

PRIMER GLOMERÜLONEFRİTLİ OLGULARIMIZIN ÖZELLİKLERİ

FEATURES OF OUR PATIENTS WITH PRIMARY GLOMERULONEPHRITIS

**Mehmet Rıza Altıparmak, Gülsüm Emel Pamuk*, Ömer Nuri Pamuk*, Süheyla Apaydın,
Meltem Pekpak, Rezzan Ataman, Kamil Serdengeçti, Ekrem Ereğ**

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
* Nefroloji Bilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Primer glomerülonefrit (GN) tiplerinin dağılımı ırk, coğrafi bölge ve biyopsi endikasyonuna göre merkezden merkeze değişmektedir. Merkezimizde son 10 yıllık dönemde primer GN tanısı alan 283 (159 erkek, 124 kadın, yaş ortalaması: 32.9 ± 10 , sınırlar: 15-70) olgunun biyopsi sonuçlarının dağılımını incelediğimiz çalışmamızda en sık konulan tanıların: membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN) (% 26.6), membranöz glomerülonefrit (MGN) (%23.4) ve difüz proliferatif glomerülonefrit (DPGN) (%20.9) olduğu gözlemlendi. Biyopsi yapılan olguların %39.2'sinde saf nefrotik sendrom, %30.4'ünde nefrotik+nefritik sendrom, %25.1'inde ise nefritik sendrom kliniği gözlemlendi. Ayrıca olguların %5.3'üne de asemptomatik idrar analizi bozukluğu nedeni ile biyopsi yapılmıştı. Nefrotik sendromlularda MPGN (%29.4), nefritik sendromlularda DPGN (%29.6), nefrotik+nefritik sendromlularda MPGN (%32.6) ve asemptomatik idrar analizi bozukluğu olanlarda ise DPGN (%33.3) en sık konulan tanılardı. Patogenezinde immun kompleks ile ilişkili mekanizmanın öngörüldüğü MPGN'nin gelişmiş ülkelerde son yıllarda önemli oranda gerilediği, bu durumun da enfeksiyonlardaki azalmayla açıklandığı bilinmektedir. Çalışmada bilinen sekonder nedenleri dışlamamıza karşın, MPGN'nin yüksek oranda bulunması ülkemiz şartlarında tanımlanamayan enfektif ajanların GN patogenezinde halen önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Primer glomerülonefrit, membranoproliferatif glomerülonefrit, nefrotik sendrom, nefritik sendrom

SUMMARY

The distribution of the types of primary glomerulonephritis (GN) varies from one center to another depending on ethnicity, geographical region and the indication for biopsy. It was observed that the most frequent diagnoses reached at our center in the last decade when the biopsy results of 283 patients (159 males, 124 females, mean age: $32.9 \pm W$, range: 15-70) diagnosed as primary GN were: membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) (26.6%), membranous glomerulonephritis (MGN) (23.4%) and diffuse proliferative glomerulonephritis (DPGN) (20.9%). Of the biopsied cases, 39.2% had pure nephrotic syndrome, 30.4% nephrotic+nephritic syndrome, and 25.1% nephritic syndrome. Also, 5.3% of the cases were biopsied because of asymptomatic urinary abnormalities. The most frequent diagnoses in nephrotic syndrome, nephritic syndrome, nephrotic+nephritic syndrome, and in patients with asymptomatic urinary abnormalities were, respectively, MPGN (29.4%), DPGN (29.6%), MPGN (32.6%), and DPGN (33.3%). It is known that MPGN - the pathogenesis of which is associated with an immune-complex mechanism - has been declining in developed countries; and this condition can be explained with the decrease in infections. Although we excluded known secondary causes in our study, finding a high prevalence of MPGN might make us think that undefined infective agents still play important roles in the pathogenesis of GN in our country.

