



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MEMBRANÖZ NEFROPATİDE İMMÜNSUPRESİF TEDAVİNİN YERİ

YUNUS EMRE AKDOĞAN

UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. MAHMUD İSLAM

2025-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MEMBRANÖZ NEFROPATİDE İMMÜNSUPRESİF TEDAVİNİN YERİ

YUNUS EMRE AKDOĞAN

UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. MAHMUD İSLAM

2025-SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi
Program türü : Uzmanlık Tezi
Anabilim Dalı : İç Hastalıkları
Tez Sahibi : Yunus Emre Akdoğan
Sınav Tarihi : **Saat:**
Tez Başlığı : Membranöz Nefropatide İmmünsupresif Tedavinin Yeri

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

ONAY

“Bu tez ../../202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oy çokluğu ile kabul edilmiştir.”

../../202..

Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

*Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi E-43012747-050.04-421161-125 Etik Kurulu'ndan 19/11/2024 tarihinde onay alınarak hazırlanmıştır.

Tarih:/..../...

Adı-Soyadı

İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi uzmanlık eğitim sürem içinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım hocam ve abim Selçuk Yaylacı'ya, Tezimin son halini almasında yardımcı olan ve bilgi birikimini, desteğini esirgemeyen hocam Mahmud İslam'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca çalışmamı hazırlarken her zaman desteğini esirgemeyen sevgili eşim İrem Sena Akdoğan'a, yetişmemde ve bu zamana gelmemdeki en büyük destekçilerim sevgili anne ve babama teşekkürü bir borç bilirim.

Saygılarımla.

Dr. Yunus Emre AKDOĞAN

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Membranöz Nefropati	7
2.2. Patogenez	8
2.3. Histopatoloji.....	9
2.4. Epidemiyoloji.....	11
2.5. Klinik ve Laboratuvar	12
2.6. Prognoz ve Prognostik Faktörler.....	13
2.7. Tedavi.....	15
2.7.1. İmmünsupresif başlanması gerekli olmayan hastalar:	16
2.7.2. İmmünsupresif başlanması önerilen vakalar:.....	16
2.7.3. İmmünsüpresif tedaviler	17
2.7.3.1. Alkilleyici ajanlar.....	17
2.7.3.2. Kalsinörin inhibitörleri.....	17
2.7.3.3. Rituksimab	18
2.7.3.4. Kortikosteroid	19
2.7.3.5. Mikofenolat mofetil	19
2.7.3.6. Obinutuzumab	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Araştırmanın Türü.....	22
3.2. Katılımcı Seçimi.....	22
3.2.1. Araştırmaya dahil edilen hasta özellikleri.....	23
3.2.2. Araştırmaya alınmayan hastalar	23

3.3. Çalışmanın Uygulanması ve Veri Toplama Yöntemleri.....	24
3.4. İstatiksel Analiz.....	24
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	50
6. KAYNAKLAR	60
7. EKLER.....	69
7.1. EK-1: Etik Kurul Kararı.....	69
ÖZGEÇMİŞ	70



KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

ABH	: Akut Böbrek Hastalığı
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
Anti-PLA2R	: Fosfolipaz A2 reseptör (PLA2R) antikor
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokörü
AUC	: Eğri Altı Alan
BUN	: Kan Üre Azotu
cm	: Santimetre
CNI	: Kalsinörin İnhibitörü
CRP	: C-Reaktif Protein
df	: Serbestlik derecesi
GBM	: Glomerüler Bazal Membran
GFR	: Glomerül Filtrasyon Hızı
gr	: Gram
g/dL	: Gram bölü desilitre
g/g	: Gram bölü gün
g/gün	: Gram bölü gün
g/dL	: Gram bölü desilitre
g/L	: Gram bölü litre
HBsAg	: Hepatit B Yüzey Antijeni
HCV	: Hepatit C Virüsü
HGB	: Hemoglobin
HD	: Hemodiyaliz
HT	: Hipertansiyon
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
kg	: Kilogram
KDIGO	: Kidney Disease: Improving Global Outcomes
Kİ	: Kalsinörin İnhibitörü
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
mg/dL	: Miligram bölü desilitre

mg/g	: Miligram bölü gün
mg/L	: Miligram bölü litre
ml/dk	: Mililitre bölü dakika
mmHg	: Milimetre cıva
MMF	: Mikofenolat Mofetil
MN	: Membranöz Nefropati
NS	: Nefrotik Sendrom
PLA2R	: Fosfolipaz A2 Reseptörü
PMN	: Primer Membranöz Nefropati
RAAS	: Renin Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
ROC	: Alıcı İşletim Karakteristik Eğrisi
RTX	: Rituksimab
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SMN	: Sekonder Membranöz Nefropati
SPSS	: Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi
SS	: Standart Sapma
TA	: Arteriyel Tansiyon (Kan Basıncı)
χ^2	: Ki-kare

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.1. KDIGO 2012'den KDIGO 2021'e idiopatik membranöz nefropati kılavuzları: son 10 yılda neler değişti? (Xu ve ark. 2020; Stai ve ark. 2023)	2
Tablo 2.1. Nefrotik ve nefritik sendrom bulgular (Praga ve ark. 1991)	6
Tablo 2.2. Nefritik ve nefrotik sendromda etiyoloji (Vandevoorde, 2015)	6
Tablo 2.3. Ehrenreich ve churg evrelemesi (Churg ve Ehrenreich 1973)	10
Tablo 2.4. Sekonder MN nedenleri (Xu ve ark. 2016)	12
Tablo 2.5. Hastalık seyri sınıflaması (https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(21)00562-7/fulltext , Erişim tarihi: 21 Haziran 2025)	14
Tablo 3.1. Membranöz nefropatide kısmi ve tam remisyon (https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(21)00562-7/fulltext , Erişim tarihi: 21 Haziran 2025)	22
Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen olguların temel özellikleri, bazal laboratuvar değerleri ve tedavi seçenekleri	27
Tablo 4.2. Klinik tedavi ve yanıt tablosu	38
Tablo 4.3. Klinik özelliklere göre yanıt (Ki-kare sonuçları)	39
Tablo 4.4. Birinci basamak tedaviye göre ilk yanıt – Toplu ve ikili fisher testleri (6 ay)	40
Tablo 4.5. ROC analizi ve cut-off (Albümin için)	40
Tablo 4.6. Laboratuvar değerlerinin takip süresince değişimi	43
Tablo 4.6. Tedaviye yanıt veren ve tedaviye yanıt vermeyen hastaların karşılaştırılması	44
Tablo 4.7. Yanıtsız hastalarda, obinutuzumab tedavisi öncesi verilen ajanlar ve tedavi öncesi/sonrası albümin, GFR, proteinüri değerleri	46
Tablo 4.8. Obinutuzumab tedavisinin proteinüri üzerindeki etkisi	48

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. FSGS ile birlikte olmayan MNG'nin ve FSGS ile birlikte olan MGN'nin patofizyolojik sınıflaması (Morita ve ark. 2015)	11
Şekil 3.1. Çalışmanın akış şeması.....	23
Şekil 4.1. İlk tedavide uygulanan ilaçlar.....	28
Şekil 4.2. Hastaların cinsiyete göre dağılımı	29
Şekil 4.3. Diyabet tanısı olan hastalar.....	29
Şekil 4.4. Sigara kullanan hastalar	30
Şekil 4.5. Hematüri görülen hastalar.....	30
Şekil 4.6. İlk tedaviye yanıt şekli (6. Ay)	31
Şekil 4.7. KDİGO evrelemesine göre 12. aydaki tedavi yanıtları	31
Şekil 4.8. KDİGO evrelemesine göre nüks gelişme zamanları	32
Şekil 4.9. İkinci basamak tedavide tercih edilen ajanlar.....	33
Şekil 4.10. İkinci basamak tedavi sonrası remisyon oranları.....	33
Şekil 4.11. Verilen tedavilere göre hastaların dağılımı.....	34
Şekil 4.12. Aldıkları immünsupresif tedavi sayılarına göre hastaların dağılımı.....	35
Şekil 4.13. Verilen tedavi protokolleri (SARALI)	36
Şekil 4.14. Albümin, kreatinin, CRP, GFR, HGB, LDL, proteinüri, spot albümin, spot protein/kreatinin değerlerinin ROC eğrisi ile gösterimi	41
Şekil 4.15. Obinutuzumab alan hastaların proteinüri seyri.....	46
Şekil 4.16. Obinutuzumab alan hastaların serum albümin seyri.....	47

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Membranöz nefropati yetişkin ve diyabet tanısı olmayan hastalarda nefrotik sendromun en sık nedenidir. Primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Membranöz nefropatide kanıtlanmış sabit bir tedavi rejimi yoktur. Çalışmamın amacı, membranöz nefropatili hastalarda immünsüpresif tedavi rejimlerinin yerinin araştırılmasıdır.

YÖNTEM: Çalışmada 2018 ocak ayı ve 2025 ocak ayı arasında nefroloji kliniğince takip edilen 58 primer membranöz nefropati hastaları değerlendirildi. Hastalar primer ve sekonder membranöz nefropati olarak ayrıştırıldı. Hastalar poliklinik takip dosyaları ve hastane sistemi taranarak elde edilen veriler ile çalışmada değerlendirildi. Hastaların elde edilen verileri kayıt altına alındı. Hastaların kullandığı immünsüpresif ve destekleyici tedaviler kayıt altına alındı.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 58 olgunun %81'i erkek, %19'u kadındır ve ortalama yaş $53,1 \pm 11,9$ yıl olarak saptanmıştır. Serum albümin ortalaması $35,7 \pm 6,2$ g/L, LDL kolesterol $170,8 \pm 58,6$ mg/dL, CRP $3,3 \pm 0,8$ mg/L, GFR $82,4 \pm 34,9$ mL/dk, proteinüri $3,63 \pm 0,68$ g/gün, hemoglobin $13,5 \pm 1,8$ g/dL, kreatinin $1,12 \pm 0,73$ mg/dL, spot protein/kreatinin oranı $2940,3 \pm 4024$ ve spot albümin $2153,9 \pm 3162$ mg/gün olarak tespit edilmiştir. Tedavi seçenekleri açısından, ilk basamakta en sık uygulananlar siklosporin (%39,7; n=23) ve Ponticelli protokolü (%31; n=18) olup, olguların %17,2'si konservatif izlenmiştir.

SONUÇ: Bu çalışma, primer membranöz nefropati hastalarında uygulanan farklı immünsüpresif tedavi protokollerinin klinik etkinliğini ortaya koymuştur. Tedavilere verilen yanıtlar zamanla artış göstermiş, ancak bazı hastalarda remisyon sağlanamamıştır. Farklı ajanların remisyon sağlama ve nüks etme açısından birbirinden belirgin şekilde ayrıldığı gözlenmiştir. Genel olarak, bireyselleştirilmiş tedavi stratejileri ile remisyon oranları literatürle uyumlu düzeyde elde edilmiştir. Ayrıca altı hastadan oluşan vaka serimizde Obinutuzumab klasik tedavilere yanıt vermeyen hastalarda umut verici gözükmektedir.

Anahtar Kelimeler: Anti-PLA2R antikoru, immünsüpresif tedavi, obinutuzumab primer membranöz nefropati, proteinüri

ABSTRACT

The role of immunosuppressive therapy in membranous nephropathy

AIM: Membranous nephropathy is the most common cause of nephrotic syndrome in adults without a diagnosis of diabetes. It is classified as either primary or secondary. There is no universally accepted standard treatment regimen for membranous nephropathy. The aim of this study is to investigate the role of immunosuppressive treatment regimens in patients with membranous nephropathy.

MATERIALS AND METHODS: In this study, 58 patients diagnosed with primary membranous nephropathy and followed by the nephrology clinic between January 2018 and January 2025 were evaluated. Patients were categorized as having primary or secondary membranous nephropathy. Clinical data were obtained through a review of outpatient follow-up records and the hospital database.

RESULTS: Among the 58 patients included in the study, 81% were male and 19% were female, with a mean age of 53.1 ± 11.9 years. The mean body weight was 78.5 ± 13.5 kg and the mean height was 171.3 ± 7.0 cm. The mean serum albumin level was 35.7 ± 6.2 g/L, LDL cholesterol was 170.8 ± 58.6 mg/dL, CRP was 3.3 ± 0.8 mg/L, GFR was 82.4 ± 34.9 mL/min, proteinuria was 3.63 ± 0.68 g/day, hemoglobin was 13.5 ± 1.8 g/dL, creatinine was 1.12 ± 0.73 mg/dL, spot protein/creatinine ratio was 2940.3 ± 4024 , and spot albumin was 2153.9 ± 3162 mg/day. Regarding treatment options, the most commonly used first-line therapies were cyclosporine (39.7%; n=23) and the Ponticelli protocol (31%; n=18), while 17.2% of the cases were followed conservative treatment.

CONCLUSION: This study demonstrated the clinical effectiveness of various immunosuppressive treatment protocols in patients with primary membranous nephropathy. Treatment responses increased over time; however, remission could not be achieved in some patients. Different agents showed markedly different outcomes in terms of remission and relapse. Overall, individualized treatment strategies yielded remission rates consistent with the current literature. Additionally, In our case series of 6 patients, Obinituzumab seems promising in patients who do not respond to classical treatments.

Keywords: Anti-PLA2R antibody, immunosuppressive therapy, obinituzumab, primary membranous nephropathy, proteinuria

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İleri yaş hastalarda görülen nefrotik sendromun en sık görülme nedenlerinden biri membranöz nefropati hastalığıdır (Jin ve ark. 2014). Beyaz tenli ve diyabet tanısı olmayan hastalarda en sık nefrotik sendrom nedenlerinden biridir. Bu yapılan yaygın genellemeye rağmen nefrotik sendromun her ırkta görülebileceği de unutulmamalıdır. Yıllık görülme sıklığı 1/100.000 oranındadır. Yaygın görülme yaşı 50 civarı olmasına rağmen mn her yaşta görülebilen bir nefropatidir (Couser, 2017).

Primer MN Türkiye’de en sık görülen primer glomerülonefrit (%28,8) nedenidir ve primer MN, nefrotik sendromlu vakaların %42 sini oluşturmaktadır. Primer MN olgularının çoğunda, podosit membran antijeni, fosfolipaz A2 reseptöre (PLA2R) karşılık dolaşan IgG4 otoantikoru vardır. PLA2R otoantikoru dışında THSD7A, NELL-1, Semaphorin-3b, ekzostosin-1A/1B karşı oluşmuş olan otoantikorlar da primer MN oluşumunda suçlanmaktadır. Sekonder MN olgularına ana olarak maligniteli hastalar, otoimmün/kollajen-damarsal hastalıkları olan hastalar, enfeksiyonlu hastalar, ilaçlar/toksinler sebep olmaktadır (Ozturk ve ark. 2014).

Membranöz nefropati tanılı hastaların %70-80’inin seyrinde nefrotik sendrom (NS) izlenir (Ponticelli and Glasscock 2014). Membranöz nefropatili hastaların seyrinde remisyondan son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) kadar değişkenlik görülebilir. Hastaların çoğunda remisyon izlense de %40’ında böbrek yetmezliği gelişir (Ruggenenti ve ark. 2003). Hastalığın görülme sıklığının fazla olması nedeniyle membranöz nefropati son dönem böbrek yetmezliği yapan 2. veya 3. hastalıktır (Cattran, 2002).

Membranöz nefropatili hastalarda KDIGO kılavuzuyla uygulanan standart tedaviler yanında kortikosteroidlerle siklofosfamid kombinasyonu veya kalsinörin inhibitörü (CNI) içeren tedaviler uzunca yıllar kullanılmasına rağmen, 2021 KDIGO kılavuzu sonrasında rituksimab gibi B hücresi hedefli ilaçlar daha yoğun kullanılmaya başlanmıştır (Rovin ve ark. 2021).

M-tipi transmembran fosfolipaz A2 reseptörü (PLA2R) hedefli antikorların keşfi, ardından trombospondin tip 1 domain içeren 7A (THSD7A), sinir epidermal büyüme faktörü benzeri 1 protein (NELL-1), semaforin (SEMA) 3B, süperoksit dismutaz 2 (SOD2) ve aldoz redüktaz (AR) gibi diğer hedef moleküllerin keşfi, hastalığa yaklaşımı değiştirmiştir. Bu keşifler, tedavi ve takiple yeniliklerin bulunmasında rol oynamıştır. KDIGO 2012 ve KDIGO 2021 arasında idiopatik membranöz nefropatide neler değiştiğine dair karşılaştırma aşağıda tablo 1’de gösterilmiştir (Xu ve ark. 2020; Stai ve ark. 2023).

Tablo 1.1. KDIGO 2012'den KDIGO 2021'e idiopatik membranöz nefropati kılavuzları: son 10 yılda neler değişti? (Xu ve ark. 2020; Stai ve ark. 2023)

	2012 KDIGO	2021 KDIGO
Tanı	Her zaman biyopsi	Anti-PLA2R antikor negatif ise renal biyopsi.
Kötü prognostik faktörler	- Kalıcı proteinüri > 4 g/gün - Hayatı tehdit eden komplikasyonlar - Düşük başlangıç GFR, artmış kreatinin klerensi - Erkek cinsiyet - Remisyon yok	- Kalıcı proteinüri > 3.5 g/gün, serum albümin < 2.5 g/dl - Hayatı tehdit eden komplikasyonlar - SI > 0.2, 1t-anti, β2-mikroglobulin, idrarda IgG - eGFR < 60 ml/dk/1.73 m², ↓ani eGFR - Anti-PLA2R > 275 RU/ml
Takip	SCr, PCR / idrar proteini, Tuz	eGFR, PCR / idrar proteini, Tuz, anti-PLA2R Yeniden değerlendirme dönemi: ↗ proteinüri, anti-PLA2R
Birinci basamak immünsupresif tedavi	- Ponticelli veya modifiye Ponticelli rejimi (6 ay) - Siklosporin + GC / Takrolimus (6-12 ay)	- 4 risk grubuna göre sınıflandırma → 2-4. gruplarda İST başlanır - Düşük → yüksek risk kategorileri: CNI'lar ↔ siklofosfamid - Rituksimab da olası bir seçenek
Relaps	- Başlangıçta remisyon sağlanmış olan rejimin yeniden verilmesi	- Eğer 1. İST RIT ise: → RIT - CNI + GC → RIT veya tekrar CNI - Siklofosfamid + GC → Siklofosfamid + GC veya CNI ± RIT
Dirençli hastalık	- Alkilleyici ajan + GC: CNI'lara geçiş - CNI: alkilleyici ajan + GC'ye geçiş - Sadece hızlı ilerleyen kresantik glomerülonefrit varsa IV metilprednizolon	- Eğer eGFR düşerse: her zaman siklofosfamid + GC - Eğer eGFR stabilse: i) CNI veya siklofosfamid + GC → RIT ii) RIT → CNI ± RIT - 3 ayda bir yeniden değerlendirme, yanıt yoksa → siklofosfamid + GC

Bizim çalışmamızın amacı; kendi merkezimizde, en az 2 yıldır takip edilen primer membranöz nefrit hastalarına verilen immünsupresif tedaviler sonrası klinik sonuçlarının, laboratuvar bulguları ile değerlendirerek, literatürlerde bilinen prognostik faktörleri ve tedavi kombinasyonlarını klinik veriler ile karşılaştırıp doğrulamayı veya farklı olan sonuçları göstermektir.



2. GENEL BİLGİLER

Kronik böbrek yetmezliğine ilerleyen hastalıkların %75'i diyabete bağlı, hipertansiyona bağlı ve glomerulonefritlere bağlı; renal hücrelerde kalıcı hasara neden olan hastalıklara ikincil oluşur. Glomerul kanın süzülmesini ve kan dengesini sağlamak açısından özelleşmiş böbrek hücreleridir. Podosit hücreleri glomerül kılcal damarlarını saran ayaksı yapılara sahip özelleşmiş epitel hücreleridir. Yarık diyafram, podositlerin özelleşmiş ayakları arasında seyreden glomerul süzülüm bariyerinin elemanlarından biridir (Ebefors ve ark. 2021).

Glomerüller günde ortalama 150 litre kanı filtre eder. Kandaki işlevsel hücreler ve büyük yapıli proteinler glomerul filtrasyon bariyerindeki negatif yük sayesinde atılmaktan kurtulurlar. Bu kurtarma mekanizması birçok molekül için çok detaylıdır. Örnek olarak albümin için böbrek süzülüm mekanizması yetersizdir. Albümin glomeruler membrandaki negatif yük sayesinde atılmaktan korunur. Buna rağmen bir kısım albümin filtrasyon bariyerini geçerek idrarla atılır. Normal fonksiyona sahip böbrek hücreleri günlük olarak yaklaşık 15 mg albümini atılmaktan korur. Böbreklerden atılan albümin miktarı, total atılan protein miktarının ortalama %40'ını oluşturur. Glomeruler hastalıklarda idrar ile albümin atılımı artar (Julia ve ark. 2012).

Glomerulonefritler, nefronlarda inflamasyona neden olan immün aracılıklı hastalıklar olarak tanımlanır. Glomeruler hastalıklarda görülen genel bulgular şunlardır; idrarla birlikte kan gelmesi (hematüri), idrarla birlikte atılan protein miktarının artması (proteinüri), üçüncü boşluklarda sıvı birikimi (ödem), yüksek tansiyon, anemi. Glomerulonefritler değişik şekillerde seyredebilir. Kimi glomerulonefritler sadece proteinüri ve hematüri ile gözükebilir iken, kimi glomerulonefritler nefritik ve nefrotik sendrom olarak adlandırılan komplike hastalıklar şeklinde seyredebilir. Bazı glomerulonefritlerde seyir daha hafif olurken, bazı glomerulonefritler agresif seyirli olabilir. Glomerulonefritlerin tedavileri ve seyirleri türüne göre değişkendir. Bazı glomerulonefritlerde tedaviyle tam kür sağlanır iken, bazı glomerulonefritler tedaviye rağmen kronik böbrek yetmezliğine ilerleyebilir. Kronik böbrek yetmezliği gelişen

hastalarda ilerleyen dönemlerde diyaliz tedavisi ve hatta böbrek nakli gerekebilmektedir (Jennette, 2003).

Glomerüler hastalıklar etyolojiye göre primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Primer glomerulonefritlerde hastalık renal hücrelere bağlı olarak gelişir. Sekonder glomerulonefritlerde ise hastalık; enfeksiyonlar, ilaçlar, kontrast maddeler gibi nedenlere bağlı olarak gelişebilmektedir. Tüm vücut sistemini kapsayan bazı hastalıklarda sekonder olarak böbrek tutulabilmektedir. Bu tarz tutulumlar sekonder glomerulonefritler arasında yer alır. Sistemik enfeksiyonlar, sistemik lupus eritematozus, diyabet, hipertansiyon gibi hastalıklar sekonder glomerulonefrit yol açar (Atkins ve ark. 1996).

Glomerüler hastalıklar üç formda etki gösterir; fokal nefritik, diffüz nefritik ve nefrotik sendrom.

Fokal nefritik seyir: Renal hücreler mikroskop altında incelendiğinde, hücrelerin %50'sinden azında inflamasyon izlenen seyirdir. Genellikle mikroskopik hematüri izlenir. Proteinüri nadiren görülür, genellikle hafif proteinüri izlenir. Bu hastalarda aşikar proteinüri, yaygın ödem, makroskopik hematüri, hipertansiyon gibi bulgular beklenmez. Genellikle hastalık tanısı rutin taramalarda rastgele konulur.

Diffüz nefritik seyir: Diffüz nefritik seyirde elektron mikroskop altında bakıldığında %50 hücreden fazlasında inflamasyon izlenir. Kimi vakalarda tüm böbrek hücreleri tutulabilir. Bulgular fokal nefritik seyirle aynıdır fakat daha ağırdır. Hastalarda aşikar proteinüri, makroskopik hematüri, yaygın ödem, hipertansiyon gibi bulgular beklenir. Hatta kronik böbrek yetmezliğine ilerleme görülebilir.

