T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PRİMER MEMBRANÖZ NEFROPATİLİ HASTALARDA FARKLI İMMUNOSUPRESİF TEDAVİ PROTOKOLLERİNE YANIT VE RENAL SAĞKALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Merve Ezircan Alay

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2020

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PRİMER MEMBRANÖZ NEFROPATİLİ HASTALARDA FARKLI İMMUNOSUPRESİF TEDAVİ PROTOKOLLERİNE YANIT VE RENAL SAĞKALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Merve Ezircan Alay

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Sami Uzun

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2020

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve tecrübelerini aktarmaktan asla yorulmayan ve her zaman yol gösterici olan tez danışmanı hocalarım Sayın Doç. Dr. Savaş Öztürk'e ve Doç. Dr. Sami Uzun'a,

Uzmanlık eğitimim süresince gerek mesleki deneyimini aktarma hususunda, gerekse manevi olarak desteğini esirgemeyen, sabırla hep yanımızda olan 2. Dahiliye Kliniği Eğitim Sorumlusu hocalarım Uzm. Dr. Hikmet Feyizoğlu'na ve Uzm. Dr. Namık Yiğit'e,

Asistanlık dönemini geçirdiğim süre boyunca bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yol gösterici olan ve desteğini hep yanımda hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. Esra Ataoğlu başta olmak üzere İç Hastalıkları Kliniği Eğitim Sorumluları; Doç. Dr. Süleyman Ahbap'a, Doç. Dr. Zeynep Karaali'ye, Uzm. Dr. Taner Alioğlu'na,

Sadece bilgi birikimi ile değil davranışları ile de her zaman saygı duyulan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum hocalarım Hematoloji Uzm. Dr. Mesut Ayer'e, Gastroenteroloji Doç. Dr. Aslı Çiftçibaşı'na ve Doç. Dr. Şule Poturoğlu'na,

Asistanlık süreci ile başlayan ama sonsuzluğa uzandığını bildiğim dostluğuyla her konuda beni anlayan ve hep yanımda olan Dr. Melda Çelik'e, başladığım klinikteki en büyük şansım ve ruh ikizim Dr. Özge Can'a, zor günlerimizin kurtarıcı meleği hiçbir konuda bizden desteğini esirgemeyen Dr. Deniz Tataroğlu'na ve gerçek dostluğun anlamını bana yeniden öğreten, kendimi hep daha güçlü hissetmemi sağlayan sevgi dolu s. ekibimize,

Hayatımın her döneminde yanımda olan, bana hayata karşı pozitif ama dik durmayı öğreten, başarılarımın gizli kahramanları canım annem Kadriye Ezircan ve canım babam Metin Ezircan'a ve asistanlık sürecimin hayatıma kattığı güzel insan, en büyük desteğim sevgili eşim Cemal Alay'a

