



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**PRİMER (İDİOPATİK) MEMBRANÖZ NEFROPATİ TANILI
HASTALARDA DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER, M TİPİ FOSFOLİPAZ
A2 RESEPTÖR ANTİKOR (ANTI-PLA2R) DÜZEYİ, KLİNİK
BULGULAR VE TEDAVİ REJİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Rukiye Dilara TEKİN UZMAN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Halil YAZICI

İSTANBUL, 2020

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları asistanlık sürecimin her aşamasında gerek bilgisi gerek şefkati ile desteğini her zaman hissettiğim İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Meliha Nalçacı'ya,

Tanıdığım günden bu yana hekimliğine, akademisyenliğine, eğitimciliğine hayran olduğum; bana ve tüm asistan arkadaşlarıma her konuda yardımcı olan, bilgisiyle ışık tutan, tez sürecinde birlikte çalışmaktan onur duyduğum tez danışmanım Doç. Dr. Halil Yazıcı'ya

İç Hastalıkları Ana bilim Dalı bünyesinde bulunan ve eğitim sürecime yetişmeme katkısı olan tüm öğretim üyelerine,

Asistanlık sürem boyunca desteği, dostluğu için Dr. Gizem Dağcı ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Tezimde katkıları için transplantasyon poliklinik ekibi başta olmak üzere İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı bünyesinde bulunan beraber çalıştığım tüm hemşire ve personele,

Beni büyüten, yetiştiren; verdikleri sonsuz sevgi ve desteği her zaman yanımda hissettiğim, herşeyimi borçlu olduğum annem, babam ve kardeşim Ecem'e,

Sadece bu süreçte değil hayatımın her anında en büyük destekçim, yol arkadaşım, eşim Dr. Osman Uzman'a

Teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET.....	1
SUMMARY	2
I. GİRİŞ VE AMAÇLAR.....	3
II. GENEL BİLGİLER.....	5
A.NEFROTİK SENDROM.....	5
1.NEFROTK SENDROMDA GLOMERÜLER HASAR MEKANİZMALARI.....	7
2.NEFROTİK SENDROMUN MEMBRANÖZ NEFROPATİ DİŞİ NEDENLERİ	9
a) Minimal Değişim Hastalığı.....	9
b) Fokal Segmental Glomeruloskleroz	10
c) Membranoproliferatif Glomerülonefrit.....	10
d) Diyabetik Nefropati	11
e) Amiloidoz	11
f) Sistemik Lupus Eritematosus	11
3.MEMBRANÖZ NEFROPATİ	12
a) Epidemiyoloji.....	12
b) Patogenez.....	12
c) Etyoloji.....	15
d) Genetik.....	16
e) Patoloji	17
f) Klinik.....	18
g) Tanı	19
h) Tedavi	21
ı) Prognoz.....	25
III. GEREÇ VE YÖNTEM	27
A.İstatistiksel Analizler	27
IV. BULGULAR.....	29

V. TARTIŞMA ve SONUÇ	37
VI. KAYNAKÇA.....	41



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1 : Membranöz nefropatinin başlıca nedenleri.....	16
Tablo 2: Primer(idiopatik) nefropati tanılı hastaların demografik özellikleri, tedavi rejimleri.....	30
Tablo 3: Primer membranöz nefropatili hastaların remisyon ve nüks durumu	31
Tablo 4: Primer membranöz nefropati tanılı hastaların anti-PLA2R antikoruna göre karşılaştırılması	32
Tablo 5: Anti-PLA2R antikoru pozitif ve negatif hastaların biyokimya sonuçlarının karşılaştırılması	34
Tablo 6: Anti-PLA2R antikoru pozitif ve negatif hastaların nüks ve remisyon durumlarının karşılaştırılması	35

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Membranöz nefropati tanı algoritması	19
Şekil 2: Anti-PLA2R antikoru pozitif ve negatif hastaların klinik bulgular ve viral seroloji karşılaştırılması	33
Şekil 3: Anti-PLA2R antikoru pozitif ve negatif hastaların komorbiditelerinin karşılaştırılması	33
Şekil 4: Anti-PLA2R antikoru pozitif ve negatif hastaların tedavi rejimlerinin karşılaştırılması	33
Şekil 5: Anti-PLA2R antikoru pozitif ve negatif hastaların remisyon durumlarının karşılaştırılması	35
Şekil 6: Anti-PLA2R antikoru pozitif ve negatif hastaların nüks durumlarının ve nüks sayılarının karşılaştırılması	36

KISALTMALAR

ACEİ	: Anjiotensin Converting Enzim İnhibitörü
ANCA	: Anti Nötrofilik Sitoplazmik Antijen
ANA	: Anti Nükleer Antikor
Anti-PLA2R	: M-Tipi Fosfolipaz A2 reseptör antikoru
ARB	: Anjiotensin II Reseptör Blokörü
AZA	: Azatiopurin
CSA	: Siklosporin
FK	: Takrolimus
FSGS	: Fokal Segmental Glomerüloskleroz
GBM	: Glomerüler Bazal Membran
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
IFT	: İndirek immünfloresan tekniği
IgA Nefropatisi	: İmmunglobülin-A Nefropatisi
MDH	: Minimal Değişiklik Hastalığı
MMF	: Mikofenolat Mofetil
MN	: Membranöz Nefropati
MPGN	: Membranoproliferatif Glomerülonefrit
M-Tipi fosfolipaz A2 reseptörü	: PLA2R
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
RAS	: Renin-Angiotensin-Aldosteron
RTX	: Rituximab
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
THSD7A	: Trombospondin Tip 1 domain 7A
WB	: Western Blotting

ÖZET

Giriş: Membranöz nefropati (MN), diyabetik olmayan yetişkinlerde nefrotik sendromun en sık nedenidir. MN sekonder nedenlere bağlı olarak gelişebilse de sıklıkla primer (idiopatik) olarak görülür. Primer membranöz nefropatili hastalar anti-PLA2R pozitif ve anti-PLA2R negatif vakalar olarak sınıflandırılabilir. Bu çalışmada iki grubun demografik özellikler, klinik durum, tedavi rejimleri, nüks ve remisyon açısından farklılıklarını araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Nefrotik Sendromu Polikliniği'ne başvuran böbrek biyopsisi ile MN konularak sekonder nedenler dışlanmış anti-PLA2R antikoru bakılan 95 hasta dosyası retrospektif olarak incelendi. Hastaların IFT veya ELISA yöntemiyle bakılan anti-PLA2R antikor sonuçları, demografik özellikleri, laboratuvar sonuçları, komorbiditeleri, tedavi rejimleri, nüks ve remisyon durumları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların 48 'inde anti-PLA2R pozitif saptandı (%52.8). Anti-PLA2R antikoru pozitif ve negatif grup arasında yaş, tanı yaşı, cinsiyet dağılımı gibi demografik özellikleri, ödem hematüri gibi klinik bulguları, komorbiditeleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası total protein, albümin, kreatin, glukoz, total kolesterol, trigliserid, GFR, proteinüri değerinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Anti-PLA2R antikoru pozitif olan grupta tedavi sonrası serum kreatin değeri, negatif gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,035$). Anti-PLA2R pozitif olan grupta toplam immunsupresif tedavi ($p < 0,008$), kortikosteroid ($p < 0,004$), siklosporin ($p < 0,004$), rituximab ($p < 0,001$) kullanımı negatif olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti, diğer tedavilerde ise fark saptanmadı ($p > 0.05$). Her iki grupta remisyon dağılımı, nüks durumu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi.

Sonuç: MN'nin tanısı, izlemi, tedavinin bireyselleştirilmesi ve prognoz tayininde anti-PLA2R antikor varlığı ve titresi yol gösterici olabilir.

SUMMARY

Introduction: Membranous nephropathy (MN) is among the most common causes of nephrotic syndrome in non-diabetic adults. Although MN can develop due to secondary causes, it is often seen as primary (idiopathic). Patients with primary membranous nephropathy can be classified as anti-PLA2R positive and anti-PLA2R negative cases. In this study, we aimed to investigate the differences of the two groups in terms of demographic characteristics, clinical status, treatment regimens, relaps and remission.

Material and Method: 95 patients who were examined with an anti-PLA2R antibody, who was admitted to the Istanbul Medical Faculty Internal Medicine Nephrotic Syndrome Polyclinic, and whose secondary causes were excluded, were examined retrospectively. Anti PLA2R antibody results examined by the IFT or ELISA method, demographic features, laboratory results, comorbidities, treatment regimens, relaps and remission were recorded.

Results: AntiPLA2R antibody was positive in 48 of the patients in the study (52.8%). There was no significant difference between anti-PLA2R antibody positive and negative groups, demographic features such as age, diagnosis age, gender distribution, clinical findings such as edema hematuria and comorbidities ($p > 0.05$). There were no significant differences in total protein, albumin, creatine, glucose, total cholesterol, triglyceride, GFR, proteinuria values before and after treatment ($p > 0.05$). Serum creatinine value was significantly higher treatment in the group with positive anti-PLA2R antibody than the negative group ($p < 0.035$). In the group with anti-PLA2R antibody positive, total immunosuppressive therapy ($p < 0.008$), corticosteroid ($p < 0.004$), cyclosporin ($p < 0.004$), rituximab ($p < 0.001$) use were significantly higher than the negative group while no difference was found in other treatments ($p > 0.05$). The remission distribution and relapse status did not differ statistically in both groups.

Conclusion: The precence and titer of anti-PLA2R antibodies may be guiding in the diagnosis, follow-up, individualization of the treatment and prognosis of MN.

I. GİRİŞ VE AMAÇLAR

Membranöz nefropati (MN), diyabetik olmayan yetişkinlerde nefrotik sendromun en sık nedenidir ve biyopsi yapılan nefrotik sendrom olgularının üçte birini oluşturur

MN nedenleri primer (veya idiopatik) ve sekonder olarak ayrılabilir. Sekonder nedenler arasında hepatit B antijenemisi, otoimmün hastalıklar, tiroiditler, maligniteler ve nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAI'ler), altın, penisilamin ve kaptopril gibi ilaçların kullanımı sayılabilir[1].

Primer MN patogenezi yaklaşık 10 yıl öncesine kadar insanlardakine çok benzer karakterdeki Heymann sıçan nefriti modeli ile açıklanıyordu [2, 3]. Heymann sıçan nefrit modelinde megaline karşı gelişen antikorlar hastalık gelişiminden sorumlu idi, ancak insanlarda primer MN'li hastaların biyopsi örneklerinde megalin gösterilememiştir. Daha sonraki çalışmalarda ise primer MN'li hastaların bir kısmında nötral endopeptidaz, aldoz redüktaz, katyonik bovin serum albümini ve süperoksit dismutaza karşı gelişmiş otoantikorların varlığı saptanmıştır. Bunları takiben 2009 yılında hastalığın patogenezinde podositlerde bulunan M-tip fosfolipaz A2 reseptörüne (PLA2R) karşı gelişen Ig G4 yapısında otoantikoru (Anti-PLA2R antikoru) rol oynadığı saptanmıştır. Bu otoantikor yetişkin primer MN'li hastaların %70'inde tespit edilmiştir [4]. Anti-PLA2R antikoru, sağlıklı gönüllülerde, sekonder MN'li hastalarda, diğer glomerüler ve otoimmün hastalıklarda negatif bulunmuştur. Anti-PLA2R antikoru gösterilemeyen hastalarda başka antijenlere yönelik çalışmalar da devam etmiştir. Bu çalışmalarda 'mass' spektrometre ile yeni bir antijen saptanmıştır. PLA2R gibi podositlerde eksprese bu antijen transmembran proteini olan thrombospondin type-1 domain-containing 7A (THSD7A)'dır. THSD7A, primer MN'li hastaların yaklaşık %3'ünde ve anti-PLA2R negatif primer MN vakalarının %10'unda sorumlu antijendir[5].

Birçok çalışmada anti-PLA2R antikor düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında kuvvetli bir korelasyon gösterilmiştir. Antikor kaybı gözlenen hastalarda proteinüride remisyon saptanırken antikoru yeniden tespit edilmesinin relaps ile ilişkili olduğu saptanmıştır[6]. Bu nedenle anti-PLA2R antikor düzeyinin takibi hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde faydalı olarak bulunmuştur[7].

Anti-PLA2R antikoru pozitif ve negatif hastaların klinik, laboratuvar, tedaviye yanıt ve nüks oranlarını karşılaştıran az sayıda çalışma vardır. Zhang ve ark tarafından 2019'da yapılan ve 89 hastayı içeren bir çalışmada primer MN'li hastalar anti-PLA2R antikoru varlığına göre karşılaştırılmış ve antikor pozitif hastaların daha ileri yaşta, daha fazla

proteinüriye sahip oldukları, buna karşın antikor negatif hastaların immünsüpresif tedaviye daha iyi yanıt verdikleri saptanmıştır [8]. Biz de çalışmamızda anti-PLA2R antikor pozitif ve negatif hastaları demografik özellikler, klinik bulgular, antikor düzeyleri ve tedavi rejimlerine göre karşılaştırmayı ve anti-PLA2R antikor varlığının klinik seyre etkisini araştırmayı amaçladık.



II. GENEL BİLGİLER

A. NEFROTİK SENDROM

Nefrotik sendrom ağır proteinüri (24 saatte 3.5 g ve üzeri protein atılımı), hipotalbüminemi (3 g/dL'den az) ve periferik ödem varlığı ile tanımlanır. Hiperlipidemi, lipidüri, tromboza ve enfeksiyona eğilim diğel bulgularıdır.

Nefrotik sendromu anlamak için kısaca glomerülden ve filtrasyon mekanizmasından bahsetmek gerekmektedir.

Glomerül (renal korpüskül), Bowman kapsülünde, mezengiyal hücreler tarafından desteklenen, mezengium içinde yerleşim gösteren kapiller topluluklarından oluşur[9]. Glomerüler kapillerler iki arteriyel sistem arasında kalmaları nedeniyle özel bir yere sahiptirler. Glomerüler kapillerlerin bu özellikleri glomerüler filtrasyon için gerekli intraglomerüler basıncın sağlanması ve düzenlenmesi için gereklidir.

Filtrasyon bariyeri ise; kapiller endotel, bazal membran ve podositlerin ayakları çıkıntıları arasındaki slit diyaframdan oluşur. Glomerüler bazal membranın trilaminar yapısı içten dışa lamina rara interna, lamina densa, lamina rara eksterna olarak isimlendirilir [10, 11]. Filtrasyon bariyeri suya oldukça geçirgen olup birçok makromoleküle karşı geçirgen değildir. Bariyer hem boyut hem de yük selektiftir [12, 13].

Glomerül kapillerlerini döşeyen endotel hücreleri, vücuttaki diğel kapiller endotellerinden daha büyük ve yaklaşık 70-100 nm çapında fenestralar içerir. Böylesi çapta fenestralardan birçok makromolekülün geçebiliyor olması endotelin selektivitedeki katkısını azaltır. Filtrasyon bariyerinde selektiviteden sorumlu esas komponentler lamina densa ve podosit ayakları çıkıntıları arasında 20-30 nm genişliğinde porları olan slit diyaframdır. Boyut selektif bariyer, 150 kilodaltondan daha büyük makromoleküllerin geçişini engellerken boyutu 70 kilodalton civarında olan albumin gibi makromoleküllerin geçişini engileyemez. Bu aşamada devreye yük selektif bariyer girer. Bariyerin yük selektivitesi lamina rara interna ve fenestralardaki anyonik makromoleküllerin (polianyonik glikozaminoglikanlar) varlığı ile sağlanır [14, 15]. Albumin anyonik bir makromoleküldür. Yük selektif bariyeri oluşturan anyonik yükler nedeniyle, her ne kadar boyutu küçük olsa da albumin, glomerüler filtrata geçemez.

Nefrotik sendromda ise yük selektif ve/veya boyut selektif bariyerdeki bozukluklar makromoleküllere karşı artmış geçirgenliğe neden olabilir. Örneğin minimal değişiklik hastalığında muhtemelen lenfositlerden salgılanan bir lenfokin nedeniyle, yük selektif bariyeri

oluşturan polianyonların üretiminden sorumlu podositlerde bir hasar gelişir ve bariyer bozulur. Minimal değişiklik hastalığındaki proteinüri selektif olarak sadece albüminüri şeklindedir. Oysa diğer nefrotik sendrom nedenlerinde hem yük hem de boyut spesifik bariyer hasarı vardır bu nedenle proteinüri nonselektiftir

Nefrotik sendromun patofizyolojisi klinik bulguları açıklamaya yardımcı olur.