Key words: Primary glomerulonephritis, membranoproliferative glomerulonephritis, nephrotic syndrome, nephritic syndrome

GİRİŞ

Primer glomerülonefritler (GN) diyaliz ve transplantasyon gerektiren son dönem böbrek yetersizliğinin en sık nedenlerinden biridir (1,2). 1999 verilerine göre ülkemizde kronik renal yetersizlik etyolojisinin en sık nedeni primer GN'lerdir (3). Histopatolojik olarak GN tiplerinin coğrafi bölgelere ve ırklara göre dağılımı belirgin farklılıklar göstermektedir. Bu çalışmada merkezimizde son 8 yıllık dönemde renal biyopsi ile primer GN tanısı konulan, sekonder GN nedenlerinin dışlandığı olguların histolojik ve klinik özellikleri incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı'nda 1992-2000 yılları arasında renal biyopsi ile primer GN tanısı konulan 283 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalara ait demografik ve klinik bilgiler, biyopsi endikasyonları ve sonuçları hastane kayıtlarından öğrenildi. Olguların serum C3, kreatinin, albümin düzeyleri, idrarla günlük protein atımları ve kreatinin klirensleri kaydedildi. Biyopsi öncesi serum kreatininin 1.5 mg/dl üzerinde seyretmesi kronik renal yetersizlik olarak kabul edildi. Hipertansiyon varlığı ise, öyküsü olan hastalarda yatış öncesi bilgilerle, öyküsü olmayanlarda ise poliklinik kayıtları ve hastanede biyopsi öncesi iki günlük ölçümler göz önüne alınarak Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre değerlendirildi (4). Sistemik hastalık ve ilaç sorgulaması, fizik muayene, hepatit B, C (HBsAg, anti-HCV) ve HIV serolojileri, akciğer grafisi, anti-nükleer antikor, anti-nükleer sitoplazmik antikor, kryoglobulin ve dışkıda gizli kan tayini testleri olası sekonder nedenlerin saptanması için çalışmaya alınan tüm hastalarda uygulanmıştı. Tüm bu klinik ve laboratuvar araştırmalarla sekonder glomerülopati saptanan hastalar değerlendirmeye alınmadı.

Nefrotik sendrom, proteinürinin 3.5 g/günün üzerinde olması, nefritik sendrom ise, glomerüler kaynaklı hematürinin (eritrosit silendiri veya dismorfik eritrosit varlığı) varlığı şeklinde tanımlandı. Glomerül kaynaklı hematüriye ek olarak günlük 3.5 g/günün üzerinde proteinürisi olan hastalar nefrotik+nefritik sendrom olarak kabul edildi. Yakınmasız hastada rutin incelemede saptanan mikroskopik hematüri ve/veya 3.5 g/günün altındaki proteinüriler asemptomatik idrar analizi bozukluğu olarak tanımlandı.

Renal biyopsi örnekleri tüm hastalar için ışık mikroskopu ve immünfloresan yöntemiyle incelenmişti. Biyopsi örnekleri hematoxylin-eosin, periodic acid-Schiff (PAS), trichrome ve Jone boyaları ile boyanmıştı. İmmunofloresan mikroskopisi ile de IgA, IgG, IgM, C3, C1q varlığı değerlendirilmişti.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde Chi-square ve t-testi kullanıldı.

BULGULAR

Olguların 159 u erkek, 124 ü kadındı (yaş ortalaması: 32.9±10, yaş sınırları: 15-70). Biyopsi yapılanların en büyük grubunu nefrotik sendromlular oluşturuyordu (197 olgu, %69.6). Nefrotik sendromlu olguların 111 i (%39.2) saf nefrotik sendrom özellikleri gösterirken, 86 sında (%30.4) nefrotik ve nefritik sendrom kliniği birlikte gözlemlendi. Diğer endikasyonlar ise; saf nefritik sendrom (71 olgu, %25.1) ve asemptomatik idrar analizi bozukluğu (15 olgu, %5.3) idi.

Biyopsi öncesi nefrotik sendrom kliniği gösteren tüm hastalar dikkate alındığında en sık saptanan tanılar: membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN) (%29.4), membranöz glomerülonefrit (MGN) (%28.9) ve diffüz proliferatif glomerülonefrit (DPGN) (%16.8) idi. Nefrotik sendromdaki diğer GN tipleri; mezangioproliferatif glomerülonefrit (MGGN) (%7.6), minimal değişiklik glomerülonefriti (MDGN) (%5.1), fokal segmental glomerülonefrit (FSGN) (%5.1) ve kresentik glomerülonefrit (KGN) (%2.5) şeklindeydi. Biyopsi endikasyonu saf nefrotik sendrom olan olgularda MGN (%36) ve MPGN (%27) en sık konulan tanılardı.

