+	-
ID	7	1	-	14.2	-	+	+
MP	6	-	-	-	-	+	-
MA	23	-	-	-	-	-	+
MY	18	-	-	-	-	+	-
HS	13	-	-	-	-	-	-
RÇ	8	2	2	50.0	-	+	-
AG	11	-	-	-	-	+	-
SR	1	-	-	-	-	-	-
LÇ	14	-	-	-	+	+	-
HK	16	-	-	-	-	+	-
DE	20	4	2	30.0	-	+	-
HY	3	1	-	35.0	-	+	+
CG	10	-	-	-	-	+	-
DB	37	-	-	-	-	+	-
BK	5	-	-	-	-	+	-
HB	5	-	-	-	-	+	-
AC	4	1	-	25.0	-	+	-
MU	15	-	-	-	-	-	+
K1	7	-	-	-	-	-	-
FB	10	-	-	-	-	+	+
IT	12	-	-	-	-	-	-
MK	6	-	-	-	-	+	-
SE	9	-	-	-	-	+	-
MH	3	-	-	-	-	-	-
ZA	-	-	-	-	-	+	+
YÇ	21	6	4	47.6	-	+	-
AT	10	-	-	-	-	-	-
HY	8	3	2	62.5	-	-	+
HÇ	17	8	-	47.0	-	+	+
SB	1	-	-	-	-	-	-
HM	8	5	-	62.5	-	+	+
YE	4	-	-	-	-	+	-
GS	7	-	-	-	-	+	-
OD	7	-	-	-	-	+	-
HT	9	-	-	-	-	-	-
SA	14	-	-	-	-	+	+
YY	8	-	-	-	-	-	-
AM	37	30	-	81.0	-	+	-
LI	28	5	-	17.8	+	+	+
MT	8	2	-	25.0	-	+	-
MB	19	-	-	-	-	+	+
MK	14	-	-	-	-	+	+
YS	13	-	-	-	-	+	-
SA	8	3	1	50.0	-	+	-
AU	24	-	-	-	-	-	-
HT	25	-	-	-	-	+	-
SD	10	8	-	80.0	-	+	+
EG	5	-	-	-	-	-	-

Olguların % 73'ünde (38/52) renal biopside túbulo-interstisyel değişiklikler ve % 28'ünde(15/52) damar tutulumu gözlemlendi. Damar tutulumu olan ve olmayan olgular ile túbulo-interstisyel değişiklikler olan ve olmayan olgularda yaş, günlük proteinüri, lökosit(BK), ESR, S.Albumin, T.Lipid, Kolesterol, Kreatinin, Kreatinin Klirensi(Ccr) ve ortalama arteryel basınçları(KB) değerleri karşılaştırıldı. Damar tutulumu olan olgularda, damar tutulumu olmayanlara göre sadece KB seviyeleri istatistikî anlamlı olarak yüksek idi( $p<0.05$ ). Bakılan diğer değerler arasında istatistikî önemli fark gözlenmedi. Túbulo-interstisyel değişikliği olan olgularda ise olmayanlara göre glomeruler skleröz( $p<0.05$ ) yüzdesi ile lökosit sayıları( $p<0.02$ ) istatistikî anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 6).

YAŞ (yıl)	P	PROTEİNÜRİ (gr/gün)	P	BK (mm <sup>3</sup> )	ESR (mm/st)	ALBÜMİN (mg/dl)	P	T.LİPİD (mg/dl)	P	KOLESTEROL (mg/dl)	P	KREATİNİN (mg/dl)	P	CCR (ml/dk)	P	KB (mmHg)	P	GLÖM.SKL. (%)
T.I. DEĞİŞİKLİK (+)	26.2±11.0	5.20±3.81	10376±5618	70±34	2.44±0.83	1379±612	368±155	1.61±1.52	58.3±27.4	105.4±18.3	16.20±24.2	0.05						
	ö.D.	ö.D.	ö.D.	<0.02	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.
T.I. DEĞİŞİKLİK (-)	31.0±3.0	5.54±4.13	6891±2964	63±39	2.45±0.85	1454±612	409±195	1.47±0.90	60.5±21.0	100.1±15.3	4.16±4.06	0.05						
	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.
DAMAR TUTULMASI (+)	26.1±11.5	5.26±5.84	9316±4224	61±34	2.74±0.80	1367±545	351 ±130	2.07±2.33	59.6±25.4	106.0±13.8	20.76±30.69	0.05						
	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.
DAMAR TUTULMASI (-)	27.6±11.7	5.31±3.21	9226±5755	71±35	2.33±0.86	1405±634	366±174	1.44±0.90	58.7±27.1	96.4±18.4	11.20±20.44	0.05						
	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.

Tablo 6: Renal biopside damar tutulumu ve tubulointerstisyel değişikliği olan ve olmayan olguların biyokimyasal verilerinin istatistiksel analizi

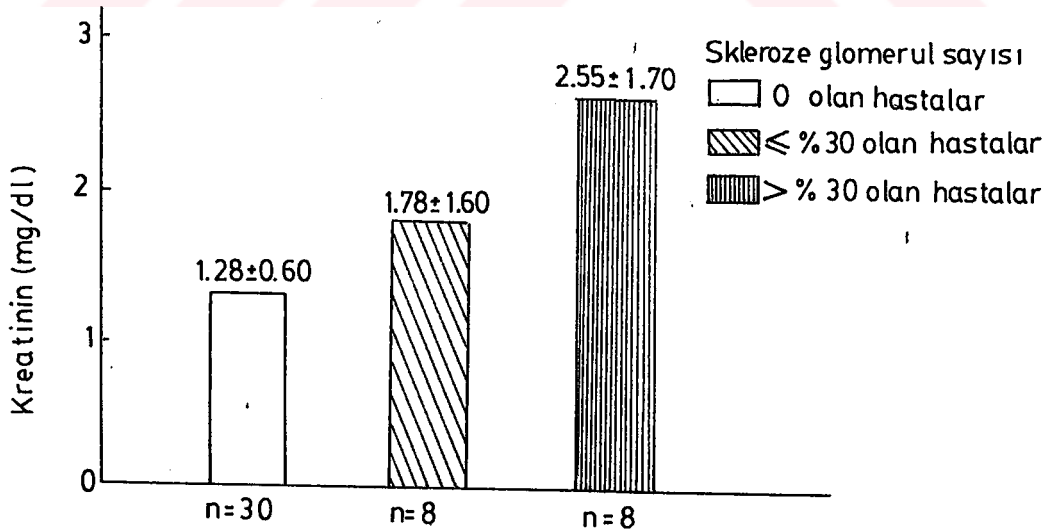
T.I.: Tubulointerstisyel ÖD: Önemli değil



Sekil 3. MPGN'li hastalarda serum kreatinin seviyeleri ile glomerüler skleroz arasındaki korelasyon

Renal biopsilerde skleroze glomerul bulunmayan 30 hastanın ortalama serum kreatinin değeri  $1.28 \pm 0.6$  mg/dl, skleroze glomerul sayısı  $\leq$  %30 olan 8 hastanın ortalama serum kreatinin değeri  $1.78 \pm 1.6$  mg/dl ve skleroze glomerul sayısı  $>$  % 30 olan 8 hastanın ortalama serum kreatinin değeri  $2.55 \pm 1.7$  mg/dl olarak bulundu. Şekil 3'te grldğu gibi renal biopside global glomerüler skleroz oranı % 10'dan fazla olan hastalarda serum kreatinin değerleri arttıkça glomerüler skleroz oranında arttığı gözlendi ki bu korelasyon istatistiki olarak anlamlı idi ( $p < 0.01$ ). Benzer ilişki (skleroze glomerul yüzdesi ile) günlük proteinüri, kreatinin klirensi ve hipertansiyon için bakıldığında yine skleroze glomerül sayısı ile Ccr ve hipertansif hasta yüzdesi arasında pozitif bir korelasyon olduğu gözlendi (Şekil 4 ve Tablo 7).

Glomerüler skleroz oranı ile T.lipid ve kolesterol değerleri arasında anlamlı bir ilişki mevcut değildi ( $p > 0.20$ ).



Şekil 4: Skleroze glomerül sayısı ile serum kreatinin değerleri arasındaki korelasyon

Tablo 7: Skleroze glomerül yüzdeleri ile kreatinin, Ccr, proteinüri ve hipertansif hasta sayısı arasındaki ilişki

	Kreatinin (mg/dl)	Ccr (ml/dk)	Proteinüri (g/dl)	Hipertansif hasta sayısı
Skleroze glom. (-)	1.28±0.6	59±21	5.0±3.5	% 44.0
Skleroze glom. <%30	1.77±1.6	52±26	4.8±1.9	% 62.5
Skleroze glom. >%30	2.55±1,7	49±31	5.3±6.2	% 67.0

