

İdiyopatik Membranöz Nefropatinin Başlangıç Tedavisinde Steroidler

Steroid Therapy in Initial Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy

Savaş ÖZTÜRK¹, Hatice KÜÇÜK², Halil YAZICI³, Mehmet KÜÇÜK⁴, Vedat ÇELİK⁴, Sami UZUN¹, Fuat ŞAR², Aydın TÜRKMEN³, Rümeyza KAZANCIOĞLU¹

Yazışma Adresi: Savaş ÖZTÜRK
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Nefroloji, İstanbul, Türkiye
E-posta: savasozturkdr@yahoo.com

¹ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji, İstanbul, Türkiye

² Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

³ İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Nefroloji, İstanbul, Türkiye

⁴ Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi: 03.03.2009, Kabul Tarihi: 19.03.2009

ÖZ

GİRİŞ: Renin anjiyotensin sistem blokajı (RASB) yapan ilaçların kullanımıyla, idiyopatik membranöz nefropati (İMN)'deki immunosupresiflerin sonuçlarında değişiklik olması muhtemeldir. Burada RASB'ye ek verilen steroidlerin etkinliği araştırılmıştır.

METOT: Biyopsiyle tanısı konmuş İMN'li hastaların verileri tarandı. Dahil edilme kriterlerinde belirli proteinüri sınırı veya histopatolojik kriter konmadı. İlk immünsupresif olarak glukokortikoid-dışı ilaç alanlar alınmadı. Tüm hastalar standart anti-proteinürik tedaviler (RASB dahil) almaktaydılar.

BULGULAR: Toplam 29 hasta dahil edildi (19 hasta steroid grubunda, takip süresi 15,4±7,2 ay). Hastaların 13'ü (%44,8) tam remisyona girmişken (9 hasta steroid grubunda), 12 (%41,4)'si tedavilere yanıtızdı (her iki gruptan altışar hasta). Kısmi veya tam remiyon sayısı steroid grubunda 13 (%68,4), steroid almayanlarda 4 (%40) bulundu (p>0.05). Hasta kaybı veya renal replasman tedavisi gereken hasta olmadı.

TARTIŞMA: Çalışmamız, idiyopatik MN başlangıç tedavisinde steroidlerin belirgin olumlu etkileri olduğunu desteklememektedir. Ayrıca steroid tedavisinin, sadece kısmi remiyon oranlarını artırdığı saptanmıştır ki bu sonuçlar, randomize kontrollü iki büyük çalışmayla benzerdir. Ancak bu çalışmalar henüz RASB'nin rutin uygulanmadığı döneme aittir.

SONUÇ: Steroidler, proteinüri nefrotik düzeyde de olsa, RASB kullanan hastalarda ek fayda sağlamamaktadırlar.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Membranöz nefropati, İmmünsupresif tedavi, Steroid tedavisi, Proteinüri

ABSTRACT

BACKGROUND: The introduction of renin angiotensin system blockers (RASB) might challenge the previous results of immunosuppressive therapies in idiopathic membranous nephropathy (IMN). We investigated the effectiveness of steroids in addition to treatment including RASB.

METHODS: The data of patients were retrieved retrospectively. The patients who had been administered any other immunosuppressive drug other than steroids were not included. All the patients were on conventional anti-proteinuric treatments, including RASB.

RESULTS: 29 patients were included (19 of them in the steroid group, follow-up period: 15.4±7.2 months). Thirteen (44.8%) of them had complete remission (9 in the steroid group). Twelve (41.4%) were unresponsive (6 in each group). In the steroid group, 13 (68.4%) patients had either complete or partial remission whereas this number was only 4 (40%) in the others (p>0.05). None of the patients died or required renal replacement therapy.

DISCUSSION: Our study did not support the idea of extra benefit of steroid treatment in IMN in addition to conventional treatment. Steroid treatment only increased the partial remission ratio in our study that was in concordance with the previous randomized controlled studies performed in the pre-RASB era.

CONCLUSION: Steroids added to RASB do not provide additional benefit in IMN patients.

