

Tedaviye Dirençli Primer Nefrotik Sendrom Hastalarının Klinik ve Biyokimyasal Özelliklerinin Böbrek Sağkalımı Üzerine Etkileri

Effects of the Clinical and Biochemical Features of Patients with Treatment-Resistant Primary Nephrotic Syndrome on Renal Survival

ÖZ

AMAÇ: Nefrotik sendrom (NS), sıklıkla kronik böbrek hastalığına (KBH) ilerleyen heterojen hastalık gruplarını içerir. Tedaviye direnç, NS hastalarında önemli bir problemidir ve böbrek sağkalımını olumsuz etkiler. Çalışmamızda, tedaviye dirençli primer NS hastalarının klinik ve laboratuvar özelliklerinin böbrek sağkalımı üzerine etkileri araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: 2000-2015 tarihleri arasında primer NS tanısı ile takip edilen 1305 hasta değerlendirildi. Tedaviye rağmen 3.5g/gün üzerinde proteinürisi devam eden 50 hasta (E/K:32/18, ortalama yaş:50±16) çalışmaya dahil edildi.

BULGULAR: NS etiyolojilerine göre hasta sayıları şu şekilde dağılıyordu: membranöz nefropati (MN), 19 (%38); fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), 16 (%32); IgA nefropatisi (IgAN), 8 (%16); membranoproliferatif glomerülo nefrit (MPGN), 7 (%14). En düşük bazal GFR değerleri IgAN'de saptandı [37 (23-57) mL/dak]. Gruplar GFR'de yıllık düşüş hızlarına (Δ GFR/yıl) göre karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. FSGS hastalarında bazal proteinüri miktarları ne kadar fazla ise Δ GFR/yıl da o kadar fazla idi ($r=-0.51$, $p=0.04$). MPGN hastalarında ise bazal C-reaktif-protein (CRP) ile Δ GFR/yıl ters koreleydi ($r=-0.75$, $p=0.04$). Sigara, hiperlipidemi, siklofosfamid, kalsinörin inhibitörü veya steroid kullanımının Δ GFR/yıl'a herhangi bir etkisi saptanmadı.

SONUÇ: Tedaviye cevapsız primer NS'un en sık nedeni MN olarak saptandı. Glomerülo nefrit tiplerinin yıllık GFR düşüş hızlarının benzer olduğu saptandı. Bu hasta grubunda verilen tedavilerin renal sağkalım üzerine herhangi bir etkisi saptanmadı. FSGS'de proteinüri, MPGN'de ise CRP, KBH progresyonunu predikte edebilir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Nefrotik sendrom, Proteinüri, Tedaviye direnç, Glomerülo nefrit, Kronik böbrek hastalığı

ABSTRACT

OBJECTIVE: Nephrotic syndrome (NS) is commonly associated with progression of chronic kidney disease (CKD). Resistance to treatment is an important problem that is a poor prognostic factor for progression of CKD. Herein, we aimed to investigate the effects of clinical and biochemical parameters on renal survival in patients with treatment-resistant primary NS.

MATERIAL and METHODS: A total of 1305 NS cases who were followed were evaluated. Fifty primary NS patients (M/F: 32/18, mean age: 50±16) who had persistent proteinuria>3.5g/day despite treatment were included.

RESULTS: NS etiologies were as follows: membranous nephropathy (MN), 19 (38%); focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), 16 (32%); IgA nephropathy (IgAN), 8 (16%) and membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN), 7 (14%). Baseline GFR values were significantly lower in patients with IgAN [37(23-57) mL/min]. Annual rate of decline in GFR levels (Δ GFR/year) was not different between the groups. Proteinuria was significantly associated with Δ GFR/year in patients with FSGS ($r=-0.51$, $p=0.04$). Baseline C-reactive-protein (CRP) levels were found to be correlated with Δ GFR/year in the MPGN group ($r=-0.75$, $p=0.04$). Smoking, hyperlipidemia and treatment had no effect on Δ GFR/years.

CONCLUSION: MN was the most frequent etiological factor in treatment-resistant primary NS. Δ GFR/year was similar in different types of glomerulonephritis. Treatment had no effect on renal survival. Proteinuria in FSGS and CRP in MPGN may predict progression of CKD.

KEY WORDS: Nephrotic syndrome, Proteinuria, Treatment-resistance, Glomerulonephritis, Chronic kidney disease

Satılmış BİLGİN¹
Abdullah ÖZKÖK¹
Osman KÖSTEK¹
Semih BAŞÇI¹
Şeyma ÖZKANLI²
Ali Rıza ODABAŞ¹

- 1 İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
- 2 İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye



Geliş Tarihi : 16.05.2016

Kabul Tarihi : 12.06.2016

Yazışma Adresi:
Abdullah ÖZKÖK
 İstanbul Medeniyet Üniversitesi,
 Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
 Nefroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
 Tel : +90 216 570 92 97
 E-posta : abdullahozkok@yahoo.com

