



T.C

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RİTUKSİMAB İLE TEDAVİ EDİLEN PRİMER MEMBRANÖZ NEFROPATİLİ
HASTALARIN KLİNİK, BİYOKİMYASAL VE PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Arif AKYILDIZ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Halil YAZICI

İSTANBUL 2020



T.C

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RİTUKSİMAB İLE TEDAVİ EDİLEN PRİMER MEMBRANÖZ NEFROPATİLİ
HASTALARIN KLİNİK, BİYOKİMYASAL VE PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Arif AKYILDIZ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Halil YAZICI

İSTANBUL 2020

Önsöz

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ihtisasım sırasında bana emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Meliha Nalçacı ve nezdinde tüm hocalarıma,

Asistanı olmaktan ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum, genel dahiliyeyi bize sevdiren, kişiliğini ve mesleğine olan hakimiyetini kendime örnek aldığım; bilgi ve deneyimlerini paylaşan, sevgisini ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim sayın Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu'na,

Bu tez çalışmasının yürütülmesi esnasında sayısız saatlerini gönüllü olarak harcayan uzmanlık eğitimim dönemimde ve tez konusu belirleme, uygulama ve yazım aşamasında her zaman desteği, anlayışı ve sabrı nedeniyle sayın Doç. Dr. Halil Yazıcı'ya

Tez konusu ve formatını belirlemede bana yol gösteren, gerek akademik çalışmalarda, gerek uluslararası kongrelerde çalışma yapmamıza ve yayın oluşturmamıza vesile olan ve bizlere akademik çalışma özverisini aşılayan sayın Prof. Dr. Yaşar Çalışkan'a,

Uzmanlık eğitimim sırasında tanıştığım gerek asistanlık süresince gerekse akademik deneyimlerde; her zaman desteği ve bilgisi ile bize tecrübelerini aktaran kıdemli asistanlarım Dr. Şafak Mirioğlu ve Dr. Ahmet Burak Dirim'e

Tez çalışmasındaki hasta verilerini düzenli ve sistematik bir şekilde elde etmemi sağlayan poliklinik hasta kayıt tutulumdaki disiplin ve güzel arşiv düzeninden dolayı İTF Nefroloji B.D sekreterleri, personelleri ve sorumlu hocalarına,

Hayatım boyunca sevgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim, büyük emek sahibi çok sevdiğim eşim, ailem ve arkadaşlarıma sevgi, saygı ve minnet duygularıyla şükranlarımı sunarım.

Arif Akyıldız- Ocak 2020

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
TABLolar DİZİNİ	V
GRAFİLER DİZİNİ	VI
KISATLIMLAR DİZİNİ	VII
ÖZET/ABSTRACT.....	IX-X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epidemiyoloji	4
2.2. Patogenez.....	4
2.2.1. İnsan MN’inde Yer Alan Antijenler.....	5
2.2.1.1. Fosfolipaz A2 Reseptör Antijeni	6
2.2.1.2. THSD7A(“Thrombospondin type 1 domain 7A”)	7
2.2.1.3 Nötral Endopeptidaz	7
2.2.1.4. Diğer İntraselüler Antijenler	8
2.2.1.5. T Hücrelerinin Patogenezdeki Rolü	8
2.3. Etyoloji	9
2.4. Genetik İlişki	10
2.5. Klinik Bulgular	10
2.6. Tanı.....	11
2.6.1. Malignite Taraması.	12
2.7. Tedavi	13
2.7.1. İmmüsupresif Olmayan Tedaviler.....	13
2.7.2. İmmüsupresif Tedaviler	15
2.7.2.1 Kortikosteroidler	16
2.7.2.2. Sitotoksik Tedavi ve Kortikosteroidler	17
2.7.2.3 Kalsinörin İnhibitörleri	17
2.7.2.5. Mikofenolat Mofetil.....	17
2.7.2.4 Rituksimab	18
2.7.2.6. Yaşlı Hastalarda İmmüsupresif Tedavi.....	21

2.8. Prognoz	21
3. GEREÇLER VE YÖNTEM.....	22
3.1. Hastalar	22
3.2. Laboratuvar verileri	22
3.3.Rituksimab tedavi öncesi veriler	22
3.4. Rituksimab tedavi sonrası veriler	23
3.5. İstatistik	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ	41
KAYNAKLAR.....	42
EK 1 ETİK KURUL KARARI	48
ÖZGEÇMİŞ	49

TABLolar DİZİNİ**Sayfa No**

Tablo 1: Membranöz nefropati sebepleri	9
Tablo 2: Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri	25
Tablo 3: Hastaların patolojik özellikleri	27
Tablo 4: Anti-PLA2R antikor düzeyleri	28
Tablo 5: Hastaların total rituksimab doz sayısı.....	28
Tablo 6: Rituksimab tedavisi sonrası kreatinin takibi.....	29
Tablo 7: Rituksimab tedavisi sonrası albumin takibi.....	30
Tablo-8: Rituksimab tedavisi sonrası proteinüri takibi	32
Tablo-9: Son kontroldeki proteinüri oranları	33
Tablo-10: Rituksimab tedavisi sonrası hemoglobin takibi.....	34
Tablo-11: Rituksimab tedavisi sonrası tansiyon takibi	35

GRAFİKLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil.1: Rituksimab tedavisi sonrası kreatinin grafiği	29
Şekil 2: Rituksimab tedavisi sonrası albumin grafiği.....	31
Şekil 3: Rituksimab tedavisi sonrası proteinüri grafiği	32
Şekil 4: Son kontrolde ki remisyon oranları.....	33
Şekil 5: Rituksimab tdavisi sonrası hemoglobin grafiği	34
Şekil 6: Rituksimab tedavisi sonrası tansiyon grafiği	35



KISALTMALAR DİZİNİ

ABH	: Akut böbrek hasarı
ACE	: “Anjiotensin converting enzyme”
ANA	: Antinükleer antikorlar
ARB	: Anjiyotensin II reseptör blokeri
AZA	: Azatioprin
CSA	: Siklosporin
CYS	: Siklofosamid
DM	: Diabetes Mellitus
FK	: Takrolimus
FSGS	: Fokal segmental glomerüloskleroz
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GİS	: Gastrointestinal sistem
HT	: Hipertansiyon
IgG	: İmmünglobulin G
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KDIGO	: Kidney Disease: Improving Global Outcomes
Mab	: Monoklonal antikor
MMF	: Mikofenolat mofetil
MN	: Membranöz Nefropati
NEP	: Nötral endopeptidaz
NSAID	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
PLA2R	: Fosfolipaz A 2 reseptörü

VIII

RA	:Romatoid artrit
RAS	: Renin anjiyotensin-aldosteron sistemi
RTX	: Rituksimab
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SSA	:Sığır serum albumini
THSD7A	: ‘thrombospondin type-1 domain containing 7A’



ÖZET

Giriş: Membranöz nefropati (MN) diyabetik olmayan erişkinlerde en sık görülen glomerülonefrittir. Primer MN’de fosfolipaz-A2-reseptörüne (PLA2R) karşı gelişen otoantikör patogeneizde rol alır. Bu çalışmada diğer immünsüpresif tedavilere dirençli primer MN’li hastalarda selektif B hücre blokajı sağlayan rituksimabın (RTX) etkisi incelendi.

Materyal – Metod: Bu retrospektif çalışmaya nefrotik düzeyde proteinürisi ve biyopsi ile kanıtlı MN'si olan 48 hasta alındı. Tüm hastalar kortikosteroid, kalsinörin inhibitörleri veya mikofenolik asit türevlerini en az altı ay kullanmış nüks veya tedaviye refrakter hastalarından oluşmaktaydı. Hastalara en az 2 doz 375 mg/m² RTX verilerek proteinüri ve serum albümin düzeyleri başlangıçta ve sırasıyla 3,6,12,18 ve 24. ayda kaydedildi.

Bulgular: Çalışmadaki hastaların 27’si (% 56.3) erkekti. Yaş ortalaması 45.3±17.2 yıl idi. Serum anti-fosfolipaz-A2-reseptör (anti-PLA2R) antikoru bakılan 31 hastadan 23’ünde (% 74) pozitif saptandı. Hastaların RTX tedavisi sonrası proteinürilerinde 3,6,12,18 ve 24. ayda RTX öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş gözlemlendi. RTX tedavi öncesi proteinüri ortalama 7±3,5 g/ gün iken en belirgin olarak 12. ayda 2,6±2,4 g/güne düştü. RTX tedavisi sonrası 3,6,12,18,24. ayda albümin değeri RTX öncesine göre anlamlı olarak ($p < 0.05$) arttı. Tedavi öncesi ortalama albümin değeri 2,97±0,76 g/dl iken; RTX sonrası en belirgin 12. ayda 3,88±0,67 g/dl saptandı.

Sonuç: Rituksimab tedavisi; diğer immünsüpresif tedavilere dirençli ve nüks eden primer MN tanılı hastalarda etkilidir.

Anahtar Kelimeler: Membranöz nefropati, rituksimab, anti-PLA2R antikoru

ABSTRACT

Introduction: Membranous nephropathy (MN) is the most common cause of glomerulonephritis in nondiabetic adults. In primary MN, autoantibody against phospholipase-A2-receptor (PLA2R) plays a role in pathogenesis. We, therefore, investigated effects of rituximab (RTX) on the outcome of patients with relapsed or refractory primary MN.

Method: In this retrospective analysis, 48 patients with primary MN were evaluated. Patients, who had relapsed or refractory biopsy-proven disease, with a nephrotic-range proteinuria despite at least six months of prior immunosuppressive therapy using corticosteroids, calcineurin inhibitors or mycophenolic acid derivatives, which were used according to KDIGO guidelines. All patients received at least 2 doses of 375 mg/m² of RTX. Proteinuria and serum albumin levels of the patients were recorded at baseline, and 3,6,12,18 and 24 months.

Results: Of 48 patients who participated in this study, 27(56.3%) were male. Mean age was 45.3±17.2 years. Results of serum anti-phospholipase-A2-receptor (PLA2R) were available in 31 patients, 23 of whom (74%) were positive. Proteinuria levels at 3, 6, 12, 18, and 24 months after treatment with RTX showed a significant decrease when compared to baseline ($p<0.05$) (Figure 1): From 7±3.5 g/24h at baseline to 2.6±2.4 g/24h at 12 months. Serum albumin levels at 3, 6, 12, 18, and 24 months after RTX significantly increased compared to baseline values ($p<0.05$) (Figure 2): From 2.97±0.76 g/dl at baseline to 3.88±0.67 g/dl at 12 months.

Conclusion: Treatment with RTX is effective in patients suffering from relapsed or refractory primary MN.

Key Words: Membranous nephropathy, rituximab, PLA2R antibody

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Membranöz nefropati (MN) diyabetik olmayan erişkinlerde en sık görülen glomerülonefrit sebebidir. MN vakaların %75'i primer olarak görülür. En sık beyaz ırkta ve erkeklerde görülür. 4. ve 5. dekatta insidansı pik yapar. Bu yaş grubundan farklı dekatlarda görülen MN vakalarının sekonder olma olasılığı daha yüksektir. Son yıllarda, primer MN'nin patofizyolojisi ve moleküler düzeyde mekanizmaların keşfedilmesiye önemli bilgiler klinik kullanıma girmiştir. Böbrek biyopsinde immün boyamada immünglobin G (İgG) birikimi ve alt tiplerinden İgG4 birikimi baskındır (1). Fosfolipaz A2 reseptör antijeninin (PLA2R) keşfedilmesiyle hastalığın antikor ilişkili bir otoimmün hastalık olduğu düşünülmektedir (2). Primer MN tanılı hastalarda anti-PLA2R antikoru %70-80 sıklığında görülür (2). Antikor negatif olan hastalar sekonder MN açısından değerlendirilmelidir. MN vakalarının %80'i nefrotik sendrom kliniğinde başvurur. Hastaların 3 te 1'i spontan remisyona girerken; remisyona girmeyen hastalarda immünsüpresif tedaviler kullanılmaktadır (3). Anjiyotensin converting enzyme (ACE) inhibitörü veya anjiyotensin II reseptör blokleri (ARB) ile renin anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAS) blokajı; herhangi bir kontrendikasyon olmayan idiopatik MN'li hastalardaki en temel tedavilerdir. Aynı şekilde kan basıncı kontrolü ve hiperlipidemi tedavisi bütün nefrotik sendromlu hastalarda olduğu gibi MN'nin immünsüpresif olmayan tedavi stratejileri içerisinde rutin olarak yer almaktadır. İmmünsüpresif dışı tedaviye yanıtız devamlı proteinürisi olan hastalarda; kortikosteroid, siklofosfamid, siklosporin, takrolimus veya mikofenolat mofetil (MMF) gibi immünsüpresif tedavi ajanları kullanılabilir. Tüm bu immünsüpresif tedavilere dirençli primer MN hastalarında son yıllarda rituksimab (RTX) kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır(4).

B-hücre disfonksiyonu, MN patogeneğinde rol oynayan en önemli yollardandır. Birçok çalışmada primer MN'li hastaların periferik kanlarında B lenfosit sayılarının anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. Bu sebeple B lenfosit hücrelerini hedefleyen tedaviler kür ve remisyon açısından oldukça önem arz etmektedir. Siklofosfamid tedavisi B lenfosit hücrelerini nonselektif olarak azaltıcı etkiye sahip alkilleyici ilaçtır. Siklofosfamidin bu etkisiyle glomerüler bazal membrana saldıran nefrotoksik etkiye sahip B hücrelerin sayısında azalma sağlanmaktadır. RTX ile daha selektif bir şekilde B hücrelerinin hedeflenmesinin; daha umut verici bir yaklaşım olacağı öngörülmektedir (5). Bu nedenle günümüzde diğer tedavilere dirençli devamlı proteinürisi olan MN hastalarında daha selektif B hücre blokajı sağlayan RTX tedavisi kullanılmaktadır.

RTX ile B hücre deplesyonu humoral immüniteyi baskıladığından; bu hasta grubunda infeksiyonlara yatkınlık olması öngörülmektedir. Bu sebeple RTX tedavisi planlanan hastalara tedaviden önce yaş grubuna göre endike olan aşılardan tedaviden bir ay önce tamamlanması önerilmektedir. Tedavi öncesi önerilen aşılardan pnömokok, influenza, riskli grupta ise hepatit B ve her 10 yılda bir tetanoz aşılardır. Aynı şekilde tüberkülin deri testi, viral infeksiyon taraması (HbsAg, Anti-Hbc İgG Anti-HCV, Anti HIV) rutin olarak tedavi öncesi yapılmalıdır. Özellikle hepatit B riskini en fazla artıran tedavi rejimlerinin B hücrelerini hedefleyen tedavi stratejileri olması sebebiyle HbsAg pozitifliği veya Anti Hbc İgG pozitifliği olan hastalarda 2 hafta önceden antiviral tedavisi başlanması önerilmektedir. Çalışmamızdaki hastalar infeksiyöz komplikasyonlar açısından yüksek riskli olması sebebiyle yakından izlenmiştir.

Glomerülonefritlerde farklı patolojik özelliklerin prognozu olumsuz yönde etkileyebileceği öne sürülmektedir. Örneğin tanı anında biyopside kresent veya skleroz görülmesi prognozu kötü yönde etkilerken; immün birikimlerin etkisi tartışmalıdır. Bu nedenle çalışmamıza alınan MN hastalarının biyopsi bulgularının hastalık prognozuna etkisi de incelenmiştir.

Hastaların tedavi protokolleri, remisyon, parsiyel remisyon ve nüks kriterlerini tanımlamak için Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) kriterleri kullanılmıştır.

Bu çalışmamızda amacımız diğer immünsüpesiflere dirençli primer MN'li ve RTX alan hastalarda prognoza etki eden faktörleri araştırmak; RTX doz sayısı ve RTX tedavisinden sonra geçen süre ile hastalık remisyonu arasındaki ilişkiyi incelemektir. Birçok çalışmada RTX tedavisinin 6. ayında hastalar arasındaki proteinüri ve serum kreatinin değerleri benzer bulunurken; uzun dönemde 12 ve 24. aylarda RTX alan hastalarda anlamlı remisyon oranları bildirilmiştir (5). Bu sebeple hastaların 12 ve 24. aydaki sonuçları da değerlendirilmiştir. Literatürde genel olarak 375 mg/m² dozunda 2 doz alan hastaların çalışması mevcuttur. Fakat düşük doz veya 375 mg/m² 4 doz uygulanan hastaların karşılaştırmasına yönelik çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda düşük doz ve yüksek doz alan hastaların remisyon, sağkalım komplikasyon ve infeksiyon riski açısından da değerlendirmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

Nefrotik sendrom massif proteinüri sonucu gelişen hipoalbuminemi ve yaygın ödem ile karakterize bir tablodur. Nefrotik sendrom kavramını klinik ve laboratuvar özellikleri ile tanımlanırsa; massif proteinüri (3.5 g/gün fazla), hipoalbuminemi (3 g/dl'den az), hiperlipidemi ve periferik ödem varlığı ile karakterize bir sendromdur. Primer ve sekonder glomerüler hastalıklara bağlı olarak gelişebilir. Primer glomerüler hastalıkların başlıcaları MN, fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), minimal değişiklik hastalığı (MCD)dir. Sekonder glomerüler hastalıklar arasında diyabetik nefropati, lupus nefriti ve amiloidoz önde gelen nedenlerdir. Diyabetik nefropati tüm nedenler içinde nefrotik sendromun en sık nedenidir.