Nefrotik seyir: Nefrotik seyirde ön planda daha fazla protein ve lipid atılımı görülür. Nefrotik seyirde artan protein atılımına sekonder vücutta yaygın ödem, hipoalbuminemi görülür. Yine idrarla kayıplara bağlı olarak tromboza yatkınlık oluşur. Nefrotik ve nefritik sendrom bulguları, tablo 2.1.'de gösterilmiştir (Praga ve ark. 1991).

Tablo 2.1. Nefrotik ve nefritik sendrom bulgular (Praga ve ark. 1991)

Nefrotik sendrom	Nefritik sendrom
Lipid yüksekliği	Ödem
Yaygın ödem	Hipertansiyon
Günde 3,5 gr üzerinde proteinüri	Günde 3,5 gr altında proteinüri
Hipoalbüminemi	Oligüri
Tromboza yatkınlık	Hematüri

Bütün nefritik seyirli hastalıklarda glomerüler endotel hücrelerde hasar görülür. Nefrotik sendromda ise ayaksı çıkıntılarda silinmeler vardır, inflamasyon bulgusu izlemez. Nefritik ve nefrotik sendrom etiyolojileri tablo 2.2.'de gösterilmiştir (Vandevoorde, 2015).

Tablo 2.2. Nefritik ve nefrotik sendromda etiyoloji (Vandevoorde, 2015)

Nefritik Sendrom	Primer Nefrotik Sendrom	Sekonder Nefrotik Sendrom
Akut poststreptokoksik glomerulonefrit	Membranöz glomerülonefrit	Sistemik lupus eritematozus
IGA nefropatisi	Minimal değişiklik hastalığı	Diabetes mellitus
Subakut bakteriyel endokardit	Fokal segmental glomerüloskleroz	Amiloidoz
Membranoproliferatif glomerulonefrit	Membranoproliferatif glomerulonefrit	İlaçlar(NSAİ)
ANCA ilişkili glomerülonefritler		Enfeksiyonlar (hepatit b, hepatit c)
Lupus nefriti		Maligniteler(lenfomalar)

2.1. Membranöz Nefropati

Membranöz nefropati (MN), glomerüler kılcal damarlarda subepitelyal immün birikimleri içeren karakteristik morfolojik bulguları olan bir glomerülonefritler. Klinik bulgular nefrotik sendrom (NS) veya semptom vermeyen proteinüriden oluşur ve her yaşta görülebilir. Çocuklarda daha nadir görülür ve en çok 50 yaş üstünde izlenir. Son yıllarda muhtemel hedef antijenler bulunmuştur. 2009 da tanımlanmış olan M tipi fosfolipaz-A2 reseptörü ana enzimdir (PLA2R). Anti-PLA2R antikorunun serumdaki dozu, prognostik bir gösterge ve immünosupresif tedavide yanıtın göstergesi olarak kullanılmasının yanı sıra klinik ve immünolojik aktivite veya remisyonun takibinde değiştirmiştir. 2014'ten sonra farklı antijenlerde bulundu (THSD7A, EXT1/2, Sema3B, NCAM1, PCDH7, HTRA1 ve NTNG1). Bu antijenlerden kimisi, örneğin Sema3B'nin çocuklarda daha sık görülmesi, THSD7A'nın bazı neoplazmlarda, EXT1/2'nin sistemik lupus eritematozus ve diğer sistemik otoimmün bozukluklarda görülmesi, membranöz nefropatinin farklı hastalıklarla ilişkilendirilmesine neden oldu. Hatta bu antijenlerle ilişkili olarak sınıflandırmanın tekrar düzenlenmesi dile getirildi (Dantas ve ark. 2023).

NELL-1 proteini, alt grup bir primer membranöz nefropatide yeni tanımlanan hedef antijendir. PLA2R- ve THSD7A-negatif vakalarda yapılan mikrodiskeksiyonlu kitle spektrometresi çalışmasında, glomerüler bağ dokusunda NELL-1'in seçici olarak yüksek seviyede bulunduğu gösterilmiştir; 35 olgunun 6'sında belirgin spektral sayımları ile tespit edilmiş, bunlara imunohistokimya ile doğrulama yapılmıştır. Keşif kohortuna eklenen 91 PLA2R-negatif vakadan 23'ü, iki onaylayıcı kohortla birlikte toplam 29 vaka NELL-1 pozitif olarak tanımlanmıştır. Bu hastalarda glomerüler kapiller döngü kanallarında segmental veya tamamlanmamış IgG birikimi (%93) ve baskın olarak IgG1 alt sınıfında tutulum gözlemlenmiş (yaklaşık %95) . Ortalama hasta yaşı 66,8 yıl olarak bildirilmiş ve %58.2 oranında erkek hakimiyet görülmüştür; olguların yaklaşık üçte birinde (%33) eşzamanlı maligniteye rastlanmıştır. Patolojik olarak NELL-1-pozitif MN, PLA2R veya THSD7A ile tanımlananlardan farklı olarak tipik “segmental granüler” IgG birikimi sergilemekte ve bu yönleriyle, malignite ilişkili MN'de antijen rolü beklenen bir biyobelirteç adayı olarak öne çıkmaktadır. Dolayısıyla, anti-NELL-1 antikorları tarafından yönlendirilen bu MN formu hem

histopatolojik olarak farklı bir alt tip oluşturmakta, hem de maligniteye özgü klinik stratejilerin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır (Sethi ve ark. 2020).

2.2. Patogenez

Eski araştırmalarda rat HAYMAN modelini inceleyerek membranöz nefropatinin oluşum patolojisi hakkında birçok veri elde ettik. Bu çalışmalar sayesinde membranöz nefropatide podositlerin rolünün önemli olduğunu gördük. MN vücudun zayıf düşmesi sonucu renal hücrelere karşı oluşan antikorlarla açıklanan ve son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilen bir hastalıktır (Suárez-Fueyo ve ark. 2017). Bebeklerin bağışıklığında 2002 yılında gösterilen nötr endopeptidazlar, MN nin açıklanmasında kilit bir öneme sahiptir. Şu Anda MN nin otonom sistem üzerinden 2 şekilde oluştuğu düşünülmektedir. Bunlar T hücresi ve B hücresi üzerinden açıklanır. Özet olarak nedeni bilinmeyen membranöz nefropatinin oluşumu karışık ve anlaması güç bir mekanizma içermektedir (Van De Logt ve ark. 2019).

PLA2R tip 1 transmembran glikoproteindir ve karaciğer, plasenta gibi birçok organda gösterilmiştir ama esas olarak glomerül podositlerinde izlenir. Beck ve arkadaşları PLA2R keşfine öncü oldular. Böbrek glomerül hücrelerini izole ettiler ve ekstraktların proteinlerini ayıştırdılar. Analiz edilen serumların %70'inde bir protein tanındı ve sonrasında bu proteinin PLA2R olduğu tespit edildi. bu bulgular sonrasında membranöz nefropatinin otoimmün mekanizması aralandı ve araştırılmasında bir temel bulunmuş oldu (Ancian ve ark. 1995).

Podositler özelleşmiş epitel hücreleridir. Hücre gövdesi, çıkıntı ve pedikülden oluşan üçlü bir yapıdadırlar. Gövdesi organellerden zengin yapıdadır. Glomerüllerde baskın bir rolleri vardır. Glomerül bazal membrana bağlı olan podositlerin, hücreler arası bağlantıda ve böbrek süzme fonksiyonunda belirgin rolleri vardır. Podositlerin pedikülleri negatif yüklüdür ve albümini tutarlar. Albümini tutarken diğer pedinküllerin yapısının korunmasındada rol oynarlar. Podositler kılcalların etrafını sararlar. Yan yana olan podositlerin arasında oluşan yarı diyafram böbrek süzülüm fonksiyonunda görev yapar. Diğer yapıların aksine sadece su, elektrolit ve küçük moleküllerin geçişine izin verirler. Podositlerin sitoskeletal bileşenleri belirli durumlarda geçirgenliğini artırıp azaltabilir. ayrıca podositler çeşitli glomerüler bazal

membran proteinlerinin üretimine de katkı sağlar. Podositler hücreler arası sinyaller de de rol oynar (Hausmann ve ark. 2012).

Podositler bu işlevlerine ek olarak otoimmün sistemin hedeflerinden biridir. THSD7A ve PLA2R antijenlerini sunma ve hepatit b, hepatit c virüslerinden gelenler gibi çeşitli eksojen antijenlerinin birikmesi gibi işlevlerde sahiptir. Podositler çoğalamayan hücrelerdir ve çeşitli şekiller olan hücre hasarına yatkındırlar. Podosit hasarında öncelikli bulgu proteinüridir. Bundan ötürü, vereceğimiz tedavi podositlerin onarmaya ve değiştirmeye odaklanmalıdır. Podosit hasarının altında yatan nedenleri belirlemek ve bunları önlemeye çalışmak membranöz nefropati tedavisinde çok önemlidir (St John ve Abrahamson 2001).

2.3. Histopatoloji

MN nin tanısında altın standart tanı yöntemi renal biyopsidir. İlerleyen teknoloji ile elektron mikroskopisi MN tanısında daha önemli hale gelmiştir

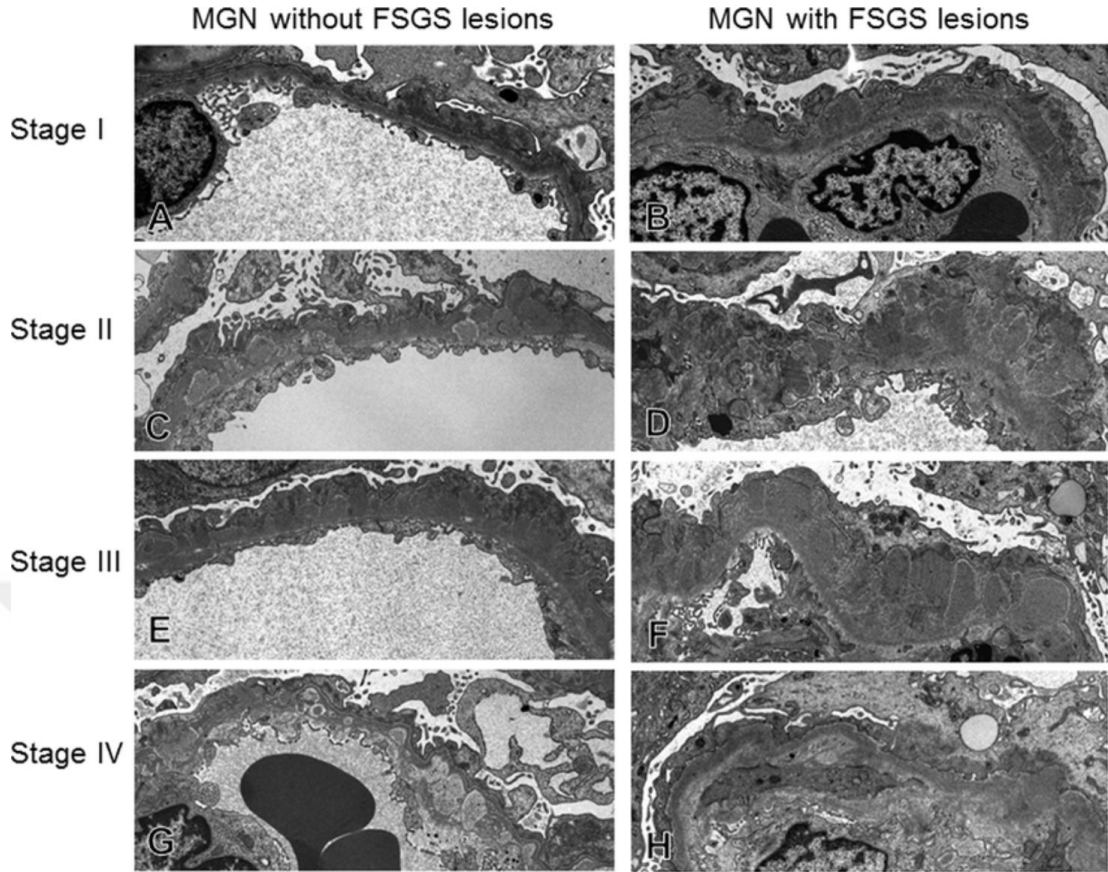
Renal biyopsi erken evrede ışık mikroskopta bulgu vermeyebilir. Renal biyopsi ile elde edilen veriler MN'nin tipinde ve evrelemesinde bize yardımcı olur. Erken evrede ışık mikroskopide herhangi bir bulgu görülme de ilerleyen evrelerde düzensiz sivri şekilli glomerüler bazal membran (GBM) değişimi ve sonrasında da kalınlaşması izlenebilir. Daha sonra da renal tubuler atrofi izlenebilir. immünofloresan mikroskopide yaygın kılcal damar etrafında immünoglobulin birikimi olur. Birçok vakada C3 birikimi de olur. Elektron mikroskopide bunlara ek olarak podosit ayaklarında silinmede izlenebilir. PLA2R pozitif vakaların renal biyopsi sonrası örneklerinin PLA2R boyama ile boyanması tanıma yardımcı olabilir (Caza ve ark. 2023).

MN evrelemesinde birçok sınıflandırma kullanılmaktadır fakat çoğunlukla kabul gören sınıflandırma Ehrenreich ve Churg evrelemesidir. Bu sınıflamaya göre MN 4 evreye ayrılır. Ehrenreich ve Churg evrelemesi tablo 2.3.'te gösterilmiştir (Churg ve Ehrenreich 1973).

Tablo 2.3. Ehrenreich ve churg evrelemesi (Churg ve Ehrenreich 1973)

1. Evre	Glomerüler bazal membran (GBM) dış yüzeyinde subepitelyal immün kompleks birikimi başlar. GBM'de yapısal değişiklik yoktur.
2. Evre	GBM subepitelyal bölgede daha fazla immün kompleks birikimi görülür; bu kompleksler GBM içine doğru "çökertilir". GBM kalınlaşmaya başlar.
3. Evre	İmmün kompleksler neredeyse tamamen GBM içine entegre olur. GBM kalınlaşır ve düzensizleşir. "Spike and dome" görüntüsü bu dönemde en belirgindir.
4. Evre	İmmün kompleksler kaybolur veya azalır. GBM kalın ve düzensizdir, skar oluşumu belirgindir. Bu evre, remisyon veya kronik hasar ile ilişkilidir.

MN'nin evre I'den evre IV'e kadar olan dönemlerinde glomerüler kapiller duvarlardaki temsili değişiklikler gösterilmiştir. Hem FSGS lezyonu olan hem de olmayan MN olgularında, glomerüler kapiller duvarlarda ekstraselüler matriks (ECM) birikimi ile birlikte kalınlaşma gözlenmiştir; evre I'de subepitelyal depozitler, evre II ve III'te "spike" oluşumu, evre IV'te ise bu depozitlerin kaybı (yıkınması) saptanmıştır. Ancak, MN-FSGS(-) olgularında (FSGS lezyonu olmayan MN), evre I'den IV'e kadar olan subepitelyal depozitlerin eşlik ettiği glomerüler kapiller duvarlar; glomerüler endotel hücrelerinin iyi korunmuş pencereleri (fenestra), daha az genişlemiş subendotelyal alan, hafif düzeyde kalınlaşmış kapiller duvarlar ve GBM (glomerüler bazal membran) ile birlikte, podosit ayak çıkıntılarının göreceli olarak korunmuş olması ile karakterizedir. Buna karşılık, MN-FSGS(+) olgularında (FSGS lezyonu olan MN), ECM birikimi ile birlikte belirgin glomerüler kapiller duvar kalınlaşması, podosit ayak çıkıntılarının kaybı ve endotel hücre hasarı gözlenmiştir. Bu hasar; endotel hücrelerinin pencerelerinin (fenestra) kaybı, sitoplazmanın şişmesi ve subendotelyal alanın genişlemesi ile karakterize edilmiştir. Bu evrelemeler resim 2.4.'te gösterilmiştir (Morita ve ark. 2015).



Şekil 2.1. FSGS ile birlikte olmayan MGN'nin ve FSGS ile birlikte olan MGN'nin patofizyolojik sınıflaması (Morita ve ark. 2015)

2.4. Epidemiyoloji

MN primer ve sekonder olarak 2'ye ayrılmakla birlikte, çoğunlukla görülen MN primer MN'dir. MN vakalarında yeni çalışmalarda PLA2R ye karşı oluşan antikorlar suçlanmaktadır. Sekonder MN'de altta yatan enfeksiyonlar, maligniteler, otoimmün hastalıklar ve ilaçlar gibi durumlar suçlanmaktadır. Altta yatan durum çözüldüğü takdirde hastaların semptomlarında gerileme izlenebilir. Asya ırkında MN görülme sıklığı %20-30 arasında değişmektedir. En sık beyazlarda görülmesine rağmen diğer ırklarda da görülebilir (Cattran ve Brenchley 2017). Çin Cumhuriyeti'nde daha sıklıkla MN görülmesi artan hava kirliliği ile ilişkilendirilmiştir. Erkeklerde MN kadınlara oranla 2 kat daha sık izlenir. MN daha sıklıkla 40 yaş üstü beyaz erkek hastalarda görülmesiyle birlikte, diğer ırklarda ve yaşlarda da görülebilir. Farklı yaşlarda görülen MN'nin sekonder MN olma ihtimali daha yüksektir. Özellikle 40 yaş altı kadınlarda görülen MN, sistemik lupus ile ilişkili olabilir. Son zamanlarda otoimmün hastalıklarla

MN ilişkisi de ortaya konmuştur. Sekonder MN sebepleri tablo 2.5.'te özetlenmiştir (Xu ve ark. 2016).

Tablo 2.4. Sekonder MN nedenleri (Xu ve ark. 2016)

Maligniteler	Prostat, meme, akciğer, kolon kansinimleri, lenfoma, kronik lenfositik lösemi
Enfeksiyonlar	Hepatit B ve C, sifiliz, lepra, malarya
Otoimmün Hastalıklar	Sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, tiroidit, mikst bağ dokusu hastalığı
İlaçlar	Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar, penisilamin, altın tuzları, kaptopril
Diğer	Orak hücreli anemi, diabetes mellitus, böbrek transplantasyonu sonrası

2.5. Klinik ve Laboratuvar

Subepitelyal birikimin neden olduğu bozulma sonucu oluşan akım çok fazladır. Komplemanların neden olduğu podosit hasarı bu akımın bozulmasında ana faktörlerden biridir. Büyük proteinlerin filtrasyon bozulması sonucu kanala geçmesi, epitel hücrelerindeki sodyum kanallarının aktifleşmesine ve anazarka tarzda ödeme neden olur. İdrarda pıhtılaşma faktörlerin kaybı, trombofilik sisteminde bozukluklara yol açar. Bu nedenle MN' de pulmoner tromboemboli, inme, derin ven trombozu gibi olaylar sık izlenir. Bu pıhtılaşma durumları albümin düşüklüğü derecesiyle yakından ilişkilidir. Bu filtrasyon mekanizmalarındaki bozukluğun diğer etkileride d vitamini eksikliği, hiperlipidemi, immünoglobulinler ve diğer bazı bağışıklık faktörlerinin kaybıdır. Uzun süre devam eden proteinüri sonucunda diğer glomerulonefritlerde olduğu gibi MN'de de böbrek hücrelerinde atrofi ve fibroza neden olur. Son dönem MN hastası olan ve renal transplant yapılan hastalarda ilerleyen dönemlerde hastalık tekrarı izlenebilir ([https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(21\)00562-7/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(21)00562-7/fulltext), Erişim tarihi: 21 Haziran 2025).

MN'li hastaların çoğunda tanı anında nefrotik düzeyde proteinüri ve serum albümin seviyesinde ciddi düşüklükler izlenebilir. Hastaların yaklaşık 3'te 1'inde ise proteinüri izlenmeyebilir. Çoğu hastada başlangıçta glomerul filtrasyon hızı normaldir. Hastaların 4'te birinde mikroskopik hematüri bulunabilir. Hastaların çoğunda tansiyon normaldir. Tromboemboli, hastaların yaklaşık yüzde 8'inde görülür. Hiperlipidemi sıklıkla görülür ve LDL'de artış HDL'de azalma şeklinde izlenir. HDL'de azalma ve LDL'de artma olması, hastalarda kalp krizi ve kardiyak ölümlerde artmaya neden olur (Beck, 2016).

PLA2R karşı oluşan antikorların gösterilmesi MN'yi anlamak ve patofizyolojisini aydınlatmak için çok önemli bir buluştur. Zamanla daha farklı otoantikorların aydınlatılması da beklenmektedir (Alsharhan ve Beck 2021).

2.6. Prognoz ve Prognostik Faktörler

MN prognozunu değerlendirmek adına bazı kriterler belirlenmiştir. Erkeklerde kadınlara oranla daha kötü seyreder. Hastalık kadınlarda daha yavaş seyreder ve geri dönüş kadınlarda daha fazladır. Asya ırkında diğer ırklara göre seyir daha iyidir. Yine kadınlarda tedaviye yanıt daha olumludur. Yaş olarak değerlendirince yaşlılarda hastalık seyri daha kötüdür (Louis ve ark. 2003).

Hastalık seyri 2021 KDIGO'ya göre hafif, orta, yüksek ve çok yüksek olmak üzere tablo 3'te görüldüğü şekilde dörde ayrılmıştır (Rovin ve ark. 2021).

Hastalık seyri sınıflaması 2024 KDIGO kılavuzuna göre tablo 2.6.'da gösterilmiştir ([https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(21\)00562-7/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(21)00562-7/fulltext), Erişim tarihi: 21 Haziran 2025).

Tablo 2.5. Hastalık seyri sınıflaması ([https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(21\)00562-7/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(21)00562-7/fulltext), Erişim tarihi: 21 Haziran 2025)

Düşük risk	Glomerul filtrasyon hızı normal, serum albümini üç üzeri, idrarda protein kaybı 3,5 gr altında. Glomerul filtrasyon hızı normal, serum albümini üç üzeri, idrarda protein kaybı 3,5 gr altında ve destekleyici tedaviye rağmen protein atılımının 3,5 gr altına düşmemesi.
Orta risk	Glomerul filtrasyon hızı normal, serum albümini üç üzeri, idrarda protein kaybı 3,5 gr altında ve destekleyici tedaviye rağmen protein atılımının %50'den fazla düşmemesi ve yüksek risk faktörlerinin karşılanmaması
Yüksek risk	Glomerul filtrasyon hızı normal, serum albümini üç üzeri, idrarda protein kaybı 3,5 gr altında ve destekleyici tedaviye rağmen protein atılımının %50'den fazla düşmemesi ve verilen kriterlerden en azından birinin bulunmaması ➤ Serum albümin düzeyi <2.5g/dl ➤ PLA2R >50 RU/ml ➤ İdrar alfa 1-mikroglobulin >40 µg/dk ➤ İdrar beta 2-mikroglobulin >250 mg/gün ➤ İdrar IgG>1 µg/dk ➤ Seçicilik indeksi>0.20 Glomerüler filtrasyon hızının 60 ml/dk altında olması ve/veya idrarda proteinin 8 gr/gün 6 aydan fazla olması
Çok yüksek risk	Hayati risk oluşturan MN olması Herhangi bir durumla açıklanamayan hızlı ilerleyen renal fonksiyon bozukluğu olması

Hastalarda protein atılımının artması ödem ve gözle görülemeyen hematüri görülme sıklığını artırır. Bunlar kötü prognoz ile ilişkilendirilir. Yine protein atılımı artan hastalarda yüksek tansiyon izlenebilir. Buda hastalık seyrinin kötüleşmesi ile ilişkilendirilir (Chen ve ark. 2019).

Hastalık seyrinin kötü olduğunu gösteren bir diğer gösterge ise PLA2R pozitifliğinin izlenmesidir. PLA2R pozitif olan hastaların seyirlerinde 3,5 gr'ı aşan protein atılımı izlenme olasılığı daha yüksek bulunmuştur. İlk tanıda görülen PLA2R pozitifliğine oranla, takiplerde hastanın PLA2R pozitifliğinin devam etmesi hastalık seyrinin kötü olması ile ilişkilendirilmiştir (Cattran ve Brenchley 2017).

