

**T.C**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**



**RENAL BİYOPSİ İLE MEMBRANÖZ GLOMERULONEFRİT TANISI ALMIŞ  
HASTALARDA ANTİFOSFOLİPAZ A2 RESEPTÖR ANTİKOR SIKLIĞI VE  
DİĞER PARAMETRELER**

Dr. Büşragül YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

KONYA – 2018



**T.C**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**RENAL BİYOPSİ İLE MEMBRANÖZ GLOMERULONEFRİT TANISI ALMIŞ  
HASTALARDA ANTİFOSFOLİPAZ A2 RESEPTÖR ANTİKOR SIKLIĞI VE  
DİĞER PARAMETRELER**

Dr. Büşragül YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK

KONYA – 2018

## TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum, engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bilimsel ve manevi desteğini benden esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım sayın Hocam Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK'a

İç Hastalıkları eğitimim boyunca verdikleri destek ve yardımları için bütün İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma ve uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Rotasyon eğitimlerim süresince destek veren Kardiyoloji, Göğüs Hastalıkları, Enfeksiyon hastalıkları ve Radyoloji bölümlerindeki öğretim üyesi hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Tezimin yürütülmesi için 161518024 no'lu projemize vermiş olduğu maddi destekten dolayı Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne,

Tez konumuyla ilgili renal biyopsi örneklerinin incelenmesinde yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yard. Doç. Dr. Sıdıka FINDIK' a,

Bu günlere gelmemde maddi, manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her daim şefkatini hissettiren ve her zaman yanımda olan sevgili anneme, babama,

Hayatımı paylaştığım ve her zaman yanımda olan hayat arkadaşım sevgili eşime,

Hayatımı güzelleştiren ve anlam katan canımdan öte biricik oğluma

En içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Büşragül YILMAZ

KONYA 2018

## ÖZET

### RENAL BİYOPSİ İLE MEMBRANÖZ GLOMERULONEFRİT TANISI ALMIŞ HASTALARDA ANTİFOSFOLİPAZ A2 RESEPTÖR ANTİKOR SIKLIĞI VE DİĞER PARAMETRELER

Dr. BÜŞRAGÜL YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

KONYA—2018

**Giriş:** Membranöz nefropati (MN), nefrotik sendromun yetişkinlerde sık rastlanan bir sebebidir. Yapılan çalışmalarda idiopatik MN'li hastaların %70'inde M-Tipi fosfolipaz A2 reseptörüne karşı gelişmiş olan otoantikorların (Anti-PLA2R) varlığı gösterilmiştir. Bizim araştırmamız daha önce membranöz glomerulonefrit tanısı almış hastalara ait renal biyopsi materyallerinde anti-PLA2R varlığını ve bu hastaların klinik, laboratuvar ve tedaviye yanıt özelliklerinin değerlendirmesini amaçlayan retrospektif bir çalışmadır.

**Materyal Metod:** Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı'nda incelenmiş ve 2012-2017 tarihleri arasında membranöz glomerulonefrit tanısı almış 60 hasta çalışmamıza dahil edildi. Renal biyopsi örnekleri immunohistokimyasal yöntemler ile boyanarak PLA2R antikor varlığı araştırıldı. Hastaların demografik özellikleri, kullandığı tedaviler, tedavi süreleri, klinik değerlendirme (ödem varlığı) tedavi öncesi ve sonrası üre, kreatinin, sodyum, potasyum, serum albumin, e GFR, proteinüri düzeyleri hasta dosyalarından not edildi. Veri girişi ve analizi için bilgisayar ortamında SPSS 16.0 paket programı, verilerin özetlenmesinde kategorik değişkenler için sayı ve yüzdelikler, sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma ve ortanca kullanıldı. İstatistiksel analizde normal dağılım göstermeyen değerler nonparametrik bağımlı gruplarda Wilcoxon testi, bağımsız gruplarda Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik veriler arasında ilişkilerin belirlenmesinde Fisher Exact Ki-kare testi kullanıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 60 hastanın biyopsi örneklerinde antifosfolipaz A2 reseptör antikoru 50 vaka da (%87.7) pozitif, 7 vaka da (%12.2) negatif tespit edildi. Değerlendirmeye alınan 3 vakada ise materyal yeterli değildi. Tüm hastalarda immunsupresif tedavi ile tedavi sonrası proteinüri azaldı ( $p<0,001$ ), serum albumin düzeyleri arttı ( $p<0,001$ ), e GFR düzeyleri azaldı ( $p<0,001$ ). İmmunohistokimyasal (ihk) boyama ile antikoru olanlarla olmayanlar incelenir ise; komplet remisyona antikor olmayanlarda daha yüksek oranlarda idi ( $p<0,005$ ). Parsiyel remisyona oranları benzer olarak bulundu ( $p>0,005$ ). Tedaviye yanıt (komplet ve parsiyel remisyona) oranları antikoru

olan hastalarda daha yüksek oranda idi ( $p<0,05$ ). Hastaların çoğunluğu progresyon riski yüksek grupta idi. Progresyon riski düşük olanlar ile yüksek risk grubundakiler incelendiğinde komplet remisyon oranı düşük risk grubunda daha yüksek ( $p<0,001$ ) iken, tedaviye yanıt (komplet ve parsiyel remisyon) oranları düşük risk grubu ile yüksek risk grubunda benzerdi ( $p>0,05$ ). Orta risk grubundaki komplet remisyon oranları yüksek risk grubundan daha yüksek idi ( $p<0,05$ ). Orta risk grubunda tedaviye yanıt (komplet ve parsiyel remisyon) oranı yüksek risk grubundakilerle benzer olarak bulundu ( $p>0,05$ ). Orta ve yüksek risk grubundaki hastaların parsiyel remisyon oranları benzerdi ( $p>0,05$ ). Düşük ve Yüksek risk grubundaki hastaların parsiyel remisyon oranları benzer olarak bulundu ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Primer MGN'li hastalarda anti-PLA2R antikor varlığı yüksek oranda bulundu. Bu hastaların immunsupresif tedaviye yanıtları antikor olmayanlardan daha iyi bulundu. Antikor olmayan vakalarda tedaviye yanıtın düşük olması sekonder nedenleri akla getirmelidir. Tedaviye yanıt ve prognoz açısından primer MGN'li hastalarda anti-PLA2R antikor varlığının araştırılması uygun olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Membranöz glomerulonefropati, Anti M-Tipi fosfolipaz A2 reseptör

## ABSTRACT

### ANTIPHOSPHOLIPASE A2 RECEPTOR ANTIBODY FREQUENCY ON PATIENTS DIAGNOSED MEMBRANOUS GLOMERULONEPHRITIS WITH RENAL BIOPSY AND OTHER PARAMETERS

Dr. BÜŞRAGÜL YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

KONYA—2018

**Introduction:** Membranous nephropathy (MN) is a common cause of nephrotic syndrome in adults. Studies have demonstrated the presence of autoantibodies (Anti-PLA2R) that are developed against M-type phospholipase A2 receptor in 70% of patients with idiopathic MN. Our study aimed to evaluate the presence of anti-PLA2R renal biopsy materials and the clinical, laboratory and treatment response characteristics of patients with membranous glomerulonephritis retrospectively.

**Materials and Method:** Sixty patients diagnosed with membranous glomerulonephritis between 2012 - 2017 in Konya Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Department of Pathology, are included in the study. Renal biopsy specimens are stained with immunohistochemical methods, and the presence of PLA2R antibody was investigated. Patients' demographics, treatments, treatment duration, clinical evaluation (presence of edema) urea, creatinine, sodium, potassium, serum albumin, e GFR, proteinuria levels before and after treatment were examined from the patient files. SPSS 16.0 software program is used for the data entry and analysis, for the summary of the data concerning categorical variables the numbers and percentages are used. Mean  $\pm$  standard deviation and median values were used for the numerical variables. For the abnormal values in the statistical analysis; nonparametric dependent groups were compared with Wilcoxon test, and independent groups were compared with Mann Whitney U test. The Fisher Exact Chi-square test was used to determine the relationships between the categorical data. The results were found to be statistically significant, with 95% confidence interval and the p-value less than 0.05.

**Findings:** In the biopsy specimens of 60 patients who participated in the study, the anti-phospholipase A2 receptor antibody was found to be positive in 50 cases (87.7%) and negative in 7 cases (12.2%). In 3 of the cases evaluated the material was not sufficient. After the immune suppressive treatment proteinuria was regressed ( $p < 0,001$ ), serum albumin levels were increased ( $p < 0,001$ ), and GFR levels were decreased in all of the patients after immunosuppressive therapy ( $p < 0,001$ ). Treatment response was assessed according to the progression risk. Most of the patients (57%) were in the high-risk group. Complete remission rates were higher in the low-risk group (70%) and the intermediate

risk group (36%) compared to the high-risk group (18%) ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ , respectively). Partial remission rates were similar in the low (20%), moderate (45%) and high-risk groups (59%) ( $p < 0.05$ ). Complete remission rates were decreasing as the progression risk increased. Treatment response (complete and partial remission) rates were not different between the low (90%), moderate (81%) and high (77%) risk groups ( $p > 0.05$ ). In our study we compared treatment responses of patients to the two often preferred treatment preferences; steroid and cyclosporine treatment and steroid and cyclophosphamide treatment. In the steroid and cyclosporine group, 5 (62.5%) out of a total of nine patients had complete remission while four patients (44.4%) had partial remission. All the patients in this group were responsive to treatment. In steroid and cyclophosphamide group; out of 11 patients in total three patients (27.3%) had complete remission, and five patients (45.5%) had partial remission. Three patients (27.3%) did not give a response to the treatment. When the response rates (complete remission and partial remission) of the patients who had steroids and cyclosporin treatments were compared to response rates of the patients who had steroid and cyclophosphamide treatments both the treatment response and the complete remission rates were found similar in between the groups ( $p = 0.218$ ,  $p = 0.362$  respectively).

**Results:** In patients with primary MGN, Anti-PLA2R antibody presence was high. Immunosuppressive treatment responses of these patients were better than the patients who did not have these antibodies. The low treatment response patients with no antibodies should suggest the secondary causes. Regarding the treatment response and prognosis, examining the presence of anti-PLA2R antibody in patients with primary MGN would be appropriate.

**Key words:** Membranous glomerulonephropathy, Anti-M-type phospholipase A2 receptor

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	viii
TABLolar LİSTESİ .....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇLAR.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1.NEFROTİK SENDROM.....	3
2.1.1. MEMBRANÖZ GLOMERULONEFRİT.....	3
2.1.1.1. Tanım ve Evreleme.....	3
2.1.1.2. Etiyoloji.....	3
2.1.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.1.4. Klinik Bulgular.....	4
2.1.1.5. Patogenez.....	5
2.1.1.6. Anti- fosfolipaz A2 reseptör (Anti Pla2R) .....	6
2.1.1.7. Tedavi.....	8
2.1.1.7.1. Anjiyotensin inhibisyonu.....	8
2.1.1.7.2. Lipid düşürücü ilaçlar.....	9
2.1.1.7.3. Antikoagulasyon.....	9
2.1.1.7.4. İmmüsupresif tedaviler.....	9
2.1.2. NEFROTİK SENDROMUN MEMBRANÖZ NEFROPATİ DİŞİ NEDENLERİ.....	11
2.1.2.1. Minimal Değişim Hastalığı (MDH) .....	11
2.1.2.2.Fokal Segmental Glomeruloskleroz (FSGS) .....	11
2.1.2.3. Membranoproliferatif Glomerülonefrit (MPGN) .....	12
2.1.2.4. Diyabetik Nefropati.....	12
2.1.2.5. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) .....	12
2.1.2.6. Amiloidoz.....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
3.1. Renal Biyopsi Değerlendirmesi.....	14
3.2. Glomeruler PLA2R antijen tespiti.....	15
3.3. İstatistiksel Analizler.....	15
4. BULGULAR.....	16
5. TARTIŞMA.....	24
6. SONUÇLAR.....	29
7. KAYNAKLAR.....	31

## TABLÖLAR LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Sekonder MGN sebepleri.....	4
<b>Tablo 2:</b> Membranöz Nefropati'nin Histopatolojik Evreleri.....	6
<b>Tablo-3:</b> İhk (+) ve ihk (-) tüm hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar sonuçları ve istatistiksel karşılaştırması.....	19
<b>Tablo-4 :</b> İhk (+) hastaların laboratuvar sonuçları ve istatistiksel karşılaştırması.....	19
<b>Tablo-5 :</b> İhk (-) hastaların laboratuvar sonuçları ve istatistiksel karşılaştırması.....	20



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1:</b> Anti-fosfolipaz A2 reseptör antikoru pozitifliği (renal biyopsi örneklerinde, serolojik olarak) ve proteinüri.....	8
<b>Şekil 2:</b> x100 H&E Membranöz Glomerulonefrit Histopatolojik görünüm (Bazal membranda diffüz kalınlaşma) .....	16
<b>Şekil 3:</b> x200 PAS boyama, kalınlaşmış bazal membran .....	17
<b>Şekil 4:</b> x100 immunfloresan boyama ile bazal membranda glomeruler Ig G ve kompleman birikimleri.....	17
<b>Şekil 5:</b> x100 İmmunhistokimyasal fosfolipaz (-).....	18
<b>Şekil 6:</b> x100 İmmunhistokimyasal boyamada glomerul subepitelyal pozitif birikim....	18
<b>Şekil 7:</b> İhk boyamaya göre hastaların risk grupları.....	21
<b>Şekil 8:</b> İmmunohistokimyasal boyamaya göre hastaların tedavi cevapları.....	22
<b>Şekil-9:</b> Hastaların risk gruplarına göre tedavi oranları.....	23

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ANA</b>	Anti Nükleer Antikor
<b>ANCA</b>	Anti Nötrofilik Sitoplazmik Antijen
<b>Anti-PLA2R</b>	M-Tipi Fosfolipaz A2 reseptör antikoru
<b>FSGS</b>	Fokal Segmental Glomerüloskleroz
<b>HBV</b>	Hepatit B Virüsü
<b>HCV</b>	Hepatit C virüsü
<b>H&amp;E</b>	Hematoksilen ve Eozin boyası
<b>IFT</b>	İndirekt İmmünfloresan Tekniği
<b>MDH</b>	Minimal Değişiklik Hastalığı
<b>MGN</b>	Membranöz glomerulonefrit
<b>MN</b>	Membranöz Nefropati
<b>MPGN</b>	Membranoproliferatif Glomerulonefrit
<b>M-Tip fosfolipaz A2 reseptörü</b>	PLA2R
<b>RAS</b>	Renin-Angiotensin-Aldosteron
<b>SLE</b>	Sistemik Lupus Eritematozus

## 1. GİRİŞ VE AMAÇLAR

Membranöz Nefropati (MN) sık görülen glomerulonefritlerden birisidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda idiopatik MN'nin etyopatogenezinde glomerul podosit M-tip fosfolipaz A2 reseptörlerine karşı gelişen otoantikörlerin varlığı gösterilmiştir. 2009'da Beck ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yetişkin primer MN'li hastaların %70'inde M-Tip fosfolipaz A2 reseptörüne karşı gelişmiş otoantikörlerin (Anti-PLA2R) varlığı gösterilmiş olup, sağlıklı gönüllülerde, sekonder MN'li hastalarda, diğer glomerüler ve otoimmün hastalıklarda ise negatif bulunmuştur (Beck 2009).

Hu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bulgular, serum anti PLA2R seviyesinin aktif IMN için % 74 sensitivite ile tanısal değeri olduğunu gösterdi. Bu nedenle, serum anti-PLA2R seviyesinin, remisyon aşamasında olduğu gibi aktif evrede IMN'yi öngörmek için de yapabileceği sonucuna varıldı. Analizler, biyopsi örneklerinde PLA2R antijeninin, % 73 tanısal sensitivite ile farklı aşamalarda IMN'yi saptamak için etkili olduğunu gösterdi (Hu 2014).

Membranöz glomerulonefrit, primer glomerulonefritli hastalarda son dönem böbrek yetmezliğinin ikinci veya üçüncü nedenidir ve böbrek transplantasyonu sonrası ortaya çıkan önde gelen glomerulopatidir. Serumda anti-PLA2R antikörlerinin ölçümü ve glomerüler birikimlerde PLA2R antijeninin tespiti yapılabilmektedir. Anti-PLA2R antikörleri, yüksek spesifite (% 100'e yakın) ve sensitivite (% 70–80) değerlerine sahiptir. Arşivdeki böbrek biyopsilerinde PLA2R antikörlerinin tespit edilebilmesi membranöz nefropatinin retrospektif teşhisine olanak tanır. Bu testler, transplantasyon sonrası da dahil olmak üzere, tedavinin tanı ve izlemesinde büyük bir etkiye sahiptir (Hoxha 2012, Larsen 2013, Ronco 2015).

Debiec ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dolaşımdaki PLA2R antikörlerine sahip olmayan hastaların %24'ünde, PLA2R antijeni, immün birikimler içerisinde renal biyopsi örneğinde immüno Floresans yöntemi ile tespit edilmiştir (Debiec 2011). Bu hastalar sebat eden proteinüri ve glomerüllerde kalıcı immün deposit birikimleri ile serolojik remisyona girerken ortaya çıkabilir. Teorik olarak, PLA2R antikörleri immün birikimlerinde depolanır ve henüz mevcut immüno-analizlerle serumda tespit edilebilecek yeterince yüksek seviyelere ulaşmadığı için hastalığın erken aşamalarında da serumda tespit edilemeyebilir (Ramachandran 2015, van de Logt 2015, Francis 2016).

Segarra-Medrano ve arkadaşlarının 2014' de yaptığı çalışmada immunohistokimyasal yöntem ile anti-PLA2R antikörleri renal birikimlerinin prevalansı idiopatik MN'li hastalarda % 76.6 iken sekonder MN olanlarda % 5.8 bulundu (P=0.0001). İndirek immun Floresan yöntem, idiopatik MN'li hastaları tanımlamak için % 74.4'lük sensitivite ve % 94.1'lik spesifiteye sahiptir (Segarra-Medrano 2014). Genel olarak, anti-PLA2R için renal biyopsi örneklerinde doku boyama primer MN hastalarında dolaşımdaki anti-PLA2R'den daha duyarlı olabilir (Debiec 2011, Hoxha 2012, Svobodova 2012, Larsen 2013, Segarra-Medrano 2014).