KEYWORDS: Membranous nephropathy, Immunosuppressive therapy, Steroid therapy, Proteinuria

GİRİŞ

Membranöz Nefropati (MN) erişkinlerdeki en sık nefrotik sendroma yol açan primer glomerüler hastalıktır. Her ne kadar sekonder sebepler (ilaçlar, sistemik lupus eritematosus, maligniteler, viral infeksiyonlar vb) olabilir de sebebi bulunamayan MN'ye idiyopatik veya primer MN denir. Böbrekte ilerleyici fonksiyon kaybı yapabilir ve bu özelliklerle; ileri yaşta (özellikle 50 yaşından fazla), erkek cinsiyette, 8-10 gr/gün'den fazla proteinüri ve başvuruda yükselmiş serum kreatinini olan hastalarda daha fazladır (1-3). Özellikle bu riskli gruba tedavi önerenler yanında yüksek spontan remisyon oranı ve ilaçların toksik yan etkileri nedeniyle immünsupresif tedavi önermeyenler de vardır (4).

Kortikosteroidlerin idiyopatik MN'de kullanımı ile ilgili ilk çalışmalar umut verici sonuçlar ortaya koymuşsa da kontrollü randomize çalışmalar steroidlerin bu etkilerini desteklememiştir (5-8). Ayrıca, steroidlere ek olarak sitostatik tedavinin de ek faydası olmadığını öne süren yayımlar vardır (9).

Öte yandan özellikle Japonya'dan yapılan 949 hasta içeren önemli bir çalışmada, steroid kullanan hastalarda renal sağkalımın daha yüksek olduğu bulunmuş ve yazarlar steroidlerin kendi hasta gruplarında renal sağkalım açısından faydalı bulunduğunu belirtmişlerdir (2). Ayrıca tedavi yanıtlarının coğrafik bölge ve ırka göre değişebileceği de belirtilmektedir (10). Tüm bunlara ek olarak nonspesifik antiproteinürik ve renoprotektif etkileri olan renin anjiyotensin blokajı yapan ilaçların rutin kullanıma girmesi sonrasında tüm bu sonuçlarda değişiklik olması muhtemeldir. Sonuçta farklı ırk ve hasta gruplarında antiproteinürik amaçla renin anjiyotensin sistemi (RAS) blokerlerinin kullanıldığı günümüzde steroidlerin idiyopatik MN'de tekrar değerlendirilmesi gereklidir. Burada, RAS blokerleri kullanmakta olan idiyopatik MN hastalarında başlangıç tedavisine steroid eklenip eklenmemesinin sonuçları karşılaştırılmıştır.

MATERYAL-METOT

Ekim 2000-Mayıs 2007 tarihleri arasında böbrek biyopsisi ile idiyopatik MN tanısı konmuş ve etyolojik incelemelerinde idiyopatik olarak kabul edilmiş, 15 yaşından büyük hastalar çalışmaya alındı. Hastaların verileri, aynı şehrin üç referans nefroloji ünitesinin verileri arasından geriye dönük olarak tarandı. Nefroloji poliklinik kartları incelenerek, böbrek biyopsisi yapılmış, takip ve tedavilerinde önemli bir uyum problemi olmayan, bazal proteinüri, serum albümin ve kreatinin klirensi dahil böbrek fonksiyon testleri yapılmış ve en az 6 ay süre ile ve de en az 2 kez kontrole gelmiş tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Ancak sekonder MN olarak kabul edilmiş hastalar (ilaçlar, sistemik lupus eritematosus,

maligniteler, viral infeksiyonlar vb) ile dosya verileri eksik, takiplerinde aksamalarla karşılaşmış, akibeti bilinmeyenler veya hekimlerin önerdiği tedavilere en az 4 hafta süre ile ara vermiş olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya bazal değerlendirmede dahil edilme kriterleri arasına belirli bir proteinüri değer sınırı veya histopatolojik değerlendirme kriteri konmadı.

İlk immünsupresif ilaç olarak glukokortikoid ilaçlar dışında ilaç almış olan hastalar çalışmaya alınmadı. Ancak böbrek biyopsisi yapıldıktan sonraki ilk 6 aydan daha geç dönemde glukokortikoid dışı immünsupresif tedavi verilmiş olan hastalar, sadece bu tedaviye başlanmadan önceki verileri incelenmek suretiyle, çalışmaya dahil edildi. Steroid başlangıç dozu ve süresi için bir sınır konmadı. Glomerüler hastalık dışında ilerlemiş kalp, karaciğer, akciğer, tümoral vb hastalığı olanlar da çalışma dışı bırakıldı.