Teşekkür ederim…

Dr. Merve Ezircan Alay

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR **1**

İÇİNDEKİLER **2**

KISALTMALAR **4**

TABLOLAR LİSTESİ **5**

ÖZET **7**

ABSTRACT **10**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **13**

2. GENEL BİLGİLER **15**

2.1. MEMBRANÖZ NEFROPATİNİN TANIMI **15**

2.2. MEMBRANÖZ NEFROPATİNİN EPİDEMİYELOJİSİ **15**

2.3. MEMBRANÖZ NEFROPATİNİN PATOGENEZİ **15**

2.4. MEMBRANÖZ NEFROPATİNİN ETİYOLOJİSİ **17**

2.5. MEMBRANÖZ NEFROPATİNİN KLİNİK BULGULARI **17**

2.6. MEMBRANÖZ NEFROPATİNİN HİSTOPATOLOJİSİ **18**

2.7. MEMBRANÖZ NEFROPATİNİN KLİNİK SEYRİ VE PROGNOZU **19**

2.8. MEMBRANÖZ NEFROPATİNİN TEDAVİSİ **21**

2.8.1. Nonimmunosupresif Tedavi 21

2.8.2. İmmunosupresif Tedavi 22

2.8.2.1. Kortikosteroidlerle kombine sitotoksik (alkilleyici) ajanlar: 23

2.8.2.2. Kalsinörin inhibitörleri (Kİ): 24

2.8.2.3. Rituksimab (RTX): 24

2.8.2.4. Mikofenolat mofetil (MMF): 25

3. GEREÇ VE YÖNTEM 26

3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ 26

3.2. KATILIMCI SEÇİMİ 26

3.2.1. Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri 26

3.2.2. Dışlama Kriterleri 26

3.3. ARAŞTIRMANIN UYGULANMASI VE VERİ TOPLAMA GEREÇLERİ 26

3.4. İSTATİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ 28

4. BULGULAR 29

5. TARTIŞMA 49

6. SONUÇ 59

7. KAYNAKLAR 60

8. ÖZGEÇMİŞ 64

9. EKLER 65

KISALTMALAR

ACEi : Anjitotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

ACTH : Adrenokortikotropik hormon

ALT : Alanin aminotransferaz

ARB : Anjiyotensin reseptör blokeri

AST : Aspartat aminotransferaz

AZT : Azatiyoprin

DM : Diyabetes mellitus

GBM : Glomerüler Bazal Membran

tGFR : Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

HT : Hipertansiyon

Ig : İmmunglobulin

IVIG : İntravenöz immunglobulin

İS : İmmunosupresif

KB : Kan basıncı

KBH : Kronik böbrek hastalığı

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

Kİ : Kalsinörin inhibitörü

KS : Kortikosteroid

MMF : Mikofenolat mofetil

MN : Membranöz nefropati

NEP : Nötral endopeptidaz

NS : Nefrotik sendrom

NSAİİ : Non steroidal antiinflamatuar ilaç

PE : Pulmoner emboli

PLA2R: Fosfolipaz A2 reseptörü

RAAS : Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi

RTX : Rituksimab

SDBY : Son dönem böbrek yetmezliği

SLE : Sistemik Lupus Eritematozus

Th : T helper

TABLOLAR LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1: Sekonder MN Nedenleri 17
Tablo 2: Takip edilen süreye göre hasta sayıları 30
Tablo 3: Hastaların başvuru anı demografik ve laboratuvar bulguları (n=97) 32
Tablo 4: İmmunosupresif tedavi alan ve almayan hastaların başvuru özelliklerinin karşılaştırılması 34
Tablo 5: Tedavi seçimine göre hastaların karşılaştırılması 37
Tablo 6: Birinci basamak tedavi alan hastaların 3 yıllık takip sonuçlarının tedavi seçimine göre karşılaştırılması 38
Tablo 7: Birinci basamak tedavi alan hastaların yanıt durumuna göre karşılaştırılması 39
Tablo 8: Tedavi yanıt durumunun tedavi seçimine göre karşılaştırılması 40
Tablo 9: Proteinüri risk sınıflaması ve tedavi seçimine göre nüks gelişimi ... 40
Tablo 10: Serum kreatinin düzeyinde 2 kat veya daha fazla artış olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması 41
Tablo 11: Tedavi alan hastalarda serum kreatinin düzeyinde 2 kat veya daha fazla artış olan ve olmayanların karşılaştırılması 42
Tablo 12: Tedavi alan hastaların takiplerinde gelişen komplikasyonlar 43
Tablo 13: İkinci basamak tedavi alan hastaların tedavi seçimine göre özelliklerinin karşılaştırılması 45
Tablo 14: İkinci basamak tedavi alan hastaların yanıt durumuna göre karşılaştırılması 46
Tablo 15: Üçüncü basamak tedavi seçimine göre hasta yanıtlarının karşılaştırılması 46
Tablo 16: Seçilen tedavi protokolleri 47
Tablo 17: Tüm takip boyunca uygulanan tedavi protokollerinin kümülatif değerlendirmesi, yanıt durumu ve nüks oranları 48
Tablo 18: Renal sağkalımı belirleyen faktörlerin Cox regresyon analizi 48

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1: Cinsiyete göre yaş grubu dağılımları 29
Şekil 2: Hastaların başvuru şekli 31
Şekil 3: Hastaların proteinüri miktarına göre risk sınıflaması 33
Şekil 4: Hastaların takip boyunca kullanmakta olduğu medikal tedaviler 33
Şekil 5: Tedavi seçimine göre birinci basamak tedavi yanıtları 36
Şekil 6: Birinci basamak tedavi alan hastaların nüks oranları 36
Şekil 7: Hastaların ikinci basamak tedaviye yanıtları 44
Şekil 8: İkinci basamak tedavi alan hastaların nüks oranları 45