GİRİŞ

Nefrotik sendrom (NS), günde 3,5 gramdan fazla proteinüri, ödem, hipoalbuminemi ve hiperlipidemi ile karakterize bir hastalık tablosudur (1). Primer glomerüler hastalıklar, NS'un diyabetes mellitus sonrası en sık nedenlerindendir ve toplumda gittikçe artan bir insidansa sahip olan kronik böbrek hastalığı (KBH) etiyolojileri arasında önemli bir yer tutmaktadırlar (2). Bazı NS hastalarında, çok çeşitli immünsüpresif tedavilere rağmen proteinüri engellenemekte ve bu hastalarda KBH progrese olmaktadır (3). Tedaviye direnç, NS hastalarında önemli bir problemdir ve böbrek sağkalımını olumsuz etkilemektedir. Tedaviye direnç nedenleri ve bu hasta grubunda KBH progresyonuna etki eden faktörler tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmamızda, tedaviye dirençli primer NS hastalarının klinik, laboratuvar tedavi özelliklerinin böbrek sağkalımı üzerine etkileri araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Ocak 2000-Ağustos 2015 tarihleri arasında nefrotik sendrom tanısı ile takip edilen toplam 1305 hastanın verileri incelendi. Çalışmaya alınma kriterleri olarak; klinik ve patolojik olarak primer nefrotik sendromun kanıtlanmış olması, medikal tedaviye rağmen son yapılan tetkiklerinde 3,5 gram/günün üzerinde proteinürisi devam eden hastalar ve yaşın 16-85 aralığında bulunması belirlendi. Çalışmadan dışlanma kriterleri olarak; diyabetes mellitusu olmak, nefrotik sendroma yol açabilecek sistemik bir hastalığı olmak (Örneğin; sistemik lupus eritematozus, Henoch Schönlein purpurası, amiloidoz vb), enfeksiyona sekonder nefrotik sendromu olmak (poststreptokoksik glomerulonefrit, sifiliz vb), nefrotik sendroma neden olabilecek ilaç kullanmış olmak (lityum, penisilamin, altın tuzları vb), lenfomasi ve solid organ tümörü olmak, medikal tedavi ile proteinüri miktarının 3,5 gram/günün altına düşmesi ve takiplerde remisyonun devam etmesi, böbrek biyopsisi ile kanıtlanmış patolojik tanısı olmamak olarak belirlendi. Bu kriterlere uygun toplam 50 hasta (32 erkek, 18 kadın, ortalama yaş= 50±16 yıl) bulundu ve çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların yaş, cinsiyet, primer tanı, sigara kullanımı, takip süreleri, geliş yakınlıkları, kullandıkları ilaçlar, takip sırasında verilen tedaviler, steroid kullanıp kullanmadıkları, kullananların ne kadar süre kullandığı, relaps durumları, ilk ve son proteinüri miktarları, "The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)" formülü ile hesaplanan ilk ve son glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değerleri, laboratuvar parametreleri ve komplikasyonları hasta dosyaları taranarak kayıt altına alındı. Bu çalışmayla ilgili etik kurul onayı Etik Komisyonumuz tarafından verilmiştir (Tarih: 02.10.2015, Karar No:2015/0132).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)(Version 16, IBM Corporation, 2007) programı kullanılarak yapıldı. Analizler öncesinde değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile

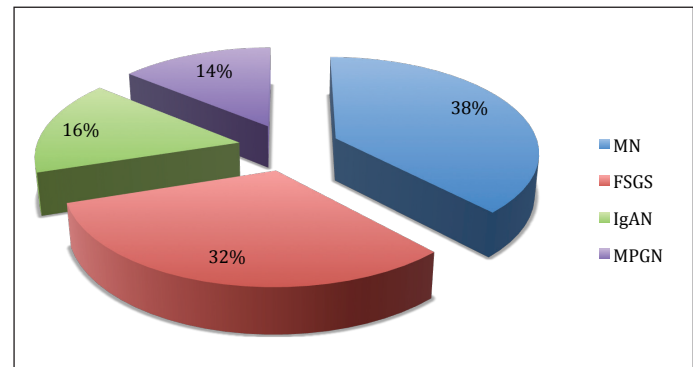
incelendi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama $\pm$ SD şeklinde belirtilirken, normal dağılım göstermeyen değişkenler minimum-maksimum değeri veya ortanca, çeyrekler arası mesafe değeri şeklinde gösterildi [median (IQR 25-75)]. Sınıflandırılabilir veriler ki-kare testi kullanılarak, sayı ve yüzde ile ifade edildi. Normal dağılım, varyantların homojenliği varsayımları sağlanmadığından gruplar arasında ortalamaların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bazal laboratuvar değerleri ilk vizit değerleri olarak alındı. Son vizit laboratuvar değerleri arasındaki değişikliklerin karşılaştırılmasında Wilcoxon-Signed-Rank test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık açısından % 95 güven aralığında $p < 0.05$ bulunan sonuçlar anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların demografik verileri, primer tanıları, takip süreleri ve relaps durumları Tablo I'de sunulmuştur. NS etiyolojilerine göre hasta sayıları şu şekilde dağılıyordu: membranöz nefropati (MN), 19(%38); fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), 16(%32); IgA nefropatisi (IgAN), 8(%16); membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN), 7 (%14) (Şekil 1). Buna göre tedaviye dirençli primer nefrotik sendromun en sık nedeni MN olarak bulundu.