Membranöz nefropati (MN) ise erişkinlerde primer glomerüler hastalıklar içinde en sık görülendir ve biyopsi yapılan nefrotik sendrom vakalarının üçte birini oluşturur (6). Membranöz terimi, böbrek biyopsinde; ışık mikroskopunda görülen glomerüler kapiller duvar kalınlaşmasını ifade etmektedir. Günümüzde MN tanısı, ışık mikroskopik bulguların yanısıra immüno Floresan ve elektron mikroskopu bulguları ile konulmaktadır. MN'nin ışık mikroskopi bulguları; glomerüler bazal membranda kalınlaşma ve minimal ya da hafif hücresel proliferasyon veya infiltrasyondur. İmmüno Floresan mikroskopide; genellikle glomerül bazal membran boyunca yayılmış, düzgün, ince granüler İgG birikimi görülmektedir. Özellikle İgG4 baskın olan alt tiptir. İmmün boyamada C1q negatif; C3, C4d ve C5b-9 gibi kompleman birikimi yaygın olarak görülmektedir (1). Primer MN'nin genellikle otoimmün bir hastalık olduğu düşünülürken, hastalığın sekonder formlarında viral ve tümoral antijenler gibi eksojen antijenlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Membranöz nefropatili hastaların yaklaşık 3 de 1'i spontan remisyona girsede; vakaların % 40'ı hastalıktan 10 yıl sonra son dönem böbrek yetersizliğine ilerlemektedir (3).

Son 10 yılda, membranöz nefropatinin patofizyolojisi ve moleküler düzeyde patomekanizmaların keşfedilmesiyle hastalıkla ilgili ciddi ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu gelişmeler, Heymann nefriti ve katyonik sığır serum albumini(SSA) ile indüklenen membranöz nefropati gibi deneysel membranöz nefropati modelleriyle yapılan çalışmalardan ilham almıştır.

2.1.Epidemiyoloji

MN, Asya ırkında görülen nefrotik sendrom vakalarının yaklaşık % 20 ile 30'unu oluşturur. En sık beyaz ırkta görülmekle birlikte; bunu takiben Asyalılar, siyah ırk ve Hispaniklerde görülür (6). Çin'de sık görülmesini artan hava kirliliği ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur (7). Erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha sık görülür. MN tüm etnik ve ırksal gruplarda ve her iki cinsiyette de görülür, ancak primer MN, 40 yaşın üzerindeki beyaz erkeklerde daha sık görülür. Erişkin grupta 4. ve 5. dekatta insidansı pik yapar. Bu dekatlardan farklı yaş grubunda ortaya çıkan MN'nin sekonder olma olasılığı daha yüksektir. Özellikle genç kadınlarda MN görülürse; klinisyenlerde lupus nefriti yönünden şüphe uyandırmalıdır. Çocuklarda daha nadir görülür; hepatit B ile ilişkili olabileceği akla gelmelidir. Daha nadiren otoimmünite ve tiroid hastalığı ile ilişkili olabilir.

Hastalığa genetik bir eğilim olabilir. Bir Avrupa konsorsiyumu tarafından yapılan genom çalışmasında, HLA sınıf II antijenlerinden HLA DQA1'de otoimmüniteye yakınlıkla sonuçlanan gen polimorfizminin olduğu Asya kökenli vakalarda gösterilmiştir (8). Çinli, hastalarda , HLA DR-B gen lokusu ile ilişkili bir risk artışı bulunmuştur (8,9). Ancak, bir takım HLA II genetik lokuslarıyla ilişkili genetik yakınlık gösterilsede, primer MN, birden fazla vakaların görüldüğü bazı aileler dışında familial bir hastalık değildir. Ana antijen olarak PLA2R'nin keşfedilmesinden sonra, PLA2R varyantlarının MN progresyonuna veya hastalığın ortaya çıkmasına katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (2). Ayrıca PLA2R'ın HLA sınıf II gen lokusu ile indüklenen otoimmünite ile birlikteliği MN oluşumuna katkıda bulunan en önemli genetik varyant olarak tanımlanmıştır(9).

2.2. Patogenez

MN'nin patogenezi hakkında bildiklerimizin çoğu hayvan modellerindeki gözlemlerden elde edilen verilerden oluşur. MN ile ilgili 1970'li yıllarda sıçanlarda yapılan Heymann nefrit modelinde glomerüler kapiller duvardaki endojen antijene karşı oluşan antikorların bazal membranda subepitelyal immün birikimlere yol açtığı gösterilmişti. Glomerüler bazal membrandaki immün birikimlerin, podosit ayakları çıkıntıları üzerinde veya yakınında eksprese edilen endojen antijenlere karşı oluşan İgG tipi antikorların birikimi ile oluştuğu saptanmıştı (10). Bu İgG alt tiplerinin sınıflandırılmasına bakıldığında birçoğunun İgG4 subtipi olduğu gösterildi. Ayrıca Heymann nefriti modelinde, dolaşımdaki antikorların, podosit ayakları çıkıntılarındaki endositik reseptör megaline yönelik olduğu saptandı. Oluşan subepitelyal immünglobulin birikimi ile kompleman sistemi aktive olarak C5b-9'un oluşmasına sebep olur.

Oluşan komplemanlar podosit plazma membranına saldırarak glomerüler bazal membranında ikincil bir hasarın ortaya çıkmasına katkıda bulunur. Membran atak kompleksi C5b-9 indüklemesiyle sitozolik fosfolipaz A2'nin aktivasyonu, araşidonik asit metabolitlerinin oluşumu ve sitokinlerin aktivasyonu ile birlikte DNA hasarı oluşur ve oksidatif stres ortaya çıkar. Oluşan oksidatif stres ile hücrelerin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğü değişir ve podosit hasarı ortaya çıkar (2,11). Özellikle ubikuitin proteazom yolağının aktivasyonu ile hücreler apoptoza gider ve aktin hücre iskeletinde bozulma olur. Böylelikle ortaya çıkan kompleman aracılı podosit hasarı glomerüllerde iki değişikliğe yol açar(11):

- Podosit içindeki sinyal yollarının aktivasyonu yoluyla aktin hücre iskeleti bozularak podosit slit diyafram bütünlüğü hasar görür, sonuçta proteinüri ortaya çıkar.
- Hasar gören podositler tarafından sentezlenen tip IV kollajen ve lamininin aşırı üretimi ile glomerüler bazal membranda kalınlaşma meydana gelir(12).

Hayvan MN modellerinde bulunan megalin antijenleri insan MN modellerinde gösterilememiştir. 2000'li yıllarda yapılan çok önemli çalışmalarda insan MN modellerinde PLA2R, 'thrombospondin type-1 domain containing 7A' (THSD7A) antijeni ve nötr endopeptidaz (NEP) antijenleri gösterilmiştir (12,13). PLA2R ise kemirgenler ve diğer deney hayvanlarının podositleri tarafından eksprese edilmediğinden anti-PLA2R antikorlarının patojenitesini hayvan modellerinde tespit etmek mümkün olmamıştır. Buna karşılık, anti-THSD7A serumunun MN'li hastalardan farelere transfer edilmesiyle human IgG içeren granüllü immün komplekslerin ve subepitelyal elektron dens depositlerinin birikimi ile MN nin patolojik özelliklerinin ortaya çıktığı ve farelerde proteinürinin oluştuğu gösterilmiştir(13).

2.2.1. İnsan MN'sinde Yer Alan Antijenler

2.2.1.1.Fosfolipaz A2 Reseptörü Anijeni

Podositlerde yüksek oranda eksprese edilen bir transmembran reseptörü olan M tipi PLA2R, primer MN'sinde rol alan majör antijen olarak tanımlanmıştır. Birçok çalışmada primer MN'li hastaların %70-80'inde anti-PLA2R antikorunun bulunduğu saptanmıştır (2). Aynı zamanda anti-PLA2R antikor düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında ilişki olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir. Başka bir çalışmada; lupus veya hepatit B'ye sekonder MN'li 8 hastada, MN dışında proteinürisi olan 15 hastada (diyabetik nefropati veya fokal segmental glomerüloskleroz gibi) ve 30 sağlıklı kontrolden elde edilen serumda anti-PLA2R antikoru

negatif saptanmıştır. PLA2R ve IgG4; MN'li hastaların böbrek biyopsilerinden elde edilen böbrek dokusunda da saptanabilir ve anti-PLA2R antikorları bu dokudan ayrıştırılabilir. Sekonder MN'lerde ise tam tersi IgG4 ve PLA2R'nin birlikte lokalize olmadığı ve hiçbir anti-PLA2R antikorunun ayrıştırılamadığı gösterilmiştir (2,14).

Anti-PLA2R antikoru PLA2R proteininin belirli bir bölgesini hedef almaktadır. İki farklı çalışmada, anti-PLA2R antikoru için baskın epitop olarak PLA2R'nin N terminaline yakın üç alan tanımlanmıştır. Bir çalışmada ayrıca antikor-antijen etkileşimini büyük ölçüde engelleyebilecek küçük, dokuz-amino asit dizisi tanımlanmış (14). Anti-PLA2R antikor titrelerinin yüksek olduğu hastalarda, takip eden beş yıllık izlem süresinde böbrek fonksiyonunda daha fazla düşüş olduğu gösterilmiştir (15). Başka bir çalışmada, düşük anti-PLA2R antikor titreleri, daha yüksek bir spontan remisyon oranı ile ilişkili bulunmuştur (16). Aynı şekilde anti-PLA2R antikor titrelerindeki düşüşün, klinik yanıt ve remisyon oranındaki artış ile birlikte olduğu saptanmıştır(17).

PLA2R ile ilişkili primer MN'nin tanımlanması için başka bir test seçeneği; böbrek biyopsi örneğinde PLA2R için immünofloresan veya immünohistokimya ile boyanma yapmaktır. Örneğin 2011 yılındaki bir çalışmada kanda anti-PLA2R antikoru negatif saptanan hastaların % 24'ünün böbrek biyopsisinde immün boyamalar ile PLA2R antijeni tespit edilmiştir (18). Kanda anti-PLA2R antikoru tespit edilemeyecek düzeyde düşük saptansa da primer MN'li hastaların bir kısmında PLA2R antijeni böbrek biyopsisinde saptanabilir. Bu durum serolojik olarak remisyona girme aşamasındaki hastalarda klinik remisyonun halen olmamasını da açıklayabilir. Hastalığın erken evrelerinde böbrek biyopsisinde saptanan anti PLA2R antikorları immün boyamalarda gösterilmesine rağmen; serumda yeterince yüksek seviyelerde bulunmadıkları için mevcut immünolojik testlerle kanda saptanamayabilirler. Genel olarak, primer MN'li hastalarda PLA2R için yapılan doku boyama yöntemleri dolaşımdaki anti-PLA2R antikoru saptayan yöntemlerden daha hassas olabilir. Biyopside saptanan PLA2R antijeninin spesifitesi %100'e yakındır. Bununla birlikte, PLA2R, hepatit B virüs infeksiyonu, maligniteler, nonsteroid antiinflatuar ilaç (NSAID) kullanımı veya sarkoidoz ile ilişkili sekonder MN'li bazı hastaların immün boyamalarında tespit edilmiştir; ancak lupus nefriti olan hiçbir hastada saptanmamıştır (19,20).

Anti-PLA2R antikorunun immünolojik olarak aktif primer MN'li hastalardaki duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek oluşu, primer MN'nin noninvaziv tanısı ve hastalık aktivitesinin izlenmesi için serolojik bir immünoassay geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Tüm bu

patolojik ve serolojik verilerden anlaşıyor ki PLA2R antikoru ve düzeyi hem hastalığın tanı ve takibinde hem de prognozunda oldukça önemlidir.

2.2.1.2. “Thrombospondin type-1 domain-containing 7A” (THSD7A)

THSD7A, PLA2R gibi, podositlerde eksprese edilen bir transmembran proteindir. THSD7A, primer MN'li hastaların yaklaşık % 3'ünde ve anti-PLA2R antikoru negatif primer MN vakalarının yaklaşık %10'unda sorumlu antijendir (21). THSD7A ile ilişkili MN, Kuzey Amerika ve Avrupa kohortlarında düşük oranda bulunmuştur, ancak primer MN'li Japon hastalarda daha yaygın saptanmıştır (22). THSD7A ayrıca bazı malignite ile ilişkili MN vakalarının patogeneğinde de rol oynar (23). Bir örnek olarak, anti-PLA2R antikoru negatif MN'li ve eşzamanlı olarak tanı konulmuş safra kesesi kaynaklı nöroendokrin karsinom tanılı bir hastanın patoloji raporunda, THSD7A'nın ekspresyonu, tümör hücrelerinde immünohistokimya ile tespit edilmiştir. Ancak normal safra kesesi dokusunda THSD7A saptanmamıştır (23). Ayrıca hastada, tümör hücreleri tarafından anormal şekilde eksprese edilen THSD7A'ya karşı oluşan anti-THSD7A antikorları plazmada yüksek düzeyde saptanmıştır. Kemoterapi ile tedavinin, anti-THSD7A antikorlarının iki hafta içerisinde plazmada kaybolmasına ve proteinüride belirgin bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (23). THSD7A ile ilişkili MN'li 40 hastadan yapılan bir vaka serisinde, 8 hastada (% 20), MN tanısından itibaren ortalama üç ayda malignite ortaya çıktığı saptanmıştır (24). Tüm bu verilerden anlaşıyor ki PLA2R negatif THSD7A pozitif hastalarda malignite taraması daha dikkatli yapılmalı ve sonraki yıllarda malignitelerin ortaya çıkabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. THSD7A ve PLA2R'a karşı antikorların kanda ve dokuda beraber olan pozitifliği nadir primer MN vakalarda bildirilmiştir (24). Bunlara ilaveten, şüpheli primer MN vakalarının yaklaşık %15 ila 20'si hem serolojik olarak hem de dokuda PLA2R ve THSD7A negatif saptanabilmektedir. Bu da, bize primer MN'de henüz keşfedilmemiş antijenlerin olabileceğini düşündürmektedir.

2.2.1.3.Nötral Endopeptidaz (NEP)

Nötral endopeptidaz, nadir görülen nefrotik sendrom vakalarından olan antenatal MN'de podositlerde eksprese edilen bir hedef antijendir. Anti-NEP antikorlarının transplasental geçişi, fetüs ve yenidoğanda subepitelyal immün birikimler (anti-NEP ve NEP) ile MN'ye neden olduğu gösterilmiştir (25). Nefrotik sendrom doğumdan birkaç ay sonra

düzelmiş ve maternal antikorlar temizlendikten sonra immün birikimler ortadan kaybolmuştur (25). Bu tablo muhtemelen annelerde NEP eksikliği veya daha önceki bir abortus esnasında ya da sonrasında antijene karşı antikor yanıtı gelişimine bağlı olabilir. Kompleman aktive edici olmayan İgG4, alloimmünize olmuş NEP eksikliği olan annelerde, baskın olan İgG alt sınıfı olmasına rağmen, bebeklerdeki proteinüri gelişimi, kompleman aktive edici İgG1'in anti-NEP ile beraber mevcudiyeti ile ilişkili saptanmıştır. İgG'nin kompleman aktivasyonunu başlatıcı faktör olduğu ve bu hastaların idrarlarında C5-9 kompleman düzeyleri yüksek olduğu bulunmuştur (26). Buna rağmen primer MN'de baskın olan İgG4 anti-PLA2R antikorlarının veya beraberindeki İgG1 antikorlarının kompleman aktivasyonundan sorumlu olup olmadıkları henüz net olarak belirlenmemiştir.

2.2.1.4 Diğer İntrasellüler Antijenler

PLA2R, THSD7A ve NEP'e ek olarak, podositler tarafından eksprese edilen diğer antijenlere yönelik antikorlar, MN'nin patogeneze katkıda bulunabilirler. Bir çalışmada, aldoz redüktaza, süperoksit dismutaz 2 ve alfa-enolaza karşı oluşan serum İgG4 reaktivitesi MN'li 186 hastada, fokal segmental glomerülosklerozlu (FSGS) 36 hastada ve IgA nefropatisi olan 60 hastada serumda saptanmıştır (27). İlerleyen yıllarda anti-PLA2R antikor negatif primer MN'li hastalarda bu anijenlere yönelik antikor titrelerinin bakılması gündeme gelecektir.

2.2.1.5 T Hücrelerinin Patogeneze Rolü

T helper hücreleri, farklı immün efektör mekanizmaları aktive ederek glomerülonefritlerin patogeneze ve MN'de proteinüri gelişiminde rol oynayabilir. T helper hücre alt tipleri olan; Th1, proliferatif ve kresentik glomerülonefrit formlarında baskın olma eğilimindeyken, Th2, MN'de, minimal değişiklik hastalığında baskın olan hücrelerdir (28). Hedef antijen ve immün birikimlerin subepitelyal yerleştiği bölge, doğrudan hücresel inflamatuvar bir lezyondan ziyade, podositlere yönelik antikor ve kompleman aracılı hasarı destekler. Bu sonuçlar, T hücrelerinin Th2 aracılı sentezlenen sitokinler ile birlikte ve Th2 sitokinlerinin indüklemesiyle; B hücrelerinden salınan İgG4 üretiminin artmasının, primer MN'de immünolojik mekanizmayı oluşturduğunu göstermektedir(28).