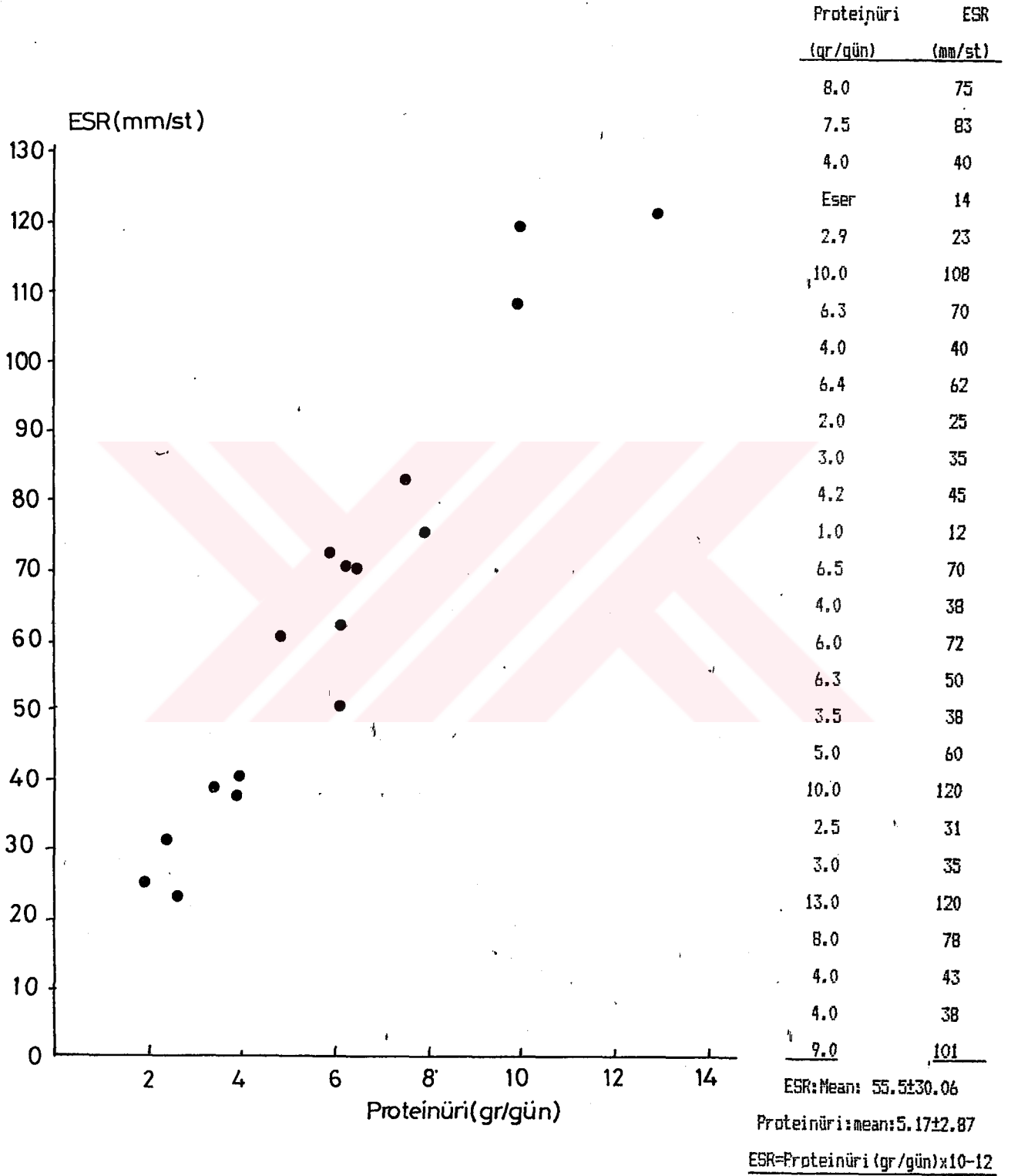
Yirmialtı hastanın böbrek biopsisinin immünfloresan incelemesinde % 38.4'ünde IgA(10/26), %, 53.8'inde IgG(14/26), % 61,5'inde IgM(16/26), % 73'ünde C<sub>3</sub> (19/26), % 3.8'inde fibrinojen(1/26) glomerül bazal membranı, kapillerler ve damar duvarında fokal-segmental veya diffüz tarzda birikimi gösterildi (Tablo 8).

Hastaların ilk başvuru sırasındaki biyokimyasal verileri değerlendirilirken dikkat çeken ilginç bir bulgu SLE, tbc, amyloidosis, infeksiyon gibi sistemik hastalığı olmayan olgularda günlük proteinüri(gr/gün) ile eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat) arasındaki ilişki idi. idiopatik MPGN grubuna dahil 40 hastanın tedavi öncesi ESR (mm/st) ile proteinüri (gr/gün) değerleri karşılaştırıldığında 27 hastada (% 67.5) lineer bir ilişki olduğu gözlemlendi ve bu ilişki  $ESR = \text{Günlük proteinüri} \times 10 - 12$  şeklinde formüle edildi (Şekil 5). Benzer şekilde ESR ile tedavi öncesi hematokrit, S.Albunin ve kreatinin klerensi arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı. Ancak herhangi bir ilişki gösterilemedi.

Tablo 8: Hastaların IF mikroskopisi bulguları

isim	IgA	IgG	IgM	C <sub>3</sub>	Fibrinojen
MK	-	++	-	++++	-
DÖ	-	+	+	+	-
GK	-	-	-	-	-
Kİ	++	++	++	++	-
FÖ	-	++	-	+++	-
MK	++	+++	+++	++	-
MH	-	-	++	++	-
AT	+	-	+	-	-
GS	++	-	-	±	-
HY	-	-	-	-	-
SÖ	+	+	++	+	-
SB	-	-	-	-	-
HY	-	-	-	-	-
EG	+	++	++	++	-
HT	-	++	-	++	-
SD	+	-	+	+	-
LÇ	-	+++	+	+++	-
NT	-	-	-	-	-
AG	-	++	-	++	-
OD	++	++	++	+	+
MK	-	-	++	+	-
FÖ	-	+	-	++	-
YÇ	+	-	+	+	-
MP	-	-	++	-	-
SE	±	±	++	+	-
MP	-	-	±	-	-