İlk tanı konulduğu anda glomerül filtrasyon hızı düşük olan hastalarda seyrin daha kötü olduğu gözlemlenmiştir. Yine GFR düşük olan bu hastalarda tedavi sonrası tam iyileşmenin diğer hastalara oranla daha düşük olasılıkta olduğu izlenmiştir. Bazı çalışmalarda ürik asit değerinin yüksek olmasında kötü seyirle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Li ve ark. 2023).

2.7. Tedavi

Membranöz nefropati, glomerül bazal membranında kalınlık artışıyla seyreden otoantikor birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Ayrıca böbrek yetmezliğinin progresyonunu önlemeye yönelik genel tedaviler uygulanmalıdır (Caravaca-Fontán ve ark. 2022). Membranöz nefropatide, dapagliflozin'in böbrek hastalığının ilerlemesi ve albüminüri üzerindeki etkileri genel olarak olumlu bulunmuştur; ancak, istatistiksel olarak anlamlı çıkarımlar yapmayı haklı çıkaracak yeterli güç (istatistiksel güç) mevcut değildir (Chertow ve ark. 2024). Ayrıca tüm MN tanılı hastalarda kan basıncının 120/80 mmHg'nin altında tutulmasına çalışılmalıdır. Hastaların kaldırabileceği en yüksek dozda koruyucu tedaviler başlanmalıdır. Düşük riskli hastalarda konservatif tedaviler, tuzsuz diyet, maksimal medikal tedaviler verilmelidir (Radhakrishnan ve ark. 2024).

Diyette alınan tuz miktarının 2 gramın altında tutulması gerekmektedir. Hastanın diyetle protein alımı kısıtlanmalıdır ve gerekirse antilipid tedaviler verilmelidir. Obez hastalarda takip daha sıkı olmalıdır. Obez hastalardaki protein atılımı dirençli hastalıkla karıştırılmamalıdır (Caravaca-Fontán ve ark. 2022).

Membranöz nefropati tedavisi açısından primer ve sekonder hastalık olarak ikiye bölünmelidir. Sekonder MN'de tedavide öncelikle altta yatan neden çözülmelidir. Primer membranöz nefropatide kesinleşmiş bir tedavi protokolü yoktur. Primer membranöz nefropatide tedavi hastaya, semptomlara ve tedaviye yanıtı göre

değişebilir (Rojas-Rivera ve ark. 2023). Membranöz nefropatinin oluşumunun açıklanması, bu antikorların gösterilmesi ile daha anlaşılır hale gelmiştir. Anti CD20 monoklonal antikor olan rituksimab MN'li hastalarda tedavinin ilk basamaklarından birini oluşturmaktadır. Buna rağmen bazı hastalarda rituksimaba yanıtızsızlık gelişebilir ve bu hastalarda sitotoksik ajanlar gibi farklı tedavilerin denenmesi gerekli olabilir. Bunlara ek olarak yeni bulunan CD20 antikorları, CD38 pozitif olan plazma hücrelerini hedef alan ajanlar kullanılabilir. KDIGO 2021 kılavuzuna göre MN'li hastalar 4 farklı risk grubuna ayrılmıştır. Bu risk gruplaması tablo-3'te gösterilmiştir. Yine bu gruplamaya göre belirlenmiş bazı tedavi protokolleri bulunmaktadır. KDIGO'ya göre immünsupresif tedavi başlanacak ve başlanmayacak hastalara dair bazı kriterler aşağıda verilmiştir. Destekleyici tedavi başlanması her hastada gereklidir (Heerspink ve ark. 2020).

2.7.1. İmmünsupresif başlanması gerekli olmayan hastalar:

- Glomerüler filtrasyon hızı 30ml/dk'dan düşük veya radyolojik olarak böbrek boyutlarının küçülmüş olması (<8cm)
- Nefrotik sendrom bulguları göstermeyen hastalar
- Glomerüler filtrasyon hızının normal aralıkta olması ve nefrotik sendromun kötü bir semptomunun olmaması durumunda; 24 saatlik idrar protein atılımının 4-8 gr/gün olduğu vakalarda 6 ay, 8 gr/gün protein atılımının olduğu vakalarda 3 ay boyunca destekleyici tedavi verilmesi önerilir.

2.7.2. İmmünsupresif başlanması önerilen vakalar:

- En yüksek dozda verilen tedaviye rağmen 3 ayı geçen >8 gr/gün protein atılımının olması ya da 6 ayı geçen 4 gr/gün protein atılımı olan vakalar
- Nefrotik sendromun ölümcül ağır komplikasyonlarının izlenmesi
- Glomerüler filtrasyon hızının 30 ml/dk üzerinde olan hastalarda verilen tedaviye rağmen 6-12 aylık süreçte kreatininin %30'dan fazla artış göstermesi ve bunun başka herhangi bir nedene bağlanamaması.

Yapmış olduğumuz çalışmada vakaların tam ve kısmi iyileşme derecesi KDIGO

2021 kılavuzu baz alınarak hesaplanmıştır (Bennett, 2013).

2.7.3. İmmüsupresif tedaviler

Membranöz nefropati tanılı hastalarda immüsupresif tedavi olması veya olmaması fark etmeksizin her hastada koruyucu tedaviler başlanmalıdır. Bu koruyucu tedavilere örnek olarak diüretikler, sodyum kısıtlaması, protein alımının kısıtlanması, tansiyonun hedef aralıkta tutulması örnek verilebilir. Hipertansiyonun kontrolünde anjiotensin reseptör blokerleri ve anjiotensin dönüştürücü enzimi inhibe eden bileşikler kullanılabilir (Rojas-Rivera ve ark. 2023). Proteinürinin kontrol altına alınmasında hastanın tolere ettiği maksimum dozda tedaviler kullanılmalıdır. Statin grubu ilaçların kullanımının ilerleyen zamanlarda faydası tartışmalı olmasına rağmen; yan etkisi ve kontrendikasyonu olmayan hastalarda statinler tedavide kullanılmalıdır. Tüm bu tedavilere rağmen yine de lipid profilini düzeltmek imkansızdır. Dapagliflozin ve empagliflozin gibi ilaçların kullanımının ilerleyen dönemlerde kronik böbrek yetmezliğine gidişi azalttığı kanıtlanmıştır ancak yine de bu ilaçların immüsupresif tedaviyle beraber kullanımına dair veriler yetersizdir (Heerspink ve ark. 2020).

2.7.3.1. Alkilleyici ajanlar

Geçmiş yıllarda klorambusil ve prednizolonun birlikte kullanımı, primer membranöz nefropatinin tedavisinde önemli bir role sahip idi (Alfaadhel ve Cattran 2015). Başka bir alkilleyici ajan olan siklofosfamid, klorambusile göre yan etki bakımından daha güvenilirdir. 1999 yılında Ponticelli birlikte kullanımda prednizolonun tedavideki önemini göstermiştir. 2012 KDIGO kılavuzunda, Ponticelli protokolü kapsamında özellikle dirençli ve yüksek riskli olan hastalarda kullanımı ön plana sürülmüştür (Branten ve ark. 1998).

2.7.3.2. Kalsinörin inhibitörleri

Kalsinörin inhibitörleri (CNI'ler), özellikle siklosporin ve takrolimus, immün kaynaklı proteinürinin baskılanmasında etkili ajanlardır ve membranöz nefropati (MN) tedavisinde proteinüriyi kısa sürede azaltmaları nedeniyle tercih edilirler. Bu ilaçlar, sadece T hücrelerini baskılamakla kalmaz, aynı zamanda podosit fonksiyonlarını stabilize ederek glomerüler yapının korunmasına katkı sağlar. Çalışmalarda, bu

ajanların genellikle ilk birkaç ay içinde belirgin remisyon sağladığı ve kısa vadeli sonuçlarının olumlu olduğu belirtilmektedir (Dahan ve ark., 2024).

Buna karşılık, tedavinin kesilmesini takiben nüks oranlarının yüksek olması, CNI kullanımını uzun dönem için sınırlayıcı bir faktör haline getirmektedir. Ayrıca nefrotoksisite, hipertansiyon ve böbrek fonksiyonlarında bozulma gibi yan etkiler nedeniyle dikkatli hasta takibi gereklidir. Güncel tedavi yaklaşımlarında, CNI'ler genellikle diğer ajanlara dirençli hastalarda ya da hızlı proteinüri kontrolü gereken vakalarda tercih edilmekte; tedavi süresi ve dozu, bireysel risk profiline göre ayarlanmaktadır (Dahan ve ark., 2024).

2.7.3.3. Rituksimab

Çokça kontrollü olmayan araştırmada rituksimabın primer membranöz nefropati tedavisinde önemli bir ajan olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanlı bir araştırmada takip edilen hastalara rituksimab tedavisi başlanmış ve hastaların yaklaşık %65'inde kısmi veya tam remisyon görülmüştür. Kullanılan diğer tedavi ajanlarında olduğu gibi relaps %25 civarı olarak izlenmiştir. Birok diğer ajan gibi rituksimab tedavisi de etkisini uzun dönemde göstermektedir. Kantıda dayalı yayımlanan KDIGO 2021 kılavuzu Rituximab etkinliği nedeni ile 1. basamak tedavi olarak önerilmiştir (Segarra ve ark. 2009).

Membranöz nefropati tanılı hastalarda, fosfolipaz A2 reseptörünün tanımlanması tedavi protokollerinin değişmesine neden oldu. PLA2R nin tanımlanması ile birlikte tedavide rituksimab gibi B hücresi etkili ilaçların kullanımı arttı. Rituksimabın iyileşme üzerine etkisi; yaklaşık olarak hastaların 3'te 2'sinde proteinürinin azalmasını sağladığı kontrollü araştırmalarda gösterildi. Rituksimabın güvenli bir ilaç olması ve etkinliğinin çeşitli çalışmalarda gösterilmesi, onun tedavi seçenekleri arasında birinci sıraya konulmasını sağladı. Fakat rituksimabın ilerleyen dönemlerde etkinliği, güvenliği ve uygun doz kullanımı açısından hala tam bir fikir birliği bulunmamaktadır (Gauckler ve ark. 2021).

2.7.3.4. Kortikosteroid

Kötü seyirli olmayan orta riskli hastalarda, kortikosteroidli kombine tedavilerin faydası kanıtlanmıştır. Çalışmalar neticesinde kortikosteroidli tedavilerin, proteinüriyi azalttığı ve son dönem böbrek yetmezliğine gidişi önlediği görülmüştür. (Ponticelli ve ark. 1998).

Steroid genellikle tek başına değil, kalsinörin inhibitörü ile ya da alkallayıcı tedavi protokollerin kapsamında kullanılmıştır.

2.7.3.5. Mikofenolat mofetil

Mikofenolat mofetil (MMF), hem otoimmün hastalıkların hem de organ naklinin tedavisinde kullanılan bir immünosüpresif ilaçtır. Eskiden 1. Seçenek tedavilerine yanıt vermeyen vakalarda kullanılmıştır. Glomerüler hastalıklar, özellikle lupus nefriti ve membranöz nefropati gibi durumlarda alternatif veya ek tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir (Dussol ve ark. 2008).

Sekonder vakalarda ve lupusa sekonder membranöz vakalarda tedavi de kullanılabiliriyken, primer membranöz glomerülenfrit te rutin önerilmemektedir.

2.7.3.6. Obinutuzumab

Obinutuzumab, tip II yapılandırılmalı, gliko-mühendislikli bir anti-CD20 monoklonal antikordur ve B hücrelerini hedef alarak güçlü bir deplesiyon etkisi yaratır. Bir retrospektif çalışmada obinutuzumab alan membranöz nefropati hastalarının %90'ında remisyon gözlenmiş, bu oran rituksimabla karşılaştırıldığında (%38) oldukça yüksek bulunmuştur. B hücre depolasyonundaki bu derin etki, rituksimaba dirençli vakalarda hızlı ve etkili bir alternatif sunmakta; sonraki takiplerde remisyonun sürdürülebilirliği açısından büyük önem taşımaktadır (Davies ve ark. 2022).

Çin'de 18 çinli hasta ile yapılan bir çalışmada, refrakter membranöz nefropati hastalarında obinutuzumab tedavisinin etkinliği ve güvenliği değerlendirilmiştir. Daha önce konvansiyonel tedavilere yanıt vermemiş olan hastalarda, obinutuzumab ile klinik iyileşme ve proteinüri düzeylerinde belirgin azalma gözlenmiştir. Ayrıca tedavi sonrası remisyon oranları umut verici bulunmuş, ciddi advers etki bildirilmemiştir. Bu

sonuçlar, obinutuzumab dirençli membranöz nefropatide potansiyel bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir (Lin ve ark. 2024).

Yan etki profiline bakıldığında, obinutuzumab infüzyonla ilişkili reaksiyonlar ve hafif enfeksiyonlarla sınırlı kalmakta, ciddi nefrotoksisite ya da malignite riski oldukça düşük görünmektedir. Dahası özellikle rituksimaba yanıt vermeyen hastalarda obinutuzumab, hem klinik hem immünolojik olarak umut verici bir seçenek haline gelmiştir. Yeni veriler ışığında, obinutuzumab; yanıtsızlık durumunda güvenilir bir alternatif sunmakta, daha derin ve uzun süreli etkisine rağmen kalıcı yan etki risklerini minimumda tutmaktadır (Deng ve Xu 2023).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, 2020-2025 yılları arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi nefroloji polikliniğinde takipli olan 58 hastayı içermektedir. Hasta dosyalarında yer alan; hastaların demografik verileri (cinsiyet, yaş), izlem süresi boyunca takip edilen klinik muayene bulguları (tansiyon, kilo), tanı konulma tarihi, takip edilen süre, laboratuvar verileri (idrara tahlili, proteinüri düzeyi, hematüri miktarı, kreatinin, albümin, hemoglobin) kaydedilmiştir.

Belirlenen takip süresini doldurmayan ve kontrollerine gelmeyen hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Hastalara uygulanan tedavi rejimleri; 1. basamak tedaviler ve 2. basamak tedaviler olarak kayıt altına alınmıştır.

Hastaların proteinüri miktarı 24 saatlik idrardaki verilere göre işlenmiştir ve 3,5 gr üzerindeki protein atılımı nefrotik düzey olarak kaydedilmiştir.

Yaptığımız çalışmada GFR ölçümü, CKD-EPI 2021 formülüne göre hesaplanmıştır.

Tedavi rejimlerinde uygulanan tüm immünsupresif ve konservatif tedaviler kayıt altına alınmıştır. Uygulanan immünsupresif tedavi rejimleri 1. basamak ve 2. basamak olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların kısmi ve tam remisyon olarak değerlendirilmelerinde KDIGO 2021 verileri kullanılmıştır. Bu veriler aşağıdaki tablo 3.1.de verilmiştir.

Tablo 3.1. Membranöz nefropatide kısmi ve tam remisyon ([https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(21\)00562-7/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(21)00562-7/fulltext), Erişim tarihi: 21 Haziran 2025)

Tam Remisyon: İdrarla atılan protein <0.3 g/gün, üzerinden en az bir hafta geçtikten sonra doğrulanmış bir değer, bununla birlikte normal serum albümin ve kreatin değeri.

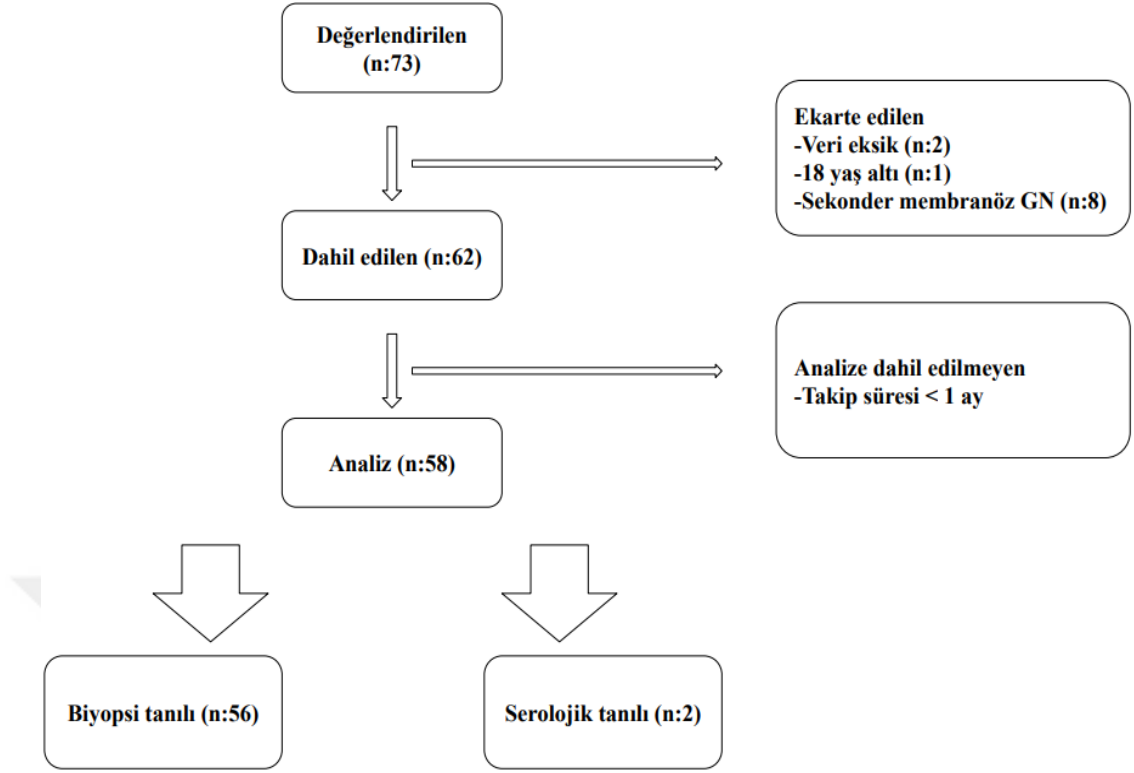
Kısmi Remisyon: İdrarla atılan protein <3.5 g/gün ve proteinüri miktarının en yüksek değerinin 50% veya daha fazla düşmesi; üzerinden en az bir hafta geçtikten sonra değer bir kez daha doğrulanması, bununla birlikte albümin değerinde yükselme olması ve normal değere gelmesi ve ayrıca kreatin değerinin sabit kalması

3.1. Araştırmanın Türü

Çalışmamız tek merkezli ve retrospektif olarak yapıldı ve Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi'nden tez onamı alındı.

3.2. Katılımcı Seçimi

Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi nefroloji polikliniği (Glomerulonefrit polikliniği) takiplerine gelen ve 2020-2025 yılları arasında takibi düzenli yapılan 58 erişkin primer membranöz nefropati tanılı hasta çalışmaya dahil edildi.



Şekil 3.1. Çalışmanın akış şeması.

3.2.1. Araştırmaya dahil edilen hasta özellikleri

18 yaşını dolduran hastalar

Dosyası olan takipli hastalar

Biyopsi tanılı olan hastalar

Biyopsi tanısı olmayan fakat mevcut bulgularla primer membranöz nefropati tanısı düşünülen ve anti PLA2R pozitifliği olan hastalar

3.2.2. Araştırmaya alınmayan hastalar

18 yaşından küçük olan hastalar

Sekonder membranöz nefropati tanılı olan hastalar

İmmüsupresif tedavi almaya uygun olmayan hastalar

3.3. Çalışmanın Uygulanması ve Veri Toplama Yöntemleri

Hastaların poliklinik takip dosyaları ve hastanenin sisteminden alınan yaş, cinsiyet, ek hastalık, kullandığı ilaçlar, verilen tedaviler, aile öyküsü, boy uzunluğu, kilosu gibi veriler kayıt altına alındı. Çalışmaya 2020-2025 yılları arasında biyopsi tanı almış olan 58 primer membranöz nefropati tanılı hasta dahil edildi. Hastalardan ek olarak herhangi bir tetkik alınmadı. Hastaların hastanemizde vermiş olduğu kan sonuçları retrospektif olarak taranarak çalışmaya dahil edildi.

Hastaların ldl, protein, üre, kreatinin, hemoglobin, platelet, ürik asit, proteinüri, GFR, ALT, AST, sodyum, potasyum, fosfor, kalsiyum değerleri Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi laboratuvarında çalışıldı.

Hastaların böbrek biyopsilerine ait verilerde çalışmaya dahil edildi. Hastaların ışık mikroskopundaki biyopsi verileri taranarak araştırmaya eklendi.

Hastalara verilen tedaviler birinci ve ikinci basamak tedaviler olarak ikiye ayrıldı. Kullanılan tedavi kombinasyonları ayrı ayrı değerlendirildi. Hastaların tedaviye yanıtları incelendi ve çalışmaya eklendi. Kısmi yanıt, tam yanıt ve yanıtız olarak tedaviye cevaplar sınıflandırıldı.

Bütün toplanan veriler retrospektif olarak toplandı. Herhangi bir ek tetkik istenmedi. Veriler hastanemiz sistemi kayıtlarından alındı.

3.4. İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin analizi IBM SPSS Statistics (versiyon 23) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenler için normal dağılım Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren parametreler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılmayanlar ise medyan (minimum-maksimum) değerleriyle sunuldu.

Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde (%) olarak raporlandı. İki grup karşılaştırmalarında, sürekli değişkenler için bağımsız örneklem t-testi (normal dağılımda) veya Mann-Whitney U testi (normal dağılım yoksa) uygulandı.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare (χ^2) testi veya uygun olduğunda Fisher's exact testi kullanıldı.

Çok gruplu kategorik karşılaştırmalar için çapraz tablolar oluşturuldu ve beklenen hücre sayısı <5 olan durumlarda Fisher's exact test tercih edildi. Tedavi protokolleri ile klinik yanıt arasındaki ilişkiler hem çok gruplu hem de ikili karşılaştırmalarla analiz edildi ve ilgili p-değerleri tablolar içinde gösterildi. Çoklu karşılaştırmalarda anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Tedaviye yanıtı öngören biyobelirteçlerin tanımlanması için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi gerçekleştirildi. ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) hesaplanarak parametrelerin ayırt edici gücü değerlendirildi. Optimal cut-off değeri, ROC eğrisinin "coordinates" tablosunda en yüksek Youden's Index (Duyarlılık + Özgüllük – 1) göz önünde bulundurularak belirlendi; cut-off değerinde duyarlılık ve özgüllük ayrıca raporlandı.

Çalışmada ayrıca, ilk tedaviye yanıt üzerinde etkili olabilecek demografik ve klinik değişkenler ile laboratuvar parametreleri de gruplar arasında karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi tüm analizler için çift yönlü (two-sided) olarak $p<0,05$ alınmıştır.