2.3. Etiyoloji

Erişinlerdeki MN vakalarının yaklaşık %75'i primer olarak görülmektedir. Primer ve sekonder MN ayrımında sorumlu ilaca temas öyküsü olsa da klinik bulgular ile birlikte primer sekonder ayrımı her zaman mümkün olmaz. Bununla birlikte, elektron mikroskopisi ile immüno Floresans boyamada sekonder hastalık düşündürülen kesin bulgular mevcuttur. Örneğin primer MN'de, elektron mikroskopisindeki elektron dens depositler tipik olarak subepitelyal ve intramembranöz olarak birikir. Sekonder formlarda ise sıklıkla mezengiyal veya subendotelyal alanlarda immün kompleks birikimleri görülür (2). Ek olarak, anti-PLA2R antikorlarının primer hastalıkta bulunup sekonder formlarda olmaması; primer ve sekonder ayrımına yardımcı olan en önemli biyokimyasal belirteçtir. Sekonder MN, büyük ölçüde etyolojik ajanın uzaklaştırılmasının veya altta yatan hastalığın tedavisinden sonra nefrotik sendromun düzelmesiyle sonuçlanır. Genel olarak MN etyolojik sebepleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: MN sebepleri

Primer; -PLA2R veya THSD7A gibi bir podosit antijene karşı otoantikor ile ilişkili -İdiyopatik (Bilinmeyen antijenlerle ilişkili)	Maligniteler - Prostat -GİS Tümörleri -Akciğer -Hematolojik Maligniteler -Meme
Sistemik lupus eritematozus (Klas V)	Sarkoidoz
İlaçlar: -NSAID -Penisilamin -Busillamin -Altın tuzları -Civalı tuz, cıva elementi -Anti-TNF tedavisi -Tiopronin	İnfeksiyonlar: -Hepatit B virüsü -Hepatit C virüsü -HIV -Sifiliz (sekonder)
İgG4 ilişkili hastalık Hematopoetik kök hücre nakli / GVHD	Monoklonal gammopati Posttransplant de novo olarak

2.4.Genetik İlişki

PLA2R genleri ile ilişkili iki gen lokusundan biri kromozom 2q24 üzerinde; diğer gen lokusu ise kromozom 6p21 üzerindeki HLA sınıf II alfa zinciri 1A (HLA-DQA1) gen lokusu üzerinde bulunmaktadır. PLA2R varyantları, primer MN ile diğer kohortlarda da bulunmuştur, ancak hastalıkla ilişkiyi açıklayabilecek tek bir varyant bulunamamıştır (29). Yine de PLA2R, primer MN'de ana antijen olarak tanımlanmıştır. Avrupa-Beyaz ırk popülasyonunda, , HLA-DQA1 * 0501, HLA-DQB1 * 0201 ve HLA-DRB1 * 0301 dahil olmak üzere MHC8.1 haplotipindeki tüm aleller ile primer MN arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (30). Tüm bu genetik verileri özetleyecek olursak PLA2R ve HLA-DQA1, MN için saptanan en önemli genetik lokuslardır. HLA-DQA1 risk varyasyonları, diğer kronik böbrek yetmezliği etyolojileri ile bir ilişki gösterirken, PLA2R1 varyantları sadece MN'ye özgüdür.

2.5. Klinik Bulgular

MN'li hastaların yaklaşık %80'i nefrotik sendrom tablosunda başvurular. Vakaların geri kalan kısmı asemptomatik proteinüri ile prezente olmaktadır. MN patolojisinde subepitelyal birikim aşamalı bir şekilde olduğundan ve podosit hasarı yavaş yavaş geliştiğinden dolayı, hastalardaki nefrotik sendrom tablosu; özellikle kilo alımı ve alt ekstremitte ödemi gibi klinik bulgular, minimal değişiklik hastalığı veya primer FSGS hastalarında gözlenenenden daha yavaş bir şekilde ortaya çıkar. Bu nedenle, hastalığın kesin başlangıç zamanının, hasta veya klinisyen tarafından fark edilme olasılığı düşüktür. Proteinüri miktarı, subnefrotik düzey ile 20 g/gün arasında değişkenlik gösterebilir. Tanı konmadan önce, hatta böbrek biyopsi endikasyonundan birkaç ay öncesinde hastalarda proteinüri genellikle mevcuttur. Tüm bu klinik bulgular hastalık sürecinin birdenbire değil kademeli olarak ortaya çıktığını göstermektedir. İdrar analizi ve idrar mikroskopisinde görülen anormallikler oval yağ cisimcikleri, lipid damlacıkları ve lipid birikintileridir. Mikroskopik hematüri vakaların %50'sinde görülür (31). Normal kan şekeri düzeylerinde bile nefrotik sendromlu hastalarda glukozüri sık görülür. Muhtemelen ağır albüminüriden kaynaklanan tübüler fonksiyon bozukluğunun bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Nefrotik sendromlu hastalarda tanı anında şiddetli hiperlipidemi hemen hemen her zaman bulunur fakat genellikle subnefrotik proteinüri olan hastalarda saptanmaz. Hastaların yaklaşık %70'i başlangıçta normal kan basıncına ve glomerüler filtrasyon hızına (GFR) sahiptir. Akut böbrek hasarı (ABH) nadirdir;

fakat agresif diürez veya diüretik tedaviye bağı hipovolemi ile ABH ortaya çıkabilir. Aynı şekilde kresentik glomerülonefrit (aktif idrar sedimenti ile birlikte) veya nadiren renal ven trombozuna bağı renal infarktla ilişkili ABH ile hastalar prezente olabilir.

MN'li hastaların seyri; spontan veya tedaviye bağı tam remisyon ya da parsiyel remisyon ile sonuçlanabilir. Aynı şekilde persistan nefrotik sendrom ya da yavaş ilerleyen son dönem böbrek yetersizliğı olarak seyredebilir. Subnefrotik proteinürili hastalar (3.5 ila 4.0 g/gün'den az), subnefrotik düzeyde seyrettikleri sürece uzun süreli dönemde iyi prognoza sahiptirler. Bununla birlikte, bu hastalar uzun süreli takip gerektirirler. Çünkü birçoğı, sonrasında progresyon göstererek nefrotik düzeyde proteinüriye ilerlerler.

2.6. Tanı

Açıklanamayan proteinüri, hipoalbüminemi, ödem veya kilo alımı gibi nefrotik sendrom özellikleri taşıyan tüm yetişkin hastalarda MN'den şüphelenilmelidir. Geçmiş yıllarda, MN tanısı koymak, böbrek biyopsisi olmadan mümkün değildi. Fakat günümüzde, hedef antijenlerin tanımlanması ve anti-PLA2R antikorı için serolojik analizlerin spesifitesinin yüksek olması nedeniyle, birçok klinisyen, özellikle böbrek biyopsisi için kontrendikasyonu olan veya komplikasyon gelişme riski yüksek olan hastalarda klinik bulgular ve seroloji ile tanıya gitmeyi tercih etmektedir (32). Genel olarak, anti-PLA2R antikor serolojisi pozitif, normal GFR'li ve sekonder MN bulguları olmayan hastalarda böbrek biyopsisi yapılmadan serolojik bir tanısal yaklaşım tercih edilebilir (32). Bununla birlikte, anti-PLA2R antikorı veya THSD7A yönelik antikorlar, nefrotik sendrom ile başvuran vakaların %20'sinde negatif olabileceğinden primer MN tanısı hiçbir zaman dışlanamaz. Ek olarak, serum anti PLA2R antikor pozitifliğı; diğer sekonder MN hastalık belirteçleriyle örneğın; hepatit B antijeni, antinükleer antikorlar (ANA) birlikte bulunabilir. Bunun gibi sekonder nedenleri düşündürecek bulgular varsa anti-PLA2R antikor titresini baz almadan; primer ve sekonder MN ayrımını yapabilmek için histopatolojik tanıya gidilmelidir. Ek olarak, idrar sedimenti aktif; idrarda eritrosit, lökosit bulunan atipik özelliklere sahip hastalarda veya hızla kötüleşen böbrek fonksiyonlarında, kresentik glomerülonefriti dışlamak ve kronik hasarın derecesini belirlemek için pozitif anti PLA2R antikor serolojisinin varlığına bakılmaksızın böbrek biyopsisi yapılmalıdır.

Serum anti-PLA2R antikor testi negatif olan hastalarda proteinüri veya nefrotik sendromun nedenini belirlemek için kontrendike bir durum olmadığı sürece böbrek biyopsisi yapılmalıdır. Eğer hasta böbrek biyopsisini reddediyor veya kontrendikasyon sebebiyle

biyopsi yapılamıyorsa; başlangıçta negatif serum antikor testine sahip bazı hastalarda, serum anti-PLA2R antikorları üç ila dört ay içinde tekrar gelişebileceğinden testi tekrarlamak gerekir. Kontrol serum anti-PLA2R antikor testi negatifse, mümkünse böbrek biyopsisi yapılmalıdır.

Biyopside MN'nin karakteristik histolojik lezyonlarına sahip hastalarda; rutin bakılan ışık mikroskopisi, immüno Floresans ve elektron mikroskopisine ek olarak, PLA2R için de boyama yapılmalıdır. PLA2R için pozitif boyamaya sahip hastaların neredeyse tamamı PLA2R ilişkili primer MN ile uyumludur. Biyopside PLA2R negatif olan hastalar, primer veya sekonder MN ile uyumlu olabilir ve bu hastalara daha ileri tanısal testler yapmak gerekebilir. Bu tür hastalarda, klinik veya histolojik olarak herhangi bir sekonder hastalık kanıtı yoksa, immüno globulin alt tipleri (İgG1, 2, 3, 4) için boyama yapılmalıdır. İgG1, İgG2 veya İgG3 baskınlığı olan hastalar büyük olasılıkla sekonder MN ile uyumlu bir tanıya sahiptir (1) Serolojik testlerle sekonder MN için bir neden tespit edilememişse, bu hastalarda malignite görülme riski bulunduğu için, hastalar malignite açısından taranmalıdır.

PLA2R için negatif boyanma ve İgG4 baskınlığı olan hastalarda primer MN ile uyumlu olabilir. Böyle hastalarda eğer mümkünse, anti-THSD7A antikorları için serolojik testler ve THSD7A için boyama yapılmalıdır. Eğer THSD7A pozitif saptanırsa; malignite açısından uygun tarama yapılmalıdır. PLA2R'nin negatif boyanması ve İgG ve alt sınıfları için negatif boyanması olan hastalar maskelenmiş MN teşhisine sahip olabilir.

2.6.1.Malignite Taraması

MN ve kanser arasındaki bağlantı iyi bilinmektedir. Bununla birlikte, MN ile ilişkili kanserin gerçek prevalansı ve özellikleri henüz net tanımlanmamıştır. MN tanısı konulan hastalara, anti-PLA2R antikoru negatif ve başka bir sekonder sebep bulunamamışsa yaşa ve riske uygun kanser taraması yapılmalıdır (33). MN'li hastalarda altta yatan aktif bir malignite veya ilerleyen dönemde ortaya çıkacak bir malignite olabilir. Bununla birlikte, bu maligniteler MN ile mutlak ilişkili de olmayabilir. Malignite ilişkili MN hastaların çoğunda, kanser tanısı önceden konmuştur ya da hasta proteinüri ile başvurduğunda malignite kliniği de belirgin olarak görülmektedir. Nadiren, MN tanısı malignite ile aynı anda ortaya çıkmaktadır (34). Eğer anti-PLA2R antikoru pozitif saptanmışsa, hastanın kanserle ilişkili MN'ye sahip olma olasılığı oldukça düşüktür(33). Bununla birlikte, anti-PLA2R antikor testi negatifse veya böbrek histolojisi sekonder MN ile uyumluysa ve sekonder MN'nin başka sebebi bulunamamışsa, malignite açısından çok iyi tarama yapılmalıdır. Kanser taraması, MN'nin

teşhisinden sonra 5 ile 10 yıl boyunca devam etmelidir, çünkü MN ile ilişkili kanserler ilerideki dönemlerde de ortaya çıkabilir.

2.7. Tedavi

2.7.1. İmmüsupresif Olmayan Tedaviler

Primer MN’li hastalarda spontan iyileşme oranı göz önüne alındığında, hangi hastalara immüsupresif tedavi verileceği dikkatli bir şekilde belirlenmelidir. Özellikle daha şiddetli veya progresif hastalığı olan seçilmiş hastalar immünosüpresif tedavi almalıdır. Buna karşılık, hemen hemen tüm hastalar, RAS blokeri, hiperlipidemik tedavi ve tromboemboli riski olan hastalarda antikoagülasyon tedavisi gibi nefrotik sendroma yönelik daha genel tedaviler almalıdırlar. Aynı şekilde tüm hastalar; kan basıncı kontrolü, ödem kontrolü, kardiyovasküler olaylar ve tromboembolizm risklerini sınırlamaya yönelik konservatif tedaviler açısından değerlendirilmelidir.

Proteinürisi ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda ACE inhibitörü veya ARB öncelikle tercih edilen antiproteinürik tedavilerdendir. Çünkü RAS blokajı, intraglomerüler basıncı düşürerek, hastalığın progresyon hızını önemli ölçüde azaltır. ACE inhibitörleri ve ARB’lerin bu olumlu etkisi bilinmesine rağmen, randomize kontrollü bir çalışma olmadığı için, remisyon sıklığı üzerindeki faydaları hakkında kesin sonuçlar çıkarmak mümkün değildir (35). Ek olarak, primer MN’li az sayıda hastada yapılan bir çalışmanın sonucuna göre antiproteinürik tedaviye yanıt MN’de diğer glomerüler hastalıklardan daha azdır (36).

Kronik böbrek hastalığı(KBH) olan hastalarda optimal proteinüri hedefi 1000 mg/günün altı olmalıdır. Primer MN’li hastalarda bu hedefe ulaşmak genellikle zordur. Bu yüzden MN’li hastalarda parsiyel remisyon tanımlanmıştır. Parsiyel remisyon 3.5g/gün altında proteinüri veya proteinüride başlangıça göre %50 veya daha fazla azalma olarak tanımlanmaktadır (37).

MN hastalarında hedef kan basıncı, proteinürisi olan diğer kronik böbrek hastalarındaki ile aynıdır. KBH, kardiyovasküler riskte belirgin bir artış ile ilişkili olduğundan dolayı kan basıncı kontrolü aynı şekilde kardiyovasküler koruma sağlayabilir. MN hastalarında kan basıncı hedefine ACE inhibitörleri ile ulaşılamazsa diğer ajanlar da tedaviye eklenebilir. Özellikle volüm yükü olan hastalarda loop diüretikleri kullanılabilir. Diüretik tedaviyle, hastada ödem hala mevcutsa veya kuru ağırlığa henüz ulaşamamışsa tedavinin dozu arttırılabilir. Eğer diüretik tedavi esnasında hastada kan üre veya serum kreatinin

konsantrasyonunda açıklanamayan bir artış veya ortostatik hipotansiyon gelişirse; bu bulgular hipovolemi ve doku perfüzyonunda azalma ile ilişkili olduğundan diüretik tedavinin dozu azaltılmalı veya kesilmelidir. Düşük tuzlu diyet, MN'li hastalarda özellikle ACE inhibitörleri kullanan hastalarda; antihipertansif tedavinin ve ödem kontrolünün önemli bir bileşenidir. Bununla birlikte, yüksek tuzlu diyet proteinüriyi artırabilir ve bazı hastalarda yüksek tuzlu diyetin immünolojik aktiviteyi arttırarak hastalık progresyonunu arttırıcı etkisi olduğuna inanılmaktadır.

Hiperlipidemi, nefrotik sendromlu hastalarda yaygın olarak saptanmaktadır. Onkotik basıncın azalmasıyla birlikte; hepatik apoprotein B gen transkripsiyonunun uyarılması ile hiperlipidemi ortaya çıkar. Düşük onkotik basıncın hepatosit aracılığıyla lipoprotein üretimini uyarmasının nedeni bilinmemektedir (38). Bu basit bir kompensasyon mekanizması değildir, çünkü lipoproteinlerin onkotik basınca çok az miktarda katkısı bulunmaktadır. Ayrıca, plazma onkotik basıncının albümin veya dekstran ile yükseltilmesinin bu değişiklikleri tersine çevirdiği in vitro olarak gösterilmiştir ve nefrotik sendromlu hastalarda lipit düzeylerinde hızlı bir azalma olduğu saptanmıştır (39). Bu sebeple nefrotik sendromun neden olduğu lipit anormallikleri hastalığın iyileşmesi ile tersine döner. Nefrotik sendrom ve hiperlipidemisi olan hastalar, özellikle diğer kardiyovasküler risk faktörleri varsa, aterosklerotik hastalık için artmış risk altındadır. Hiperlipidemi, aynı zamanda glomerüler hasarı da artırabilir. Bu nedenle hiperlipidemi mutlaka tedavi edilmelidir. Tedavide tercih edilen en önemli ajan statinlerdir. Bir çalışmada, statinlerin endotel fonksiyonunu iyileştirerek renoprotektif olabileceği de gösterilmiştir(40).

Nefrotik sendromlu, özellikle MN'li hastalar, derin ven trombozu, renal ven trombozu veya pulmoner emboli gibi trombotik olaylar açısından riskli grupta bulunmaktadır (41). Özellikle tanı anında; düşük serum albümin düzeyinin, proteinüri oranından bağımsız olarak tromboemboli riskini arttırdığı gösterilmiştir. Serum albümini 2,8 g/dl'den yüksek olan hastalarla karşılaştırıldığında, serum albümini 2,8 g/dl'nin altında olan hastalarda tromboz riski 2,5 kat daha fazladır (41). Tromboembolik olayı olan tüm hastalar başlangıçta düşük moleküler ağırlıklı veya unfraksiyone heparin ile tedavi edildikten sonra oral antikoagülasyon (örn; warfarin) ile tedavi edilmelidir. Ayrı bir konu, tromboembolizm riski yüksek olan hastalarda profilaktik antikoagülasyonun kullanımınıdır. Özellikle gebe MN'li hastalarda albümin 2.5 g/dl altında ise profilaksi önerilmektedir. Gebe olmayan diğer MN'li hastalarda ise albümin değeri 2 gr/dl altında profilaksi önerilmektedir (42). Albümin değeri 2-3 g/dl olan

vakalarda ise klinisyenin tercihi ve diğer risk faktörleri göz önüne alınarak emboli profilaksisi verilebileceği belirtilmektedir(42).