ÖZET

Amaç: Primer membranöz nefropati (MN), diyabetik olmayan erişkinlerdeki nefrotik proteinürinin en sık sebebidir. Hastalığın seyri spontan remisyondan son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişimine kadar değişkenlik gösterebilir. Hastalığın doğal seyrindeki farklılıklar nedeniyle her hastaya uygulanabilecek standart bir tedavi söz konusu değildir. İmmunosupresif (İS) tedavi endikasyonu olan hastalarda, tedavi kılavuzlarının önerileri doğrultusunda tedavi rejimleri uygulanmaktadır. Tedavinin belirlenmesi aşamasında, hekimlerin tercihleri, hastaya ait faktörler ve eşlik eden komorbiditeler etkili olabilmektedir. Bu çalışmamızda primer MN hastalarında İS tedavi seçimi ve bunu etkileyen faktörlerin belirlenmesi, ayrıca farklı tedavi rejimlerinde tedaviye yanıt, nüks ve yan etki oranlarının karşılaştırılması ile renal sonlanıma etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Aralık 2004 ile Aralık 2018 tarihleri arasında kliniğimizde takip edilmiş olan renal biyopsi ile kanıtlı 97 erişkin primer MN hastası dahil edildi. Hastaların başvuru anı ve takip süresi boyunca tüm klinik ve laboratuvar verileri dosyaları taranarak kaydedildi. Hastalar uygulanan tedaviye göre, İS tedavi almayanlar ve İS tedavi alanlar şeklinde gruplara ayrıldı. Tüm hastaların kullandığı konservatif tedaviler kaydedildi. İS tedavi alan hastaların tedavi protokolü, ne kadar süreyle verildiği, tedavi sırasında gelişen İS ilaçlara bağlı yan etkiler, yanıt durumu ve nüks durumunda sonraki tedavi basamaklarının ne olduğu kaydedildi. Renal sağkalımı etkileyen parametrelerin çok değişkenli analizi Cox regresyon analizi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Hastaların 57'si (%58,8) erkekti. Ortalama yaş 47±13 (18-75) olarak saptandı. Hastaların %35,1'inde protein atılımı <4 g/gün (düşük risk), %38,1'inde 4 ile 8 g/gün arasında (orta risk), %26,8'inde ise >8 g/gün (yüksek risk) olarak izlendi. Hastaların 35'i (%36,1) konservatif tedavi ile takip edilirken, 62'sine (%63,9) birinci basamak İS tedavi verilmişti. Konservatif tedavi ile takip edilen hastaların 18'inde (%51,4) spontan remisyon izlendi. Birincil tedavide İS tedavi alan 62 hastanın 28'i (%45,2) kalsinörin inhibitörü (Kİ), 14'ü (%22,6) siklofosfamid ve kortikosteroid (KS), 16'sı (%25,8) tek başına KS kullanmıştı. Kontrolsüz diyabet