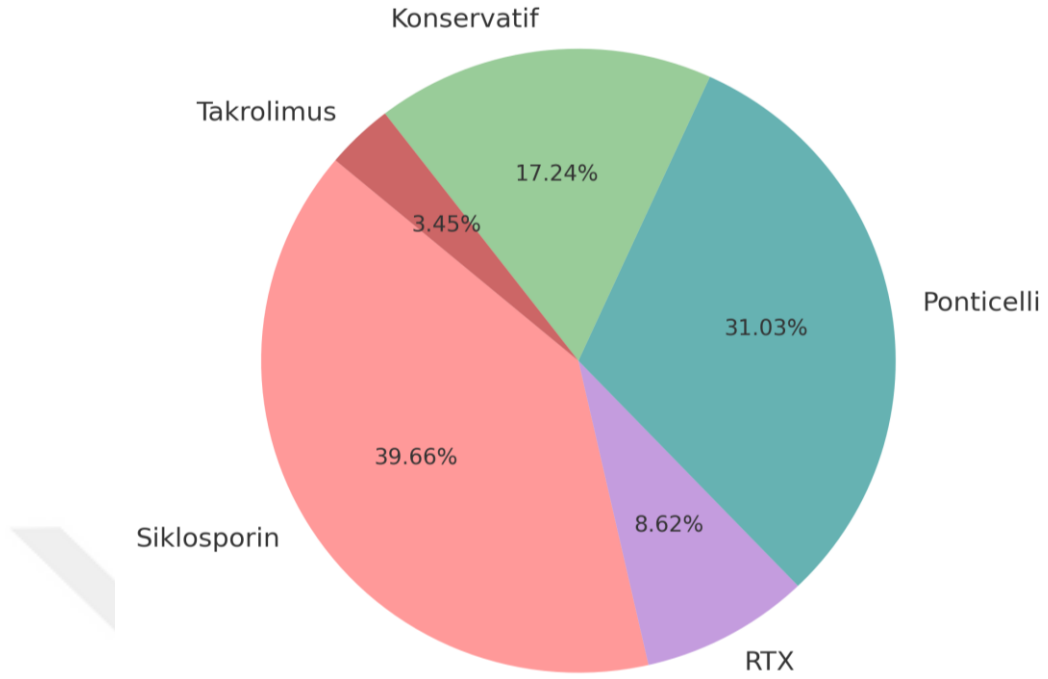
4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların temel özellikleri, bazal laboratuvar değerleri ve tedavi seçenekleri tablo 4.1.'de gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 58 olgunun %81,03'ü erkek (n=47), %18,97'si kadındır (n=11) ve ortalama yaş $53,1 \pm 11,9$ yıl olarak saptanmıştır (Şekil 4.2.). Olguların %29,31'inde diyabet (Şekil 4.3.), %72,4'ünde hipertansiyon, %60,34'ünde sigara kullanımı (Şekil 4.4.), %67,2'sinde ACE/ARB kullanımı ve %5,17'sinde hematüri (Şekil 4.5.) mevcuttur. Klinik ve laboratuvar değerlendirmede, ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı sırasıyla $125,6 \pm 14,8$ mmHg ve $80,0 \pm 8,9$ mmHg; ortalama kilo $78,5 \pm 13,5$ kg ve boy $171,3 \pm 7,0$ cm olarak bulunmuştur. Serum albümin ortalaması $35,7 \pm 6,2$ g/L, LDL kolesterol $170,8 \pm 58,6$ mg/dL, CRP $3,3 \pm 0,8$ mg/L, GFR $82,4 \pm 34,9$ mL/dk, proteinüri $3,63 \pm 0,68$ g/gün, hemoglobin $13,5 \pm 1,8$ g/dL, kreatinin $1,12 \pm 0,73$ mg/dL, spot protein/kreatinin oranı $2940,3 \pm 4024$ ve spot albümin $2153,9 \pm 3162$ mg/gün olarak tespit edilmiştir. Tedavi seçenekleri açısından, ilk basamakta en sık uygulananlar siklosporin (%39,7; n=23) ve Ponticelli protokolü (%31; n=18) olup, olguların %17,2'si (n=10) konservatif tedavi ile izlenmiştir (Tablo 4.1.).

Çalışmaya dahil edilen 58 hastanın 8'inde (%13,8) serumda anti-PLA2R antikoruna pozitif olarak saptandı. Bu hastaların ikisinde, tipik klinik ve serolojik bulguların varlığı nedeniyle böbrek biyopsisi yapılmaksızın primer membranöz nefropati tanısı konuldu. Bu durum, güncel KDIGO 2021 kılavuzunda da belirtildiği üzere, yüksek özgüllüğe sahip anti-PLA2R pozitifliğinin tipik klinik tablo ile birlikte tanı koydurucu olabileceğini desteklemektedir. Çalışmaya dahil edilen olguların temel özellikleri, bazal laboratuvar değerleri ve tedavi seçenekleri tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

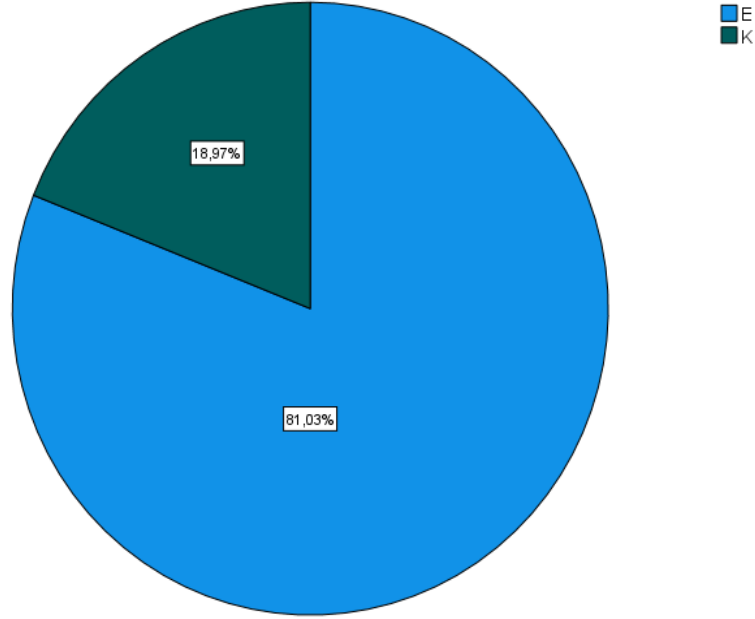
Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen olguların temel özellikleri, bazal laboratuvar değerleri ve tedavi seçenekleri

Parametreler	Sonuç
Yaş (yıl); mean±SD	53,1±11,9
Cinsiyet, Erkek, n (%)	47 (81,0%)
Komorbid hastalıklar; n (%)	
DM	17 (29,3%)
HT	42 (72,4%)
Boy (cm), Mean±SD	171,3 ±7
Kilo (kg), Mean±SD	78,5±13,5
VKİ (kg/m ²), Mean±SD	26,68±3,66
Sigara Kullanımı, n(%)	35 (60,3%)
Sistolik TA (mmHg), Mean±SD	125,6 ±14
Diastolik TA (mmHg), Mean±SD	80,0 ±8,5
ACE/ARB Kullanımı (Tanı öncesi), n(%)	39 (67,2%)
Mikroskopik Hematüri varlığı, n(%)	3 (5,2%)
Bazal laboratuvar bulguları	
Kreatinin (mg/dL)	1,12 (0,50–3,96)
eGFR (ml/dk)	82,4 (16–132)
Albümin (g/L)	35,7 (18–45)
CRP (mg/L)	3,3 (2,0–5,0)
Spot Protein/Kr (mg/gün); Median (IQR)	3152 (1393-7979)
Spot Albümin (mg/gün), Median (IQR)	2418 (692-6520)
LDL (mg/dL)	170,8±58,6
Hemoglobin (g/dL)	13,5±
İlk Tedavi Seçeneği (n,%)	
Ponticelli	18 (31%)
Rituksimab	5 (8,6%)
Siklosporin	23 (39,7%)
Takrolimus	2 (3,4%)
Konservatif Tedavi	10 (17,2%)
Tanı ile tedavi başlagıcı arasında geçen süre (gün); median (IQR: 20-91)	41 (20-91)
Anti-PLA2R pozitifliği	8 pozitif/13



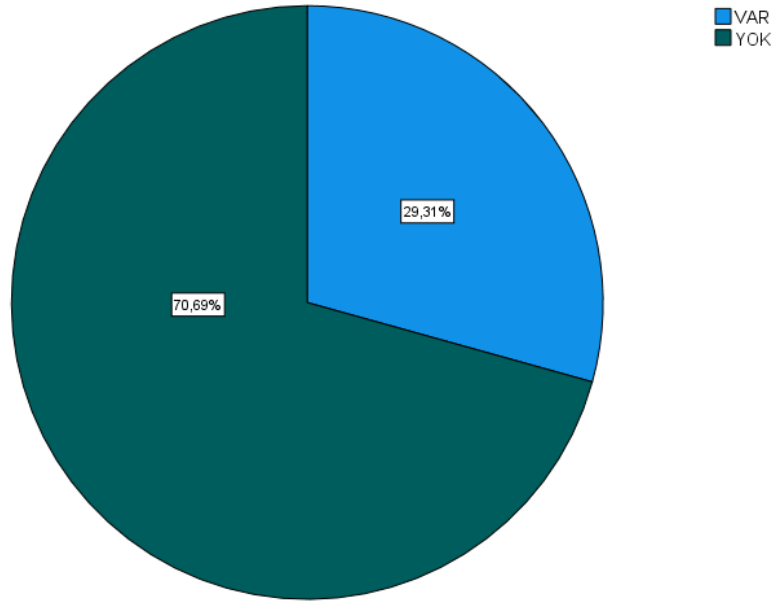
Şekil 4.1. İlk tedavide uygulanan ilaçlar

İlk tedavide seçilen tedavi yöntemleri Şekil 4.1.'de yüzdesel olarak gösterilmiştir. Tedavi seçenekleri açısından, ilk basamakta en sık uygulananlar siklosporin (%39,66; n=23) ve Ponticelli protokolü (%31,03; n=18) olup, olguların %17,24'ü (n=10) konservatif tedavi ile izlenmiştir. Hastaların tedavisinde birinci basamakta kullanılan ajanların yüzdesel olarak dağılımı Şekil 4.1.'de gösterilmiştir.



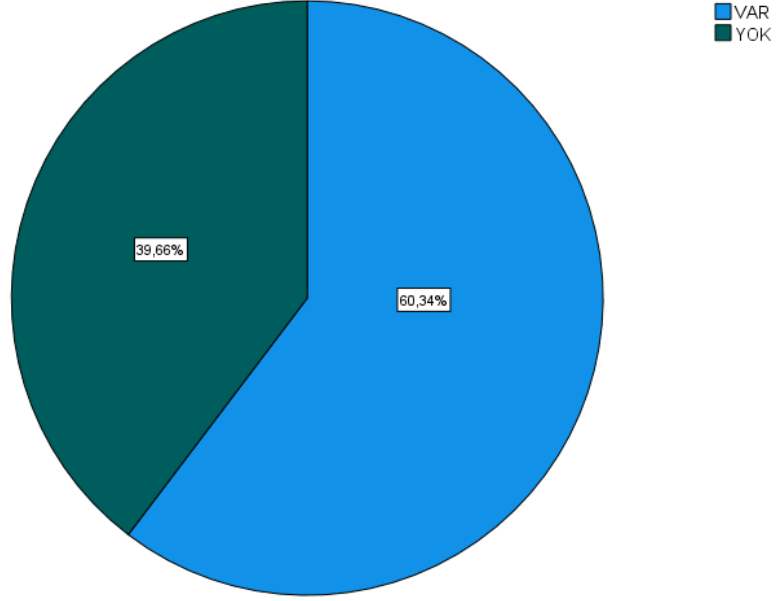
Şekil 4.2. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Araştırmaya dahil edilen hastaların cinsiyete göre dağılımları Şekil 4.2.'de gösterilmiştir. Hastaların %81'i erkektir.



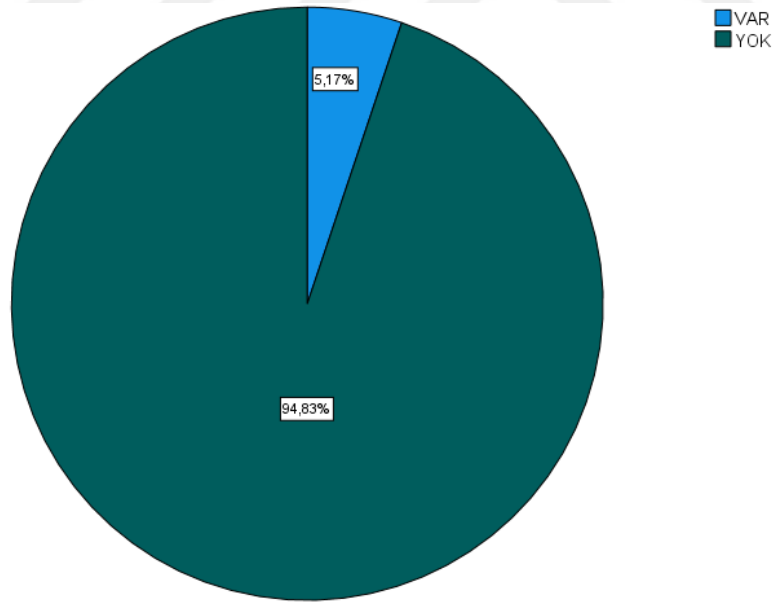
Şekil 4.3. Diyabet tanısı olan hastalar

Araştırmaya dahil edilen hastalardan diyabet tanısı olanlar, yüzdesel olarak Şekil 4.3.'te gösterilmiştir. Hastaların %29,31'inde diyabet tanısı vardır.



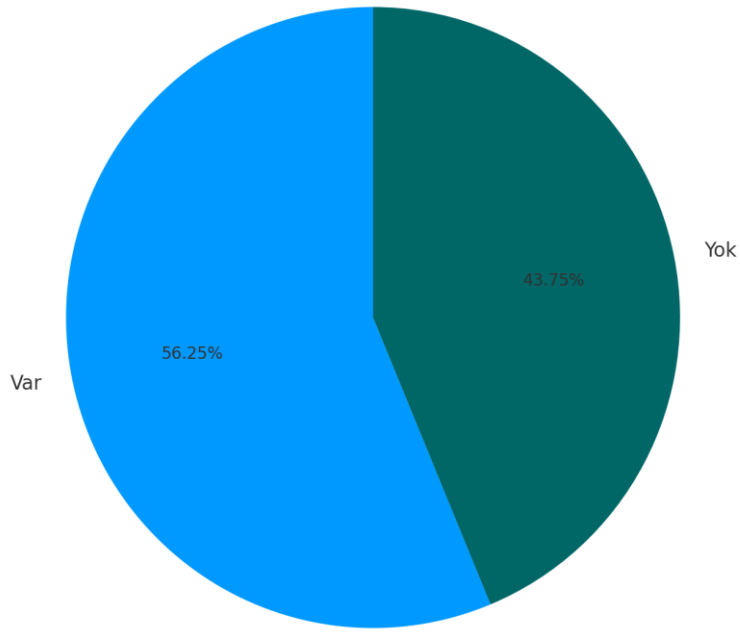
Şekil 4.4. Sigara kullanan hastalar

Araştırmaya dahil edilen hastalardan, sigara kullanan hastalar yüzdesel olarak Şekil 4.4.'te gösterilmiştir. Hastaların %60,34'ü sigara kullanmaktadır.



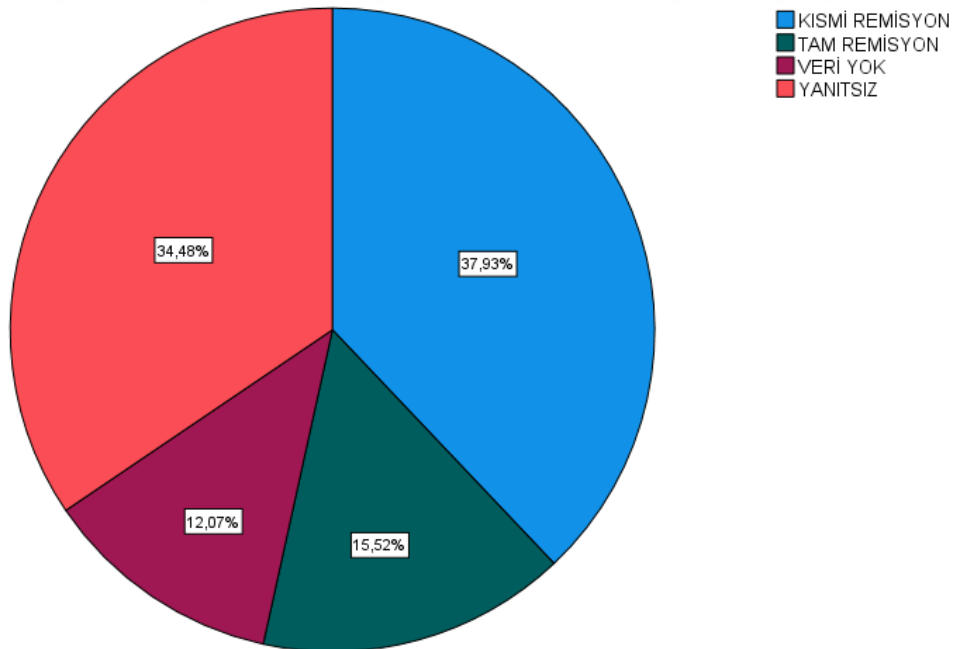
Şekil 4.5. Hematüri görülen hastalar

Araştırmaya dahil edilen hastalardan hematüri izlenenler, yüzdesel olarak Şekil 4.5.'te gösterilmiştir. Hastaların sadece %5,17'sinde mikroskopik hematüri izlenmiştir.



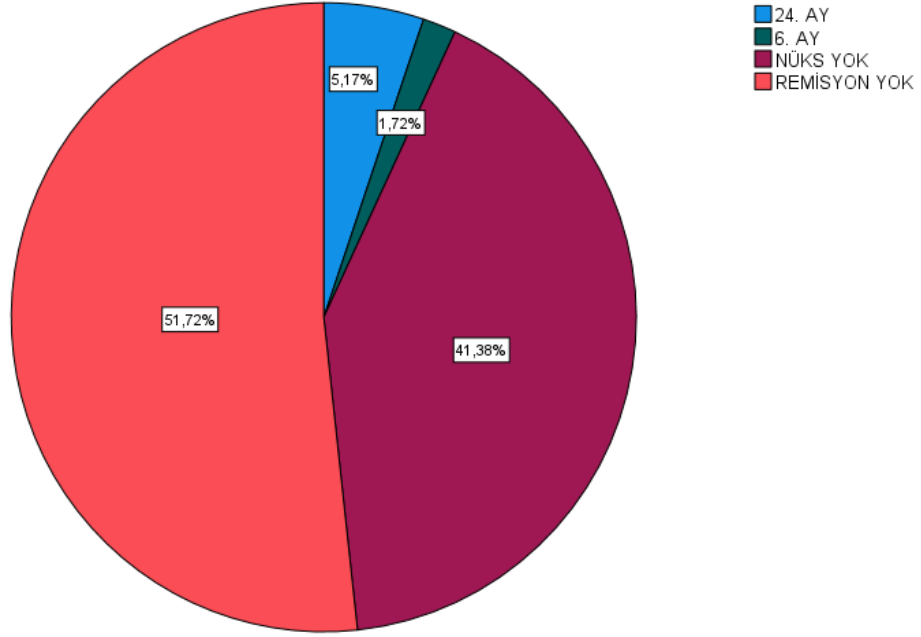
Şekil 4.6. İlk tedaviye yanıt şekli (6. Ay)

Tedavi sonuçları değerlendirildiğinde, ilk tedaviye yanıt oranı %56,25 (n=27), yanıtızsızlık oranı ise %43,75 (n=21) olarak bulunmuştur (Şekil 4.6.).



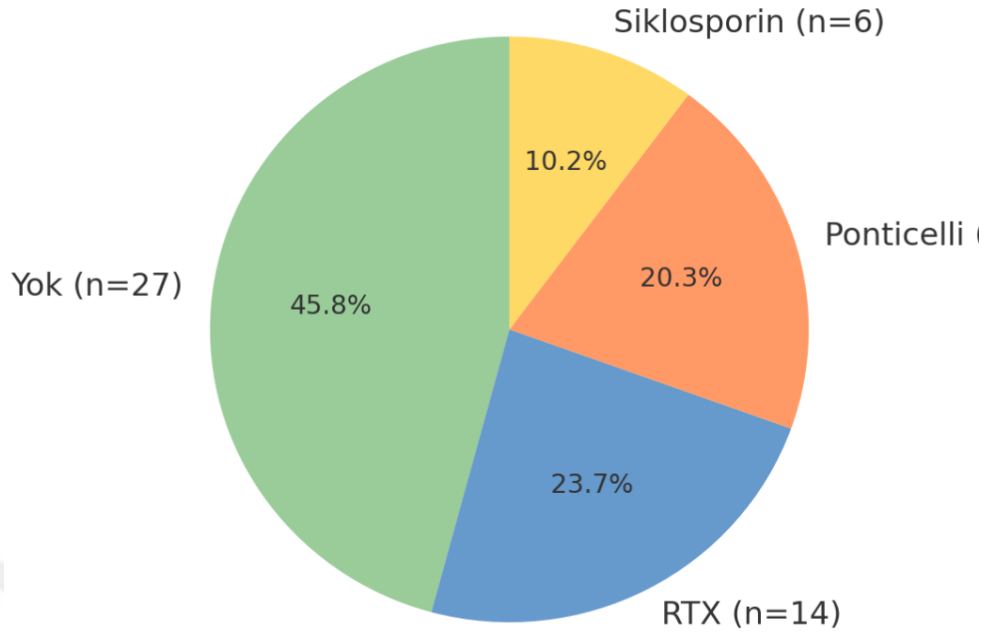
Şekil 4.7. KDİGO evrelemesine göre 12. aydaki tedavi yanıtları

Üçüncü ayda KDIGO kriterlerine göre tam remisyon %12,1 (n=7), kısmi remisyon %37,9 (n=22), yanıtızlık %44,8 (n=26), veri eksikliği %5,2 (n=3) olarak belirlenmiştir. Altıncı ayda tam remisyon oranı %17,2 (n=10), kısmi remisyon %39,7 (n=23), yanıtızlık %36,2 (n=21), veri eksikliği %6,9 (n=4) iken; on ikinci ayda tam remisyon %15,5 (n=9), kısmi remisyon %37,9 (n=22), yanıtızlık %34,5 (n=20) ve veri eksikliği %12,1 (n=7) olarak saptanmıştır. On ikinci aydaki tedavi yanıtları Şekil 4.7.'de gösterilmiştir.



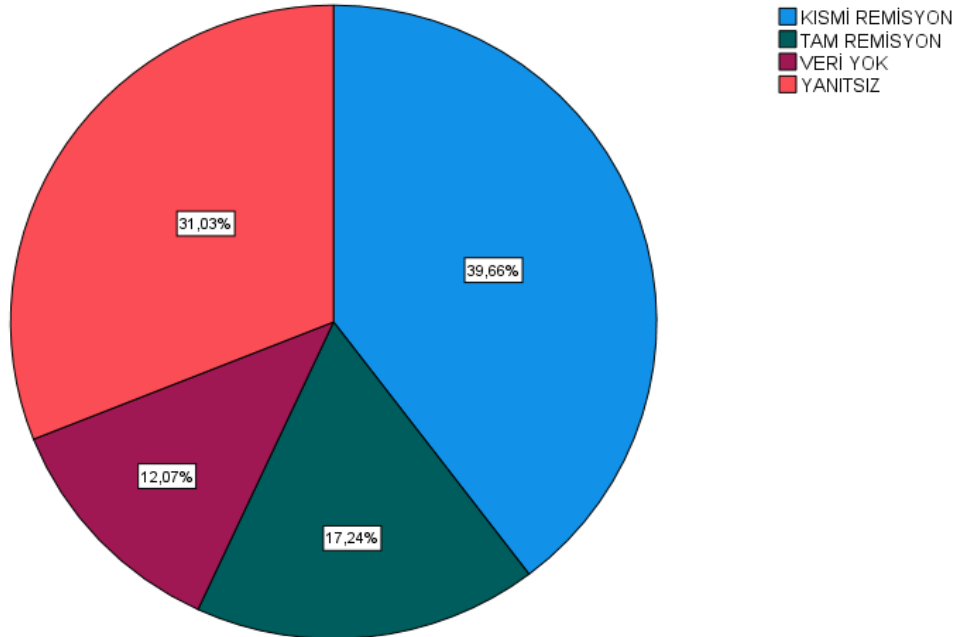
Şekil 4.8. KDIGO evrelemesine göre nüks gelişme zamanları

İzlemde nüks 24. ayda 3 olguda (%5,2), 6. ayda ise 1 olguda (%1,7) gözlenmiş; nüks gelişmeyen hasta oranı %41,4 (n=24) olarak bulunmuştur. Tam remisyon sağlanamayan olgu oranı ise %51,7'dir (n=30). Şekil 4.8.'de nüks gelişen aylar gösterilmiştir.