2.7.2. İmmünsüpresif Tedaviler

Hafif ile orta derecede hastalığı olan birçok hastanın spontan remisyona girme olasılığı bulunmaktadır. İmmünsüpresif ajanların toksisiteside göz önünde bulundurulduğunda immünsüpresif tedavi kararı verilirken hastalar iyi değerlendirilmelidir. Özellikle serum kreatinininde açıklanamayan bir artış olduğunda veya persistan proteinürileri olan yüksek riskli hastalar immünsüpresif tedavi açısından erkenden değerlendirilmelidir(43). Birinci basamak immünsüpresif tedavi; sitotoksik ilaçlar (genellikle siklofosfamid), glukokortikoidler ve kalsinörin inhibitörlerinden oluşmaktadır. Bir rejime cevap vermeyen hastalar genelde diğer ajanlarla tedavi edilir ve dirençli hastalığı olan hastalarda en önemli tedavi ajanı olarak RTX kullanılmaktadır. Yine mikofenolat mofetil veya azatioprin de daha az sayıda kanıtı olan alternatif immünosüpresif ilaçlardır. Tüm bu tedavi kararlarından önce hastanın düşük, orta ve yüksek ilerleme riski şeklinde risk sınıflandırması yapılmalıdır.

Düşük Riskli Hastalar: GFR'si normal ve proteinürisi 4,0 g/gün'den az olan asemptomatik hastalarda, altı aylık bir gözlem süresi boyunca progresif hastalık riski düşüktür. Bu hastalar, sıklıkla spontan parsiyel veya tam remisyona girdikleri için subnefrotik proteinüri olduğu sürece immünosüpresif tedavi kullanılmamalıdır(44). Sadece immünsüpresif olmayan konservatif tedavi ile takip edilmeli ve hastalık progresyonu açısından periyodik olarak izlenmelidir. Progresif hastalık gelişme riski özellikle ilk iki yıl daha yüksek olduğu için proteinüri ve kreatinin düzeyleri ilk 2 yıl yılda en az 2 kere görülmelidir(44).

Orta Riskli Hastalar: Altı aydan uzun süre devam eden 4,0 ila 8,0 g/gün arasında proteinürisi olan hastalar, $GFR \geq 80$ ml/dk ve asemptomatik hastalık veya diüretiklerle kontrol altında ödemi olan hastalar orta risk grupta yer alırlar. Bu grupta yer alan hastalarında yaklaşık % 45'i üç ila altı yıllık bir süre boyunca spontan olarak tam veya parsiyel remisyona girer (45). Spontan remisyon özellikle kadın ve çocuk hastalarda, serum kreatinini normal ve 50 yaşın altındaki yetişkinlerde daha sık görülür(45). Herhangi bir kanıtlanmış çalışma bulunmamasına rağmen, parsiyel remisyon oranı ACE inhibitörleri veya ARB'lerin kullanımıyla ilişkili daha yüksek oranda görülebilir. İmmünsüpresif tedavi potansiyel olarak ciddi yan etkilere sahip olduğundan ve kayda değer bir nüks oranı ile ilişkili olduğundan dolayı, orta derecede progresyon riski olan hastalarda, böbrek fonksiyonunun sabit kalması ve ödemin diüretiklerle kontrol edilmesi koşuluyla, altı ay boyunca immünosüpresif tedavi

uygulanmadan; hastaların yakından izlenmesi önerilmektedir. Fakat immünsüpresif olmayan tedavilere rağmen altı aydan uzun süre 4 g/gün üzerinde proteinürisi olan hastalarda immünsüpresif tedavi verilmesi önerilmektedir.

Yüksek Riskli Hastalar: Yüksek riskli hastalar, maksimum immünsüpresif olmayan konservatif tedavilere rağmen. üç aydan uzun süre devam eden 8 g/gün üzeri proteinürisi olan hastalar olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalarda ayrıca belirgin hipoalbüminemi ve ödem gibi nefrotik bulgular daha ağır görülür. Bu hastalar etkili tedavi almazlarsa son dönem böbrek hastalığına ilerleme oranı yaklaşık olarak %75'tir (46). Yüksek riskli hastalar genellikle immünsüpresif tedavi alırlar. Yüksek risk olarak sınıflandırılan tüm hastalar için, glukokortikoidler artı bir sitotoksik ilaç veya glukokortikoidler artı siklosporinden oluşan kombinasyon tedavisi benzer etki düzeyine sahip kabul edilebilir. Şiddetli semptomlar, belirgin hipoalbüminemi (<2,0 g/dl) veya yüksek serum kreatinin düzeyi ile başvuran hastalara gecikmeden immünsüpresif tedavi başlanmalıdır. Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda (3 ay boyunca GFR< 30 ml/dk/1,73m² olanlar) immünosüpresif tedavinin yararlı olduğu net değildir. Günde 8 g'dan fazla proteinüri veya progresif hastalığı olan yüksek riskli hastaları tedavi etme kararı bireyselleştirilmelidir. Bu hastalardan özellikle GFR'si normal olanların tedaviye yanıt verme şansı yüksektir (47). Yine de hangi hastaların klinik olarak anlamlı bir yanıtı sahip olacağını önceden tahmin etmek mümkün değildir. Böbrek fonksiyonunun azalması için başka belirgin nedeni olmayan veya gözlem altındayken progresif bozulma gösteren hastalar gecikmeden immünsüpresif ajanlarla tedavi edilmelidir.

2.7.2.1.Kortikosteroidler

Primer MN tedavisinde yapılan çalışmalardaki genel konsensüs; kortikosteroidlerin tek başına kullanımının proteinüri, hastalık progresyonu veya böbrek sağkalımı üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığıdır(56). Bu nedenle MN'nin tedavisi için tek başına kortikosteroidlerin kullanılması önerilmez. Tek istisna, uzun süreli gözlemsel çalışmaların, monoterapi olarak kortikosteroidlerin kullanımı ile hem proteinüri hem de böbrek fonksiyonlarının korunmasında iyileşme gösterdiği Doğu Asya (Japon) popülasyonu olabilir (57).

2.7.2.2.Sitotoksik Tedavi ve Kortikosteroidler

Orta riskli hastalar olarak kategorize edilen hastalarda yapılan randomize prospektif çalışmalarda, glukokortikoidlerle birlikte verilen siklofosamid veya klorambusilin remisyonunu sağlamada ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemeyi önlemede etkili olduğu

bulunmuştur (48). Siklofosfamid ve klorambusil bazlı rejimler, eşit derecede etkili olmasına rağmen; klorambusil daha fazla yan etkiye sahip olduğundan, siklofosfamid bazlı rejim daha çok tercih edilmiştir (49). Sitotoksik tedaviyi içeren çalışmaların çoğu prednizon ile kombine kullanımı içermiştir ve tek başına siklofosfamidin hastalık remisyonuna faydası daha azdır (48,49). Siklofosfamid ile daha düşük toksisite oranı göz önüne alındığında, tercih edilen rejim oral prednizon (günde 0.5 mg/kg) veya 1, 3 ve 5 ay boyunca verilen metilprednizolon (günde 0,4 mg/kg) ile kombine kullanılan oral siklofosfamiddir (2,0 ila 2,5 mg/kg/gün, 2, 4 ve 6 aylar için verilir). Glukokortikoid tedavisi oral prednizon almadan; üç gün boyunca günde 1 g intravenöz pulse metilprednizolon ile başlar.

2.7.2.3. Kalsinörin İnhibitörleri

Siklosporin ve takrolimusun, MN'li hastalarda etkinliği kanıtlanmıştır. Siklosporin artı düşük doz prednizon (maksimum 10 mg/gün), proteinüri remisyonunu sağlamada ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemeyi önlemede etkilidir (50). Siklosporin ile ilgili en iyi veriler, steroide yanıtız 51 hastadan yapılan randomize bir çalışmadan elde edilmiştir (51). Siklosporin ile tedavi edilen grupta parsiyel remisyon oranı % 75, siklosporin almayan sadece konservatif tedavileri alan plasebo grubunda ise %22 olarak bulunmuştur (51). Böbrek fonksiyonları her iki grupta da aynı saptanmış. Tedavinin kesilmesinden bir yıl sonra nüks oldukça yaygın bulunmuş, ancak siklosporin almış hastalardaki remisyon oranı plasebo ile karşılaştırıldığında %39 ile %13 olarak anlamlı farklı bulunmuştur(51).

Takrolimusun etkisi ve sonuçları siklosporine benzer olduğundan; siklosporinin alternatifi olarak kullanılmaktadır. Siklosporinde görülen hirsutizm ve dişeti hipertrofisi gibi yan etkiler takrolimus ile daha az ilişkilidir. Fakat bir yandan da, siklosporin ile daha fazla klinik deneyim ve çalışma mevcuttur. Takrolimusun etkinliği, takrolimus veya plasebo ile tedavi edilen 48 MN hastasının randomize olduğu bir çalışmasında gösterilmiştir. Tam veya parsiyel remisyon oranı takrolimus ile hem 12. ayda (% 82 karşı % 24) hem de 18. ayda (%94'e karşı % 35) önemli ölçüde daha yüksek saptanmıştır(52).

2.7.2.5.Mikofenolat Mofetil(MMF)

MN'li hastalarda mikofenolat mofetil ile yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bununla birlikte, en iyimser çalışma da bile, başlangıç yanıtı yüksek olmasına rağmen prednizon ile kombinasyon halinde kullanımda aylar içinde nüks oranı %50'ye yaklaşmıştır (53,54). MN'li kortikosteroide dirençli Asya popülasyonunda yapılan küçük bir

retrospektif çalışmada MMF ile daha yüksek bir yanıt gözlenmiştir ve parsiyel remisyon oranı % 50'ye yakın saptanmıştır (54). Muhtemelen incelenen popülasyonun etnik özellikleri ile ilişkili böyle bir sonuç alınmış olabilir. Bu yüzden; MN tedavisinde MMF'in monoterapi olarak veya kombine kullanımının faydası ve tedavideki rolü belirsizliğini korumaktadır.

2.7.2.4.Rituksimab

RTX matür B lenfosit hücrelerinin yüzeyinde bulunan CD20 antijenine karşı geliştirilmiş kimerik monoklonal IgG1 tipinde bir monoklonal antikor(mab)'dur (55). RTX, "Ronald Levy" tarafından 1980'li yıllarda malign B hücrelerini hedefleyici tedavi olarak geliştirilmiştir. RTX ajanın keşfedilmesinin öneminden önce CD20 fonksiyonu ve B hücreleri ile aralarında olan bağlantıyı anlamamız gerekir. CD20, gelişmekte olan B-hücrelerinin yanı sıra birçok B-hücre malignitesi üzerinde eksprese edilen bir glikosile transmembran fosfoproteindir. CD20'nin B hücre gelişiminin bir parçası olarak ifade edilmesinin yanı sıra, gerçek biyolojik fonksiyonu hakkında çok az şey bilinmektedir. Kalsiyumun intraselüler alana geçişiyle; B hücresi gelişimi ve aktivasyonunda rol oynadığına inanılmakla birlikte, proteinin kendisinin bir kalsiyum iyon kanalı olup olmadığı veya bu işlevi yerine getirmek için hangi sinyal yollarının aktif hale geldiği belirsizliğini korumaktadır(56). CD20 ve B hücresi ilişkileri ve reseptör aracılı benzer fonksiyonlarının bulunması sebebiyle; CD20 potansiyel bir B hücresi göstergesi olarak tanımlanmıştır. Bu sebeple RTX tedavisi doğrudan B hücre depleksiyonundan ziyade transmembran protein olan CD20 fosfoproteininin C terminal bölgesine bağlanarak etkisini gösterir.

RTX'ın CD20'ye bağlanması ile birlikte efektör mekanizmalarla ve dört ana yolla hücre ölümü gerçekleşir(58). Hem kaspaz bağımlı hem de kaspaz yolağını kullanmadan doğrudan apoptozu tetikler. Farklı bir öldürme mekanizması da klasik kompleman kaskadını tetikleyen C1 kompleksini aktive ederek membran atak kompleksinin (MAC) oluşmasına ve sonuç olarak kompleman bağlı sitotoksosite ile hücre lizisine yol açar(58). Antikora bağlı hücre aracılı sitotoksositeye (ADCC) yol açan FcγRIII reseptörü tarafından tanınarak doğal öldürücü(NK) hücreler içinde B hücrelerini doğrudan hedef haline getirirler. Dördüncü olarak da makrofajlar, CD20 bağlı rituksimabı, hedef hücrenin antikoruna bağlı fagositoza yol açan çeşitli Fcγ reseptörleri aracılığıyla tanıyarak yok eder(58). Özetle rituksimabın bağlandığı CD20 hücreleri ya doğrudan apoptoza gider ya da reseptör aracılı hedef hücre haline getirilerek makrofaj, MAC ve NK hücreleri tarafından yok edilir.

Onkolojide uygulanan ve halen en yaygın olarak kullanılan ilk mab, CD20'yi hedefleyen RTX'dır (55). İlk olarak B hücreli non-Hodgkin lenfomaya karşı kullanımı onaylanmıştır. Sonraki dönemlerde de hemen hemen CD20 pozitif tüm lenfomalarda kullanımı yaygınlaşmıştır. RTX malign B hücrelerinin yanı sıra normal B hücrelerine de saldırdığından dolayı, adaptif immün yanıtı azaltarak otoimmün hastalıkların tedavisinde de etkili olmuştur. İlk olarak 2006 yılında romatoid artrit(RA) tedavisi için FDA tarafından onaylandı. Böylelikle diğer otoimmün hastalıkların tedavisinde de RTX kullanımı için yol açılmış oldu. Bununla birlikte, RA'daki başarılı klinik çalışmalara rağmen, tüm otoimmün hastalıklar rituksimaba cevap vermez. RA tedavisinde RTX kullanımının artması bize normal B hücrelerinin mab'ye yanıtı hakkında çok şey katmıştır. Tedavi dozu, klinik yanıt ve takip konusunda da diğer otoimmün hastalıklara yol göstermiştir. Örneğin; dört haftalık 375 mg/m² RTX dozu RA hastalarında yaklaşık 6 ay boyunca periferik kandan B hücrelerini azaltır, ancak yanıt süresi kişiden kişiye değişkenlik gösterebilir (57). Şaşırtıcı bir şekilde, B hücresi depleasyonu çoğu hasta da iyi tolere edilmiş ve nadiren yan etki görülmüştür. Artmış infeksiyon riski ve aşılarla yanıtın azalması gibi sorunlar RTX tedavisi sonrası RA hastalarında görülmüştür. Böylelikle RA tedavisinden elde edilen doz, klinik yanıt ve yan etki gibi klinik tecrübeler sayesinde; diğer otoimmün hastalıklarda RTX kullanımı daha kolay hale gelmiştir.

Birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi; B-hücresi disfonksiyonu, MN'nin patogeneğinde de rol oynar. Primer MN'nin PLA2R ilişkili bir otoimmün nefropati olduğu düşünülmektedir. Bu sebeple otoimmüniteyi baskılamaya yönelik tedavi stratejileri her geçen gün gelişmektedir. Önceki yıllarda kullanılan siklofosamid, nonselektif bir şekilde B hücresi depleasyonu ile nefrotoksik antikorların üretiminin azalmasına yol açarak immünsüpresif etki göstermekteydi. Günümüzde ise RTX ile selektif B hücresi depleasyonu daha umut verici bir yaklaşım gibi görünmektedir. Bu sebeple RTX tedavisi, diğer immünosüpresif rejimlere yanıt vermemiş dirençli primer MN'si olan hastalarda kullanılmıştır. RA'de kullanılan RTX tedavi stratejilerinden elde edilen verilerle; primer MN hastalarına da benzer doz sayı ve aralıklarda uygulanmıştır. Literatürdeki çalışmalar genellikle 375 mg/m² 1 veya 2 haftada bir 2 doz veya 4 doz alan hastalardan yapılmış çalışmalarda ki verilerden elde edilmiştir. Örnek olarak birkaç pilot çalışmada, RTX, ilacın doz sayısı ve dozlar arası zaman farkındaki önemli değişikliklere rağmen, proteinüride sürekli olarak %60 ile %70 oranında azalma sağlamıştır(59,60). Ortalama 17 aylık gözlemden sonra remisyon oranları, RTX ile tedavi edilenlerde %65'e, konservatif olarak tedavi edilenlerde % 34'e yükselmiştir(p<0.01)(4).