Demografik özellikler; yaş, cins, komorbid hastalıklar (diabetes mellitus, iskemik hastalık, kronik akciğer hastalığı vb.), fizik muayene bulguları; sistolik ve diyastolik kan basıncı, boy, vücut ağırlığı değerleri kaydedildi ve hasta ödem, asit, plörezi varlığı açısından incelendi. Açlık kan şekeri, üre, kreatinin, ürik asit, total kolesterol, trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), serum total protein ve albümin değerleri, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı, hemogram, 24 saatlik idrar miktarı, tahmini kreatinin klirensi, total günlük proteinüri düzeyleri kaydedildi. Tahmini kreatinin klirensi Cockcroft-Gault formülüne (11) göre, yaş, ideal kilo ve serum kreatinin düzeyinden hesaplandı. Ayrıca kullanılan ilaçlar (statinler, steroidler ve diğer immünsupresifler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB), diüretik, nonhidropridin grubu kalsiyum kanal blokerleri, antiagregan tedaviler) de kaydedildi. Tüm bu veriler çalışma için önceden hazırlanmış bir şablona, daha sonra da SPSS programına aktarıldı.

Tanımlamalar: Proteinürinin tedaviye yanıtı değerlendirilirken aşağıdaki tanımlamalar kullanıldı. *Tam yanıt:* Proteinürinin ardı ardına yapılan 2 ölçümde 0,3 g/gün'den daha az olması, *kısmi yanıt:* Proteinürinin başlangıç değerinden %50 daha fazla azalması ancak 0,3 g/gün'den daha fazla miktarda kalması; *proteinürinin relapsı:* Tam remisyonadaki hastalarda, ardı ardına yapılan 2 ölçümde proteinürinin 0,3 g/gün'den fazla olması olarak kabul edildi. *Steroide Yanıtsızlık (Steroide dirençli proteinüri):* 1,5-3 aylık steroid tedavisine (0,5-1 mg/kg/gün) rağmen başlangıçtaki proteinüri değerine göre %50'den daha fazla azalma olmayan ve proteinüri değeri ard arda 2 ölçümde 0,3 g/gün'ün altına düşmeyen hastalar olarak tanımlandı.

Çalışmanın birincil amacı steroid tedavisi alan ve almayan hastalardaki proteinürinin steroide yanıtının (kısmi ve tam yanıt) karşılaştırılması idi. Çalışmanın amaçları arasında olmadığından, steroid dışı immünespresif tedavi alan hastalarda bu ilaçların alındığı dönem ve bu döneme ait veriler incelenmedi.

İstatistikler: İstatistiksel analizler SPSS 13.0 (standart versiyon) paket programı kullanılarak yapıldı. Sayısal (numerik) veriler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak verildi. İki grup karşılaştırmasında eşleştirilmiş Student t-testi veya gerektiğinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Sayısal olmayan veriler için uygun olması durumunda 2x2 olasılık tabloları için Yates düzeltilmeli ki-kare testi ve Fisher'in kesinlik (Fisher's exact) testi kullanıldı. Sayısal parametreler arasındaki korelasyonların analizi Spearman'in ro (rho) korelasyon testi ile yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında Student t-testi veya gerektiğinde tek yönlü veya çoklu varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Dağılımda anormallik olması halinde ikiden fazla grupların içindeki karşılaştırmada (veya ikiden fazla grupların karşılaştırılmasında) Kruskal Wallis-H varyans analizi kullanıldı. Post-hoc karşılaştırmasında Tukey HSD kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 16 erkek, 13 kadın toplam 29 hasta dahil edildi. Hastaların 19 tanesi idiyopatik MN tedavisi için başlangıç tedavisi olarak steroid almış hastalar idi. Tüm hastaların başlangıç değerlendirmesinde elde edilen demografik, klinik ve biyokimyasal verileri ve bu verilerin steroid tedavi grubuna göre sınıflandırılması Tablo I'de sunulmuştur. Bu bulgular arasında bazal HDL ve LDL tedavisi dışındaki bulguların steroid tedavisi alan veya almayan hastalar arasında farklılık göstermediği görülmektedir.