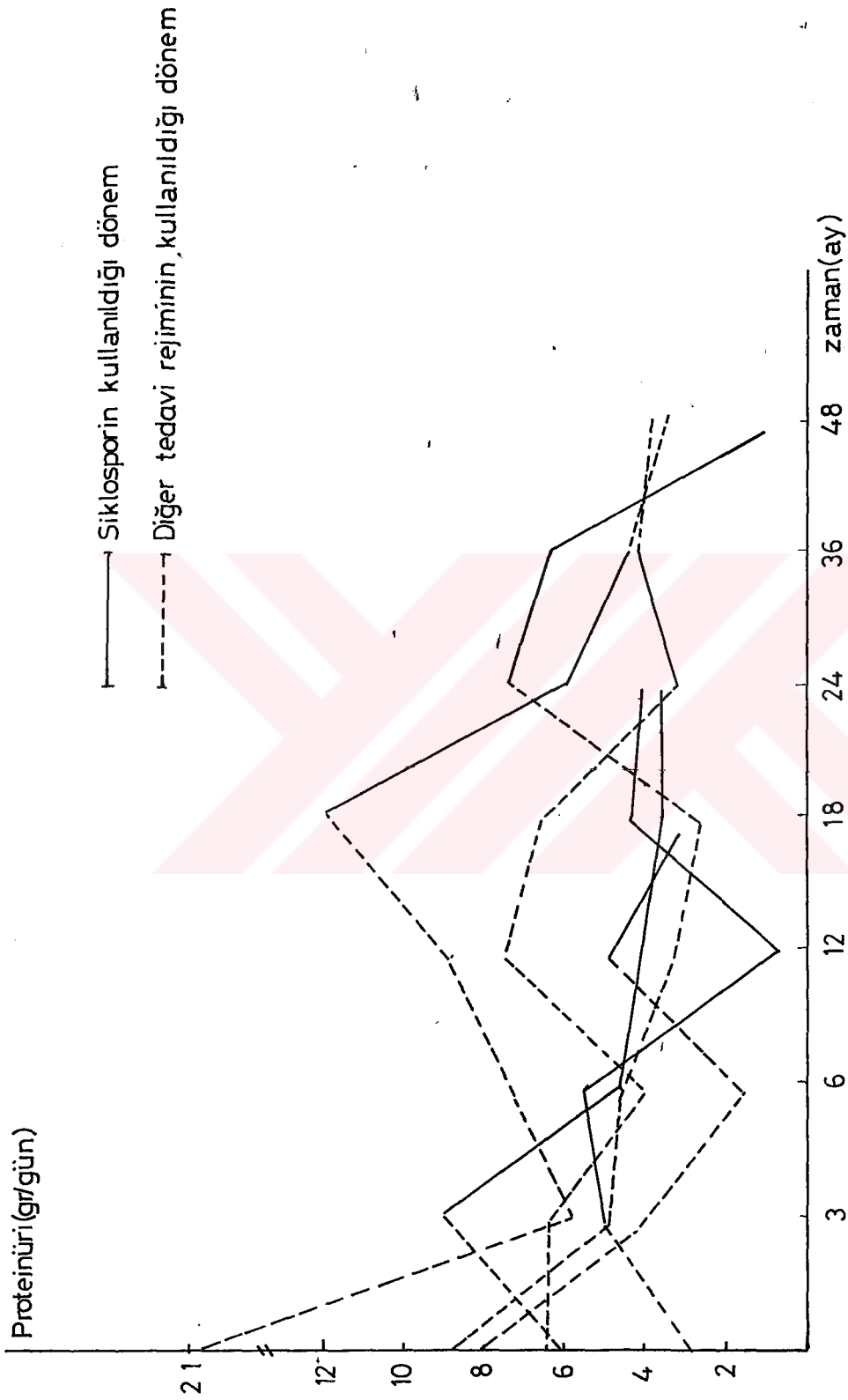




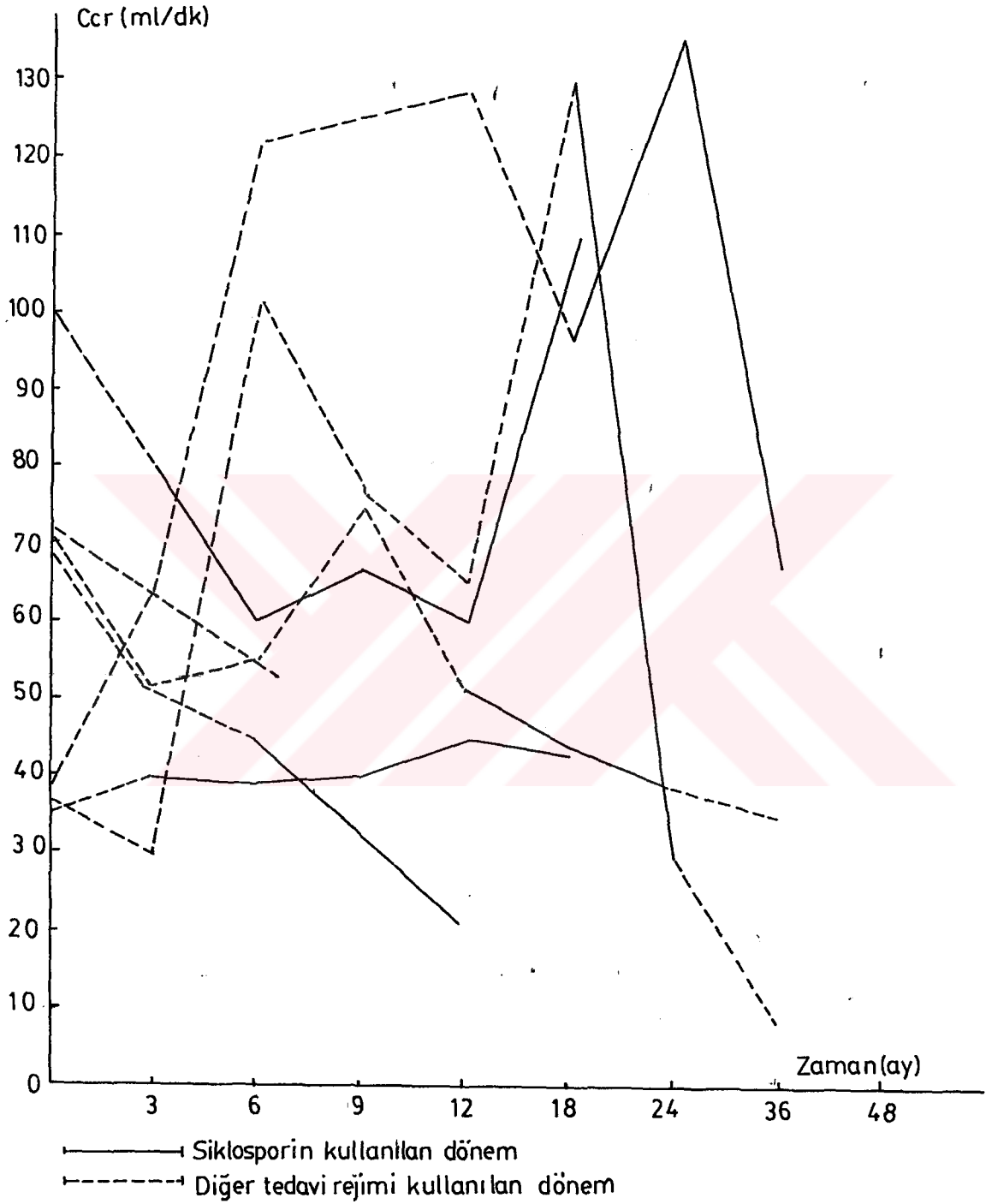
Şekil 5: ESR ile proteinüri (gr/gün) arasındaki ilişkiyi gösterir tablo

Hastalara tedavi olarak prednisolon(1 mg/kg/gün), siklofosfamid (1.5 mg/kg/gün) ve dipyridamol(3x75 mg/gün) başlandı. Siklofosfamid dozu için lökosit sayısınının 4000 üzerinde olmasına dikkat edildi. Proteinüri ve renal fonksiyon testleri sonuçlarına göre prednisolon dozu ayarlandı. 6 vakada tedavinin farklı dönemlerinde 3'lü tedavi protokolundaki siklofosfamid, siklosporin (6-10 mg/kg/gün) ile değiştirildi. Tedavi sonuçları parsiyel remisyon, tam remisyon ve değişiklik yok simgeleriyle değerlendirildi. Tam remisyon yüzdeleri 3,6,9,12,18, 24,36,48. ay sırasıyla % 21(11/52), % 18.1(8/44), % 27.5(11/40), % 25.7(9/35), % 33.3(9/27),% 34(11/25), %64(16/25), %75(6/8) idi. Değişik olmayan grupta ise oranlar aynı sıra ile: % 69.4(36/52), % 52.2(23.44), % 47.5(19/40), % 45.7(16/35), % 37(10/27), %36(9/25), %32(8/25), %25(2/8) idi(Tablo 9).

Uygulanan tedavi protokoluna yanıtın yetersiz olması nedeniyle siklofosfamid yerine siklosporin ilave edilen 6 olguda, siklosporin kullanıldığı dönemde proteinüri de azalma olduğu gözlemlendi. Ancak kreatinin klerensinde düzelme belirgin değildi(Şekil 6 ve 7).



Şekil - 6: Tedavinin farklı dönemlerinde siklosporin kullanılan 6 hastada proteinüri değerleri



Şekil 7: Tedavinin farklı dönemlerde siklosporin kullanılan 6 hastada Ccr değerleri

Hastaların hipertansiyon ve ödemleri diüretik + anti-hipertansif ilaçlar ile kontrol edildi.

Kullanılan ilaçlara bağlı gelişen komplikasyonlar değerlendirildiğinde; olguların çoğunda tedavinin ilk dönemlerinde Cushingoid görünümün ortaya çıkmasına rağmen, ilerde steroid dozu azaltılmasına paralel olarak bu komplikasyon düzeldi. Bir hastada tedavinin 18. ayında vertebral osteoporoz ve kompresyon kırığı gelişmesi nedeniyle prednisolon kesildi. Tedavi sadece siklofosfamid ile sürdürüldü. Siklofosfamid + prednisolon kullanan bir hastada tedavinin 6. ayında toksik hepatit bulguları geliştiği için her iki ilaçta kesildi. 12. ayda tekrar 60 mg/gün prednisolon başlandı. Sonraki takibinde karaciğer fonksiyon testleri normal idi. Bir hastada tedavinin 24. ayında belirgin (non enfeksiyöz) ishal nedeniyle siklosporin kesildi. Tedaviye dipyridamol + prednisolon ile devam edildi. Yine 1 hastada kortikosteroide bağlı olduğu düşünülen depresyon tablosu nedeniyle ilaç kesildi. Ancak proteinürinin belirginleşmesi ve depresyon bulgularının düzelmesi nedeniyle 20. ayda ilaç tekrar başlandı (Tablo 10).

Tedavi öncesinde grade III renal yetmezliği olan (Ccr<20 ml/dk) 3 hastadan 1 tanesi(kadın) tedavinin 6. ayında renal fonksiyon testlerinin giderek bozulması nedeniyle kronik hemodiyaliz programına alındı. Diğer 1(kadın) hasta (başlangıç Ccr: 5 ml/dk) ilk başvuru sonrası takibe gelmedi. Başlangıç Ccr: 90 ml/dk, proteinürisi 4.4 gr/gün olan SLE'lu(erkek) hastanın tedaviye rağmen renal fonksiyon testleri giderek bozuldu ve tedavinin 36. ayında kronik hemodiyaliz programına alındı. Tedavi öncesi Ccr: 37 ml/dk ve proteinürisi 6.5 gr/gün olan MPGN+Ac tbc. olan erkek hasta tedavinin 4. yılında, tedavi öncesi Ccr: 85 ml/dk, proteinürisi 0.5 gr/gün olan(kadın) hasta (ilk bir yıl verilen tedaviyi kullanmamış) tedavinin 36. ayında son dönem böbrek yetmezliği komplikasyonları ile kaybedildi.

**Tablo 9: Takip Periyotlarında tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi**

	3.ay	6.ay	9.ay	12.ay	18.ay	24.ay	36.ay	48.ay
TR	%21.0(11/52)	%18.1(8/44)	%27.5(9/35)	%25.7(9/35)	%33.3(9/27)	%44(11/25)	%64(16/25)	%75(6/8)
PR	%9.6(5/52)	%29.5(13/44)	%25.0(10/40)	%28.5(10/35)	%29.6(8/27)	%20(5/25)	%4(1/25)	--
DY	%69.4(36/52)	%52.2(23/44)	%47.5(19/40)	%45.7(16/35)	%37.0(10/27)	%36(9/25)	%32(8/25)	%25(2/8)

TR = Tam Remisyon, PR= Parsiyel Remisyon, DY= Renal Fonk.Bozukluğu ve proteinüride değişiklik yok

**Tablo 10: Tedavi sırasında ilaçlara bağlı gözlenen komplikasyonlar**

ilaç	Komplikasyon	Tedavi zamanı
Kortikosteroid	Kompresyon kırığı	18.ay(prednisolon kesildi, siklofosfamid başlandı)
Siklofosfamid+ Kortikosteroid	Toksik hepatit	24.ay(12.ayda kortikosteroid tekrar başlandı)
Siklosporin	ishal	24.ay (Tedavi prednisolon+ dipyridamol ile sürdü)
Kortikosteroid	Depresyon	18.ay(20. ayda ilaç tekrar başlandı)