RTX, daha önce immünoşüpresif tedavi almayan orta derecede ilerleme riski olan hastalara da fayda sağlayabilir. Altı aylık immünoşüpresif olmayan konservatif tedaviler sonrası 3.5 g/gün'ün üstünde proteinürisi olan 75 hasta ile yapılan bir çalışmada 38 hastaya haftada bir total 2 doz 375 mg/m² infüzyon RTX ve immünoşüpresif olmayan konservatif tedaviler uygulanmıştır (4). Altı ayda parsiyel remisyon veya tam remisyon oranları arasında anlamlı fark saptanmamış. Altıncı ayda proteinüri, serum kreatinin ve GFR değerleri iki grup arasında benzer bulunmuş, ancak başlangıçta hastaların % 73'ünde bulunan anti-PLA2R antikorları, RTX alan hastaların daha büyük bir bölümünde negatif saptanmış (%50 ye %12). Altı aylık takipte anlamlı fark olmamasına rağmen; hastaların 12 aylık takip ve gözlem sonrası, RTX ile tedavi edilen hastalarda tam veya parsiyel remisyon oranı % 65'e karşı % 34 olarak belirgin daha yüksek saptanmıştır (4). Büyük bir tek merkezli çalışmada, altı ay RAS blokajı tedavisine rağmen proteinüri 3.5 g/gün'den fazla olan 100 primer MN hastasında; 4 doz 1 hafta arayla RTX infüzyonları (375 mg/m²) uygulanmıştır (62). Tam remisyon 27 hastada, parsiyel remisyon 38 hastada sağlanmıştır. Kalan 35 hastada remisyon sağlanamamıştı. PLA2R ilişkili MN ile yapılan başka bir çalışmada; RTX ile tedavi edilen 35 MN'li hastanın serum örneklerinde anti-PLA2R antikorı bakıldı (61). Serum örnekleri RTX ile tedaviden önce ve tedavinin 1, 3, 6, 9 ve 12. aylarında toplandı. 25 hastada (% 71) başlangıçta anti-PLA2R antikorı pozitif. Hastaların 17(%68) 'sinde proteinüri azalmasından haftalar veya birkaç ay öncesinde antikor azaldı veya kayboldu(61). Anti-PLA2R antikorunda düşüşü olan hastaların, antikor düzeyinin değişmediği hastalara kıyasla remisyon elde etme olasılığı daha yüksek saptandı. (12. ayda %59'a karşı %0, 24. ayda %88 e karşı %33). Hatta nükseden bir hastada proteinüri başlangıcından önce anti-PLA2R antikorı oluşumu saptanmıştı(61). Bu sonuçlar, RTX ile tedavi edilen hastalarda immünolojik remisyonun klinik remisyonundan birkaç ay önce olduğunu gösteren önceki çalışmaların sonuçlarıyla tutarlıdır. Anti-PLA2R antikorundaki düşüş, RTX tedavisine klinik yanıtı öngörebilir(61). Her ne kadar bu çalışmanın prospektif başka klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekse de, RTX veya diğer terapilere karşı immünolojik cevap olarak serum anti-PLA2R antikorı takibinin, tek başına proteinüri takibine kıyasla daha doğru bir yaklaşım olduğu düşünülmektedir (63) .

Tüm bu veriler gösteriyor ki diğer immünoşüpresif tedavilere dirençli primer MN hastalarında; RTX tedavisi oldukça etkili görünmektedir. Fakat uzun vadeli nüks oranı bilinmemektedir, ancak kısa vadede nüks oranı düşük gibi görünmektedir. Diğer bir sorun da

çalışma ve veri eksikliğinden dolayı; MN'de başlangıç rejimi olarak RTX kullanımı ile ilgili kesin bir öneri bulunmamıştır.

2.7.2.6.Yaşlı Hastalarda İmmünsüpresif Tedavi

Altmış beş yaşın üzerindeki hastalardaki hastalık progresyonu erişkin ve genç hastalardaki ile benzer seyretmektedir. Bununla birlikte çalışmaların çoğunda 65 yaş üstü hasta sayısı oldukça az bulunmaktadır. Yaşlı hastalarda, immünsüpresif tedavi sadece progresyon riski yüksek olanlar ve maksimum konservatif tedavi ile remisyon sağlanamayan hastalarda düşünülmelidir(64). Çünkü yaşlı popülasyonda immünsüpresyon; infeksiyöz komplikasyonlar riskini genç hastalara göre daha fazla artırmaktadır. Hastalarda pnömoni ve sepsis gibi infeksiyöz komplikasyonlar daha sık görülebilir. Bir diğer dikkat edilmesi gereken konu da; primer MN'li yaşlı hastalar immünsüpresif tedaviden önce altta yatan malignite açısından taranmalıdır.

2.8. Prognoz

Spontan remisyona giren veya immünsüpresif tedaviler ile remisyona giren hastalar uzun dönemde genellikle iyi prognoza sahiptir. Renal fonksiyondaki progresif bir kayıp için en önemli risk faktörleri, en az üç ay boyunca devam eden ciddi proteinüri ve tanı anında düşük GFR'ye sahip olmaktır. Daha öncede belirtildiği gibi proteinüri ve kreatinin klirensine göre hastalık progresyonu ve prognozu açısından risk belirlemesi yapılabilir.

-Kreatinin klirensi normal ve 4 g/gün'ün altı proteinürisi olan hastalar düşük riskli

-Kreatinin klirensi normal ve 4-8 g/ gün proteinürisi olan hastalar orta riskli

-Kreatinin klirensi azalmış ya da 8 g/gün üzeri proteinürisi olan hastalar yüksek riskli ve daha kötü prognaza sahiptir.

Diğer önemli olumsuz risk faktörleri arasında 50 yaş üstü hastalar ve erkek cinsiyet bulunmaktadır(50,65).

3.GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Nefroloji BD tarafından takipli, primer MN tanısı böbrek biyopsisi ile konulmuş hastalar alınmıştır. Bu hastalar arasından takipleri sırasında kortikosteroid, alkileyici ajanlar ve/veya kalsinörin inhibitörlerine dirençli kabul edilerek RTX tedavisi (375 mg/m² dozunda, 8-15 gün ara ile en az iki doz) uygulanmış, 18 yaş ve üzerinde araştırmaya katılmayı kabul eden toplam 48 kişi çalışma grubunu oluşturmuştur.

Hastaların yaş, cinsiyet, tanı anındaki laboratuvar verileri, histopatolojik tanı bilgileri; hasta dosyaları ve tıbbi kayıt sisteminden alınmıştır. Hastaların böbrek biyopsi örnekleri patoloji laboratuvarında ışık mikroskobu ve immüno Floresan yöntemleri ile incelenmiş olup immünohistokimyasal özellikleri çalışmaya dahil edilmiştir. Eşlik eden hastalık olarak tanı anında diabetes mellitus(DM), hipertansiyon(HT) açısından hastalar değerlendirilmiştir.

3.2.Laboratuvar verileri

Hastaların biyokimyasal tetkikleri, kreatinin, albümin, hemoglobin, değerleri kaydedildi. Böbrek hasarının en önemli göstergelerinden biri olan proteinüri miktarı 24 saatlik idrarda protein ve/veya spot idrarda protein/kreatinin oranı bakılarak değerlendirildi. Hastaların bir kısmında anti-PLA2R antikor titreleri RTX tedavi öncesi değerlendirmeye alındı.

3.3.RTX tedavi öncesi veriler

Hastaların RTX tedavisine kadar aldığı tüm immünsüpresif ve immünsüpresif olmayan tedavileri kaydedildi. İmmünsüpresif tedavi ajanlarından kortikosteroidler, siklosporin, takrolimus, siklofosfamid, MMF, azatioprin veya ACTH kullanmış hastalar mevcuttu. Tüm bu hastalar daha önceki tedavilere dirençli ve parsiyel ya da tam remisyon sağlanamamış hastalardı. İmmünsüpresif olmayan tedavilerden ACE inhibitörü veya ARB tedavisi açısından hastalar değerlendirildi. Aynı şekilde tüm hastaların RTX tedavisi başlanmadan önce son kontrollerindeki albümin, proteinüri, kreatinin ve hemoglobin değerleri; sistolik ve diyastolik kan basınçları kaydedildi.

3.4.RTX tedavi sonrası veriler

RTX alan hastalardan analize ve karşılaştırmaya dahil edilen hastaların total doz sayısı en az 2 doz alan hastalardan oluşmaktaydı. Anafilaksi veya başka bir komplikasyon sebebiyle ilk doz sonrası tedavilerini alamayan hastalar analize dahil edilmedi. İlk doz sonrası hastaların proteinüri, albümin, kreatinin ve hemoglobin değerleri sırasıyla; 3.ay 6.ay 12.ay 18.ay ve 24.ayda değerlendirildi. Çalışmaya alınan hasta grubu RTX tedavisi sonrası en az 6 ayı doldurmuş hastalardan oluşmaktaydı. Aynı şekilde 24 aylık takipten bağımsız tüm hastaların son kontrollerindeki laboratuvar değerleride kaydedildi. Hastalar RTX sonrası gelişen hastane yatışı gerektirecek infeksiyöz komplikasyonlar veya malignite gibi diğer komplikasyonlar açısından incelendi. Parsiyel remisyona veya tam remisyona giren hastalar tekrar nüks olması durumunda nüks tarihi ve RTX tedavisinden kaç ay sonra olduğu ve hangi doz ile nüks geliştiği kaydedildi. Aynı şekilde tedaviye hiç cevap vermeyen hastalar ya da renal replasman tedavisi alan hastalar son kontrollerindeki verilerine göre değerlendirildi. Mortalite ile sonuçlanan hastalarda ölüm sebebi RTX ilişkili komplikasyon veya renal yetmezlik ilişkili komplikasyondan gelişip gelişmediği ve ölüm sebepleri incelendi. Hastaların son takiplerindeki idame immünsüpresif tedavi alıp almadıkları veya nüks olan vakalardaki son takiplerinde kullanılan immünsüpresif rejimler değerlendirildi.

3.5.İstatistik

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçüldü. Bağımlı nicel verilerin analizinde eşleştirilmiş örneklem t test, Wilcoxon testi kullanıldı. Analizlerde SPSS 26.0 programı kullanılmıştır.

4.BULGULAR

Bu çalışmaya İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji B.D tarafından takipli diğer immünsüpresif tedavilere dirençli; RTX tedavisi almış 48 hasta dahil edildi.

Hastaların ortalama yaşı $45,3 \pm 17,2$ idi.

Çalışmaya katılanların 27(%56,3)'si erkek 19(39,6)'u kadındı.

Tanı anında hastaların 16(%33,3)'sının hipertansiyonu 6(%12.5)'sının diyabeti mevcuttu. İmmünsüpresif olmayan tedavilerden ACE inhibitörü veya ARB alan hasta sayısı 47(%97.5) kişiydi.

İmmünsüpresif tedavilerden steroid almış 44(%91,7), takrolimus tedavisi almış 6(%12.5), siklosporin kullanmış 41(%85,4), MMF almış 11(%22,9), azatioprin almış 4(%2,1), siklofosfamid almış 1 (%2,1) ve çalışma kapsamı koşullarında ACTH almış 1 (%2,1) hasta mevcuttu.

Çalışmaya katılan tüm hastaların tanı anındaki ortalama kreatinin değeri $0,8 \pm 0,3$ mg/dl idi. Tanın anındaki en yüksek kreatinin değeri 1.5 mg/dl saptandı. Tanı konulduğu anda ortalama albümin değeri $2,5 \pm 0.7$ g/dl saptandı. En düşük albümin değeri 1.3 g/dl saptandı. Hastaların tanı anındaki 24 saatlik idrar ve/veya spot idrar protein/kreatinin değerlerinin ortalaması $7,6 \pm 4,2$ g/gün olarak tespit edildi. En yüksek proteinüri 20 g/gün olarak bulundu.

Tüm hastaların başvuru esnasındaki ortalama hemoglobin değeri $13 \pm 1,4$ g/dl idi.

Tablo 2:Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri

		Min-Mak	Medya n	Ort.±ss/n-%
Yaş		17,0 - 97,0	42,2	45,3 ± 17,2
Cinsiyet	Kadın			19 39,6%
	Erkek			27 56,3%
HT	(-)			32 66,7%
	(+)			16 33,3%
DM	(-)			42 87,5%
	(+)			6 12,5%
ACEI/ARB	(-)			1 2,1%
	(+)			47 97,9%
Steroid	(-)			4 8,3%
	(+)			44 91,7%
FK	(-)			42 87,5%
	(+)			6 12,5%
CSA	(-)			7 14,6%
	(+)			41 85,4%
MMF	(-)			37 77,1%
	(+)			11 22,9%
AZA	(-)			44 91,7%
	(+)			4 8,3%
CYC	(-)			47 97,9%
	(+)			1 2,1%
ACTH	(-)			47 97,9%
	(+)			1 2,1%
Kreatinin		0,3 - 1,5	0,9	0,8 ± 0,3
Albumin		1,3 - 3,7	2,4	2,5 ± 0,7
Proteinüri		2,0 - 20,0	6,5	7,6 ± 4,2
HGB		9,5 - 16,0	13,0	13,0 ± 1,4

Çalışmaya alınan hastaların ikisinin biyopsisi dış merkezde olması sebebiyle patoloji raporuna ulaşamadı. Aynı şekilde 1 hastanın immün boyama sonuçlarına ulaşamadı. Diğer 46 hastanın biyopsilerindeki genel patolojik özelliklere bakacak olursak;

Biyopsilerden elde edilen ortalama glomerül sayısı; 19.5±9,9 idi. Global skleroz olan glomerül sayısı 1.5±2, segmental skleroz 0,5±1,1 saptandı.

Biyopside kresent olan hasta sayısı 4(%8.3) idi.

İmmün boyaması yapılan 45 hastanın özelliklerini incelersek; İgG birikimi 43(%95,8), İgM 16(%33,3) hastada tespit edildi. C3 birikimi +1 olan 20(%41,7), +2 birikimi olan 14(%29,2),

+3 birikimi olan 10(20.8) hasta mevcuttu. Lambda birikimi 37(%77,2) hastada, kappa 35(%72,9) hastada saptandı.

Tedavi öncesi dokuda PLA2R antijeni 1 hastada dış merkezde bakılmıştı ve pozitif saptandı. Serum anti-PLA2R antikor 31 hastada RTX tedavi öncesi çalışılmıştı. Bu hastalardan 23(%74)'ünde pozitif saptandı. Anti-PLA2R antikor pozitif 11(%35,4) hastanın antikor düzeyi titresiz çalışılmıştı. 2(%6,4) hastanın 1/100 titrede, 1 (%3,2) hastanın 1/1000 titre, 2(%6,4) hasta 1/160 titre, 6(%19,3) hastanın 1/320 titre pozitif bulundu.



Tablo 3: Hastaların patolojik özellikleri

		Min-Mak	Medya n	Ort.±ss/n-%
Total Glomeruli		5,0 - 50,0	18,0	19,5 ± 9,9
Crescent.1.Or.0		0,0 - 3,0	0,0	0,1 ± 0,5
Global Sclerosis		0,0 - 9,0	1,0	1,5 ± 2,0
Segmental.Sclerosis		0,0 - 5,0	0,0	0,5 ± 1,1
CRESCENT.1.OR.0	,0		42	87,5%
	1,0		4	8,3%
	,0		2	4,2%
	1,0		2	4,2%
IGG	2,0		2	4,2%
	3,0		37	77,1%
	4,0		2	4,2%
	,0		40	83,3%
IGA	1,0		4	8,3%
	3,0		1	2,1%
	,0		29	60,4%
IGM	1,0		16	33,3%
	,0		1	2,1%
	1,0		20	41,7%
C3	2,0		14	29,2%
	3,0		10	20,8%
	,0		44	91,7%
FIB	1,0		1	2,1%
C1Q	,0		45	93,8%
	,0		8	16,7%
	1,0		3	6,3%
LAMBDA	2,0		9	18,8%
	3,0		23	47,9%
	4,0		2	4,2%
	,0		10	20,8%
	1,0		2	4,2%
KAPPA	2,0		10	20,8%
	3,0		22	45,8%
	4,0		1	2,1%

Tablo 4: Anti-PLA2R antikor düzeyleri

PLA2R.O.OR.1	0	8	25,9%
	1,0	23	74,1%
PLA2R.TITER	1/100	2	6,4%
	1/1000	1	3,2%
	1/160	2	6,4%
	1/320	6	19,3%
	163	1	3,2%
	Pozitif (titresiz)	11	35,4%

RTX tedavisi tüm hastalara 375mg/m2 dozunda uygulandı. Hastalar haftada 1 veya 2 haftada 1 total dozlarını aldı. 28(%58,3) hasta 4 doz, 13(%27,1) hasta 2 doz, 3(%6,3) hasta 3 doz, 1(%2,1) hasta 5 doz, 1(%2,1) hasta 10 doz RTX aldı. 2(%4,2) hasta doz aldı. Bu 2 hastanın biri ilk doz sonrası anafilaksi gelişmesi sebebiyle sonraki dozları alamadı. Diğer hastada ilk dozdan bir hafta sonrasında sepsis sebebiyle eks oldu.