varlığı gibi komorbiditeler ve genç hastalarda gonadotoksisite endişesinin tedavi seçiminde önemli belirleyiciler olduğu görüldü. KS monoterapisi grubunda hasta yaşı diğer gruplardan daha düşük saptandı (p=0,013) ve bu grubun hastalarının neredeyse tamamının biyopsi tarihine göre en eski grupta olduğu görüldü. Tüm tedavi grupları diğer demografik ve biyokimyasal parametreler açısından benzerdi. Her üç tedavi grubunda tedaviye komplet ve parsiyel yanıt ve nüks oranları benzerdi. İkinci yılda anlamlı kalan tek fark KS monoterapi grubunda tGFR avantajının devam etmesiydi (p=0,022). Nüks gelişen hastalara ikincil tedavi olarak daha önce almadığı Kİ bazlı rejim veya Ponticelli rejimi verilmişti. İkincil tedavide tedaviye yanıt ve nüks oranları birincil tedavi ile benzerdi. İS tedavi ihtiyacı olmayan hastalarda renal sağkalım oranları anlamlı düzeyde daha iyiydi (p=0,010). Kreatininde iki kat veya daha fazla artış olan hasta grubunda hipoalbüminemi ve eşlik eden hipertansiyon anlamlı oranda daha yüksekti (sırasıyla p=0,02, p=0,047). Nüks nedeniyle üçüncül ve dördüncül tedavi alan hastalar da olmuştu. Tüm tedavi aşamaları dikkate alındığında Ponticelli rejimi 26 kez, Kİ bazlı rejimler 48 kez, KS monoterapisi 20 kez uygulanmıştı. Kümülatif değerlendirmede tedaviye yanıt ve nüks olmaksızın devam eden remisyon oranları Ponticelli rejiminde %50-%23, Kİ grubunda %56-%35 ve KS monoterapi grubunda %70- %35 olup istatiksel olarak benzerdi. Hiçbir hasta grubunda ölüm ile sonuçlanan ilaç yan etkisi saptanmadı. Renal sonlanımın (serum kreatinin düzeyinde 2 katından fazla artış veya kalıcı renal replasman tedavi ihtiyacı gelişmesi) belirleyicilerini ortaya koymak amacıyla oluşturulan Cox regresyon modellerinde tanı yaşı, cinsiyet, başvuru proteinüri miktarı ve serum ürik asit düzeyi renal kötü sonlanımın bağımsız değişkenleri olarak saptanmasına karşın immunosupresif tedavi grubu anlamlı fark göstermedi.

Tartışma ve Sonuç: Primer MN tedavisinde hastaya ait faktörler ve eşlik eden komorbid durumlar hekimin tedavi tercihlerini etkilemektedir. Kİ bazlı tedavilerin tercih edilme oranı daha yüksek görünmektedir. Düşük riski olup İS tedavi verilmeyen grupta yaklaşık %50 spontan remisyon gözlenirken hiçbir hastada renal sonlanım gerçekleşmedi. KS monoterapisinin, KDIGO başta olmak üzere steroidleri monoterapi olarak önermeyen uluslararası kılavuzların yayımlanmasından daha önceki dönemde verildiği görüldü. Ayrıca bu grubun hasta yaşı diğer gruplardan daha düşük saptandı. Diğer demografik, biyokimyasal özellikler ve

tedaviye kısmi-tam yanıt ve nüks oranları her üç tedavi grubunda benzerdi. Nüks gelişen hastalarda daha önce almadığı tedavi rejimi ile ikincil tedavi uygulandığında birincil tedavide ulaşılan tedavi yanıt oranlarına ulaşılması dikkat çekici bir bulguydu. Hastaların herhangi bir dönemde almış olduğu tedavi rejimleri kümülatif olarak değerlendirildiğinde de her üç grupta tedaviye yanıt ve nüks oranları benzerdi. Cox regresyon modelinde daha düşük tanı yaşı, erkek cinsiyet, başvuruda daha şiddetli proteinüri miktarı ve serum ürik asit düzeyi renal sonlanımın bağımsız değişkenleri olarak saptandı. Her ne kadar herhangi bir tedavi rejiminin tedaviye yanıt ve nüks gelişimi açısından birbirine üstünlüğü olmadığı gibi renal sonlanımın belirleyicileri arasında da saptanmamış olsa da bu sonuçları yorumlarken immunosupresif tedaviye başlandığı dönem, hastaların demografik özellikleri ve renal hastalık şiddetinin farklılığı gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Glomerülonefrit, Membranöz Nefropati, Nefrotik Sendrom, İmmunosupresif Tedavi

ABSTRACT

Aim: Primary membranous nephropathy (MN) is the most common cause of nephrotic proteinuria in non-diabetic adults. The course of the disease may vary from spontaneous remission to end-stage renal disease (ESRD). Due to differences in the natural course of the disease, there is no standard treatment for each patient. In patients, who are in need of immunosuppressive therapy (IT), treatment regimens are applied in line with the recommendations of the treatment guidelines. Physicians' preferences, patient factors and comorbidities may be effective in the determination of treatment. In our study, we aimed to evaluate the choice of immunosuppressive treatment in primary MN patients and to determine the factors that affect it, as well as to compare treatment response, recurrence and side effect rates in different treatment regimens in order to evaluate their effects on renal outcome.