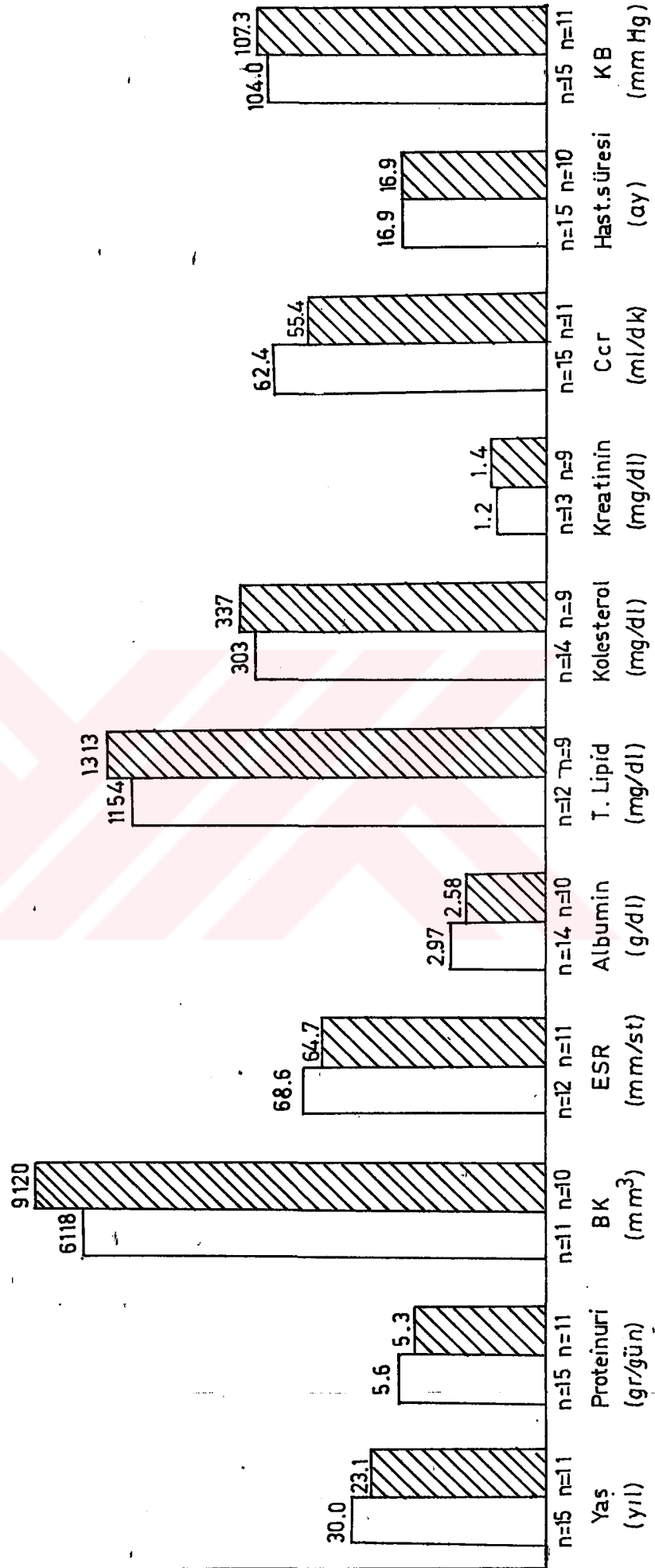
Bu çalışmada incelenen 61 hastadan 36 ay boyunca periyodik kontrolleri yapılan 26'sı 61 kişilik hasta grunda olduğu gibi biyokimyasal ve histopatolojik veriler, kötü prognoz bulguları ve tedavi etkinliği açısından ayrıca incelendi. 26 olgu 36. aydaki Ccr ve proteinüri değerlerine göre tam remisyon ve değişiklik olmayan grup olarak değerlendirildi. Her iki gruptaki hastaların tedavi öncesi, 6. ay, 12. ay, 24. ay ve 36. ay verileri dikkate alındı.

Tam remisyon(TR) grubunda hasta sayısı 15 olup (5 E, 10 K) yaş ortalaması 30.0±13.6 yıl(Range:15-60 yaş), değişiklik olmayan grupta(DY) ise hasta sayısı 11(4 E, 7 K) olup yaş ortalaması 23.1±8.8 yıl(Range: 14-37 yaş) idi. TR ve DY grubu tedavi öncesi yaş, günlük proteinüri, Lökosit, ESR, S. albumin, T.lipid, Kolesterol, kreatinin, Ccr, hastalık süreleri ve ortalama kan basıncı değerlerine göre karşılaştırıldığında bakılan tüm değerlerin her iki grup için istatistikî önemi olmadığı görüldü(Kreatinin yüksekliği, Ccr'de azalma ve KB yüksekliği düzelme olmayan grupta belirgin idi) (Şekil 8). Tam remisyon grubunda ilk başvuru sırasında vakaların % 13.3'ü Grade 0 (2/15), % 26.6'sı grade I (4/15), %60'ı grade II(9/15) renal yetmezliği vardı. Grade III hasta yoktu. Değişiklik olmayan grupta ise vakaların % 36.3'ü (4/11) grade 0, % 27.2'si(3/11) grade I,%27.2'si(3/11) grade II, % 9.0'u (1/11) grade III renal yetmezliğe sahipti.

Tam remisyon grubunda olguların % 60'ı(9/15) nefrotik sendrom bulguları ile kliniğe başvururken, değişiklik olmayan grupta bu oran % 72 (8/11)idi (Tablo 11).

Tam remisyon grubunda yer alan hastaların biyopsileri değerlendirildiğinde 11 hastanın sadece bir tanesinde % 28.5 oranında glomerüler skleroz var iken değişiklik olmayan gruptaki 10 hastadan 6 sında değişik oranlarda (ort. % 29.9) glomerüler skleroz gözlemlendi(Tablo 12).

□ Tam remisyon  
 ▨ Değişiklik olmayan grup



Sekil.8 : 36 ay sonunda tam düzelme olan ve değişiklik olmayan grupta tedavi öncesi verileri



Tablo 11: 36 ay süre ile izlenen 26 hastanın başlangıçtaki klinik ve laboratuvar verileri

	TAM REMİSYON		TEDAVİYE CEVAP YOK	
	n	%	n	%
Kadın	10 (Ort. 25.4±13.6 yaş)	66.6	7 (ort. 23.7±9.4 yaş)	63.6
Erkek	5 (ort. 39.2±11.6 yaş)	33.3	4 (ort. 22.2±8.3 yaş)	36.3
Kreatinin < 1.3 mg/dl	2/15	13.3	4/11	36.3
Kreatinin 1.4-2.0 mg/dl	4/15	26.6	3/11	27.2
Kreatinin 2.0-5.0 mg/dl	9/15	60.0	3/11	27.2
Kreatinin > 5.0 mg/dl	-/15	-	1/11	9.0
Nefrotik Sendrom	9/15	60.0	8/11	72.0
Hematüri	13/15	86.6	8/11	72.0
Silendirüri	10/15	66.6	7/11	63.6

Tablo 12: İki hasta grubunda Tubulo İnterstisyel Değişiklik(Tİ) ve Damar Tutulumu(DT) olan ve olmayan hastalarda verilerin karşılaştırılması

	TAM REMİSYON GRUBU					DEĞİŞİKLİK OLMAYAN GRUP				
	Olgu (%)	Ccr (ml/dk)	Proteinüri (g/dl)	K.B. (mmHg)	Glom.Skl. (%)	Olgu (%)	Ccr (ml/dk)	Proteinüri (g/dl)	KB (mmHg)	Gl.Skl. (%)
Tİ değişiklik(+)	27.2	51.8±16.4	5.0±3.0	124.4±11.6	9.5±3.8	80	61.2±33.0	4.0±2.4	105.0±18.4	29.5±11.1
					(p<0.05)					
Tİ değişiklik(-)	72.7	61.3±32.4	6.5±4.2	98.7±21.3	-	20	81.0±12.7	12.7±11.7	106.5±23.3	31.2±14.1
Damar Tut.(+)	18.1	58.7±15.9	5.0±4.2	124.9±16.4	14.2±4.1	90	60.0±27.6	5.7±2.1	106.8±18.6	33.2±10.8
Damar Tut.(-)	81.9	58.6±31.3	6.3±4.0	104.4±21.5	-	10	111	6	93.3	-

Renal biyopside túbulointerstisyel değişiklikler (interstisyel fibrozis ve inflamasyon, túbüler atrofi gibi) ve damar tutulumu saptanması tam remisyon grubundaki hastalarda sırasıyla % 27.2(3/11) ve % 18.1(2/11), düzelme olmayan grupta ise yine sırayla % 80(8/10) ve % 90 (9/10) idi. Tam remisyon grubunda túbulointerstisyel değişikliği olan hastaların ortalama kan basıncı, olmayan hastalardan istatistiki anlamlı olarak yüksek idi( $p < 0.05$ ). Yine aynı grupta biyopside vasküler tutulum bulgusu olanlarda ortalama kan basıncı, olmayanlara göre yüksek bulundu, ancak istatistiki olarak anlamsızdı ( $p > 0.10$ ).

Tedaviyle değişiklik olmayan grupta, tedavinin 24. ayından sonra kronik hemodiyaliz programına alınan 2 hastadan 1'inde renal biyopside % 33 oranında glomerüler skleroz mevcuttu. Yine tedavinin 24. ayından sonra kaybedilen 1 hastanın renal biopsisinde % 62.5 oranında glomerüler skleroz mevcut idi.

Tedavi başlandıktan sonraki periyodik kontrollerde tam remisyon grubundaki hastalarda Ccr, T.lipid ve kolesterol seviyelerinde düzelme 24. aydan itibaren, serum albumin seviyesinin düzelmesi 12. aydan itibaren, proteinüri ve ESR seviyelerindeki düzelme ise 6. aydan itibaren başlangıç değerlerine göre istatistiki olarak anlamlı idi( $p < 0.05$ ). Lökosit değerleri istatistiki olarak önemsiz idi. Değişiklik olmayan grupta ise sadece Ccr tedavinin 36. ayında düşük bulundu( $p < 0.05$ ). Bakılan diğer değerlerde istatistiksel farklılık yoktu( $p > 0.10$ ) (Tablo 13).