Tablo 5: Hastaların RTX doz sayısı

		n	%
Toplam Doz	I	2	4.2%
	II	13	27.1%
	III	3	6.3%
	IV	28	58.3%
	V	1	2.1%
	X	1	2.1%

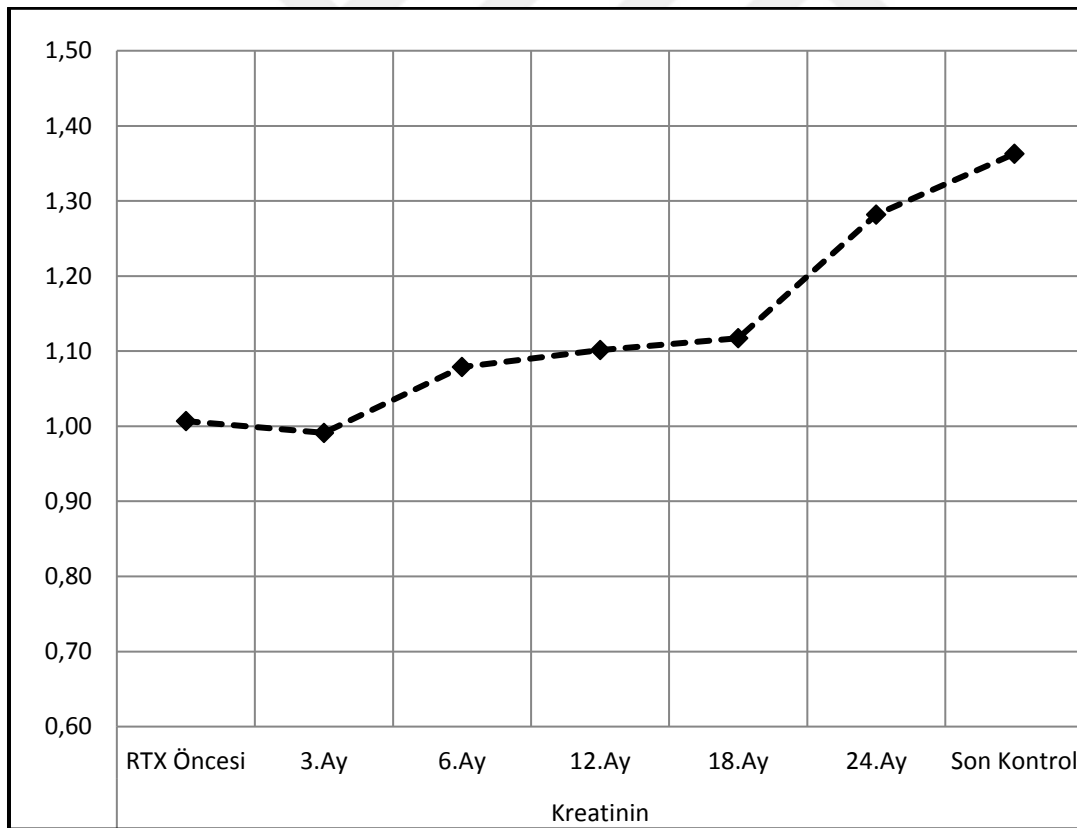
Hastaların RTX tedavisi sonrası kreatinin takipleri incelendiğinde; 3.ay kreatinin değeri RTX öncesine göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir. 6.ay kreatinin değeri RTX öncesine göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir. 12.ay kreatinin değeri RTX öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir. 18.ay kreatinin değeri RTX öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir. 24.ay kreatinin değeri RTX öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir. Son kontrol kreatinin değeri RTX öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir. (Tablo 5, Şekil 1)

Tablo 6: RTX tedavisi sonrası kreatinin takibi

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss	p*	p‡
Kreatinin					
RTX Öncesi	0,30 - 2,40	0,90	1,01 ± 0,50		
3.Ay	0,30 - 3,64	0,93	0,99 ± 0,56	0,142 ^w	
6.Ay	0,20 - 3,17	1,00	1,08 ± 0,60	0,314 ^w	0,928 ^w
12.Ay	0,20 - 2,98	1,10	1,10 ± 0,53	0,003 ^w	0,001 ^w
18.Ay	0,40 - 2,70	0,90	1,12 ± 0,66	0,012 ^w	0,886 ^w
24.Ay	0,40 - 3,97	1,00	1,28 ± 0,89	0,011 ^w	0,038 ^w
Son Kontrol	0,30 - 6,40	1,20	1,36 ± 1,03	0,001 ^w	0,385 ^w

^w Wilcoxon test

p* RTX öncesi döneme göre kıyas / p ‡ Bir önceki ölçüme göre kıyas

Şekil 1: RTX tedavisi sonrası kreatinin grafiği

Hastaların albümin değerleri incelendiğinde; RTX tedavi öncesi albümin değeri 2.97 g/dl iken, RTX sonrası 3. ayda 3,47 g/dl, 6. ayda 3,61 g/dl, 12. ayda 3,88 g/dl 24. ayda 3,72 g/ dl saptandı.

Hastaların RTX tedavisi sonrası albümin değerlerini incelersek; 3.ay albümin değeri RTX öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir. 6.ay albümin değeri RTX öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir. 12.ay albümin değeri RTX öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir. 18.ay albümin değeri RTX öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir. 24.ay albümin değeri RTX öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir. Son kontrol albümin değeri RTX öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir. (Tablo 6, Şekil 2)

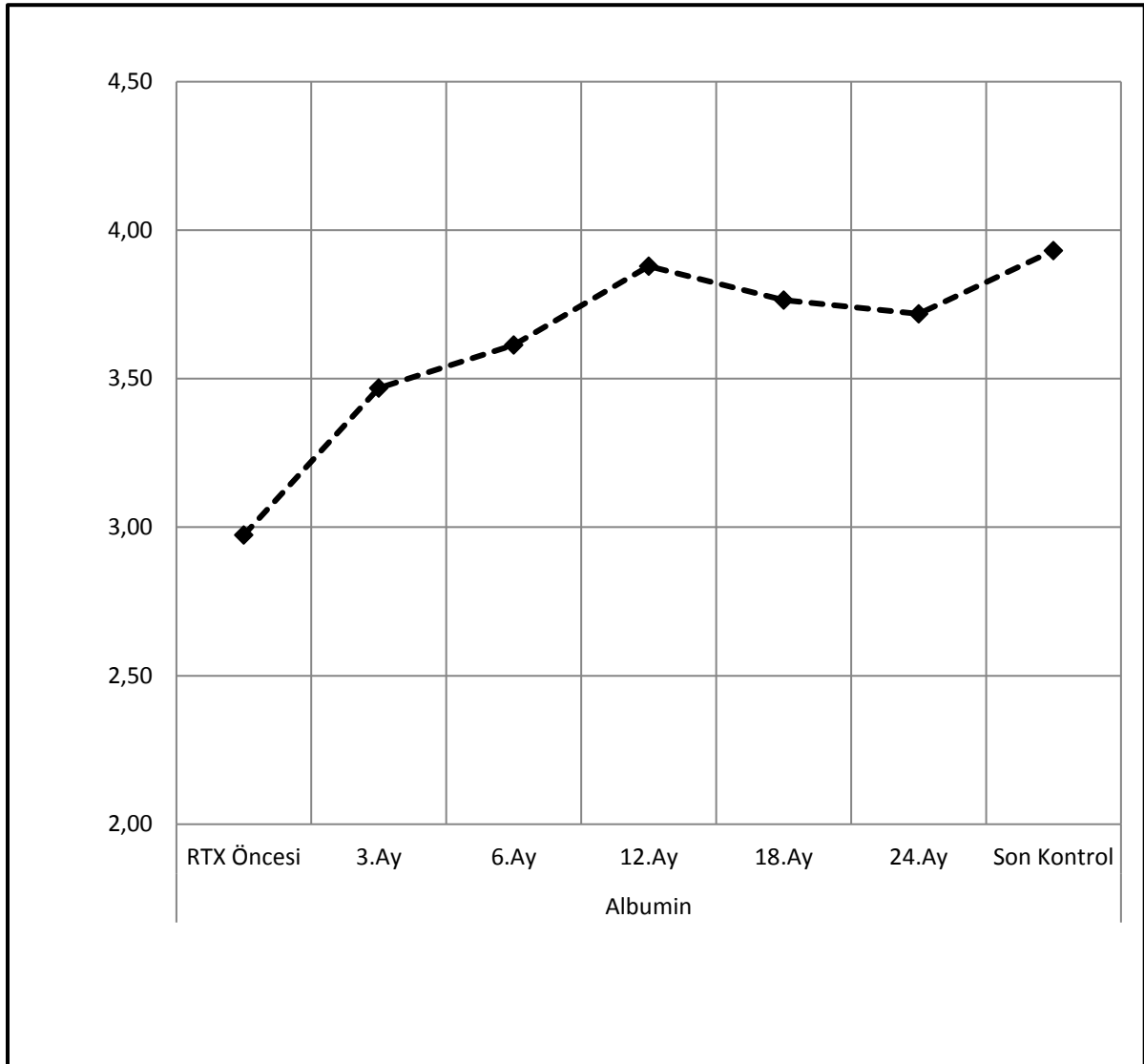
Tablo 7: RTX tedavisi sonrası albümin takibi

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss	p*	p‡
Albumin					
RTX Öncesi	1,43 - 4,60	3,09	2,97 ± 0,76		
3.Ay	1,49 - 4,70	3,51	3,47 ± 0,72	0,000 ^w	
6.Ay	1,76 - 4,76	3,84	3,61 ± 0,77	0,000 ^w	0,019 ^w
12.Ay	2,00 - 4,76	4,01	3,88 ± 0,67	0,000 ^w	0,001 ^w
18.Ay	2,40 - 5,27	3,75	3,77 ± 0,71	0,000 ^w	0,853 ^w
24.Ay	2,49 - 4,80	3,58	3,72 ± 0,64	0,000 ^w	0,586 ^w
Son Kontrol	1,76 - 5,04	4,00	3,93 ± 0,70	0,000 ^w	0,067 ^w

^w Wilcoxon test

p* TX öncesi döneme göre kıyas / p ‡ Bir önceki ölçüme göre kıyas

Şekil 2: RTX tedavisi sonrası albümin grafiği



Hastaların proteinürileri incelendiğinde; RTX öncesi proteinüri 7 g/ gün iken ; RTX sonrası 3. Ayda 3,8 g/gün, 6. ayda 3,9 g/gün, 12. Ayda 2,6 g/gün 24. Ayda 3,4 g/ gün saptandı.

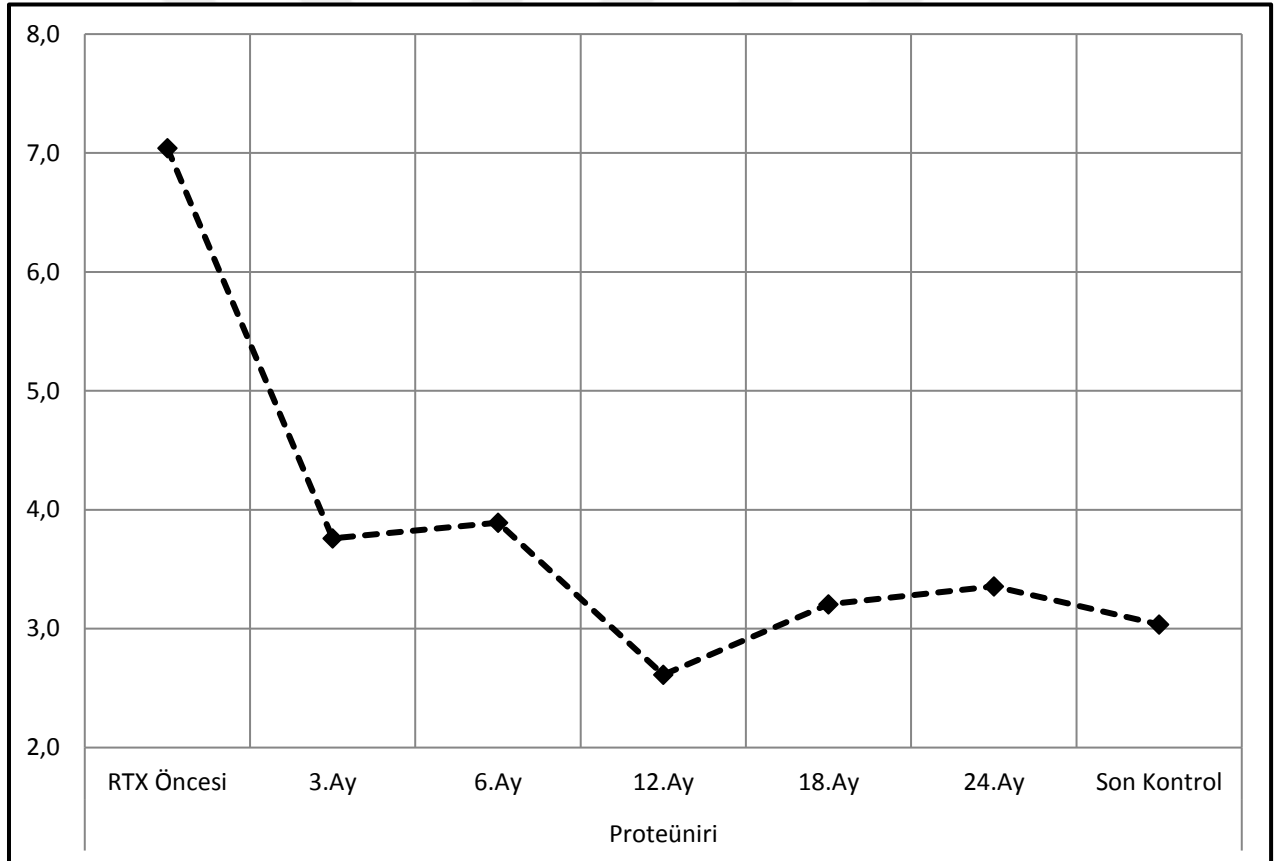
Hastaların RTX tedavisi sonrası proteinüri değerleri incelendiğinde; 3.ay proteinüri değeri RTX öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. 6.ay proteinüri değeri RTX öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. 12.ay proteinüri değeri RTX öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. 18.ay proteinüri değeri RTX öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. 24.ay proteinüri değeri RTX öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. Son kontrol proteinüri değeri RTX öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. (Tablo 7, Şekil 3)

Tablo 8: RTX tedavisi sonrası proteinüri takibi

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss	p*	p‡
Proteinüri					
RTX Öncesi	0,9 - 18,0	6,1	7,0 ± 3,5		
3.Ay	0,2 - 11,5	3,5	3,8 ± 2,6	0,000 ^w	
6.Ay	0,2 - 15,0	3,0	3,9 ± 3,4	0,000 ^w	0,132 ^w
12.Ay	0,1 - 10,1	1,6	2,6 ± 2,4	0,000 ^w	0,001 ^w
18.Ay	0,1 - 10,0	2,5	3,2 ± 2,8	0,000 ^w	0,403 ^w
24.Ay	0,1 - 12,0	3,3	3,4 ± 2,8	0,000 ^w	0,227 ^w
Son Kontrol	0,1 - 13,4	1,7	3,0 ± 3,2	0,000 ^w	0,237 ^w

^w Wilcoxon test

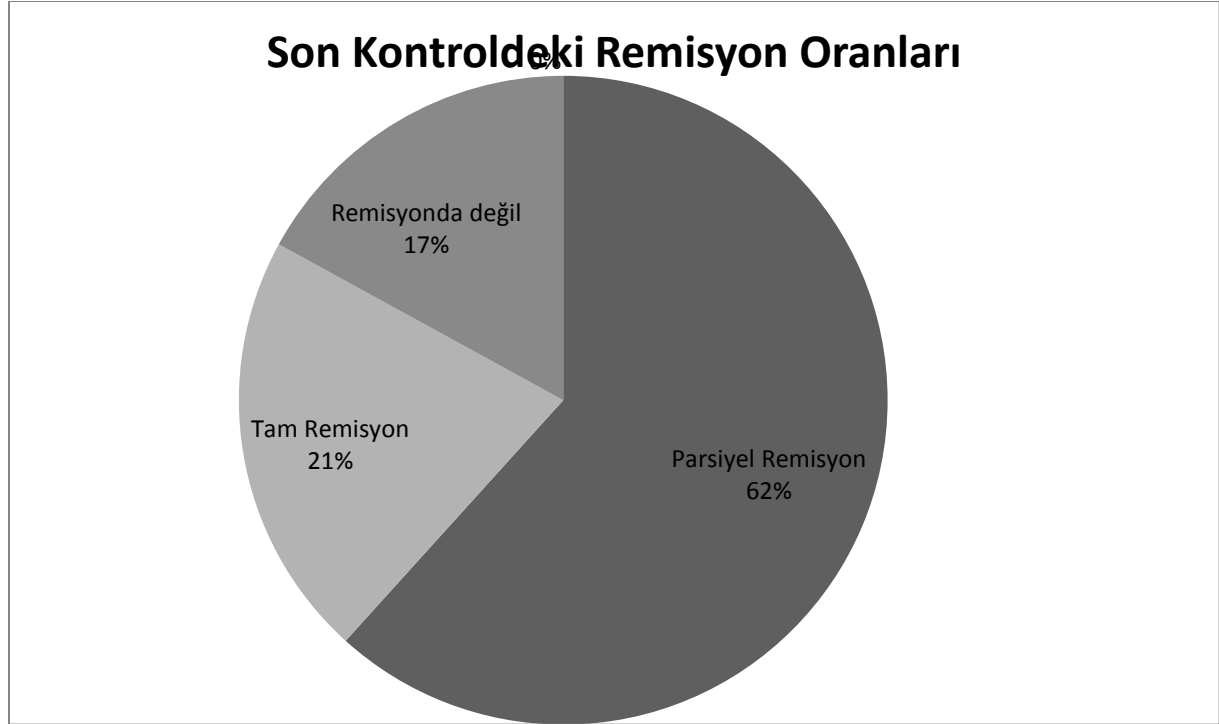
p* TX öncesi döneme göre kıyas / p ‡ Bir önceki ölçüme göre kıyas

Şekil 3: RTX tedavisi sonrası proteinüri grafiği

Hastaların son kontrol proteinüri değerlerine göre parsiyel remisyon, tam remisyon ve remisyonda olmayan hastaları incelersek; 29(%61,7) hasta parsiyel remisyonda, 10(%21,3) hasta tam remisyonda saptandı. 8(%17) hasta remisyona girmemişti