Larsen ve arkadaşları indirekt immünofloresan yöntemi kullanarak renal biyopsi örneklerinde, 85 primer ve 80 sekonder olmak üzere toplam 165 membranöz glomerulopati vakasını inceledi. Primer membranöz glomerulopatide PLA2R için % 75 sensitivite ve % 83 spesifite olarak saptandı. Hepatit C virüsü, (% 64) sarkoidoz (% 75) ve neoplazm (% 25) PLA2R pozitif boyanan olguların çoğunda sekonder etioloji olarak saptandı (Larsen 2013).

Pang ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı çalışmada pozitif serum anti-PLA2R antikor ve glomerüler PLA2R birikimi sırasıyla % 58.8 ve % 95.6 hastada görüldü (P <001). Bu nedenle çalışmamızda retrospektif olarak immunohistokimyasal yöntemle biyopsi örneklerinde PLA2R antikor varlığını göstermeyi amaçladık.

Sekonder membranöz nefropati tedavisi altta yatan nedene yöneliktir. İdiopatik membranöz nefropati için verilen bazı tedaviler hasta ve böbrek için potansiyel toksiktir. İdiopatik membranöz glomerulonefrit (MGN) tedavisinde uyguladığımız immunsupresif tedaviler sekonder (hepatit B, malarya, şistozomiyazis) membranöz glomerulonefrit hastalığında klinik progresyona sebep olmaktadır. Bu sebeple bölgemiz hastalarında hiç yapılmamış olan bu çalışma bu iki grup arasında ayrıma olanak verdiğinden son derece klinik önem taşımaktadır.

Biz bu retrospektif çalışmamızda Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi patoloji bölümünde 2012-2016 yılları arasında Membranöz Glomerulonefrit tanısı almış 60 yetişkin hastaya ait renal biyopsi materyellerinde PLA2R antikorlarının varlığını immunohistokimyasal yöntemle araştırarak prevalansını belirleyip, bu antikoru olduğu veya olmadığı hastaların retrospektif tıbbi kayıtlarında önemli klinik ve laboratuvar bulgularının farklılıklarının değerlendirilmesi, tedaviye yanıtlarda farklılıkların olup olmadığının retrospektif olarak incelenmesini amaçladık.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.NEFROTİK SENDROM**

Nefrotik sendrom klasik olarak ağır proteinüri, minimal hematüri, hipoalbuminemi, hiperkolesterolemi, ödem, ve hipertansiyon ile prezente olur. Eğer tanı konmadan veya tedavi edilemeden bırakılacak olur ise, bu sendromların bazıları, renal yetmezlik ve GFH' de (glomeruler filtrasyon hızı) düşüşe yol açacak düzeyde ilerleyici glomeruler hasara neden olur.

Genel olarak, nefrotik sendroma sekonder hiperkolesterolemisi olan bütün hastalar, artmış kardiyovasküler hastalık riski nedeniyle lipid düşürücü ilaçlarla tedavi edilmelidir. Su ve tuz retansiyonuna bağlı sekonder ödem diüretiklerin doğru kullanımı ile intravasküler volüm eksikliğinden kaçınma ile kontrol edilebilir. Nefrotik sendrom ile birliktelik gösteren hiperkoagülan durumlara sekonder venöz komplikasyonlar, antikoagülanlar ile tedavi edilebilir. Tiroid bağlayıcı globulin gibi çeşitli serum bağlayıcı proteinlerin kaybı fonksiyonel testlerde değişimlere yol açar. Son olarak, proteinürünün kendi başına nefrotoksik olduğu ileri sürülmüştür ve renin anjiyotensin inhibitörleri ile proteinüri azaltılabilir.

#### **2.1.1. MEMBRANÖZ GLOMERULONEFRİT (MGN)**

##### **2.1.1.1. Tanım ve Evreleme**

MGN nefrotik sendromun yetişkinlerde en sık rastlanan nedenidir (Tiebosch 1987, Haas 1997). MGN subepitelyal immünglobulin ve buna bağlı kompleman komponentlerinin depolanması neticesinde oluşan glomerul bazal membran kalınlaşması ile karakterize olan otoimmün bir hastalıktır (Beck 2010, Beck 2014). Beyaz ırkta diğerlerine göre daha sık nefrotik sendrom sebebidir ve uzun dönemde hastaların %40-50'sinde son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişir (Gluck 1973, Abe 1986, Cattran 2008).

##### **2.1.1.2. Etiyoloji**

MGN'li vakalar primer, sekonder olarak iki gruba ayrılabilir. Erişkinlerde olguların %75'i gibi büyük bir kısmını primer MGN'ler oluşturmaktadır (Jennette 2007). Primer MGN'li vakaların büyük bir kısmında (%70) M-Tipi Fosfolipaz A2 reseptörüne karşı gelişmiş oto-antikolar (Anti-PLA2R) saptanmıştır (Beck 2009). Vakaların %25-30 unda MGN, SLE, Tip 1 Diyabetes Mellitus, Romatoid Artrit, Hashimoto Hastalığı, Anti-Glomerül Bazal Membran Hastalığı, ANCA-Pozitif vaskülitler, Graft-Versus-Host hastalığı gibi otoimmün hastalıklara; Hepatit B (HBV), Hepatit C (HCV), Sifiliz, Şistozoma, Malarya, Lepra gibi bazı infeksiyöz ve paraziter hastalıklara; altın, kaptopril, non-steroidal antiinflamatuvar, penisillamin gibi bazı ilaçlara; civa, formaldehid gibi bazı toksinlere; prostat, meme, akciğer gibi solid organ tümörlerine sekonder olarak da gelişebilir. (Cahen 1989, Zeng 2008). Sekonder MGN sebepleri Tablo-1'de gösterilmiştir.

**Tablo-1 : Sekonder MGN sebepleri:**

<b>Etiyoloji</b>	<b>Örnekler</b>
Kanserler	Karsinomlar
İnfeksiyonlar	Malarya, hepatit B ve C, sifiliz, lepra
İlaçlar	Penisilamin, Altın
İmmünojenik Sebepler	Sistemik lupus eritematozus, mik s konnektif doku hastalığı, tiroidit, dermatitis herpetiformis
Böbrek Transplantasyonu Sonrasında	Rekürrent Hastalık, de novo membranöz nefropati
Çeşitli Sebepler	Orak hücreli anemi
Serum Bovine Albumin	Çocuklarda

### **2.1.1.3. Epidemiyoloji**

Membranöz nefropati tüm etnik gruplarda ve herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir, ancak tepe insidansı 30-50 yaşlar arasında ulaşılır, çocuklarda nadirdir ve erkek/kadın oranı 2:1 dir. Primer MGN, diyabetik olmayan erişkinlerdeki nefrotik proteinürünün en sık sebebidir. MGN, Amerika Birleşik Devletleri ulusal kayıt sistemi verilerine göre, tüm son dönem böbrek yetmezlikli hastaların %0.4'ünden sorumludur ve sıklığı milyon nüfus başına 8 olarak bildirilmiştir (Ferverza 2008).

### **2.1.1.4. Klinik Bulgular**

MGN hastalarının %70-80 i nefrotik sendrom ve non-selektif proteinüri ile prezente olurken %20-30 hastada subnefrotik proteinüri saptanır. (Gluck 1973, Ponticelli 2014) İdrar sedimenti fakirdir ancak %40 hastada mikroskopik hematüri olabilir. Hastaların üçte birinde nefrotik sendrom relapslarla seyrederek ancak renal fonksiyonlar normaldir, klirens kaybı yalnızca %10-20 hastada görülür. Hastaların diğer üçte birinde ise renal yetmezlik gelişir veya hasta nefrotik sendrom komplikasyonlarına bağlı olarak kaybedilir. (Donadio 1988, Glassock 2003) Erkek cinsiyet, başlangıç yaşı (özellikle 50 yaşından büyük), hipertansiyon, tanı anında yüksek serum kreatinin değeri, 8-10 g/gün'den fazla proteinüri ve biyopside ileri histopatolojik bulgular ise kötü prognostik kriterler olarak görülmektedir (Reichert 1995, Reichert 1998, Shiiki 2004, Branten 2005, Cattran 2008, Segal 2012) Trombotik komplikasyonlar tüm nefrotik sendromların bir özelliği olmakla birlikte, renal ven trombozu, pulmoner emboli ve derin ven trombozu insidansı en yüksek MGN hastalarında görülmektedir. Profilaktik antikoagülasyon tartışmalıdır, ancak kanama

yönünden risk faktörleri olmadığı durumlarda, şiddetli ve uzun süren proteinüri varlığında önerilmektedir. Primer MGN hastalarında serum kompleman düzeyleri normaldir, Anti Nükleer Antikor (ANA), Anti-ds DNA, romatoid faktör gibi serolojik göstergeler sıklıkla negatiftir.

### 2.1.1.5. Patogenez

MGN etiyojide ve patofizyolojide kaydedilen tüm gelişmelere rağmen tanısı böbrek biyopsisi ile konulan bir hastalıktır. MGN'nin patolojik tanısında vazgeçilmez olan, glomerüler bazal membranın (GBM) dış yüzeyi ile podosit arasında başlayan subepitelyal immün kompleks ve IgG birikimi olmasıdır. Bu yüzden tanıda elektron mikroskopisi ve immünfloresan çalışma kullanılmaktadır. 1968'de Ehrenreich ve Churg elektron mikroskopisinde subepitelyal immün depozitlerin yerleşimine göre MGN'nin evrelerini de tanımlamışlardır (Mellors 1956,-Ehrenreich 1968) (Tablo 2).

Son zamanlara kadar MGN patogenezine dair elde edilen bilgilerimizin büyük kısmı Heymann Nefriti modeli olarak da bilinen deneysel bir sıçan çalışmasına dayanmaktaydı (De Heer 1993, Ronco 2012). Heyman nefritinin oluşmasından sorumlu, podositlerdeki hedef antijen megalin idi ancak ne insan podositlerinde ne de idiyopatik membranöz nefropatili hastaların biyopsi örneklerindeki immün depozitlerde megalin varlığı gösterilememiştir (Murphy 1988).

İlk olarak 2009'da Beck ve arkadaşları tarafından MGN'deki majör hedef antijenin M-Tipi fosfolipaz A2 reseptörü (PLA2R) olduğu gösterilmiş olup Anti-PLA2R, sağlıklı gönüllülerde, sekonder MGN'li hastalarda, diğer glomerüler ve otoimmün hastalıklarda ise negatif bulunmuştur (Beck 2009). Bu yüzden idiyopatik MGN otoimmün bir podositopati olarak değerlendirilmektedir. Sekonder MGN ise immünkomplekslerin dışarıdan gelerek GBM üzerinde çökmesi ile oluşur. Her iki MGN sürecinde immünkomplekslere karşı gelişen antikörlerin etkinleştirdiği kompleman etkinliği ile podositlerin ayakta kalmasında kayıplar olur ve proteinüri belirginleşir (Cybulsky 1986, Takano 2013). Komplemanın sürekli aktif olması MGN de podositlerde tamiri mümkün olmayan değişikliklerle sonuçlanır (Rus 2011).

İdiyopatik membranöz glomerulonefrit (IMGN) patogenezinde PLA2R kesin rolü hala henüz iyi anlaşılmamış olsa da, anti-PLA2R devrede olması IMGN için son derece önemlidir (Svobodova 2012). Birçok yeni çalışma, anti-PLA2R antikör serum düzeylerinin nüks sırasında artan veya tedaviye bağlı remisyon sırasında azalan, yeni gelişen hastalık aktivitesi ve klinik şiddeti (proteinüri, hipoalbuminemi, glomeruler filtrasyon hızı) ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Svobodova 2012, Oh 2013, Beck 2014, Du 2014, Segarra 2014, Obrisca 2015, Ramachandran 2015). Buna göre, PLA2R antikörleri yalnızca idiyopatik membranöz nefropatiyi teşhis etmek değil, aynı zamanda hastalığın seyrini izlemek için umut verici görünmektedir (Obrisca 2015). M-tipi fosfolipaz A2 reseptörüne (PLA2R-AB) karşı otoantikörlerin varlığı, idiyopatik membranöz nefropati için gelecek vaad eden bir biyomarker olarak kabul edilmektedir (Du 2014). Membranöz nefropatili hastalarda anti-PLA2R antikörünü belirlemek için kullanılan yöntemler, idiyopatik formunun teşhisi için son derece önemlidir ve immünohistokimyasal boyama ile anti-

PLA2R antikorlarının varlığı, idiyopatik membranöz nefropati vakalarını tespit etmek için daha duyarlı yöntemdir (Segerra 2014).

**Tablo 2- Membranöz Nefropati'nin Histopatolojik Evreleri (Ehrenreich ve Churg 1968)**

	Elektron Mikroskopi (EM)	Işık Mikroskopisi (IM)
1. evre	Subepitelyal immün depozitler vardır, GBM normaldir	GBM normaldir (depozitler Malory trichrome boyası ile görülebilir) .
2. evre	GBM dış yüzeyinde ve immün depozitlerin arasında 'spike' (bazal membran benzeri materyal) oluşumları gözlenir.	'Spike' oluşumları periodik asitsilver methenamin (Jones) boyasıyla IM'de gösterilebilir.
3. evre	Bazal membran benzeri materyal 'kubbe' görünümünde, GBM'ı kapsayan düzensiz kalınlaşma	Bazal membran benzeri materyal 'kubbe' görünümünde, GBM'ı da kapsayan düzensiz kalınlaşma
4. evre	İmmün depozitler elektron-lusenttir, reabsorbedir; 'köpük' veya 'İsviçre peyniri' görüntüsü gözlenir.	GBM'da aşırı düzensiz kalınlaşma depozitlerin çözünmesine eşlik eder.

#### **2.1.1.6. Anti- fosfolipaz A2 reseptör (Anti Pla2R):**

Glomerüler podositlerde yüksek oranda eksprese edilen bir transmembran reseptörü olan M-tipi PLA2R, insan idiyopatik MGN'de önemli bir antijen olarak tanımlanmıştır (Beck 2009). Beck ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, idiyopatik MGN'si olan 37 (% 70) hastanın 26'sında PLA2R'ye dolaşımdaki otoantikörler tanımlanmış ve seri serum örnekleri bulunan hastalarda hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Beck 2009). Buna karşılık; MGN dışındaki proteinürik durumları olan 15 hastada (diyabetik nefropati ve fokal segmental glomerüloskleroz gibi), 30 sağlıklı katılımcıda ve lupus veya hepatit B'ye bağlı sekonder MGN'li 8 hastada serumda PLA2R antikörleri olduğuna dair bir kanıt yoktu. MGN dışındaki proteinürik durumları olan 15 hastadan (diyabetik nefropati veya fokal segmental glomerüloskleroz gibi); veya 30 sağlıklı bireyden. Dolaşan anti-PLA2R antikörleri, idiyopatik (fakat ikincil olmayan) MGN'deki glomerüler immün birikimlerinde en fazla bulunan IgG alt sınıfı olan IgG4'dür. MGN'li hastalardan böbrek biyopsisi ile elde edilen böbrek dokusunun immün birikimlerinde IgG4 ile lokalize PLA2R ve anti-PLA2R antikörleri bu dokudan ayrıştırılabilir. Bu, IgG4 ve

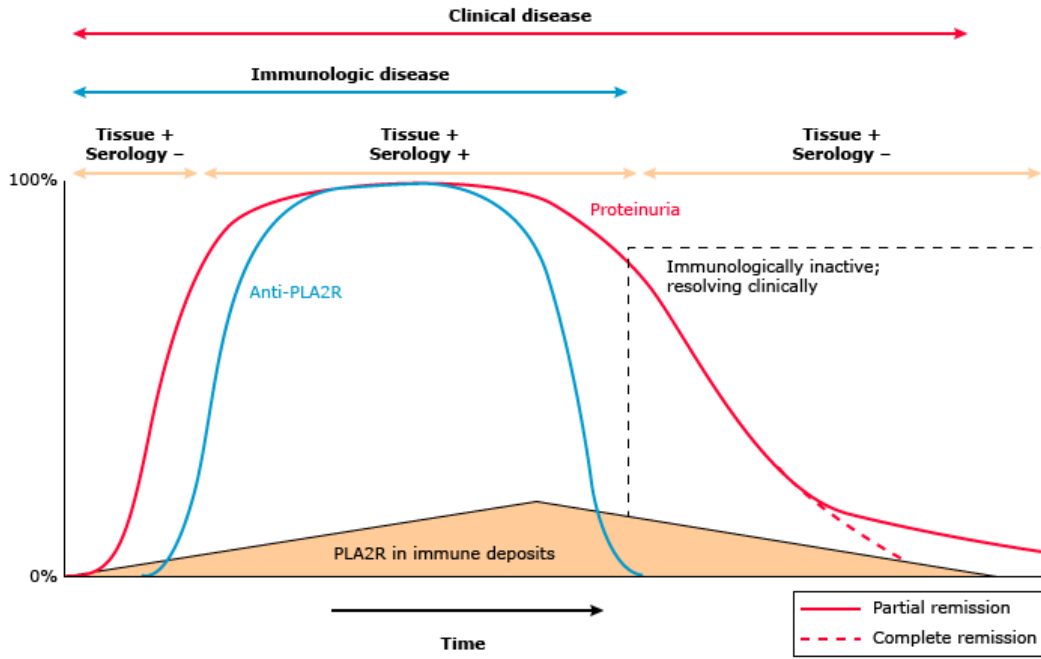
PLA2R'nin hiçbir kolokalizasyonu olmadığı ve anti-PLA2R antikollarının elüte edilemediği sekonder MN biyopsilerindeki bulguların tersine idi.

Anti-PLA2R otoantikollarının çoğunluğu PLA2R proteininin spesifik bir bölgesini hedefliyor görünmektedir (Fresquet 2014, Kao 2015, Beck 2015). İki bağımsız çalışma, PLA2R'nin N-terminusuna yakın üç alanı anti-PLA2R için dominant epitop olarak tanımlamıştır (Fresquet 2014, Kao 2015) ve bir çalışma ayrıca antikor-antijen etkileşimini büyük ölçüde inhibe edebilen küçük bir dokuz-amino asit sekansı tanımlamıştır (Fresquet 2014, Kao 2015).