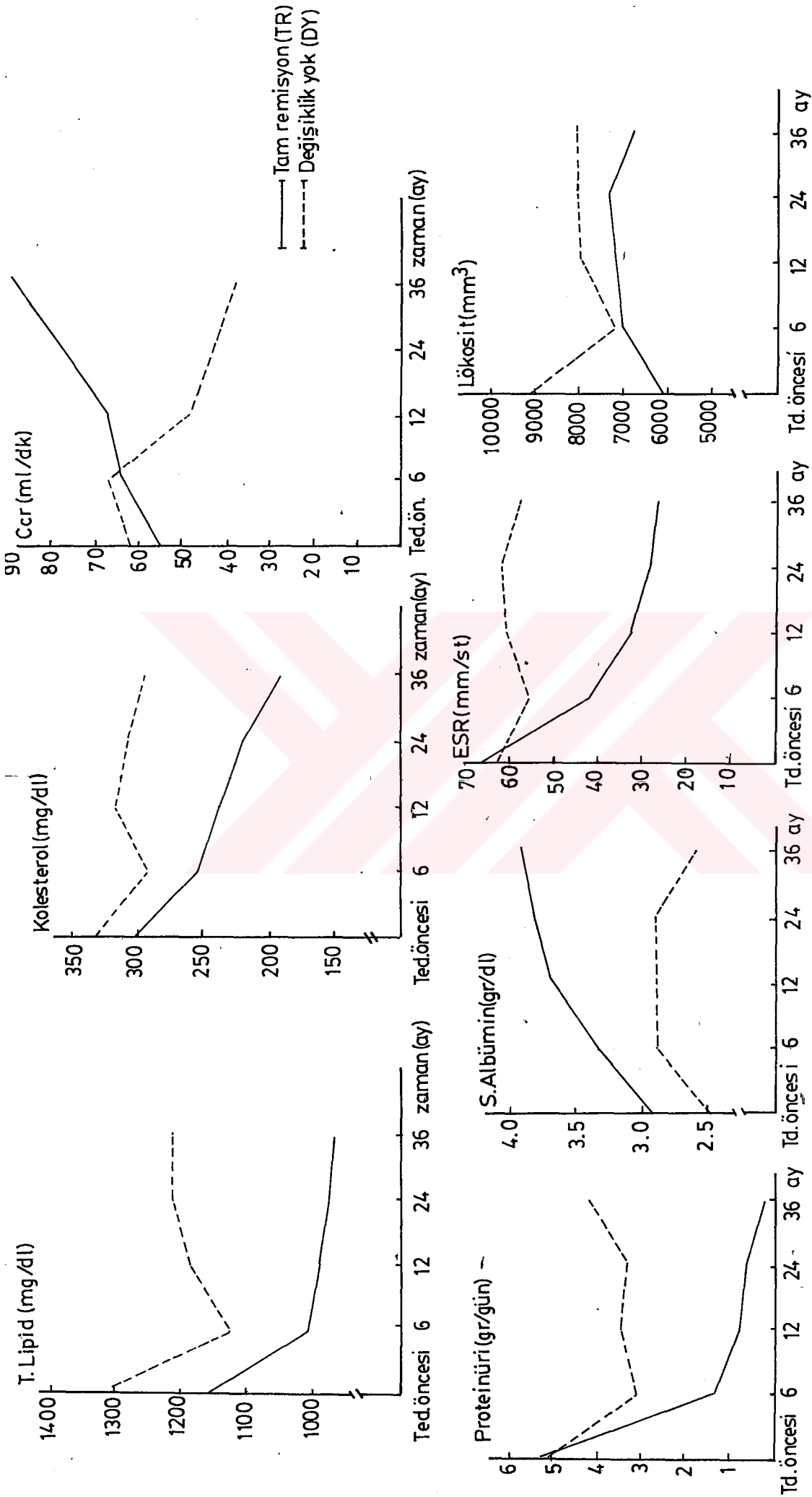
	TAM REMİSYON				DÜZELME OLMAYANLAR				İKİ GRUBUN İSTATİSTİKİ KARŞILAŞTIRILMASI						
	Tedavi öncesi	6. ay	12. ay	24. ay	36. ay	Tedavi öncesi	6. ay	12. ay	24. ay	36. ay	Tedavi öncesi	6. ay	12. ay	24. ay	36. ay
Yaş (yıl)	30.0±13.6	-	-	-	-	23.2±8.8	-	-	-	-	ö.D.	-	-	-	-
Hast. öyküsü (ay)	16.9±8.2	-	-	-	-	16.8±5.9	-	-	-	-	ö.D.	-	-	-	-
Ort. K.B. (mmHg)	10.3±21.8	-	-	-	-	104.0±17.7	-	-	-	-	ö.D.	-	-	-	-
Kreatinin (mg/dl)	1.2±0.5	-	-	-	-	1.2±0.5	-	-	-	-	ö.D.	-	-	-	-
Proteinüri (gr/gün)	5.6± 3.3	1.4±0.3 <sup>c</sup>	0.8±0.3 <sup>c</sup>	0.6±0.4 <sup>c</sup>	0.1±0.1 <sup>c</sup>	5.3±2.6	3.1±2.1 <sup>a,d</sup>	3.5±2.5 <sup>a,d</sup>	3.3±1.9 <sup>a,d</sup>	4.2±1.2 <sup>a,d</sup>	ö.D.	a	a	d	e
ESR (mm/st)	68.0±33.0	42.1±24.4 <sup>a</sup>	33.5±20.5 <sup>a</sup>	29.8±23.0 <sup>a</sup>	26.7±17.1 <sup>a</sup>	64.7±35.0	55.9±25.6 <sup>a,d</sup>	61.0±25.1 <sup>a,d</sup>	62.5±36.3 <sup>a,d</sup>	58.7±38.2 <sup>a,d</sup>	ö.D.	ö.D.	b	d	ö.D.
S. alb. (g/dl)	2.9±0.8	3.3±0.5 <sup>a,d</sup>	3.7±0.5 <sup>c</sup>	3.8±0.5 <sup>c</sup>	3.9±0.3 <sup>a</sup>	2.6±0.8	2.8±0.5 <sup>a,d</sup>	2.8±0.7 <sup>a,d</sup>	2.9±0.9 <sup>a,d</sup>	2.6±0.5 <sup>a,d</sup>	ö.D.	b	d	d	c
T. Lipid (mg/dl)	1154±381	1041±365 <sup>a,d</sup>	918±200 <sup>a,d</sup>	886±146 <sup>a</sup>	875±72.6 <sup>a</sup>	1313±532	1128±484 <sup>a,d</sup>	1199±469 <sup>a,d</sup>	1211±655 <sup>a,d</sup>	1210±338 <sup>a,d</sup>	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	b
Kolesterol (mg/dl)	303±115	252±87 <sup>a,d</sup>	238±54 <sup>a,d</sup>	224±47 <sup>a</sup>	196±31 <sup>a</sup>	338±126	297±112 <sup>a,d</sup>	322±145 <sup>a,d</sup>	304±163 <sup>a,d</sup>	296±81 <sup>a,d</sup>	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	d
Lökosit (mm <sup>3</sup> )	6118±2349	7007±2544 <sup>a,d</sup>	7258±1902 <sup>a,d</sup>	7361±2445 <sup>a,d</sup>	6792±2640 <sup>a,d</sup>	9120±4715	7220±2064 <sup>a,d</sup>	7930±2363 <sup>a,d</sup>	8066±1715 <sup>a,d</sup>	8057±1918 <sup>a,d</sup>	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.	ö.D.
Ccr (ml/dk)	55.4±25.9	64.7±30.7 <sup>a,d</sup>	78.2±24.1 <sup>b</sup>	78.2±24.1 <sup>b</sup>	90.1±25.3 <sup>b</sup>	62.4±30.4	67.0±33.1 <sup>a,d</sup>	48.8±15.1 <sup>a,d</sup>	44.8±20.8 <sup>a,d</sup>	38.0±16.6 <sup>a</sup>	ö.D.	ö.D.	a	d	e

Tablo 13: 3 yıl süre ile izlenen 26 hastanın tedavi öncesi ve takipler sırasındaki biyokimyasal bulguları