Olguların ortalama takip süresi 54±43 ay (minimum=3, maksimum=156 ay) olarak belirlendi. Olguların 30'unun (%60) takiplerinde tedaviye hiç yanıt alınamamış ve proteinürisi tüm kontrollerinde 3.5gr/gün ve üzerinde seyretmiş. Relaps ile gelen 20 olgu mevcuttu. Relaps olan olguların %50' sinde 2 relaps atağı izlendi. Relaps olan olgular incelendiğinde 10 olguda 2 relaps atağı, 7 olguda tek relaps atağı ve 3 olguda 3 relaps atağı izlendi. Relaps ile gelen 20 olgunun tümünün son proteinüri kontrollerinde nefrotik düzeyde proteinürisi sebat etmekteydi.

Olguların demografik özellikleri, takip süreleri, komplikasyonları ve prognoza etki eden faktörlerin alt gruplara göre dağılımı Tablo I'de sunulmuştur. Olguların yaşları gruplar arasında kıyaslandığında en yaşlı olgular MN'de ortalama yaş 60±16 (min:26, max:83) ve en genç olgular ise IgAN'nde ortalama yaş 42±7 (min:30, max:53) şeklindeydi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.01$).



Şekil 1: Tedaviye yanıtız primer nefrotik sendromlu olguların böbrek biyopsi bulgularına göre primer tanılarının yüzdelik dağılımı.

Tablo I: Tedaviye yanıtız primer nefrotik sendromlu olguların demografik özellikleri, takip süreleri, relaps durumları, laboratuvar özellikleri, komplikasyonları ve prognoza etki eden faktörlerin alt gruplara göre dağılımı.

	MN (n=19)	FSGS (n=16)	IgAN (n=8)	MPGN (n=7)	p değeri
Yaş (yıl)					
Ort±SD	60±16	44±15	42±7	48±15	0,01
Min. - Max.	26-83	20-70	30-53	32-75	
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	9/10	10/6	7/1	6/1	0,13
Takip süresi (ay)					
Ort±SD	53±41	51±44	62±45	55±52	0,91
Min. - Max.	4-144	3-144	24-132	12-156	
Relaps durumu, n (%)					
Tedaviye hiç yanıt vermeyen	11 (58)	11 (69)	3 (37,5)	5 (72)	0,71
İlk relaps atağı	3 (16)	1 (6)	2 (25)	1 (14)	
İkinci relaps atağı	4 (21)	2 (12,5)	3 (37,5)	1 (14)	
Üçüncü relaps atağı	1 (5)	2 (12,5)	-	-	
Sigara, n (%)	5 (26)	8 (50)	6 (75)	2 (28)	0,09
Enfeksiyon, n (%)	5 (26)	3 (19)	2 (25)	-	0,50
Tromboz, n (%)	1(5)	-	-	-	0,97
Hiperlipidemi, n (%)	16 (84)	13 (81)	4 (50)	4 (57)	0,18
Yeni diyabet gelişimi, n(%)	2 (10)	1 (6)	-	-	0,64
Hemodiyaliz, n (%)	4 (21)	3 (19)	2 (25)	-	0,58
Hipoalbuminemi, n(%)	16 (84)	9 (56)	-	6 (86)	<0,001
Bazal proteinüri (g/dL)					
Ortanca	4,7	3,8	3,6	3,8	0,92
Çeyrekler arası mesafe	2,3-9,3	3,1-5,9	2,6-5,3	3,6-4,1	
Son proteinüri (g/dL)					
Ortanca	5,8	4,5	5,5	10,1	0,03
Çeyrekler arası mesafe	5,2-8,7	4,1-7,5	4,7-6,8	7,7-10,9	
Bazal GFR (ml/dk)					
Ortanca	47	70,6	37,5	63,1	0,02
Çeyrekler arası mesafe	32,6-80,1	40,5-118	23,8-57,1	58-83,5	
Son GFR (ml/dk)					
Ortanca	25,7	40,3	14,4	23,8	0,03
Çeyrekler arası mesafe	10,3-43,8	13,5-79,8	8,2-32	13,7-30	
Steroid kullanım süresi (ay)					
Ortanca	12	21	24	48	0,06
Çeyrekler arası mesafe	7-31	12-24	18-30	36-48	
Kümülatif Siklofosamid dozu (mg)	1053±1765	563±2250	1500±2777	1893±2226	0,53