Nefrotik sendromda, protein kaybı, glomerüler filtrasyon bariyerindeki bozukluklar nedeniyle makromoleküllerin artan filtrasyonu sonucu oluşan glomerüler proteinüriye bağlıdır. Yetişkinlerde ve çocuklarda primer (idiopatik) nefrotik sendroma neden olan hastalıkların (membranöz nefropati, minimal değişiklik hastalığı ve fokal segmental glomerüloskleroz) başlıca hedef hücresi podositlerdir. Bu hastalıklarda görülen ortak elektron mikroskop görüntüsü, podosit ayaksı çıkıntılarında kayıp, slit diyafram hasarı, kısmi veya mutlak podosit kaybıdır[16-18].

Konjenital nefrotik sendromlu hastalarda olduğu gibi kalıtsal podosit hasarı; nefrin ve podosin gibi slit diyaframın yapısında yer alan proteinleri kodlayan genlerin mutasyonundan veya alfa-aktinin-4 gibi podosit hücre iskeletinin bütünlüğünü etkileyen proteinleri kodlayan genlerin mutasyonlardan meydana gelir[16]. Yetişkinlerde başlayan primer membranöz nefropati ve FSGS ise, podosit antijenlerine karşı gelişen otoantikorlar veya podositleri etkileyen permeabilite faktörü gibi nedenlerle oluşur. Bu otoantikorlar ve faktörler podosit proteinlerinin birleşmesi veya aktivasyonu, slit diyaframın veya podosit hücre iskeletinin düzenlenmesini değiştirir.

Bu hastalarda hipoalbüminemi; nefrotik düzeyde proteinüri ile idrardan kayıp sonucu gerçekleşir. Ciddi hipoalbüminemiye açıklayan bir diğer mekanizma tartışmalı olsa da filtre edilen albüminin önemli bir kısmının proksimal tübülde yıkımıdır [19, 20]. Albümin kaybı ve onkotik basınç düşüne yanıt olarak karaciğerden albümin sentezi artar, ancak muhtemelen inflamatuvar sitokinler sonucu kaybı karşılayacak düzeyde olmaz[21].

Nefrotik sendromlu bazı hastalarda ödem; belirgin hipoalbümineminin plazma onkotik basıncında bir azalma oluşturarak sıvının interstisyel boşluğa girmesiyle gerçekleşir. Başka bir hasta grubunda ise ödem, epitelyal sodyum kanalı ve bazolateral Na-K-ATPaz aracılığıyla toplayıcı tübüllerde primer renal sodyum tutulumunun sonucu gibi görünmektedir[22]. Ödem pretibial bölgede lokalize olabileceği gibi anazarka tarzında da olabilir.

Nefrotik sendromda en sık görülen lipid bozuklukları hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi. Mekanizma net olarak bilinmese de plazma onkotik basıncında azalmanın hepatik lipoprotein sentezini uyardığı düşünülmektedir. Azalan klirens de

hiperkolesterolemi gelişiminde rol oynayabilir. Yine net olarak bilinmese de trigliseridin yeterli metabolizma edilememesinin öncelikle nefrotik hipertrigliseridemiden sorumlu olduğu düşünülmektedir[23]. Lipidüri ise glomerüler geçirgenlikte artışın sonucudur.

Nefrotik sendromun daha az bilinen klinik prezentasyon ve komplikasyonları arasında proteinden yetersiz beslenme, hipovolemi, akut böbrek hasarı, üriner hormon kaybı (D vitamini, TBG) ateroskleroz riskinde artış, venöz veya arteriyel tromboz eğilimi ve hem proteinüri hem de tedavi nedeniyle enfeksiyona karşı artan duyarlılık vardır. [24]

Nefrotik sendromun çeşitli primer ve sistemik hastalıklarla ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Minimal değişiklik hastalığı çocuklarda en sık nedendir. Yetişkinlerde ciddi proteinürik bireylerin yaklaşık % 30'unun diabetes mellitus, amiloidoz veya sistemik lupus eritematosus gibi sistemik bir hastalığı vardır; geri kalan vakalar genellikle minimal değişiklik hastalığı, fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) ve membranöz nefropati gibi primer böbrek bozukluklarından kaynaklanmaktadır[25-28].

1. NEFROTİK SENDROMDA GLOMERÜLER HASAR

Çoğu glomerülonefrit formunun immün sistem aracılığıyla meydana geldiği düşünülmektedir [29]. Doku hasarının altında yatan mekanizmaya göre 4 farklı immünolojik hasar tablosu tanımlanmıştır. Tip 1, IgE aracılı reaksiyonların glomerülonefrit patogenezinde yeri olmadığı kabul edilir. Tip 2, yani antikor ilişkili immünolojik hasarın meydana geldiği hastalıklarda antikor direkt bağlanarak hücre fonksiyonlarını bozabilir; bağlandığı hücrede kompleman aracılı hasar meydana getirebilir, direkt sitotoksik etki yapabilir. Tip 3, solübl bir antijene karşı oluşan antikor ile antijenin bağlanarak kompleman sistemini aktive etmesi sonucu ortaya çıkan immün kompleks birikimine bağlı hasar böbrek hastalıklarında sıklıkla gözlenir. Tip 4, geç tip hücresel aşırı duyarlılık hipersensitivite reaksiyonları ise akut interstisyel nefrit ve allograft rejeksiyonlarında gözlenen hasardan sorumludurlar.

Nefrotik sendrom podosit veya glomerüler bazal membran düzeyinde bir hasar sonucu gelişir. Bu hasar Tip 2 veya Tip 3 immünolojik reaksiyon olarak kabul edilir. Sıklıkla diffüz gelişen hasar proteinüriye neden olur ve eşik eden sodyum reabsorbsiyonu ile klinik olarak ödem meydana gelir. FSGS ve MDH, primer olarak podosit hasarı ile giden ve Tip 2 immünolojik hasar gelişen hastalıklara örnek olarak verilebilir. FSGS'deki "permeabilite faktörü" ve MDH'daki olası "lenfokin" moleküllerinin podosit üzerine direkt toksik etkiyle ya da reseptör/sinyal sistemlerinde disregülasyon yaratarak podosit fonksiyonlarını bozduğu düşünülmektedir.

Membran hasarı ile giden patolojilerde ise sıklıkla Tip 3 immün kompleks aracılı hasar mekanizmaları sorumludur. Glomerüller; yüksek plazma akımı, yüksek intraglomerüler basınç ve geçirgenlik nedeniyle immün komplekslerin oluşumuna ve birikimine uygun yapılardır. İmmün kompleks birikim yerine göre de klinik tablo gelişir. Nefrotik sendromda; antijen ve filtre edilmiş antikorlar (in-situ immün kompleks) subepitelyal (lamina rara eksterna) bölgede yerleşir. Bazal membranı geçemeyen dolaşımdaki immün kompleksler sıklıkla sıklıkla mezengium ve subendotelyal bölgede (lamina rara interna) birikirler.

Subepitelyal in-situ immün kompleksler iki şekilde meydana gelir:

1) Dolaşımdaki antijen subepiteyal bölgeye filtre olup birikir. Biriken bu antijenlere karşı gelişen spesifik antikorlar, glomerül bazal membranı geçerek antijenlerle birleşir. Post-streptokoksik glomerülonefritler bu mekanizma ile meydana gelir.

2) Dolaşımda oluşan bir otoantikor glomerül bazal membranından geçerek endojen bir antijen ile birleşir. Daha sonra bahsedeceğimiz deneysel Heymann nefriti bu mekanizma ile gerçekleşir.

Bu süreçler sıklıkla kompleman ile ilişkilidir. Kompleman aktivasyonunda kritik molekül ise C5b9'dur. Her iki şekilde de, oluşan ve büyüyen kompleksler, podositin bazal membrana bağlı olduğu yerlerde membran hasarına, yeni membran sentezine, podosit ayrışmasına yol açar. Bu da nefrotik sendromun temel patolojilerinden proteinürinin gelişimine yol açar.

Başka bir sınıflandırma ile glomerüler hasar mekanizması inflamatuvar ve non-inflamatuvar şeklinde ayrılabilir. İnflamatuvar hasar; nötrofiller ve makrofajlar gibi hematopoietik hücreler tarafından glomerüler infiltrasyon ve / veya glomerüler hücrelerin proliferasyonu ile karakterizedir. Klinik olarak hematüri, değişken proteinüri ve GFR kaybı görülür. İmmünglobulin A (Ig A) nefropatisi, lupus nefriti ve postinfeksiyöz veya infeksiyonla ilişkili glomerülonefritler bu grupta yer alır.

Non-inflamatuvar hasarda ise lezyonlar genellikle glomerüler podositi hedef alır; glomerülde albümin ve diğer proteinlere geçirgenlikte artışa neden olur. Başlıca klinik özellikleri proteinüri ve nefrotik sendromdur, hematüri az veya hiç görülmez. İnflamatuvar değişiklikler olmadan immün aracılı nefrotik sendromun yaygın nedenleri MDH, FSGS ve MN'dir. Bu hastalıklar podositopatiler arasında sınıflandırılır.

Non-inflamatuvar podositopatilerin oluşumunda podosit disfonksiyonuna; T hücresi kaynaklı faktörler, vazoaktif ajanlar, kompleman C5b-9 (membran atak kompleksi) ve

interlökin (IL) -13 ve kardiyotrofin benzeri sitokin faktörü 1 gibi çok sayıda immün mediatör neden olabilir [30, 31].

2. NEFROTİK SENDROMUN MEMBRANÖZ NEFROPATİ DİŞİ NEDENLERİ

Nefrotik sendromun nedenleri ve sıklığını ortaya koymaya yönelik çok sayıda inceleme yapılmıştır.

Rivera ve ark. tarafından 1994-2001 yılları arasında İspanya’da biyopsi yapılan 2000 hastanın glomerülonefrit kayıtları değerlendirilmiştir. 15 ile 65 yaş arasındaki hastalar arasında nefrotik sendromun en yaygın nedenleri MN (%24), MDH (%16), lupus nefriti (%14), FSGS (%12), membranoproliferatif glomerülonefrit (%7), amiloidoz (%6) ve IgA nefropatisi (%6) şeklinde tespit edilmiştir. 65 yaş üstü 725 hastanın incelemesinde amiloidoz prevalansı (% 17) ve lupus prevalansı (% 1) dışında benzer bir dağılım gözlenmiştir[28].

Başka bir çalışmada Chicago Üniversitesi'nde 1995 ve 1997 yılları arasında nefrotik sendrom nedeniyle böbrek biyopsisi yapılan 233 yetişkin hasta incelenmiştir. MN (% 33) ve FSGS (% 35), MDH (% 15) ve amiloidoz (toplamda % 4, ancak 44 yaş üstü hastalarda % 10) olarak bulunmuştur[26]. Çocuklarda nefrotik sendrom en sık nedeni MDH’dir [32].

Yetişkinlerde nefrotik sendroma en sık neden olan sistemik hastalıklar ise diyabet, amiloidoz ve sistemik lupus eritematozus (SLE)’dur.

a) Minimal Değişim Hastalığı

MDH (nil hastalığı veya lipoid nefroz olarak da bilinir), nefrotik sendromun çocuklarda en sık nedeni olup 10 yaşın altında nefrotik sendrom vakalarının %90’ını ve daha büyük çocuklarda vakaların %50’sinden fazlasını oluşturur. Erişkinlerde idiopatik, NSAII, interferon kullanımı ile ilişkili olarak veya malignitenin paraneoplastik etkisi (sıklıkla Hodgkin lenfoma) ile ortaya çıkabilir.

MDH’de ışık mikroskopi görüntüleri normaldir, immüno Floresan inceleme ve ışık mikroskopunda immün kompleks birikimi görülmez. Karakteristik histolojik bulgu, elektron mikroskopunda ayaksız çıkıntılarda diffüz silinmedir. Klinik akut ve gürültülüdür. Steroid tedavisine hızla yanıt verirler. Steroide yanıt vermeyen ya da sık relapslar gözlenen hastalarda siklosporin denenebilir.

b) Fokal Segmental Glomerüloskleroz:

FSGS, yetişkinlerde idiopatik nefrotik sendromun sık nedenleri arasındadır, genelde kötü gidişli ve tedaviye dirençlidir. FSGS tek bir hastalık değil, ışık mikroskopunda bazı glomerüllerin (fokal) bazı segmental alanlarında mezangial kollaps ve sklerozun varlığında spesifik bir histolojik böbrek hasarındır [33]. İmmünfloresan mikroskopi sıklıkla negatiftir ancak skleroze alanlarda IgM ve C3 birikimi olabilir. FSGS'de sık görülen ve yeterince spesifik olmayan klinik özellikler hematüri, hipertansiyon ve böbrek fonksiyonlarında azalmadır.

İdiopatik bir sendrom (primer FSGS), genetik olabileceği gibi HIV enfeksiyonu, reflü nefropatisi, ilaç ilişkili, glomerüler hasar iyileşmesine sekonder veya obezite ile ilişkili olabilir. Primer FSGS'den "permeabilite faktörü" adı verilen bir humoral faktörün sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Son zamanlarda solübl ürokinaz plasminojen aktivator reseptörü (*suPAR*) ile FSGS arasında bir ilişki olabileceğine dair bulgular saptanmıştır.

Primer ve sekonder FSGS'yi ayırmanın tedavi seçiminde önemli rolü vardır. Primer FSGS bazen glukokortikoidler, siklosporin, mikofenolat mofetil (MMF) gibi immünosüpresif ajanlara cevap verebilirken, sekonder FSGS en iyi anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri gibi intraglomerüler basıncı düşürmeyi amaçlayan yöntemler ile tedavi edilir. Primer FSGS posttransplant dönemde nüks edebilir. Bu durumlarda plazmaferez etkili olabilir.

Primer ve sekonder FSGS ayırımında eşlik eden komorbiditeler ve hastalığın prezantasyonu da yardımcı olabilir. Primer FSGS'li hastalar tipik olarak nefrotik sendromun akut başlangıcı ile başvururken, zamanla yavaş yavaş artan proteinüri ve böbrek yetmezliği sekonder FSGS'yi düşündürür. Sekonder FSGS'deki proteinüri genellikle nefrotik düzeyde değildir; protein atılımı günde 3-4 g'ı aşıya bile hem hipoalbuminemi hem de ödem beklenmez.

c) Membranoproliferatif Glomerülo nefrit:

MPGN, mikroskopik hematüriyle birlikte ılımlı proteinüriden nefrotik sendroma, hipertansiyondan ve düşük glomerüler filtrasyon hızı ile giden şiddetli glomerülo nefrite kadar çok sayıda ve değişken klinik bulgu ile başlayabilir. Sıklıkla hipokomplemanemi eşlik eder.

Histolojik olarak glomerül hücrelerinde proliferasyon, mezengium ve bazal membran anormallikleri ile karakterizedir. Elektron mikroskopi bulgularına göre Tip 1, Tip 2 veya Tip 3 olmak üzere başlıca üç farklı türü vardır. Tip 1 sıklıkla SLE, hepatit B ve C, endokardit gibi sistemik hastalıklara ikincil gelişirken Tip 2'nin patogenezi daha farklıdır. C3

glomerülopatisi, dense depozit hastalığı (DDD) olarak adlandırılan Tip 2'nin patogeneğinde kompleman disregülasyonun merkezi rol oynadığı saptanmıştır. Tedavide glukokortikoidler, kalsinörin inhibitörleri (KNİ), rituksimab gibi immünsupresif ajanlar kullanılır. Yanıt oranları düşüktür.

d) Diyabetik Nefropati:

Böbrekler diyabetin ana hedef organlarından biridir. Diyabetik nefropati son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli nedenlerinden olup hemodiyalize giren hastaların yarısından fazlası diyabet tanılıdır[34]. Histopatolojik olarak böbrekte kapiller bazal membran kalınlaşması, endotel hasarı, diffüz mezengial skleroz, nodüler glomerüloskleroz, podosit kaybı hem afferent hem de efferent arteriyollerde hyalin skleroz görülür. Başlangıç bulgusu glomerüler hiperfiltrasyondur. Daha sonra sırasıyla mikroalbüminüri, makroalbüminüri ve aşikar böbrek yetmezliği gelişir. Tedavide ACEI/ARB kullanımı ve glisemik kontrol, merkezi öneme sahiptir.

e) Amiloidoz

Amiloidoz idiopatik nefrotik sendromlu olguların % 4 ile 17'sini oluşturur ve yaşlı bireylerde daha sık görülür [26, 28].

Sistemik ya da lokal olarak amiloid fibrillerinin depolanması ile oluşur. Biriktiği doku ve organda disfonksiyona neden olur. Primer ve sekonder olmak üzere iki tür amiloidoz vardır. Tanı histopatolojik olarak konulur. Primer amiloidozda biriken fibriller, AL veya immünglobülinlerin hafif zincir rezidüleridir. Prognosu çok kötüdür.