Hofstra ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, anti-PLA2R klinik durumla güçlü bir şekilde korele olduğu bildirilmiştir (Hofstra 2011). Başka bir çalışmada, daha düşük anti-PLA2R titreleri, daha yüksek spontan remisyon oranıyla ilişkili olduğu görüldü (Hofstra 2012), ve diğer iki çalışmada anti-PLA2R'deki bir düşüş immünsüpresif tedaviye klinik yanıtı öngördü (Beck 2011, Ruggenti 2011). Beşinci bir çalışma, tanıdan sonraki iki yıl içerisinde daha yüksek anti-PLA2R titrelerinin, takip eden beş yıllık takip süresi boyunca böbrek fonksiyonlarında progresif bozukluğu öngördüğünü ortaya koymuştur (Kanigicherla 2013). Bununla birlikte bu durum, serum toplandığı zamandaki artan hastalık aktivitesini yansıtmış olabilir; daha düşük anti-PLA2R titreleri zaten immünolojik ve klinik remisyona giren bireyleri tanımlamış olabilir.

PLA2R tesbiti için, immünofloresan veya immünhistokimyasal yöntemler ile böbrek biyopsi örneğinin boyanması, PLA2R ile ilişkili primer MGN'yi tanımlamak için başka bir yöntemdir (Debiec 2011, Hoxha 2012, Larsen 2013). Örneğin, dolaşımdaki anti-PLA2R'nin (%57) nispeten düşük bir duyarlılığını bildiren yukarıda bahsedilen çalışmada, dolaşımdaki antikollara sahip olmayan hastaların %24'ünde, PLA2R antijeni, immün birikimler içerisinde renal biyopsi örneğinde immünofloresans yöntemi ile tespit edilmiştir (Debiec 2011). Bu hastalar sebat eden proteinüri ve glomerüllerde kalıcı immün deposit birikimleri ile serolojik remisyona girerken ortaya çıkabilir. Teorik olarak, anti-PLA2R antikolları immün birikimlerinde depolanır ve henüz mevcut immüno-analizlerle serumda tespit edilebilecek yeterince yüksek seviyelere ulaşmadığı için hastalığın erken aşamalarında da serumda tespit edilemeyebilir.(Şekil 1) (Ramachandran 2015, van de Logt 2015, Francis 2016). Genel olarak, PLA2R için doku boyama primer MN hastalarında dolaşımdaki anti-PLA2R'den daha duyarlı olabilir (Debiec 2011, Hoxha 2012, Larsen 2013, Svobodova 2012, Segarra-Medrano 2014). Spesifite %100'e yakındır; bununla birlikte, hepatit B virüsü enfeksiyonu, neoplazmlar, nonsteroid antiinflatuvar ilaç (NSAID) kullanımı veya sarkoidoz ile ilişkili sekonder MGN'li bazı hastaların immün birikimlerinde PLA2R saptanmıştır, fakat sistemik lupus nefriti değildir (Hoxha 2012, Larsen 2013, Svobodova 2012, Segarra-Medrano 2014). Bunun tesadüfi bir ilişkiyi temsil etmesi mümkündür ve bu tür vakaları PLA2R ilişkili MGN'ye sahip olarak değerlendirilmesi önerilmektedir.

İdiyopatik MGN'li yetişkin hastaların çoğunda dolaşımdaki anti-PLA2R ve / veya PLA2R böbrek immün birikimlerinin saptanması, hastalığın tanısında ileriye doğru büyük bir adım teşkil etmektedir. İmmünolojik olarak aktif idiyopatik MGN'li bireylerde anti-PLA2R otoantikollarının sensitivitesi ve spesifikliğı, primer MGN'nin noninvaziv tanısı ve hastalık aktivitesinin izlenmesi için serolojik bir immünoassayın geliştirilmesini sağlamıştır.



Schematic representation of the temporal association of serological tests for anti-PLA2R, tissue staining for PLA2R, and clinical activity represented by proteinuria. Note that tissue staining for PLA2R may precede the appearance of circulating anti-PLA2R and persist after the antibodies disappear from circulation. Resolution of proteinuria lags behind immunological remission.

PLA2R: phospholipase A2 receptor.

Reproduced from: Francis JM, Beck LH Jr, Salant DJ. Membranous nephropathy: A journey from bench to bedside. *Am J Kidney Dis* 2016; 68:138. Illustration used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.

**Şekil -1:** Anti-fosfolipaz A2 reseptör antikoru pozitifliği (renal biyopsi örneklerinde, serolojik olarak) ve proteinürü

### 2.1.1.7. Tedavi

MGN hastalarının %30 unda spontan remisyon gelişirken, %30 hastada uzun dönemde SDBY gelişebilir. Kalan hasta grubunda ise değişik düzeylerde proteinürü olabilir. Sekonder MGN tedavisi nedene yönelik yapılırken primer MGN tedavisi SDBY'ye ilerleme riski söz konusu olduğunda immun supresif ilaç tedavileri gündeme gelmektedir (du Buf-Vereijken 2005, KDIGO 2012) Hastalardaki kademeli iyileşme göze alındığında sadece şiddetli ve ilerleyici hastalığı olan seçilmiş vakalar immunsupresif tedavi almalıdır. Buna karşın hemen hemen tüm hastalar anjiyotensin inhibisyonu, lipid düşürücü ilaçlar ve seçilmiş vakalarda antikoagülasyon düşünülmelidir.

#### 2.1.1.7.1. Anjiyotensin inhibisyonu

Proteinürik kronik böbrek hastalığı olan hastaların hemen hepsinde bir ACEİ (Anjiyotensin converting enzim inhibitörü) veya ARB (Anjiyotensin II reseptör blokeri) kullanılması önerilmektedir. Çünkü bu tedavi intraglomeruler basıncı düşürür ve hastalık ilerlemesini önemli ölçüde azaltır.

### **2.1.1.7.2. Lipid düşürücü ilaçlar**

Hiperlipidemi, sıklıkla serum kolesterol düzeylerindeki yükselme ile birlikte genellikle nefrotik sendromlu hastalarda mevcuttur. Bu hiperkolesterolemi için temel tedavi seçeneği statinlerdir.

### **2.1.1.7.3. Antikoagulasyon**

Nefrotik sendromlu hastalar, özellikle MGN li hastalar derin ven trombozu ve renal ven trombozu veya pulmoner emboli gibi trombotik olaylar için risk altındadır. Tomboembolik olayı olan tüm hastalar başlangıçta düşük moleküler ağırlıklı heparin ile tedavi edilmeli bunu takiben oral antikoagulasyon kullanılmalıdır.

### **2.1.1.7.4. İmmunsupresif tedaviler**

MGN nin doğal seyri değişken olabilir. Bazı hasta gruplarında antiproteinürik etki sağlayan ACEİ/ARB yeterli olabilirken bazı hasta gruplarında immunsupresif tedaviler endikedir. Hafif ve orta şiddetli hastalığı olan birçok hastada spontan remisyon görülebildiğinden ve immunsupresif ajanların kayda değer bir toksisitesi olduğundan, tedavi kararı hastanın ilerleyici hastalığa sahip olma olasılığına dayanmalıdır (Pei 1992, Ponticelli 1992, Cattran 1997). MGN li hastalarda progresyon riskleri 3 gruba ayrılır (Cattran 1997).

- 1- Düşük progresyon riski: Proteinüri miktarı <4gr/gün olan ve kreatinin klirensi normal sınırlarda olan hastalar,
- 2- Orta progresyon riski: Proteinüri 4-8 gr/gün ve kreatinin klirensi normal veya sınırda olan hastalar,
- 3- Yüksek progresyon riski: Proteinüri miktarı >8gr/gün ve/veya azalmış kreatinin klirensi olan hastalar.

Düşük progresyon riskine sahip hastalar uzun süreli çok iyi bir prognoza sahip olduklarından ve sıklıkla spontan kısmi veya tam remisyona girdikleri için subnefrotik proteinüriye sahip oldukları sürece immunsupresif ajanlar ile tedavi önerilmez (Schieppati 1993, Ponticelli 1995, Cattran 2001, Jha 2007, Hladunewich 2009). Bu grup hastalarda önerilen seçkin tedavi ACEİ/ARB gibi RAS inhibitörleridir.

Orta risk progresyon riskine sahip hastaların %45 ine kadar kısmı üç ila dört yıllık bir sürede spontan tam veya kısmi remisyona girebilirler. Spontan remisyon en fazla kadınlarda, çocuklarda, daha az proteinürisi olanlarda ve 50 yaş altındaki yetişkinlerde normal serum kreatinin konsantrasyonu ve benign histolojik özellikler ile ortaya çıkmaktadır (Pei 1992, Schieppati 1993, Hogan 1995, Ponticelli 1995) Bu hasta grubunda steroid ve sitotoksik ajan kombinasyonunun etkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (Ponticelli 1995, Jha 2007). İmmunsupresif tedavinin potansiyel olarak ciddi yan etkileri olduğu ve kayda değer bir relaps oranı ile ilişkili olduğundan, ılımlı progresyon riski olan hastalarda altı ay boyunca immunsupresif ilaç kullanılmadan yakın izlem önerilmektedir.

Optimal tedaviye rağmen proteinüri miktarı 4 gr/gün den daha fazla ise immunsupresif tedavi endikedir.

Yüksek progresyon riskine sahip hastalar belirgin hipoalbuminemi ve ödem gibi belirgin nefrotik semptom ve bulgulara sahip olabilir. Yüksek progresyon riskine sahip hastaların yaklaşık %75 i beş yıl içinde SDBY ilerler ( Pei 1992, Cattran 2005). MGN ye bağlı glomeruler filtresyon hızında düşme nedeniyle yüksek risk progresyon grubundaki hastaların tedavi tercihinde glukokortikoid ve sitotoksik ajan (siklofosfamid veya klorambusil ) kombinasyonunun yararlı olduğu bildirilmiştir (Bruns 1991, Jindal 1992, Reichert 1994, Branten 1998, Ponticelli 1998, Torres 2002, du Buf-Vereijken 2004). Şiddetli semptomlarla başvuran hastalarda (serum albumin <2gr/dl, yüksek serum kreatinin düzeyi) gecikmeden immunsupresif tedavi ile tedavi edilebilir. Ancak ileri kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda immunsupresif tedavinin yararı net olmadığından istisnadır.

Yapılan çalışmalarda steroid monoterapisinin proteinüri, hastalık progresyonu ve renal sağkalım üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle MN'de steroid monoterapisi önerilmez. (Ponticelli 1984, Cattran 1989)

Tedavide en sık kullanılan immunsupresif protokol steroid ve alkilleyici ilaç kombinasyonudur. Ponticelli ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 6 aylık klorambusil/siklofosfamid ve steroid kombinasyonunun, sadece steroid, plasebo, ve sadece siklofosfamid protokollerine göre hem komplet, hem de spontan remisyon sağlamada daha başarılı olduğu gösterilmiştir (Cattran 2001).

Tedavide kullanılan diğer bir grup ilaç da kalsinörin inhibitörleridir. Yapılan retrospektif bir analizde siklosporin bazlı rejimlerin, alkilleyici ajanlara göre daha yüksek remisyon oranlarına sahip olduğu ancak relaps oranlarının ise diğer gruba göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Renal sağkalım ve hastalık progresyonu üzerinde her iki grubun etkisi benzer bulunmuştur (Chan 2007).

İdiopatik MGN de kullanılan diğer bir tedavi seçeneği de rituksimabdır. Yapılan çalışmada nonimmunsupresif tedavi alan (anjyotensin inhibisyonu, diüretikler ve statin grupları) ile nonimmunsupresif tedaviye ek olarak rituksimab verilen hasta grupları karşılaştırıldığında (6 aylık tedaviden sonra 3,5 gr/gün den daha fazla proteinürisi olan) protein remisyonunda anlamlı fark yoktu. Proteinüri, serum kreatinin ve altı ayda tahmini glomeruler filtrasyon hızı (e GFR) iki grup arasında benzerdi. Ancak rituksimab ile tedavi edilenlerde serum albumin seviyeleri daha yüksekti. Başlangıçta hastaların %73 ünde mevcut olan anti-PLA2R antikörleri, rituksimab alan hastaların büyük bir kısmında negatifleşti (%50 ye karşın %12) Ciddi yan etkiler iki grup arasında benzerdi (Dahan 2016).

## **2.1.2. NEFROTİK SENDROMUN MEMBRANÖZ NEFROPATİ DIŞI NEDENLERİ**

### **2.1.2.1. Minimal Değişim Hastalığı (MDH)**

Çocukluk çağı nefrotik sendromlarının %70-90 ına sebep olur iken, erişkinlerde nefrotik sendrom vakalarının sadece %10-15 inden sorumludur. MDH genellikle primer renal hastalık olarak prezente olur, fakat Hodgkin hastalığı, allerji veya nonsteroid antienflamatuar ilaç kullanımı gibi çeşitli durumlarda da birliktelik gösterebilir. MDH de renal biyopsi materyalinin ışık mikroskopisinde belirgin glomeruler lezyon görülmez, immunfloresan mikroskopide depozitler görülmez, bununla birlikte bazen mesangiumda küçük miktarlarda Ig M görülebilir. MDH de elektron mikroskopisi ile sürekli olarak slit-por membranlarının zayıflaması ile birlikte epitelyal podositleri destekleyen ayaklı çıkıntılar silinmesi gözlenir. MDH ani başlangıçlı ödem ve nefrotik sendrom ile prezente olur. Çocukların %30 u spontan remisyona girmesine rağmen, günümüzde tüm çocuklar steroid ile tedavi edilmektedir. Böbrek biyopsisi sadece tedaviye yanıt vermeyen hastalara yapılmalıdır. Prednizon birinci sıra tedavidir ve siklofosfamid, klorambusil ve mikofenolat mofetil gibi diğer immunsupresif ilaçlar sık relaps gösterenler, steroid bağımlılar veya steroide dirençli vakalar için saklanır.

### **2.1.2.2. Fokal Segmental Glomeruloskleroz (FSGS)**

FSGS erişkinlerde idiopatik nefrotik sendromun altında yatan en yaygın lezyonlar arasında yer alırken, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm vakaların %35 ini ve siyah ırk arasındaki vakaların %50 sini oluşturmaktadır. FSGS tüm glomerulleri değil de bazılarını etkileyen segmental glomeruler skarlarla karakterize renal hasarlanma paternini ifade etmektedir. FSGS patogenezi olasılıkla multifaktöriyeldir. Olası mekanizmalar T hücre aracılıklı dolaşan permeabilite faktörü, TGF-beta aracılıklı hücrel proliferasyon ve matriks sentezi ve genetik mutasyonlarla birliktelik gösteren podosit anormalliklerini kapsamaktadır.

FSGS herhangi bir düzeydeki proteinüri, hematüri, hipertansiyon verenal yetmezlik ile prezente olabilir. Hastaların %50 sinde 6-8 yıl içinde renal yetmezlik gelişir. FSGS de nadiren spontan remiyon gözlenir, fakat proteinürininin tedaviyle remisyona girmesi prognozu önemli ölçüde iyileştirir. Primer FSGS li hastaların tedavisi renin anjiyotensin inhibitörlerini içermelidir. Retrospektif çalışmalara dayanarak, nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalar steroidler ile tedavi edilebilir, ancak tedaviye yanıt MDH a göre oldukça düşüktür. Tedavide siklosporin ve diğer sitotoksik ajanların steroid tedavisi üzerine az miktarda eklenmiş fayda sağladığı ileri sürülmektedir. Primer FSGS transplantasyon sonrası renal allograftların %25-40 ında rekürrens gösterir. Bu vakaların yarısında graft kaybı gelişir. Sekonder FSGS tedavisi tipik olarak altta yatan nedenin tedavisini ve proteinürininin kontrol edilmesini içermektedir. Sekonder FSGS de steroidler veya diğer immunsupresif ajanların tedavide herhangi bir rolü yoktur.

### 2.1.2.3. Membranoproliferatif Glomerülonefrit (MPGN)

MPGN, histolojik olarak glomerül hücrelerinde proliferasyon, mezengium ve glomeruler bazal membran kalınlaşması ile karakterize immun aracılıklı bir glomerulonefrittir ve hastaların %70 inde hipokomplementemi bulunur. MPGN patolojik olarak Tip I, Tip II VE Tip III hastalık tiplerine ayrılır. Tip I yaygın olarak persistan hepatit C enfeksiyonları, otoimmün hastalık benzeri lupus veya kriyoglobulinemi veya neoplastik hastalıklarla birliktelik gösterirken, Tip II ve Tip III MPGN genellikle idiyopatikdir. (Tablo 1) proteinüri varlığında, renin anjiyotensin sistem inhibitörleri ile tedavi mantıklıdır. Primer MPGN nin özellikle çocuklarda olmak üzere steroidlerle tedavisinin etkinliğini destekleyen kanıtlar mevcuttur. Sekonde MPGN de eşlik eden enfeksiyon, otoimmün hastalık veya neoplazmların tedavisinin faydası gösterilmiştir.

### 2.1.2.4. Diyabetik Nefropati

Böbrekler diyabetin ana hedef organlarından biridir ve diyabetik nefropati dünya genelinde hızla büyüyen bir problemdir. Diyabetik nefropati hastalarının sayısındaki dramatik artış obezite, metabolik sendrom ve Tip II diyabetes mellitustaki epidemik artışı yansıtmaktadır. Tip I ve Tip II diyabetik hastaların yaklaşık %40 ında nefropati gelişir. Ancak Tip I e (%10) kıyasla Tip II (%90) diyabetin daha yüksek prevalansı nedeniyle, diyabetik nefropati hastalarının çoğunluğu Tip II hastalığa bağlıdır.

Böbrekte kapiller bazal membran kalınlaşması, diffüz mezengial skleroz, nodüler glomerüloskleroz (Kimmelstiel- Wilson nodülleri olarak isimlendirilen eozinofilik PAS+ nodüller), hem afferent hem de efferent arteriyollerde hyalin skleroz görülür. Başlangıç bulgusu glomerüler hiperfiltrasyondur. Daha sonra sırasıyla mikroalbüminüri, makroalbüminüri ve aşikar böbrek yetmezliği gelişir. Tedavide ACEI/ARB (Anjiyotensin converting enzim/ Anjiyotensin reseptör blokerleri) kullanımı ve glisemik kontrol, merkezi öneme sahiptir.