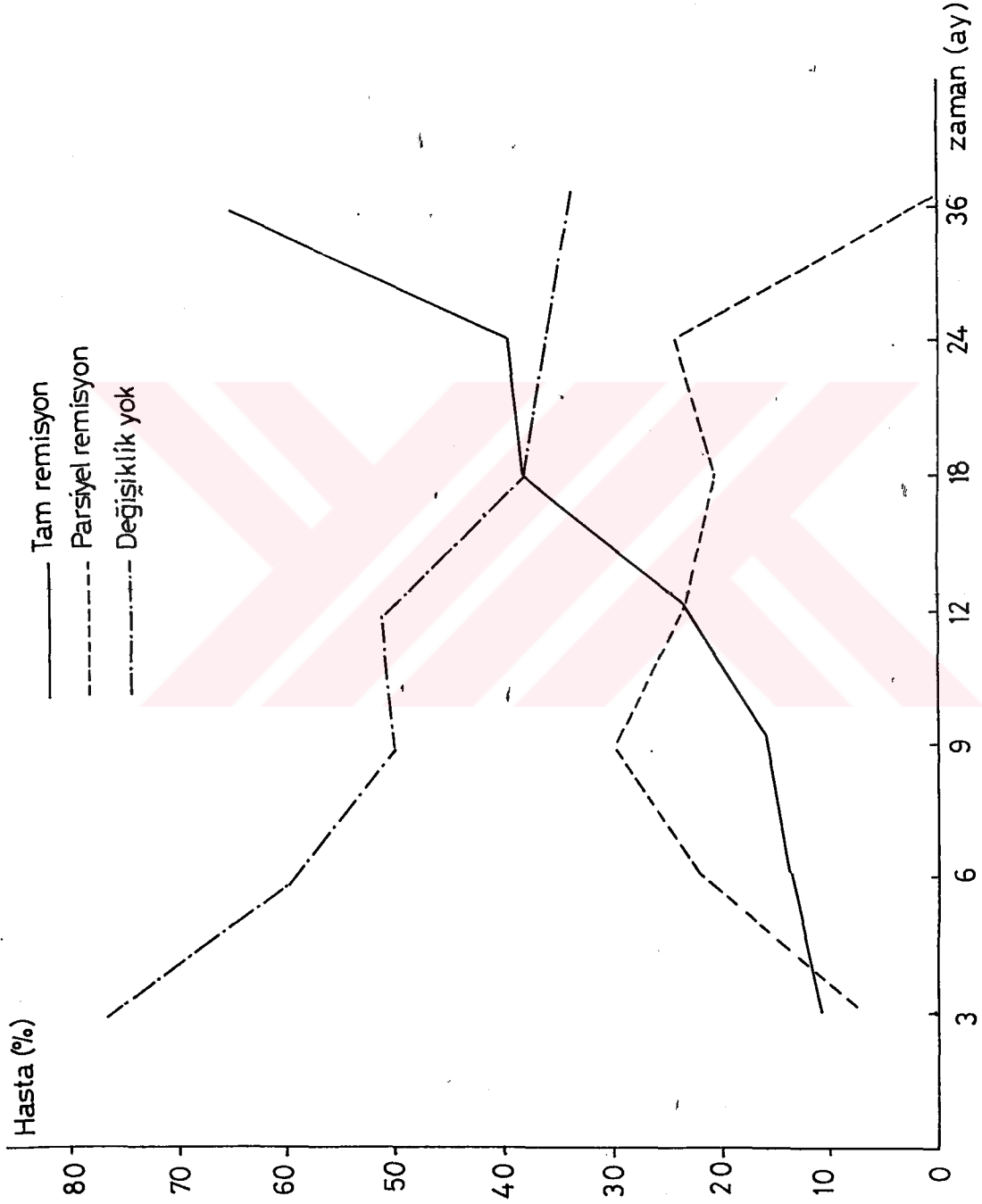
Ö.D: Önemli değil, a: p<0.05, b: p<0.02, c: p<0.01, d: p<0.005, e: p<0.001

Tam remisyon ile değişiklik olmayan gruptaki hastalarda tedavi öncesi, 6.ay, 12.ay, 24.ay ve 36.aydaki Ccr, proteinüri, ESR, S.albumin, T.lipid, Kolesterol ve Lökosit değerleri karşılaştırıldığında, tedavi öncesi değerlerde istatistiki anlamlı bir fark bulunamazken 6. ayda proteinüri ( $p<0.05$ ) ve albumin( $p<0.02$ ) seviyeleri, 12. ( $p<0.05$ ) ve 24. ( $p<0.005$ ) ayda Ccr, proteinüri( $p<0.005$ ), ESR( $p<0.02$  ve  $p<0.05$ ) ve albumin( $p<0.005$ ) değerleri, 36. ayda ise bunlara ilave olarak T.lipid( $p<0.02$ ) ve kolesterol( $p<0.005$ ) seviyelerinde istatistiki anlamlı olarak düzelme gözlemlendi. Her iki grupta lökosit seviyeleri arasında istatistiki bir fark görülmedi. Biyokimyasal verilerin takipler sırasındaki seyri Şekil 9'da görülmektedir.

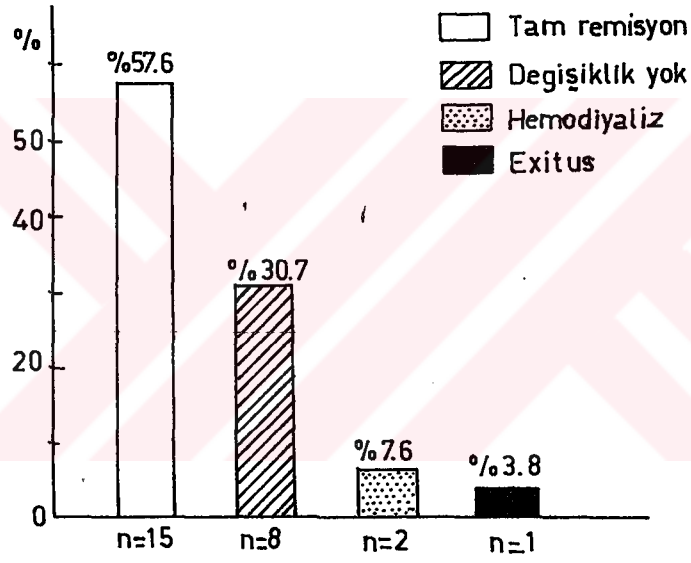
Hastalara tedavi olarak prednisolon, siklofosfamid ve dipyridamol başlandı. ilaç doz ve süresi takip sırasındaki renal fonksiyon testleri ve proteinüri değerlerine göre ayarlandı. Tedaviye alınan cevap her kontrol periyodu sırasında tam remisyon, parsiyel remisyon ve değişiklik yok olarak belirtildi (Şekil 10). 2 hasta tedavinin 6. ve 24. ayından sonra renal fonksiyon bozukluğunun artması nedeniyle kronik hemodiyaliz programına alındı. ilk hastanın başlangıç Ccr: 2.6 ml/dk ve proteinürisi 1.5 gr/gün, ikinci hastanın başlangıç Ccr: 90 ml/dk ve proteinürisi 4.4 gr/gün idi. Başlangıç Ccr: 85 ml/dk ve proteinürisi 0.5 gr/gün olan 1 hasta tedavinin 24. ayından sonra KBY komplikasyonları ile kaybedildi. 36.ayda yapılan değerlendirmede 15 hastada tam remisyon(% 57.6) bulguları varken 8 hastada (% 30.7) renal fonksiyon bozukluğu ve proteinüri devam etmekte idi (Şekil 11).



Şekil 9 : 26 Hastanın biyokimyasal verilerinin TR ve DY grubunda takipler sırasındaki seyri



Şekil 10: Belirli periyotlarda hastaların tedaviye verdikleri remisyon cevabı.



Şekil 11: Hastalık grubunun 3.yıl sonundaki prognostik verileri

## T A R T I Ő M A

Membranoproliferatif glomerulonefritli hastalar Cameron(48), Habib.,Levy ve arkadaşları(30,49), Kim ve Michael (50) gibi araştırmacıların belirttikleri gibi farklı klinik bulgular ile görülebilir. Hastaların çoğunda hastalığa eşlik eden başka bir hastalık mevcut değildir ve idiyopatik olarak adlandırılırlar. Bizim çalışmamızda olguların % 75.5'unda eşlik eden bir başka hastalık gösterilemedi ve idiyopatik olarak tanımlandı.

Hastalık tüm yaş gruplarında görülebilir ise de Levy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada(35) olguların yaklaşık % 80'i 8-16 yaş grubunda görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise olguların % 41'i 15-20 yaş grubu, % 29.5'u 21-30 yaş grubu, % 18'i 31-40 yaş grubu, % 4.9'u 41-50 yaş grubu ve % 6.5'u 51-60 yaş grubunda idiler. Çalışma grubumuzda 14 yaş altında hasta olmaması nedeniyle hastalığın görülme yaşında bir miktar farklılık olabilir. Ancak bizim olgularımızda literatürdeki gibi genç yaş grubunda idi.

ilk başvuru sırasında hastaların % 51'inde hipertansiyon saptandı. Ellen, Burges ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada(37) MPGN'li olguların % 25-37'sinde hipertansiyon bildirilmektedir. Serimizde görülen yüksek oran, hastalarımızın yaklaşık % 40'ının ilk semptomların başlamasından itibaren en erken 1 yıl(1-9 yıl) sonra hastaneye başvurmuş olmaları ve bu süre içinde ilerleyen renal harabiyete sekonder olabilir.



112 olguluk bir çalışmada(33,41) ilk başvuru sırasında hastaların % 42'sinde nefrotik sendrom %86'sında mikroskopik veya makroskopik hematüri, % 38'inde renal fonksiyonda azalma (kreatinin>1.5 mg/dl) ve % 38'inde hipertansiyon bildirilmektedir. Hastalarımızda da ilk başvuru sırasındaki bulgular literatür ile benzerdi(Tablo 4).

Hans Schmitt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (27) renal biopside tübülointerstisyel değişikliklerin varlığı, hipertansiyon ve erken renal yetmezlik, kötü prognoz bulguları olarak rapor edilmektedir. Barbiano di Belgiojosa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise (35,41) kötü prognoz bulguları olarak nefrotik sendrom, renal fonksiyon bozukluğu(GFR'de azalma), hipertansiyon ve epitelyal cres-cent oluşumu sayılmaktadır. Her iki araştırmacıda hematüri ve hipokomplementeminin prognostik bir önemi olmadığını öne sürmektedir. Çalışmamızda ilk başvuru sırasındaki değerlere göre normotansif ve hipertansif olarak sınıflandırılan hastalardan(61 olguluk grupta) hipertansif grupta Ccr'de azalma ve lökosit yüksekliği normotansif gruba göre istatistiki olarak anlamlı idi(Şekil 1). Başlangıçtaki bulgularına göre nefrotik sendrom, böbrek fonksiyonlarında azalma,biyopside tübülointerstisyel değişikliklerin varlığı, glomerüloskleroz ve hipertansiyon çalışma grubumuzda kötü prognoz bulguları idi.