Sekonder amiloidoz ise kronik inflamatuvar hastalıklara (romatoid artrit, ailevi Akdeniz ateşi, osteomyelit, bronşiektazi vb) ikincil olarak gelişir. Dokularda biriken protein Amiloid-A(AA) proteinidir. Her iki durum da sıklıkla nefrotik sendrom ile prezente olur. Kronik inflamatuvar hastalık öyküsü veya birincil hastalık ile serum veya idrarda bir monoklonal paraprotein saptanması ile şüphelenilir. Tedavi primer amiloidozda altta yatan hastalığın tedavisi iken sekonder amiloidozda kolşisindir.

f) Sistemik Lupus Eritematozus

SLE etyolojisi bilinmeyen, sıklıkla doğurganlık çağındaki kadınları etkileyen sistemik otoimmün bir hastalıktır. SLE'de böbrek tutulumu değişik histolojilerde farklı klinik bulgularla olabilir. İzole hematüriden hızlı ilerleyen glomerülonefrite kadar değişen bir

spektrum mevcuttur. Klas 5 lupus nefrit, sıklıkla nefrotik sendrom ile prezente olup, histolojisi membranöz nefropatiye benzerdir.

3. MEMBRANÖZ NEFROPATİ

MN, diyabetik olmayan yetişkinlerde nefrotik sendromun en sık görülen nedenidir ve biyopsi yapılan nefrotik sendrom vakalarının üçte birini oluşturur. MN’de, patolojik incelemede ışık mikroskobunda hücresel proliferasyon ve infiltrasyon ya az görülür ya da hiç yoktur. Glomerüler bazal membranda (GBM) kalınlaşma en önemli bulgudur[35].

MN nedenleri primer (veya idiopatik) ve sekonder olarak sınıflandırılabilir. Sekonder nedenler arasında hepatit B antijenemisi, otoimmün hastalıklar, tiroditler, maligniteler ve NSAI, altın, penisilamin ve kaptopril gibi ilaçlar sayılabilir [1].

a) Epidemiyoloji

MN, beyaz ırkta erişkinlerin nefrotik sendrom vakalarının yaklaşık % 20 ile 30'unu oluşturmaktadır[2, 36]. Her etnik grupta ve her iki cinsiyette de görülür, ancak primer MN, 40 yaşın üzerindeki beyaz erkeklerde daha yaygındır. Genç kadında MN varlığı SLE’u düşündürmelidir. MN çocuklarda daha az görülür, genellikle hepatit B veya daha az sıklıkla otoimmün veya tiroid hastalığı ile ilişkilidir[3].

b) Patogenez

MN patogenezini yakın döneme kadar temel olarak hem klinik hem de histolojik düzeyde insan hastalığına çok benzeyen Heymann nefriti sıçan modeli ile açıklanıyordu[37, 38].

Heymann sıçan nefritinde, dolaşan antikorlar, sıçan podositin ayaksı çıkıntılarındaki endositik reseptör megaline (gp330) yöneliktir. Oluşan subepitelyal immün birikimler, komplemanı aktive eder. Membran atak kompleksi olan C5b-9'un bir araya gelmesine ve podosit plazma membranına girmesine yol açar [39, 40]. Kompleman aracılı podosit hasarı podositte sinyal yollarının aktivasyonu yoluyla proteinüri ve hasarlanan podositler tarafından tip IV kollajen ve lamininin aşırı üretimi ile GBM genişlemesine sebep olur[41, 42].

Heymann nefriti her ne kadar patogenezini açıklamaya yardımcı olsa da megalin ne insan podositlerinde ne de primer MN’li hastaların biyopsi örneklerinde subepitelyal birikimler içinde saptanamamıştır. Ancak, Heymann nefriti hasarın patogenezinin anlaşılması ve hedef antijenin yeri için podositleri göstermesi açısından tarihsel bir öneme sahiptir [43].

İnsandaki primer MN'nin benzer bir mekanizma ile meydana geldiğine dair ilk çalışma Debiec ve ark. tarafından 2002'de megaline benzer olarak podositler ve böbrek proksimal tübüler epitel hücrelerinde eksprese edilen membran bağımlı bir enzim olan nötral endopeptidaz (NEP) ile gerçekleştirilmiştir. Anti-NEP antikorlarının transplasental olarak fetüse transferi sonucu meydana gelen neonatal bir MN vakası tanımlamışlardır [44]. Diğer çalışmalarda MN'li hastalarda katyonik bovin serum albümin (BSA), aldoz redüktaz (AR) ve süperoksit dismutaza (SOD2) karşı gelişmiş otoantikorların varlığı da saptanmıştır [45, 46].

Son on yılda, primer MN'nin patogenezinin anlaşılmasına yönelik önemli çalışmalar yapılmıştır. 2009'da Beck ve ark.'larının yaptığı çalışmada, primer MN tanısı alan (37 hastanın 26'sı) hastaların %70'inde M-tipi fosfolipaz A2 (PLA2R) reseptörüne karşı IgG4 tipindeki antikorlar Western Blotting (WB) yöntemiyle tespit edilmiştir. Böylece primer MN'de antikor bağlanmasından sorumlu majör hedef antijenin PLA2R olduğu gösterilmiştir [4]. Çeşitli kohortlardan yapılan sonraki çalışmalar ise anti-PLA2R antikorlarının primer MN'li hastaların % 50-80'inde pozitif olduğunu göstermiştir [36, 47, 48].

Buna karşılık lupus, hepatit B ye sekonder MN formlarında (8 hasta), diyabetik nefropati, FSGS gibi proteinürik böbrek hastalıklarında (15 hasta) ve sağlıklı gönüllülerde (30 birey) anti-PLA2R antikoru saptanmamıştır [4, 7].

Qin ve ark. 60 primer MN'li Çinli hastada yaptığı çalışmada, vakaların 49'unda (%82) anti-PLA2R antikoru pozitifliği saptamıştır. Geri kalan 11 hastanın 10'unda ise düşük titrede pozitiflikler saptanmıştır. Bu çalışmada sekonder MN'li (20 lupus nefriti, 16 hepatit B, 10 malignite) olgular da anti-PLA2R antikoru taranmış ve lupus (1), hepatit B (1), malignite (3) hastada antikor pozitif bulunmuştur [49].

PLA2R, 185 kD ağırlığında, glikoprotein yapıda, mannoz reseptör ailesine ait transmembran bir reseptördür [50, 51]. Normal insan glomerüllerinde podosit membranında, alveolar tip II pnömositler ve bir grup splenik lenfosit yüzeyinde eksprese edilir. Membran gliserofosfolipidlerine bağlı yağ asitlerini parçalayan bir enzim olan fosfolipaz A2'nin reseptörü olarak görev yapmaktadır. Bu reseptör ailesi endositoz yoluyla ekstrasellüler ligandların internalizasyonunda görev almaktadır [52]. Anti-PLA2R antikorları PLA2R proteininin spesifik bir bölgesini hedef almaktadır [53, 54].

Anti-PLA2R antikoru, klinik durumla güçlü bir şekilde ilişki içinde olup; düşük anti-PLA2R antikor titreleri, daha yüksek bir spontan remisyon oranı ile bağlantılıdır [6]. Anti-PLA2R antikor düzeyindeki düşüş, immünosüpresif tedaviye klinik yanıt hakkında fikir verebilir [55, 56].

Kanigicherla ve ark. tarafından 90 hastanın izlendiği bir çalışmada, yüksek anti-PLA2R antikor titresi beş yıllık takipte böbrek fonksiyonunda daha fazla azalma olacağını öngörmüştür[57].

Böbrek biyopsi örneğinin PLA2R ile immünofloresans veya immünohistokimya boyanması, PLA2R ilişkili primer MN'nin tanımlanması için başka bir test olanağı sağlar [58-60]. Genel olarak, PLA2R için doku boyaması, primer MN'li hastalarda dolaşımdaki anti-PLA2R antikorundan daha hassas (çalışmalarda %69 ile 84), özgüllüğü yüzde yüze yakın bulunmuştur. Bununla birlikte; SLE dışında hepatit B virüsü infeksiyonu, neoplazmalar, NSAIİ kullanımı veya sarkoidoz ile ilişkili sekonder MN'li bazı hastaların immün birikiminde de PLA2R tespit edilmiştir [59-62]. Tüm bu nedenlerle bu hasta grubu da PLA2R ile ilişkili MN olarak kabul edilmektedir.

Debiec ve ark. tarafından primer MGN tanılı 42 hastada serumda ve biyopsi örneklerinde anti-PLA2R antikor araştırılmış ve duyarlılıkları sırasıyla %57 ve %74 bulunmuştur. Hastaların yarısında serumda ve biyopsi örneklerinde antikor saptanırken, bu hastaların 3ünde biyopside antikor ekspresyonu saptanmamıştır. Bu, üç hastadaki antikorun nefritojenik olmayabileceği düşünülmüştür. Ayrıca serumda antikor saptanmayan 18 hastanın 10'unda biyopsi örneklerinde antikor tespit edilmiştir [58].

Başka bir çalışmada MN zemininde gelişen son dönem böbrek yetersizliği nedeniyle böbrek transplantasyonu yapılan 15 hastada serum ve biyopsi örneklerinde anti-PLA2R antikoru araştırılmıştır. Tekrarlayan MN'li 10 hastanın 6'sında nativ böbrek biyopsilerindeki depozitlerde PLA2R'nin varlığı gösterilmiştir. Nüks sırasında serumda ve/veya graft biyopsileri yeniden değerlendirildiğinde beşinde anti-PLA2R antikorunu pozitif bulunmuştur. Bir hastada ise anti-PLA2R antikoru negatif bulunmuştur. Nüks etmeyen 6 MN'li hastanın üçünde anti-PLA2R antikoru pozitif saptanmıştır [63].

Değerlendirilen bu çalışmalardan çıkarılabilecek sonuç, primer MN'li hastalarda, serumda ve dokuda antikor tespiti, serumda antikor titresinin ölçülmesinin hastalık aktivitesinin takibi ve tedavi yanıtın değerlendirilmesinde faydalı olabileceğidir.

PLA2R'ye karşı gelişen otoantikorların varlığı primer MN hastalarının yaklaşık %70'inde gösteriliyorken, kalan hastalardaki antijen hedefine yönelik çalışmalar da devam etmiştir. Bu çalışmalarda 'mass' spektrometre ile PLA2R gibi, podositlerde eksprese edilen bir transmembran proteini olan thrombospondin type-1 domain-containing 7A (THSD7A) saptanmıştır [5, 64]. THSD7A, primer MN'li hastaların yaklaşık %3'ünde ve anti-PLA2R antikoru negatif primer MN vakalarının %10'unda patogeneze sorumlu antijen olabilir [65].

Antijen tanımlamasına yönelik çalışmada THSD7A'ya özgü IgG4 tipi otoantikorlar, anti-PLA2R antikorlu negatif primer MN'li 154 hastanın 15'inde serumda, 1'inde böbrek biyopsisinde tanımlanmıştır. Ancak anti-PLA2R antikorlu pozitif primer MN'li 74 hasta, diğer glomerüler hastalığı olan 76 hasta ve 44 sağlıklı kontrolün serumlarında antikora rastlanmamıştır [5].

THSD7A ile PLA2R karşı gelişen antikorlar arasındaki önemli bir fark malignite ile ilişkili MN vakalarında THSD7A sıklığıdır [66]. Hoxha ve ark. tarafından incelenen bir seride THSD7A pozitif hastaların %20'si, genellikle 3 ay içinde tespit edilen maligniteye sahipti. Kemoterapi tedavisi ise THSD7A antikorlarının iki hafta içerisinde kaybolmasına ve proteinürde azalmaya neden oldu [67]. Yine başka bir meta-analiz THSD7A antikorları olan hastalarda kanserin daha yaygın olabileceğini ve görülme sıklığının %6 ile %25 arasında değiştiğini göstermiştir [65].

THSD7A ve PLA2R için serolojik ve / veya doku pozitifliği birlikteliği primer MN vakalarının ancak %1'inde bildirilmiştir [68]. Bu olguların klinik özellikleri diğer primer MN vakalarından farklı değildir. THSD7A'nın prognozunu bir belirteci olarak kabul etmek ve tedaviye yanıtta rolünü aydınlatmak için ileri çalışmalar gereklidir. Ayrıca, primer MN vakalarının yaklaşık %15 ile 20'sinde PLA2R ve THSD7A serumda ve dokuda negatif olması primer MN'de henüz keşfedilmemiş antijenlerin bulunduğunu gösterir.

c) Etyoloji

Yetişkin MN'li hastaların %75 i primer (idiopatik) kabul edilmesine rağmen yalnızca klinik bulgulara dayanarak primer/sekonder MN ayrımı yapmak mümkün değildir. PLA2R ve/veya THSD7A podosit antijenine karşı IgG tipi antikorların gösterilebildiği MN hastaları primer kabul edilirken; neden olan ajanın ortaya konduğu ve ortadan kaldırılması halinde nefrotik sendrom tablosunun düzeldiği MN sekonder olarak kabul edilmiştir.

Tablo 1: Membranöz nefropatinin başlıca nedenleri

Primer
PLA2R veya THSD7A gibi bir podosit antijene karşı otoantikör ile ilişkili
İdiopatik (tanımlanmayan antijene karşı)
Sekonder
Sistemik lupus eritematozus (Sınıf V), Tip 1 Diabetes Mellitus, Romatoid Artrit, Hashimoto Hastalığı, Anti-Glomerül Bazal Membran Hastalığı, ANCA-pozitif vaskülitler gibi otoimmün hastalıklar
İlaçlar: NSAİİ, Penisilamin, Busilamin, Altın tuzları, Anti-TNF tedavisi, Tiopronin, Kaptopril
İnfeksiyonlar: Hepatit B virüsü, Hepatit C virüsü (nadir), HIV (nadir), Sifiliz (sekonder), Malarya, Lepra
Malignite: akciğer, kolon, meme, böbrek malignitleri, lösemiler, non-Hodgkin lenfoma
Böbrek tutulumlu monoklonal gamopati
Hematopoetik hücre nakli/GVHD
Böbrek nakli sonrası rekkürren membranöz nefropati
Sarkoidoz (nadir)
IgG4 ile ilişkili hastalık

Bu ayrıma yardımcı olacak, elektron mikroskopisi ve sekonder hastalığı gösteren immünofloresans bulgular vardır.

d) Genetik

Ailesel MN çok nadir ve genellikle çocuklarda görülür [69]. Stanescu ve ark. primer MN'li 75 Fransız, 146 Hollandalı ve 335 İngiliz hastada yaptıkları genom çalışmasında, primer MN ile yüksek oranda ilişkili iki lokustaki tek nükleotid polimorfizmlerini tanımlamışlardır [52].

Bunlar kromozom 2q24, M-tipi fosfolipaz A 2 reseptörü kodlayan geni içeren (PLA2 R1); kromozom 6p21, HLA kompleksi sınıf II HLA-DQ alfa zinciri 1 (HLA-DQA1) kodlayan geni içerir. Değerlendirmede HLA-DQA1 homozigot allelinin hastalık riski, PLA2R1 allelinden yüksektir (20.2'ye karşılık 4.2). Her iki allelin homozigot olması ise kişilerde hastalık riskini daha da artırır (oran 78.5). Çinli hastalarda yapılan son çalışmalarda,

DRB1 * 1501 / DRB1 * 0301 (37) ve DRB3 * 02: 02 (38) gibi HLA risk alelleri belirlemiştir ve DRB1'in, DQA1'den daha önemli olabileceği gösterilmiştir[70, 71].

e) Patoloji

Membranöz nefropatide anti-PLA2R antikor mevcudiyetine rağmen standart tanı böbrek biyopsisi ile konulur.

Hastalığın erken döneminde ışık mikroskopi bulguları tamamen normal olabilir, bu dönemde tanıya yardımcı olabilecek bulgular elektron ve immünfloresan mikroskopi ile tespit edilebilir.

Işık mikroskobunda görülebilecek karakteristik histolojik lezyon, belirgin hiperselülerite olmaksızın tüm glomerüllerde glomerül bazal membranının diffüz olarak kalınlaşmasıdır [35]. Zamanla bazal membranda kalınlaşmanın yanı sıra subepitelyal immün kompleks birikimine bağlı ve gümüş metaminle iyi boyanan dikensi çıkıntı 'spike' oluşumu meydana gelir. Kronik sklerozan glomerüler ve tubulointerstisyel değişiklikler hastalık ilerledikçe gelişir.

İmmünofloresan mikroskopide, GBM boyunca yaygın granüler paternde immünoglobulin G (IgG) ve C3 boyanması görünür. C1q dışında; C3, C4d ve C5b-9 gibi kompleman bileşenleri de yaygın olarak bulunur [72, 73].

Her vaka için geçerli olmasa da anti-PLA2R antikoru/ THSD7A pozitif hastalarda immünofloresan mikroskopide kapillerlerin dış yüzeyleri boyunca yaygın, düzgün, ince tanecikli IgG4 birikimleri görülebilir [35]. IgG4 ile kolokalize PLA2R veya THSD7A antijeni serumda antikorun saptanamadığı durumlarda haftalar/ aylar boyunca immünofloresan mikroskopi ile görülebilir [60, 74].