Biyopsi endikasyonu saf nefritik sendrom olan hastalarda ise en sık rastlanan tanılar sırası ile DPGN (%29.6), IgA nefropatisi (IgA-N) (%22.5) ve MGN (%21.1) şeklindeydi. Ayrıca bu olgularda; MPGN %9.9, MGGN %8.5, MDGN %4.2 ve FSGN %4.2 oranlarında bulundu.

Nefrotik düzeyde proteinürisi olan, fakat nefritik idrar bulguları da gösteren hastalarda ise sık rastlanan tanılar MPGN (%32.6), MGN (%19.8) ve DPGN (%18.6) idi. Bu gruptaki diğer tanılar: IgA-N (%8.1), MGGN (%7), FSGN (%7), KGN (%4.7) ve MDGN (%2.3) olarak bulundu.

Asemptomatik idrar analizi bozukluğu nedeni ile biyopsi yapılan olgularda ise en sık DPGN (%33.3) saptandı. Bu olgulardaki diğer tanılar: MPGN (%20), MGN (%20), IgA-N (%13.3), FSGN (%6.7) ve MGGN (%6.7) idi.

Nefrotik+nefritik idrar bulguları gösteren hastaların diğer biyopsi endikasyonu gruplarına göre daha yaşlı olduğu saptandı (p<0.05) (**Tablo 1**). Biyopsi endikasyonuna göre tanı sırasında olguların klinik özelliklerinin dağılımı **Tablo 1** de görülmektedir.

Biyopsi yapılan olguların 48 inde (%17) renal yetersizlik bulunuyordu. Nefrotik+nefritik sendromlu olguların %22.1 inde, nefritik sendromluların %18.6 sında ve nefrotik sendromluların ise %14 ünde kronik renal yetersizlik vardı.

Primer GN' li olgularımızın histopatolojik tiplerinin genel dağılımı, demografik ve klinik özellikleri **Tablo 2** de görülmektedir. Histopatolojik

tanı olarak en sık MPGN (%26.6) saptandı. MDGN tanısı alan olgular diğer GN tiplerine göre en düşük, MGN' li olgularda en yüksek yaş grubunu oluşturduğu bulundu. Nefrotik sendrom kliniği en az IgA-N grubunda gözlemlendi.

Renal biyopsi yapılan hastaların 213 ünün (% 75.2) 40 yaşın altında olduğu ve bu olgularda MDGN (%5.7 ye karşın %0) ve IgA-N (%11.3 e karşın %2.9)

sıklığının 40 yaş ve üstü gruba göre anlamlı yüksek olduğu gözlemlendi (p<0.05). Kırk yaş ve üstü hastalarda ise MGN (%50 ye karşın % 14.6) ve hipertansiyon oranı (%47 ye karşın %33) anlamlı yüksekti (p<0.05). Olguların diğer klinik ve histolojik özelliklerinin yaş gruplarına göre dağılımında anlamlı farklılık gözlemlenmedi.

Tablo 1: Biyopsi endikasyonlarına göre olguların klinik özelliklerinin dağılımı.

	Nefrotik sendrom	Nefritik sendrom	Nefrotik + nefritik	AİB
Yaş	32.2±9.2	30.9±9.8	35.8±11.2*	31,9±7
Erkek (%)	55.9	63.4	51.2	53.3
İptansiyon (%)	37.8	21.1	45.3	46.7
Kreatinin klirensi (ml/dk)	75.1 ±42	75.1±42	56.9±31	80.4±23
Serum albümini (g/L)	2.56±0.9	3.6±0.8	2.9±0.85	3.7±1
Proteinüri (g/gün)	6.24±3.9	2.1±2.8	5.3±3.8	1.4±3.5

(*) (p<0.05) Nefritik, nefrotik sendrom ve AİB grubundan farklı.
AİB: asemptomatik idrar analizi bozukluğu

Tablo 2: Histopatolojik olarak farklı GN tiplerinin demografik ve klinik özellikleri.