Yapılan birçok çalışmada (30,33,41) renal biyopside crescent oluşumu kötü prognoz bulgusu olarak tanımlanmaktadır. Çalışmamızda 3 hastada(% 5.7) crescent oluşumu mevcuttu. ikisi tedavinin 1 ve 4. yıllarında tam remisyonda, üçüncüsü ise tedavinin 9. ayında parsiyel remisyonda idi. Hastalarımızda elektron mikroskopik tetkik yapamadığımız için tip tayini yapamadık. Bu nedenle crescent oluşumuyla prognoz ilişkisini değerlendiremedik. Çünkü crescent daha çok tip II MPGN'de bildirilmektedir. Tekrarlanan biyopsilerde crescent saptanma şansı artmaktadır. Çalışma grubu-

muzda ancak az sayıdaki hastada kontrol biyopsisi vardı. Yine crescent olan 2 olgunun henüz 1 yıllık takip süresi vardı. Daha uzun süreli takiplerimiz olduğunda bu konuda yorum yapabilmemiz mümkün olacaktır.

Osamu Hotta ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada(51) IgA Glomerulopatisi ve fokal Glomerüler sklerozisi olan hastalarda tübülointerstisyel değişiklikler ve damar duvarı tutulumunun önemi araştırılmıştır. Bu çalışmada IgA-GN'li hastalarda glomerüler sklerozis ile serum kreatinin seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiş, glomerüler sklerozis ile vasküler tutulum arasında bir ilişki gösterilememiştir. Yine fokal glomerülo-sklerozisli hastalarda glomerüler sklerozis ile hem serum kreatinin seviyeleri arasında, hem de vasküler tutulum arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Literatür tetkiklerinde MPGN için yapılmış benzeri spesifik çalışmaya rastlanmadı.

Çalışmamızda MPGN'li hastalarda global glomerüler sklerozis ile serum kreatinin seviyeleri arasında önemli olan pozitif bir ilişki saptadık(Şekil 3). Yine damar duvarı tutulumu olan olgularda glomerüler skleroz oranı %23.1 iken damar duvarı tutulumu olmayan olgularda bu oran % 9.5 idi(istatistiki olarak anlamsız).

Bakılan serum kreatinin seviyeleri ile damar duvarı tutulumu olan ve olmayan olgular arasında herhangi bir farklılık gözlenmedi.

Değişik araştırmacıların MPGN için rapor ettikleri ve çalışmamızın sonucunda bizim de katıldığımız kötü prognoz bulgularına ek olarak renal biopside damar tutulumu MPGN için ilave bir kötü prognoz bulgusu idi. 36 ay boyunca izlenen 26 hastadan tedavi ile düzelme olmayan grupta damar tutulumu oranı % 90 iken tam remisyon grubunda bu oran sadece % 18.1 idi(Tablo 12),

Eritrosit sedimentasyon hızı(ESR) neoplazi, infeksiyon

ve enflamatuar hastalıklarda yüksek bulunan bir biyokimyasal göstergedir. Phillip C.Liverman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada(52) günlük proteinüri ile glomerüler hastalıklar arasında(neoplazi, enfeksiyon, kollagen hastalıklar vb. hastalıkları olanların dışında) tedavi öncesinde lineer bir ilişki olduğu gösterilmiş ve bu ilişki ESR= günlük proteinüri x10 şeklinde rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda da idiopatik MPGN'li hastalarda ESR=günlük proteinüri x10-12 şeklinde formüle edilen benzer bir ilişki elde edilmiştir. Bu sonuç ile ESR'nin glomerüler bazal membranı hasarı ve permeabilite bozukluğunun iyi bir göstergesi olduğu söylenebilir. Ayrıca idiopatik MPGN'de ESR ile günlük proteinüri tahmin edilebilir. Aksine proteinüriyle uyumsuz ESR değerlerinde ek faktör araştırılabilir. Kronik bir immünkompleks hastalığı olarak kabul edilen MPGN tedavisinde immünosupresif ve sitotoksik ajanlar kullanılmasının amacı immünkompleks yapımını baskılamaktadır. Birçok araştırmacı steroid ve/veya siklofosfamid kombinasyonu şeklinde tedavi uygulamaktadır. Bazı araştırmacılar steroid ve siklofosfamid veya azathioprine kombinasyonunun hastalarda prognozu etkilemediğini öne sürmektedirler(27,39). Ancak karşı görüşte olan çalışmalarda oldukça fazladır(53).

McEnergy ve arkadaşları 45 MPGN'li çocuğa günde 2-2,5 mg/kg (maksimum 80 mg) tek doz steroid vererek yaptıkları bir çalışmada tüm vakaları dikkate alan yaşam süresi yaklaşık % 70 olarak bildirilmiştir(54).

Kincaid-Smith(42) 1972 yılında yaptığı bir çalışmada siklofosfamid + antikoagülan + dipyridamol kombinasyonunun MPGN'de prognozu iyileştirdiğini rapor etmiştir. Aynı araştırmacı tarafından daha sonra yapılan bir çalışmada steroid, siklofosfamid ve dipyridamol kombinasyonunun MPGN'li hastalarda yaşam süresini önemli ölçüde uzattığı belirtilmektedir.

Alışıl gelmiş tedavi ajanlarına cevap alınamayan

MPGN'li hastalarda siklosporin kullanılmasının prognozu olumlu yönde etkilediği konusunda yapılmaya başlanan çalışmalar dikkat çekicidir(46,47).

Çalışmamızda, uygulanan 3'lü tedaviye rağmen proteinürisi ve renal fonksiyon bozukluğunun devam ettiği 6 hastaya tedavinin farklı dönemlerinde siklofosfamid bırakılarak siklosporin başlandı. Siklosporin kullanıldığı dönemlerde hastalarda proteinürinin azaldığı, ancak Ccr'de herhangi bir düzelme olmadığı gözlemlendi. Gerek siklosporin kullanılan hasta sayısının az olması, gerekse kullanım süresinin kısalığı nedeniyle siklosporin'in MPGN'de tedavi edici etkisi konusunda kesin yorum yapmaktan kaçındık. Watson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada(50) siklosporin kullanımının MPGN'de proteinüriyi azalttığına ancak, Ccr'yi etkilemediğine dair bizim bulgularımıza uyan görüşler mevcuttur.

McGinley ve arkadaşları MPGN'li hastalarda immünsupresif tedavi yapılmaksızın sadece düzenli plazma exchange yapılmasının renal yetmezliğe gidişi önemli ölçüde önlediğini öne sürmektedirler(13).

Uygulanan farklı tedavi rejimlerinin MPGN üzerindeki etkileri henüz tartışmalıdır. Farklı sonuçlar hasta gruplarının ve hastalığın özelliğinden kaynaklanabilir. Çünkü MPGN 'de hastalığın seyri hastadan hastaya farklar gösterir, bazen hızlı ilerlerken bazılarında hastalık yavaş ilerleyebilir. Hatta spontan remisyonlar bildirilmiştir. Ancak bu durum genellikle kısa süreli ve geçicidir(36).

Çalışmamızda olguların tamamına steroid, veya steroid siklofosfamid ve dipyridamol kombinasyonu uygulandı. Vakaların az bir kısmında tedavi sırasında ilaçlara bağlı komplikasyonlar gözlemlendi(Tablo 10). Ancak ilaç kesilmesini gerektirecek yan etkilere çok az sayıda hastada rastlandı.

36 ay süre ile izlenen 26 hastadan 15'i, 36. ayda tam remisyonunda idi(% 57.6). Sekiz hastanın renal fonksiyon bozukluğu tedaviye rağmen devam etti(%30.7). 2 hasta (% 7.6)

hemodiyaliz programına alındı ve 1 hasta(% 3.8) kaybedildi.

Sonuç olarak; patogenezi tam anlaşılamamış MPGN çok farklı klinik seyir göstermekte, önemli morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Hastalığın başlangıcında ağır proteinuri, yüksek serum kreatinin değerleri ve hipertansiyon prognozunu kötü olduğunu gösteren bulgulardır. Spontan remisyonların nadir ve kısa süreli olduğu hastalıkta immüno-supresif, sitostatik ve antitrombotik ilaçların önemli tedavi edici etkileri vardır.

## Ö Z E T

Bu çalışmada 1986-1991 yılları arasında renal biopsi ile MPGN tanısı konulan 61 hastanın klinik, biyokimyasal, histopatolojik ve immünfloresan tetkiklerinin sonuçları, ayrıca en az 3 yıl süreyle izlenen 26 hastanın prognostik bulguları ve uygulanan tedavinin etkinliği incelendi.

Tümü yetişkin gruptan olan hastaların 28'i bayan, 33'ü erkek olup hekime başvurma süresi semptomlar başladıktan sonraki 15 gün ile 9 yıl arasında idi. İlk başvuru sırasında olguların % 51.6'sında hipertansiyon, % 46.0'ında nefrotik sendrom, %5.0'ında Grade III renal yetmezlik bulguları mevcuttu.

Hastalarda ilk başvuruda Ccr'de azalma, hipertansiyon, nefrotik sendrom bulguları, renal biyopside tübülointerstisyel değişiklikler, vasküler tutulum ve glomerüler skleroz kötü prognoz bulguları olarak saptandı.

Üçlü tedavi uygulanan (prednisolon, dipyridamol ve siklofosfamid) 26 kişilik hasta grubunda sadece 1 olgu kaybedildi. Olguların % 57.6'sı tam remisyonda idi. Kullanılan ilaçlara bağlı ciddi yan etki, olguların % 6.5'unda gözlemlendi. Tedavi edilmeyen olgularda ortalama mortalite oranının % 70'e kadar çıktığı ve uygulanan farklı tedavi rejimlerine rağmen MPGN'nin tüm formlarında 10 yıllık yaşam süresinin % 50 civarında olduğu dikkate alınırca bizim uyguladığımız üçlü tedavinin hastalığın kötü gidişini büyük ölçüde olumlu etkilediği kanısına varıldı.