Tablo 9: Son kontroldeki proteinüri oranları

		n	%
Son Kontrol Proteüni	Artış Var	6	12.8%
	% 50 den az düşüş	12	25.5%
	% 50 den fazla düşüş	29	61.7%
Son Kontrol Proteüni	< 0.5 gr	10	21.3%
	0.5-3.5	20	42.6%
	> 3.5 gr	17	36.2%

Şekil 4: Son kontroldeki remisyon oranları

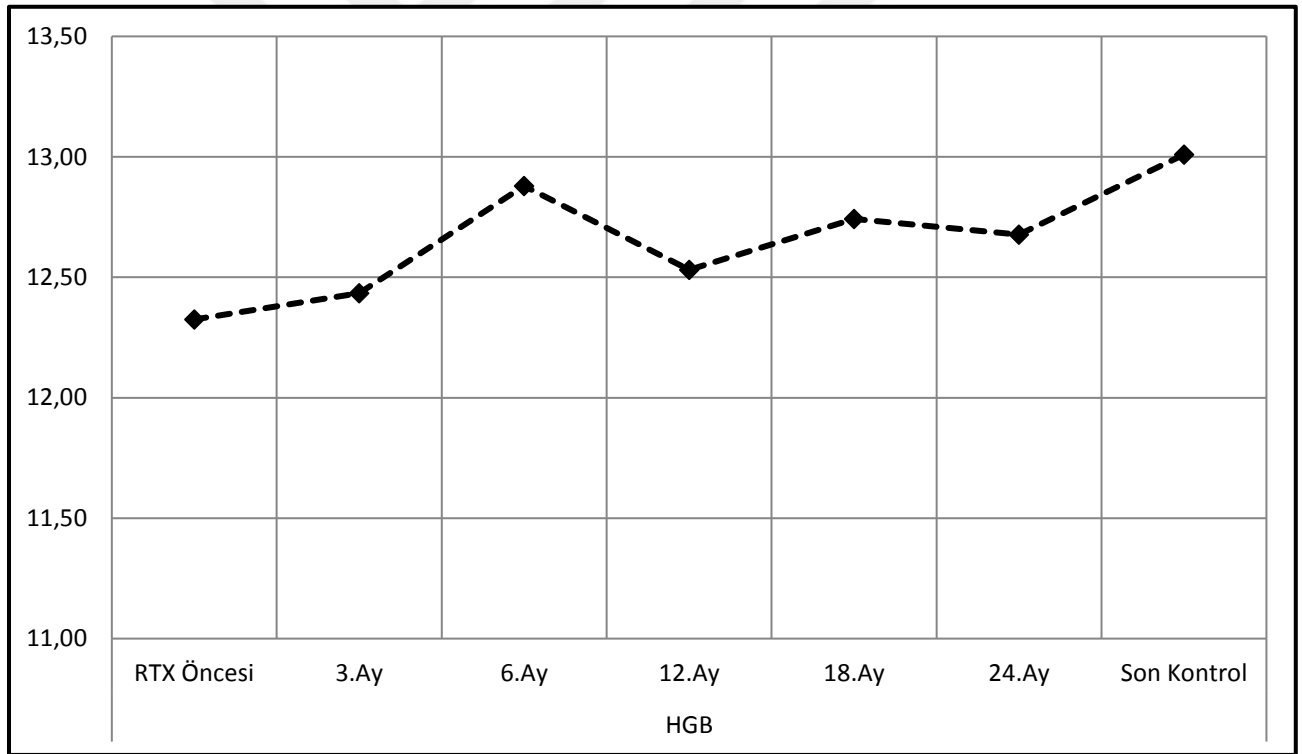
Hastaların RTX tedavisi sonrası hemoglobin değerlerini incelersek; 3.ay Hgb değeri RTX öncesine göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir. 6.ay Hgb değeri RTX öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir. 12.ay Hgb değeri RTX öncesine göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir. 18.ay Hgb değeri RTX öncesine göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir. 24.ay Hgb değeri RTX öncesine göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir. Son kontrol Hgb değeri RTX öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir. (Tablo 8, Şekil 4)

Tablo 10: RTX tedavisi sonrası hemoglobin takibi

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss	p*	p‡
HGB					
RTX Öncesi	8,4 - 15,5	12,3	12,3 ± 1,6		
3.Ay	8,9 - 17,0	12,1	12,4 ± 1,9	0,325 ^E	
6.Ay	10,4 - 16,9	12,5	12,9 ± 1,6	0,008 ^E	0,005 ^E
12.Ay	9,1 - 15,7	12,3	12,5 ± 1,7	0,243 ^E	0,771 ^E
18.Ay	10,4 - 16,2	12,4	12,7 ± 1,6	0,382 ^E	0,449 ^E
24.Ay	8,9 - 16,0	13,1	12,7 ± 1,8	0,080 ^E	0,666 ^E
Son Kontrol	8,4 - 16,9	13,0	13,0 ± 1,9	0,010 ^E	0,366 ^E

^E Eşleştirilmiş örneklem t test

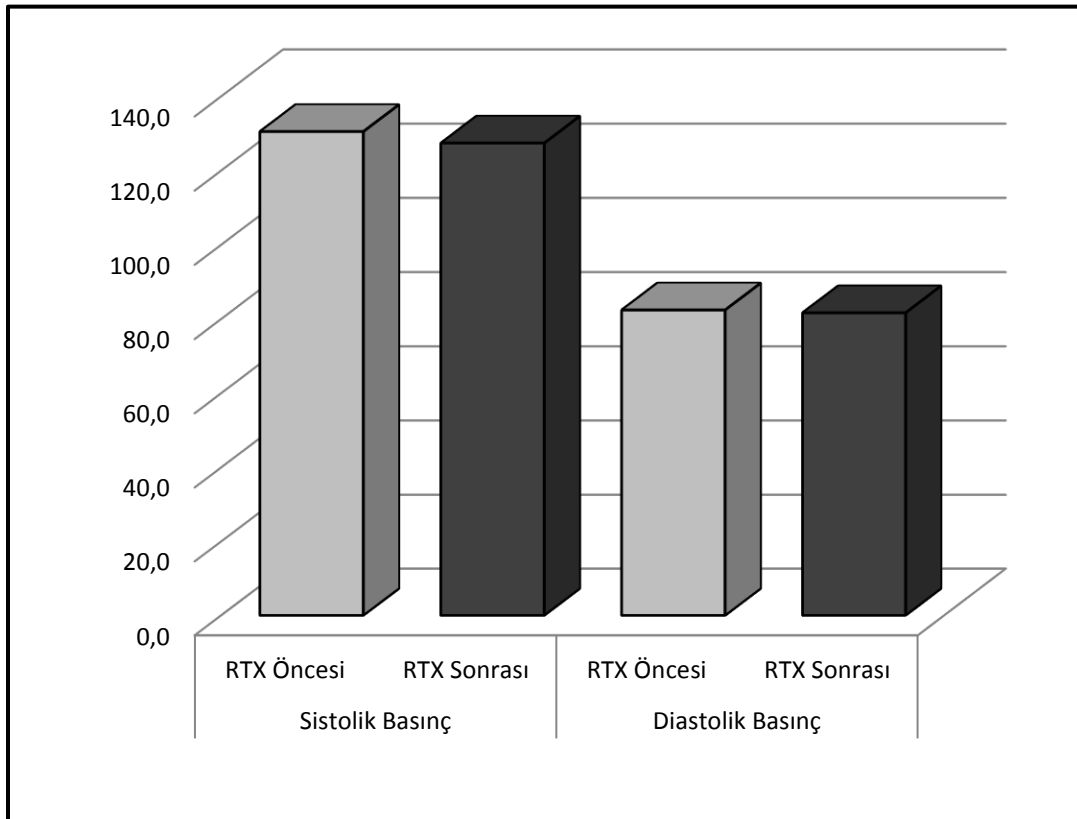
p* TX öncesi döneme göre kıyas / p ‡ Bir önceki ölçüme göre kıyas

Şekil 5: RTX tedavisi sonrası hemoglobin grafiği

RTX sonrası sistolik kan basıncı tedavi öncesine göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir. RTX sonrası diyastolik kan basıncı tedavi öncesine göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir. (Tablo 9, Şekil 5)

Tablo 11: RTX tedavisi sonrası tansiyon takibi

	Min-Mak	Medya n	Ort.±ss	p
Sistolik Basınç				
RTX Öncesi	100,0 - 190,0	130,0	130,5 ± 19,6	0,585 ^w
RTX Sonrası	100,0 - 180,0	130,0	127,4 ± 11,6	
Diastolik Basınç				
RTX Öncesi	50,0 - 126,0	80,0	82,4 ± 13,0	0,714 ^w
RTX Sonrası	60,0 - 100,0	80,0	81,7 ± 7,1	

^w Wilcoxon test**Şekil 6: RTX tedavisi sonrası tansiyon grafiği**

RTX tedavisi esnasında ve hastaların sonraki takiplerinde gelişen komplikasyonları, nüks olaylarını ve mortaliteyi incelersek;

Hastaların 41(%85,4)'inde herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Komplikasyon gelişen hastalardan 2(%4,2)'sinde anafilaksi, 1(%2,1)'i dilde skuamoz hücreli karsinom, 5(%10,4) hastada hastane yatışı gerektiren pnömoni ve 2(%4,2) hastada sepsis gelişti. Hastaların 2(%4,2)'si sepsis sebebiyle eks oldu.

Takipleri sırasında RTX sonrası parsiyel remisyon veya tam remisyona girdikten sonra nüks eden hasta sayısı 8(%16.7) idi. Bu 8 hastanın 7(%87,5)si 2 doz alan hasta, 1 (%12,5)hasta 4 doz alan hastalardan oluşmaktaydı. Genel olarak total doz sayısı ile remisyon oranı arasında ki ilişkiyi incelediğimizde 4 doz ve üstü alan 30 hastanın 20(%66) sında parsiyel veya tam remisyon sağlanmışken düşük doz alan 16 hastanın 11(%68)' inde parsiyel veya tam remisyon sağlanmıştı.



5.TARTIŞMA

Bu çalışmada 48 MN tanılı diğer immünsüpresif tedavilere dirençli RTX tedavisi alan hastalar klinik ve laboratuvar özellikleri ve gelişen komplikasyonlar açısından incelendi. Çalışmaya katılanların 27(%56,3)'si erkek 19(39,6)'u kadındı. Hastaların aldıkları immünsüpresif tedaviler steroid 44(%91,7), takrolimus 6(%12,5), siklosporin 41(%85,4), MMF 11(%22,9), azatioprin 4(%2,1), siklofosfamid 1 (%2,1) ve ACTH 1 (%2,1) şeklinde idi. RTX tedavisi tüm hastalara 375mg/m2 dozunda uygulandı. Hastalar haftada 1 veya 2 haftada 1 dozlarını aldı. 28(%58,3) hasta 4 doz, 13(%27,1) hasta 2 doz, 3(%6,3) hasta 3 doz, 1(%2,1) hasta 5 doz, 1(%2,1) hasta 10 doz RTX aldı. 2(%4,2) hasta doz aldı. RTX öncesi ve 12.aydaki sonuçları karşılaştırıldığında hastaların proteinürileri 7 g/gün'den 2,6 g/gün'e anlamlı azaldı, albümin düzeyleri RTX öncesi 2,97 g/dl den 12. ayda 3,88 g/dl'ye anlamlı artış gösterdi. 24.ay sonuçlarında proteinüride hafif artış ve albümin düzeyinde ise azalış saptandı. Bu sonuç zamanla ilacın etkinliğinde azalma olduğunu düşündürmüştür.

Dirençli MN'li hastalarda RTX kullanımı ile ilgili birkaç çalışma vardır. Ruggenenti P ve ark. RTX öncesi en az 6 ay steroid ile kombine alkileyici ajan veya siklosporin, ACTH alan hastaları değerlendirmişlerdir (59). Fervenza FC ve ark. ise tüm tedavilere dirençli MN hastalarında RTX kullanmışlardır. (60). Yüksek riskli hastalarda ilk tercih olarak RTX tedavisinin kullanımı ve klinik sonuçları ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Yakın tarihli bir çalışmada Fervenza FC ve ark. RTX ve siklosporin alan hastaları karşılaştırdı. 12 aylık dönemde iki grup arasında remisyon oranında fark olmamasına rağmen 24 ay ve uzun dönemde RTX alan grupta remisyon oranı daha yüksek bulundu. Çalışmamızda daha önce siklosporin alan 41 hasta bulunmaktaydı. Bu hastalar siklosporin tedavisini en az 6 ay almış ve birçoğu 1 yılın üzerinde alan hastalardan oluşmaktaydı. Siklosporin alan hastalarda başlangıçta yanıt alınsa da uzun dönem takiplerinde RTX tedavi ihtiyacı doğmaktadır.

Çalışmamıza katılan 48 hastanın 31'inde RTX öncesi anti-PLA2R antikoru bakıldı. Hastaların %74'ünde tedavi öncesi bakılan anti-PLA2R antikoru pozitif saptandı. Beck LH ve ark. yaptığı ilk çalışmada MN'de %70 anti-PLA2R antikor pozitifliği saptanmıştı (2,14). Anti-PLA2R antikor titre yüksekliği hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Ruggenenti ve ark. yapmış olduğu prospektif çalışmada anti-PLA2R antikor titresi yüksek olan hastalarda prognoz daha kötü olduğu ve RTX tedavisine yanıtın diğer gruba oranla daha az olduğu gösterilmişti(17). Çalışmamızda remisyona girdikten sonra nüks görülen 4 hastanın anti-PLA2R antikoru pozitif. Anti-PLA2R antikoru negatif 8 hastada

RTX sonrası takiplerinde remisyona girdikten sonra nüks saptanmadı. Diğer nüks olan 4 hastada anti-PLA2R antikoru tedavi öncesi bakılmamıştı. Anti-PLA2R antikoru pozitif 23 hastanın 4(%17,3)'de nüks görülürken, anti-PLA2R antikoru negatif 8 hastanın hiç birinde nüks görülmedi. Hasta sayısı az olması sebebiyle istatistiksel anlamlılık elde edilemedi. Yine de çalışmamızdaki mevcut veriler anti-PLA2R antikoru ile nüks arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir.

RTX tedavisi sonrası hastaların albümin değerleri incelendiğinde; tedavi sonrası artış ilk 3 aydan itibaren görülmeye başlandı. Tedavi öncesi albümin ortalaması 2,97 g/dl iken RTX tedavisi sonrası 3.ayda 3.5 g/dl'e yükseldi. 12. ayda 3.88 g/dl ortalamaya ulaştı. 3. aydan sonraki tüm dönemlerde albümin değeri RTX öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) artış gösterdi. RTX alan hastalarla ilgili tüm çalışmalarda da aynı şekilde proteinüriden önce albümin değerlerindeki anlamlı düzelme gözlenmiştir(5,17,59). Ruggenenti P ve Fervenza FC'ın yaptığı prospektif çalışmalarda albümin değerindeki anlamlı artış 1. ayda görülmeye başlamıştı (17,60). Biz çalışmamızda 3. aydan itibaren albümin değerine baktığımız için ilk aylardaki düzelmeyi gösterememiş olabiliriz.

Hastaların takibindeki en önemli prognoz göstergesi olan proteinüri miktarı incelendi. Tedavi öncesi hastaların ortalama proteinüri miktarı 7 g/gün civarında iken; tedaviden 3 ay sonra 3,8 g/gün'e geriledi. 6. aydaki takipte ise hastaların proteinürisi 3,9 g/gün saptandı. Proteinüri miktarı 12. ayda 2.6 g/gün olarak bulundu. RTX yanıtı 3. ayda başlamakla birlikte en belirgin yanıt 12 ay sonrasında görülmekteydi. Diğer çalışmalarda da benzer oranlarda hastaların proteinüri miktarı 3. aydan itibaren anlamlı olarak düşmeye başlasa da; ortalama proteinüri miktarı en belirgin 12. ayda düşmüştü (5,17,59,60). Ruggenenti P ve ark. yaptığı 100 hastadan oluşan prospektif bir çalışmada remisyon ortalama olarak 7,1. ayda sağlanmıştı (59).

Çalışmamızdaki hastalar nüks açısından değerlendirildiğinde; RTX sonrası parsiyel remisyon veya tam remisyona girdikten sonra nüks eden hasta sayısı 8(%16.7) idi. Bu 8 hastanın 7(%87,5)'si 2 doz, 1 (%12,5)'i 4 doz alan hastalardan oluşmaktaydı. İki ve dört doz alan hastalarda nüks sayısı farklı olsa da, hasta sayısı az olduğu için istatistiksel anlamlılık sağlanamadı. Literatürde düşük doz ile yüksek doz alan hastaların karşılaştırmasına yönelik çalışma mevcut değildi. Genel olarak total doz sayısı ile remisyon oranı arasındaki ilişkiyi incelediğimizde 4 doz ve üstü alan 30 hastanın 20(%66)'sında parsiyel veya tam remisyon sağlanmışken düşük doz alan 16 hastanın 11(%68)'inde parsiyel veya tam remisyon

sağlanmıştı. Hastaların uzun dönem takipleri ileri dönemde nüks riskini belirlemek için önemlidir. Uzun dönem takip edilen ve daha fazla sayıda hasta ile yapılan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

RTX tedavisi uzun dönemde de remisyon sağlanmasında güvenilir görünmektedir. Çalışmamızda ki hastaların uzun dönemde son kontrollerinde ki proteinüri miktarı incelendiğinde; hastaların 30(%62)'u parsiyel remisyonda, 10(%21) hasta tam remisyonda saptandı. 7(%17) hasta remisyonda değildi. Literatürdeki verilerle benzer oranda remisyon oranları saptanmıştı(4,5,17). Çalışmamızda ki ve literatürde ki en önemli eksiklik; ilk tercih olarak RTX alan hastalarda ki remisyon oranlarının bilinmeyiştir. Fervenza ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınlanan prospektif çalışmasında ilk tercih olarak RTX alan hastalar ve siklosporin alan hastaların karşılaştırmasında 12 aylık dönemde RTX alan 65 hastanın 39(%60)'unda remisyon sağlanmışken; siklosporin grubunda 12. ayda 65 hastanın 34(%52) ünde remisyon sağlanmıştı(5). İstatistiksel olarak 12. ayda anlamlı fark bulunmasa da; 24. ayda 39(%60) hastanın tamamı remisyonda seyrederken siklosporin grubunda sadece 13(%20) hastada remisyon korunmuştu(5). Bu veriler ve çalışmamızda ki veriler gösteriyor ki uzun dönemde RTX tedavisi remisyon sağlamada oldukça etkili görünmektedir.