	MPGN	MGN	DPGN	Ig-AN	MGGN	FSGN	MDGN	KGn
n(%)	75 (26.6)	66 (23.4)	59 (20.9)	26 (9.2)	22 (7.8)	14(5)	13(4.6)	8 (2.8)
Yaş	31.8+10	38.5+10	32.8+10	29.5±8	29.8±8	35.2±9	24.1+8	29.5±5
Yaş sınırları	15-70	18-60	16-61	17-54	17-47	17-47	15-38	19-34
Erkek/Kadın	34/41	42/24	34/25	17/9	12/10	8/6	8/5	4/4
Kreatinin klirensi (ml/dk)	56.9+35	80.2+41	66.5±40	66.1 ±40	75.9+45	58.6±40	83.4±40	11.1+7
Renal yetersizlik oranı (%)	22.7	10.6	20.3	11.3	4.8	28.6	7.7	50
Proteinüri (g/gün)	5.3±3.7	5.9±3.7	3.7+3.1	1.9+2.2	5.8±6.3	5.4±3.6	6.3±4.3	4.2±2.5
Serum albümini(g/dl)	2.7±0.8	2.8±0.8	3.3+1	3.8+0.7	2.8±0.8	3+1.1	2.3+1.1	3.4±0.5
Hipertansiyon (%)	49.3	35.5	39.2	33.3	33.3	36.4	10	62.5
Hipokomplementemi (%)	61.3	3.3	3.4	0	4.5	3.5	0	0
Nefrotik sendrom (%)	40	60.6	28.8	7.7	40.9	28.6	61.5	12.5
Nefritik sendrom (%)	20	10.6	35.6	61.5	27.3	21.4	23.1	37.5
Nefritik+nefrotik sendrom (%)	37.3	25.8	27.1	26.9	27.3	42.9	15.4	50
AİB (%)	2.7	3	8.5	3.8	4.5	7.1	0	0

MPGN: membranoproliferatif glomerulonefrit (GN), MGN: membranöz GN. DPGN: diffüz proliferatif GN, Ig-AN: IgA nefriti, MGGN: mezangioproliferatif GN, FSGN: fokal segmental GN, MDGN: minimal değişiklik GN, KGn: kresentik GN.

Tablo 3: Farklı serilerde primer GN tiplerinin dağılımı.

Kaynak	Ülke	MPGN	MGN	DPGN	IgA-N	MGGN	FSGN	MDGN	KNG	Diğer
1987Numez(4)	Portekiz		31		10	10	9	6.5	13	6.6
1987Orofino(5)	İspanya	14.6	10		28.8		14.2	18.7		13.7
1993Kheder(6)	Fransa	34.8	15				16.7	18.9		14.5
1993M-Segonds(7)	Fransa		25.8		11.6	7.5	10.2	11.6	13.6	19.7
1996 Mitwalli (8)	S.Arabistan	9.5	13.6		13.6	21.1	40.8	1.4		
1997 Senen (9)	İtalya		20.7		35.2		11.8	7.8	4.6	19.9
1998 Yahya (10)	BAE	20.1	36.2	6.3		18.3	18.3		0.2	
2001 Çalışmamız	Türkiye	26.6	23.4	20.9	9.2	7.8	5	4.6	2.8	

BAE: Birleşik Arap Emirlikleri

TARTIŞMA

Primer GN serilerinde histolojik tiplerin oranı ırk, coğrafi bölge, hasta grubunun genel özellikleri ve merkezin biyopsi endikasyonuna göre değişmektedir. Literatürde farklı serilerde primer GN olgularının histolojik tanılarının dağılımı **Tablo 3** te görülmektedir (5-11). Görüldüğü gibi serilere göre oranlar oldukça farklılık göstermektedir.