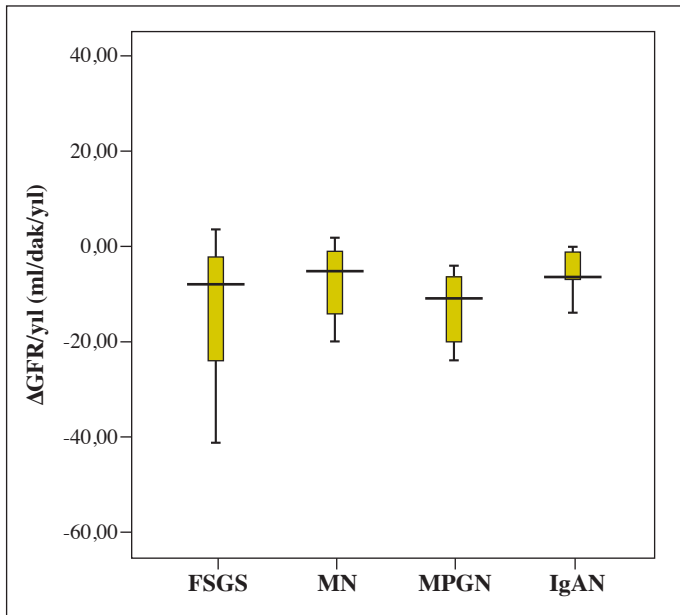
Olguların takip süreleri ve relaps durumları gruplar arasında kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Sigara, enfeksiyon, tromboz, hiperlipidemi, hemodiyaliz ile sonlanım gibi komplikasyonlar ve prognoza etki eden faktörler, gruplar arasında kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bazal GFR gruplar arasında kıyaslandığında ise en düşük bazal GFR değerleri IgAN'nde idi [2,2(1,7-2,6)mg/dL]. Olgular hipalbuminemi yönünden kıyaslandığında en sık MGN'te 16 olguda (%51,6) hipalbuminemi saptandı.

Olguların bazal proteinüri miktarları gruplar arasında kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Son proteinüri miktarları gruplar arasında kıyaslandığında ise en çok MPGN'de [10,1 (7,7-10,9) gr/gün] ve en az proteinüri ise FSGS'de [4,5 (4,1-7,5) gr/gün] şeklindeydi ve son proteinüri istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,03, Tablo VI).

Olguların steroid kullanımı ve steroid kullanma süreleri gruplar arasında benzerdi, istatistiksel açıdan bir fark yoktu. Siklofosamid alan olgularda, kümülatif siklofosamid dozu gruplar arasında benzerdi.

Olguların ilk ve son vizitteki laboratuvar parametrelerinin grup içi ve gruplar arasında kıyaslanması Tablo II'de gösterilmiştir. Buna göre MN, FSGS ve MPGN'de serum kreatinin değerlerinin anlamlı olarak yükseldiği saptandı ($p=0,004$, $p=0,002$, ve $p=0,02$ sırasıyla). IgAN'nde ise bazal ve son kreatinin arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmasa da yükselme yönünde kuvvetli bir eğilimi gözlemlendi ($p=0,07$). Kreatinin değeri gruplar arasında kıyaslandığında bazal kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. IgAN'nin bazal kreatinin değerlerinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görüldü. Buna göre bazal GFR'si en yüksek hastalar 70,6 ml/dk ile MN'de, en düşük hasta grubu ise 37,5 ml/dk ile IgAN'nde idi (Şekil 2). Son kreatinin değerleri gruplar arasında kıyaslandığında ise istatistiksel bir fark saptanmadı. Takip süresince serum albumin ve total protein seviyelerinin sadece MPGN'de istatistiksel anlamlı olarak azaldığı saptandı. Ayrıca MPGN grubunun son serum albumin ve total protein değerinin de anlamlı olarak diğer gruplardan daha düşük olduğu gözlemlendi. CRP değerleri arasında grup içi, gruplar arası istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo II). Hemoglobin değerlerinin, bütün gruplarda, takip süresince anlamlı olarak düştüğü gözlemlendi. Takiplerde yeni gelişen toplam 3 diyabet olgusu oldu. Bu hastaların 2'si membranöz 1'i ise FSGS hastasıydı. Her 3 olgu da steroid ve siklosporin kullanıyor ve/veya kullanmıştı. Diyabet gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında $\Delta GFR/yıl$ açısından gruplar arasında fark saptanmadı [$-3,08$ ($-14,31$ - $1,81$) vs $-6,75$ ($-15,56$ - $(-1,93)$), $p=0,48$].

Çalışmamızda FSGS, MN, MPGN ve IgAN grupları, takip süresince GFR düşüşleri açısından karşılaştırıldığında,



Şekil 2: Tedaviye yanıtızsız primer nefrotik sendromlu olguların yıllık GFR düşüş hızlarının ($\Delta GFR/yıl$) karşılaştırması.

istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı [$7,8$ ($24,1$ - $1,9$), 5 ($14,3$ - $0,8$), $10,9$ (-24 - $5,6$), $6,3$ ($6,9$ - $0,4$) sırasıyla] (Şekil 3).