Elektron mikroskopide tanıya yardımcı spesifik lezyonlar; GBM'nin dış yüzeyindeki subepitelyal birikimler, podositlerin ayaksı çıkıntılarında silinme, immün kompleksler sonucu yeni ekstrasellüler matriks birikimi ile GBM genişlemesidir (spike). İmmün komplekslerin podositlerin bazal membranından ayrışması, hasarlı podositlerde yeni ekstrasellüler matriks birikimi zamanla glomerüler bazal membranı genişletir. MN bu subepitelyal birikimlerin GBM tarafından ne ölçüde çevrelendiğine göre evrelendirilir. Ancak, bu evreleme proteinüri şiddeti, tedaviye yanıt verme ile ilişki göstermez. Bu bulgular hem primer hem de sekonder MN için ortak olsa da ayrımı yapmaya yarayacak bazı ipuçları bulmak mümkündür.

Primer MN'de, elektron mikroskopisindeki birikimler genellikle subepitelyal ve intramembranöz yerleşimlidir, mezengial birikim nadirdir, rutinde beklenmez [60]. Sekonder MN'de immün komplekslerin mezangiyal ve / veya subendotelyal birikimi görülür [75, 76].

Altta yatan belirgin bir neden saptanamasa bile, mezangiyal birikimleri olan hastalar, subepitelyal alana sınırlı immün birikimi olan primer MN'li hastalardan daha iyi prognoza sahip olabilirler

İmmünofloresan yöntemler veya immünohistokimya boyama ile immün komplekslerde PLA2R veya THSD7A varlığı primer MN lehinedir.

Primer MN'deki IgG birikimleri IgG4 baskın iken, diğer izotipler sekonder MN'nin bazı nedenlerinde tanımlanmıştır [77]. Lupus ile ilişkili MN'de IgG1 ve IgG3 baskınken malignite ile ilişkili sekonder MN'de IgG1 ve IgG2'nin baskın olduğu bildirilmiştir [78].

f) Klinik

Genel olarak MN'de nefrotik sendrom sıklığı %60-70 iken primer MN'li hastaların yaklaşık %80'inde nefrotik düzeyde (> 3.5 g/gün); geri kalan %20'sinde subnefrotik düzeyde proteinüri vardır. Ancak anti-PLA2R antikoru mevcut subnefrotik proteinürisi olan hastaların % 61'inde genellikle ilk yıl içinde proteinüri nefrotik düzeye ulaşır [79, 80].

Mikroskopik hematüri hastaların yaklaşık üçte birinde görülür; ancak makroskopik hematüri nadirdir ve görüldüğünde böbrek ve genitoüriner sistem ilişkili diğer tanıların düşünülmesi gerekmektedir [81].

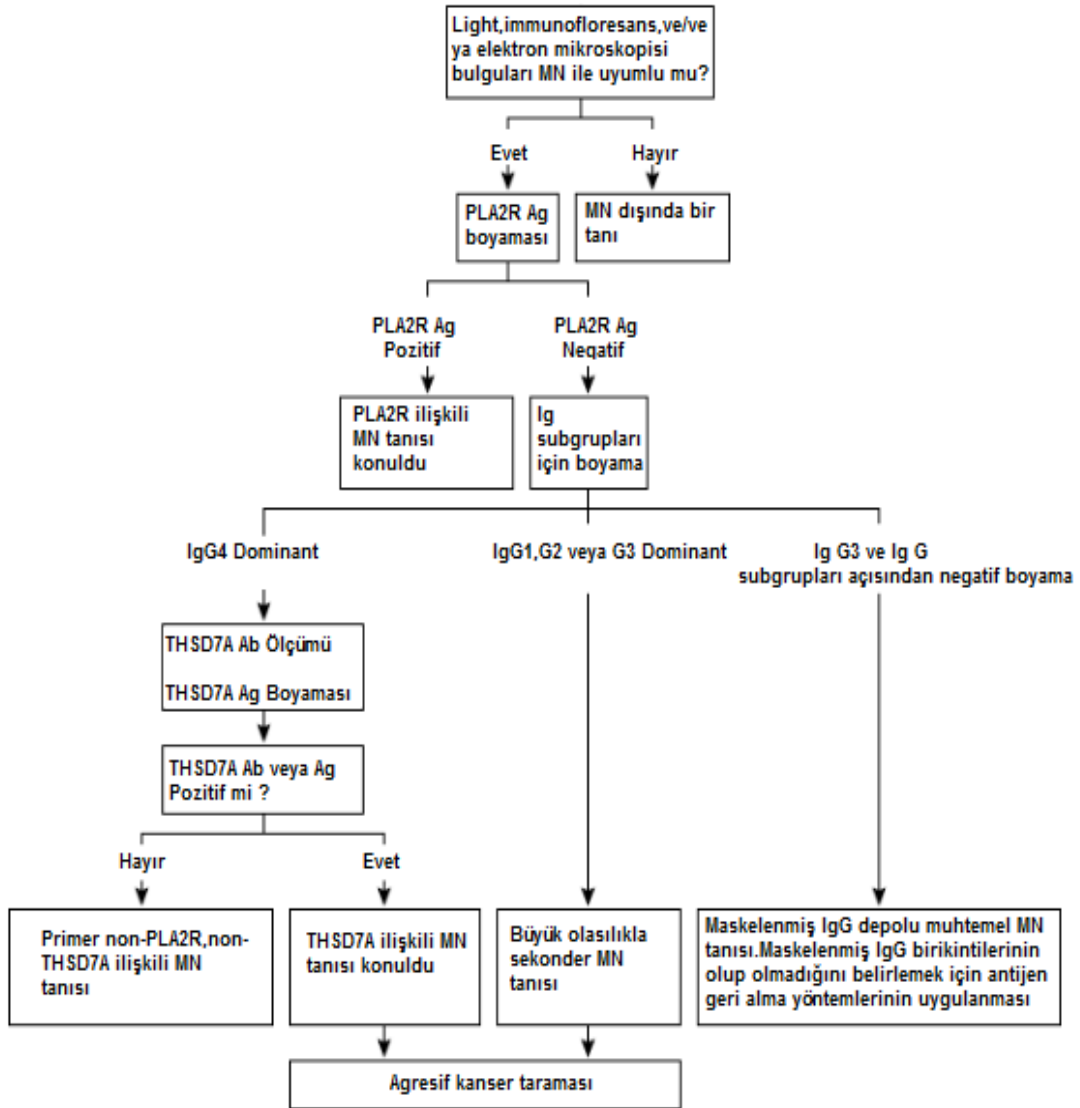
Proteinüri genelde non-selektiftir [82]. Nefrotik sendromlu hastalarda muhtemelen ağır albüminüri kaynaklı tübüler disfonksiyona bağlı olarak renal glukozüri görülebilir. Hastaların yaklaşık %70'inin başvuru esnasında kan basıncı ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) normaldir.

Akut böbrek hasarı (AKI) nadiren gelişebilir; bu duruma yol açabilecek nedenler agresif diüreze bağlı hipovolemi, başta diüretikler olmak üzere ilaçlara bağlı akut interstisyel nefrit, tabloya eklenen kresantik glomerülofrit veya nadir de olsa akut renal ven trombozu olabilir. Venöz tromboembolizm sıklığı yaklaşık % 7'dir [83]. Özellikle nefrotik sendromlu hastalarda tanı konulduğunda ciddi hiperlipidemi; dislipidemi ilişkili kardiyovasküler hastalıklar görülebilir.

Primer MN'li hastalarda antinükleer antikor (ANA), anti-dsDNA, romatoid faktör gibi serolojik göstergeler sıklıkla negatif; serum kompleman düzeyleri normaldir.

g) Tanı

Açıklanamayan proteinüri, hipoalbüminemi ve ödem gibi nefrotik sendromun özellikleri ile başvuran tüm yetişkin hastalarda MN'den şüphelenilmelidir. Bu hastalarda olası sekonder MN nedenlerinin değerlendirilmesi [NSAII kullanımı, infeksiyonlar (hepatit B veya C gibi), otoimmün hastalıklar (sistemik lupus eritematozus gibi) veya malignite taraması] gerekmektedir. Ayrıca MN ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken diğer nefrotik sendrom sebepleri de göz önünde bulundurulmalıdır.



Şekil 1 :Membranöz Nefropati Tanı Algoritması [84]

MN tanısını koyabilmek için böbrek biyopsisi gereklidir; ancak hedef antijenlerin tanımlanması ve anti-PLA2R antikörleri için serolojik testlerin özgüllüğü nedeniyle, özellikle

biyopsi yapmak için göreceli kontrendikasyonlar varsa, serolojik temelli bir tanı yaklaşımıyla başlamak birçok klinisyen tarafından tercih edilmektedir [47, 79, 85].

Genel olarak, anti-PLA2R antikor pozitifliği, böbrek fonksiyonu normal ve MN'nin sekonder nedenlerine dair kanıt bulunmayan hastalarda böbrek biyopsisi ihtiyacını ortadan kaldıracak bir tanı yaklaşımı olarak kabul edilmektedir. Ancak anti-PLA2R antikoru veya THSD7A antikorlarının negatif sonuçlanması da primer MN tanısını ortadan kaldırmaz, çünkü nefrotik sendromla başvuran vakaların %20'sinde bu antikorlar negatif olabilir.

Bu bulgulara rağmen MN tanısında böbrek biyopsisinin önemi göz ardı edilmemelidir. Antikor pozitifken sekonder hastalık bulgusu veya atipik özellik varlığında kontrendikasyon olmadıkça biyopsi önerilir. Serum anti-PLA2R antikorları; sekonder MN yol açabilecek hastalık belirteçleriyle (örn. hepatit B antijeni, antinükleer antikorlar) birliktelik gösterebilir. Bu gibi durumlarda primer ile sekonder MN ayrımı böbrek biyopsisinden elde edilecek histopatolojik bulgularla gerçekleştirilebilir.

Ayrıca anti-PLA2R antikoru pozitif olsa bile; zengin idrar sedimenti gibi atipik bulgular, böbrek fonksiyonunun hızla kötüleşmesi gibi durumlarda mevcut tabloya eklenen hızlı ilerleyen glomerülo nefriti dışlamak ve kronik hasar derecesini değerlendirmek amacıyla böbrek biyopsisi yapılmalıdır. Her ne kadar prospektif çalışmalarla daha çok desteklenmeye ihtiyaç duyulsa da serolojik temelli tanı yaklaşımının geçerliliği, Bobart ve ark. tarafından nefrotik sendrom veya nefrotik düzeyde proteinüri değerlendirmesinin bir parçası olarak anti-PLA2R antikorları bakılan 838 hastanın dahil edildiği çalışmada değerlendirilmiştir [85]. Bu hastaların 132'si anti-PLA2R antikorları için pozitif olup böbrek biyopsisi yapılmıştı; primer tanı tüm biyopsilerde MN idi.

Serum anti-PLA2R antikor testi negatif hastalarda, kontrendike olmadıkça, nefrotik sendromun nedenini belirlemek için böbrek biyopsisi önerilir. Biyopsi bulguları ile karakteristik MN lezyonları görülen hastalarda PLA2R boyaması yapılarak tanı konulabilir. Ancak biyopsi bulgularına rağmen doku PLA2R antijen boyaması negatif olan hastalarda primer veya sekonder MN olabilir ve daha ileri tanı testleri gerekebilir. Bu tür hastalarda, sekonder hastalığın klinik veya histolojik bir kanıtı yoksa, immünoglobulin alt sınıfları (IgG1, 2, 3, 4) için boyama yapılmalıdır. IgG alt sınıflarının miktarlarının belirlenmesi yarı kantitatif olmasına ve hastadan hastaya ve hastalığın kronikliğine bağlı değişmesine rağmen tanıya yardımcı olabilir.

IgG1, IgG2 veya IgG3 baskın olarak boyanma görülen hastalarda sekonder MN sıklığı arttığından dolayı daha sık kanser taraması önerilmektedir. PLA2R için negatif boyanması ve

IgG4 boyanması baskın hastalarda primer MN ile uyumlu bir tanı vardır. Varsa, anti-THSD7A antikorları için serolojik testler ve THSD7A için biyopsi boyama yapılmalıdır [47]. Anti-THSD7A antikor testi pozitif veya THSD7A boyaması pozitif hastalar, THSD7A ile ilişkili MN olarak değerlendirilir. Bu tür hastalar, THSD7A ile ilişkili MN ve malignite arasındaki ilişki göz önüne alındığında, kanser açısından dikkatle taranmalıdır.

Anti-THSD7A antikoru negatif, THSD7A antijeni boyaması negatif; PLA2R antijeniyle ilişkili olmayan ancak IgG4 boyaması baskın primer MN tanısı mevcuttur. Ayrıca PLA2R'nin negatif boyanması ve IgG ve alt sınıfları için negatif boyanması olan hastalarda MN maskelenmiş olabilir.

Tüm bu bilgiler primer MN tanısında yol gösterici olacaktır. Unutmamak gerekir ki biyopsi ile doğrulanan primer MN'li hastaların yaklaşık %70 ile 80'inde tanı sırasında anti-PLA2R antikoru pozitifliği mevcuttur. Hepatit virüsleri veya maligniteye sekonder MN olduğu varsayılan hastaların küçük bir yüzdesinde de anti-PLA2R antikoru için pozitif bir test görülebilir [7, 49, 86].

Bu nedenle, pozitif bir test, ön planda primer MN'yi düşündürse de, hepatit virüsü enfeksiyonu, malignite veya başka bir romatolojik veya inflamatuvar hastalığın bir arada bulunmasını dışlamaz.

MN'si olmayan nefrotik sendromlu hastalarda ise neredeyse hiç anti-PLA2R antikor pozitifliği görülmez. Bu nedenle, pozitif test nefrotik sendromun diğer nedenlerini (MDH veya FSGS gibi) dışlar [87, 88].

Primer MN'de anti-PLA2R antikorları tedaviye yanıt hakkında fikir verebilir. Qin ve ark. tarafından yapılan primer MN'li ve böbrek biyopsisinde PLA2R için pozitif boyanmayı içeren 514 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, biyopsi sırasında anti-PLA2R antikorları olan hastalarda anti-PLA2R antikorları olmayanlara göre 24. ayda daha düşük tam remisyon (<0.4 g /gün proteinüri) (%36'ya karşı %61) saptanmıştır [89]. Ayrıca, bazı çalışmalarda giderek azalan anti-PLA2R antikor titresinin immünolojik remisyonun habercisi olduğunu gösterirken, kalıcı olarak yüksek bir titrenin daha kötü gidişli klinik seyir ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [57].

h) Tedavi

MN'de tedavi kararı; hastalığın doğal seyri, progresyon riski ve potansiyel tedavi ajanlarının toksisitesi göz önünde bulundurularak belirlenir. Spontan remisyon beş yılda % 5 ile 30 oranında görülür. Yine beş yıllık izlemde spontan kısmi remisyon (günde ≤ 2 g

proteinüri) % 25 ile 40 oranındadır [90-92]. Remisyona giren hastalarda nüks gözlenebilir. Tedavi edilmeyen hastalarda son dönem böbrek yetmezliğinin görülmesi beş yılda yaklaşık % 14, 10 yılda % 35 ve 15 yılda % 41'dir [90, 93].

Son dönem böbrek yetersizliğine ilerleme açısından kötü prognostik klinik bulgular; ileri yaşta başlangıç (özellikle 50 yaşından büyük), erkek cinsiyet, nefrotik düzeyde proteinüri (8 ile 10 g / günü aşan) başlangıçta artmış serum kreatinini sayılabilir [92, 94, 95].

Risk faktörlerine yönelik yapılan incelemede üç yıllık takipte böbrek fonksiyonu normal hastalar iyi prognoza sahiptir ve tedaviden yararlanma olasılığı düşüktür. Bununla birlikte, hastaların böbrek fonksiyonlarında bozulma olduğuna dair kanıt görülene kadar tedavinin kesilmesi gerekip gerekmediği belirsizdir [96]. Kötü prognozun bir diğer göstergesi ise klinik özelliklerle bağlantılı olsa da histolojik olarak tubulointerstitiyel lezyonların varlığıdır [97].

MN'li hastalar, yapılan incelemeler ve takipler sonucu böbrek yetersizliğine ilerleme riskine göre 3 gruba ayrılır.

1- Düşük progresyon riski: Normal kreatinin klirensine sahip ve 6 aylık takip boyunca proteinüri düzeyleri 4 g/gün altında olan hastalar. Bu hastalarda beş yıl içinde kronik böbrek yetmezliği gelişme riski % 8'den azdır.

2- Orta progresyon riski: Normal ya da normale yakın kreatinin klirensine sahip olan ve 6 aylık takipte proteinüri düzeyleri 4-8 g/gün'ün altında olan hastalar. Beş yıl içinde bu hastaların yaklaşık % 50'sinde kronik böbrek yetmezliği gelişir.