Materials and Methods: A total of 97 adult, primary MN patients, who had been diagnosed through renal biopsy and had been followed in our clinic between December 2004 and December 2018 were included in the study. From the moment of admission to the last follow up, all clinical and laboratory data were recorded through scanning of the patients' files. The patients were divided into two groups according to the receiving or not receiving of immunosuppressive treatment. Conservative treatments used by all patients were also recorded. The treatment protocol of the patients who received immunosuppressive treatment, how long they were given, the side effects related to the immunosuppressive drugs developed during the treatment, the response status and the next treatment steps in case of recurrence were recorded. Multivariate analysis of parameters affecting renal survival was performed by Cox regression analysis. Statistical significance level was accepted as $p < 0.05$.

Results: 57 (58.8%) of the patients were male. The mean age was 47 ± 13 (18-75) years. Protein excretion was found <4 g/day (low risk) in 35.1%, between 4 and 8 g/day (moderate risk) in 38.1% and > 8 g/day (high risk) in 26.8% of patients. 35 (36.1%) patients were followed with conservative treatment and 62 (63.9%) were treated with first-line immunosuppressive treatment. Spontaneous remission was

observed in 18 (51.4%) patients who were followed with conservative treatment. Out of the 62 patients receiving immunosuppressive treatment as primary treatment, 28 patients (45.2%) were given calcineurin inhibitor (CNI), 14 (22.6%) patients were given cyclophosphamide and corticosteroid (CS), and 16 patients (25.8%) were given CS alone. Comorbidities such as the presence of uncontrolled diabetes and probability of gonadotoxicity in young patients were found to be important determinants of treatment choice. Patient age was lower in the CS monotherapy group than the other groups ($p = 0.013$) and almost all of the patients in this group were in the oldest group according to the biopsy date. All treatment groups were similar in terms of other demographic and biochemical parameters. Complete and partial response to treatment and recurrence rates were similar in all three treatment groups. The only significant difference in the second year was the continuation of eGFR advantage in the CS monotherapy group ($p = 0.022$). Patients who developed relapse were given CNI based regimen or Ponticelli regimen as a secondary treatment, which they did not received before. Response and relapse rates were found similar in secondary treatment, when compared to primary treatment. Renal survival rates were significantly better in patients without immunosuppressive treatment ($p = 0.010$). Hypoalbuminemia and concomitant hypertension were significantly higher in patients with a double or greater increase in creatinine ($p = 0.02$, $p = 0.047$, respectively). There were also patients receiving tertiary and quaternary treatment for relapse. Considering all the treatment steps, the Ponticelli regimen was administered 26 times, CNI based regimens was administered 48 times and CS monotherapy was administered 20 times. In the cumulative evaluation, remission rates without response to treatment and recurrence were 50%-23% in the Ponticelli regimen, 56-35% in the CNI group, and 70-35% in the CS monotherapy group respectively and were statistically similar. Adverse reactions caused by administered drugs resulting in death weren't detected in any patient group. Cox regression models were used to determine the predictors of renal outcome (more than a 2 fold increase in serum creatinine level or the need for permanent renal replacement therapy) and although age of diagnosis, sex, amount of proteinuria and serum uric acid level were determined as independent variables of poor renal outcome, immunosuppressive treatment group did not show any significant difference.

Conclusion: Patient factors and comorbid conditions affect the treatment preferences of the physician in primary MN treatment. The rate of preference for CNI based therapies appears to be higher. While 50% spontaneous remission was observed in the low risk group with no immunosuppressive treatment, none of the patients progressed to end stage renal disease. It was seen that CS monotherapy was given earlier than the publication of international guidelines such as KDIGO that did not recommend steroids as monotherapy. In addition, the patient age of this group was lower than the other groups. Other demographic and biochemical properties, partial-complete response to treatment and recurrence rates were similar in all three treatment groups. It was a remarkable finding that the treatment response rates achieved in the secondary treatment, which was applied with the treatment regimen previously not taken in patients with recurrence, was close to the response rates of the primary treatment. When the treatment regimens of the patients were evaluated cumulatively, the response and recurrence rates were similar in all three groups. In the Cox regression model, low diagnostic age, male sex, severe proteinuria at admission and serum uric acid level were found to be independent variables of renal outcome. Although it was found, that any treatment regimen was not superior to each other in terms of response to treatment and recurrence and any treatment regimen was not found to be one of the determinants of renal outcome, when interpreting these results, factors such as the period of immunosuppressive therapy, demographic characteristics of patients and differences in the severity of renal disease should be considered.