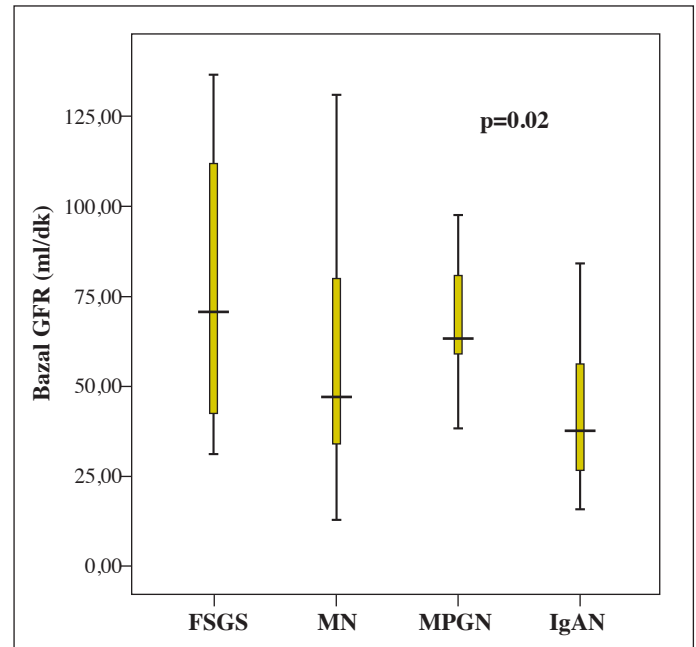
FSGS hastalarında $\Delta GFR/yıl$, bazal proteinüri ile anlamlı olarak ilişkili saptandı ($r= -0,51$, $p=0,04$) (Şekil 4). MPGN'de ise $\Delta GFR/yıl$, bazal CRP ile ilişkili bulundu ($p=0,04$, $r= -0,75$) (Şekil 5).

Olgularda kullanılan tedaviler Tablo III'de verilmiştir. Sigara kullanımı, hiperlipidemi veya siklofosfamid, steroid ve kalsinörin inhibitörü (KNI) kullanımının $\Delta GFR/yıl$ 'a herhangi bir etkisi saptanamamıştır (Tablo IV).

TARTIŞMA

NS, çeşitli immünsüpresif tedaviler ile kontrol altına alınabilen ve en azından kısmi remisyona ulaşabilen heterojen bir hastalık grubudur. Fakat bazı hastalarda verilen bütün tedavilere rağmen proteinüri nefrotik düzeylerde sebat etmekte, bunun sonucunda da böbrek sağkalımı ciddi bir şekilde olumsuz etkilenmektedir. Bu çalışmamızda, kliniğimizde takip edilmekte olan tedaviye dirençli primer nefrotik sendromlu olgularda en sık neden olarak MN saptandı. Öztürk ve ark. nın Türkiye'de yaptıkları çok-merkezli çalışmada, MN en sık primer glomerüler hastalık, FSGS ikinci sıklıkta, IgAN ise üçüncü sıklıkta bulunmuştur (4). Bu çalışmayla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da sıklık sırası aynı şeklindedir. Tedaviye dirençli NS'un en sık nedeni olarak MN bulmamız doğrudan hastalığın tedaviye direnciyle ilgili değil, toplumdaki sıklığıyla ilişkili olabilir.

Proteinürinin böbrek sağkalımına olumsuz etkileri iyi bilinmektedir (5-7). Çalışmamızda sadece FSGS grubunda



Şekil 3: Tanılara göre bazal GFR(ml/dk) değerleri.

Tablo II: Tedaviye yanıtı primer nefrotik sendromlu olguların ilk ve son vizitlerindeki laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması.