Çalışmamızdaki hastaların kreatinin takipleri incelendiğinde RTX öncesi ortalama kreatinin değeri; 1,01 mg/dl iken 12. aydan sonra ortalama kreatinin değeri 1,1 mg/dl ve 24.ay kreatinin değeri 1,36 mg/dl saptandı. 12. ay ve 24.ay kreatinin değeri RTX öncesine göre anlamlı ($p < 0.05$) artış gösterdi. Fervenza FC ve ark. 2008 yılında yaptığı prospektif bir çalışmada hastaların tedavi öncesi ortalama kreatinin değeri 1,4 mg/dl iken, 12. ayda 1,6 mg/dl olarak saptanmıştı (60). Diğer çalışmalarda remisyona giren hastalarda bazal kreatinin değerinde son kontrollere göre anlamlı artış saptanmamıştı (5,17,59,60).

RTX tedavisi diğer otoimmün hastalıklardaki kullanım tecrübelerinden anlaşıldığı üzere oldukça güvenilir bir ajandır(4,5,55,59). Çalışmamızda hastaların 41(%85,4)'inde herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Komplikasyon gelişen hastalardan 2(%4,2)'sinde infüzyon sırasında anafilaksi, 1(%2,1)'i dilde skuamöz hücreli karsinom, 5(%10,4)'inde hastane yatışı gerektiren pnömoni ve 2(%4,2) hastada sepsis gelişti. Hastaların 2(%4,2)'si sepsis sebebiyle eks oldu. Diğer çalışmalarda da benzer oranda ciddi infeksiyonlar %2-11 arasında görülmüştür (5,17,59,60). Anafilaksi gelişen 1 hastanın onamı alınarak desentizasyon yapılmış ve 4 doz RTX verilmiştir. Hastalarımızda RTX daha önce immünsüpresif alan

tedaviye dirençli olgularda kullanıldı. Gelişen komplikasyonlar kümülatif immümsüpresyon ile ilişkili olabilir. İlk basamakta RTX'ın kullanıldığı ve siklosporinle karşılaştırıldığı çalışmada (5), RTX alanlarda ciddi yan etkiler siklosporine göre daha düşük bulunmuştu.



6.SONUÇ

Membranöz nefropati diyabetik olmayan erişkinlerde nefrotik sendromun en sık nedenidir. Primer MN günümüzde otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmektedir. MN spontan remisyon ve nükslerle seyreder ve hastaların yaklaşık %20'sinde son dönem böbrek yetersizliğine ilerler. Primer MN tedavisinde birçok immünsüpresif ilaç kullanılmaktadır. Ancak immünsüpresif tedaviler ile B hücre yolağının ve otoimmünitenin baskılanması, her zaman mümkün olmamaktadır. İlaçların etkinliği düşük ve yan etkileri de fazladır. Bu nedenle yeni ajanlar uzun süredir araştırılmaktadır. Bunlardan biri de RTX'dır. RTX günümüzde hematolojik maligniteler, otoimmün hastalıklar ve romatolojik hastalıklarda sıklıkla kullanılmaktadır. Son yıllarda B hücre klonalitesinin artış gösterdiği primer MN'li hastaların tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Biz de çalışmamızda tedaviye dirençli MN'li hastalarda RTX'in etkinliğini ve yan etkilerini araştırdık. Sonuç olarak RTX tedavisi etkin ve güvenilir bulunmuştur. Özellikle anti-PLA2R antikoru pozitif veya yüksek anti-PLA2R antikor titresine sahip hastalarda tedavi zor, remisyon oranları düşük ve nüks riski fazladır. RTX'in önümüzdeki yıllarda yüksek riskli hastalarda veya yüksek antikor titresine sahip hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak immünsüpresif tedaviler içerisinde yerini alabilir.

RTX'in diğer avantajı da immünsüpresif ilacın nefrotoksik etkisi bulunmasına rağmen; RTX'in nefrotoksik olmamasıdır. RTX için renal doz ayarı da gerekmemektedir. Bu sebeple özellikle başlangıçta yüksek kreatinin düzeyi ile başvuran hastalarda diğer immünsüpresiflerin nefrotoksitesi göz önüne alındığında RTX iyi bir tedavi rejimi olabilir.

MN hastalarında diğer immünsüpresif tedavilerin etkisi ve yarılanma ömrü kısa olması sebebiyle immünsüpresif rejim kesildiğinde nüks olabilmektedir. Fakat RTX yarılanma ömründen bağımsız olarak yıllarca süren B hücre klonalitesinde baskılanma yapmaktadır. Özellikle takibe gelmekte zorluk yaşayan veya immünsüpresif oral rejimleri kullanmakta güçlük çeken ve tedavilerini aksatan hastalarda RTX tedavisi daha güvenilir bir seçenek olabilir. Buna karşın klasik immünsüpresif tedavilerde infeksiyöz komplikasyon riski sadece ilaçların kullanım aşamasında ve kesildikten sonra yarılanma ömrü süresince birkaç haftaya kadar devam ederken RTX etkisinin uzun sürmesi sebebiyle infeksiyöz komplikasyonlar tedaviden sonra da görülebilmektedir. Bu nedenle hastaların uzun dönem takibinde dikkatli olmak gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1-Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, Alpers CE. AJKD Atlas of Renal Pathology: Membranous Nephropathy. Am J Kidney Dis 2015; 66:e15.
- 2-Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 2009; 361:11.
- 3-Schieppati A, Mosconi L, Perna A, et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 1993; 329:85.
- 4-Dahan K, Debiec H, Plaisier E, et al. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. J Am Soc Nephrol 2017; 28:348.
- 5-F.C. Fervenza, G.B.Appel, S.J. Rovin et al. Rituximab or Cyslosporine in The Treatment of Membranous Nephropaty N Engl J Med 2019; 381:36-46.
- 6-Cattran DC, Brenchley PE. Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management. Kidney Int 2017; 91:566.
- 7-Xu X, Wang G, Chen N, et al. Long-Term Exposure to Air Pollution and Increased Risk of Membranous Nephropathy in China. J Am Soc Nephrol 2016; 27:3739.
- 8-Bullich G, Ballarín J, Oliver A, et al. HLA-DQA1 and PLA2R1 polymorphisms and risk of idiopathic membranous nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2014; 9:335.
- 9-Le WB, Shi JS, Zhang T, et al. HLA-DRB1*15:01 and HLA-DRB3*02:02 in PLA2R-Related Membranous Nephropathy. J Am Soc Nephrol 2017; 28:1642.
- 10-Farquhar MG, Saito A, Kerjaschki D, Orlando RA. The Heymann nephritis antigenic complex: megalin (gp330) and RAP. J Am Soc Nephrol 1995; 6:35.
- 11-Cybulsky AV, Quigg RJ, Salant DJ. Experimental membranous nephropathy redux. Am J Physiol Renal Physiol 2005; 289:F660.
- 12-Tomas NM, Hoxha E, Reinicke AT, et al. Autoantibodies against thrombospondin type 1 domain-containing 7A induce membranous nephropathy. J Clin Invest 2016; 126:2519.

- 13-Tomas NM, Meyer-Schwesinger C, von Spiegel H, et al. A Heterologous Model of Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A-Associated Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:3262.
- 14-Fresquet M, Jowitt TA, Gummadova J, et al. Identification of a major epitope recognized by PLA2R autoantibodies in primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:302.
- 15-Kanigicherla D, Gummadova J, McKenzie EA, 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; 83:940.
- 16-Hofstra JM, Debiec H, Short CD, et al. Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:1735.
- 17-Ruggenenti P, Debiec H, Ruggiero B, et al. Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody Titer Predicts Post-Rituximab Outcome of Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:2545.
- 18-Debiec H, Ronco P. PLA2R autoantibodies and PLA2R glomerular deposits in membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011; 364:689.
- 19-Hoxha E, Kneißler U, Stege G, 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; 82:797.
- 20- Larsen CP, Messias NC, Silva FG, et al. Determination of primary versus secondary membranous glomerulopathy utilizing phospholipase A2 receptor staining in renal biopsies. *Mod Pathol* 2013; 26:709.
- 21-Ren S, Wu C, Zhang Y, 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; 40:306.
- 22-Iwakura T, Ohashi N, Kato A, et al. Prevalence of Enhanced Granular Expression of Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A in the Glomeruli of Japanese Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *PLoS One* 2015; 10:e0138841.

- 23-Hoxha E, Wiech T, Stahl PR, et al. A Mechanism for Cancer-Associated Membranous Nephropathy. *N Engl J Med* 2016; 374:1995.
- 24- Hoxha E, Beck LH Jr, Wiech T, 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; 28:520.
- 25-Debiec H, Guignonis V, Mougenot B, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med* 2002; 346:2053.
- 26- Schulze M, Donadio JV Jr, Pruchno CJ, et al. Elevated urinary excretion of the C5b-9 complex in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1991; 40:533.
- 27- Murtas C, Bruschi M, Candiano G, et al. Coexistence of different circulating anti-podocyte antibodies in membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:1394.
- 28-Kuroki A, Iyoda M, Shibata T, Sugisaki T. Th2 cytokines increase and stimulate B cells to produce IgG4 in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68:302.
- 29-Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A, et al. Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011; 364:616.
- 30-Sekula P, Li Y, Stanescu HC, et al. Genetic risk variants for membranous nephropathy: extension of and association with other chronic kidney disease aetiologies. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32:325.
- 31-Wasserstein AG. Membranous glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:664.
- 32-De Vriese AS, Glasscock RJ, Nath KA, et al. A Proposal for a Serology-Based Approach to Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:421.
- 33-Timmermans SA, Ayalon R, van Paassen P, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibodies and malignancy in membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2013; 62:1223.
- 34-Burstein DM, Korbet SM, Schwartz MM. Membranous glomerulonephritis and malignancy. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:5.

- 35-Glassock RJ. Idiopathic membranous nephropathy: getting better by itself. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:551.
- 36-Fervenza FC, Sethi S, Specks U. Idiopathic membranous nephropathy: diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:905.
- 37-Troyanov S, Wall CA, Miller JA, et al. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int* 2004; 66:1199.
- 38- Stenvinkel P, Berglund L, Heimbürger O, et al. Lipoprotein(a) in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 44:1116.
- 39- Yamauchi A, Fukuhara Y, Yamamoto S, et al. Oncotic pressure regulates gene transcriptions of albumin and apolipoprotein B in cultured rat hepatoma cells. *Am J Physiol* 1992; 263:C397.
- 40- Dogra GK, Watts GF, Herrmann S, et al. Statin therapy improves brachial artery endothelial function in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2002; 62:550.
- 41- Lionaki S, Derebail VK, Hogan SL, et al. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:43.
- 42- Glassock RJ. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome: a clinical conundrum. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2221.
- 43- Philibert D, Cattran D. Remission of proteinuria in primary glomerulonephritis: we know the goal but do we know the price? *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4:550.
- 44- Hladunewich MA, Troyanov S, Calafati J, et al. The natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1417.
- 45-Schieppati A, Mosconi L, Perna A, et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329:85.
- 46- Pei Y, Cattran D, Greenwood C. Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992; 42:960.

- 47-Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001; 59:1484.
- 48-Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48:1600.
- 49-Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:444.
- 50-Cattran D. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1188.
- 51-Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001; 59:1484.(47)
- 52-Praga M, Barrio V, Juárez GF, et al. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2007; 71:924.
- 53-Dussol B, Morange S, Burtey S, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:699.
- 54-Chan TM, Lin AW, Tang SC, et al. Prospective controlled study on mycophenolate mofetil and prednisolone in the treatment of membranous nephropathy with nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12:576.
- 55-Timothy M. Pierpont, Candice B. Limper, Kristy L. Richards et al. Past, Present, and Future of Rituximab—The World's First Oncology Monoclonal Antibody Therapy *Front Oncol.* 2018; 8: 163.
- 56-Li H, Ayer LM, Lytton J, Deans JP. Store-operated cation entry mediated by CD20 in membrane rafts. *J Biol Chem* 2003 278:42427–34.

- 57-Dörner T, Kinnman N, Tak PP. Targeting B cells in immune-mediated inflammatory disease: a comprehensive review of mechanisms of action and identification of biomarkers. *Pharmacol Ther* 2010 125:464–75.
- 58-Bezombes C, Fournié J-J, Laurent G. Direct effect of rituximab in B-cell-derived lymphoid neoplasias: mechanism, regulation, and perspectives. *Mol Cancer Res* (2011) 9:1435–42. doi:10.1158/1541-7786.MCR-11-0154
59. Ruggenenti P, Cravedi P, Chianca A, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(8):1416–1425.
60. Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB, et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2008;73(1):117–125.
61. Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(8):1543–1550.
- 62- Ruggenenti P, Cravedi P, Chianca A, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:1416.
- 63-Cravedi P, Ruggenenti P, Remuzzi G. Circulating anti-PLA2R autoantibodies to monitor immunological activity in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:1400.
- 64-Zent R, Nagai R, Cattran DC. Idiopathic membranous nephropathy in the elderly: a comparative study. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:200.
- 65-Cattran DC, Kim ED, Reich H, et al. Membranous Nephropathy: Quantifying Remission Duration on Outcome. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:995.



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 1408
Konu: Doç. Dr. Halil YAZICI hk.

Tarih : 29.11.2019

Sayın Doç. Dr. Halil YAZICI
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi : İç Hastalıkları Anabilim Dalının 28/08/2019 gün ve 170879 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Arif AKYILDIZ' ın yürüteceği 2019/1369 dosya numaralı "Rituksimab ile Tedavi Edilen Primer Membranöz Nefropatili Hastaların Klinik, Biyokimyasal ve Patolojik Özellikleri" başlıklı çalışma, kurulumuzun 22/11/2019 tarih ve 19 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar

Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

ÖZGEÇMİŞ

1.GENEL

DÜZENLEME TARİHİ	26.02.2020		
T.C. KİMLİK NO	34585380196		
DOĞUM YERİ VE YILI	Çayırılı, 1990		
GÖREV YERİ	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD		
GÖREV UNVANI	Tıpta Uzm. Öğr. Dr.		
YAZIŞMA ADRESİ	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Çapa		
TEL	2124142000	GSM	5387453975
E-POSTA	arif_aky@hotmail.com	FAX	

2. EĞİTİM

MEZUNİYET TARİHİ	ÜNİVERSİTE-FAKÜLTE-BÖLÜM/ANABİLİM DALI
2015- ...	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Tıpta Uzmanlık
2008-2015	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Lisans, Tıp
2004-2008	Erzincan Fen Lisesi
1996-2004	Erzincan Fevzi Efendi İlkokulu

3. ARAŞTIRMA PROJELERİ DENEYİMİ

PROJE ADI	KURUM	TARİH	GÖREV*	PROJE TÜRÜ**
Fokal segmental glomerüloskleroz tanılı hastalarda hastalık progresyonunu etkileyen faktörler	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı	2017	Araştırmacı	Ulusal
Renal transplantasyonlu hastalarda proton pompa inhibitörleri kullanımının allograft ve hasta üzerindeki etkileri	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı	2017	Araştırmacı	Ulusal
Co-Deposition of IgM and C3 May Indicate Unfavorable Renal Outcomes in Adult Patients with Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis.	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı	2017	Araştırmacı	Uluslararası
Infectious Complications of Induction Therapies in Kidney Transplantation.	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı	2019	Araştırmacı	Uluslararası

Yayınlar

Mirioglu S, Dirim AB, Istemihaan Z, Akyildiz A, Ucar AR, Ozluk Y, Turkmen A, Caliskan Y. C3 deposition may implicate disease progression in patients with primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32 (suppl 3): iii140-1.

Uludag O, Mirioglu S, Dirim AB, Akardere OF, Akyildiz A, Sever MS, Caliskan Y. Effects of proton pump inhibitors on kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32 (suppl 3): iii144-5.

Mirioglu S, Caliskan Y, Ozluk Y, Dirim AB, Istemihaan Z, Akyildiz A, Yazici H, Turkmen A, Kilicaslan I, Sever MS. Co-Deposition of IgM and C3 May Indicate Unfavorable Renal Outcomes in Adult Patients with Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Kidney Blood Press Res.* 2019;44(5):961-972

Bayraktar A, Catma Y, Akyildiz A, Demir E, Bakkaloglu H, Ucar AR, Dirim AB, Usta Akgul S, Temurhan S, Gok AFK, Ozluk Y, Kilicaslan I, Oguz FS, Sever MS, Aydin AE, Turkmen A. Infectious Complications of Induction Therapies in Kidney Transplantation. *Ann Transplant.* 2019 Jul 12;24:412-417.