### 2.1.2.5. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

SLE etyolojisi bilinmeyen, sıklıkla doğurganlık çağındaki kadınları etkileyen sistemik otoimmün bir hastalıktır. Lupus nefriti SLE un yaygın ve ciddi bir komplikasyonudur. Hastaların %30 ila %50 'sinde tanı anında renal hastalığın klinik manifestasyonları bulunur. Erişkinlerde %60 ve çocukların %80 inde hastalık seyri sırasında bir noktada renal anormallik gelişir. Lupus nefriti kompleman kaskadını aktive ederek kompleman aracılıklı hasar, lökosit infiltrasyonu, prokoagülan faktörlerin aktivasyonu ve çeşitli sitokinlerin salınımına yol açan dolaşımdaki immun komplekslerin birikiminden kaynaklanmaktadır. Renal hastalığın en yaygın klinik bulgusu proteinürüdür, fakat hematüri, hipertansiyon, değişen derecelerde renal yetmezlik ve eritrosit silendirleri ile aktif idrar sedimenti bulgularının tümü bulunabilir.

1974 deki dünya sağlık örgütü (WHO) çalıştayı ilk olarak lupus ilişkili glomeruler hasarlanmanın çeşitli paternlerinin altını çizmiştir ve bunlar 1982 de modifiye edilmiştir. 2004 de uluslararası nefroloji topluluğu, renal patoloji topluluğu ile işbirliği içinde sınıflandırmayı güncellemiştir. Biyopside görülen lezyonların en son versiyonu (Tablo-2) klinikopatolojik versiyonunu en iyi tanımlar, değerli prognostik bilgi sağlar ve modern tedavi tavsiyeleri için temel oluşturmaktadır.

#### **2.1.2.6. Amiloidoz**

Renal amiloidoz vakalarının çoğunluğu immunglobulin hafif zincirlerinin primer fibriller birikimi amiloid L (AL) veya serum amiloid A (AA) protein fragmanlarının fibriller birikimine bağlı olarak gelişir. Her iki tablonun, farklı nedenlere bağlı olmasına rağmen, klinikopatofizyolojisi oldukça benzerdir. Amiloid karaciğer, kalp, periferel sinirler, karpal tünel, üst farenks ve böbreği infiltre ederek restriktif kardiyomyopati, hepatomegali, makroglossi ve ağır proteinüriye (bazen reval ve trombozu eşlik edebilir) neden olur.

Aynı zamanda primer amiloidoz olarak adlandırılan sistemik AL amiloidoz, multiple myeloma sekonder gelişir ve prognozu oldukça kötüdür. Sekonder amiloidoz ise kronik inflamatuvar hastalıklara (Romatoid Artrit, Ailevi Akdeniz Ateşi, Bronşiektazi vb) sekonder olarak gelişir. Her iki tablo da sıklıkla nefrotik sendrom ile prezente olur. AA ve AL amiloid fibrilleri Kongo kırmızısı ile saptanabilir veya elektron mikroskobu ile daha detaylı saptanabilir. Tedavi primer amiloidozda altta yatan hastalığın tedavisi iken sekonder amiloidozda kolşisin verilmektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı'nda böbrek biyopsileri incelenmiş ve membranöz glomerulonefrit tanısı almış 60 (K:31, E:29) hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların patoloji blokları arşivden bulundu. Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalara Etik Kurulu'ndan 27.05.2016 tarihli 2016/561 karar sayılı etik kurul izni alındı. Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Komitesince 161518024 proje numarası ile desteklendi.

Hastalara Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Meram Eğitim ve Araştırma Hastanesinde biyopsi yapılmıştı. Hastaların nefroloji kliniklerindeki takip dosyaları incelendi. Demografik özellikler (yaş, cinsiyet, ödem vb), tanı esnasında bakılan viral markerlar, antinükleer antikor (ANA), Antids dna varlığı tedavi süreçlerinde kullanılan immunosüpresif tedaviler, anjiyotensin converting enzim inhibitörü (acei), anjiyotensin reseptör blokleri (arb) kullanımı ve etkileri, , tedavi süresi, tedavi öncesi ve sonrası kanda üre, kreatinin, sodyum, potasyum, proteinüri, serum albumin değerleri hasta dosyalarından alındı. e GFR, MDRD formülü kullanılarak hesaplandı.

Hastaların ortalama tedavi ve takip süreleri 23 (6 ay-58 ay) aydı. Hastaların %68'ine acei veya arb, %35'ine siklosporin, %35'ine siklofosamid, %13 hastaya azotiyopürin, %63 hastaya steroid (metilprednizolon ve prednizolon) %6 hastaya diltiazem veya verapamil %1,6 hastaya MMF (mikofenolat mofetil) verilmişti. Yani hastalar ağırlıklı olarak steroid, siklofosamid ve siklosporin kullanmıştı. Hastalara verilen immunosüpresif tedavi spontan iyileşme olsun diye bekleme yapılmadan hemen verilmişti.

Hastalar progresyon risklerine göre literatüre uyumlu olarak gruplara ayrıldı (Cattran 1997). Proteinüri miktarı <4gr/gün olan ve kreatinin klirensi normal sınırlarda olan hastalar progresyon riski düşük, proteinüri 4-8 gr/gün ve kreatinin klirensi normal veya sınırda olan hastaları progresyon riski orta, proteinüri miktarı >8gr/gün ve/veya azalmış kreatinin klirensi olan hastaları da progresyon riski yüksek grup olarak kabul edildi.

Tedavi sırasında proteinüri miktarı <0,3gr/gün olan hastalar komplet remisyon, proteinüri miktarı <3.5gr/gün veya proteinüri miktarında %50 veya daha fazla azalma parsiyel remisyon, bu kriterleri sağlamayan hastalar da yanıt yok olarak kabul edildi (Trojanov 2004).

#### 3.1. Renal Biyopsi Değerlendirmesi

Serum fizyolojik ile ıslatılmış gazlı bez içerisinde patoloji laboratuvarına gönderilen böbrek biyopsileri diseksiyon mikroskobu altında immunfloresan ve ışık mikroskopik inceleme için 2 parçaya bölündü. Direk immunfloresan mikroskobisi (DİF) için alınan örnek sıvı azot içerisinde dondurulup -80 derecede saklandı. İmmünfloresan mikroskobisi için alınan dokulardan frozen kesit alınarak immunoglobulinler (IgG, IgM, IgA), kompleman faktörleri (C1q ve C3), kappa ve lambda hafif zincirlerine karşı işaretli

antikorlar kullanılarak boyandı. İmmunflöresan mikroskopta birikimlerin varlığı değerlendirildi.

### **3.2. Glomeruler PLA2R antijen tespiti**

İmmunohistokimyasal yöntemle anti-PLA2R antikor tesbiti için aşağıdaki işlemler yapıldı.

Immunofloresan (IF) inceleme için dokuları ayrıldıktan sonra arta kalan doku örneklerinin tümü %10 tamponlanmış formalin ile tespit edildikten sonra rutin inceleme için doku takibine alındı. Bloklanan dokular 4 µm kalınlığında kesilerek rutin hematoksilen eozin ile boyandı. Ayrıca immünohistokimyasal Antifosfolipaz-A2 için 1 adet lizinli lama kesit alındı. Kesilmiş olan piyesler etüvde 60 C de bir gece bekletildi. Referans No:760-500 ve Lot no: E04506 olan Ventana Benchmark XT immunohistokimyasal boyama cihazında standart immunohistokimyasal boyama yöntemi ile boyandı. Primer antikor olarak ABCAM Anti-Phospholipase A2 antibody (ab58375) 1/100 oranında dilüe edilerek kullanıldı. Fosfolipaz A2'ye karşı oluşturulmuş Rabbit poliklonal Ig G antikorunu idi. Sekonder antikor olarak ultraView Universal DAB detection kit (Ventana Medical Systems, Inc. Ventana) kullanıldı. Bu kit rabbit primer antikorlarının tayini için indirekt biotinsiz sistemdir. Kit Benchmark, Benchmark XT ve Benchmark ULTRA cihazlarında boyanan parafin gömülü ve dondurulmuş doku kesitlerinde immunohistokimyasal olarak hedefleri belirlemek için kullanılır. Bu ürün uzman patolojist tarafından değerlendirilmeye uygundur. Boyanan piyesler deterjanlı suda yıkandıktan sonra distile sudan geçirildi. İki defa daha alkolden geçirilen piyesler lam kapama balzamu ile kapatıldı.

H&E ve Antifosfolipaz-A2 ile boyalı lamalar Olympus BX51 model ışık mikroskobunda tek patoloj tarafından pozitiflik ve negatiflik açısından değerlendirildi.

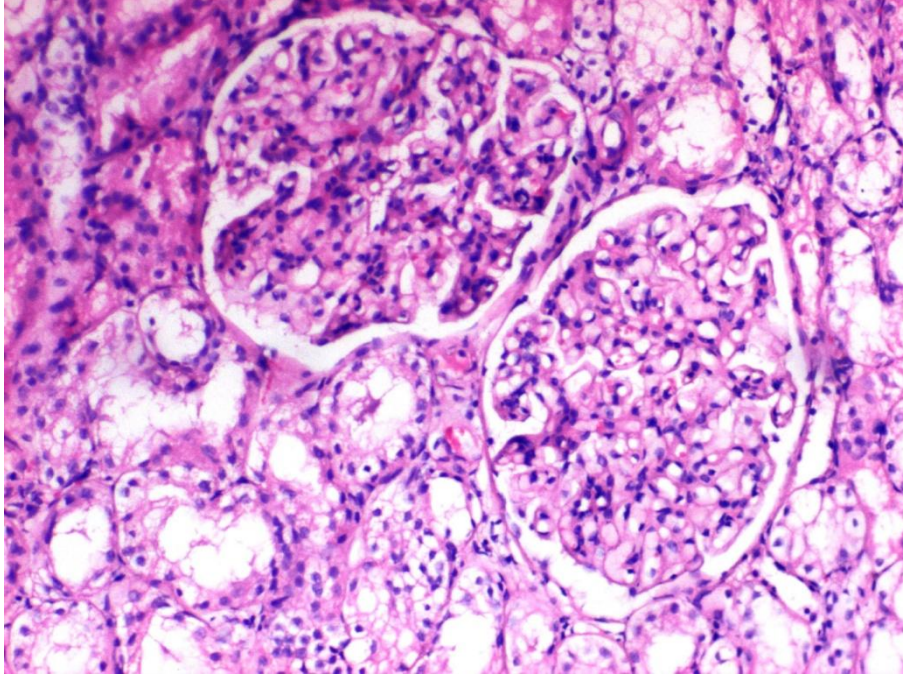
### **2.3. İstatistiksel Analizler**

Veri girişi ve analizi için bilgisayar ortamında SPSS 16.0 paket programı kullanıldı. Verilerin özetlenmesinde; kategorik değişkenler için sayı ve yüzdelikler, sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma, ortanca kullanıldı. İmmunohistokimyasal tetkikte antikor (+) ve (-) hastaların tedavi öncesi ve sonrası kan üre, kreatinin, sodyum, potasyum, albumin ve idrarda proteinüri düzeylerinin dağılımının normal olup olmadığının incelenmesi için Skewness ve Kurtosis kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değerler nonparametrik bağımlı gruplarda Wilcoxon testi ve bağımsız gruplarda Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik veriler arasındaki ilişkilerin belirlenmesinde ise Ki-kare ve 3'den az vaka olan gruplar için Fisher exact Ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, p değerinin 0.05'ten küçük olduğu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

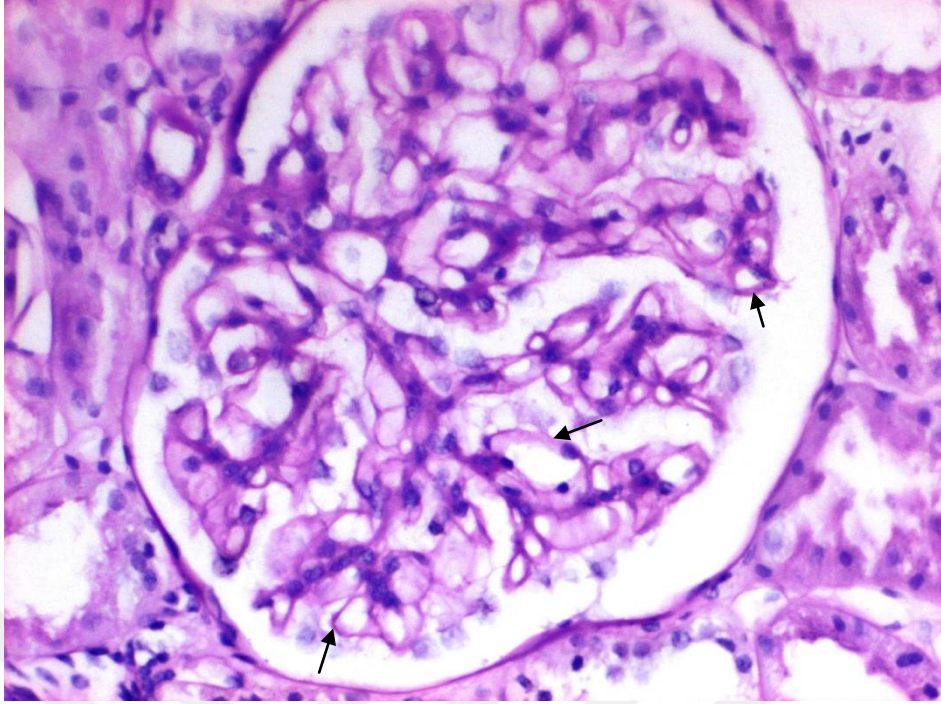
#### 4. BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı  $50,23 \pm 16,92$  (18-80) idi. Hastaların 31 i (%51) kadın 29 (%49) erkek idi. Hastaların %75'inde ödem mevcut iken %25'inde başvuru sırasında ödem yoktu.

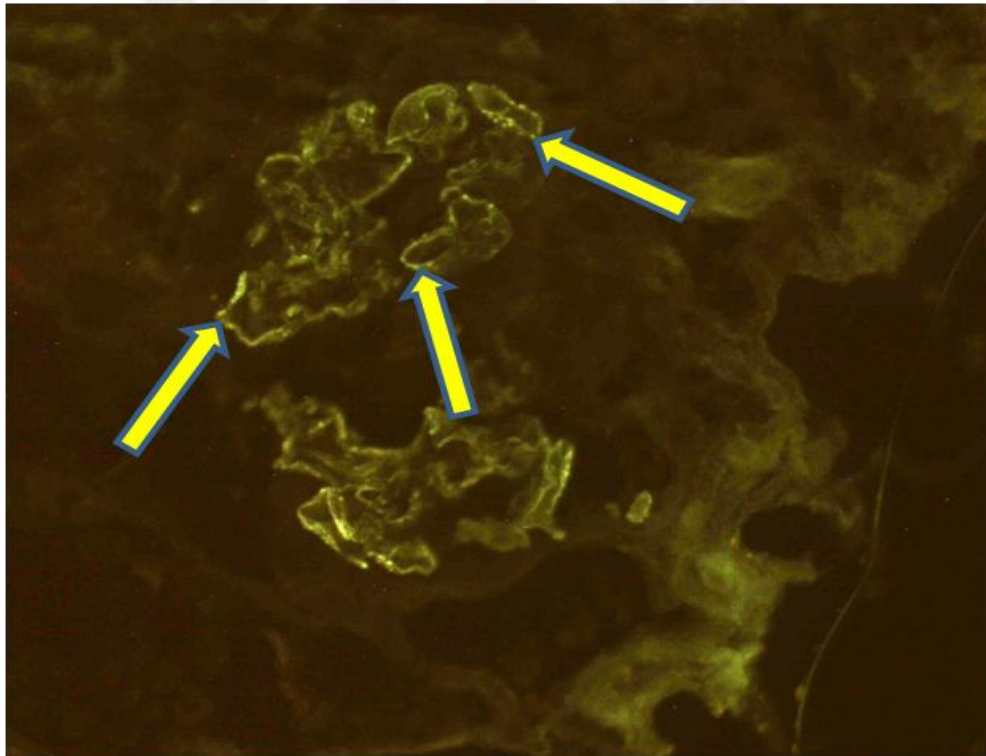
İmmunohistokimyasal (İhk) boyamada anti-PLA2R antikor saptanan hastalar ihk (+), anti PLA2R antikor saptanmayan hastalar ihk (-) olarak kabul edildi. Çalışmaya alınan 60 piyeste bakılan antifosfolipaz A2 reseptör antikoruna 50 vaka da (%87.7) pozitif olarak, 7 vaka da (%12.2) negatif olarak değerlendirildi. Bakılan 3 piyeste ise materyal yeterli değildi. Hematoksilen & Eozin boyama ile membranöz glomerulonefritin histopatolojik görünümü ve PAS boyamada kalınlaşmış bazal membranın mikroskopik görüntüleri şekil 2-3 de gösterilmiştir. İmmunofloresan boyama ile Ig G ve kompleman birikimleri şekil 4 de gösterilmiştir. İmmunohistokimyasal boyamada anti-fosfolipaz A2 reseptör antikor birikiminin olmadığı piyesler şekil-5'de gösterildi. İhk boyamada glomerul pozitif birikim şekil 6'da gösterilmiştir.