3- Yüksek progresyon riski: Normal ya da düşük kreatinin klirensli veya 6 aylık takipte proteinüri 8 g/gün, idrar IgG ekskresyonu 250 mg/gün ve idrar beta-2 mikroglobülin düzeyleri 0.5 mcg/dakikanın üstünde olan hastalar. Bu hastaların yaklaşık % 75'i beş yılda kronik böbrek yetmezliğine ilerleme riski altındadır.

Bu risk sınıflandırması yalnızca böbrek yetmezliğine ilerleme olasılığını değerlendirir. Hiperkolesterolemiye bağlı ateroskleroz ve hiperkoagülabilité ilişkili tromboemboli gibi nefrotik sendromun diğer komplikasyonları ile ilişkili olabilecek riskleri göz önünde bulundurmaz. Bu nedenle immünsüpresif tedavi, böbrek fonksiyonunun korunmasına ek olarak, nefrotik sendromun komplikasyonlarını da en aza indirebilir.

Düşük progresyon riskine sahip hastalar iyi prognozludur. Bu grup hastalarda klirens kaybı riskinin düşük olması nedeniyle immünsüpresif tedavi önerilmez. Seçkin tedavi ACEI/ARB gibi RAS inhibitörleridir [98]. Progresif hastalık gelişme riski iki yıl sonra önemli

ölçüde düştüğü için, idrarda protein atılımı ve serum kreatinin iki yıl boyunca ve daha sonra yılda iki kez takibi önerilmektedir.

MN'li hastalarda immünsüpresif olmayan tedavi seçenekleri arasında intraglomerüler basıncı düşürerek etki eden antiproteinürik RAS inhibitörleri, kan basıncı kontrolü, ödemin gerekirse diüretiklerle kontrol altına alınması, lipit düşürme, seçili hastalarda antikoagülasyon sayılabilir.

Orta derecede progresyon riskine sahip hastalarda tedavi seçeneği olarak steroid ve sitotoksik ajan kombinasyonunun etkili olduğu düşünülmektedir. Bu hastalarda 6 aylık immünsüpresif olmayan tedaviye rağmen 4 g/günden daha fazla proteinüri varsa immünosüpresif tedavi düşünülmesi gerekir

Yüksek riskli hastalarda ise immünsüpresif olmayan tedavi süresi 3 ay kadar kısa tutulabilir. Hastada nefrotik sendromla ilişkili hayatı tehdit eden bir komplikasyon varsa immünosüpresif tedaviye hemen başlanabilir.

İmmünsüpresif tedavi kararı verilen hastalarda birinci seçenek sitotoksik ilaçlar (genellikle siklofosfamid) ve steroid kombinasyonu veya düşük dozda steroid ile bir kalsinörin inhibitörü olabilir. Glomerüler filtrasyon hızında azalma görülen yüksek riskli hastalarda genellikle sitotoksik ilaçlara dayanan rejim tercih edilir. Bu seçeneklerden birine cevap vermeyen hastalar genellikle diğer kombinasyonla tedavi edilir ve dirençli hastalarda rituksimab tedavisi düşünülmelidir [99]. Tek başına steroid tedavisinin etkinliği ise gösterilememiştir [100, 101].

Orta progresyon riski taşıyan hastaları kaydeden üç randomize prospektif çalışma, steroidle kombine edilen siklofosfamid/klorambusilin, son dönem böbrek yetersizliğine ilerleme riskini azalttığını ortaya koymuştur. Bu çalışmaların ikisinde 10 yıllık takip sonucu immünsüpresif tedavi alan hastalarda tam veya kısmi remisyon oranları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca yine tedavi alan grupta son dönem böbrek yetmezliği gelişme oranı daha düşüktür [90, 91, 102].

Siklofosfamid ve klorambusil bazlı rejimler, eşit derecede etkili bulunmasına rağmen daha az yan etki nedeniyle siklofosfamid bazlı rejim tercih edilmektedir [102]. Steroidsiz alkileyici ajan monoterapisinin başarısı düşüktür [103]. Tercih edilen rejim (Ponticelli) 1, 3 ve 5. aylarda oral prednizon (günde 0.5 mg/kg) veya metilprednizolon (günde 0.4 mg/kg); 2, 4 ve 6. aylarda oral siklofosfamid (günde 2.0 ila 2.5 mg/kg) şeklindedir.

Primer MN’li hastalarda bir diğer seçenek kalsinörin inhibitörleridir. Siklosporin ve takrolimus bu hasta grubunda kanıtlanmış etkinliğe sahiptir. Siklosporin +düşük doz prednizon (maksimum 10 mg/gün), remisyonunu indüklemeye ve son dönem böbrek hastalığına ilerlemeyi önlemeye etkilidir [104, 105].

Sekiz haftalık steroid tedavisine yanıtız hastalarla yapılan bir çalışmada; 26 hafta boyunca steroid tedavisine eklenen siklosporin tam ve kısmi remisyon oranını anlamlı olarak artırmıştır. Böbrek fonksiyon kaybı açısından anlamlı bir fark oluşmamıştır. Tedavinin kesilmesinden bir yıl sonra, kombine tedavi alan hastaların remisyon oranı daha yüksekti [105]. Takrolimus, siklosporine göre daha az yan etkiye sahiptir ancak klinik deneyim daha azdır. Randomize kontrollü bir çalışmada monoterapide plaseboya anlamlı üstünlüğü gösterilmiştir.

Her ne kadar kalsinörin inhibitörü ve steroid kombinasyon rejimlerini alkileyici ajanlar ve steroid kombinasyon rejimleriyle kıyaslayan randomize kontrollü çalışma yapılmamış olsa da retrospektif analizler siklosporin içeren rejimlerde daha yüksek remisyon oranları ve daha yüksek nüks oranları olduğunu göstermiştir. Renal sağkalım ve hastalık progresyonu üzerinde her iki rejimin etkisi benzer bulunmuştur [106].

Rituksimab, diğer immünsüpresif rejimlere yanıtız primer MN tanılı hastalarda kullanılan diğer bir tedavi seçeneğidir. Dahan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; immünsüpresif olmayan ajanlarla ile altı aylık tedaviden sonra kalıcı proteinürisi olan 75 hastanın 37’sine mevcut tedaviye devam edilerek rituksimab tedavisi uygulanmıştır. Altı aylık izlemde rituksimab ile tedavi edilen veya edilmeyen hastalar arasında proteinürinin tam ve kısmi remisyonunda anlamlı bir fark bulunmamıştır. Serum kreatinin ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) da iki grup arasında benzerdi, ancak rituksimab ile tedavi edilenlerde serum albümin seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Başlangıçta hastaların %73’ünde bulunan anti-PLA2R antikörleri, rituksimab alan hastaların %50’sinde almayan hastaların yalnızca %12’sinde kaybolmuştur. İki grup arasında ciddi yan etkiler benzerdi. [107]. Altı ayda rituksimabın anlamlı klinik fark yaratmaması benzer gözlemsel çalışmalarda da olduğu üzere kısa takip süresi ile ilişkilendirilmiştir, 12-24 aylık gözlemlerde, rituksimab ile tedavi edilen hastalarda tam veya kısmi remisyon oranı daha yüksekti, proteinüri daha az ve albümin düzeyi daha yüksek saptanmıştı [108, 109].

MN’de remisyon sonrası nüksler sıktır. Siklofosfamid ile tedavi edilen hastaların % 25-30’unda ve bir kalsinörin inhibitörü ile tedavi edilenlerde daha da yüksek oranda nüks görülmüştür [104, 105]. Başlangıçta bir siklofosfamid bazlı tedavi ya da kalsinörin inhibitörü

ile tedavi edilen hastalarda nüks durumunda başlangıç rejiminin tekrarı önerilir veya yan etkilere göre alternatif tedaviye geçilebilir [110].

Hem siklofosfamid bazlı hem de kalsinörin inhibitörü bazlı rejimlerle yeterli tedaviye rağmen yanıtı olmayan orta veya yüksek progresyon riskli hastalık, refrakter hastalık olarak tanımlanır. Bu hastalarda total immünsüpresyonun yarar ve zararı göz önünde bulundurularak rituksimab tedavisi düşünülebilir.

Mikofenolat mofetil (MMF) tedavisi hem birinci basamakta hem de dirençli hastalıkta düşünülebilir. Birinci basamak tedavi seçeneği olarak kullanıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. İki randomize gözlemsel çalışmada steroidle MMF kombinasyonu remisyon oranı ve nüks sıklığı açısından alkilleyici ajanlarla benzer bulunmuştur [111, 112]. Başka bir çalışmada ise MMF monoterapisinin konservatif tedaviye (immünsüpresif dışı) üstünlüğünü gösterilememiştir [113].

Özetle, primer MN'de başlangıç tedavisi olarak glukokortikoidlerle MMF kullanımına yönelik veriler yetersizdir. Bununla birlikte, MMF, sitotoksik ajanlar veya siklosporin ile tedaviden sonra nüksetmiş olan veya bu rejimleri tolere edemeyen MN'li bazı hastalar için seçenek olabilir.

Refrakter hastalarda başka bir seçenek de sentetik ACTH (tetracosactrin)'dir. Alkilleyici tedavi kombinasyonları ile intramüsküler tetracosactrinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada remisyon oranları benzer bulunmuştur. ACTH alan hastalarda daha az nüks görülmüştür [114].

Ancak bu bulguları destekleyecek başka çalışmalar mevcut değildir. Örneğin yüksek riskli hasta grubunda yapılan bir başka çalışmada remisyon oranlarının %44 olduğu, nüks oranlarının ise %43 olduğu gösterilmiştir [115]. ACTH'nın jel formülasyonu olan corticotropin ile yapılan küçük bir çalışmada umut verici sonuçlar bildirilmiştir. Bu çalışmada remisyon oranı %82 bulunmuştur [116].

Retrospektif veriler azatiyoprin ve prednizolon kombinasyon tedavisinin ise primer MN tedavisinde sınırlı bir rolü olduğunu göstermektedir [117].

1) Prognoz

MN'li hastalarda spontan veya tedavi ilişkili tam ya da parsiyel remisyon sağlanabileceği gibi son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemede olabilir.

Hastalık subnefropatik proteinüri evresinde kaldığı sürece (<3.5 g/gün'den) uzun dönem prognoz iyidir. Bununla birlikte, Hladunewich ve ark. tarafından yapılan bir

Çalışmada, 108'i (% 27) subnefrotik proteinüri (3.5 g/gün'den az) ile başvuran 395 MN hastasının 20'si ilk yıldan sonra, 9'u dört yıldan sonra olmak üzere 66'sı (% 61) nefrotik sendroma ilerlemiştir [118].

Başka bir çalışmada, tam bir remisyon, 0.3 g/gün altında protein atılımı olarak tanımlanırken, kısmi bir remisyon, 3.5 g/gün altında protein atılımı veya protein atılımında % 50'den daha fazla azalma (örneğin, 8.0 g/günden 4 g/güne azalma) olarak kabul edilmiştir. Tam remisyona ulaşan 32 hastanın hiçbirinde takip sırasında böbrek yetmezliği gelişmezken, kısmi remisyon böbrek fonksiyonunda daha yavaş bir azalma ile ilişkilendirilmiştir [119].

Bu hastalar, takipte gelişebilen progresif hastalık ihtimali nedeniyle proteinüri açısından uzun süre izlenmelidir.



III. GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Nefrotik Sendrom Polikliniğine başvuran böbrek biyopsisi ile MN tanısı konularak sekonder nedenler dışlanmış primer MN tanılı 95 hasta dosyası retrospektif olarak incelendi. Hasta dosyaları tek bir araştırmacı tarafından tarandı.

Hasta değerlendirilmesi için hazırlanan form ile cinsiyet, yaş, tanı yaşı, anti-PLA2R antikor sonucu, antikor titresi, başlangıç proteinüri düzeyi (spot idrar protein/kreatinin oranı, 24 saatlik idrar protein ve kreatinini), ödem, hematüri, serum total protein, albümin, kreatinin, glukoz, total kolesterol, trigliserid, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) , HBV, HCV, malignite, diyabet-hipertansiyon-iskemik kalp hastalığı gibi komorbidite öyküsü, aldığı tedaviler, nüks sayısı, son dönem böbrek yetersizliği geliştirse gelişme süresi kaydedildi. Son vizitte başvuru anında bakılan laboratuvar testleri ve fizik bulguları tekrarlandı. GFR CKD-EPI formülü kullanılarak “ $eGFR = 141 \times \min(Scr/\kappa, 1)^a \times \max(Scr/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{yaş} \times 1.018$ [eğer kadınsa] (κ kadınlar için 0.7, erkekler için 0.9, a kadınlar için -0.329 , erkekler için -0.411)” hesaplandı. Hastaların tedavileri uluslararası kılavuzlara uygun olarak düzenlendi [120].

Çalışma retrospektif olarak planlandığından; anti-PLA2R antikoru farklı laboratuvarlarda çalışılmıştı. Bazı hastalarda IFT (İndirekt immunfloresan tekniği) bazı hastalarda ELISA yöntemi ile bakılmıştı. Temelde pozitif ve negatif olarak hasta grupları ayrıldı ancak hastalarda ait antikor düzey titreleri de kaydedildi. Güncel sonuçlar ELISA metoduyla yapılan değerlendirmelerle elde edilmişti. Laboratuvar standartlarına göre <14 RU/ml negatif > 20 RU/ml pozitif değerler olarak kabul edildi.

Hastaların remisyon durumları güncel proteinüri düzeylerine göre belirlendi. En az iki ardışık vizitte gözlemlenen <0.5 g/gün proteinüri tam remisyon; $0.5-3$ g/gün proteinüri parsiyel remisyon, >3 g/gün proteinüri remisyon yok olarak tanımlandı. Nüks ise tam veya parsiyel remisyondan sonra 3 g/günü aşan proteinüri gelişmesi olarak kabul edildi. Biyokimyasal ve hematolojik parametreler İstanbul Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı.

A. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde örneklem t test, Mann-Whitney

u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 26.0 programı kullanılmıştır.



IV. BULGULAR

Çalışmamızda İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Nefrotik Sendrom Polikliniğine başvuran böbrek biyopsisi ile MN tanısı konulmuş hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışma kapsamına alınan 95 hasta biyopsi sonrası sekonder MN yapabilecek nedenler yönünden araştırılmış etyolojiyi açıklayacak herhangi bir neden bulunamaması nedeniyle primer (idiopatik) MN olarak kabul edilmiştir.

Hastaların ortalama yaşı $47,4 \pm 14,9$ (19-77) yıl; ortalama tanı yaşı $43,5 \pm 15,2$ (13-73) yıl idi. Hastaların %48,4'ü kadın, %51,6'sı erkekti.

İlk başvuruda yapılan fizik muayenede pretibial ödem değerlendirmesi; hastaların %11,6'sında ödem yok, %26,3'ünde 1 (+) ödem, %34,7'sinde 2(+) ödem, %7,4'ünde 3 (+) şeklindeydi.

Tam idrar tetkikinde hematüri (5'den fazla eritrosit) hastaların %45,3'ünde saptanırken %52,6'da saptanmadı. 2 hastanın başvurusunda tam idrar tetkikinde eritrosit sayısı mevcut değildi.

Hastaların %98,9'unda HBsAg ve anti-HCV bakılmıştı. Tüm hastalarda anti-HCV negatif saptandı. Hastaları %2,1'inde HBsAg pozitif bulundu.

Eşlik eden hastalıklara göre değerlendirildiğinde hastaların %8,4'ünde diabetes mellitus, %24,2'sinde hipertansiyon, %6,3'ünde iskemik kalp hastalığı mevcuttu.

Malignite 10 hastada saptandı. Bunların 7'inde malignite immünsupresif tedavi sonrası gelişti. Bu hastaların tanıları; bazal hücreli karsinom, Kaposi sarkomu, kolon kanseri, renal hücreli karsinom, küçük hücreli akciğer kanseri, skuamöz hücreli karsinom ve önemi bilinmeyen monoklonal gammopati idi. 3 hastada ise malignite tanısı membranöz nefropatiden önce konulmuştu, bu hastalardan ikisinde lenfoma birinde ise tiroid kanseri mevcuttu.

Hastaların ortalama takip süresi 35.5 ay olarak hesaplandı. 95 hastanın 3'ünde takip süresince son dönem böbrek yetersizliği gelişti.

Hastaların %81,1'ne immünsüpresif tedavi uygulandı. Hastaların %92,6'sı RAS blokeri (ACEİ/ARB) aldı.