Key Words: Glomerulonephritis, Membranous Nephropathy, Nephrotic Syndrome, Immunosuppressive treatment

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Membranöz nefropati (MN), glomerüler kapiller duvarda özellikle subepitelyal alana immunglobulin G (IgG) ve kompleman komponentlerinin birikimi ile karakterize glomerüler bir hastalık olup diyabetik olmayan erişkinlerde görülen nefrotik sendromun en sık sebeplerinden biridir [1]. Yıllık insidansı yetişkinlerde 100.000'de 1,2 olarak saptanmıştır [2]. Olguların büyük çoğunluğu (%75-80) primer MN'dir. Türk Nefroloji Derneği Glomerülonefrit Çalışma Grubu'nun yapmış olduğu çalışma sonuçlarına göre primer MN ülkemizde en sık izlenen primer glomerülonefrit (%28,8) nedenidir ve nefrotik sendromlu olguların %42'sini oluşturmaktadır [3]. Sekonder MN altta yatan nedenin tedavi edilmesi ya da ortadan kaldırılması ile nefrotik sendrom tablosunun gerileme gösterdiği ikincil nedenlere bağlı olup bu nedenler; enfeksiyonlar, otoimmun hastalıklar, malignite ve ilaçlar olarak sıralanabilir. Primer MN patogenezinde ise ön planda M tipi fosfolipaz A2 reseptörü (PLA2R) olmak üzere, THSD7A (thrombospondin type-1 domain-containing protein 7a) ve nötral endopeptidaza karşı gelişen otoantikorlar rol oynamaktadır [4, 5].

Membranöz nefropati hastalarının %70-80'i nefrotik sendrom (NS) ile prezente olur [6]. Hastalığın seyri spontan remisyondan son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişimine kadar değişkenlik gösterebilir. Çoğu olguda hastalık yavaş seyirli olsa da tedavi almayan hastaların yaklaşık %40'ında SDBY gelişir [7]. Hastalığın sıklığı nedeniyle MN, son dönem böbrek yetmezliğine neden olan ikinci ya da üçüncü en sık primer glomerülopatidir [8]. Hastalığın doğal seyrindeki farklılıklar nedeniyle her hastaya uygulanabilecek standart bir tedavi söz konusu değildir. Primer MN'de tedavi seçimi açısından düşük, orta, yüksek olarak risk sınıflaması yapılmıştır. Hemen hemen tüm hastalara uygulanacak başlangıç tedavisi, destek tedavisi olup renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi blokajı (RAAS) ile kan basıncı kontrolü, ödem ve hiperlipidemi kontrolü ve diyette protein ve sodyum kısıtlamasını kapsamalıdır.

Primer MN spesifik tedavisinde ajan seçimi tartışmalıdır. KDIGO kılavuzu; en az altı ay RAAS blokaj tedavisine yanıtsız veya renal fonksiyonları hızla azalan

veya proteinüri nedeniyle hayatı tehdit eden komplikasyonları olan hastalarda, başlangıç tedavisi olarak altı aylık Ponticelli rejimi ile siklofosfamid tedavisi ya da kalsinörin inhibitör tedavisini önermektedir [9]. Yapılan çalışmalarda bu tedavilerin birbirine üstünlüğü izlenmemiştir. Yanıt alınamayan hastalarda daha düşük kanıt düzeyinde önerilen tedavi seçenekleri arasında kortikosteroid (KS), rituksimab (RTX) ve mikofenolat mofetil (MMF) bulunmaktadır [10]. Tedavi sonrası remisyon sağlanamaması ya da yan etki nedeniyle tedavinin bırakılması durumunda diğer tedavi rejimleri kullanılabilir. Bu nedenle tedavi seçimi, hastayla birlikte tedavinin tüm yararları ve risk faktörleri düşünülerek yapılmalıdır.