Hastalarımızda renal biyopsi diğer serilerin genelinde de olduğu gibi en sık nefrotik sendrom endikasyonu ile yapılmıştır. Endikasyon ne olursa olsun saptadığımız en sık tanılar; MPGN, MGN ve DPGN şeklindeydi. Primer GN serilerinde hasta gruplarına göre çok farklı oranlar gözlenmesine karşın, erişkinlerde MGN genelde ön sıralarda yer almaktadır (Tablo III). Yakın coğrafi bölgeden, Ortadoğu'dan bildirilen bir çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde en sık MPGN bildirilmiştir (11).

Yaş gruplarına göre de biyopsi sonuçlarının dağılımı değişmektedir. Çocuk hasta grubunu da içeren bir İtalyan çalışmasında nefrotik sendromla başvuran hastalarda en sık tanılar MGN, MDGN ve FSGN olarak saptanırken, yaşlı hasta grubundaki bir çalışmada MGN'ye en sık rastlanmıştır (10,8). Renal biyopsi yapılan olgularımızı yaş gruplarına göre incelediğimizde 40 yaş üstü olgularda genç olanlara göre MGN'nin belirgin olarak artmış olduğu, genç gruplarda ise MDGN ve IgA-N' nin anlamlı derecede daha fazla gözlendiği saptandı. Yaşlı olgulardaki renal biyopsi sonuçlarını değerlendiren çalışmalarda da genelde benzer sonuçlar gözlenmiştir (5,8). Elde ettiğimiz sonuçlar 40-60 yaşın MGN için zirve yaşı olduğuna ilişkin klasik literatür bilgisi ile uyumlu idi (12).

Çalışmamızda böbrek biyopsilerini incelediğimiz erişkin hasta grubunda primer GN' ler arasında histopatolojik olarak en sık MPGN'e rastlandı.

Epidemiyolojik çalışmalarda idiyopatik MPGN'nin nadir olduğu (biyopsi ile histolojik olarak ispatlanmış primer GN' lerin yaklaşık %8-9'u) ve gelişmiş ülkelerde özellikle son 20-30 yıl içerisinde belirgin azalma gösterdiği kaydedilmektedir (13). Bu azalma muhtemelen hijyen şartlarının düzelmesi, antibiyotiklerin yaygın kullanımı ile bakteriyel infeksiyonların önemli oranda azalması sonucu etyolojik faktörlerin değişimini yansıtmaktadır (13-15). İdyopatik MPGN'nin azalmasının muhtemel diğer bir nedeni de, günümüzde önceki yıllara oranla bu hastalığın sekonder formlarının tanısının daha kesin konulabilmesidir (13). MPGN'nin patogenezi tam olarak anlaşılacakla birlikte klinikopatolojik tablonun temelinde immun komplekslerle ilişkili mekanizmalar olduğu öngörülmektedir (16). İnfeksiyonlarla ilişkili sekonder formlarda kronik antijeneminin rolü gösterildiği gibi, idiyopatik MPGN'de de kompleman aktivasyonu, hastaların çoğunda dolaşan immun komplekslerin gösterilmesi immunkompleks patogenezi desteklemektedir (16-20). Çalışmada değerlendirdiğimiz olgularda sekonder GN'ler için detaylı klinik-laboratuvar araştırmalar yapılmış olunmasına karşın herhangi bir etyolojik faktör saptanmadı. Fakat üstteki bilgiler ışığında, ülkemiz şartlarında tanımlanamayan infektif ajanların yüksek oranda MPGN saptanmasında olası faktör olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca çalışmada immunité ile ilişkili mekanizmayı öngören hipokomplementeminin MPGN olgularının yaklaşık %60 ında saptanması da bu görüşü destekliyordu.

Olgularımızda HT en sık MPGN'li olgularda gözlenen bir bulgu idi. Ayrıca daha yaşlı olan grupta HT oranı anlamlı oranda yüksekti. Orofino ve arkadaşlarının çalışmasında FSGN ve MGN'de IgA-N ve MPGN'den daha yüksek oranlarda HT sıklığı bulunmuştur (6). Modesto ve arkadaşlarının çalışmasında ise proliferatif

GN' de HT daha sık bulunurken, aynı şekilde yaşın da HT varlığına anlamlı katkıda bulunduğu gözlenmiştir (8).