### KAYNAKLAR

1. Zamuravic D, Churg J: Idiopathic and secondary Mezangiocapillary Glomerulonephritis. Nephron 38: 145-153, 1984.
2. Cameron JS, Ogg CS, Turner DR, Weller RD: Mesangiocapillary glomerulonephritis and persistent hypocomplementemia: In Kincaid-Smith, Mathew and Lowell-Becker. Glomerulonephritis: Morphology, natural history and treatment. pp, 541-556 Wiley, New York 1973.
3. Pathogenesis and approaches to therapy of MPGN. Kidney International 9: 1-7, 1976.
4. Habib R, Gubler MC, Levy M: Dense deposit disease. A variant of MPGN. Kidney Int. 7: 204-215, 1975.
5. West CD, McAdams AJ, Davis NC: Hypocomplementemic and normocomplementemic persistent (chronic) glomerulonephritis. Clinical and pathologic characteristics. J Pediatr 67: 1089-1102, 1965.
6. Germuth FG, Rodrigues E: Immunopathology of the Renal Glomerulus. Immune Complex Deposit and Antibasement Membrane Disease. Boston Little Brown and Company 1973.
7. Barbiano di Belgiojoso, M. Baroni, MG. Lavagni, MT. Porri: Is Membranoproliferative glomerulonephritis really decreasing? Nephron 40: 380-381, 1985.
8. Burkholder PM: Atlas of Human Glomerular Pathology, New York, Harper-Row: 185, 1974.

9. Chapman SS, Cameron JS, Chantler C, Turner B: Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis in children with combined immunosuppression and anticoagulation. Arch Dis Child 55: 446, 1980.

10. McAdams AJ, McEnergy PJ, West CD: Mesangiocapillary glomerulonephritis: Changes in glomerular morphology with long term alternate day prednisone therapy. J Pediatr 86: 23, 1975.

11. Donadio V, Anderson Carl F, et al: MPGN. A prospective Clinical Trial of Platelet-Inhibitor Therapy. The New England Journal of Medicine. 310: 22; 1421-1426, 1984.

12. Michielson P, Veindemme B, Dattreront G: Indometacin treatment of MPGN and lobular glomerulonephritis. In Glomerulonephritis: Morphology, natural history and treatment p. 611, New York, 1973.

13. McGinley E, Watkins R, McCay A: Plasma Exchange in the Treatment of Mesangiocapillary Glomerulonephritis. Nephron 40: 385-390, 1985.

14. Donckerwolcke RA, Broyer M, Brunner FP, Brynager H, Jacobs C, Kramer P: Combined report on regular dialysis and transplantation of children in Europe 11, in Dialysis Transplantation Nephrology 19, Edited by Davidson A.M. Tunbridge Wells, Pitman Press, pp, 60-91, 1983.

15. Posen GA: Canadian Renal Failure Registry, Statistics, Ottawa, Canada Health and Welfare, Canada 1981.

16. Wing AJ, Brunner FP, Brynager H, Chantler C: Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe 8, in Dialysis Transplantation Nephrology 15, edited by Robinson B, Hawkins J, Pitman Press pp. 1-76, 1981.

17. Churg J, Grishman E: Subacute Glomerulonephritis. Am J Path 35: 25-45, 1959.

18. Churg J, Habib R, White RHR: Pathology of the Nephrotic Syndrome in Children. A report for the international Study of Kidney disease in children. Lancet: 1298-1302, 1970.



19. Habib R, Michielsen P, DeMontera H, Galle P: Clinical and microscopic and electron microscopic data in the nephrotic syndrome of unknown origin: In Wolstenholme, Cameron, Ciba Foundation Symposium on renal Biopsy. pp,70-102, London 1961.

20. West CD, Ruley EJ, Spitzer RE and Davis NC: The natural history of membranoproliferative glomerulonephritis, its relation to the hypocomplementemia; in Kincaid-Smith, Mathew and Lowel-Becker, Glomerulonephritis. Morphology, Natural history and treatment. pp,531-540 Wiley, New York 1973.

21. Habib R, Kleinknecht C: The primary nephrotic Syndrome of Childhood: Classification and clinicopathological study of 406 cases, in Pathology Annals, edited by Sommers SC. New York, Appleton-Century Crofts; 6:1417-1474, 1971.

22. Mandalenakis N, Mendoza N, Pirani CL, Pollak VE: Lobular glomerulonephritis and MPGN. Medicine 50: 319-355, 1971.

23. Bariety J: Personal Communication, 1984.

24. Gonzalo A, Matesanz R; Incidence of MPGN in a Spanish population. Servicio de Nefrologia, Hospital Ramon-Cajal Carretera de Colmenar. 28034 Madrid Spain, 1985.

25. David B, Jones MD: Membranoproliferative glomerulonephritis, One or Many Diseases. Arch Pathol Lab Med:101 457-461, 1977.

26. Habib R, Levy M: Membranoproliferative glomerulonephritis. In pediatric Nephrology 5; 153, New York, 1979.

27. Hans Schmitt, Adalbert Bahle et al: Long-term Prognosis of MPGN Type I. Pathologisches Institut Liebermeisterstrasse 8 D-7400 Tubingen. Oct. 242-250, 1989.

28. Campbell-Baswell MW, Cinder D, Maylor NB: Kidney tubule basal membrane alteration in type II MPGN. Wirchocel Arch (Path Anat) 382: 49, 1979.

29. Alvin E. Davis, Eveline E. Schneeberger, et al: MPGN with Intramembranous Deposits. Another variant of hypocomplementemic Nephritis. The Am J of Med. 63: 481-487, 1977.

30. Habib R, Kleinknecht C, Gubler MC, Levy M: Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in Children. Report of 105 cases. Clin Nephrol 1: 194, 1973.

31. Simon P, Ramee MP: Epidemiological data in population of 250000 Minimal Change Nephrotic Syndrome, IgA Nephropathy, idiopathic membranous and MPGN 21.th Congr. EDTA p.28, 1984.

32. Schreiber FD, Gotze O, Müller Eberhand HS: Nephritic factor: Its stractive and function and its relationship at initiatif factor of the alternative pathway. Scand J Immunology 5: 705; 1970.

33. Barbiano di Belgiojoso, A.Tarantino, G.Lolasanti, C.Bazzi, L. Guerra and A Durante. The prognostik value of some Clinical and Histological Parameters in MPGN. Nephron 19: 250-258,1977.

34. Cameron JS, Glasgow EF, Ogg CS, White RHR: MPGN and persisten hypocomplementemia. Br Med J 4: 7-14, 1975.

35. Levy M, Gubler MC, Habib R: New concepts in MPGN. In "Progress in Glomerulonephritis" p,177. New York, 1979.

36. West CD: Childhood MPGN: An aproach to management. Kidney Int 29: 1077,1986.

37. Burgess Ellen, Curtis Michael, Halgrimur Benedikts-son. Membranoproliferative Glomerulonephritis presenting as Malignant Hypertension. Nephron: 54; 369-370,1990.

38. Herdman RD, Pickering RJ, Michael AF: Chronic glomerulonephritis associated with low serum complement activity. Medicine 49: 207-1970.

39. Cameron JS, David R, Turner DR, Juliet Heaton et al: idiopathic Mesangiocapillary Glomerulonephritis. The American Journal of Med. 74: 175-191,1983.

40. Thompson, RA: IgG Levels in patient with chronic MPGN. Brit Med J 1: 282, 1972.

41. Brenner BM, Rector FC: The Kidney, Second Edition, WB Saunders Co p: 1443, 1981.

42. Kincaid-Smith P: The treatment of chronic mesangiocapillary glomerulonephritis with impaired renal function Med J 2: 587, 1972.

43. Stephen W. Zimmerman, A. Vishnu Moorthy, William H. Dreher: Prospective Trial of Warfarin and Dipyridamole in Patients with MPGN. The American J of Med 75: 920-927, 1983.

44. Daniel C, Cattran et al: Results of a controlled drug trial in membranoproliferative glomerulonephritis. Kidney international: 27; 436-441, 1985.

45. Turner DR, Cameron JS, Bewick M: Transplantation in MPGN with intramembranous dense-deposit of disease. Kidney Int 9: 439, 1976.

46. Watzon AR: Cyclosporine therapy for chronic glomerulonephritis. Clin Nephrology: 273-274, 1985.

47. Zietse R, Wenting GJ, Kramer P, Mulder P: Contrasting response to cyclosporin in refractory nephrotic syndrome. Clinical Nephrology; 31: 22-25, 1989.

48. Cameron JS: Mesangiocapillary glomerulonephritis. In: Straus J ed. Pediatric nephrology 5: The nephrotic syndrome, New York. Garland Press 153-184, 1978.

49. Habib R, Levy M: Membranoproliferative glomerulonephritis. In: Hamburger J, Crosnier J, Grunfeld J. Nephrology. New York John Wiley-Jons : 507-534, 1979.

50. Kim Y, Michael AF: Idiopathic MPGN. Ann Rev Med: 31; 273-288, 1980.

51. Osamu Hotta, Nobuyuki Yoshizawa, Satoshi Oshima, Akihiko Takeuchi et al: Significance of Renal Hyaline Arteriosclerosis and Tubulo-Interstitial Change in IgA Glomerulonephropathy and Focal glomerular Sclerosis. Nephron 47: 262-265, 1987.

52. Phillip C. Liverman, Forrest L. Tucker, W. Kline Bolton: Erythrocyte Sedimentation Rate in Glomerular Disease: Association with Urinary Protein. Am J Nephrol; 8: 363-367,1988.

53. McEnergy PT, Mc Adams AJ, West CD: The effect of prednisolone in high dose, alternate day regime on the natural history of idiopathic MPGN. Medicine 64: 401,1986.