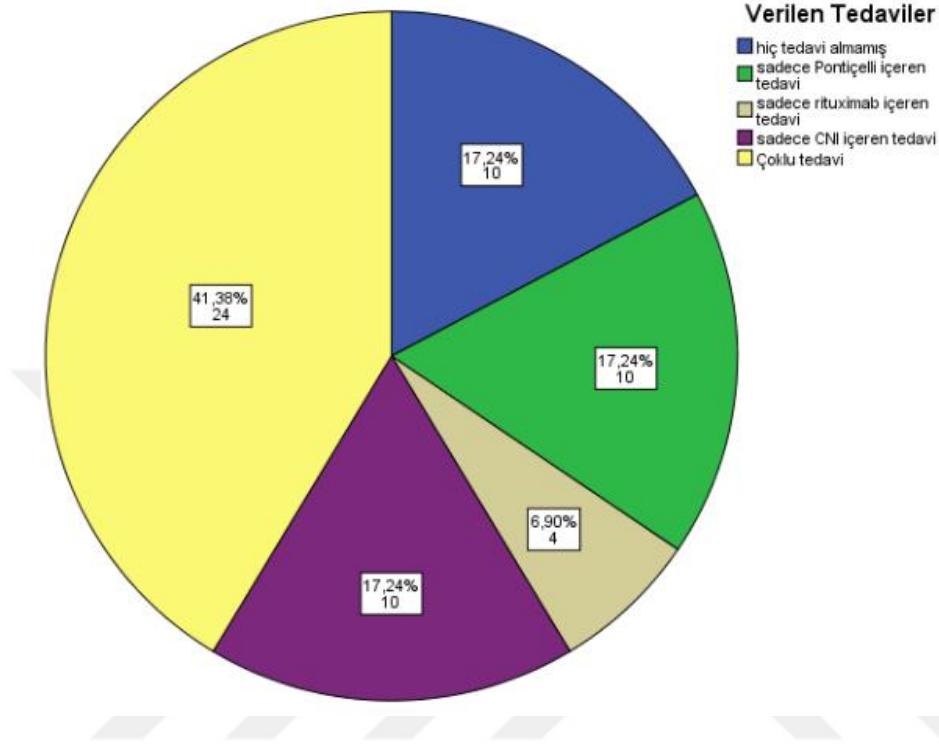
Şekil 4.9. İkinci basamak tedavide tercih edilen ajanlar

İkinci basamak tedaviye geçişte, en sık tercih edilen ajanlar RTX (%23,7; n=14) ve Ponticelli (%20,3; n=12) olup, hastaların %45,8'i (n=27) ikinci basamak tedaviye ihtiyaç duyulmamıştır. İkinci basamak tedavide en sık tercih edilen ajanlar Şekil 4.9.'da gösterilmiştir.



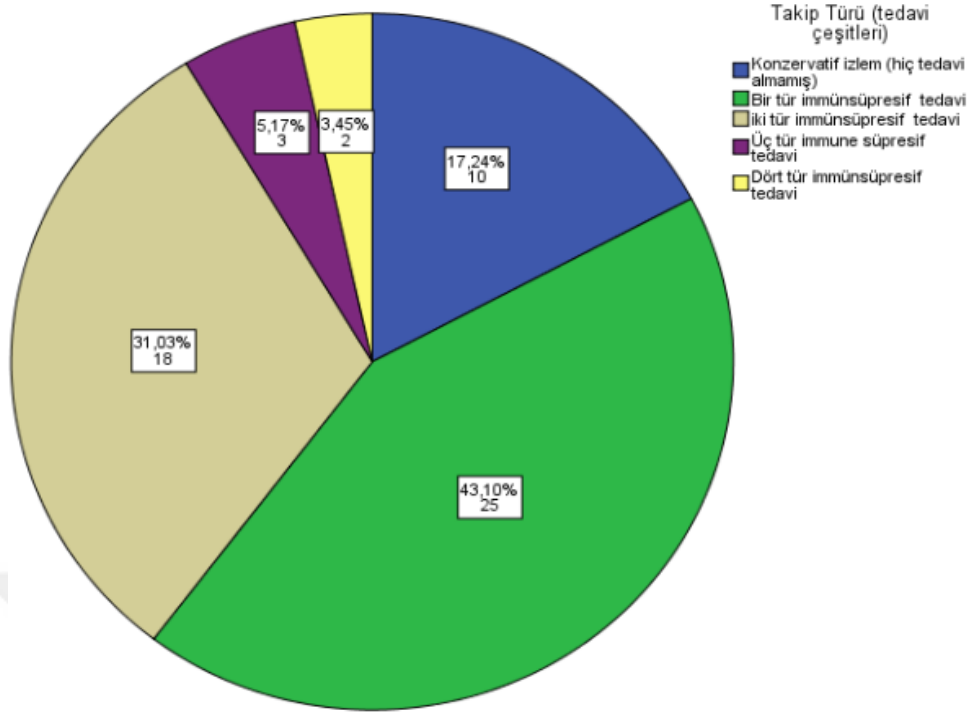
Şekil 4.10. İkinci basamak tedavi sonrası remisyon oranları

İkinci basamak tedavi sonrası kısmi remisyon oranı %39,7 (n=23), tam remisyon oranı %17,2 (n=10), yanıtsızlık oranı %31 (n=18), veri eksikliği ise %12,1 (n=7) olarak kaydedilmiştir (Şekil 4.10.).



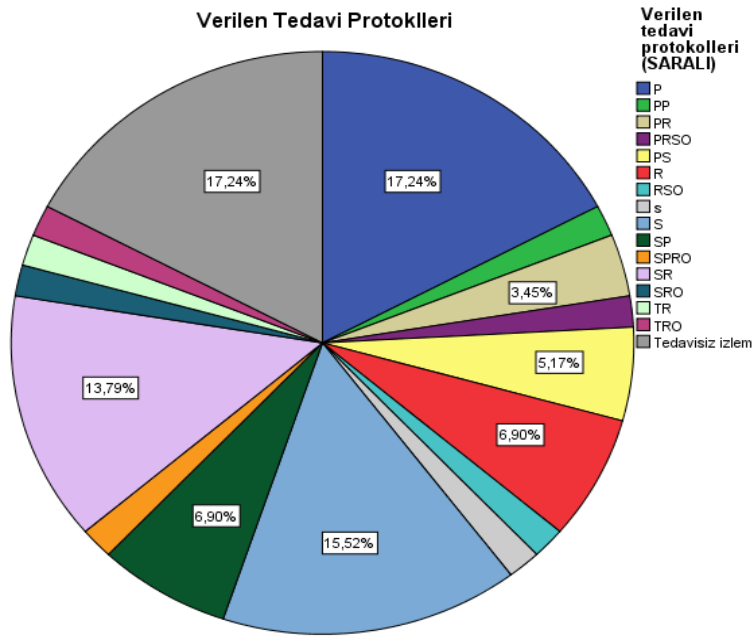
Şekil 4.11. Verilen tedavilere göre hastaların dağılımı

Şekil 4.11.'de, incelenen hasta grubunda uygulanan tedavi yaklaşımları gösterilmektedir. Toplam 58 hastanın %41,38'i (n=24) birden fazla immünsüpresif tedavi içeren kombine tedavi protokolleri almıştır. Her biri %17,24 oranında olmak üzere, sadece Ponticelli protokolü, sadece rituximab ya da yalnızca CNI (kalsinörin inhibitörü) içeren tedaviler uygulanan hasta sayısı eşit olup 10'ar hasta ile temsil edilmektedir. Bununla birlikte, tedavi almayan hasta oranı da yine %17,24 (n=10) olarak saptanmıştır. En düşük orana sahip grup ise sadece rituximab tedavisi alan hastalar olup, bu grup %6,90 (n=4) oranında temsil edilmiştir. Bu dağılım, çalışma popülasyonunda çoklu tedavi kullanımının oldukça yaygın olduğunu ortaya koymaktadır.



Şekil 4.12. Aldıkları immünsüpresif tedavi sayılarına göre hastaların dağılımı

Şekil 4.12.'de, hastaların tedavi çeşitliliğine göre sınıflandırılması sunulmuştur. Toplamda 58 hasta değerlendirildiğinde, %43,10'u (n=25) sadece bir tür immünsüpresif tedavi almıştır. İki tür immünsüpresif tedavi alan hasta oranı %31,03 (n=18) olarak belirlenmiştir. Üçlü tedavi uygulanan hasta oranı %5,17 (n=3) iken, dört farklı immünsüpresif ajan ile tedavi edilen hasta oranı %3,45 (n=2) olarak hesaplanmıştır. Öte yandan, konservatif olarak izlenen ve herhangi bir tedavi almayan hasta oranı %17,24 (n=10) olup, bu grup da dikkate değer bir yüzdeliği oluşturmaktadır. Bu dağılım, immünsüpresif tedavi stratejilerinde çoğunlukla tekli ve ikili ajan kullanımına ağırlık verildiğini göstermektedir.



Footnote

Verilen tedavi protokolleri (SARALI)		
	n	%
P	10	17,2
PP	1	1,7
PR	2	3,4
PRSO	1	1,7
PS	3	5,2
R	4	6,9
RSO	1	1,7
s	1	1,7
S	9	15,5
SP	4	6,9
SPRO	1	1,7
SR	8	13,8
SRO	1	1,7
TR	1	1,7
TRO	1	1,7
Konservatif	10	17,2
Total	58	100,0

Kısaltmalar: P: Ponticelli; R: Rituximab; S: Sikloporin, O: obtinuzumab

Şekil 4.13. Verilen tedavi protokolleri (SARALI)

Şekil 4.13.'te SARALI kohortunda uygulanan tedavi protokollerinin dağılımı dairesel Şekille sunulmuştur. Toplam 58 hastanın yer aldığı çalışmada, en sık uygulanan tedavi protokolü %17,24 oranıyla Ponticelli (P) rejimi olup, bunu aynı oranla konservatif tedavi grubu takip etmiştir. Üçüncü sırada %15,52 ile Siklosporin (S) monoterapisi yer almaktadır. Diğer dikkat çeken tedavi grupları arasında %13,79 oranındaki Siklosporin

+ Rituksimab (SR) kombinasyonu ile %6,90'lık oranlara sahip olan Rituksimab (R) ve Siklosporin + Ponticelli (SP) protokolleri bulunmaktadır. Daha düşük oranlarda uygulanan protokoller ise %1,7–5,2 aralığında dağılmıştır. Sonuç olarak, tedavi yaklaşımlarında Ponticelli rejimi ve tedavisiz izlem en sık tercih edilen stratejiler olarak öne çıkmakta; kombinasyon tedavileri ise daha sınırlı sayıda hastada uygulanmaktadır. Bu dağılım, klinik kararlarda bireyselleştirilmiş yaklaşımın benimsendiğini ve hastaya özgü risk-fayda değerlendirmelerinin etkili olduğunu göstermektedir.

Tüm bu bulgular, hasta grubunda proteinüri ve komorbidite yükünün yüksek, klinik yanıt ulaşmanın zor ve izlemde nüks oranının belirgin olduğunu göstermektedir. Ayrıca, tedaviye yanıt ve remisyon oranları zamana bağlı olarak kısmi iyileşmeler gösterse de, yaklaşık her iki hastadan birinde remisyon sağlanamamıştır. Protokollerinin dağılımı ve yanıt oranları Tablo 4.2.'de özetlenmiştir. İlk basamak tedavide hastaların %39,7'sine siklosporin (n=23), %31'inde Ponticelli protokolü (n=18), %8,6'sına rituksimab (n=5), %3,4'üne takrolimus (n=2) uygulanmış, %17,2'lik bir grup ise (n=10) konservatif tedavi ile izlenmiştir.

İlk tedaviye yanıt oranı %56,25 (n=27) iken, %43,75 (n=21) hastada yanıt alınamamıştır. Tedaviye verilen klinik yanıtlar zamana göre incelendiğinde, üçüncü ayda kısmi remisyon oranı %37,9 (n=22), tam remisyon oranı %12,1 (n=7), yanıtızlık oranı %44,8 (n=26), veri eksikliği ise %5,2 (n=3) olarak saptanmıştır. Altıncı ayda kısmi remisyon %39,7 (n=23), tam remisyon %17,2 (n=10), yanıtızlık %36,2 (n=21) ve veri eksikliği %6,9 (n=4) oranında bulunmuştur. On ikinci ayda ise kısmi remisyon %37,9 (n=22), tam remisyon %15,5 (n=9), yanıtızlık %34,5 (n=20), veri eksikliği ise %12,1 (n=7) olarak izlenmiştir.

Takip sürecinde hastaların %5,2'sinde (n=3) 24. ayda, %1,7'sinde (n=1) ise 6. ayda nüks saptanmıştır. Nüks gelişmeyen olgu oranı %41,4 (n=24), tüm takipte remisyona ulaşamayan olgu oranı ise %51,7 (n=30) olarak belirlenmiştir. İkinci basamak tedavi uygulanan hastalarda en çok tercih edilen ajanlar rituksimab (%23,7; n=14) ve Ponticelli (%20,3; n=12) olurken, siklosporin ise altı hastada (%10,2) ikinci basamakta kullanılmıştır. Tedaviye hiç geçilmeyen olgu oranı ise %45,8'dir (n=27). İkinci basamak tedaviye alınan hastaların %39,7'sinde (n=23) kısmi

remisyon, %17,2'sinde (n=10) tam remisyon elde edilirken, %31'i (n=18) yanıtı kalmış ve %12,1'inde (n=7) ise veri eksikliği bulunmuştur.

Bu bulgular, hasta grubunun yaklaşık yarısında ilk tedaviyle tam yanıt veya kısmi remisyonun sağlanmadığını ve izlemde ciddi oranda remisyona ulaşamama ve nüks gelişme riski bulunduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, tedavi değişikliği ve ikinci basamak tedaviye geçiş oranı da klinik yönetimde önemli bir gerçeklik olarak öne çıkmaktadır. Verilen ajanlara göre klinik yanıt durumu tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Klinik tedavi ve yanıt tablosu

AŞAMA	Alt Grup / Yanıt	n	%
İlk Tedavi Seçeneği	Ponticelli	18	31
	RTX	5	8,6
	Siklosporin	23	39,7
	Takrolimus	2	3,4
	Konservatif tedavi	10	17,2
İlk Tedaviye Yanıt	Yanıt Var	27	56,25
3. Ay Yanıt Durumu (KDIGO 2021)	Kısmi remisyon	22	37,9
	Tam remisyon	7	12,1
	Yanıtızsız	26	44,8
	Veri eksik	3	5,2
6. Ay Yanıt Durumu (KDIGO 2021)	Kısmi remisyon	23	39,7
	Tam remisyon	10	17,2
	Yanıtızsız	21	36,2
	Veri eksik	4	6,9
12. Ay Yanıt Durumu (KDIGO 2021)	Kısmi remisyon	22	37,9
	Tam remisyon	9	15,5
	Yanıtızsız	20	34,5
	Veri yok	7	12,1
Nüks Durumu (KDIGO 2021)	24. ayda nüks	3	5,2
İkinci Basamak Tedavi	Ponticelli	12	20,3
	RTX	14	23,7
	Siklosporin	6	10,2
İkinci Tedaviye Yanıt	Kısmi remisyon	23	39,7
	Tam remisyon	10	17,2
	Yanıtızsız	18	31,0
	Veri yok	7	12,1

Çalışmada, ilk tedaviye yanıt üzerinde klasik klinik ve epidemiyolojik değişkenlerin etkisi ki-kare testi ile değerlendirilmiştir, bu tablo 4.3.'te gösterilmiştir. Diyabet varlığı ($\chi^2=0,485$; $p=0,486$), hipertansiyon ($\chi^2=1,027$; $p=0,311$), sigara kullanımı ($\chi^2=0,003$;

p=0,956), ACE/ARB kullanımı ($\chi^2=0,431$; p=0,512) ve hematüri ($\chi^2=0,283$; p=0,595) açısından, gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 4.3.). Tüm değişkenlerde p-değeri 0,05'in üzerinde bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki ortaya konulamamıştır. Bu bulgular, DM, HT, sigara, ACE/ARB ve hematüri gibi geleneksel klinik risk faktörlerinin, bu hasta popülasyonunda ilk tedaviye yanıtı öngörmede bağımsız bir belirleyici olmadığını göstermektedir.

Tablo 4.3. Klinik özelliklere göre yanıt (Ki-kare sonuçları)

Değişken	χ^2	df	p-değeri
DM	0,485	1	0,486
HT	1,027	1	0,311
Sigara	0,003	1	0,956
ACE/ARB	0,431	1	0,512
Hematüri	0,283	1	0,595

Birinci basamak tedaviye göre ilk yanıtlar güncellenmiş Tablo 4.4.'te gösterilmiştir. İlk basamak tedavi protokolüne göre ilk tedaviye yanıt oranları karşılaştırıldığında, Siklosporin ile tedavi edilen hastalarda %65,22 (n=15/23), Ponticelli protokolü uygulananlarda %62,5 (n=11/17) ve RTX alanlarda %60 (n=3/5) oranında yanıt elde edilmiştir.

Gruplar arasında ikili karşılaştırmalarda Siklosporin ve Ponticelli gruplarında yanıt oranı konservatif tedavi alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Siklosporin vs. konservatif: p<0.001; Ponticelli vs. konservatif: p=0,0026; Fisher's exact test).

Bu sonuçlar, farmakolojik tedavi (özellikle Siklosporin veya Ponticelli protokolü) uygulanan olgularda, konservatif tedavi ile izlenenlere göre anlamlı şekilde daha yüksek oranda tedavi yanıtı alındığını göstermektedir.

Tablo 4.4. Birinci basamak tedaviye göre ilk yanıt – Toplu ve ikili fisher testleri (6. ay)

Tedavi Seçeneği	Yanıt Var	Yanıt Yok	Toplam	p (toplu)	p (Siklosporin vs. Konservatif)	p (Ponticelli vs. Konservatif)
Siklosporin	15	8	23		0.0005	
Ponticelli	11	7	18			0,0026
RTX	3	2	5			
Takrolimus	0	2	2			

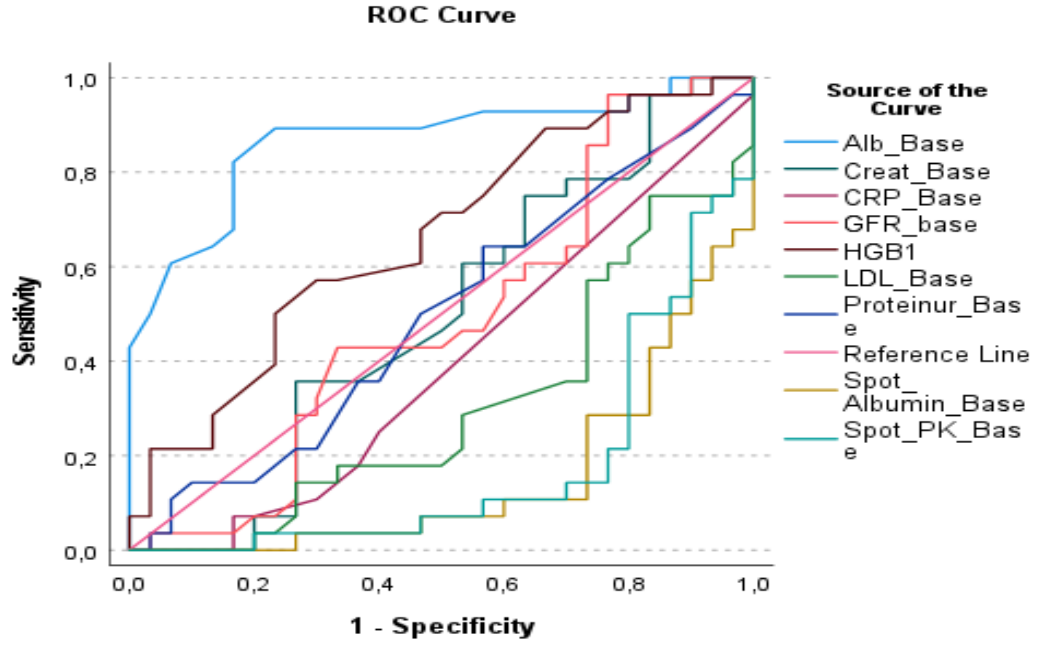
Siklosporin ve Ponticelli gruplarında ilk tedaviye yanıt oranı, konservatif tedavi alan gruba göre anlamlı olarak yüksektir ($p<0,05$).

ROC analizi ile ilk tedaviye yanıtı öngörmede parametrelerin ayırt edici gücü değerlendirilmiştir ve tablo 4.5.'te gösterilmiştir. Albümin düzeyi için AUC (Eğri Altı Alan) 0,868 olarak bulunmuş ve bu parametre, en güçlü biyobelirteç olarak öne çıkmıştır (Tablo 4.5.). Albümin için en iyi cut-off değeri 31,5 g/L olarak belirlenmiş olup, bu eşikte duyarlılık %89,3 ve özgüllük %76,7 olarak saptanmıştır (Youden's Index: 0,660). LDL düzeyinin AUC'si 0,304 olarak hesaplanmış ve optimal cut-off teknik olarak 136 mg/dL'de en yüksek Youden's Index'e ulaşsa da (duyarlılık %71,4, özgüllük %16,7, Youden's Index: -0,119), özgüllüğün çok düşük ve Youden's Index'in negatif olması nedeniyle klinik olarak anlamlı bir cut-off değeri elde edilememiştir. Proteinüri (AUC=0,496), kreatinin (AUC=0,493) ve GFR (AUC=0,490) için de ROC analizinde anlamlı ayırt edici güç veya optimal cut-off değeri bulunamamıştır. Bu bulgular, yalnızca albümin düzeyinin tedavi yanıtı açısından güvenilir bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini, diğer laboratuvar parametrelerinin ise ayırt edici değerinin olmadığını göstermektedir.

Tablo 4.5. ROC analizi ve cut-off (Albümin için)

Parametre	En iyi Cut-off	Duyarlılık	Özgüllük	Youden's Index
Albümin	31,5 g/L	0,893	0,767	0,660
LDL	136,0 mg/dL	0,714	0,167	-0,119
CRP	3,5 mg/L	0,250	0,600	-0,150
GFR	47,5 ml/dk	0,821	0,267	0,088
Proteinüri	3,15 g/gün	0,714	0,300	0,014
Hemoglobin	11,65 g/dL	0,893	0,467	0,360
Kreatinin	0,745 mg/dL	0,750	0,700	0,450
Spot PK	691,5 mg/g	0,571	0,900	0,471
Spot Albümin	335,5 mg/g	0,607	0,933	0,540

*LDL için özgüllük çok düşük, Youden's Index negatif, bu nedenle anlamlı bir cut-off yoktur.



Şekil 4.14. Albümin, kreatinin, CRP, GFR, HGB, LDL, proteinüri, spot albümin, spot protein/kreatinin değerlerinin ROC eğrisi ile gösterimi

- Albümin: Klinik olarak anlamlı ve güçlü bir cut-off değeri var (31,5 g/L; duyarlılık %89,3, özgüllük %76,7, Youden's Index 0,660).
- LDL: Cut-off (136,0 mg/dL) için özgüllük düşük (%16,7), Youden's Index negatif. LDL cut-off'u pratikte ayırt edici değil.
- CRP: En yüksek Youden's Index düşük ve negatif, klinik anlamı yok.
- GFR: Cut-off 47,5 ml/dk, özgüllük %26,7, Youden's Index çok düşük (anlamsız).
- Proteinüri: Cut-off 3,15 g/gün, duyarlılık iyi, özgüllük zayıf ve Youden's Index minimal (anlamsız).
- Hemoglobin: Cut-off 11,65 g/dL, duyarlılık yüksek (%89,3), özgüllük orta (%46,7), Youden's Index ise 0,360 (sınırlı).
- Kreatinin: Cut-off 0,745 mg/dL, hem duyarlılık hem özgüllük orta düzeyde, Youden's Index 0,45 (sınırlı).

- Spot Protein/Kreatinin: Cut-off 691,5 mg/g, özgüllük %90,0, Youden's Index 0,471 (makul).
- Spot Albümin: Cut-off 335,5 mg/g, özgüllük çok yüksek (%93,3), Youden's Index 0,540 (anlamlı).

Ek incelemeler 1

Laboratuvar parametrelerinin takip sürecindeki değişimleri incelendiğinde (tablo 4.6.), serum albümin düzeyinin başlangıçta $35,7 \pm 6,2$ g/L iken 24. ayda $39,4 \pm 5,9$ g/L'ye yükseldiği, yani izlem boyunca belirgin bir artış eğilimi gösterdiği görülmüştür. LDL kolesterol düzeyi ise başlangıçta $170,8 \pm 58,6$ mg/dL'den 24. ayda $124,4 \pm 35,6$ mg/dL'ye kadar gerilemiş ve takip boyunca sürekli olarak azalmıştır.