Steroid tedavisi ortalama $0,73 \pm 0,13$ kg/gün metil prednizolon dozunda başlanmış ve ortalama 1,5-3,0 ay bu doz verildikten sonra doz azaltılarak ortalama $13,0 \pm 7,4$ ay süre ile tedaviye devam edilerek kesilmiştir. Gün aşırı tedavi verilen hasta olmamıştır. Steroid dozu ve süresi ile proteinürinin yanıtı arasında korelasyon saptanamamıştır.

Proteinürideki yanıtın değerlendirilmesinde tüm hastaların 13'ü (%44,8) tam remisyona girmiş (9 hasta steroid grubundan, 4 hasta steroid almayan gruptan) iken, 12 (%41,4) hasta ise (her iki gruptan da altı hasta) tedavilere yanıtızsız kalmıştır (Tablo II). Bu remisyon oranları yanıtı ve yanıtızsız hastalar olarak sınıflandırıldığında, kısmi veya tam remisyona giren hasta sayısı steroid grubunda 13 (%68,4) iken steroid almayan grupta 4 (%40) bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiksel

olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 1). Steroid alan gruptan 3 hastada proteinürinin relapsı görülmüş olup (remisyonun 3., 6. ve 12. aylarında), steroid almayan grupta ise hiçbir hastada relaps görülmemiştir. Ortalama takip süresi $15,4 \pm 7,2$ ay olan bu çalışmada, takipler sırasında hasta kaybı veya renal replasman tedavisi gereken hasta olmamıştır.

Hastaların takipler sırasında üçer aylık aralarla saptanan proteinüri değerlerinin steroid kullanımına göre sınıflandırılması Şekil 2'de, serum albümin seviyelerinin seyri Şekil 3'te ve serum kreatinin düzeylerinin seyri Şekil 4'te sunulmuştur. Serum kreatinin düzeyi, steroid almayan gruba oranla steroid alan hasta grubunda 3., 6. ve 9. ayda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ancak serum albümin düzeyi ve proteinüri değerlerinde takip edilen aylarda anlamlı fark bulunamamıştır. Sistolik ve diyastolik kan basınçlarının ortalaması bazal değerlere (Tablo I) göre belirgin bir farklılık göstermeyerek istikrarlı seyretmiş ve steroid grubuna göre değişiklik göstermemiştir.

TARTIŞMA

Sunulan geriye dönük çalışma idiyopatik MN'de steroid kullanımının proteinüri ve renal fonksiyonların korunmasında, steroid almayan hastalara göre anlamlı ek fayda gösterdiği görüşünü desteklememiştir. Her ne kadar bazal bulguları benzer olan her iki grup arasında (Tablo I) steroid kullanan hastalarda tam ve kısmi remisyon oranları, steroid kullanmayanlara göre daha yüksek bulunsun da (Tablo II, Şekil 1) istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Öte yandan tam remisyon oranları her iki grupta da benzer olmakla birlikte kısmi remisyon steroid grubunda 4 hastada (%21) gözlenirken steroid almayan grupta hiçbir hastada görülmemiştir. Bu da steroid tedavisinin sadece kısmi remisyon oranlarını artırdığı gibi bir sonuç çıkartmaktadır (Tablo II). Ayrıca steroid grubunda tam remisyona giren 3 hastada relaps görülürken, steroid almayan hastalarda proteinürinin relapsı görülmemiştir. Bu sonuçlar, randomize kontrol gruplu iki büyük çalışma ile benzerdir (7,8). Her iki çalışmada da steroid ve plasebo grubu karşılaştırılmış olup steroid grubunda proteinüri miktarında %30'a varan azalma olsa da, plaseboya göre anlamlı renal ve hasta sağkalımı saptanamamıştır. Bu iki büyük çalışmada steroidler gün aşırı dozda verilmiş iken bizim çalışmamızda farklı olarak her gün verilmiştir.