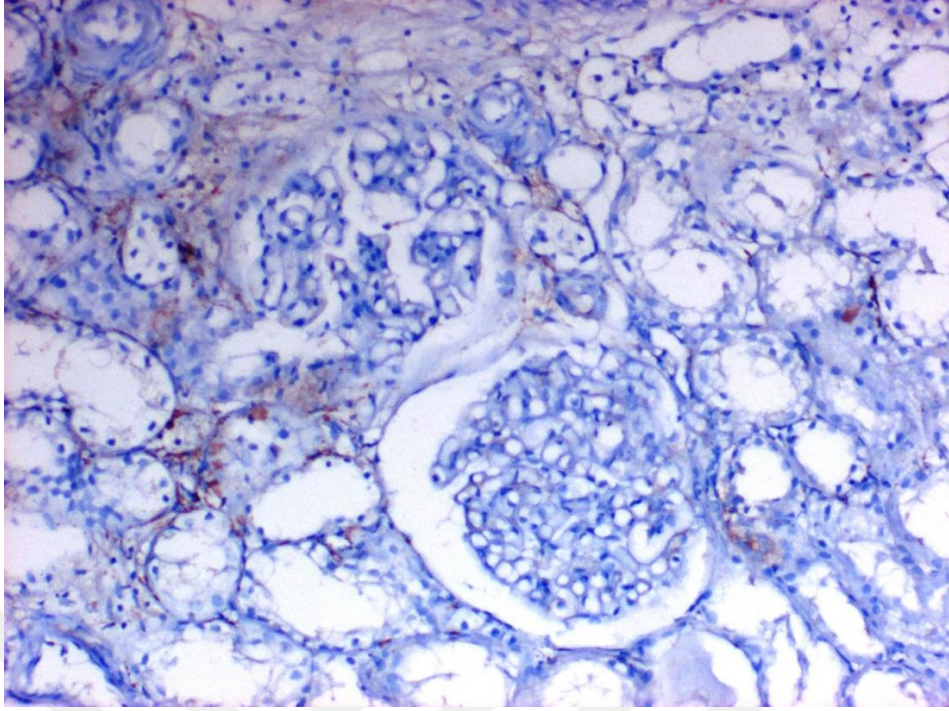
**Şekil 2:** x100 H&E Membranöz Glomerulonefrit Histopatolojik görünüm (Bazal membranlarda diffüz kalınlaşma)



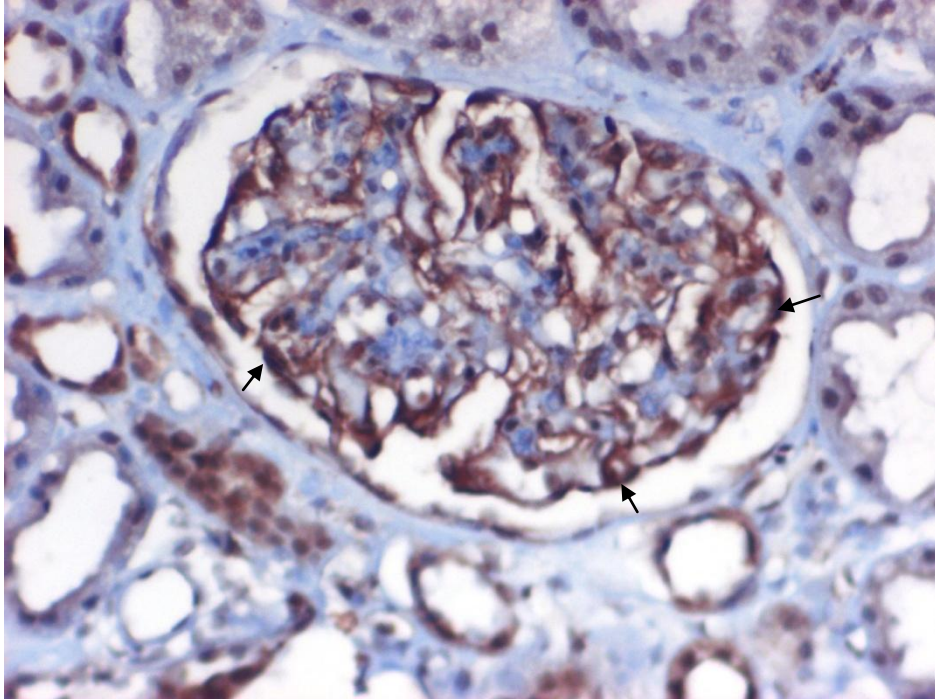
Şekil 3: x200 PAS boyamada, bazal membranda diffüz kalınlaşma



Şekil 4: x100 immunfloresan boyama ile Ig G ve kompleman birikimleri



**Şekil 5:** x100 İmmunhistokimyasal fosfolipaz (-)



**Şekil 6:** x100 İmmunhistokimyasal boyamada glomerul pozitif birikim

İhk (+) ve ihk (-) tüm hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri karşılaştırıldığında; tedavi sonrasında serum üre, kreatinin, albumin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yükselirken, e GFR, ve idrar proteinüri düzeylerinde anlamlı

azalma tespit edildi (sırasıyla  $p=0,011$ ,  $p=0,003$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum sodyum, potasyum düzeyleri ise benzerdi ( $p>0,05$ ).

İhk (+) ve İhk (-) bütün hastaların tedavi öncesi ve sonrası önemli verileri ile istatistiksel karşılaştırması tablo 3' de gösterilmiştir.

**Tablo-3:** İhk (+) ve İhk (-) tüm hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar sonuçları ve istatistiksel karşılaştırması

Laboratuvar Parametleri	Tedavi öncesi		Tedavi Sonrası		Z	P
	Ortalama	Ortanca	Ortalama	Ortanca		
Üre (mg/dl)	34,47±20,0	27	44,04±34,09	32	-2,54	0,011*
Kreatinin (mg/dl)	0,89±0,54	0,75	1,26±1,32	0,9	-3,017	0,003*
Sodyum (mg/dl)	139,01±2,30	139	139,67±1,97	139	-1,341	0,18
Potasyum (mEq/L)	4,31±0,35	4,3	4,46±0,61	4,4	-1,497	0,134
Albumin (gr/dl)	2,74±0,781	2,6	3,82±0,73	4	-5,417	<0,001*
e GFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	105,66±41,72	106	85,07±40,84	91	-4,107	<0,001*
Proteinüri (gr/gün)	8,5±5,95	7,3	3,43±5,10	0,89	-4,74	<0,001*

\*p'nin 0,05'ten küçük olduğu durumları gösterir.

İhk (+) hastaların tedavi sonrası serum üre, kreatinin, albumin düzeyleri artarken, e GFR, proteinüri düzeylerinde azalma saptandı (sırasıyla  $p=0,01$ ,  $p=0,006$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum sodyum, potasyum düzeyleri ise benzerdi ( $p>0,05$ ). İhk (+) hastaların laboratuvar sonuçları ve istatistiksel karşılaştırması tablo 4'de verilmiştir.

**Tablo-4 :**İhk (+) hastaların laboratuvar sonuçları ve istatistiksel karşılaştırması

Laboratuvar Parametleri	Tedavi öncesi		Tedavi Sonrası		Z	P
	Ortalama	Ortanca	Ortalama	Ortanca		
Üre (mg/dl)	33,48±18,25	27	42,07±26,18	32	-2,57	0,01*
Kreatinin (mg/dl)	0,90±0,55	0,76	1,15±0,82	0,91	-2,756	0,006*
Sodyum (mg/dl)	138,89±2,32	139	139,73±1,88	139	-1,78	0,075
Potasyum (mEq/L)	4,30±0,36	4,3	4,49±0,53	4,4	-1,355	0,175
Albumin (gr/dl)	2,71±0,76	2,6	3,83±0,77	4,05	-5,027	<0,001*
e GFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	105,79±42,06	104	84,21±38,58	88	-3,812	<0,001*
Proteinüri (gr/gün)	8,73±6,39	7,3	2,74±3,92	0,85	-4,963	<0,001*

\*p'nin 0,05'ten küçük olduğu durumları gösterir.

İhk (-) hastaların tedavi sonrası serum albumin düzeylerinde artış saptandı ( $p=0,028$ ). Serum üre, kreatinin, sodyum, potasyum, e GFR ve idrar proteinüri düzeyleri ise benzerdi. İhk (-) hastaların laboratuvar sonuçları ve istatistiksel karşılaştırması tablo 5'de gösterilmiştir.

**Tablo-5 :** İhk (-) hastaların laboratuvar sonuçları ve istatistiksel karşılaştırması

Laboratuvar Parametleri	Tedavi öncesi		Tedavi Sonrası		Z istatistik	P
	Ortalama	Ortanca	Ortalama	Ortanca		
Üre (mg/dl)	34,71±28,71	22	57,83±73,05	22	-0,734	0,463
Kreatinin (mg/dl)	0,80±0,45	0,6	2,12±3,21	0,78	-1,782	0,075
Sodyum (mg/dl)	139,57±2,57	139	139,50±2,88	139,5	-0,431	0,666
Potasyum (mEq/L)	4,32±0,29	4,3	4,75±0,96	4,55	-0,962	0,336
Albumin (gr/dl)	2,72±0,82	2,7	3,93±0,49	4	-2,201	0,028*
e GFR (ml/min/1.73m2)	106,85±43,05	127	88,80±58,15	104	-1,577	0,115
Proteinüri (gr/gün)	7,74±3,31	8	6,21±8,89	0,7	-0,845	0,398

\*p'nin 0,05'ten küçük olduğu durumları gösterir.

Hastaların 41'ine (%68) anjiyotensin converting enzim inhibitörü (acei) veya anjiyotensin reseptör blokleri (arb) 6-42 ay süreyle, 21'ine (%35) siklosporin (tedavi süreleri 6-30 ay), 21'ine (%35) siklofosfamid (tedavi süreleri 6-28 ay), 8 (%13) hastaya azotiyopürin (tedavi dozları 50mg-150mg, tedavi süreleri 6-31 ay), 38 (%63) hastaya steroid (metilprednizolon ve prednizolon tedavi süreleri 6-35 ay), 4 (%6) hastaya diltiazem veya verapamil (tedavi süreleri 6-12 ay), 1 (%1.6) hastaya MMF (mikofenolat mofetil) verilmişti. Yani hastalar ağırlıklı olarak steroid, siklofosfamid ve siklosporin kullanmıştı.

Yaptığımız çalışmada çoğunlukla tercih edilen steroid ve siklosporin tedavisi ile steroid ve siklofosfamid tedavisi verilen hastaların tedaviye yanıtları karşılaştırıldı. Steroid ve siklosporin verilen grupta toplam 9 hastadan 5 (%55.5) hastada komplet remisyon, 4 (%44.4) hastada parsiyel remisyon mevcutken tedaviye yanıtız hasta yoktu. Steroid ve siklofosfamid verilen grupta ise; toplam 11 hastadan 3 (%27.3) hastada komplet remisyon, 5 (%45.5) hastada parsiyel remisyon ve 3 (%27.3) hastada tedaviye yanıtız olarak değerlendirildi.

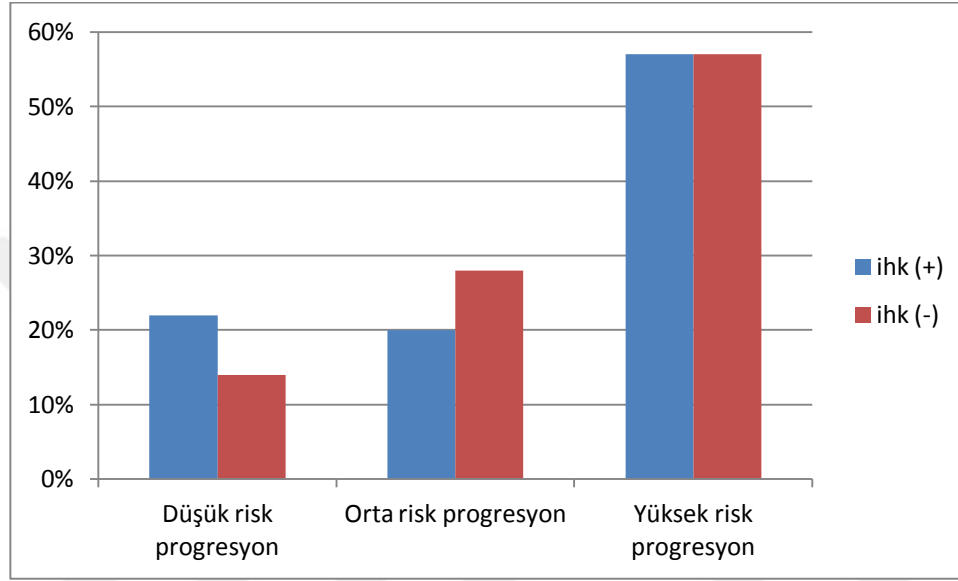
Steroid ve siklosporin alan hastaların tedaviye yanıtları steroid ve siklofosfamid hastaların tedaviye yanıtları ile karşılaştırıldığında tedaviye yanıt (komplet remisyon ve parsiyel remisyon) oranları benzer olarak bulundu (sırasıyla %100 & %72.7 ,p=0.218). Steroid ve siklosporin alan hastaların tedaviye yanıtları steroid ve siklofosfamid hastaların komplet remisyon oranları benzer olarak bulundu (sırasıyla %55 & %27, p=0.362)

Steroid ve siklosporin alan hasta grubunda tedavi öncesi proteinüri ortalaması 7.55 ±4.80 gr/gün tedavi sonrası proteinüri ortalaması 1.62±2.58 gr/gün olarak bulundu. Steroid ve siklofosfamid alan hasta grubunda ise; tedavi öncesi proteinüri ortalaması 7.92 ±3.47 gr/gün tedavi sonrası proteinüri ortalaması 3.62±4.44 gr/gün olarak bulundu.

Steroid ve siklosporin ile steroid ve siklofosfamid verilen hastaların proteinüri düzeyleri tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, iki grupta da tedavi sonrasında anlamlı derecede azalma bulundu (sırasıyla p=0.008, p=0.026). Steroid ve siklosporin ile

steroid ve siklofosfamid verilen hasta grupları tedavi sonrası proteinüri düzeyleri ise benzer olarak bulundu ( $p=0.362$ ).

Hastalar progresyon için risk gruplarına ayrılmıştı. Hastalardan 12 (%20) tanesi düşük risk grubu, 13 (%22) tanesi orta risk grubu, 34 (%57) tanesi yüksek risk grubu olarak değerlendirildi. Bir hastanın bilgilerine ulaşılamadı. Yani hastaların çoğu yüksek progresyon riskine sahipti. İhk boyamaya göre risk grupları şekil-7 de gösterilmiştir.



Şekil 7: İhk boyamaya göre hastaların risk grupları

Çalışmamızda değerlendirilen 50 immunhistokimyasal (ihk) pozitif hastadan 11 (%22) hasta düşük risk grubunda, 10 (%20) hasta orta risk grubunda, 28 (%57) hasta ise yüksek riskli bulundu. 1 ihk (+) hastanın bilgilerine ulaşılamadı.

Çalışmamızda değerlendirilen 7 ihk (-) hastadan 1 (%14) hastada düşük risk, 2 (%28) hastada orta risk, 4 (%57) hastada yüksek risk olarak değerlendirildi.

Hastaların ortalama tedavi ve takip süresi 23 ay (6-58 ay) idi. Tedavi sonrasında ihk (+) ve ihk (-) tüm hastalardan 16 (%32) tanesinde komplet remisyon, 24 (%48) tanesinde parsiyel remisyon, 10 (%20) tanesi de yanıt yok ve 10 hastanın tedavi cevabı değerlendirilmeye alınmadı. Bu tedavi yanıtı değerlendirmeye alınmayan hastalardan 2 tanesi tedavi sonrası exitus olmuş, 1 tanesinin bilgilerine ulaşılamadı, 5 tanesi tedavi sonrası takibe gelmemiş, 1 hasta ileri tetkik yaptırmayı reddetmiş, 1 hastaya da hepatit b enfeksiyonu olduğundan tedavi planlanmamış.

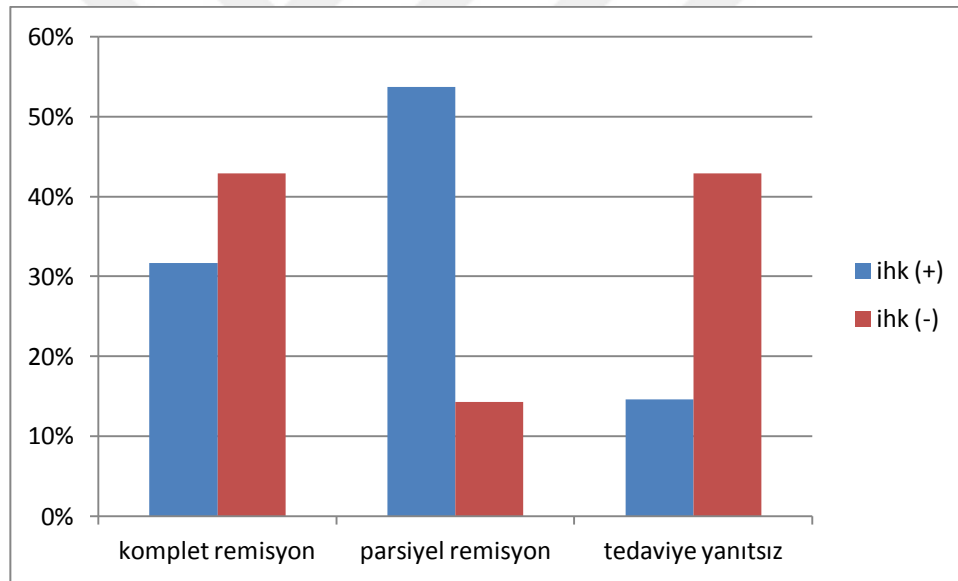
Çalışmaya dahil edilen 50 ihk (+) yani antifosfolipaz A2 reseptör antikoru pozitif olan hastaların tedaviye cevapları 13 (%31.7) tanesinde komplet remisyon, 22 (%53.7) tanesinde parsiyel remisyon, 6 (%14.6) tanesinde yanıt yok olarak değerlendirildi. 9 tane

ihk (+) hastanın tedavi sonrası takiplerine gelmediğinden tedaviye cevapları değerlendirilemedi. Yani ihk (+) hastaların tedaviye yanıtları (komplet ve parsiyel remisyon) iyiydi.

İmmunhistokimyasal boyamada anti-fosfolipaz A2 reseptör antikoru negatif 7 hastanın tedavi cevapları 3 (%42.9) tanesinde komplet remisyon, 1 (%14.3) tanesinde parsiyel remisyon, 3 (%42.9) tanesinde yanıt yok olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan 3 hastanın piyeslerinde materyal yeterli değildi.