	Membranöz GN (n=19)			FSGS (n=16)			Ig A Nefropatisi (n=8)			MPGN (n=7)			p
	Bazal	Son	p	Bazal	Son	p	Bazal	Son	p	Bazal	Son	p	
Kreatinin (mg/dL) Ortanca Çeyrekler arası mesafe	1,4 0,8-2,1	2,3 1,4-4,3	0,004	1,1 0,9-1,7	1,8 0,9-4,4	0,002	2,2 1,7-2,6	4,8 3,1-6,5	0,07	1,2 1,1-1,7	2,8 2,4-4,7	0,02 $P_{\text{bazal}}=0,04$ $P_{\text{son}}=0,08$	
Albumin (g/dL) Ortanca Çeyrekler arası mesafe	2,9 2,5-3,7	3,1 2,9-3,5	0,74	3,6 2,8-4,4	3,4 2,9-3,9	0,19	4,0 3,5-4,2	3,8 3,6-4,0	0,48	3,8 3,4-4,2	2,7 2,6-3,2	0,04 $P_{\text{bazal}}=0,12$ $P_{\text{son}}=0,01$	
Total Protein (g/dL) Ortanca Çeyrekler arası mesafe	5,6 5,2-6,3	5,6 5,4-6,1	0,96	6,5 5,0-7,1	6,1 5,5-6,5	0,86	6,5 5,9-7,0	6,6 6,3-6,9	0,35	6,1 5,9-6,6	5,4 4,7-5,9	0,04 $P_{\text{bazal}}=0,39$ $P_{\text{son}}=0,01$	
Total kolesterol (mg/dL) Ortanca Çeyrekler arası mesafe	230 203-296	238 203-268	0,98	261 206-321	228 183-279	0,21	172 150-223	190 153-221	0,57	225 157-276	186 165-192	$P_{\text{bazal}}=0,11$ $P_{\text{son}}=0,01$	
Trigliserid (mg/dL) Ortanca Çeyrekler arası mesafe	147 114-270	154 116-242	0,90	199 171-269	236 122-328	0,50	177 117-197	155 111-222	0,94	94 83-138	104 93-186	$P_{\text{bazal}}=0,80$ $P_{\text{son}}=0,27$	
Sedimentasyon (mm/h) Ortanca Çeyrekler arası mesafe	43 33-54	54 35-68	0,35	39 30-65	50 39-82	0,03	36 32-65	49 35-74	0,33	50 44-50	65 54-66	$P_{\text{bazal}}=0,64$ $P_{\text{son}}=0,81$	
CRP (mg/dL) Ortanca Çeyrekler arası mesafe	1,1 0,5-1,8	1,2 0,4-3,1	0,26	0,9 0,4-1,7	1,2 0,4-2,6	0,61	1,0 0,4-1,8	1,3 0,6-2,6	0,27	1,0 0,7-1,8	1,5 0,8-2,4	$P_{\text{bazal}}=0,96$ $P_{\text{son}}=0,91$	
Hemoglobin (g/dL) Ortanca Çeyrekler arası mesafe	12,3 11,6-13,0	11,3 10,3-12,1	0,03	14,4 11,5-15,8	11,5 10,8-13,5	0,007	13,5 12,4-14,4	11,1 10,4-11,7	0,01	13,2 12,0-15,6	9,6 9,4-12,7	$P_{\text{bazal}}=0,96$ $P_{\text{son}}=0,91$	

Tablo III: Tedaviye yanıtızsız primer nefrotik sendromlu olgularda kullanılan tedaviler.

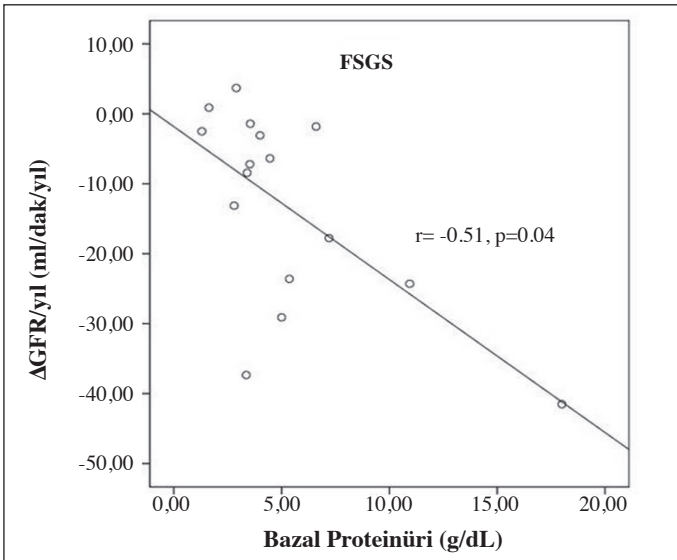
n (%)	MN (n=19)	FSGS (n=16)	IgAN (n=8)	MPGN (n=7)
Steroid	17 (90)	10 (62,5)	6 (75)	5 (71)
Siklofosfamid	7 (37)	1 (6)	2 (25)	4 (57)
MMF	4 (21)	4 (25)	4 (50)	5 (71)
KNİ	7 (37)	10(62)	1 (12,5)	4 (57)
AZA	1 (5)	2 (12,5)	2 (25)	-
Rituximab	1 (5)	-	-	-
ACEI	18 (95)	15 (94)	7 (87,5)	7 (100)
ARB	13 (68)	14 (87,5)	8 (100)	4 (57)
ACTH	4 (21)	1 (6)	-	-
Dipiridamol	4 (21)	5 (31)	3 (37,5)	1 (14)
Omega-3	2 (10,5)	2 (12,5)	4 (50)	1 (14)

MMF: Mikofenolat mofetil, **KNİ:** Kalsinörin inhibitörü, **AZA:** Azatiyopirin, **ACEI:** Angiotensin-converting enzyme inhibitor, **ARB:** Angiotensin-receptor blocker, **ACTH:** Adrenokortikotropik hormon.

Tablo 4: Tedaviye yanıtızsız primer nefrotik sendromlu olguların yıllık GFR düşüş hızlarının (Δ GFR/yıl) gruplar arası karşılaştırması.