Bolton ve ark. tarafından (6) yapılan ilk çalışmalardan birinde %30'unu idiyopatik MN'nin oluşturduğu hasta grubunda uzun dönem gün aşırı steroid kullanımı ile proteinürinin azaltılması ve renal sağkalımının artırılması sağlanabilmiştir. Bu çalışmada kısmi veya tam remisyon

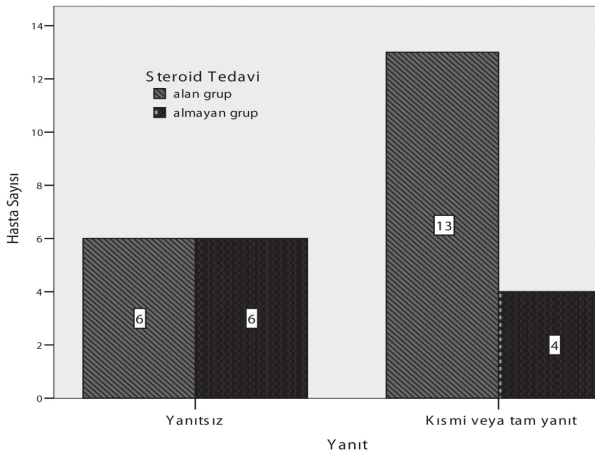
Tablo I: Hastaların bazal değerlendirmede elde edilen demografik, klinik ve biyokimyasal verileri ve bu verilerin steroid grubuna göre sınıflandırılması.

	Tüm Hastalar (no=29)	Steroid Alan Grup (no=19)	Steroid Almayan Grup (no=10)	P Değeri
<i>Demografik Bulgular</i>				
Yaş	43,6±15,5	40,0±13,5	50,5±17,3	AD
Cins (E/K)	16/13	12/7	4/6	AD
Takip süresi (ay)	15,4±7,2	14,7±5,5	16,8±10,0	AD
Vücut ağırlığı (kg)	73,2±13,6	72,0±12,6	76,0±16,5	AD
Beden kitle İndeksi (kg/m ²)	26,5±6,0	25,2±3,0	29,9±4,2	AD
<i>Kan Basıncı</i>				
Sistolik (mm Hg)	126,5±17,8	123,1±18,2	133,0±15,7	AD
Diastolik (mm Hg)	78,4±12,6	76,8±11,6	81,5±14,5	AD
<i>Biyokimyasal Bulgular</i>				
Glukoz (mg/dl)	91,1±20,1	95,9±22,8	82,2±9,2	AD
Üre (mg/dl)	33,7±25,8	34,2±27,3	32,6±24,1	AD
Kreatinin (mg/dl)	0,94±0,34	0,9±0,28	0,96±0,46	AD
Ürik asit (mg/dl)	5,30±1,64	5,2±1,9	5,3±0,8	AD
Total kolesterol (mg/dl)	315±100	339±103	270±83	AD
Trigliserid (mg/dl)	276±165	297±194,	236±83,	AD
HDL kolesterol (mg/dl)	53±22	56±25	49±16	0,047
LDL kolesterol (mg/dl)	193±85	221±85	142±61	0,043
Total protein (g/dl)	5,1±0,9	5,0±0,9	5,3±0,9	AD
Albumin (g/dl)	2,4±0,6	2,4±0,6	2,6±0,6	AD
Hemoglobin (g/dl)	12,4±1,6	12,7±1,5	11,7±1,5	AD
Hematokrit (%)	36,7±4,6	37,3±4,3	35,6±5,2	AD
ESH (mm/saat)	37±33	36±32	39±35	AD
CRP (ng/ml)	1,5±0,5	1,5±0,5	1,6±0,5	AD
Total proteinüri (g/gün)	4139±3017	4111±3405	4191±2261	AD
Tahmini kreatinin klirensi (ml/dk)	108±31	111±31	101±30	AD
<i>Başlanılan ilaçlar</i>				
ACEi	15	9	6	AD
ARB	2	1	1	AD
ACEi+ARB	6	4	2	AD
Antiagregan	20	14	6	AD
Statin	27	18	9	AD

ESH: eritrosit sedimantasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein, **ACEi:** anjiyotensin konverting enzim inhibitörü, **ARB:** Anjiyotensin II reseptör blokeri, **AD:** anlamlı değil (p>0.05).

Tablo II: Hastalardaki proteinürinin steroid tedavisine yanıtına göre yapılan sınıflandırılması (gruplar arası anlamlı fark bulunamadı).