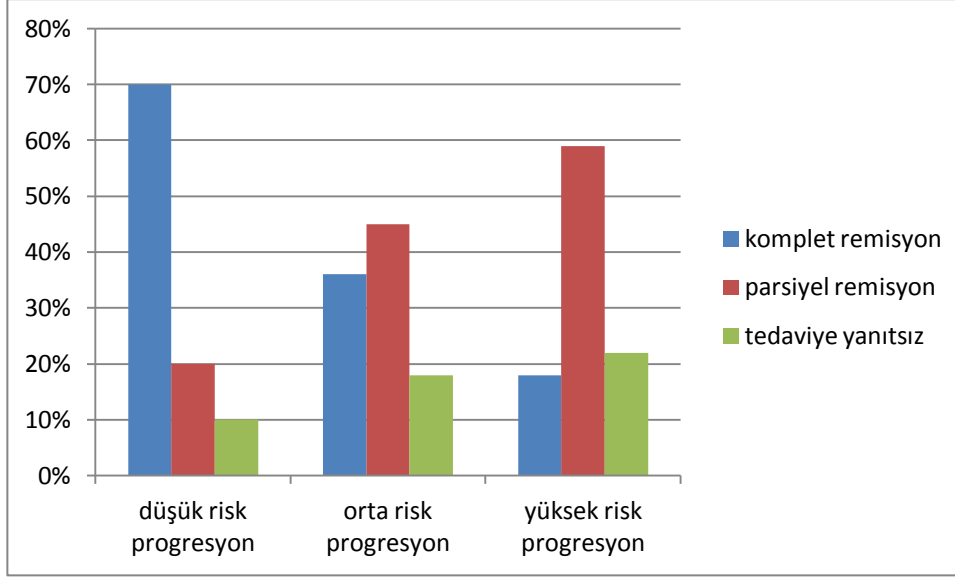
Yaptığımız çalışmada ihk (-) hastalarda komplet remisyon oranı ihk (+) hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda bulundu (sırasıyla %42, %31,  $p<0.05$ ). İhk (+) hasta gruplarında tedaviye yanıt (komplet remisyon ve parsiyel remisyon) ihk (-) hastalardan istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek oranda bulundu (sırasıyla %85, %57,  $p<0.05$ ). İhk (+) ve ihk (-) hastaların parsiyel remisyon oranları benzer olarak bulundu (sırasıyla %53, %14  $p>0.05$ ). Bu durumun parsiyel remisyonadaki hasta sayılarının (ihk pozitif 22 vaka, ihk negatif 1 vaka) az olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

İhk boyamaya göre hastaların tedavi cevapları Şekil-8 de gösterilmiştir.



Şekil 8: İmmunohistokimyasal boyamaya göre hastaların tedavi cevapları

İhk (+) ve İhk (-) tüm hastaların risk gruplarına göre tedaviye cevap oranları; düşük risk grubundaki hastalardan 7 (%70) tanesi komplet remisyon, 2 (%20) tanesi parsiyel remisyon, 1 (%10) tanesi tedaviye yanıtız olarak değerlendirildi. Orta risk grubundaki hastalardan 4 (%36) tanesi komplet remisyon, 5 (%45) tanesi parsiyel remisyon, 2 (%18) tanesi tedaviye yanıtız olarak değerlendirildi. Yüksek riskli hastalardan 5 (%18) tanesi komplet remisyon, 16 (%59) tanesi parsiyel remisyon, 6 (%22) tanesi tedaviye yanıtız olarak değerlendirildi. Hastaların risk gruplarına göre tedavi cevapları şekil-9 da gösterilmiştir.



**Şekil-9:** Hastaların risk gruplarına göre tedavi oranları

Düşük risk grubunda komplet remisyon oranı yüksek risk grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak bulundu ( %70 & %18,  $p<0.01$ ). Orta risk grubunda komplet remisyon oranı yüksek risk grubundan istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek oranda bulundu ( %36 & %18,  $p<0.05$ ). Düşük ve yüksek risk grubunun tedaviye yanıt (komplet remisyon ve parsiyel remisyon) ve yanıtızlık oranları istatistiksel olarak benzer bulundu ( %90 & %78,  $p>0.05$ ). Orta ve yüksek risk grubundaki hastaların tedaviye yanıt (komplet remisyon ve parsiyel remisyon) ve yanıtızlık oranları benzer olarak bulundu (%82 & %78,  $p>0.05$ ). Orta ve yüksek risk grubundaki hastaların parsiyel remisyon oranları istatistiksel olarak benzer bulundu ( %45 & %59,  $p>0.05$ ). Düşük ve yüksek risk grubundaki hastaların parsiyel remisyon oranları istatistiksel olarak benzer bulundu ( %20 & %59,  $p>0.05$ ).

Sonuç olarak tedaviye yanıt (komplet ve parsiyel remisyon) oranları progresyon risk gruplarına göre farklılık göstermiyordu.

## 5. TARTIŞMA

Tanı ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen glomerulonefritler halen önemli bir son dönem böbrek yetmezliği nedenidir. Serumda ve podositlerin yüzeylerinde PLA2R antikor pozitifliğinin saptanması Membranöz Glomerulonefrit (MGN) fizyopatolojisi bilgi birikiminde son derece önemli değişimleri yani otoimmüniteyi ortaya koymuştur. PLA2R antikoru tanıda ve tedavi yanıtının takibinde kullanılmaktadır. Primer ile sekonder MGN ayırımında yararlı olduğu görülmüştür (Hu 2014, Ronco 2015, Radice 2016).

PLA2R antikoru ilk tanımlayan araştırmacılar kanda antikor varlığı ve miktarının tayini için Western Blotting (WB) yöntemini kullanmışlardır, ancak daha sonrasında immunofloresan yöntem ile bu antikoru ölçülebildiği gösterilmiştir (Erwin 1973, Beck 2009, Debiec 2011, Hoxha 2011, Kanigicherla 2011).

Hoxha ve arkadaşları 153 sağlıklı gönüllü, 90 non-membranöz glomerüler hasarlı, 17 sekonder ve 100 primer MN'li hasta serumunda immunofloresan yöntemle anti-PLA2R ölçümleri yapmışlardır. Primer MN'li hastaların %52'sinde 1/10'dan 1/3200'e kadar değişen dilüsyonlarda antikor pozitifliği saptamışlardır. Nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastaların % 65.7'de, subnefrotik düzeyde proteinürisi olan hastaların %15.5'de antikor pozitifliği bulmuşlardır (Hoxha 2011).

2009'da Beck ve arkadaşlarının çalışmasından elde edilen bulgular, beyaz ırkdaki primer membranöz glomerulonefrit olgularının % 70-80'inde glomerüler podosit ve subepitelyal immün birikimlerinde saptanan M tipi PLA2R'ye karşı otoimmüniteyi göstermiştir (Beck 2009).

Genom ilişkili çalışmadan elde edilen bulgular, PLA2R geninin HLA-DQA1 polimorfizmleri ile birleşik özel polimorfizmlerinin primer membranöz glomerulonefrit riskini 79 katına kadar artırdığını göstermiştir (Stanescu 2011,). Daha az yaygın olan bir otoantijen thrombospondin type-1 domain-containing 7A (THSD7A) dır (Tomas 2014).

MGN'li hastalarda serumda anti-PLA2R prevalansına dair literatürde birbirinden farklı rakamlar da bildirilmiştir. Örneğin Hofstra ve arkadaşları Anti-PLA2R pozitiflik oranlarını %78, Beck ve arkadaşları %70, Debiec ve arkadaşları %57, Qin ve arkadaşları %82 , Kanigicherla ve arkadaşları %73 olarak bildirmişlerdir (Beck 2011, Debiec 2011, Hofstra 2011, Kanigicherla 2011, Qin 2011).

Hihara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; idiopatik MGN (n = 38) ve sekonder MN (SMN) dahil 59 biyopsi ile kanıtlanmış MGN hastasında immunofloresan yöntem ile glomerüler PLA2R ekspresyonu ve hem ELISA hem de hücre bazlı indirekt immunofloresan testi (CIIFA) ile serum anti-PLA2R antikorları incelendi. Bu çalışmada, IMN ile yirmi hastada (% 52.63) pozitif glomerüler PLA2R Ag ekspresyonu varken, sekonder MN'li hiçbir hastada pozitif glomerüler PLA2R Ag ekspresyonu yoktu. IgG4 için IF ile glomerüler boyanma prevalansı ve yoğunluğu, anti-PLA2R Ab pozitif hastalarda, negatif olanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti (%100 & %46, p<0,01). Ayrıca anti-PLA2R Ab-negatif IMN hastalarında IgG4 içermeyen IgG1 pozitifliği %23 iken anti-PLA2R Ab pozitif hastalarda IgG4 içeren hasta yoktu (p=0,09). Glomerüler PLA2R Ag ifadesi ve anti-PLA2R Ab'nin prevalansı arasındaki uyum oranı% 84.2 idi. Bu analizler,

IMN tanısı için mükemmel bir özgüllük göstermekteydi . Çalışmada IMN hastalarında ELISA / CIIFA ile saptanan serum anti-PLA2R Abs prevalansını glomerüler PLA2R Ag ekspresyonu ile karşılaştırıldı, pozitif glomerüler PLA2R ekspresyonu olan 20 IMN hastasından 17'si anti-PLA2R Abs için pozitif idi. Diğer taraftan, negatif glomerüler PLA2R Ag ekspresyonu olan 18 IMN hastasının 2'si antiPLA2R Ab için pozitif olmuştur (Hihara 2016).

Biz de retrospektif çalışmamızda renal biyopsi örneklerinde immunohistokimyasal boyama ile tayin yöntemi kullandık. MGN'li hastalarda yaptığımız çalışmada hastaların % 87'sinde anti-PLA2R pozitifliği saptadık. Daha önce yapılan çalışmalara benzer olarak idiyopatik MGN'li hastalarda anti- PLA2R antikor pozitifliği saptadık.

Dolaşımdaki PLA2R antikorları için çalışmalar, membranöz glomerulonefritlere tanı yaklaşımını hızla değiştirmektedir. Dolaşımdaki PLA2R antikorları, membranöz glomerülonefrit için spesifik görünmektedir (Du 2014). Bununla birlikte, bunlar sekonder membranöz glomerülonefritte de ortaya çıkabilirler. Anti-PLA2 titreleri hastalık aktivitesi ile ilişkilidir, tedaviye cevabını ve prognozu tahmin etmemizde faydalıdır (Kanigicherla 2013, Hoxha 2014, Ruggenti 2015, Hofstra 2011).

Tedavi sırasında antikor titrelerindeki azalma genellikle proteinüri cevabından önce gelir ve bu nedenle tedaviye dirençli olanlardan tedaviye yanıt veren hastaların ayırt edilmesine yardımcı olabilir (Beck 2011).

Renal biyopside podositler üzerinde PLA2R'nin bulunması da membranöz glomerülonefrit tanısında yardımcı olabilir. Özellikle, PLA2R veya THSD7A otoantikorları negatif olan hastalar yüksek bir spontan remisyon olasılığını düşündürmek ile birlikte malignite hastalar açısından taranmalıdır (Hoxha 2015).

2014 meta-analizinde, membranöz glomerülonefrit ile ilişkili en yaygın maligniteler akciğer karsinomlarıydı. 85 membranöz glomerulonefritli hastada, 22 vakada (% 26) akciğer karsinomları, bunu takiben 13 olguda (% 15) prostat karsinomları, 12 olguda (% 14) hematolojik maligniteler ve 9 olguda (% 11) kolorektal tümörler olarak bulundu (Leeaphorn 2014 ).

Hastaların üçte birinde ilk başvuruda massif proteinüri olmasına rağmen ortalama 14 ay sonra spontan remisyon gerçekleşir (Polanco 2010). Bu bulgu, hızlı bir e GFR kaybı olmaması veya nefrotik sendromun yaşamı tehdit eden komplikasyonları ortaya çıkmadıkça, immüsupresif tedaviyi düşünmeden önce 6 ay beklemenin ve proteinürideki paternin değerlendirilmesini desteklemektedir.

Hofstra ve arkadaşlarının yaptığı, 26 normal e GFR li nefrotik sendrom hastasının erken immüsupresif tedavi ya da serum kreatinin konsantrasyonu % 25 veya daha fazla artıncaya kadar immüsupresif tedaviyi bekletme şeklinde randomize ettiği çalışmada bu yaklaşım test edilmiştir (Hofstra 2009). İki tedavi grubu, remisyon oranlarında, e GFR seyirinde veya komplikasyonlarında farklılık göstermedi.

Aynı çalışma grubu, membranöz glomerulonefriti olan 254 hastanın sonuçlarını retrospektif olarak analiz etti (Brand 2014). İmmünsüpresif tedavi sadece e GFR azalmış veya nefrotik sendromun ciddi komplikasyonları meydana gelirse verildi. 10 yıl sonra 7 hastada (% 3) son evre böbrek hastalığı gelişti, 25'i (% 10) öldü, 52'si (% 20) tam remisyona ulaştı ve 90'ında (% 35) kısmi remisyona ulaştı.

Bizim retrospektif çalışmamızda ise membranöz glomerulonefrit tanısı almış, hastaların tümüne spontan remisyona için bekleme yapılmadan tedavi verilmiş ve ortalama 23 ay (6-58 ay) takip edilmişti. Hastalardan %32 sinde komplet remisyona, % 48 inde parsiyel remisyona gelişmiş olup %20 oranında hasta ise tedaviye yanıtızsız olarak değerlendirildi. Yaptığımız çalışmada Hofstra ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya kıyasla tedaviye yanıt daha iyi bulundu. bu durumun Hofstra ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki hastaların tümünün progresyon riski yüksek hastalar olmasından dolayı olabileceği düşünüldü.

Membranöz glomerulonefrit için immünsüpresif tedavi şimdiye kadar alkilleyici ajanlar ve kortikosteroidler veya kalsinörin inhibitörlerine dayanmıştır. Yüksek riskli İngiliz hastalarda (yani, başlangıçta bozulmuş GFR'si olanlar), prednizolon ve klorambusil kombinasyonu, siklosporin veya destekleyici tedaviye göre e GFR kaybını önemli ölçüde geciktirmiştir, ancak yan etkilerinin daha fazla olduğu belirtilmiştir (Howman 2013). Buna karşılık, membranöz glomerulonefritli hastalarda mikofenolat mofetil ve RAS blokerleri, tek başına RAS blokerlerinden daha fazla kısmi veya tam remisyona oluşturmamıştır (Dussol 2008).

Chen ve arkadaşlarının yapmış olduğu meta-analize göre, alkilleyici ajanlar (siklofosfamid) ve kortikosteroid kombinasyonları e GFR yi korur, siklosporin ve mikofenolat mofetil bu kombinasyona üstün değildir, membranöz glomerulonefritte takrolimus ya da adrenokortikotropik hormonun uzun dönemde proteinüriyi azaltma etkisi net gösterilememiştir (Chen 2013).

Bizim yaptığımız çalışmada hastaların %68'ine RAS blokeri %35'ine siklosporin, %35 ine siklofosfamid verilmiş, %13 hastaya Azotiyopürin verilmiş, %63 hastaya steroid %6 hastaya diltiazem veya verapamil verilmişti. 1 (%1.6) hastaya MMF (mikofenolat mofetil) verilmiş rituksimab tedavisi hiç kullanılmamıştı. Hastalara çoğunlukla steroid ve siklosporin ile steroid ve siklofosfamid kombinasyonu verilmişti. Bu iki grup tedavi kombinasyonunun ne tedaviye yanıtta ne de tedavi sonu proteinüri düzeylerinde birbirlerine üstünlükleri gösterilemedi (sırasıyla p=0.218, p=0.362).

Daha yeni bir tedavi seçeneği olan rituximab ile nefrotik membranöz glomerulonefritli hastaların yaklaşık üçte ikisi rituksimab ile kısmi veya tam remisyona ulaşır (Ruggenti 2012). Hoxha ve arkadaşlarının yaptığı büyük bir retrospektif çalışmada rituksimab, 12 ay içinde proteinüri remisyona sağlayan alkilleyici ajanlar veya kalsinörin inhibitörlerinden daha üstün olduğu rapor edilmiştir (Hoxha 2014). Bizim hastalarımızda rituksimab verilen hasta yoktu.

Proteinüri miktarı <4gr/gün olan ve kreatinin klirensi normal sınırlarda olan hastaları düşük risk progresyon, proteinüri 4-8 gr/gün ve kreatinin klirensi normal veya sınırda olan hastaları orta risk progresyon, proteinüri miktarı >8gr/gün ve/veya azalmış kreatinin klirensi olan hastaları da yüksek risk progresyon grubu olarak kabul edildi (Cattran 1997).

Çalışmamızda değerlendirilen 50 ihk (+) hastadan 11 (%22) hasta düşük risk grubunda, 10 (%20) hasta orta risk grubunda, 28 (%57) hasta ise yüksek riskli bulundu. Çalışmamızda değerlendirilen 7 ihk (-) hastadan 1 (%14) hastada düşük risk, 2 (%28) hastada orta risk, 4 (%57) hastada yüksek risk olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda tedavi sonrası proteinüri miktarı <0,3gr/gün olan hastaları komplet remisyon, proteinüri miktarı <3.5gr/gün veya proteinüri miktarında %50 veya daha fazla azalma parsiyel remisyon, bu kriterleri sağlamayan hastalar da yanıt yok olarak kabul edildi (Trojanov).

Çalışmaya dahil edilen 50 ihk (+) yani hastanın tedaviye cevapları 13 (%31.7) tanesinde komplet remisyon, 22 (%53.7) tanesinde parsiyel remisyon, 6 (%14.6) tanesi de yanıt yok olarak değerlendirildi. İhk (-) 7 hastanın tedavi cevapları 3 (%42.9) tanesinde komplet remisyon, 1 (%14.3) tanesinde parsiyel remisyon, 3 (%42.9) tanesinde yanıt yok olarak değerlendirildi.

Yaptığımız çalışmada ihk (-) hastalarda komplet remisyon oranı ihk (+) hastalardan daha yüksek oranda bulundu ( $p<0.05$ ). İhk (+) hasta gruplarında tedaviye yanıt (komplet remisyon ve parsiyel remisyon) oranı ihk (-) hastalardan daha yüksek olarak bulundu ( $p<0.05$ ). İhk (+) ve ihk (-) hastaların parsiyel remisyon oranları benzer olarak bulundu.

Düşük risk grubunda komplet remisyon oranı yüksek risk grubundan anlamlı derecede yüksek olarak bulundu ( $p<0.01$ ). Orta risk grubunda komplet remisyon oranı yüksek risk grubundan daha yüksek oranda bulundu ( $p<0.05$ ).

Düşük ve yüksek risk grubunun tedaviye yanıt (komplet remisyon ve parsiyel remisyon) ve yanıtızlık oranları benzer olarak bulundu ( $p>0.05$ ). Orta ve yüksek risk grubundaki hastaların tedaviye yanıt ve yanıtızlık oranları benzer olarak bulundu ( $p>0.05$ ). Orta ve yüksek risk grubundaki hastaların parsiyel remisyon oranları benzer olarak bulundu ( $p>0.05$ ). Düşük ve yüksek risk grubundaki hastaların parsiyel remisyon oranları benzer olarak bulundu ( $p>0.05$ ).