		Δ GFR/yıl (median-IQR)	p
Sigara	var	-6,37 [(-8,25) - (-1,61)]	0,26
	yok	-6,88 [(-18,82) - (-2,21)]	
Hiperlipidemi	var	-5,90 [(-15,68) - (-1,61)]	0,93
	yok	-6,88 [(-12,40) - (-3,04)]	
Siklofosfamid	var	-12,40 [(-16,81) - (-2,55)]	0,39
	yok	-6,43 [(-13,40) - (-1,84)]	
Steroid	var	-6,43 [(-15,49) - (-1,30)]	0,68
	yok	-7,0 [(-16,60) - (-2,85)]	
KNİ	var	-7,00 [(-22) - (-1,14)]	0,56
	yok	-6,37 [(-13,31) - (-2,45)]	

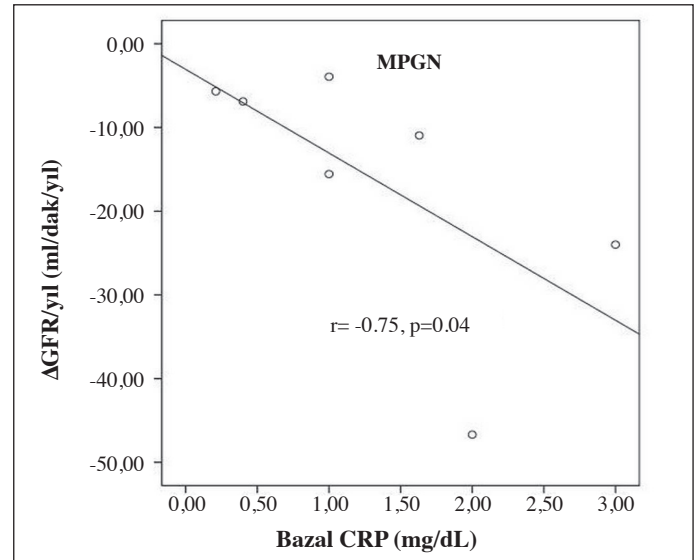
KNİ: Kalsinörin inhibitörü.



Şekil 4: FSGS'de Δ GFR/yıl ile bazal proteinüri ilişkisi.

proteinürinin yıllık GFR düşüşüyle ilişkili olduğunu bulduk, diğer gruplarda bu ilişki saptanamadı. Çalışmamıza sadece tedaviye dirençli, nefrotik düzeyde proteinürisi olan özel bir hasta grubu dahil edildiği için proteinüri ile KBH progresyonu ilişkili bulunamamış olabilir. Bu hasta grubunda proteinüri dışında KBH progresyonuna etkili başka etkenler baskın olabilir.

Çalışmamızın bir diğer yeni bulgusu ise, MPGN hastalarının serum CRP düzeylerinin KBH progresyonu ile



Şekil 5: MPGN'te Δ GFR/yıl ile bazal CRP ilişkisi.

ilişkili bulunmasıdır. KBH progresyonunda etkili olduğu iyi bilinen diğer önemli patofizyolojik mekanizmalardan biri inflamasyondur (8,9). NS ile inflamasyonun ilişkili olduğunda dair az da olsa bazı çalışmalar mevcuttur (10,11). Dogra ve ark. yaptıkları çalışmada (10), NS olan hastalarda fibrinojen ve IL-6'nın anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlar. Wasilewska ve ark.'nın pediatrik hastalarda yaptıkları çalışmada (11) ise, glukokortikoid tedavisi öncesi NS olan hastalarda

serum CRP seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu, tedavi sonrası serum CRP seviyelerinin ise anlamlı olarak düştüğü gösterilmiş. NS'un bazı spesifik alt-tiplerinde sistemik inflamasyon ile KBH progresyonu ilişkili olabilir.

Çalışmamızın bir diğer önemli sonucu ise glomerulonefrit tipleri kendi aralarında karşılaştırıldığında yıllık GFR düşüşleri arasında herhangi bir fark saptanmadı. Tedaviye dirençli bu hasta grubunda, glomerulonefrit tipi dışında başka faktörler KBH progresyonunda etkili olabilir.

Sigaranın, KBH progresyonunu arttırdığı gösterilmiştir(12). Yamaguchi ve ark, idiyopatik MN'i olan hastalarda yaptıkları çalışmada, günlük içilen sigara miktarının GFR'de düşüşle ilişkili olduğunu göstermişlerdir (12). Hiperlipideminin, KBH progresyonu ile ilişkisi konusunda ise sonuçları birbiriyle çelişkili çalışmalar vardır (13,14). Bizim çalışmamızda ise sigara kullanımı ve hiperlipideminin yıllık GFR düşüşüyle ilişkisi saptanmadı.

Nefrotiksendromunkomplikasyonlarıarasındatromboemboli (derin ven trombozu, arteriyel tromboz), enfeksiyon (selülit, bakteriyel pnömoni, peritonit gibi), hiperlipidemi, ve metabolik kemik hastalıkları yer almaktadır (15). Çalışma grubumuzda komplikasyon sıklıkları sırasıyla hiperlipidemi, enfeksiyon ve tromboz olduğu görüldü.