Sonuç olarak, böbrek biyopsilerini değerlendirdiğimiz çalışmamızda primer GN olgularının çoğunluğunu 3 GN tipinin (MPGN, MGN, DPGN) oluşturduğunu gözlemledik. Batı ülkelerinde son yıllarda giderek azalan ve etyolojisinde infeksiyonların katkısı düşünülen MPGN'nin artmış oranı dikkat çekici bir bulgu idi. Elde ettiğimiz bulgular renal biyopsi endikasyonu konulan olguların, demografik ve klinik özellikleri dikkate alınarak, ülkemiz şartlarında bu hastalar hakkında ileriye dönük fikir yürütmemize katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

1. Vollmer WM, Wahl PW, Blagg CR. Survival with dialysis and transplantation in patients with end-stage renal disease. *N Eng J Med* 1983;308:1553-8.
2. Disney AP, Correll RL. Report of the Australian and New Zeland combined dialysis and transplant registry. *MedJAust* 1981;1:117-122.
3. Türk Nefroloji Derneği. Türkiye'de Nefroloji-Dializ ve Transplantasyon. Ereğ R, Süleymanlar G, Serdengeçti K (ed). Türk Nefroloji Derneği Yayınları, İstanbul 2000, sayfa 7-12.
4. Guidelines Subcommittee of the World Health Organization-International Society of Hypertension (WHO-ISH). 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertension* 1999;17:151-83.
5. Nunez JFM, Cameron JS. Renal function and disease in the elderly. London, Butterworths, 1987.
6. Orofino L, Quereda C, Lamas S, et al. Hypertension in primary chronic glomerulonephritis: analysis of 288 biopsied patients. *Nephron* 1987;45:22-6.
7. Kheder MA, Ben Maiz H, Abderrahim E, et al. Hypertension in primary chronic glomerulonephritis analysis of 359 cases. *Nephron* 1993;63:140-4.
8. Modesto-Segonds A, Ah-Soune MF, Durand D, Sue JM. Renal biopsy in the elderly. *Am J Nephrol* 1993;13:27-34.
9. Mitwalli AH, Al Wakeel JS, Al Mohaya SS, et al. Pattern of glomerular disease in Saudia Arabia. *Am J Kidney Dis* 1996;27:797-802.
10. Schena FP. Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. Italian Group of Renal Immunopathology. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:418-26.
11. Yahya TM, Pingle A, Boobes Y, Pingle S. Analysis of 490 kidney biopsies: Data from the United Arab Emirates Renal Diseases Registry. *J Nephrol* 1998;11:148-50.
12. Abrass CK. Glomerulonephritis in the elderly. *Am J Nephrol* 1985;5:409-18.
13. Di Belgiojoso GB, Ferrario F. Membranoproliferative glomerulonephritis. In: Massry SG, Glasscock RJ (eds). *Glomerular Diseases. Textbook of Nephrology*. Williams and Wilkins, Baltimore, Maryland, 1995, pp 681-771.
14. Gonzalo A, Matesanz R, Teruel JL, Ortuno J. Incidence of membranoproliferative glomerulonephritis in a Spanish population. *Clin Nephrol* 1986;26:161.
15. Jungers P, Forget D, Droz D, Noel LH, Grunfeld JP. Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) is disappearing in France: Epidemiologic data on 1231 patients with primary chronic glomerulonephritis (abstract). *Kidney Int* 1985;27:829-30.
16. Donadio JV. Membranoproliferative glomerulonephritis. In: Schrier RW, Gottschalk CW (eds). *Diseases of the Kidney*. Little, Brown and Company, Boston, 1993, pp 1815-38.
17. Fearon DT, Daha MR, Strom TB, Weiler JM, Carpenter CB, Austen KF. Pathways of complement activation in membranoproliferative glomerulonephritis and allograft rejection. *Transplant Proc* 1977;9:729-39.
18. Ooi YM, Vallota EH, West CD. Classical complement pathway activation in membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 1976;9:46-53.
19. Davis CA, Marder H, West CD. Circulating immune complexes in membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 1981;20:728-32.
20. Soiling J. Circulating immune complexes in glomerulonephritis: a longitudinal study. *Clin Nephrol* 1983;20:177-89.