CRP düzeylerinde ilk ayda belirgin bir yükselme ($10,6 \pm 6,9$ mg/L), sonrasında ise değerlerin 3. ayda $4,3 \pm 2,6$ mg/L, 24. ayda ise $7,1 \pm 7,7$ mg/L'ye kadar değişken bir seyir izlediği görülmüştür. Ortalama GFR başlangıçta $82,4 \pm 34,9$ mL/dk olup takipte büyük ölçüde stabil kalmış, 24. ayda $79,7 \pm 32,4$ mL/dk olarak bulunmuştur.

Proteinüri değerleri $3,63 \pm 0,68$ g/gün'den 24. ayda $4,78 \pm 6,60$ g/gün'e yükselmiş, özellikle 12. ay ve sonrası dönemde ortalamada artış gözlenmiştir. Hemoglobin düzeyleri genel olarak stabil seyretmiş, başlangıçta $13,5 \pm 1,8$ g/dL iken 24. ayda $13,2 \pm 1,9$ g/dL olarak ölçülmüştür. Kreatinin değerlerinde ise izlem boyunca anlamlı bir artış gözlenmemiş, başlangıçta $1,12 \pm 0,73$ mg/dL iken 24. ayda $1,36 \pm 1,45$ mg/dL düzeyine ulaşmıştır.

Bu bulgular, çalışmadaki hasta grubunda albümin düzeyinde artış, LDL ve GFR'de kısmen olumlu seyir, proteinüri ve CRP'de ise uzun dönem stabil olmayan ancak yükselme eğilimli bir izlem olduğunu göstermektedir. Özellikle proteinüri ve CRP değerlerinin zaman zaman yüksek seyretmesi, hastalığın tam kontrol altına alınamadığını düşündürmektedir. Laboratuvar parametrelerinin takip sürecindeki değişimleri tablo 4.6.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Laboratuvar değerlerinin takip süresince değişimi

Parametre	Başlangıç	1. Ay	3. Ay	6. Ay	12. Ay	24. Ay
Albümin (g/L)	35,7 ± 6,2	36,5 ± 6,2	35,9 ± 6,7	35,7 ± 6,2	36,7 ± 6,9	39,4 ± 5,9
LDL (mg/dL)	170,8 ± 58,6	162,2 ± 49,6	163,7 ± 46,3	149,0 ± 47,0	138,3 ± 47,2	124,4 ± 35,6
CRP (mg/L)	3,3 ± 0,8	10,6 ± 6,9	4,3 ± 2,6	4,5 ± 2,9	5,8 ± 6,5	7,1 ± 7,7
GFR (ml/dk)	82,4 ± 34,9	83,3 ± 36,1	80,9 ± 33,1	83,8 ± 30,0	78,5 ± 32,9	79,7 ± 32,4
Proteinüri (g/gün)	3,63 ± 0,68	3,62 ± 0,56	3,68 ± 0,60	3,57 ± 0,59	4,97 ± 6,19	4,78 ± 6,60
Hemoglobin (g/dL)	13,5 ± 1,8	13,3 ± 1,7	13,4 ± 1,8	13,1 ± 1,9	16,5 ± 19,9	13,2 ± 1,9
Kreatinin (mg/dL)	1,12 ± 0,73	1,10 ± 0,79	1,11 ± 0,69	1,11 ± 0,72	1,37 ± 1,42	1,36 ± 1,45

Ek incelemeler 2

Responder (tedaviye yanıt veren) ve non-responder (yanıt almayan) gruplar karşılaştırıldığında (tablo 4.7.), klinik ve laboratuvar bulguları arasında belirgin farklılıklar olduğu görülmektedir. Yaş, sistolik ve diyastolik kan basıncı, kilo, bazal GFR, proteinüri ve kreatinin düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (tüm p-değerleri >0,05).

Buna karşın, responder grupta albümin düzeyleri anlamlı olarak daha yüksektir; bazal albümin düzeyi yanıt alanlarda 37,0±5,8 g/L iken, yanıtızsız kalanlarda 27,7±6,6 g/L'dir (p<0,001). Aynı şekilde, takipte 1., 3., 6., 12. ve 24. aylardaki albümin değerleri de yanıt alanlarda istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur (ör: 24. ayda 38,7±5,8 g/L vs. 34,0±7,0 g/L; p=0,012).

Diğer taraftan, non-responder grupta LDL düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek seyretmektedir. Bazal LDL düzeyi yanıt almayanlarda 209,6±69,5 mg/dL iken, yanıt alanlarda 166,4±49,2 mg/dL'dir (p=0,009). Benzer şekilde takipteki tüm LDL ölçümleri de non-responder grupta daha yüksek tespit edilmiştir (ör: 12. ayda 172,2±47,3 mg/dL vs. 133,1±34,2 mg/dL; p=0,001).

Bazal spot protein/kreatinin (9859±18005 vs. 1632±2579; p=0,020) ve spot albümin (4708±3830 vs. 971±1520; p<0,001) değerleri de non-responder grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

CRP düzeyleri ise responderlarda 3,68±1,59 mg/L, non-responderlarda 6,53±7,42 mg/L olarak hesaplanmış olup, istatistiksel olarak sınırda anlamlılık göstermiştir (p=0,05).

Bu bulgular, başlangıç ve izlemde yüksek albümin düzeylerinin tedavi yanıtı ile pozitif, yüksek LDL ve proteinüri (spot protein/kreatinin ve spot albümin) düzeylerinin ise tedavi yanıtı ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Yanıt üzerinde yaş, GFR, kilo, kreatinin ve klasik klinik değişkenlerin ise belirgin bir etkisi gözlenmemiştir. Responder (tedaviye yanıt veren) ve non-responder (yanıt almayan) gruplar tablo 4.7.'de karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.6. Tedaviye yanıt veren ve tedaviye yanıt vermeyen hastaların karşılaştırılması

Parametre	Responder (n=28)	Non-Responder (n=30)	p-değeri
Yaş (yıl)	54,5 ± 12,0	56,8 ± 12,7	0,48
Sistolik TA (mmHg)	123,7 ± 10,4	130,8 ± 18,8	0,18
Dias. TA (mmHg)	79,2 ± 7,7	82,9 ± 9,6	0,25
Kilo (kg)	82,1 ± 13,7	75,5 ± 11,9	0,18
Bazal Albümin (g/L)	37,0 ± 5,8	27,7 ± 6,6	<0,001
Alb1 (g/L)	38,0 ± 4,5	27,7 ± 6,7	<0,001
Alb3 (g/L)	39,2 ± 2,6	28,4 ± 6,0	<0,001
Alb6 (g/L)	38,2 ± 4,0	30,1 ± 7,2	<0,001
Alb12 (g/L)	37,5 ± 6,8	32,8 ± 7,3	0,022
Alb24 (g/L)	38,7 ± 5,8	34,0 ± 7,0	0,012
Bazal LDL (mg/dL)	166,4 ± 49,2	209,6 ± 69,5	0,009
LDL1 (mg/dL)	157,1 ± 42,0	199,5 ± 60,0	0,003
LDL3 (mg/dL)	163,5 ± 46,4	192,2 ± 50,5	0,029
LDL12 (mg/dL)	133,1 ± 34,2	172,2 ± 47,3	0,001
Bazal CRP (mg/L)	3,68 ± 1,59	6,53 ± 7,42	0,05
Bazal GFR (ml/dk)	79,9 ± 29,0	80,5 ± 36,5	0,94
Bazal Proteinüri (g/gün)	3,61 ± 0,65	3,65 ± 0,65	0,82
Bazal Kreatinin (mg/dL)	1,07 ± 0,42	1,43 ± 1,33	0,18
Bazal Spot Protein/Kreatinin	1632 ± 2579	9859 ± 18005	0,020
Bazal Spot Albümin	971 ± 1520	4708 ± 3830	<0,001

Ek incelemeler 3

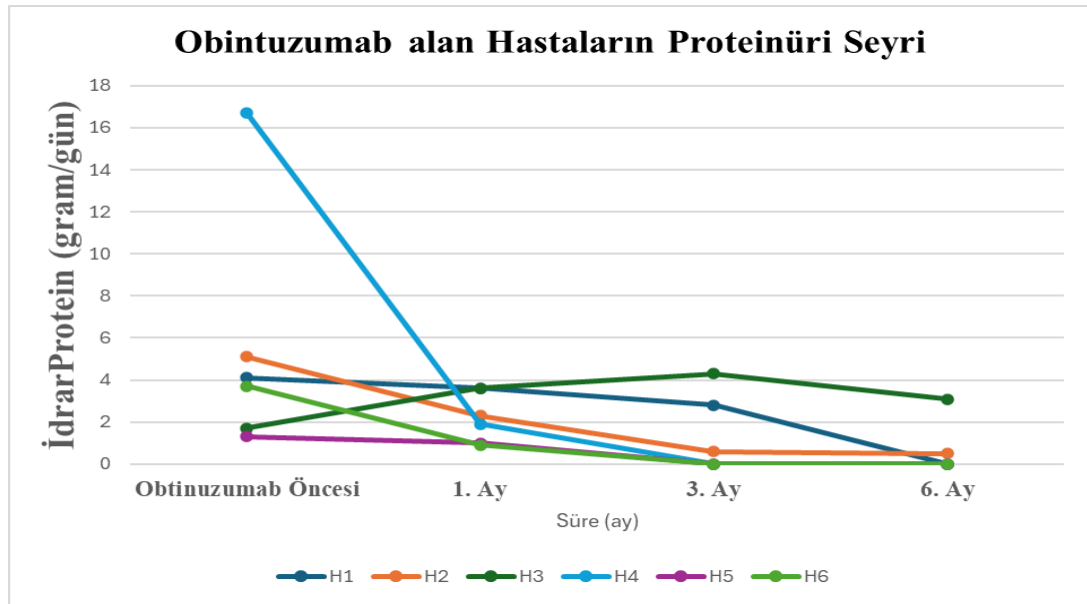
Obinutuzumab, insan kaynaklı, glikolize edilmiş tip II anti-CD20 monoklonal antikoru olarak geliştirilmiş ve öncelikle hematolojik malignitelerde kullanılmak üzere onaylanmıştır. Ancak son yıllarda, özellikle tedaviye dirençli veya relaps gösteren otoimmün hastalıklarda, B hücrelerini hedef alan ajanlara olan ilgi doğrultusunda, nefrolojik hastalıklarda da kullanım potansiyeli araştırılmaktadır. Bu bağlamda, immün kompleks aracılı glomerülopatilerden biri olan primer membranöz nefropatide, geleneksel immünsüpresif tedavilere yanıt vermeyen hastalarda alternatif bir seçenek olarak obinutuzumabın etkinliği değerlendirilmeye başlanmıştır. Obinutuzumab, rituksimaba kıyasla daha güçlü ve uzun süreli B hücresi deplesyonu sağlaması nedeniyle teorik olarak daha üstün bir immünmodülasyon sunabilir. Bu nedenle, membranöz nefropatinin tedavisinde obinutuzumabın yeri ve etkinliğini ortaya koyan güncel klinik çalışmalar, bu yeni ajanı dirençli olgularda potansiyel bir tedavi alternatifi olarak gündeme getirmiştir.

Obinutuzumab tedavisi öncesinde immünsüpresif tedaviye yanıtı olmayan toplam 6 hasta incelenmiştir. Hastaların medyan yaşı 56 (min: 45 – maks: 71), 4'ü erkek (%66,7), 2'si kadındır (%33,3). Obinutuzumab uygulandıktan sonra 6 aylık takip sürecinde, proteinüri, serum albümin ve serum kreatinin düzeylerinde kayda değer değişiklikler gözlemlenmiştir. Tedavi öncesi ortalama proteinüri değeri 6,05 g/gün iken, 6. ayda bu değer ortalama 1,6 g/gün'e düşmüştür. Hastaların tamamında proteinüride azalma görülmüş olup, özellikle Hasta 2 ve Hasta 4'te 6. ayda proteinüri düzeyleri 1 g/gün'ün altına gerilemiştir. Bu, obinutuzumab tedavisinin proteinüride anlamlı bir azalma sağladığını göstermektedir. Bazal serum albümin düzeylerinin ortalaması 28,7 g/L iken, 6. ayda bu ortalama 38,7 g/L'ye yükselmiştir. Bu artış, obinutuzumab tedavisinin nefrotik sendrom tablosunu düzeltici etkisini desteklemektedir. En belirgin artış Hasta 2'de (33'ten 39 g/L'ye) ve Hasta 3'te (25'ten 36 g/L'ye) gözlenmiştir. Serum kreatinin düzeylerinde genel olarak stabil seyir izlenmiştir. Ortalama bazal kreatinin düzeyi 1,28 mg/dL iken, 6. ay sonunda bu değer 1,17 mg/dL olarak ölçülmüştür. Kreatinin değerlerinde anlamlı bir kötüleşme olmaması, renal fonksiyonların tedavi süresince korunabildiğini göstermektedir. Sadece Hasta 6'da kreatinin düzeyi tedavi sonrası artış göstermiştir (1,62'den 1,83

mg/dL'ye). Obinutuzumab tedavisi, daha önceki immünsupresif tedavilere yanıt alınamayan hastalarda proteinüride belirgin azalma ve serum albümin düzeylerinde artış sağlamıştır. Serum kreatinin düzeylerinde anlamlı bir kötüleşme olmaması, bu tedavi yönteminin böbrek fonksiyonları açısından güvenli olabileceğini göstermektedir. Bu sonuçlar, obinutuzumabın refrakter nefrotik sendromlu olgularda etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini desteklemektedir. Ancak örneklem büyüklüğünün sınırlı olması nedeniyle ileriye dönük, daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Tedaviye yanıtı olmayan hastalarda, obinutuzumab tedavisi verilen hastaların; yaşı, cinsiyeti, takip süresi, proteinüri değişimi, serum albümin değişimi ve serum kreatinin değişimi tablo 4.8.'de verilmiştir.

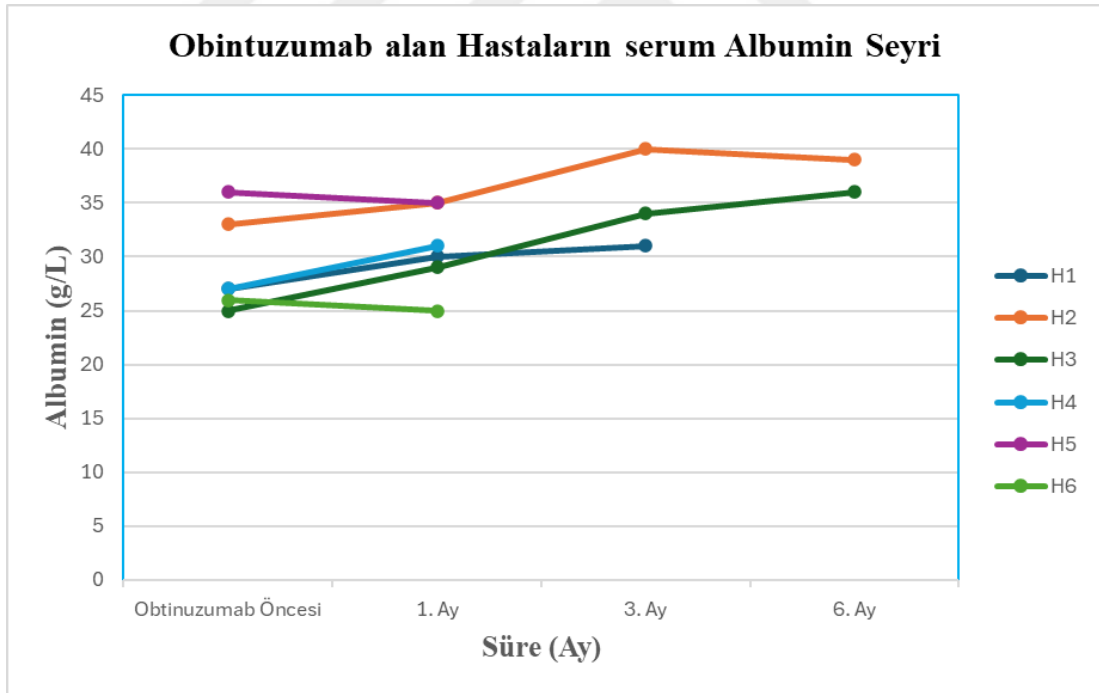
Tablo 4.7. Yanıtı olmayan hastalarda, obinutuzumab tedavisi öncesi verilen ajanlar ve tedavi öncesi/sonrası albümin, GFR, proteinüri değerleri.

Hastalar	Yaş (yıl)	Cinsiyet	Obinutuzumab veriliş tarihi	Total akip süresi (ay)	Proteinüri (gr/gün)				Serum Albümin (g/L)				Serum Kreatinin (mg/dL)			
					Bazal	1.Ay	3.Ay	6. ay	Bazal	1.Ay	3.Ay	6. ay	Bazal	1.Ay	3.Ay	6. ay
Hasta 1	60	Kadın	21.04.2025	73	4,1	3,6	2,8		27	30	31		1,27	1,32	1,18	
Hasta 2	53	Erkek	27.01.2025	56	5,1	2,3	0,6	0,5	33	35	40	39	0,85	1,01	0,89	0,81
Hasta 3	60	Erkek	29.01.2025	13	1,7	3,6	4,3	3,1	25	29	34	36	1,53	1,35	1,37	1,02
Hasta 4	45	Erkek	25.06.2025	23	17	1,9			27	31			0,92	1,02		
Hasta 5	71	Kadın	24.06.2025	23	1,3	1			36	35			1,51	1,24		
Hasta 6	56	Erkek	23.06.2025	23	3,7	0,9			26	25			1,62	1,83		



Şekil 4.15. Obinutuzumab alan hastaların proteinüri seyri

Bu çalışmada, daha önce çoklu immünsüpresif tedavilere yanıt alınamayan altı nefrotik sendrom hastasında Obinutuzumab uygulaması sonrası proteinüri, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve serum albümin düzeylerinde izlenen değişiklikler retrospektif olarak değerlendirilmiştir (Şekil 4.15.). Obinutuzumab tedavisi ikisi kadın toplam 6 hastaya verildi. Bu hastaların ortalama yaşı $57,5 \pm 8,6$ yıl; Bu hastaların hepsi Rituximab ve Siklosporin; 5 tanesi ise aynı zamanda siklofosfamid alan hastalar idi. Tedavi sonrası izlem süreleri ortalama 12,5 hafta (min.-max: 4-25 hafta). Görüldüğü kadarıyla 1. ayda 5 hastada hızlı yanıt alınmışken, 1 hastada üçüncü aydan sonra yanıt alınmıştır. Hastalarda gözlemlenen yanıt istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,615$). Henüz 6. ay tamamlayan 2 hastadan birinde tam yanıt alınmıştır. Hastalarda eş zamanlı serum albümin düzeyinde artış gözlemlenmiştir. Henüz tedavisi ve takibi devam eden hastaların uzun dönem tedavi yanıtı ve etkinliği değerlendirmek için daha uzun süre takip gerekli. Hasta 4'te boyun bölgesinde (tedavinin 1. ayında) Herpes zoster enfeksiyonu gözlemlendi.



Şekil 4.16. Obinutuzumab alan hastaların serum albümin seyri

Obinutuzumab tedavisi öncesinde hastaların tümünde orta ile şiddetli düzeyde proteinüri mevcuttu (günlük proteinüri ortalaması: 12,0 g/gün; aralık: 1,3–24,2 g/gün). Hastaların tamamı daha önce Ponticelli protokolü, rituksimab (RTX), siklofosfamid

ve/veya siklosporin gibi farklı immünsüpresif ajanlarla tedavi edilmiş, ancak klinik yanıt alınamamış bireylerden oluşmakta idi.

Hasta 1’de başlangıç proteinüri değeri 4,1 g/gün iken, 1. ayda 3,1 g/gün’e, 3. ayda ise 2,0 g/gün’e düşmüştür. Benzer şekilde, Hasta 3’te 3,6 g/gün olan başlangıç proteinüri seviyesi, 3. ayda 1,4 g/gün’e kadar gerilemiştir. Hasta 2’de ise tedavi öncesi proteinüri 1,3 g/gün olup, obinutuzumab sonrası remisyona yaklaşacak şekilde 0,5 g/gün’e inmiştir. Hasta 4’te tedaviye dirençli ve ciddi proteinüri (17.0 g/gün) saptanmış olup, tedavi sonrası 3. ayda bu değer 1,4 g/gün’e gerilemiştir. Hasta 5 ve 6’da da benzer şekilde anlamlı düşüşler gözlenmiş (1.3→1.0→0.5 ve 3.7→0.9→0.9 g/gün) ve remisyona yakın değerler elde edilmiştir. Serum albümin düzeylerinde de obinutuzumab uygulaması sonrasında tüm hastalarda artış izlenmiş, bu da klinik iyileşmeyi destekleyen bir diğer parametre olmuştur.

GFR değerleri ise, tedaviye dirençli olgularda beklenenin aksine stabil seyretmiş veya hafif düzeyde iyileşme göstermiştir. Örneğin, Hasta 1’de tedavi öncesi GFR 36 ml/dk iken, 3. ayda 50 ml/dk olarak ölçülmüştür. Benzer şekilde, diğer hastalarda da GFR değerlerinde genel olarak stabil veya artış eğiliminde bir seyir izlenmiştir. Bu durum, obinutuzumab tedavisinin renal fonksiyonlar üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

En belirgin klinik yanıt, tedavi sonrası 3. ayda proteinüri düzeyinin %50’den fazla azaldığı ve serum albümin düzeyinin anlamlı biçimde arttığı Hasta 1, Hasta 3 ve Hasta 4’te gözlenmiştir. Hasta 2’de ise tedavi öncesi proteinüri daha düşük düzeyde olup, obinutuzumab sonrası neredeyse tam remisyon sağlanmıştır. Hasta 5 ve Hasta 6’da da tedaviye yanıt alınmış, özellikle proteinüri değerlerindeki anlamlı düşüşler dikkat çekmiştir.

Tablo 4.8. Obinutuzumab tedavisinin proteinüri üzerindeki etkisi

	Tedavi öncesi (n: 6)	1.Ay (n: 6)	3.Ay	6. ay
Sayı	(n: 6)	6	3	2
Mean	5,433	2,217	2,567	1,800
Median	3,900	2,100	2,800	1,800
Std. Deviation	5,7071	1,1957	1,8610	1,8385
Minimum	1,3	,9	,6	,5
Maximum	16,7	3,6	4,3	3,1

Hastalarda gözlemlenen 1.,3. Ve 6. Ay yanıtı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,615; Tüm gruplarda benzer).

Sonuçlar, obinutuzumab'ın rituksimab ve diğer immünsüpresif ajanlara dirençli olgularda etkili bir alternatif tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir. Literatürde son yıllarda yapılan çalışmalarda da, anti-CD20 ajanlarının nefrotik sendrom yönetiminde giderek daha fazla önem kazandığı bildirilmektedir. Rituksimabın yetersiz kaldığı olgularda, ikinci nesil anti-CD20 monoklonal antikörler olan obinutuzumab ve ofatumumab gibi ajanların daha etkin B hücresi deplesyonu sağladığı ve bu sayede nüks sıklığını azalttığı belirtilmiştir. Özellikle obinutuzumabın güçlü antijen-afinite profili ve antikör-bağımlı sitotoksikite etkisi sayesinde daha derin ve uzun süreli B hücresi baskılanması sağladığı bildirilmektedir (Roccatello ve ark., 2020; Basu ve ark., 2021).

Bu vaka serisinde de, rituksimab ve siklofosfamid gibi ajanlara yanıtı olmayan toplam altı hastada, obinutuzumab ile kısa dönemde elde edilen klinik yanıtların mevcut literatürle uyumlu olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, tedavinin uzun dönem etkileri ve güvenlik profilinin daha geniş hasta serileriyle değerlendirilmesi gerekmektedir (Roccatello 2020; Canaud 2023).