Takiplerde bütün gruplarda hemoglobin anlamlı derecede düştü. Bu muhtemelen GFR düşüşü ile ilişkili olabilir fakat aynı zamanda kullanılan immünsüpresif ilaçların da (MMF, AZA gibi) katkısı olabilir.

Hastalarımız tedavi etkinlikleri açısından değerlendirildiğinde, hastaların hepsi ACEI ve/veya ARB kullanmaktaydı. Steroid kullanan ve kullanmayan gruplar karşılaştırıldığında yıllık GFR düşüşleri açısından fark saptanmadı. Aynı durum siklofosamid ve KNI için de geçerliydi. Özetlersek, bu özel hasta grubunda tedavilerin böbrek sağkalımı üzerine etkisi olmadığı görüldü. Her türlü immünsüpresif ajanın denendiği fakat cevap alınamadığı bu hasta grubunda, immünsüpresif tedavilerin zarar oranı gözetilerek dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi ve tedaviye cevapsızlık söz konusu ise hastaları gereksiz immünsüpresiflere maruz bırakmamak gereklidir.

Çalışmamızın retrospektif olması ve hasta sayısının düşük olması kısıtlılıklar olarak sayılabilir. Çalışma sonuçlarını değerlendirirken bu gerçeklerin göz önünde bulundurulması gereklidir.

Sonuç olarak, tedaviye cevapsız primer NS'un en sık nedeni MN olarak saptandı. Glomerulonefrit tiplerinin yıllık GFR düşüş hızlarının benzer olduğu saptandı. Bu hasta grubunda verilen tedavilerin renal sağkalım üzerine herhangi bir etkisi saptanmadı. FSGS'de proteinüri, MPGN'de ise CRP, KBH progresyonunu predikte edebilir.

KAYNAKLAR

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Inter Suppl* 2012;2:139-274
2. Eddy AA, Schnaper HW: The nephrotic syndrome: From the simple to the complex. *Semin Nephrol* 1998;18:304-316
3. Tune BM, Mendoza SA: Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: Regimens and outcomes in children and adults. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:824-832
4. Ozturk S, Sumnu A, Seyahi N, Gullulu M, Sipahioğlu M, Artan S, Bicik Z, Kutlay S, Keles M, Oygur D, Odabas AR, Kayatas M, Dursun B, Sayarlioglu H, Trablus S, Taymez DG, Ozdemir AA, Sahin GM, Altun B, Azak A, Altintepe L, Suleymanlar G, Koc M, Selcuk Y, Kazancioğlu R, Erkoc R, Gursu M, Kucuk M, Akcaoglu SA, Yıldız A, Unal A, Akarsu O, Ates K, Cankaya E, Turkmen A: Demographic and clinical characteristics of primary glomerular diseases in Turkey. *Int Urol Nephrol* 2014;46:2347-2355
5. Abbate M, Zoja C, Corna D, Capitanio M, Bertani T, Remuzzi G: In progressive nephropathies, overload of tubular cells with filtered proteins translates glomerular permeability dysfunction into cellular signals of interstitial inflammation. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1213-1224
6. Bruzzi I, Benigni A, Remuzzi G: Role of increased glomerular protein traffic in the progression of renal failure. *Kidney Int Suppl* 1997;62:S29-31
7. El Nahas AM, Bello AK: Chronic kidney disease: The global challenge. *Lancet* 2005;365:331-340
8. Imig JD, Ryan MJ: Immune and inflammatory role in renal disease. *Comprehensive Physiology* 2013;3:957-976
9. Liao TD, Yang XP, Liu YH, Shesely EG, Cavaşin MA, Kuziel WA, Pagano PJ, Carretero OA: Role of inflammation in the development of renal damage and dysfunction in angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension* 2008;52:256-263
10. Dogra GK, Herrmann S, Irish AB, Thomas MA, Watts GF: Insulin resistance, dyslipidaemia, inflammation and endothelial function in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:2220-2225
11. Wasilewska A, Zoch-Zwierz W, Tobolczyk J, Tenderenda E: High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) level in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007;22:403-408
12. Yamaguchi M, Ando M, Yamamoto R, Akiyama S, Kato S, Katsuno T, Kosugi T, Sato W, Tsuboi N, Yasuda Y, Mizuno M, Ito Y, Matsuo S, Maruyama S: Smoking is a risk factor for the progression of idiopathic membranous nephropathy. *PLoS One* 2014;9:e100835
13. Rahman M, Yang W, Akkina S, Alper A, Anderson AH, Appel LJ, He J, Raj DS, Schelling J, Strauss L, Teal V, Rader DJ; CRIC Study Investigators: Relation of serum lipids and lipoproteins with progression of CKD: The CRIC study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1190-1198
14. Gyebe L, Soltani Z, Reisin E: Lipid nephrotoxicity: New concept for an old disease. *Curr Hypertens Rep* 2012;14:177-181
15. Hull RP, Goldsmith DJ: Nephrotic syndrome in adults. *BMJ* 2008;336:1185-1189