Hladunewich ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük veya orta progresyon riskine sahip hastaların yaklaşık %40 ında spontan tam ve kısmi regresyona girdiği saptandı (Schieppati 1993, Hladunewich 2009).

Bizim çalışmamızda spontan remisyon için bekleme yapılmadan tedavi ile düşük progresyon risk grubundaki hastalar %90 oranında komplet ve parsiyel remisyona girerken, orta progresyon risk grubundaki hastalardan %82 'si komplet ve parsiyel remisyonda girdi.

Jha ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yüksek progresyon riskine sahip immunsupresif (steroid ve siklofosfamid) tedavi alan 47 hastada %72 oranında tedaviye yanıt (15 hastada komplet remisyon %31, 9 hastada parsiyel remisyon %40) mevcuttu. İmmunsupresif tedavi verilmeyen 46 hastadan 16 tanesinde (5 hastada komplet remisyon %10, 11 hastada parsiyel remisyon %23) tedaviye yanıt mevcuttu (sırasıyla %72 & %34,  $p<0,001$ ). Yüksek progresyon riskine sahip hastaların yaklaşık %75 i beş yıl içinde SDBY ilerler (Pei 1992, Cattran 2005).

Bizim yaptığımız çalışmada ise; immunsupresif tedavi verilen ve yüksek progresyon riskine sahip hastalarda literatür ile uyumlu olarak %72 oranında tedaviye yanıt (%36 komplet remisyon, %45 parsiyel remisyon) elde edildi.

Sonuç olarak, çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak renal biyopsi örneklerinde PLA2R antikorları yüksek oranda bulundu ve spontan remisyon için beklenmeden hemen immunsupresif tedavi ile hastaların üçte birinde komplet remisyon, %50 vaka da ise parsiyel remisyon geliştiği belirlenmiştir.

## 6. SONUÇLAR:

1. Bölgemizde takipli Membranöz Glomerulonefrit tanılı hastaların % 87'sinde PLA2R antikor pozitifliği saptandı.
2. Yaptığımız çalışmada hastaların %68'ine anjiyotensin converting enzim inhibitörü (ACEİ) veya anjiyotensin reseptör blokleri (ARB), %35'ine siklosporin, %35'ine siklofosfamid, %13 hastaya azotiyopürin, %63 hastaya steroid (metilprednizolon ve prednizolon), %6 hastaya diltiazem veya verapamil, 1 hastaya MMF (mikofenolat mofetil) verilmişti. Yani hastalar ağırlıklı olarak steroid, siklofosfamid ve siklosporin kullanmıştı.
3. Hastaların ortalama takip ve tedavi süresi 23 ay olarak (6ay-58 ay) bulundu.
4. Hastalara çoğunlukla steroid ve siklosporin ile steroid ve siklofosfamid kombinasyonu verilmişti. Verilen bu iki grupta tedaviye yanıt (komplet remisyon ve parsiyel remisyon) oranları ve komplet remisyon oranları benzer olarak bulundu (sırasıyla  $p=0.218$ ,  $p=0.362$ ).
5. Steroid ve siklosporin ile steroid ve siklofosfamid verilen hastaların proteinüri düzeyleri tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında iki grupta da proteinüri düzeyi tedavi sonrasında anlamlı derecede azalmış olarak bulundu (sırasıyla  $p=0.008$ ,  $p=0.026$ ).
6. Steroid ve siklosporin ile steroid ve siklofosfamid verilen hasta gruplarının tedavi sonrası proteinüri düzeyleri ise benzer olarak bulundu ( $p=0.362$ ).
7. İhk (+) ve İhk (-) bütün hastaların MDRD'ye göre başlangıç e GFR ortalaması  $105,66\pm 41,72$  ml/dk iken, tedavi sonu e GFR ortalaması  $85,07\pm 40,84$  ml/dk 'ya azaldı ( $p<0,001$ ).
8. İhk (+) ve İhk (-) bütün hastaların başlangıç proteinüri ortalaması  $8,50\pm 5,95$  gr iken, tedavi sonu proteinüri ortalaması  $3,43\pm 5,10$  gr a düştü ( $p<0,001$ ).
9. İhk (+) ve İhk (-) bütün hastaların tedavi öncesi serum albumin düzeyi ortalaması  $2,74\pm 0,781$  gr/dl, tedavi sonu serum albumin düzeyi  $3,82\pm 0,73$  gr/dl'ye yükseldi ( $p<0,001$ ).
10. İhk (+) ve İhk (-) tüm hastaların tedavi sonrası üre, kreatinin değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı arttığı tespit edildi (sırasıyla  $p=0,011$ ,  $p=0,003$ ,  $p<0,001$ ).
11. İhk (+) hastaların MDRD'ye göre başlangıç e GFR ortalaması  $105,79\pm 42,06$  ml/dk, tedavi sonu e GFR'si  $84,21\pm 38,58$  ml/dk 'ya düştü ( $p<0,001$ ).
12. İhk (+) hastaların başlangıç proteinüri ortalaması  $8,73\pm 6,39$  gr, tedavi sonu proteinüri ortalaması  $2,74\pm 3,92$  gr'a düştü ( $p<0,001$ ).
13. İhk (+) hastaların tedavi öncesi serum albumin düzeyi ortalaması  $2,71\pm 0,76$  gr/dl, tedavi sonu serum albumin düzeyi ortalaması  $3,83\pm 0,77$  gr/dl' ye yükseldi ( $p<0,001$ ).
14. İhk (+) hastaların tedavi sonrası serum üre, kreatinin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı tespit edildi (sırasıyla  $p=0,01$ ,  $p=0,006$ ).
15. İhk (-) hastaların MDRD'ye göre başlangıç e GFR ortalaması  $106,85\pm 43,05$  ml/dk, tedavi sonu e GFR'si  $88,80\pm 58,15$  ml/dk' a düştü ( $p=0,115$ ).

16. İhk (-) hastaların başlangıç proteinüri ortalaması  $7,74 \pm 3,31$  gr, tedavi sonu proteinüri ortalaması  $6,21 \pm 8,89$  gr 'a düştü ( $p=0,398$ ).
17. İhk (-) hastaların tedavi öncesi serum albumin düzeyi ortalaması  $2,72 \pm 0,82$  gr/dl, tedavi sonu serum albumin düzeyi ortalaması  $3,93 \pm 0,49$  gr/dl'ye yükseldi ( $p=0,028$ ).
18. İhk (-) hastaların serum üre, kreatinin, sodyum, potasyum, e GFR ve idrar proteinüri düzeyleri tedavi öncesi ve sonrasında benzerdi ( $p>0,05$ ).
19. İhk (-) hastalarda komplet remisyon oranı ihk (+) hastalardan istatistiksel olarak daha yüksek oranda bulundu (sırasıyla %42,9 & %31,7,  $p<0,05$ ).
20. İhk (+) hasta grubunda tedaviye yanıt (komplet remisyon ve parsiyel remisyon) oranı ihk (-) hastalardan istatistiksel olarak daha yüksek olarak bulundu (sırasıyla %85,4 & % 57,2,  $p<0,05$ ).
21. İhk (+) ve ihk (-) hastaların parsiyel remisyon oranları istatistiksel olarak benzer bulundu ( sırasıyla %53,7 & %14,3,  $p>0,05$ ).
22. Düşük risk grubunda komplet remisyon oranı yüksek risk grubundan anlamlı derecede yüksek olarak bulundu ( sırasıyla %70 & %18,  $p<0,01$ ).
23. Orta risk grubunda komplet remisyon oranı yüksek risk grubundan daha yüksek oranda bulundu (sırasıyla %36 & %18,  $p<0,05$ ).
24. Düşük ve yüksek risk grubunun tedaviye yanıt (komplet remisyon ve parsiyel remisyon) ve yanıtızlık oranları istatistiksel olarak benzer bulundu (sırasıyla %90 & %78,  $p>0,05$ ).
25. Orta ve yüksek risk grubundaki hastaların tedaviye yanıt ve yanıtızlık oranları benzer olarak bulundu (sırasıyla %82 & %78,  $p>0,05$ ).
26. Orta ve yüksek risk grubundaki hastaların parsiyel remisyon oranları istatistiksel olarak benzer bulundu (sırasıyla %45 & %59,  $p>0,05$ ).
27. Düşük ve yüksek risk grubundaki hastaların parsiyel remisyon oranları istatistiksel olarak benzer bulundu (sırasıyla %20 & %59,  $p>0,05$ ).

## 7. KAYNAKLAR

- Abe, S., Amagasaki, Y., Konishi, K., Kato, E., Iyori, S., & Sakaguchi, H. (1986). Idiopathic membranous glomerulonephritis: aspects of geographical differences. *Journal of clinical pathology*, 39(11), 1193-1198.
- Beck Jr, L. H., Bonegio, R. G., Lambeau, G., Beck, D. M., Powell, D. W., Cummins, T. D., ... & Salant, D. J. (2009). M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 361(1), 11-21.
- Beck, L. H., & Salant, D. J. (2010). Membranous nephropathy: recent travels and new roads ahead. *Kidney international*, 77(9), 765-770.
- Beck, L. H., Fervenza, F. C., Beck, D. M., Bonegio, R. G., Malik, F. A., Erickson, S. B., ... & Salant, D. J. (2011). Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(8), 1543-1550.
- Beck, L. H., & Salant, D. J. (2014). Membranous nephropathy: from models to man. *The Journal of clinical investigation*, 124(6), 2307-2314.
- Beck, L. H. (2015). The dominant humoral epitope in phospholipase A2 receptor-1: presentation matters when serving up a slice of  $\pi$ . *Journal of the American Society of Nephrology*, 26(2), 237-239.
- Branten, A. J., du Buf-Vereijken, P. W., Klasen, I. S., Bosch, F. H., Feith, G. W., Hollander, D. A., & Wetzels, J. F. (2005). Urinary excretion of  $\beta$ 2-microglobulin and IgG predict prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a validation study. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16(1), 169-174.
- Branten, A. J., Reichert, L. J., Koene, R. A., & Wetzels, J. F. (1998). Oral cyclophosphamide versus chlorambucil in the treatment of patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*, 91(5), 359-366.

- Bruns, F. J., Adler, S., Fraley, D. S., & Segel, D. P. (1991). Sustained remission of membranous glomerulonephritis after cyclophosphamide and prednisone. *Annals of internal medicine*, 114(9), 725-730.
- Cahen, R., Francois, B., Trolliet, P., Gilly, J., & Parchoux, B. (1989). Aetiology of membranous glomerulonephritis: a prospective study of 82 adult patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 4(3), 172-180.
- Catran, D. C., Delmore, T., Roscoe, J., Cole, E., Cardella, C., Charron, R., ... & Toronto Glomerulonephritis Study Group. (1989). A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 320(4), 210-215.
- Catran, D. C., Pei, Y., Greenwood, C. M., Ponticelli, C., Passerini, P., & Honkanen, E. (1997). Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. *Kidney international*, 51(3), 901-907.
- Catran, D. C. (2001). Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney international*, 59(5), 1983-1994.
- Catran, D. (2005). Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16(5), 1188-1194.
- Catran, D. C., Reich, H. N., Beanlands, H. J., Miller, J. A., Scholey, J. W., & Troyanov, S. (2008). The impact of sex in primary glomerulonephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23(7), 2247-2253.
- Chan, T. M., Lin, A. W., Tang, S. C., Qian, J. Q., Lam, M. F., Ho, Y. W., ... & Tang, C. S. (2007). Prospective controlled study on mycophenolate mofetil and prednisolone in the treatment of membranous nephropathy with nephrotic syndrome. *Nephrology*, 12(6), 576-581.
- Chen, Y., Schieppati, A., Cai, G., Chen, X., Zamora, J., Giuliano, G. A., ... & Perna, A. (2013). Immunosuppression for membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of 36 clinical trials. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 8(5), 787-796.
- Cybulsky, A. V., Rennke, H. G., Feintzeig, I. D., & Salant, D. J. (1986). Complement-induced glomerular epithelial cell injury. Role of the membrane attack complex in rat membranous nephropathy. *The Journal of clinical investigation*, 77(4), 1096-1107.

- Dahan, K., Debiec, H., Plaisier, E., Cachanado, M., Rousseau, A., Wakselman, L., ... & Mousson, C. (2016). Rituximab for severe membranous nephropathy: a 6-month trial with extended follow-up. *Journal of the American Society of Nephrology*, ASN-2016040449,
- De Heer, E., Bruijn, J. A., & Hoedemaeker, P. J. (1993). Heymann nephritis revisited--new insights into the pathogenesis of experimental membranous glomerulonephritis. *Clinical and experimental immunology*, 94(3), 393.
- Debiec, H., & Ronco, P. (2011). PLA2R autoantibodies and PLA2R glomerular deposits in membranous nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 364(7), 689-690.
- Donadio Jr, J. V., Torres, V. E., Velosa, J. A., Wagoner, R. D., Holley, K. E., Okamura, M., ... & Chu, C. P. (1988). Idiopathic membranous nephropathy: the natural history of untreated patients. *Kidney international*, 33(3), 708-715..
- du Buf-Vereijken, P. W., Branten, A. J., & Wetzels, J. F. (2004). Membranous Nephropathy Study Group: Cytotoxic therapy for membranous nephropathy and renal insufficiency: improved renal survival but high relapse rate. *Nephrol Dial Transplant*, 19, 1142-1148.
- du Buf-Vereijken, P. W., Branten, A. J., & Wetzels, J. F. (2005). Idiopathic membranous nephropathy: outline and rationale of a treatment strategy. *American journal of kidney diseases*, 46(6), 1012-1029.
- Du, Y., Li, J., He, F., Lv, Y., Liu, W., Wu, P., ... & Gao, H. (2014). The diagnosis accuracy of PLA2R-AB in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis. *PloS one*, 9(8), e104936..
- Dussol, B., Morange, S., Burtey, S., Indreies, M., Cassuto, E., Mourad, G., ... & Lasseur, C. (2008). Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year randomized controlled trial. *American Journal of Kidney Diseases*, 52(4), 699-705.
- Ehrenreich, T. (1968). Pathology of membranous nephropathy. *Pathol Ann*, 3, 145-186.
- Erwin, D. T., Donadio Jr, J. V., & Holley, K. E. (1973, October). The clinical course of idiopathic membranous nephropathy. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 48, No. 10, p. 697).

- Fervenza, F. C., Sethi, S., & Specks, U. (2008). Idiopathic membranous nephropathy: diagnosis and treatment. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3(3), 905-919.
- Francis, J. M., Beck, L. H., & Salant, D. J. (2016). Membranous nephropathy: a journey from bench to bedside. *American Journal of Kidney Diseases*, 68(1), 138-147.
- Fresquet, M., Jowitt, T. A., Gummadova, J., Collins, R., O’Cualain, R., McKenzie, E. A., ... & Brenchley, P. E. (2014). Identification of a major epitope recognized by PLA2R autoantibodies in primary membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, ASN-2014050502.
- Glasscock, R. J. (2003, July). Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. In *Seminars in nephrology* (Vol. 23, No. 4, pp. 324-332). Elsevier.
- Gluck, M. C., Gallo, G., Jerome, L., & Baldwin, D. S. (1973). Membranous glomerulonephritis: Evolution of clinical and pathologic features. *Annals of internal medicine*, 78(1), 1-12.
- Haas, M., Meehan, S. M., Karrison, T. G., & Spargo, B. H. (1997). Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976–1979 and 1995–1997. *American Journal of Kidney Diseases*, 30(5), 621-631.
- Hihara, K., Iyoda, M., Tachibana, S., Iseri, K., Saito, T., Yamamoto, Y., ... & Shibata, T. (2016). Anti-phospholipase A2 receptor (PLA2R) antibody and glomerular PLA2R expression in Japanese patients with membranous nephropathy. *PloS one*, 11(6), e0158154.
- Hladunewich, M. A., Troyanov, S., Calafati, J., & Cattran, D. C. (2009). The natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, 4(9), 1417-1422.
- Hofstra, J. M., Branten, A. J., Wirtz, J. J., Noordzij, T. C., du Buf-Vereijken, P. W., & Wetzels, J. F. (2009). Early versus late start of immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25(1), 129-136.

- Hofstra, J. M., Beck, L. H., Beck, D. M., Wetzels, J. F., & Salant, D. J. (2011). Anti-phospholipase A2 receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, 6(6), 1286-1291.
- Hofstra, J. M., Debiec, H., Short, C. D., Pellé, T., Kleta, R., Mathieson, P. W., ... & Wetzels, J. F. (2012). Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 23(10), 1735-1743.
- Hogan, S. L., Muller, K. E., Jennette, J. C., & Falk, R. J. (1995). A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *American Journal of Kidney Diseases*, 25(6), 862-875.
- Hoxha, E., Harendza, S., Zahner, G., Panzer, U., Steinmetz, O., Fechner, K., ... & Stahl, R. A. (2011). An immunofluorescence test for phospholipase-A2-receptor antibodies and its clinical usefulness in patients with membranous glomerulonephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26(8), 2526-2532.
- Hoxha, E., Harendza, S., Pinnschmidt, H. O., Tomas, N. M., Helmchen, U., Panzer, U., & Stahl, R. A. (2015). Spontaneous remission of proteinuria is a frequent event in phospholipase A2 receptor antibody-negative patients with membranous nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30(11), 1862-1869.
- Hoxha, E., Kneißler, U., Stege, G., Zahner, G., Thiele, I., Panzer, U., ... & Stahl, R. A. (2012). Enhanced expression of the M-type phospholipase A2 receptor in glomeruli correlates with serum receptor antibodies in primary membranous nephropathy. *Kidney international*, 82(7), 797-804.
- Hoxha, E., Thiele, I., Zahner, G., Panzer, U., Harendza, S., & Stahl, R. A. (2014). Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 25(6), 1357-1366.
- Howman, A., Chapman, T. L., Langdon, M. M., Ferguson, C., Adu, D., Feehally, J., ... & Mathieson, P. W. (2013). Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. *The Lancet*, 381(9868), 744-751.
- Hu, S. L., Wang, D., Gou, W. J., Lei, Q. F., Ma, T. A., & Cheng, J. Z. (2014). Diagnostic value of phospholipase A 2 receptor in idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of nephrology*, 27(2), 111-116.