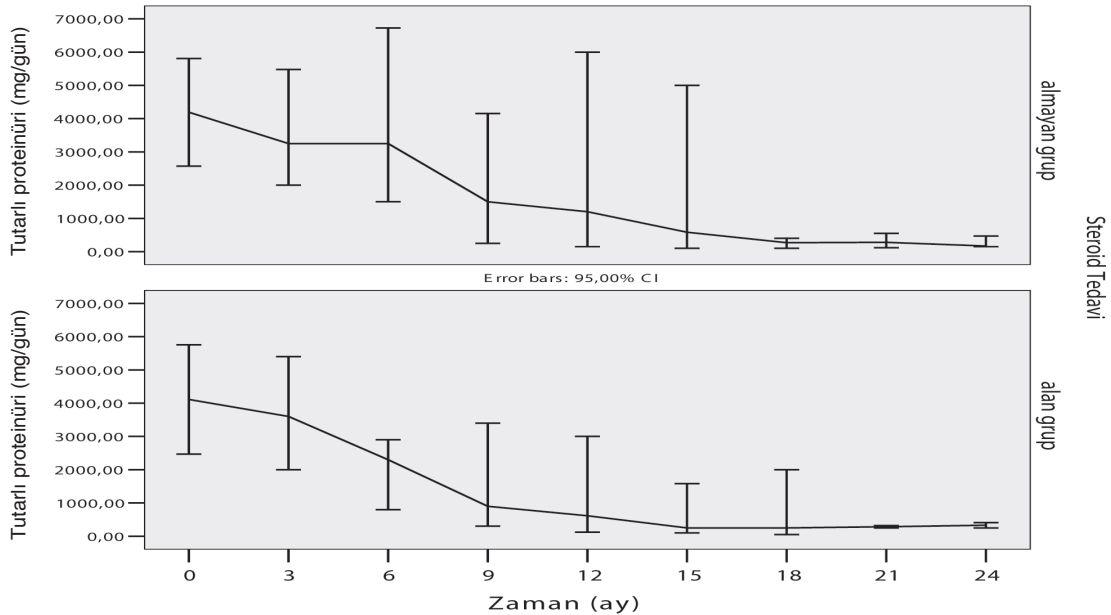
YANIT	Steroid grubu		Toplam
	Alan grup	Almayan grup	
Tam remisyon	9	4	13
Kısmi remisyon	4	0	4
Yanıtsız	6	6	12
Toplam	19	10	29



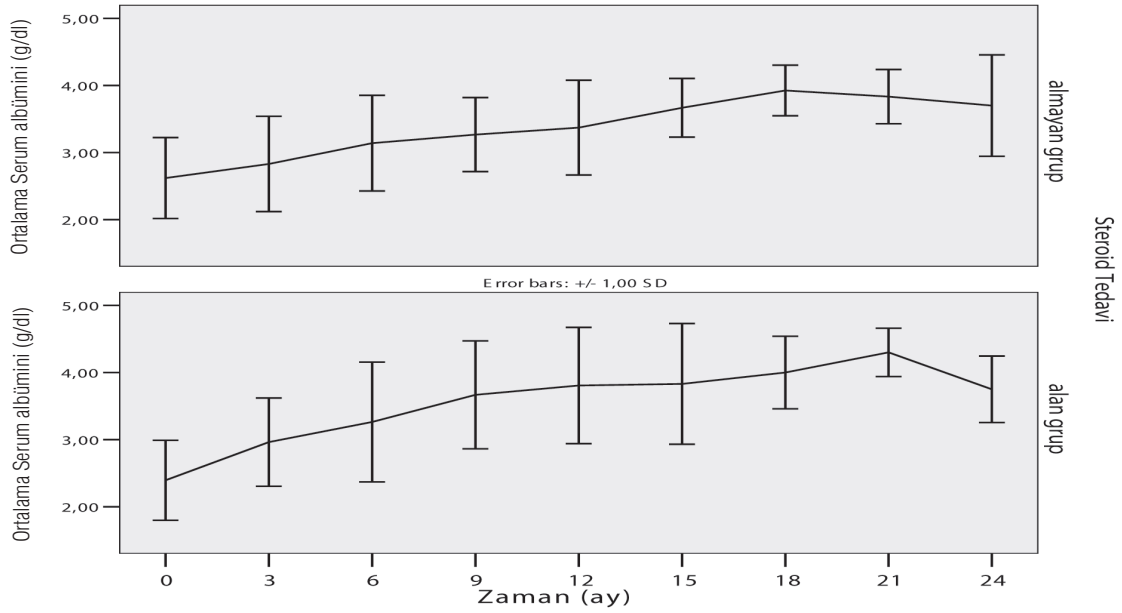
Şekil 1: Hastalardaki proteinürinin steroid tedavisine göre yanıtının gösterildiği grafik.

oranı idiyopatik MN grubunda %71 olarak bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada kontrol grubu yoktur.