Hastaların başvuru anındaki klinik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Primer(idiopatik) MN tanılı hastaların demografik özellikleri, tedavi rejimleri

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Yaş		19.0 - 77.0	46.0	47.4 ± 14.9
Tanı Yaşı		13.0 - 73.0	43.0	43.5 ± 15.2
Cinsiyet	Kadın		46	48.4%
	Erkek		49	51.6%
Ödem	Yok		11	11.6%
	+		25	26.3%
	++		33	34.7%
	+++		26	27.4%
Hematüri	(-)		50	52.6%
	(+)		43	45.3%
HBV	(-)		92	96.8%
	(+)		2	2.1%
HCV	(-)		94	98.9%
	(+)		0	0.0%
<i>Komorbidite</i>				
Malignite			10	10.5%
DM			8	8.4%
HT			23	24.2%
İKH			6	6.3%
<i>Tedavi</i> (-)			18	18.9%
İmmünesupresif			77	81.1%
K.Steroid			76	80.0%
CSA			64	67.4%
FK			14	14.7%
RTX			36	37.9%
MMF/AZA			21	22.1%
ACEİ/ARB			88	92.6%
Takip Süresi		1.0 - 179.0	35.5	45.8 ± 40.2

Hastaların remisyon durumları son vizitteki proteinüri durumuna göre belirlendi ve bu kriterlere göre %40.9'u tam remisyonda, %34.4'ü parsiyel remisyonda, %24,7'si remisyonda değildi. İki hastaya ait yeterli bilgiye ulaşılamadı. Nüks kriterlerine göre ise hastaların % 33,9'u remisyon sonrası hiç nüks etmemişti. 41 hastada (%66,1) ile bir veya daha fazla, 3 g/gün'ü aşan proteinüri nüksü görüldü. Bu hastalar nüks sayısına göre de incelendi.

Tablo 3: Primer membranöz nefropatili hastaların remisyon ve nüks durumu

		n	%
Remisyon	Tam Remisyon	38	40.9%
	Parsiyel Remisyon	32	34.4%
	Remisyon Yok	23	24.7%
Nüks	(-)	21	33.9%
	(+)	41	66.1%
Nüks Sayısı	0	21	33.9%
	I	21	33.9%
	II	14	22.6%
	III	5	8.1%
	IV	1	1.6%

Çalışmaya alınan 95 hastanın 48'i anti-PLA2R antikoru pozitif (%52.8) iken, 47'si (%47.2) negatifti. Hastalar anti-PLA2R antikoru negatif ve anti-PLA2R pozitif olan iki gruba ayrıldı. Hastalar yaşları, tanı yaşı, cinsiyet dağılımı gibi demografik özellikler, ödem, hematüri gibi klinik bulgular, HBsAg pozitifliği açısından karşılaştırıldığında iki grup benzer bulundu ($p > 0.05$). Yine her iki grupta komorbiditeler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 4). Son dönem böbrek yetersizliği gelişen üç hastanın ikisinde anti-PLA2R antikoru pozitifti.

İki grup tedavi açısından karşılaştırıldığında anti-PLA2R antikoru pozitif olan grupta immünsüpresif tedavi alma oranı, negatif olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$).

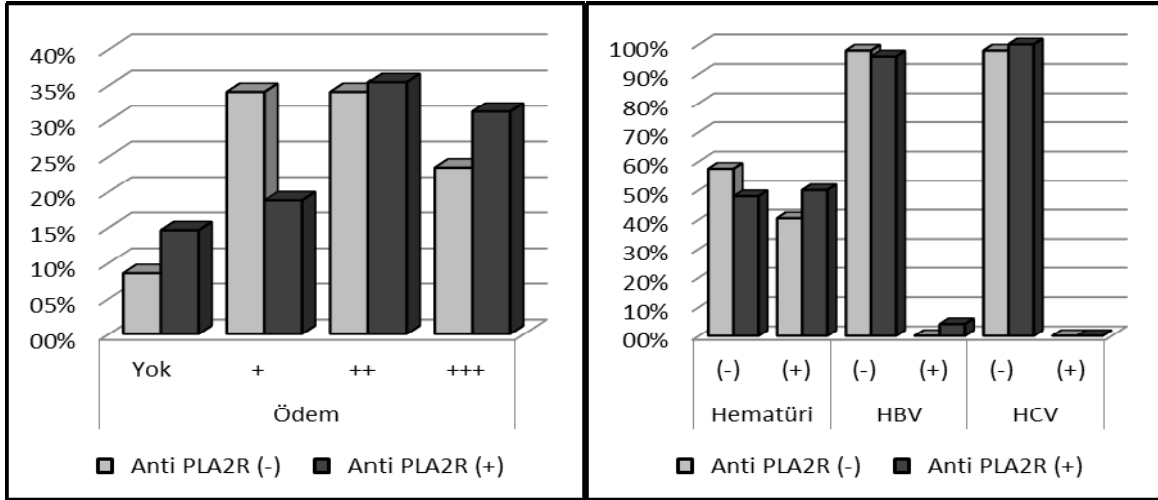
Anti-PLA2R antikoru pozitif olan grupta immünsüpresif ilaçlar ayrı ayrı analiz edildiğinde kortikosteroid, siklosporin tedavisi alma oranı negatif olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). Takrolimus, MMF/AZA kullanımı ile ACEİ/ARB kullanımı karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Anti-PLA2R antikoru pozitif grupta rituksimab kullanma oranı negatif gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). (Tablo 5)

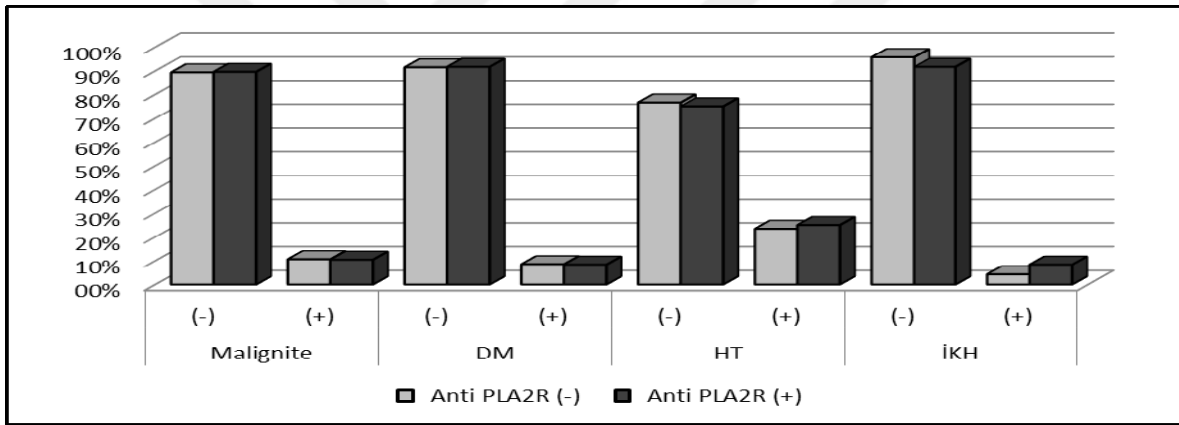
Tablo 4: Primer MN tanılı hastaların anti-PLA2R antikoruna göre karşılaştırılması

		Anti PLA2R (-)		Anti PLA2R (+)		p
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yaş		47.2 ± 16.6	46.0	47.6 ± 13.0	46.0	0.896 ^t
Tanı Yaşı		43.2 ± 16.3	43.0	43.8 ± 14.1	41.5	0.812 ^m
Cinsiyet	Kadın	26	55.3%	20	41.7%	0.183 ^{x²}
	Erkek	21	44.7%	28	58.3%	
Ödem	Yok	4	8.5%	7	14.6%	0.332 ^{x²}
	+	16	34.0%	9	18.8%	
	++	16	34.0%	17	35.4%	
	+++	11	23.4%	15	31.3%	
Hematüri	(-)	27	57.4%	23	47.9%	0.345 ^{x²}
	(+)	19	40.4%	24	50.0%	
HBV	(-)	46	97.9%	46	95.8%	0.495 ^{x²}
	(+)	0	0.0%	2	4.2%	
HCV	(-)	46	97.9%	48	100.0%	1.000 ^{x²}
	(+)	0	0.0%	0	0.0%	
Komorbidite						
Malignite	(-)	42	89.4%	43	89.6%	0.972 ^{x²}
	(+)	5	10.6%	5	10.4%	
DM	(-)	43	91.5%	44	91.7%	0.975 ^{x²}
	(+)	4	8.5%	4	8.3%	
HT	(-)	36	76.6%	36	75.0%	0.856 ^{x²}
	(+)	11	23.4%	12	25.0%	
İKH	(-)	45	95.7%	44	91.7%	0.414 ^{x²}
	(+)	2	4.3%	4	8.3%	
Tedavi						
İmmunsupresif	(-)	14	29.8%	4	8.3%	0.008 ^{x²}
Tedavi	(+)	33	70.2%	44	91.7%	
K.Steroid	(-)	15	31.9%	4	8.3%	0.004 ^{x²}
	(+)	32	68.1%	44	91.7%	
CSA	(-)	22	46.8%	9	18.8%	0.004 ^{x²}
	(+)	25	53.2%	39	81.3%	
FK	(-)	43	91.5%	38	79.2%	0.090 ^{x²}
	(+)	4	8.5%	10	20.8%	
RTX	(-)	37	78.7%	22	45.8%	0.001 ^{x²}
	(+)	10	21.3%	26	54.2%	
MMF/AZA	(-)	36	76.6%	38	79.2%	0.763 ^{x²}
	(+)	11	23.4%	10	20.8%	
ACEi/ARB	(-)	4	8.5%	3	6.3%	0.673 ^{x²}
	(+)	43	91.5%	45	93.8%	

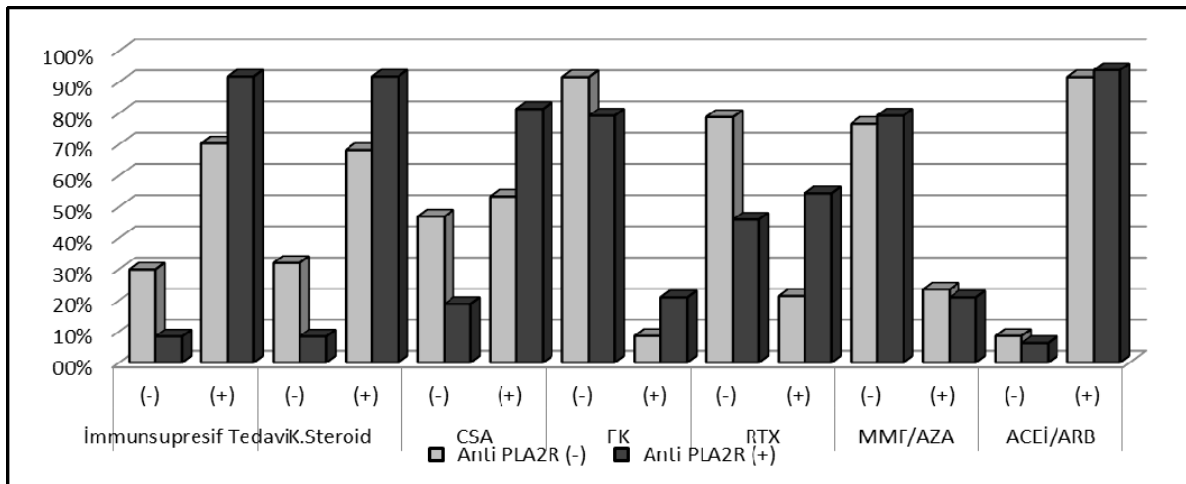
^t t test / ^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test



Şekil 2: Anti-PLA2R antikoru pozitif ve negatif hastaların klinik bulgular ve viral seroloji karşılaştırılması



Şekil 3: Anti-PLA2R antikoru pozitif ve negatif hastaların komorbiditelerinin karşılaştırılması



Şekil 4: Anti-PLA2R antikoru pozitif ve negatif hastaların tedavi rejimlerinin karşılaştırılması

Anti-PLA2R antikoru ve pozitif olan grupta, tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan total protein, albümin, kreatin, glukoz, total kolesterol, trigliserid, GFR, proteinüri (24 saatlik idrar veya spot idrar protein/kreatinin) değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Diğer bulguların aksine anti-PLA2R antikoru pozitif olan grupta tedavi sonrası kreatinin değeri negatif gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 5).

Tablo 5: Anti-PLA2R antikoru pozitif ve negatif hastaların biyokimya sonuçlarının karşılaştırılması

	Anti PLA2R (-)		Anti PLA2R (+)		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Tedavi Öncesi					
Total Protein	5.3 ± 0.9	5.3	5.2 ± 1.0	5.2	0.531 ^m
Albumin	3.0 ± 0.8	2.7	2.8 ± 0.8	2.8	0.303 ^m
Kreatinin	0.9 ± 0.5	0.7	0.9 ± 0.4	0.8	0.322 ^m
Glukoz	89.2 ± 11.2	87.0	92.1 ± 17.8	88.0	0.642 ^m
Total Kolesterol	295.0 ± 104.1	265.0	323.5 ± 101.3	311.5	0.204 ^t
Trigliserid	196.5 ± 98.5	196.0	212.8 ± 101.1	197.5	0.533 ^m
GFR	99.6 ± 35.6	104.7	97.4 ± 32.6	102.6	0.489 ^m
ESBACH	4.6 ± 2.2	5.0	4.1 ± 2.0	4.0	0.554 ^m
Proteinüri	6.0 ± 3.9	5.0	6.8 ± 3.8	5.9	0.194 ^m
Spot İdrar Pr/Kr	6.4 ± 4.0	5.2	7.0 ± 3.9	6.0	0.307 ^m
Tedavi Sonrası					
Total Protein	6.6 ± 0.8	6.9	6.3 ± 0.9	6.6	0.055 ^m
Albümin	4.1 ± 0.7	4.3	3.8 ± 0.8	4.1	0.154 ^m
Kreatinin	1.2 ± 1.0	0.9	1.3 ± 0.7	1.1	0.035 ^m
Glukoz	105.3 ± 49.9	92.5	92.5 ± 16.8	89.5	0.163 ^m
Total Kolesterol	218.6 ± 80.5	201.0	241.9 ± 77.2	225.5	0.087 ^m
Trigliserid	158.0 ± 118.3	123.0	167.1 ± 77.3	168.5	0.086 ^m
GFR	84.3 ± 36.5	91.5	73.4 ± 32.5	66.7	0.114 ^m
Proteinüri	2.1 ± 3.5	0.8	2.5 ± 3.1	1.0	0.273 ^m
Spot İdrar Pr/Kr	2.0 ± 3.4	0.7	2.4 ± 3.0	1.2	0.120 ^m
ESBACH	2.4 ± 3.3	2.4	1.9 ± 1.5	1.8	1.000 ^m

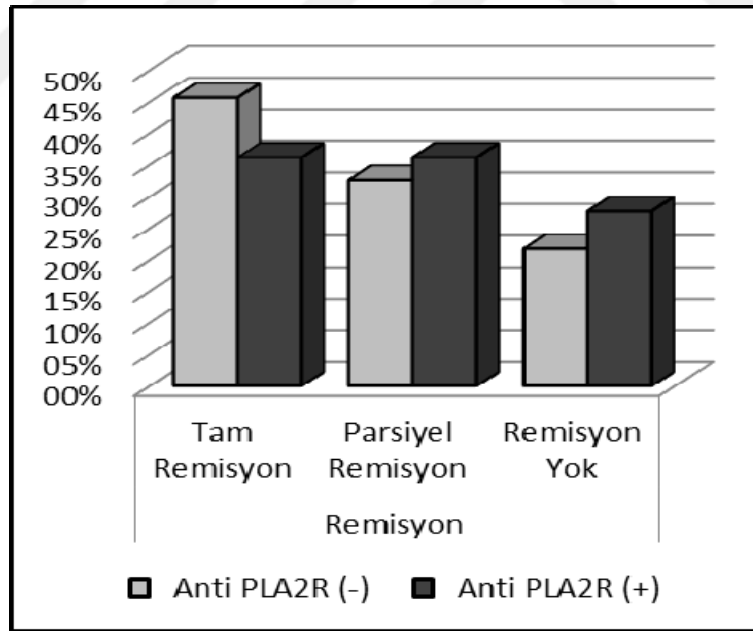
^t t test / ^m Mann-whitney u test

Anti-PLA2R antikoru pozitif ve negatif grupta remisyon oranı, nüks oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Hastalar nüks sayısına göre de incelenmiş aralarında farklılık bulunmamıştır (Tablo 6).