- JA van den Brand, PR van Dijk, JM Hofstra, JF Wetzels Long-term outcomes in idiopathic membranous nephropathy using a restrictive treatment strategy  
*J Am Soc Nephrol*, 25 (2014), pp. 150-158
- Jennette, J. C., Iskandar, S. S., Dalldorf, F. G., & Jennette, J. C. (1983). Pathologic differentiation between lupus and nonlupus membranous glomerulopathy. *Kidney international*, 24(3), 377-385.
- Jennette JC, Olson JL Membranous glomerulonephritis Lippincott Williams&Wilkins, Heptinstall's Pathology of The Kidney 6th edition. 2007; 205-251.
- Jha, V., Ganguli, A., Saha, T. K., Kohli, H. S., Sud, K., Gupta, K. L., ... & Sakhuja, V. (2007). A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18(6), 1899-1904.
- Jindal, K., West, M., Bear, R., & Goldstein, M. (1992). Long-term benefits of therapy with cyclophosphamide and prednisone in patients with membranous glomerulonephritis and impaired renal function. *American journal of kidney diseases*, 19(1), 61-67.
- Kanigicherla, D. K. A., Brenchley, P. E., Venning, M., Poulton, K. V., McKenzie, E. A., Gummadova, J. O., & Short, C. D. (2011). Association of anti-PLA2R with disease activity and outcome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 22, 33A.
- Kanigicherla, D., Gummadova, J., McKenzie, E. A., Roberts, S. A., Harris, S., Nikam, M., ... & Brenchley, P. E. (2013). Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney international*, 83(5), 940-948.
- Kao, L., Lam, V., Waldman, M., Glassock, R. J., & Zhu, Q. (2015). Identification of the immunodominant epitope region in phospholipase A2 receptor-mediating autoantibody binding in idiopathic membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 26(2), 291-301.
- KDIGO, G. (2012). Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney inter., Suppl*, 2, 139-274.
- Larsen, C. P., Messias, N. C., Silva, F. G., Messias, E., & Walker, P. D. (2013). Determination of primary versus secondary membranous glomerulopathy utilizing phospholipase A2 receptor staining in renal biopsies. *Modern Pathology*, 26(5), 709.

- Leeaphorn, N., Kue-A-Pai, P., Thamcharoen, N., Ungprasert, P., Stokes, M. B., & Knight, E. L. (2014). Prevalence of cancer in membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *American journal of nephrology*, 40(1), 29-35.
- Mellors RC, Ortega RC, Jones et al. New observations on the pathogenesis of lipoid nephrosis, periarteritis nodosa and secondary amyloidosis in man. Landmarks Papers in Nephrology. Analytical Pathology 3 edited from: American Journal of Pathology 1956; 455-499
- Murphy, B. F., Fairley, K. F., & Kincaid-Smith, P. S. (1988). Idiopathic membranous glomerulonephritis: long-term follow-up in 139 cases. *Clinical nephrology*, 30(4), 175-181.
- Obrisca, B., Ismail, G., Jurubita, R., Baston, C., Andronesi, A., & Mircescu, G. (2015). Antiphospholipase A2 receptor autoantibodies: a step forward in the management of primary membranous nephropathy. *BioMed research international*, 2015.
- Oh, Y. J., Yang, S. H., Kim, D. K., Kang, S. W., & Kim, Y. S. (2013). Autoantibodies against phospholipase A2 receptor in Korean patients with membranous nephropathy. *PloS one*, 8(4), e62151.
- Pang, L., Zhang, A. M., Li, H. X., Du, J. L., Jiao, L. L., Duan, N., ... & Yu, D. (2017). Serum anti-PLA2R antibody and glomerular PLA2R deposition in Chinese patients with membranous nephropathy: A cross-sectional study. *Medicine*, 96(24).
- Pei, Y., Cattran, D., & Greenwood, C. (1992). Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney international*, 42(4), 960-966.
- Polanco, N., Gutiérrez, E., Covarsí, A., Ariza, F., Carreño, A., Vigil, A., ... & Lorenzo, D. (2010). Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 21(4), 697-704.
- Ponticelli, C., Zucchelli, P., Imbasciati, E., Cagnoli, L., Pozzi, C., Passerini, P., ... & Sasdelli, M. (1984). Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 310(15), 946-950.

- Ponticelli, C., Zucchelli, P., Passerini, P., Cesana, B., & Italian Idiopathic Membranous Nephropathy Treatment Study Group\*. (1992). Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 327(9), 599-603.
- Ponticelli, C., Zucchelli, P., Passerini, P., Cesana, B., Locatelli, F., Pasquali, S., ... & Bizzarri, D. (1995). A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney international*, 48(5), 1600-1604.
- Ponticelli, C., Altieri, P., Scolari, F., Passerini, P., Roccatello, D., Cesana, B., ... & Pozzi, C. (1998). A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 9(3), 444-450.
- Ponticelli, C., & Glasscock, R. J. (2014). Glomerular diseases: membranous nephropathy—a modern view. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 9(3), 609-616.
- Qin, W., Beck, L. H., Zeng, C., Chen, Z., Li, S., Zuo, K., ... & Liu, Z. (2011). Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(6), 1137-1143.
- Radice, A., Trezzi, B., Maggiore, U., Pregnolato, F., Stellato, T., Napodano, P., ... & Londrino, F. (2016). Clinical usefulness of autoantibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) for monitoring disease activity in idiopathic membranous nephropathy (IMN). *Autoimmunity reviews*, 15(2), 146-154.
- Ramachandran, R., Kumar, V., Nada, R., & Jha, V. (2015). Serial monitoring of anti-PLA2R in initial PLA2R-negative patients with primary membranous nephropathy. *Kidney international*, 88(5), 1198-1199.
- Ramachandran, R., Kumar, V., Kumar, A., Yadav, A. K., Nada, R., Kumar, H., ... & Sakhuja, V. (2015). PLA2R antibodies, glomerular PLA2R deposits and variations in PLA2R1 and HLA-DQA1 genes in primary membranous nephropathy in South Asians. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 31(9), 1486-1493.

- Reichert, L. J., Huysmans, F. T. M., Assmann, K., Koene, R. A., & Wetzels, J. F. (1994). Preserving renal function in patients with membranous nephropathy: daily oral chlorambucil compared with intermittent monthly pulses of cyclophosphamide. *Annals of internal medicine*, *121*(5), 328-333.
- Reichert, L. J., Koene, R. A., & Wetzels, J. F. (1995). Urinary excretion of beta 2-microglobulin predicts renal outcome in patients with idiopathic membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, *6*(6), 1666-1669.
- Reichert, L. J., Koene, R. A., & Wetzels, J. F. (1998). Prognostic factors in idiopathic membranous nephropathy. *American journal of kidney diseases*, *31*(1), 1-11.
- Ronco, P., & Debiec, H. (2012). Pathogenesis of membranous nephropathy: recent advances and future challenges. *Nature Reviews Nephrology*, *8*(4), 203.
- Ronco, P., & Debiec, H. (2015). Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care. *The Lancet*, *385*(9981), 1983-1992.
- Ruggenti, P., Cravedi, P., Chianca, A., Perna, A., Ruggiero, B., Gaspari, F., ... & Remuzzi, G. (2012). Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, *23*(8), 1416-1425.
- Ruggenti, P., Debiec, H., Ruggiero, B., Chianca, A., Pellé, T., Gaspari, F., ... & Ronco, P. (2015). Anti-phospholipase A2 receptor antibody titer predicts post-rituximab outcome of membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, ASN-2014070640.
- Rus, H. G., Niculescu, F. I., & Shin, M. L. (2001). Role of the C5b-9 complement complex in cell cycle and apoptosis. *Immunological reviews*, *180*(1), 49-55.
- Schieppati, A., Mosconi, L., Perna, A., Mecca, G., Bertani, T., Garattini, S., & Remuzzi, G. (1993). Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *New England Journal of Medicine*, *329*(2), 85-89.
- Segal, P. E., & Choi, M. J. (2012). Recent advances and prognosis in idiopathic membranous nephropathy. *Advances in chronic kidney disease*, *19*(2), 114-119.

- Segarra-Medrano, A., Jatem-Escalante, E., Quiles-Pérez, M. T., Salcedo, M. T., Arbós-Via, M. A., Ostos, H., ... & Agraz-Pamplona, I. (2014). Prevalencia, valor diagnóstico y características clínicas asociadas a la presencia de niveles circulantes y depósitos renales de anticuerpos contra el receptor tipo M de la fosfolipasa A2 en nefropatía membranosa idiopática. *Nefrología (Madrid)*, 34(3), 1-8.
- Shiiki, H., Saito, T., Nishitani, Y., Mitarai, T., Yorioka, N., Yoshimura, A., ... & Sakai, H. (2004). Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney international*, 65(4), 1400-1407.
- Stanescu, H. C., Arcos-Burgos, M., Medlar, A., Bockenhauer, D., Kottgen, A., Dragomirescu, L., ... & Stephens, H. A. (2011). Risk HLA-DQA1 and PLA2R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 364(7), 616-626.
- Svobodova, B., Honsova, E., Ronco, P., Tesar, V., & Debiec, H. (2012). Kidney biopsy is a sensitive tool for retrospective diagnosis of PLA2R-related membranous nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 28(7), 1839-1844.
- Takano, T., Elimam, H., & Cybulsky, A. V. (2013, November). Complement-mediated cellular injury. In *Seminars in nephrology*(Vol. 33, No. 6, pp. 586-601). Elsevier.
- Tiebosch, A. T., Wolters, J., Frederik, P. F., van der Wiel, T. W., Zeppenfeldt, E., van Breda Vriesman, P. J., & van Rie, H. (1987). Epidemiology of idiopathic glomerular disease: a prospective study. *Kidney international*, 32(1), 112-116.
- Timmermans, S. A., Hamid, M. A. A., Tervaert, J. W. C., Damoiseaux, J. G., van Paassen, P., & Limburg Renal Registry. (2015). Anti-PLA2R antibodies as a prognostic factor in PLA2R-related membranous nephropathy. *American journal of nephrology*, 42(1), 70-77.
- Tomas, N. M., Beck Jr, L. H., Meyer-Schwesinger, C., Seitz-Polski, B., Ma, H., Zahner, G., ... & Debayle, D. (2014). Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 371(24), 2277-2287.
- Torres, A., Domínguez-Gil, B., Carreño, A., Hernández, E., Morales, E., Segura, J., ... & Praga, M. (2002). Conservative versus immunosuppressive treatment of patients with idiopathic membranous nephropathy1. *Kidney international*, 61(1), 219-227.

Troyanov, S., Wall, C. A., Scholey, J. W., Miller, J. A., & Cattran, D. C. (2004). Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney international*, 66(3), 1199-1205.

van de Logt, A. E., Hofstra, J. M., & Wetzels, J. F. (2015). Serum anti-PLA2R antibodies can be initially absent in idiopathic membranous nephropathy: seroconversion after prolonged follow-up. *Kidney international*, 87(6), 1263-1264.

Zeng, C. H., Chen, H. M., Wang, R. S., Chen, Y., Zhang, S. H., Liu, L., ... & Liu, Z. H. (2008). Etiology and clinical characteristics of membranous nephropathy in Chinese patients. *American journal of kidney diseases*, 52(4), 691-698.



Hasta İsmi	Cinsiyet	Yaş	e GFR tedavi öncesi (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	e GFR tedavi sonrası (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Serum Albumin Düzeyi Tedavi Öncesi (gr/dl)	Serum Albumin Düzeyi Tedavi Sonrası (gr/dl)	İdrar Proteinüri Düzeyi Tedavi Öncesi (gr/gün)	İdrar Proteinüri Düzeyi Tedavi Sonrası (gr/gün)	İlh boyama	Aldığı Tedaviler	Tedavi Süreleri (Ay)
VÇ	E	34	127	109	4	4,1	7,3	0,7	Negatif	Arb, steroid	36
KG	K	71	129	118	2,9	3,1	8,8	13,4	Negatif	Arb	16
ŞD	K	68	30	4,8	1,8	3,7	11	23	Negatif		
AK	K	34	144	165	3,5	4,4	8	0,1	Negatif	Arb, steroid	16
AÖ	K	41	132		1,8		11	6	Negatif	Steroid	12
ÖM	K	53	62	37	2,4	4,4	6,9	0,03	Negatif	Siklosporin, arb, steroid, siklofosfamid	25
MA	K	58	107	109	2,3	4,3	10	0,4	Pozitif	Siklosporin, arb, siklofosfamid	27
CB	E	52	129	107	4,1	3,9	1,1	0,8	Pozitif	Siklosporin, azotiyopürin	30
MŞ	K	46	129	118	3,7	4,9	1,7	0,14	Pozitif	Acei	19
FA	E	53	89		3,3		4,2		Pozitif	Acei	6
KA	K	62							Pozitif		
EK	K	23	214	131	2,8	4,4	2,4	0,09	Pozitif	Arb, steroid, azotiyopürin, mmf	29
MP	E	66	136	148	3,5	4,1	3,9	3,7	Pozitif	Arb	21
MK	K	66	90		3,6		8,2		Pozitif		
ME	E	51	113		3		2,6		Pozitif	Arb	6
ŞU	K	46	115	100	3,5	4,4	10,7	0,28	Pozitif	Arb, steroid, azotiyopürin	34
EY	E	40	81	85	1,6	3,6	16	7,8	Pozitif	Siklofosfamid, azotiyopürin	35
MÖ	K	56	49	47	2,6	3,8	5,7	2,3	Pozitif	Siklosporin, arb	20
MK	K	50	35	15	2,6	2,5	6,1	19	Pozitif	Siklosporin	6
AÖ	E	64	103	100	1,4	1,7	12	11	Pozitif	Arb	12
ME	E	24	126		2		10,42		Pozitif	Steroid	6
KK	K	68	92	82	2,9	4,2	14	1,2	Pozitif	Steroid, acei	24
ZK	K	27	156		2,2		9,7		Pozitif		
HS	E	29	127	106	4,4	4,4	3,3	0,22	Pozitif	Acei	30
KY	E	50	86	98	1,5	3,5	38	2,1	Pozitif	Siklosporin, arb, steroid, siklofosfamid, azotiyopürin	41
AG	K	33	66	48	4,2	4	1,2	0,6	Pozitif	Arb	42
HD	E	80	41	54	4	4,1	13	6,5	Pozitif	Diltiazem, acei	6
AB	K	27	115	47	2,6	2,5	6,8	7,8	Pozitif	Steroid, siklosporin, acei, siklofosfamid, verapamil	20
MK	E	36	112	91	2	4,5	19	0,86	Pozitif	Siklosporin, siklofosfamid	18
RC	E	22	32	16	3,3	4,9	3	0,4	Pozitif	Steroid, arb	16
TK	E	74	205		2,3		2,8		Pozitif	Hbv+olduğundan tedavi planlanmamış	
AF	E	58	73	72	2,7	2,3	13	4,3	Pozitif	Steroid, siklosporin, siklofosfamid	18
HÜ	E	55	125	94	3,3	4,6	2,3	0,1	Pozitif	Steroid, arb	35
MY	E	66	109		2,3		14		Pozitif	Steroid, azotiyopürin	
RB	K	68	67	26	2,4	4,1	14,5	0,5	Pozitif	Arb, steroid, siklofosfamid, siklosporin, azotiyopürin	53
BA	K	33	100	91	3,6	4,5	2,3	0,1	Pozitif	Acei, diltiazem	28
CN	E	63	62		2,6		12		Pozitif	Hasta ileri tetkik yaptırmayı da reddetmiş	
HK	E	32	104	23	2,2	4,1	16	3,5	Pozitif	Arb, steroid, siklosporin, siklofosfamid	36
ZŞ	K	37	112	88	2,1	4,1	7,2	0,4	Pozitif	Steroid, siklofosfamid, siklosporin, arb	29
FM	K	79	125		2,4		6,7		Yetersiz	Arb, steroid	26
EA	K	35	124	99	2,7	3,9	1,2	0,26	Negatif	Arb, steroid, siklosporin	58
HY	K	18	219	188	3,3		3,9	0,11	Pozitif	Acei, steroid, siklosporin	22
MC	E	58	48	59	3,7	3,9	7,2	0,26	Pozitif	Siklosporin, arb, steroid	6
SK	K	31	124	100	3,2	4	5,6	1,5	Pozitif	Acei, siklosporin, steroid	18
MY	E	65	97	37	2,7	3,5	17	7,9	Pozitif	Acei, siklosporin, diltiazem, steroid	31

KD	E	43	162	81	1,8	4,3	6,9	0,03	Pozitif	Siklosporin, arb, steroid	44
HK	E	41	106	113	2,5	4,5	4,2	0,94	Pozitif	Arb, steroid, siklosporin	16
ŞT	K	46	99	69	1,8	4,5	10	0,2	Pozitif	Arb, steroid, siklosporin	28
AI	E	76	106	70	2,3	4,4	12	3,4	Pozitif	Arb, steroid, siklosporin	18
İA	E	55	104	80	2,1	4	7,9	0,1	Pozitif	Arb, steroid, siklofosfamid	26
KA	E	79	74	46	1,8	1,9	15	7	Pozitif	Acei, steroid, siklofosfamid	6
CT	K	20	175	175	3,6	3,7	9,5	4,8	Pozitif	Steroid, siklofosfamid	14
SK	K	41	98	119	2,2	2,8	7,3	8	Pozitif	Arb, steroid, siklofosfamid	18
LÇ	K	57	102	109	3,1	3,8	5,2	0,49	Pozitif	Siklofosfamid, steroid, azotiyopürin	32
FS	K	65	39	55	1,9	3,2	9	0,1	Pozitif	Steroid, siklofosfamid	22
HB	E	70	141	70	1,9	3,4	12	2,2	Pozitif	Siklofosfamid, steroid, arb	18
SG	K	35	96	94	2,2	3,6	3,6	1,3	Pozitif	Steroid, siklofosfamid	18
İC	E	53	94	92	2,4	4,3	4,8	0,03	Pozitif	Arb, steroid, siklofosfamid	18
ZÇ	K	61	133	133	2,6	3,1	8,7	14	Yetersiz	Steroid, siklofosfamid, arb	6
FK	E	70	44	50	4,5	3,8	4,2	1,8	Yetersiz	Steroid, siklofosfamid	6