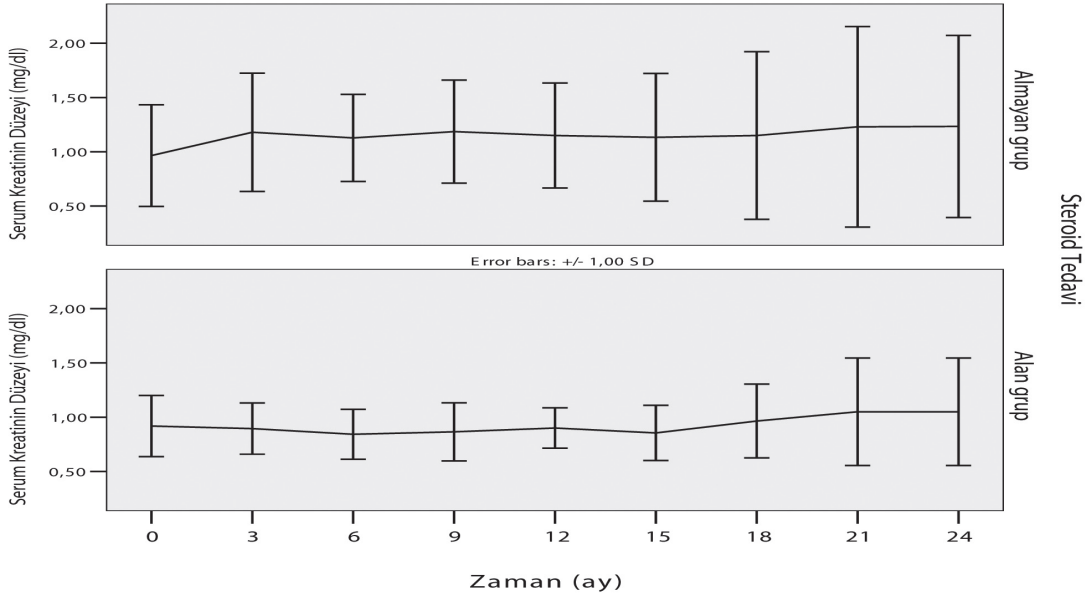
Öte yandan Japonya'dan Shiiki ve ark. (2) tarafından yapılan bir çalışmada toplam 949 idiyopatik MN hastası, steroid, siklofosamid kombine ve destekleyici tedavi gruplarına ayrılmış ve bu çalışmada tam ve kısmi remisyon oranları tüm grupta %80'in üzerinde bulunmuştur. Bu çalışmada, hem tam veya kısmi remisyon, hem de steroid dahil immünsupresif ilaç kullanımı renal sağkalım üzerinde etkili bulunmuştur. Ancak bu çalışmaya dahil edilen hastaların ancak yaklaşık onda biri ACE inhibitörü almaktaydı. Japonya'dan idiyopatik MN'de steroid kullanımını destekleyen yayınlar halen gelmeye devam etmektedir (12). Ancak bu çalışmalarla, sunulan çalışma arasında önemli bir fark bulunmaktadır. RAS blokajı yapan ilaçların antiproteinürik etkilerinin henüz ortaya konamadığı ve rutin kullanıma girmediği döneme ait çalışmalardır. Her ne kadar literatürde RAS bloke edici ajanların idiyopatik MN'de kullanımı ile ilgili primer bir çalışma olmamakla birlikte, diğer tip kronik glomerulonefritli hastalarda bildirilen olumlu etkilerin, idiyopatik MN'de de olabileceği kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda ise hastaların büyük çoğunluğunda tek ilaç veya kombine olarak RAS bloke edici ilaç kullanılmış olup steroid kullanan veya kullanmayan gruplar arasında bu açıdan bir fark saptanamamıştır (Tablo I). İdiyopatik membranöz nefropatinin tedavisi ile ilgili iki büyük meta analizde hastalığıdaki spontan remisyon oranlarının yüksekliği yanında steroid dahil immünsupresif tedavinin



Şekil 2: Hastaların proteinürisi ortanca değerlerinin steroid tedavisine göre değişimini gösteren grafik.