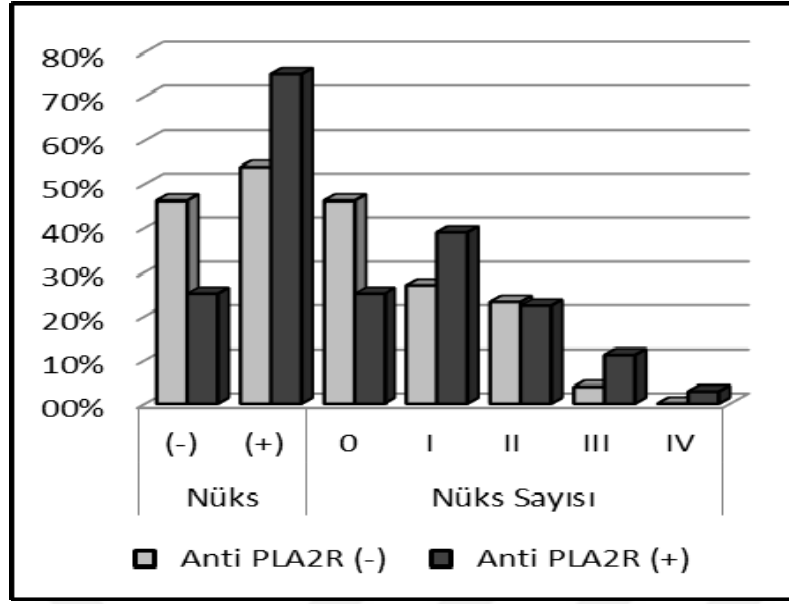
Tablo 6: Anti-PLA2R antikoru pozitif ve negatif hastaların nüks ve remisyon durumlarının karşılaştırılması

		Anti PLA2R (-)		Anti PLA2R (+)		p
		n	%	n	%	
Remisyon	Tam Remisyon	21	45.7%	17	36.2%	0.629 ^{x²}
	Parsiyel Remisyon	15	32.6%	17	36.2%	
	Remisyon Yok	10	21.7%	13	27.7%	
Nüks	(-)	12	46.2%	9	25.0%	0.143 ^{x²}
	(+)	14	53.8%	27	75.0%	
Nüks Sayısı	0	12	46.2%	9	25.0%	
	I	7	26.9%	14	38.9%	
	II	6	23.1%	8	22.2%	
	III	1	3.8%	4	11.1%	
	IV	0	0.0%	1	2.8%	
Takip Süresi		43.6 ± 42.4	32.0	47.9 ± 38.2	42.5	0.348 ^m

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test



Şekil 5: Anti-PLA2R antikoru pozitif ve negatif hastaların remisyon durumlarının karşılaştırılması



Şekil 6: Anti-PLA2R antikoru pozitif ve negatif hastaların nüks durumlarının ve nüks sayılarının karşılaştırılması

V. TARTIŞMA VE SONUÇ

MN erişkinde nefrotik sendromun en sık nedenlerinden olup son dönem böbrek yetersizliğine ilerleme riski, klinik bulguları ve komplikasyonları nedeniyle tedavi seçeneklerini yönetmek ve hastalığın prognozunu öngörmek son derece önemlidir. Primer MN patogenezi M-tipi fosfolipaz A 2 reseptörüne karşı gelişen antikorun (Anti-PLA2R antikor) bulunması ile büyük ölçüde anlaşılmıştır. Serum anti-PLA2R antikoru saptanması tanıyı [47], tedavi yanıtlarının izlenmesini [121], bireysel tedavinin planlanmasını ve prognoz tayinini [57] kolaylaştırır. Bazı çalışmalarda anti-PLA2R antikor testi yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü nedeniyle böbrek biyopsisi için göreceli kontrendikasyonu olan nefrotik sendromlu hastalarda biyopsinin yerine önerilmiştir [122].

Birçok çalışmada primer MN'li hastalarda anti-PLA2R antikor prevalansı araştırılmıştır. Hastaların % 50-80 inde pozitif olduğu saptanmıştır [36, 47, 48]. Hoxha ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada antikor sıklığı benzer şekilde %52-78 olarak belirtilmiştir [7]. Dünya ortalamasının aksine Çin'de muhtemelen genetik farklılıklar nedeniyle daha yüksek prevalans [123]; Yunan kohortunda düşük prevalans oranı bildirilmiştir [124]. Biz çalışmamızda primer MN tanılı anti-PLA2R antikoru bakılan 95 hastayı değerlendirdik. Hastaların %50,5'inde anti-PLA2R antikoru pozitifliği. Bu sonuç diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Genetik farklılıkların yanı sıra anti-PLA2R antikor negatifliğinin, örnek alındığında hastalık aktivitesinin olmamasından kaynaklanabileceği belirtilmektedir [125].

Çalışmamızda anti-PLA2R antikoru negatif ve pozitif grup arasında yaş, tanı yaşı ve cinsiyet açısından literatürle benzer olacak şekilde anlamlı fark görülmemiştir [123]. Sekonder MN nedeni olabilecek HCV pozitifliği hiçbir hastada görülmemişken, iki hastada HBV pozitifliği mevcuttu. Ancak bu hastalarda HBVDNA sonucu bilinmediği için nefropati ile ilişkilendiremedik. HBV enfeksiyonunda nadir olarak anti-PLA2R antikoru pozitif MN görülebilmektedir [49].

Zhang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada primer MN tanılı 89 hasta anti-PLA2R antikoru pozitif ve negatif olarak iki gruba ayrılmıştır. Antikor negatif gruptaki hastaların diğer gruba kıyasla daha genç yaş ve daha az proteinürik, daha yüksek serum albümin düzeyine sahip oldukları görülmüştür. Bu durum negatif grupta düşük hastalık aktivitesiyle ilişkilendirilmiştir [8]. Başka bir çalışmada ise proteinüri antikor pozitif grupta anlamlı olarak daha yüksek ve serum albümin düzeyi anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur [123]. Antikor

düzeyi ile başlangıç proteinürisi arasında bir ilişki olmadığını gösteren hasta sayısı daha az olan çalışmalar da mevcuttur [124, 126, 127]. Bu farklılıklar, hastanın antiproteinürik etkili RAS (ACEi/ARB) blokeri tedavisine uyumu ile ilişkili de olabilir.

Bizim çalışmamızda anti-PLA2R antikoru pozitif grupta tedavi sonrası serum kreatinin düzeyi negatif gruba göre anlamlı olarak yüksekti, ancak bakılan diğer laboratuvar parametrelerinde fark saptanmadı. Guo ve ark. çalışmasında anti-PLA2R antikoru pozitif ve negatif hastalarda da bizim sonuçlarımıza benzer şekilde iki grup arasında serum kreatinin düzeyleri arasında fark tespit edilmiş, ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştı. Çalışmacılar bunu uzun dönem izlem yetersizliğine bağlamışlardır [123]. Diğer bir çalışmada da bizim çalışmamızı destekler şekilde anti-PLA2R antikor titresi yüksek olan hastalarda böbrek fonksiyon kaybının daha fazla gerçekleştiği ve birkaç yıl sonra serum kreatinin düzeylerinin iki katına çıkabildiği gösterilmiştir [57].

Çalışmamızda anti-PLA2R antikoru pozitif olan grupta genel immünsüpresif tedavi alma oranı negatif olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Zhang ve ark.nın çalışmasında 6 ve 12 aylık immünoşüpresif kullanımından sonra anti-PLA2R antikoru negatif tüm hastalarda proteinürinin azalması düşük hastalık aktivitesiyle ilişkilendirilmiş, bu grubun istatistiksel olarak anlamlı olmasa da immünoşüpresiflere daha iyi yanıt verdiğini belirtmişlerdir. Anti-PLA2R antikoru negatif primer MN hastalarının tedavisinde immünoşüpresiflerin gerekliliğini ve uzun dönem etkinliğini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır [8].

Remisyonu değerlendirmeye yönelik bir çalışmada anti-PLA2R antikor negatif grupta daha yüksek tam ve parsiyel remisyon oranları bulunmuş, ancak 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmacılar bu durumu kısmen az hasta sayısı ile ilişkilendirmişlerdir [123]. Anti-PLA2R antikoru negatif veya çok düşük titrede pozitif olmanın daha yüksek bir remisyon oranı ve daha hızlı remisyonu öngördüğü saptayan çok sayıda çalışma da mevcuttur [49, 124]. Bizim çalışmamızda da, tam remisyona giren hastalarda antikor negatif hasta sayısı fazla, parsiyel remisyon ve remisyonda olmayan grupta antikor pozitif hasta sayısı fazlaydı. Ancak gruplar arasında istatistiksel fark bulunamamıştır. Bu durum örneklem boyutunun yetersizliğinin yanı sıra remisyon durumunu sadece güncel değerlerle karşılaştırmamızla açıklanabilir.

Jullien ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada ortalama 81 ay takip edilen 68 hastada başlangıçta ölçülen anti-PLA2R antikor titrelerinin primer MN klinik aktivitesini tahmin etmediği, ancak spontan remisyona girmesi muhtemel hastaların erken

tanınmasında faydalı olabileceği gösterilmiştir [128]. Timmermans ve ark. bir kohort çalışmasında anti-PLA2R antikoru negatif hastaların daha sık spontan remisyona girdiğini, pozitif hastaların ise daha sık immünosüpresif tedavi aldıklarını göstermiştir [129]. Yine Zhen Q ve ark. daha yüksek anti-PLA2R antikorunun remisyona girmeme riskini gösterebileceğini saptamıştır [130].

Hoxha ve ark. tarafından yapılan serumda anti-PLA2R antikoru ve anti- THSD7A antikoru negatif 37 hastanın yer aldığı çok merkezli bir çalışmada immünsüpresif tedavi alan grup ile tedavi almayan grup arasında proteinürinin azalması açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da antikor negatif hastalarda daha az immünsüpresif tedaviye rağmen remisyon oranları benzer bulunmuştu [131]. Yine aynı araştırmacıların prospektif çok merkezli başka bir çalışmasında anti-PLA2R antikor düzeyi yüksek hastalar, antikor düzeyi düşük hastalardan daha geç remisyona girmiştir [132].

Rituksimab tedavisinin etkilerini inceleyen bir çalışmada anti-PLA2R antikoru pozitif ve negatif hastalar arasında tedavi etkinliği anlamlı farklılık göstermemiştir. Ancak düşük antikor titresi; daha yüksek bir remisyon oranı ile ilişkilendirilmiştir [56]. Bizim çalışmamızda da antikor pozitif hastalarda rituksimab ihtiyacı anlamlı olarak daha fazla saptandı.

Literatürde primer MN'li hastalarda, anti-PLA2R antikorunun nüks ile ilişkisini inceleyen çalışmalarda yüksek antikor düzeyinin artmış nüks riskini gösterdiği belirtilmektedir [132-134]. Serum anti-PLA2R antikorunun yüksek düzeyde pozitifliği veya kantitatif artışı halinde, nüks riskinin artacağı ve prognoz için yol gösterici olabileceği belirtilmiştir [135, 136]. Bizim çalışmamızda nüks açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ancak nüks eden hastalarda antikor pozitifliği nüks etmeyen hastalarda daha fazla idi. Birçok çalışmada antikor titresinin takibinin nüks gelişimini öngörebildiği gösterilmiştir [124, 134, 137]. Anti-PLA2R antikor ölçüm yöntemlerinin çalışmamız başında ve sonunda değişmiş olması nedeniyle bu ilişkiyi istatistiksel olarak gösteremediğimizi düşünmekteyiz.

Yakın tarihli bir çalışmada dolaşımdaki anti-PLA2R antikorunun, MN hastalarda non-nefrotik proteinüri ve patolojik tanıdan yıllar önce tespit edilebildiği gösterilmiştir. Bu da antikoron ve çalışmaların önemini vurgulamaktadır[138].

Çalışmamızın bazı kısıtlı yönleri mevcuttur; bunlar öncelikli olarak düşük örneklem büyüklüğü ve nispeten kısa takip süresi olarak sayılabilir. Bu nedenle, uzun dönemli sonuç, remisyon ve nüks oranları ile ilişkili sonuçların yorumlanması zor olabilir. Hastalarımızda

serum testinin tanısal doğruluğunu arttırması beklendiğinden, böbrek dokusunda anti-PLA2R boyamasının aynı anda yapılamaması başka bir önemli kısıtlamadır. Çalışmamızın tasarımı gereği hastaları antikor pozitif ve negatif olarak değerlendirdik ancak antikor titrelerini değerlendirme ve takip etme imkanımız olmadı. Antikor titrelerinin karşılaştırılması ve titre takibinin nüks riskini öngörme, tedaviyi bireyselleştirme açısından faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Bulunan sonuç ilişkilerini doğrulamak için randomize prospektif tasarım ve daha fazla sayıda kayıtlı hasta ile ek çalışmalar yapılmalıdır. Bu çalışmalar anti-PLA2R antikoru pozitif ve negatif primer MN hastaları arasındaki klinik farklılıklar hakkındaki bilgimizi arttıracaktır. Bu sayede hastalığın patogenezinin anlaşılması hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine imkan sağlayacaktır.

VI. KAYNAKLAR

1. Glasscock, R.J., Secondary membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*, 1992. 7 Suppl 1: p. 64-71.
2. Debiec, H. and P. Ronco, Immunopathogenesis of membranous nephropathy: an update. *Semin Immunopathol*, 2014. 36(4): p. 381-97.
3. Johnson, R.J. and W.G. Couser, Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney Int*, 1990. 37(2): p. 663-76.
4. Beck, L.H., Jr., et al., M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*, 2009. 361(1): p. 11-21.
5. Tomas, N.M., et al., Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*, 2014. 371(24): p. 2277-2287.
6. Hofstra, J.M., et al., Anti-phospholipase A(2) receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011. 6(6): p. 1286-91.
7. Hoxha, E., et al., An immunofluorescence test for phospholipase-A(2)-receptor antibodies and its clinical usefulness in patients with membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*, 2011. 26(8): p. 2526-32.
8. Zhang, Q., et al., A comparison of clinical features between idiopathic membranous nephropathy patients with and without serum antibody against phospholipase A2 receptor. *Medicine (Baltimore)*, 2019. 98(45): p. e17658.
9. Clapp WL, C.B.T.K.I.M.S.e., Philadelphia, USA, 3rd ed., *Histology for Pathologist*. Lippincott Williams&Wilkins. 2007: p. 839-909.
10. Sariola, H., et al., Dual origin of glomerular basement membrane. *Dev Biol*, 1984. 101(1): p. 86-96.
11. Timpl, R., et al., Laminin, proteoglycan, nidogen and collagen IV: structural models and molecular interactions. *Ciba Found Symp*, 1984. 108: p. 25-43.
12. Comper, W.D. and E.F. Glasgow, Charge selectivity in kidney ultrafiltration. *Kidney Int*, 1995. 47(5): p. 1242-51.
13. Goode, N.P., M. Shires, and A.M. Davison, The glomerular basement membrane charge-selectivity barrier: an oversimplified concept? *Nephrol Dial Transplant*, 1996. 11(9): p. 1714-6.

14. Carrie, B.J., W.R. Salyer, and B.D. Myers, Minimal change nephropathy: an electrochemical disorder of the glomerular membrane. *Am J Med*, 1981. 70(2): p. 262-8.
15. Guasch, A., W.M. Deen, and B.D. Myers, Charge selectivity of the glomerular filtration barrier in healthy and nephrotic humans. *J Clin Invest*, 1993. 92(5): p. 2274-82.
16. Gbadegesin, R., et al., Pathogenesis and therapy of focal segmental glomerulosclerosis: an update. *Pediatr Nephrol*, 2011. 26(7): p. 1001-15.
17. Reiser, J., et al., Induction of B7-1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome. *J Clin Invest*, 2004. 113(10): p. 1390-7.
18. Schonenberger, E., et al., The podocyte as a direct target of immunosuppressive agents. *Nephrol Dial Transplant*, 2011. 26(1): p. 18-24.
19. Kaysen, G.A., et al., Effect of dietary protein intake on albumin homeostasis in nephrotic patients. *Kidney Int*, 1986. 29(2): p. 572-7.
20. Kaysen, G.A., W.G. Kirkpatrick, and W.G. Couser, Albumin homeostasis in the nephrotic rat: nutritional considerations. *Am J Physiol*, 1984. 247(1 Pt 2): p. F192-202.
21. Moshage, H.J., et al., Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *J Clin Invest*, 1987. 79(6): p. 1635-41.
22. Zacchia, M., et al., Nephrotic syndrome: new concepts in the pathophysiology of sodium retention. *J Nephrol*, 2008. 21(6): p. 836-42.
23. Wheeler, D.C. and D.B. Bernard, Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome: causes, consequences, and treatment. *Am J Kidney Dis*, 1994. 23(3): p. 331-46.
24. Khanna, R., Clinical presentation & management of glomerular diseases: hematuria, nephritic & nephrotic syndrome. *Mo Med*, 2011. 108(1): p. 33-6.
25. Braden, G.L., et al., Changing incidence of glomerular diseases in adults. *Am J Kidney Dis*, 2000. 35(5): p. 878-83.
26. Haas, M., et al., Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis*, 1997. 30(5): p. 621-31.
27. Malafronte, P., et al., Paulista Registry of glomerulonephritis: 5-year data report. *Nephrol Dial Transplant*, 2006. 21(11): p. 3098-105.