5. TARTIşMA VE SONUÇ

Çalışmamızın retrospektif analizinde, primer membranöz nefropati tanılı 58 hastanın immünosupresif tedavilere verdiği yanıtlar KDIGO 2021 kriterlerine göre değerlendirildi. Elde ettiğimiz bulgular, hastaların yaklaşık yarısında ilk basamak tedavi ile tam yada kısmi remisyon sağlanamadığını göstermektedir. Nitekim 58 hastanın sadece %48,3'ü ilk verilen tedaviye yanıt (tam veya kısmi remisyon) alırken, %51,7'sinde ilk tedavi yetersiz kalmıştır. Bu durum, uluslararası literatürde bildirilen ve primer membranöz nefropati hastalarının önemli bir bölümünde ek tedavilere ihtiyaç duyulabileceğini gösteren verilerle uyumludur. Gerçekten de, immünosupresif tedavi almayan ya da tedaviye dirençli kalan olguların yaklaşık yarısında hastalık ilerleyerek son dönem böbrek yetmezliğine kadar gidebilmektedir. Dolayısıyla, yüksek riskli primer membranöz nefropati hastalarında KDIGO 2021 kılavuzunun önerdiği şekilde zamanında immünosupresif tedavi verilip remisyon elde etmeye çalışmak, böbrek sağlığını korumak açısından kritik önemdedir (Cattran ve ark. 1997). Çalışmamızda immünosupresif tedavi endikasyonu, KDIGO'nun belirttiği risk kriterlerine (nefrotik düzeyde proteinüri, destek tedaviye rağmen 6 ay üzerinde devam eden yüksek protein atılımı vb.) uygun şekilde konulmuş ve ilerleyici hastalık riski taşıyan olgular tedaviye alınmıştır. Ayrıca tedavi yanıtlarını değerlendirmede KDIGO 2021 kriterlerini kullanmamız, sonuçlarımızın uluslararası çalışmalarla doğrudan karşılaştırılabilmesini sağlamıştır. KDIGO'ya göre tam remisyon, proteinürinin <0,3 g/gün düzeyine inmesi ve böbrek fonksiyonlarının stabil kalması ile tanımlanırken; kısmi remisyon, proteinürinin başlangıç değerine göre en az %50 azalması ve <3,5 g/gün seviyesine düşmesi olarak tanımlanmaktadır (Beck ve ark. 2013). Çalışmamızda bu objektif kriterlerin uygulanması, elde ettiğimiz remisyon oranlarının literatürde bildirilenlerle tutarlılığını ortaya koymaktadır.

Hastalarımıza uygulanan ilk basamak tedaviler incelendiğinde, çeşitli immünosupresif rejimlerin kullanıldığı görülmüştür. İlk sırada en sık tercih edilen tedavi, %39,7 oranıyla siklosporin gibi bir kalsinörin inhibitörü (CNI) olmuştur. Bunu sırasıyla %31 ile siklofosfamid içeren Ponticelli protokolü, %17,2 ile immünosupresif verilmeyen (yalnız destek tedavisi uygulanan) olgular ve daha düşük oranlarda rituksimab (%8,6) ve takrolimus (%3,4) izlemiştir. Bu dağılım, merkezimizde klasik tedavilerin (alkile

edici ajan veya CNI) halen ilk tercih olduğunu, ancak rituksimab gibi ajanların da belirli hastalarda kullanıldığını göstermektedir. KDIGO 2021 güncellemesiyle birlikte rituksimab, primer membranöz nefropatide önemli bir ilk basamak seçenek haline gelmiştir ve dünya genelinde kullanım sıklığı artmaktadır. Bizim serimizde de özellikle son yıllarda rituksimab uygulanan hasta sayısı artmış olup, bu eğilim kılavuzdaki değişikliklere paraleldir. Öte yandan, bazı hastalara ilk etapta immüsupresif verilmemesi, muhtemelen bu hastaların daha düşük risk profiline sahip olması veya spontan remisyon potansiyeli nedeniyle KDIGO'nun önerdiği 6 aylık destek tedavi döneminin uygulanmasıyla açıklanabilir. Literatürde, benzer şekilde, yalnız destek tedavisi verilen primer MN olgularının yaklaşık dörtte birinde spontan remisyon görülebileceği, ancak kalan vakaların immüsupresyona ihtiyaç duyabildiği bildirilmektedir (Matas, 2011).

Çalışmamızda ilk basamak tedavilerin etkinliği KDIGO kriterlerine göre 3, 6 ve 12. aylarda izlenmiştir. Üçüncü ay sonunda hastaların %12,1'inde tam, %37,9'unda kısmi remisyon saptanırken, %44,8'inde henüz yanıt alınamamıştı. Altıncı ayda tam remisyon oranı %17,2'ye, kısmi remisyon %39,7'ye yükselmiş, yanıtsız hasta oranı %36,2'ye gerilemiştir. Birinci yıl sonunda ise toplam remisyon oranı %53,4 olarak bulunmuştur (tam remisyon %15,5, kısmi remisyon %37,9). Bu veriler, immüsupresif tedavi altında remisyona ulaşan hasta yüzdesinin zamanla arttığını, ancak ilk 6 ayda halen yaklaşık üçte birlik bir grubun dirençli kaldığını göstermektedir. Uluslararası çalışmalarla karşılaştırıldığında, elde ettiğimiz remisyon oranlarının benzer bir zaman çizelgesi izlediği söylenebilir. Örneğin, klasik Ponticelli protokolünün değerlendirildiği orijinal çalışmada 6 aylık tedavi sonunda proteinüride belirgin azalma başlamakta ve 1. yıl sonunda hastaların yaklaşık %58'inde tam veya kısmi remisyon elde edilebilmektedir. Ponticelli ve arkadaşlarının 1992'de yaptığı randomize çalışmada, altı aylık steroid-klorambusil tedavisi alan hastaların %58'inde 1. yıl sonunda remisyon (tam ya da kısmi) görülmüşken, sadece kortikosteroid alan grupta bu oran %26'da kalmıştır. Yine modifiye Ponticelli protokolünde (steroid + siklofosfamid) de benzer şekilde yüksek oranda remisyon elde edildiği, hatta bazı serilerde 1 yıl sonunda %70-80'lere varan remisyon oranları bildirildiği vurgulanmalıdır (Chen ve ark. 2010). Dolayısıyla bizim çalışmamızda 12. ayda yaklaşık yarı hastada remisyon sağlanması, literatürdeki beklentilerle uyumlu

görülmektedir. Remisyon sağlanamayan olgularda tedavi değiştirilip ikinci basamak ajanlara geçilmesi de klinik pratiğin bir parçasıdır; nitekim serimizde ilk tedaviye yanıt vermeyen hastaların önemli bir kısmı (%53,4) ikinci bir immüsupresif tedavi almıştır. İkinci basamakta en sık tercih edilen ilaçlar rituksimab (%23,7) ve Ponticelli (%20,3) olmuş; bunun yanında az sayıda hastada tekrar CNI (siklosporin %10,2) uygulanmıştır. Bu bulgu, dirençli vakalarda B-hücresi hedefli tedavi (rituksimab) veya alkile edici ajan kullanımının ön plana çıktığını göstermektedir ki, KDIGO 2021 kılavuzu da ilk basamak tedaviyle yanıt alınamayan durumlarda bu ajanların kullanılabileceğini belirtmektedir. İkinci basamak tedaviler sonrasında toplam remisyon oranımız artmış, ancak nihayetinde 2 yıllık izlem sonunda hastaların %51,7'sinde hala tam veya kısmi remisyon sağlanamadığı görülmüştür. Remisyon elde edilemeyen olguların bu kadar yüksek oranda kalması, serimizde immüsupresif tedavi almayan veya çok geç immüsupresyona başlanan hastaların da bulunmasından etkilenmiş olabilir. Bu gruptaki dirençli hastalar, ileri tedavi stratejileri gerektirebilir ve yeni tedavi yaklaşımları (örneğin anti-PLA2R antikor düzeylerine göre tedavi yönlendirmesi, yeni biyolojik ajanlar) bu vakalar için gelecekte önem kazanacaktır.

Elde ettiğimiz remisyon oranlarını literatürdeki spesifik tedavi yaklaşımları ile karşılaştırdığımızda genel olarak uyumlu sonuçlar gözlenmektedir. Örneğin rituksimab tedavisi uyguladığımız hastaların önemli bir kısmı 1-2 yıllık takipte remisyona ulaşmıştır; bu, rituksimabın primer membranöz nefropatide etkinliğini gösteren çok sayıda çalışma ile tutarlıdır. MENTOR adlı randomize çalışmada rituksimab, 12 ay sonunda hastaların %60'ında tam veya kısmi proteinüri remisyonda başarılı olarak bulunmuş ve bu oran siklosporin koluyla benzer seyretmiştir (%52). Ancak 24 aylık izlem sonunda rituksimab grubundaki remisyon oranı yine %60 civarında kalırken, siklosporin grubunda ilacın kesilmesiyle birlikte bu oran %20'ye düşmüştür. Yani rituksimab alan hastaların üçte ikisi 2. yılın sonunda da remisyonu korurken, CNI alanlarda remisyonun devamlılığı belirgin derecede daha düşük kalmıştır. Bu çalışmada ayrıca rituksimab ile tedavi edilen hastaların %35'inde tam (tam) remisyon elde edilirken, siklosporin ile tam remisyon elde eden hiç hasta olmadığı raporlanmıştır. MENTOR sonuçlarına benzer şekilde, bizim serimizde de rituksimab verilen hastalarda uzun dönem proteinüri kontrolü genellikle başarılı olmuş ve ciddi yan etki profili de kabul edilebilir düzeyde seyretmiştir. Nitekim MENTOR

çalışmasında ciddi advers olay insidansı rituksimab grubunda %17 iken siklosporin grubunda %31 bulunarak, rituksimabın güvenlik açısından da avantajlı olabileceği gösterilmiştir. Rituksimabın etkinliğinin bir diğer göstergesi, anti-PLA2R antikor düzeylerindeki hızlı düşüş ve bu düşüşün remisyonla korele olmasıdır; literatürde rituksimab alan hastalarda antikor seviyelerinin daha hızlı ve kalıcı bir şekilde azaldığı bildirilmiştir. Öte yandan rituksimabın tek kür uygulanması sonrasında bazı hastalarda zamanla nüksler gözlenebildiği, özellikle başlangıçta çok yüksek antikor düzeyi olan olgularda ilaca direnç gelişebileceği de vurgulanmıştır. Ruggenenti ve Remuzzi'nin rituksimab üzerine yorumunda, nefrotik sendromlu hastaların %25-30'unda rituksimaba yanıt alınamayabileceği veya kısmi/geçici yanıt görülebileceği, bu nedenle tüm hastalar için tek başına çözüm olmayabileceği belirtilmiştir (Hussain ve Sarween 2022). Bizim çalışmamızda da rituksimab verilen ancak tam yanıt alınamayan birkaç hasta mevcuttu; bu olgularda ikinci basamakta siklofosfamid gibi alternatiflere geçilerek remisyon aranmıştır. Nitekim, yakın tarihte yayınlanan bir meta-analizde, rituksimab ile siklofosfamid tedavilerinin uzun vadede benzer toplam remisyon oranlarına ulaştığı, fakat siklofosfamidin özellikle tedavi başlangıcında (ilk 6 ay içinde) proteinüriyi azaltmada daha hızlı etki gösterdiği bildirilmiştir (Fervenza ve ark. 2019). Anti-PLA2R antikor düzeyi yüksek olan alt gruplarda ise siklofosfamid kullanan hastalarda remisyon oranlarının rituksimab kullananlara kıyasla belirgin şekilde daha iyi olduğu (göreceli risk ~0,67; p=0,02) meta-analizde dikkat çekmiştir (Stanescu ve ark. 2011). Bu veriler, özellikle antikor yükü fazla ve hızlı proteinüri kontrolü gereken hastalarda alkile edici ajanların halen önemli bir seçenek olabileceğini göstermektedir. Nitekim çalışmamızda da ilk basamakta rituksimaba yeterli yanıt vermeyen bazı hastalar, ikinci basamakta siklofosfamid protokolü ile remisyonu girebilmiştir.

Siklofosfamid ve steroid kombinasyonunu içeren Ponticelli protokolü, primer membranöz nefropati tedavisinde uzun yıllardır “altın standart” kabul edilmiş ve çalışmamızdaki önemli tedavi gruplarından birini oluşturmuştur. Bu tedavinin etkinliği uluslararası literatürde defalarca kanıtlanmıştır. Klorambusil veya siklofosfamid ile değişimli steroid kürlerini içeren klasik Ponticelli protokolü, konservatif izleme veya sadece steroid tedavisine kıyasla anlamlı oranda daha yüksek remisyon sağlamaktadır. Ayrıca bu remisyonların kalıcı olması sayesinde uzun dönem

böbrek sağlığı belirgin düzeyde iyileşmektedir. Ponticelli ve arkadaşlarının 10 yıllık takip sonuçlarına göre, alkile edici ajan + steroid tedavisi alan hastalarda 10 yıllık diyalizsiz yaşam oranı %92 iken, tedavi almayan kontrol grubunda bu oran %60'ta kalmıştır. Benzer şekilde, daha yakın dönem çalışmalarda modifiye Ponticelli (siklofosfamid bazlı) tedavi alan hastaların 5-10 yıllık böbrek sağkalımının CNI ile tedavi edilenlere göre daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (Polanco ve ark. 2012). Bizim serimizde Ponticelli protokolü uygulanan 18 hastanın büyük bölümü ilk 12 ay içinde belirgin proteinüri azalması elde etmiş ve tam/kısmi remisyon başarısı, diğer tedavi gruplarıyla benzerdir. Siklofosfamid kullanan hastalarımızda, ilacın yan etki profili yakından takip edilmiştir. Literatürde de vurgulandığı üzere, alkile edici ajanların kısa ve uzun vadeli ciddi yan etkileri olabilir; özellikle kemik iliği baskılanması, enfeksiyon riski, gonadal toksisite ve sekonder malignite gelişimi gibi istenmeyen etkiler siklofosfamid kullanımını kısıtlayabilir (von Groote ve ark. 2021). Bu nedenle genç hastalarda veya komorbid durumu olanlarda rituksimab gibi daha hedefe yönelik ve tolere edilebilir tedavilere yönelim artmıştır. KDIGO 2021 kılavuzu da, özellikle yüksek riskli hastalarda siklofosfamid + steroid rejimlerinin halen etkin bir seçenek olduğunu ancak hasta bazında fayda-zarar değerlendirmesi yapılarak karar verilmesini önermektedir (Naumovic ve ark. 2011). Çalışmamızda siklofosfamid tedavisi alan hastaların önemli bir kısmında remisyon sağlanırken, bu grupta uzun dönemde nüks gelişme oranının düşük olduğunu gözlemledik. Gerçekten de, siklofosfamid ile indüklenen remisyonların daha “derin” ve kalıcı olduğu bilinmektedir; STARMEN adlı çalışmada siklofosfamid alan hastaların %60'ında 24. ayda tam remisyon devam ederken, başlangıçta takrolimus ile remisyona giren hastalarda bu oranın sadece %26 olduğu saptanmıştır. Söz konusu randomize çalışmada 2 yıllık toplam remisyon (tam + kısmi) oranı da siklofosfamid kolunda %84 ile oldukça yüksek bulunmuş, oysa takrolimus-rituksimab sekans tedavisi kolunda %58'de kalmıştır. Bu sonuçlar, alkile edici ajanların sağladığı remisyonların daha yüksek oranda tam remisyona ulaştığını ve relaps ihtimalinin daha düşük olduğunu göstermektedir. Bizim bulgularımız da bu tabloyu destekler nitelikte olup, siklofosfamid protokolü uyguladığımız hastalarda nüks oranı son derece düşüktür (Moroni ve ark. 2019; Fernández-Juárez ve ark. 2021).

Kalsinörin inhibitörlerinden (CNI) olan siklosporin, özellikle rituksimab öncesi dönemde primer membranöz nefropatide yaygın kullanılan diğer ilk basamak tedavidir ve çalışmamızda da en sık uygulanan rejimi oluşturmuştur. Siklosporin alan hastalarımızın çoğunda ilk aylarda proteinüri belirgin şekilde azalmış ve remisyon kriterlerini karşılayan klinik düzelme kaydedilmiştir. Nitekim literatürde de CNI tedavilerinin kısa vadede proteinüriyi hızla düşürdüğü ve 6-12 aylık dönemde hastaların büyük kısmını remisyona sokabildiği bilinmektedir (Chan ve ark. 2007). Örneğin, bir çalışmada siklosporin tedavisi 48 hafta devam ettirildiğinde hastaların %66,7'sinin remisyona girdiği, bu oranın mikofenolat ile tedavi edilen bir grupta %76,1 olarak bulunduğu rapor edilmiştir. Keza, CNI + düşük doz steroid kombinasyonlarının 1 yıllık remisyon oranları bazı serilerde %70'lere ulaşabilmektedir (Cai ve ark. 2025). Çalışmamızda siklosporin veya takrolimus kullanan hastalarda benzer şekilde ilk yıl içinde yüksek oranda remisyon gözlemledik. Ancak, CNI tedavisinin bilinen en önemli dezavantajı, ilacı kestikten sonra yüksek oranda nüks riskidir. Siklosporin veya takrolimus ile sağlanan remisyonların ilaca bağımlı olduğu, tedavi kesildiğinde hastaların neredeyse yarısında bir yıl içinde nefrotik proteinürinin geri döndüğü klasik çalışmalarda gösterilmiştir (Ruggenenti ve ark. 2012). MENTOR çalışmasında da bu durum çarpıcı şekilde izlenmiş; siklosporin kullanan hastaların çoğu tedavi süresince proteinürisi azalsa da, 12 ay sonunda ilaç kesildiğinde remisyonların sürdürülemediği ve 24. ayda grup genelinde yalnızca %20'nin remisyonda kaldığı görülmüştür. Bizim serimizde de CNI kullanan bazı hastalarda benzer şekilde tedaviyi takiben relapslar yaşanmıştır. Bununla birlikte, uygulamada CNI tedavisini tamamen kesmek yerine düşük dozda idameye devam etmek veya kademeli azaltmak gibi stratejilerle nüks riski azaltılmaya çalışılmaktadır. Hatta CNI'ların yol açtığı yüksek nüks oranını azaltmak amacıyla, tedavinin sonuna doğru rituksimab eklenmesini inceleyen çalışmalar yapılmıştır. STARMEN denemesinde takrolimus indüksiyonuna 6. ayda tek doz rituksimab eklenmesinin, remisyonun devamlılığını artırıp artırmayacağı test edilmiş ancak sonuçlar siklofosfamid-kürüne kıyasla inferior bulunmuştur. Takrolimus+rituksimab grubunda çoğu hasta ancak kısmi remisyona ulaşabilmiş ve ilacın kesilmesini takiben bazıları yeniden nefrotik seyire dönmüştür; oysa siklofosfamid alan grupta tam remisyon oranı ve remisyon süresinin anlamlı şekilde daha iyi olduğu gösterilmiştir (Jha ve ark. 2007).

Bu bulgular ışığında, CNI tedavilerinin etkin bir seçenek olmakla birlikte remisyonu idame ettirme konusunda alkile edici ajanlar veya rituksimab kadar başarılı olmadığı anlaşılmaktadır. KDIGO 2021 de, CNI kullanımının özellikle siklofosfamid verilemeyen veya rituksimab kontrendike olan vakalarda tercih edilebileceğini, ancak tedavi kesildikten sonra nükslerin sık olduğunu ve bu nedenle gerekirse düşük doz idame tedavisi veya alternatif idame stratejilerinin (ör. rituksimab desteği) düşünülebileceğini belirtmektedir (Beck ve ark. 2013). Çalışmamızda siklosporin kullanan hastaların önemli bir kısmı, ilk basamakta yanıt alınamaması halinde ikinci basamakta rituksimaba geçilerek tedavi edilmiştir. Bu kombine yaklaşım, kılavuzların da önerdiği gibi, CNI tedavisine rağmen remisyon sağlanamayan veya nüks eden hastalarda B hücre hedefli tedaviye geçişin yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Primer membranöz nefropati yönetiminde tedavi başarısını değerlendirirken, remisyon sağlanması kadar remisyonun devamlılığı ve nüks oranları da kritik önem taşır. Çalışmamızda, 2 yıllık takip süresince hastaların 4'ünde (%6,9) remisyon sonrası nüks geliştiği saptanmıştır. Nefrotik sendrom nüksü, özellikle kalsinörin inhibitörü tedavisinin kesilmesiyle sık karşılaşılan bir durumdur. Literatürde, CNI ile sağlanan remisyonların yaklaşık %50'sinin ilk yıl içinde nüksettiği bildirilmektedir. Siklosporin tedavisi altında proteinürisi düzeliş ilaç kesilen hastaların yarıya yakınında 6-12 ay içinde yeniden nefrotik aralığa çıkıldığı gösterilmiştir (Branten ve ark. 2007). Bizim serimizde genel nüks oranının %6,9 gibi görece düşük çıkması, bir kısım hastanın ilk tedaviye hiç yanıt vermemesi (yani remisyon olmayınca nüks kavramının da uygulanamaması) ve remisyon giren hastaların önemli bölümünde rituksimab veya siklofosfamid gibi daha kalıcı etki bırakabilen ajanların kullanılmış olmasından kaynaklanmış olabilir. Nitekim elde ettiğimiz verilere göre 24. ay sonunda *“remisyonunu koruyan”* hasta oranı %41,4'tür. Özellikle rituksimab ile tam veya kısmi remisyon elde eden hastalarımızda, takip süresince proteinürinin düşük düzeylerde seyrettiği ve anti-PLA2R antikor titrelerinin de genellikle negatif kaldığı görülmüştür. MENTOR çalışması sonuçları da dikkate alındığında, rituksimab tedavisinin nüks riskini anlamlı ölçüde azalttığı anlaşılmaktadır; 24 aylık izlemde rituksimab grubunda hastaların %60'ı remisyondayken, siklosporin grubunda bu oranın %20'ye düşmesi rituksimab lehine belirgin fark yaratmıştır. Bizim çalışmamızda da rituksimab sonrası nüks izlenmemiştir. Siklofosfamid ile tedavi

edilen hastalarda da, bu ajanların “hastalık modifiye edici” etkileri sayesinde uzun süreli remisyonlar elde edilebilmektedir. Örneğin, bir kohort çalışmasında modifiye Ponticelli protokolü uygulanan hastaların 6 yıllık “*nüksüz remisyon*” oranı %61,8 olarak bildirilmiş ve bu oranı takrolimus + steroid tedavisi alan gruptan belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (Scolari ve ark. 2021). Bu veriler, alkile edici ajan tedavisinin membranöz nefropatide daha kalıcı bir hastalık kontrolü sağladığını desteklemektedir. Kendi serimizde de siklofosfamid kullanan ve remisyona giren hastaların büyük çoğunluğu, takip süresince nüks yaşamamıştır. Bunun aksine, siklosporin tedavisiyle remisyona giren birkaç hastamızda ilacın kesilmesini takiben proteinüride artış gözlenmiş ve bu hastalar ivedilikle rituksimab gibi ikinci basamak tedavilere alınmıştır. Sonuç olarak, nüks riski en çok CNI grubunda karşımıza çıkmakta, rituksimab ve siklofosfamid ise daha kalıcı remisyonlar sağlayabilmektedir. Bu doğrultuda KDIGO 2021, parsiyel remisyon elde edilen hastalarda dahi idame immüsupresyonun bir süre daha sürdürülmesini, 16 hafta sonunda yanıtız olgularda ise tedavi değışikliğine gidilmesini önermektedir (Kanigicherla ve ark. 2018). Bizim uygulamalarımız da bu yaklaşım ile örtüşmüş ve ilk seçeneğe dirençli hastalarda ortalama 4-6 ay sonra rejim değışikliğine gidilerek nüks veya direnç yönetilmeye çalışılmıştır.