Şekil 3: Hastaların takipleri süresince elde edilen serum albümin değerlerinin ortalamalarının steroid tedavi grubuna göre değişimini gösteren grafik.



Şekil 4: Hastaların serum kreatinin düzeylerinin çalışma boyunca seyri ve bu seyrin steroid tedavi verilmesine göre sınıflandırılması. Bu şekilde takipleri 24. aya ulaşmış hastalar dahil edildi. 3., 6., ve 9. aydaki serum kreatinin düzeyleri, steroid grubunda anlamlı olarak daha düşük bulundu.

belirgin olumlu etkisinin olmadığı ve RAS blokajını içeren bir yaklaşım sergilenmesi önerilmiştir (13,14).

Çalışmamızda serum kreatininin seyrinin oldukça stabil olduğu ve steroid kullanımı ile belirgin bir fark göstermediği saptanmıştır (Şekil 4). Ancak bu çalışmada

hastalar ortalama 15 ay süreli takip edilmiş ve henüz böbrek fonksiyonlarında belirgin bir yetersizlik bulgusu olmayan erken dönem hastalar olduğu için, yavaş seyirli bu hastalığa ilişkin renal ve hasta sağ kalımı ile ilgili bir sonuç çıkartılmaya çalışılmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamız, idiyopatik MN başlangıç tedavisinde, nefrotik düzeyde dahi olsa proteinürisi olan hastalarda, steroidlerin belirgin olumlu etkileri olduğunu desteklemektedir. Spontan remisyon oranlarının yüksekliği, RAS blokajı tedavisinin antiproteinürik etkileri ve steroidlerin potansiyel yan etkilerinin fazlalığı göz önüne alındığında idiyopatik MN’de steroidler standart tedavi olarak değil, bireysel tedavi yaklaşımı olarak kullanılabilirler.

KAYNAKLAR

1. Pei, Y, Catran, D, Greenwood, C: Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992; 42:960-966
2. Shiiki, H, Saito, T, Nishitani, Y, et al: Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int* 2004; 65:1400-1407
3. Bazzi, C, Petrini, C, Rizza, V, Arrigo, G: A modern approach to selectivity of proteinuria and tubulointerstitial damage in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2000; 58:1732-1741
4. Schieppati, A, Mosconi, L, Perna, A, et al: Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329:85-89
5. A controlled study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome. *N Engl J Med* 1979; 301:1301-1306.
6. Bolton, WK, Atuk, NO, Sturgill, BC, Westervelt, FB Jr: Therapy of the idiopathic nephrotic syndrome with alternate day steroids. *Am J Med* 1977; 62:60-70
7. Catran, DC, Delmore, T, Roscoe, J, et al: A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320:210-215
8. Cameron, JS, Healy, MJ, Adu, D: The Medical Research Council trial of short-term high-dose alternate day prednisolone in idiopathic membranous nephropathy in adults. *Q J Med* 1990; 74:133-156
9. Wehrmann M, Bohle A, Bogenschütz O, Eissele R, Freislederer A, Ohlschlegel C, Schumm G, Batz C, Gärtner HV: Long-term prognosis of chronic idiopathic membranous glomerulonephritis. An analysis of 334 cases with particular regard to tubulo-interstitial changes. *Clin Nephrol.* 1989;31:67-76
10. Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF: Prognostic factors in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1998;31:1-11
11. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16: 31-41
12. Takei T, Aoki A, Eguchi A, Shimizu A, Iwasa Y, Asamiya Y, Matsuda N, Sugiura H, Itabashi M, Shirota S, Tsukada M, Yoshida T, Uchida K, Tsuchiya K, Nitta K: [Effects of steroid therapy on membranous nephropathy] *Nippon Jinzo Gakkai Shi.* 2008;50:597-601
13. Perna A, Schieppati A, Zamora J, Giuliano GA, Braun N, Remuzzi G: Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2004;44:385-401
14. Schieppati A, Ruggenti P, Perna A, Remuzzi G: Nonimmunosuppressive therapy of membranous nephropathy. *Semin Nephrol.* 2003;23:333-339