28. Rivera, F., J.M. Lopez-Gomez, and R. Perez-Garcia, Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int*, 2004. 66(3): p. 898-904.
29. Couser, W.G., Basic and translational concepts of immune-mediated glomerular diseases. *J Am Soc Nephrol*, 2012. 23(3): p. 381-99.
30. Maas, R.J., J.K. Deegens, and J.F. Wetzels, Permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome: historical perspectives and lessons for the future. *Nephrol Dial Transplant*, 2014. 29(12): p. 2207-16.
31. McCarthy, E.T., M. Sharma, and V.J. Savin, Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010. 5(11): p. 2115-21.
32. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int*, 1978. 13(2): p. 159-65.
33. D'Agati, V., The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*, 1994. 46(4): p. 1223-41.
34. Gilbertson, D.T., et al., Projecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015. *J Am Soc Nephrol*, 2005. 16(12): p. 3736-41.
35. Fogo, A.B., et al., AJKD Atlas of Renal Pathology: Membranous Nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 2015. 66(3): p. e15-7.
36. Cattran, D.C. and P.E. Brenchley, Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management. *Kidney Int*, 2017. 91(3): p. 566-574.
37. Farquhar, M.G., et al., The Heymann nephritis antigenic complex: megalin (gp330) and RAP. *J Am Soc Nephrol*, 1995. 6(1): p. 35-47.
38. Quigg, R.J., Why study membranous nephropathy in rats? *Kidney Int*, 2003. 64(6): p. 2318-9.
39. Cybulsky, A.V., R.J. Quigg, and D.J. Salant, Experimental membranous nephropathy redux. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005. 289(4): p. F660-71.
40. Nangaku, M., S.J. Shankland, and W.G. Couser, Cellular response to injury in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2005. 16(5): p. 1195-204.
41. Floege, J., et al., Altered glomerular extracellular matrix synthesis in experimental membranous nephropathy. *Kidney Int*, 1992. 42(3): p. 573-85.
42. Kim, Y., et al., Differential expression of basement membrane collagen in membranous nephropathy. *Am J Pathol*, 1991. 139(6): p. 1381-8.

43. Couser, W.G., Membranous nephropathy: a long road but well traveled. *J Am Soc Nephrol*, 2005. 16(5): p. 1184-7.
44. Debiec, H., et al., Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med*, 2002. 346(26): p. 2053-60.
45. Adler, S.G., et al., Electrical charge. Its role in the pathogenesis and prevention of experimental membranous nephropathy in the rabbit. *J Clin Invest*, 1983. 71(3): p. 487-99.
46. Border, W.A., et al., Induction of membranous nephropathy in rabbits by administration of an exogenous cationic antigen. *J Clin Invest*, 1982. 69(2): p. 451-61.
47. De Vriese, A.S., et al., A Proposal for a Serology-Based Approach to Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2017. 28(2): p. 421-430.
48. Francis, J.M., L.H. Beck, Jr., and D.J. Salant, Membranous Nephropathy: A Journey From Bench to Bedside. *Am J Kidney Dis*, 2016. 68(1): p. 138-47.
49. Qin, W., et al., Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2011. 22(6): p. 1137-43.
50. Lambeau, G. and M. Lazdunski, Receptors for a growing family of secreted phospholipases A2. *Trends Pharmacol Sci*, 1999. 20(4): p. 162-70.
51. Zvaritch, E., G. Lambeau, and M. Lazdunski, Endocytic properties of the M-type 180-kDa receptor for secretory phospholipases A2. *J Biol Chem*, 1996. 271(1): p. 250-7.
52. Stanescu, H.C., et al., Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*, 2011. 364(7): p. 616-26.
53. Beck, L.H., Jr., The dominant humoral epitope in phospholipase A2 receptor-1: presentation matters when serving up a slice of pi. *J Am Soc Nephrol*, 2015. 26(2): p. 237-9.
54. Fresquet, M., et al., Identification of a major epitope recognized by PLA2R autoantibodies in primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2015. 26(2): p. 302-13.
55. Beck, L.H., Jr., et al., Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2011. 22(8): p. 1543-50.
56. Ruggenti, P., et al., Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody Titer Predicts Post-Rituximab Outcome of Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2015. 26(10): p. 2545-58.

57. Kanigicherla, D., et al., Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int*, 2013. 83(5): p. 940-8.
58. Debiec, H. and P. Ronco, PLA2R autoantibodies and PLA2R glomerular deposits in membranous nephropathy. *N Engl J Med*, 2011. 364(7): p. 689-90.
59. Hoxha, E., et al., Enhanced expression of the M-type phospholipase A2 receptor in glomeruli correlates with serum receptor antibodies in primary membranous nephropathy. *Kidney Int*, 2012. 82(7): p. 797-804.
60. Larsen, C.P., et al., Determination of primary versus secondary membranous glomerulopathy utilizing phospholipase A2 receptor staining in renal biopsies. *Mod Pathol*, 2013. 26(5): p. 709-15.
61. Segarra-Medrano, A., et al., Prevalence, diagnostic value and clinical characteristics associated with the presence of circulating levels and renal deposits of antibodies against the M-type phospholipase A2 receptor in idiopathic membranous nephropathy. *Nefrologia*, 2014. 34(3): p. 353-9.
62. Svobodova, B., et al., Kidney biopsy is a sensitive tool for retrospective diagnosis of PLA2R-related membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 2013. 28(7): p. 1839-44.
63. Debiec, H., et al., Autoantibodies specific for the phospholipase A2 receptor in recurrent and De Novo membranous nephropathy. *Am J Transplant*, 2011. 11(10): p. 2144-52.
64. Godel, M., F. Grahammer, and T.B. Huber, Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*, 2015. 372(11): p. 1073.
65. Ren, S., et al., An update on clinical significance of use of THSD7A in diagnosing idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of THSD7A in IMN. *Ren Fail*, 2018. 40(1): p. 306-313.
66. Hoxha, E., et al., A Mechanism for Cancer-Associated Membranous Nephropathy. *N Engl J Med*, 2016. 374(20): p. 1995-6.
67. Hoxha, E., et al., An Indirect Immunofluorescence Method Facilitates Detection of Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A-Specific Antibodies in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2017. 28(2): p. 520-531.

68. Larsen, C.P., L.N. Cossey, and L.H. Beck, THSD7A staining of membranous glomerulopathy in clinical practice reveals cases with dual autoantibody positivity. *Mod Pathol*, 2016. 29(4): p. 421-6.
69. Salant, D.J., Genetic variants in membranous nephropathy: perhaps a perfect storm rather than a straightforward conformeropathy? *J Am Soc Nephrol*, 2013. 24(4): p. 525-8.
70. Cui, Z., et al., MHC Class II Risk Alleles and Amino Acid Residues in Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2017. 28(5): p. 1651-1664.
71. Le, W.B., et al., HLA-DRB1*15:01 and HLA-DRB3*02:02 in PLA2R-Related Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2017. 28(5): p. 1642-1650.
72. Ma, H., D.G. Sandor, and L.H. Beck, Jr., The role of complement in membranous nephropathy. *Semin Nephrol*, 2013. 33(6): p. 531-42.
73. Takano, T., H. Elimam, and A.V. Cybulsky, Complement-mediated cellular injury. *Semin Nephrol*, 2013. 33(6): p. 586-601.
74. Dong, H.R., et al., Retrospective Study of Phospholipase A2 Receptor and IgG Subclasses in Glomerular Deposits in Chinese Patients with Membranous Nephropathy. *PLoS One*, 2016. 11(5): p. e0156263.
75. Davenport, A., et al., Do mesangial immune complex deposits affect the renal prognosis in membranous glomerulonephritis? *Clin Nephrol*, 1994. 41(5): p. 271-6.
76. Jennette, J.C., S.S. Iskandar, and F.G. Dalldorf, Pathologic differentiation between lupus and nonlupus membranous glomerulopathy. *Kidney Int*, 1983. 24(3): p. 377-85.
77. Hemminger, J., et al., IgG Subclass Staining in Routine Renal Biopsy Material. *Am J Surg Pathol*, 2016. 40(5): p. 617-26.
78. Ohtani, H., et al., Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy-associated membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 2004. 19(3): p. 574-9.
79. Couser, W.G., Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017. 12(6): p. 983-997.
80. Gluck, M.C., et al., Membranous glomerulonephritis. Evolution of clinical and pathologic features. *Ann Intern Med*, 1973. 78(1): p. 1-12.
81. Ramzy, M.H., et al., The long-term outcome of idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol*, 1981. 16(1): p. 13-9.
82. Shemesh, O., et al., Nature of the glomerular capillary injury in human membranous glomerulopathy. *J Clin Invest*, 1986. 77(3): p. 868-77.

83. Lionaki, S., et al., Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012. 7(1): p. 43-51.
84. https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=NEPH%2F115301&source=history_widget.
85. Bobart, S.A., et al., Noninvasive diagnosis of primary membranous nephropathy using phospholipase A2 receptor antibodies. *Kidney Int*, 2019. 95(2): p. 429-438.
86. Timmermans, S.A., et al., Anti-phospholipase A2 receptor antibodies and malignancy in membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 2013. 62(6): p. 1223-5.
87. Hofstra, J.M., et al., Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2012. 23(10): p. 1735-43.
88. Hofstra, J.M. and J.F. Wetzels, Phospholipase A2 receptor antibodies in membranous nephropathy: unresolved issues. *J Am Soc Nephrol*, 2014. 25(6): p. 1137-9.
89. Qin, H.Z., et al., Combined Assessment of Phospholipase A2 Receptor Autoantibodies and Glomerular Deposits in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2016. 27(10): p. 3195-3203.
90. Jha, V., et al., A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2007. 18(6): p. 1899-904.
91. Ponticelli, C., et al., A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int*, 1995. 48(5): p. 1600-4.
92. Schieppati, A., et al., Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*, 1993. 329(2): p. 85-9.
93. Hogan, S.L., et al., A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis*, 1995. 25(6): p. 862-75.
94. Glasscock, R.J., Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. *Semin Nephrol*, 2003. 23(4): p. 324-32.
95. Pei, Y., D. Cattran, and C. Greenwood, Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int*, 1992. 42(4): p. 960-6.
96. Reichert, L.J., R.A. Koene, and J.F. Wetzels, Prognostic factors in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 1998. 31(1): p. 1-11.
97. Troyanov, S., et al., Renal pathology in idiopathic membranous nephropathy: a new perspective. *Kidney Int*, 2006. 69(9): p. 1641-8.

98. Cattran, D.C., Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int*, 2001. 59(5): p. 1983-94.
99. Chapter 10: Immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int Suppl* (2011), 2012. 2(2): p. 209-217.
100. Cameron, J.S., M.J. Healy, and D. Adu, The Medical Research Council trial of short-term high-dose alternate day prednisolone in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in adults. The MRC Glomerulonephritis Working Party. *Q J Med*, 1990. 74(274): p. 133-56.
101. Cattran, D.C., et al., A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*, 1989. 320(4): p. 210-5.
102. Ponticelli, C., et al., A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 1998. 9(3): p. 444-50.
103. Jindal, K., et al., Long-term benefits of therapy with cyclophosphamide and prednisone in patients with membranous glomerulonephritis and impaired renal function. *Am J Kidney Dis*, 1992. 19(1): p. 61-7.
104. Alexopoulos, E., et al., Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 2006. 21(11): p. 3127-32.
105. Cattran, D.C., et al., Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int*, 2001. 59(4): p. 1484-90.
106. Goumenos, D.S., et al., Corticosteroids and ciclosporin A in idiopathic membranous nephropathy: higher remission rates of nephrotic syndrome and less adverse reactions than after traditional treatment with cytotoxic drugs. *Am J Nephrol*, 2007. 27(3): p. 226-31.
107. Dahan, K., et al., Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *J Am Soc Nephrol*, 2017. 28(1): p. 348-358.
108. Fervenza, F.C., et al., Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010. 5(12): p. 2188-98.
109. Ruggenenti, P., et al., Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2012. 23(8): p. 1416-25.

110. du Buf-Vereijken, P.W., A.J. Branten, and J.F. Wetzels, Cytotoxic therapy for membranous nephropathy and renal insufficiency: improved renal survival but high relapse rate. *Nephrol Dial Transplant*, 2004. 19(5): p. 1142-8.
111. Chan, T.M., et al., Prospective controlled study on mycophenolate mofetil and prednisolone in the treatment of membranous nephropathy with nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton)*, 2007. 12(6): p. 576-81.
112. Senthil Nayagam, L., et al., Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant*, 2008. 23(6): p. 1926-30.
113. Dussol, B., et al., Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*, 2008. 52(4): p. 699-705.
114. Ponticelli, C., et al., A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotrophic hormone in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 2006. 47(2): p. 233-40.
115. van de Logt, A.E., et al., Synthetic ACTH in High Risk Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy: A Prospective, Open Label Cohort Study. *PLoS One*, 2015. 10(11): p. e0142033.
116. Bomback, A.S. and J. Radhakrishnan, Treatment of nephrotic syndrome with adrenocorticotrophic hormone (ACTH). *Discov Med*, 2011. 12(63): p. 91-6.
117. Brown, J.H., et al., Treatment of renal failure in idiopathic membranous nephropathy with azathioprine and prednisolone. *Nephrol Dial Transplant*, 1998. 13(2): p. 443-8.
118. Hladunewich, M.A., et al., The natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009. 4(9): p. 1417-22.
119. Troyanov, S., et al., Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int*, 2004. 66(3): p. 1199-205.
120. Inker, L.A., et al., KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*, 2014. 63(5): p. 713-35.
121. Obrisca, B., et al., Antiphospholipase A2 Receptor Autoantibodies: A Step Forward in the Management of Primary Membranous Nephropathy. *Biomed Res Int*, 2015. 2015: p. 249740.
122. Ronco, P. and H. Debiec, Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care. *Lancet*, 2015. 385(9981): p. 1983-92.

123. Guo, N., et al., Anti-Phospholipase A2 Receptor (Anti-PLA2R) Antibody in Diagnosis and Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy: A Single-Center Observational Study in China. *Med Sci Monit*, 2019. 25: p. 9364-9368.
124. Provatopoulou, S., et al., Circulating anti-phospholipase A2 receptor antibodies as a diagnostic and prognostic marker in Greek patients with idiopathic membranous nephropathy - a retrospective cohort study. *Rom J Intern Med*, 2019. 57(2): p. 141-150.
125. Beck, L.H., Jr. and D.J. Salant, Membranous nephropathy: recent travels and new roads ahead. *Kidney Int*, 2010. 77(9): p. 765-70.
126. Ardalan, M., et al., Anti-phospholipase A2 receptor antibody in idiopathic membranous nephropathy: A report from Iranian population. *J Nephropathol*, 2013. 2(4): p. 241-8.
127. Hill, P.A., J.L. McRae, and K.M. Dwyer, PLA2R and membranous nephropathy: A 3 year prospective Australian study. *Nephrology (Carlton)*, 2016. 21(5): p. 397-403.
128. Jullien, P., et al., Anti-phospholipase A2 receptor antibody levels at diagnosis predicts spontaneous remission of idiopathic membranous nephropathy. *Clin Kidney J*, 2017. 10(2): p. 209-214.
129. Timmermans, S.A., et al., Evaluation of anti-PLA2R1 as measured by a novel ELISA in patients with idiopathic membranous nephropathy: a cohort study. *Am J Clin Pathol*, 2014. 142(1): p. 29-34.
130. Qu, Z., et al., Antibodies against M-Type Phospholipase A2 Receptor May Predict Treatment Response and Outcome in Membranous Nephropathy. *Am J Nephrol*, 2018. 48(6): p. 438-446.
131. Hoxha, E., et al., Spontaneous remission of proteinuria is a frequent event in phospholipase A2 receptor antibody-negative patients with membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 2015. 30(11): p. 1862-9.
132. Hoxha, E., et al., Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2014. 25(6): p. 1357-66.
133. Radice, A., et al., Clinical usefulness of autoantibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) for monitoring disease activity in idiopathic membranous nephropathy (IMN). *Autoimmun Rev*, 2016. 15(2): p. 146-54.

134. Segarra-Medrano, A., et al., Evolution of antibody titre against the M-type phospholipase A2 receptor and clinical response in idiopathic membranous nephropathy patients treated with tacrolimus. *Nefrologia*, 2014. 34(4): p. 491-7.
135. Liang, Y., et al., Serum anti-phospholipase A2 receptor (PLA2R) antibody detected at diagnosis as a predictor for clinical remission in patients with primary membranous nephropathy: a meta-analysis. *BMC Nephrol*, 2019. 20(1): p. 360.
136. Wu, X., et al., Clinical value of a serum anti-PLA2R antibody in the diagnosis and monitoring of primary membranous nephropathy in adults. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2018. 11: p. 241-247.
137. Bech, A.P., et al., Association of anti-PLA(2)R antibodies with outcomes after immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014. 9(8): p. 1386-92.
138. Burbelo, P.D., et al., Detection of PLA2R Autoantibodies before the Diagnosis of Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2020. 31(1): p. 208-217.