Son yıllarda, B hücrelerini hedef alan immüsupresif tedavilerin membranöz nefropati tedavisinde ön plana çıkmasıyla birlikte, özellikle rituksimab tedavisine yanıt alınamayan olgularda alternatif ajanlara olan ihtiyaç artmıştır. Bu bağlamda, insan mühendisliğiyle geliştirilmiş ikinci nesil anti-CD20 monoklonal antikorlardan biri olan obinutuzumab, rituksimaba dirençli vakalarda umut verici bir seçenek olarak değerlendirilmektedir. Obinutuzumab, antijen-affinitesi ve antikor-bağımlı sitotoksisite kapasitesi daha yüksek olan bir molekül olup, CD20+ B hücrelerinde daha derin ve uzun süreli deplesyon sağlamaktadır.

Mevcut literatürde obinutuzumab tedavisiyle ilgili veriler giderek artmaktadır. Lin ve ark. tarafından bildirilen 18 hastalık bir vaka serisinde, rituksimaba yanıtız veya nüks etmiş olgulara obinutuzumab uygulanmış ve 12 aylık takip süresinde %94,4 oranında kısmi veya tam remisyon bildirilmiştir. Aynı şekilde Su ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir diğer çalışmada, rituksimaba yanıtız 20 hastanın değerlendirildiği

kohortta, tedavi sonrası %80 oranında remisyon (10% tam, 70% kısmi) sağlandığı belirtilmiştir. Her iki çalışmada da obinutuzumab sonrası proteinüri düzeylerinde anlamlı azalma (örneğin 5,49 g/günden 1,46 g/güne düşüş), serum albümin düzeylerinde belirgin artış (27,2 g/L'den 39,7 g/L'ye yükselme) ve glomerüler filtrasyon hızında (GFR) stabilizasyon veya hafif iyileşme gözlemlenmiştir. Chen ve ark. çalışmasında, 12. ayda idrar protein/kreatinin oranı 3,4 g/g'den 0,6 g/g'ye düşerken, albümin 27,2 g/L'den 43,8 g/L'ye çıkmıştır. Her iki çalışmada da serum kreatinin düzeylerinin anlamlı değişiklik göstermemesi, böbrek fonksiyonlarının korunduğunu göstermektedir.

Tedavinin güvenlik profili açısından değerlendirildiğinde, obinutuzumab genellikle iyi tolere edilmiştir. Lin ve ark. çalışmasında ciddi bir advers olay bildirilmezken, Luo ve ark. çalışmasında yalnızca birkaç hafif infüzyon reaksiyonu ve izole pnömoni olguları gözlemlenmiştir. Bu bulgular, obinutuzumab tedavisinin hem etkinlik hem de güvenlik açısından rituksimaba dirençli membranöz nefropati olguları için uygun bir tedavi alternatifi olabileceğini göstermektedir (Su ve ark. 2025; Chen ve ark. 2025).

Tezimiz kapsamında değerlendirilen hastalarda da, daha önce rituksimab ve diğer immünsüpresif tedavilere yanıt alınamayan altı olguda obinutuzumab uygulaması sonrası benzer klinik yanıtlar gözlenmiştir. Hastaların 1. ve 3. ve 6. aylardaki takiplerinde proteinüri düzeylerinde belirgin azalma, albümin düzeylerinde yükselme ve GFR değerlerinde stabilizasyon izlenmiştir. Bu bulgular literatürle uyumlu olup, obinutuzumabın özellikle dirençli membranöz nefropati olgularında etkili ve güvenli bir seçenek olduğunu desteklemektedir.

Sonuç olarak, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde primer membranöz nefropati tanısıyla izlenen hastalarımızın immünsüpresif tedavilere verdiği yanıtlar, güncel uluslararası literatürle büyük ölçüde uyumludur. Tam ve kısmi remisyon oranlarımız, benzer özellikteki hasta gruplarında bildirilen değerlerle örtüşmektedir. Örneğin, çalışmamızda ilk yıl sonunda toplam remisyon oranı %53 civarında bulunurken, randomize kontrollü çalışmaların tedavi kollarında genellikle %50-70 aralığında remisyon oranları rapor edilmiştir. İkinci yıl sonunda ek tedavilerle birlikte kümülatif remisyon oranımız artmış ancak yaklaşık yarı hastada halen remisyon sağlanamamıştır; bu durum, literatürdeki dirençli primer MN oranlarıyla benzerdir ve

bu hastalarda yeni tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır. Tedavi modalitelerine göre değerlendirdiğimizde, rituksimab, siklofosamid (Ponticelli) ve CNI tedavilerinin her birinin kendine özgü avantaj ve dezavantajlarla etkili olabildiği görülmüştür. Rituksimab, daha az yan etki ile yüksek oranda ve daha kalıcı remisyon sağlayabilen bir ajan olup, çalışmamızda da rituksimab uygulanan hastalarda tatmin edici sonuçlar alınmıştır. Siklofosamid + steroid protokolleri, özellikle yüksek riskli genç-orta yaş hastalarda halen en yüksek tam remisyon oranlarını sunan tedavi şeklidir; merkezimiz verileri de bunu desteklemektedir. Kalsinörin inhibitörleri ise kısa vadede etkili olmakla birlikte, uzun vadeli izlemde idame tedavisi gereksinimi ve nüks riski nedeniyle uygun hastada dikkatle kullanılmalıdır. Tüm bu tedavilerin KDIGO 2021 kılavuzunda da belirtildiği üzere hastanın risk durumuna, yan etki profiline ve tercihlerine göre bireyselleştirilmesi esastır. Çalışmamız, kılavuz uyumlu bir tedavi stratejisi izlenerek primer membranöz nefropati hastalarında uluslararası düzeyde benzer sonuçlar elde edilebileceğini göstermektedir. Elde edilen istatistiksel verilerin literatürle karşılaştırmalı analizi, primer membranöz nefropati tedavisinde güncel kılavuzların getirdiği yeniliklerin ve kanıta dayalı yaklaşımların klinik pratiğimize başarılı şekilde yansıtıldığını ortaya koymuştur. Yine de, yaklaşık üçte birlik bir hasta grubunda halen tatmin edici yanıt alınamadığı gerçeği göz önüne alındığında, bu alandaki yeni tedavi araştırmalarının (ör. anti-PLA2R aşıları, yeni monoklonal antikolar gibi) ve tedavi protokollerinin optimize edilmesinin gelecekte önemini koruyacağı açıktır. Sonuç itibarıyla, primer membranöz nefropati hastalarının yönetiminde KDIGO 2021 kılavuzu doğrultusunda risk değerlendirmesi yapılarak bireyselleştirilmiş immünsupresif tedavi planlanması, literatürle uyumlu şekilde yüksek oranda remisyon sağlamaktadır ve böbrek yetmezliği gelişimini önlemede en etkin yaklaşımdır. Bu hasta grubunun takibinde remisyon kriterlerinin yakından izlenmesi ve tedaviye yanıtız olgularda vakit kaybetmeden ikinci basamak tedavilere geçilmesi, uzun vadeli böbrek sağlığı sonuçlarını iyileştirecektir. Elde ettiğimiz veriler, uluslararası çalışmalar ışığında değerlendirildiğinde, merkezimizde uygulanan tedavi şemasının etkin ve güncel olduğunu teyit etmektedir.

6. KAYNAKLAR

Alfaadhel, T., & Cattran, D. (2015). Management of membranous nephropathy in Western countries. *Kidney Diseases*, 1(2), 126–137.

Alsharhan, L., & Beck, L. H., Jr. (2021). Membranous nephropathy: Core curriculum 2021. *American Journal of Kidney Diseases*, 77(3), 440–453.

Ancian, P., Lambeau, G., Mattéi, M. G., & Lazdunski, M. (1995). The human 180-kDa receptor for secretory phospholipases A2. *Journal of Biological Chemistry*, 270(15), 8963–8970.

Atkins, R. C., Nikolic-Paterson, D. J., Song, Q., & Lan, H. Y. (1996). Modulators of crescentic glomerulonephritis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 7(11), 2271–2278.

Beck, L., Bomback, A. S., Choi, M. J., Holzman, L. B., Langford, C., Mariani, L. H., Somers, M. J., Trachtman, H., & Waldman, M. (2013). KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *American Journal of Kidney Diseases*, 62(3), 403–441.

Bennett, L. (2013). Patient independence in chronic kidney disease and anaemia: Implications of the 2012 KDIGO guideline. *Journal of Renal Care*, 39(2), 108–117.

Beck, L. H. (2016). Molecular mechanisms in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. In J. Feehally, J. Floege, R. J. Johnson, & J. Tonelli (Eds.), *Comprehensive clinical nephrology* (5th ed., pp. 181–205). Elsevier.

Branten, A. J., du Buf-Vereijken, P. W., Vervloet, M., & Wetzels, J. F. (2007). Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: A clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide. *American Journal of Kidney Diseases*, 50(2), 248–256.

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: An International Journal of Medicine*, 91(5), 359–366.

Cai, N., Zhu, S.-Y., Huang, J.-J., Chen, Y.-X., Huang, C., & Qin, X.-H. (2025). Rituximab, tacrolimus, cyclophosphamide and cyclosporin in primary membranous nephropathy with nephrotic syndrome: A network meta-analysis. *International Urology and Nephrology*. Advance online publication.

Canaud, G. (2023). Precision anti-CD20 therapy in nephrotic syndrome: Role of obinutuzumab in multidrug-resistant cases. *Kidney International Reports*, 8(7), 1700–1703.

Cattran, D. C., Pei, Y., Greenwood, C. M. T., 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.

Cattran, D. C. (2002). Membranous nephropathy: Quo vadis? *Kidney International*, 61(1), 349–350.

Cattran, D. C., & Brenchley, P. E. (2017). Membranous nephropathy: Integrating basic science into improved clinical management. *Kidney International*, 91(3), 566–574.

Caza, T. N., Storey, A. J., & Hassen, S. I. (2023). Discovery of seven novel putative antigens in membranous nephropathy and membranous lupus nephritis by mass spectrometry. *Kidney International*, 103(3), 593–606.

Chan, T. M., Lin, A. I. W. U., Tang, S. C. W., Qian, J. Q. I., Lam, M. F., Ho, Y. W., Tse, K. C., Chan, K. W., Lai, K. N., & Tang, C. S. O. (2007). Prospective controlled study on mycophenolate mofetil and prednisolone in the treatment of membranous nephropathy with nephrotic syndrome. *Nephrology*, 12(6), 576–581.

Chen, M., Li, H., Li, X.-Y., Lu, F.-M., Ni, Z.-H., Xu, F.-F., Li, X.-W., Chen, J.-H., Wang, H.-Y., & Chinese Nephropathy Membranous Study Group. (2010). Tacrolimus combined with corticosteroids in treatment of idiopathic membranous nephropathy: A multicenter randomized controlled trial. *The American Journal of the Medical Sciences*, 339(3), 233–238.

Chen, X., Chen, Y., Ding, X., Zhou, Y., Lv, Y., Li, D., Chen, B., Chen, T., & Chen, C. (2019). Baseline proteinuria level is associated with prognosis in idiopathic membranous nephropathy. *Renal Failure*, 41(1), 363–369.

Chen, Z., Xu, D., Wu, S., Liu, W., Wu, J., Yu, S., Dai, B., Mao, Z., & Gao, X. (2025). The role of obinutuzumab in rituximab-refractory membranous nephropathy and minimal change disease. *Clinical Kidney Journal*, 18(3), sfaf039.

Chertow, G. M., Heerspink, H. L., Mark, P. B., Dwyer, J. P., Nowicki, M., Wheeler, D. C., Correa-Rotter, R., et al. (2024). Effects of dapagliflozin in patients with membranous nephropathy. *Glomerular Diseases*, 4(1), 137–145.

Churg, J., & Ehrenreich, T. (1973). Membranous nephropathy. *Perspectives in Nephrology and Hypertension*, 1(Pt 1), 443–448.

Couser, W. G. (2017). Primary membranous nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(6), 983–997.

Dantas, M., Silva, L. B. B., Pontes, B. T. M., Dos Reis, M. A., Nunes de Lima, P. S., & Neto, M. M. (2023). Membranous nephropathy. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 45(2), 229–243.

Davies, A., Kater, A. P., Sharman, J. P., Stilgenbauer, S., Vitolo, U., Klein, C., Parreira, J., & Salles, G. (2022). Obinutuzumab in the treatment of B-cell malignancies: A comprehensive review. *Future Oncology*, 18(26), 2943–2966.

Deng, L., & Xu, G. (2023). Update on the application of monoclonal antibody therapy in primary membranous nephropathy. *Drugs*, 83(6), 507–530.

Dussol, B., Morange, S., Burtey, S., Indreies, M., Cassuto, E., Mourad, G., Villar, E., et al. (2008). Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: A 1-year randomized controlled trial. *American Journal of Kidney Diseases*, 52(4), 699–705.

Ebefors, K., Lassén, E., & Anandakrishnan, N. (2021). Modeling of the glomerular filtration barrier and intercellular cross-talk. *Frontiers in Physiology*, 12, 678345.

Fernández-Juárez, G., Rojas-Rivera, J., van de Logt, A.-E., Justino, J., Sevillano, A., Caravaca-Fontán, F., Ávila, A., et al. (2021). The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and cyclophosphamide is superior to sequential treatment with tacrolimus and rituximab in primary membranous nephropathy. *Kidney International*, 99(4), 986–998.

Fervenza, F. C., Appel, G. B., Barbour, S. J., Rovin, B. H., Lafayette, R. A., Aslam, N., Jefferson, J. A., et al. (2019). Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, 381(1), 36–46.

Gauckler, P., Shin, J. I., Alberici, F., Audard, V., Bruchfeld, A., Busch, M., Cheung, C. K., et al. (2021). Rituximab in membranous nephropathy. *Kidney International Reports*, 6(4), 881–893.

Groote, T. C. von, Williams, G., Au, E. H., Chen, Y., Mathew, A. T., Hodson, E. M., & Tunnicliffe, D. J. (2021). Immunosuppressive treatment for primary membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021(11), CD004293.

Hausmann, R., Grepl, M., Knecht, V., & Moeller, M. J. (2012). Glomerular filtration barrier function: New concepts. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 21(4), 441–449.

Heerspink, H. J. L., Stefánsson, B. V., Correa-Rotter, R., Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F.-F., Mann, J. F. E., et al. (2020). Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *The New England Journal of Medicine*, 383(15), 1436–1446.

Hussain, A. U., & Sarween, N. (2022). Comparison of outcomes between rituximab and cyclophosphamide for primary membranous nephropathy: A single center experience. *Journal of the American Society of Nephrology*, 33(Suppl. 11), 502.

Jameson, J. L., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L., & Loscalzo, J. (Eds.). (2012). *Harrison's principles of internal medicine* (18th ed., Vol. 2). McGraw-Hill Education.

Jennette, J. C. (2003). Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney International*, 63(3), 1164–1177.

Jha, V., Ganguli, A., Saha, T. K., Kohli, H. S., Sud, K., Gupta, K. L., Joshi, K., & 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.

Jin, B., Zeng, C., Ge, Y., Le, W., Xie, H., Chen, H., Liang, S., Xu, F., Jiang, S., & Liu, Z. (2014). The spectrum of biopsy-proven kidney diseases in elderly Chinese patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 29(12), 2251–2259.

Kanigicherla, D. A. K., Hamilton, P., Czapla, K., & Brenchley, P. E. C. (2018). Intravenous pulse cyclophosphamide and steroids induce immunological and clinical remission in new-incident and relapsing primary membranous nephropathy. *Nephrology*, 23(1), 60–68.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. (2024). KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International*, 105(4S), S117–S314.

Lin, Y., Han, Q., Chen, L., Wang, Y., Ren, P., Liu, G., Lan, L., Lei, X., Chen, J., & Han, F. (2024). Obinutuzumab in refractory membranous nephropathy: A case series. *Kidney Medicine*, 6(8), 100853.

Li, Z., Weng, M., Lin, L., Chen, Y., Lin, J., Cui, J., Jiang, D., et al. (2023). Acute kidney injury in patients with idiopathic membranous nephropathy: Influencing factors and prognosis. *Renal Failure*, 45(1), 2194451.

Louis, C. U., Morgenstern, B. Z., & Butani, L. (2003). Thrombotic complications in childhood-onset idiopathic membranous nephropathy. *Pediatric Nephrology*, 18(1), 130–134.

Matas, A. J. (2011). Calcineurin inhibitors: Short-term friend, long-term foe? *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 90(2), 209–211.

Morita, M., Mii, A., Shimizu, A., Yasuda, F., Shoji, J., Masuda, Y., Ohashi, R., Nagahama, K., Kaneko, T., & Tsuruoka, S. (2015). Glomerular endothelial cell injury and focal segmental glomerulosclerosis lesion in idiopathic membranous nephropathy. *PLoS One*, 10(4), e0116700.

Moroni, G., Binda, V., Quaglini, S., Sacchi, L., Raffiotta, F., Cosa, F., Montagnino, G., Favi, E., Messa, P., & Ponticelli, C. (2019). Causes of late transplant failure in cyclosporine-treated kidney allograft recipients. *Clinical and Experimental Nephrology*, 23(8), 1076–1086.

Naumovic, R., Jovanovic, D., Pavlovic, S., Stosovic, M., Marinkovic, J., & Basta-Jovanovic, G. (2011). Cyclosporine versus azathioprine therapy in high-risk idiopathic membranous nephropathy patients: A 3-year prospective study. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 65(2), 105–110.

Ozturk, S., Sumnu, A., Seyahi, N., Gullulu, M., Sipahioglu, M., Artan, S., Bicik, Z., et al. (2014). Demographic and clinical characteristics of primary glomerular diseases in Turkey. *International Urology and Nephrology*, 46(12), 2347–2355.

Polanco, N., Gutiérrez, E., Rivera, F., Castellanos, I., Baltar, J., Lorenzo, D., Praga, M., & Grupo de Estudio de las Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN). (2012). Spontaneous remission of nephrotic syndrome in membranous nephropathy with chronic renal impairment. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(1), 231–234.

Ponticelli, C., Altieri, P., Scolari, F., Passerini, P., Roccatello, D., Cesana, B., Melis, P., et al. (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., & Glassock, R. J. (2014). Glomerular diseases: Membranous nephropathy – A modern view. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 9(3), 609–616.

Praga, M., Borstein, B., & Andres, A. (1991). Nephrotic proteinuria without hypoalbuminemia: Clinical characteristics and response to angiotensin-converting enzyme inhibition. *American Journal of Kidney Diseases*, 17(3), 330–338.

Radhakrishnan, Y., Zand, L., & Sethi, S. (2024). Membranöz nefropati tedavi standardı [Standard of care in membranous nephropathy]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 39, 403–413.

Roccatello, D. (2020). Obinutuzumab for rituximab-resistant nephrotic syndrome: A prospective pilot study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 15(12), 1765–1772.

Rojas-Rivera, J. E., Ortiz, A., & Fervenza, F. C. (2023). Novel treatment paradigms: Membranous nephropathy. *Kidney International Reports*, 8(3), 419–431.

Rovin, B. H., Adler, S. G., Barratt, J., Bridoux, F., Burdge, K. A., & Chan, T. M. (2021). Clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney International*, 100(4, Suppl.), S1–S276.

Ruggenti, P., Chiurciu, C., Brusegan, V., Abbate, M., Perna, A., Filippi, C., & Remuzzi, G. (2003). Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: A one-year prospective study. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14(7), 1851–1857.

Ruggenti, P., Cravedi, P., Chianca, A., Perna, A., Ruggiero, B., Gaspari, F., Rambaldi, A., Marasà, M., & Remuzzi, G. (2012). Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 23(8), 1416–1425.

Scolari, F., Delbarba, E., Santoro, D., Gesualdo, L., Pani, A., Dallera, N., Mani, L.-Y., et al. (2021). Rituximab or cyclophosphamide in the treatment of membranous nephropathy: The RI-CYCLO randomized trial. *Journal of the American Society of Nephrology*, 32(4), 972–982.

Segarra, A., Praga, M., Ramos, N., Polanco, N., Cargol, I., Gutierrez-Solis, E., Gomez, M. R., Montoro, B., & Camps, J. (2009). Successful treatment of membranous

glomerulonephritis with rituximab in calcineurin inhibitor-dependent patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(6), 1083–1088.

Sethi, S., Debiec, H., Madden, B., Charlesworth, M. C., Morelle, J., Gross, L., Ravindran, A., et al. (2020). Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy. *Kidney International*, 97(1), 163–174.

Stai, S., Lioulios, G., Christodoulou, M., Papagianni, A., & Stangou, M. (2023). From KDIGO 2012 towards KDIGO 2021 in idiopathic membranous nephropathy guidelines: What has changed over the last 10 years? *Journal of Nephrology*, 36(2), 551–561.

Stanescu, H. C., Arcos-Burgos, M., Medlar, A., Bockenhauer, D., Köttgen, A., Dragomirescu, L., Voinescu, C., Patel, N., Pearce, K., & Hubank, M. (2011). Risk HLA-DQA1 and PLA2R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, 364(7), 616–626.

St John, P. L., & Abrahamson, D. R. (2001). Glomerular endothelial cells and podocytes co-synthesize laminin-1 and -11 chains. *Kidney International*, 60(3), 1037–1046.

Suárez-Fueyo, A., Bradley, S. J., Klatzmann, D., & Tsokos, G. C. (2017). T cells and autoimmune kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 13(6), 329–343.

Su, W., Li, J., Men, J., Zhong, S., Wang, Y., Zhang, Y., Xu, L., et al. (2025). Obinutuzumab is effective for the treatment of rituximab-refractory PLA2R-associated membranous nephropathy. *Clinical Kidney Journal*, 18(5), sfaf026.

Vandevoorde, R. G. (2015). Acute poststreptococcal glomerulonephritis: The most common acute glomerulonephritis. *Pediatrics in Review*, 36(1), 3–12.

Van de Logt, A. E., Fresquet, M., Wetzels, J. F., & Brenchley, P. (2019). Anti-PLA2R antibody in membranous nephropathy: What we have learned and what remains after a decade of discovery. *Kidney International*, 96(6), 1292–1302.

Xu, X., Wang, G., Chen, N., Lu, T., Nie, S., Xu, G., Zhang, P., et al. (2016). Long-term exposure to air pollution and increased risk of membranous nephropathy in

China. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27(12), 3739–3746.

Xu, Z., Chen, L., Xiang, H., Zhang, C., & Xiong, J. (2020). Advances in pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Diseases*, 6(5), 330–345.



7. EKLER

7.1. EK-1: Etik Kurul Kararı

	T.C. SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma Etik Kurulu
Sayı : E-43012747-050.04-421161-125	19.11.2024
Konu : Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma Etik Kurul Başvuru Dosyası	
Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mahmud ISLAM	
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	
İlgi : 10.10.2024 tarih ve 125 sayılı başvurunuz.	
Destekleyicisi olduğunuz "Membranöz Nefropatili Hastalarda İmmüsupresifin Yeri" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir. Ancak çalışma bitiş tarihinden itibaren en geç 3 ay içerisinde çalışma sonuç raporunun Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma Etik Kuruluna gönderilmesi gerekmektedir. Bilgilerinize rica ederim.	
Prof. Dr. Pelin TANYERİ Sağlık Bilimleri Etik Kurulu Başkanı	
Hasan KONAK Etik Kurulu Sekr.	Güvenli Elektronik İmzalı Aslı ile Aynıdır 19 / 11 / 2024
Bu belge, güvenli elektronik imren ile onaylanmıştır. Dijitalizasyon Kodu: B546.V1YKCK Fikr. Kodu: 24882 Adres: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Kocacık Kampüsü, Kocacık, Adapazarı/Sakarya Telefon No: 264 295 6630 Faks No: 264 295 6629 e-Posta: tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ad: www.tip.sakarya.edu.tr Bölge Tutarı Adresi: https://sakya.gov.tr/sb/yk=1783&cd=B546.V1YKCK&cd=471161 Bilgi için: Hasan Konak Ünvanı: Sekreterliği	

ÖZGEÇMİŞ

Adı	Yunus Emre	Soyadı	Akdoğan
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		Tel	
E-mail			
Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı		Mezuniyet Yılı
Lisans			
İş Deneyimi			
Görevi	Kurum		Süre (Yıl - Yıl)
1			
2			
3			
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*