Bu çalışmada 2004-2018 yılları arasında SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği'nde takip edilen biyopsi ile kanıtlı primer MN hastalarında immunosupresif tedavi seçimi, farklı tedavi rejimlerinde tedaviye yanıt, nüks ve renal sonlanıma etkileri ile gelişen yan etkilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEMBRANÖZ NEFROPATİNİN TANIMI

Membranöz nefropati, yetişkinlerde nefrotik sendromun en yaygın sebeplerinden biridir [11]. MN subepitelyal immunglobulin ve buna bağlı kompleman komponentlerinin depolanmasıyla oluşan glomerül bazal membran kalınlaşması ile karakterize bir immun kompleks nefropatisidir [1]. MN'lerin büyük çoğunluğunu (%75-80) primer (idyopatik tip) MN'ler oluşturur. Diğer ikincil nedenler enfeksiyon hastalıkları başta olmak üzere otoimmun hastalıklar, maligniteler ve ilaçlar olup sekonder MN olarak adlandırılır.

2.2. MEMBRANÖZ NEFROPATİNİN EPİDEMİYELOJİSİ

Membranöz nefropati; tüm etnik gruplarda, her iki cinsiyette ve herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir, ancak primer MN 4. dekattaki beyaz erkeklerde daha yaygın olarak görülür. Erkek/kadın oranı 2:1'dir. Genç kadınlarda gözlenen MN'ye sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalığı şüphesi ile yaklaşılmalıdır. Çocuklarda daha az gözlenen MN sıklıkla hepatit B ya da daha az olarak otoimmun veya tiroid hastalıklarıyla ilişkilidir [12]. Primer MN, diyabetik olmayan erişkinlerdeki nefrotik proteinürinin en sık sebebidir.

2.3. MEMBRANÖZ NEFROPATİNİN PATOGENEZİ

Membranöz nefropatinin deneysel modelleri, podosit ayaksı çıkıntılarının üzerinde veya yakınındaki endojen antijenlere ya da dolaşımdaki anyon yüklü glomerüler bazal membranı (GBM) geçebilen katyonik veya düşük molekül ağırlıklı antijenlere karşı oluşan dolaşımdaki IgG antikorlarının GBM'yi geçerek, glomerüler bazal membrandaki immun kompleksleri in situ olarak geliştirdiğini saptamıştır.

Membranöz nefropatiye yol açan patojenik mekanizmalar ilk olarak 1959 yılında oluşturulmuş Heymann nefritinin sıçan modelinde aydınlatılmıştır. Bu model hem klinik hem de histolojik evre bulguları olarak insandaki hastalığa oldukça benzerlik göstermektedir [13, 14]. Heymann nefritinde, dolaşımdaki antikorlar

podosit ayaksı çıkıntılardaki endositik megalin reseptörünü (gp330) hedef alır. Sonuç olarak ortaya çıkan subepitelyal immun kompleksler, kompleman sistemini aktive ederek C5b-9 membran atak kompleksinin podosit plazma membranından içeri girmesine neden olur [15, 16]. Ortaya çıkan kompleman aracılı podosit hasarı iki değişikliğe sebep olur. Bunlar podositteki sinyal yollarının aktivasyonu ile aktin redistribüsyonu ve slit diyafram bütünlüğünün bozulması sonucunda proteinüri oluşumu ve hasarlanmış podositler tarafından tip 4 kollajen ve laminin aşırı üretimi sonucunda GBM genişlemesidir [15-20]. Deneysel model ve insan MN'si arasındaki histopatolojik ve klinik uyuma karşın insanlardaki MN'lerde ne podositlerde ne de subepitelyal immun birikimlerin içerisinde megalin varlığı gösterilebilmiştir [21].

2002 yılında alloimmun antenatal membranöz nefropatili infantların sınırlı bir alt grubunda, nötral endopeptidaz (NEP) sorumlu antijen olarak tanımlanmış ve bu keşif insan podositlerinin üzerindeki bir antijenin podositopatik antikorlar için hedef olabileceğini kanıtlamıştır [22, 23]. 2009 yılında ise M tipi fosfolipaz A2 reseptörü (PLA2R), yetişkin primer MN için majör podosit hedef antijeni olarak tanımlanmıştır [4, 24]. Beck ve arkadaşları, bu çalışmada Western Blotting (WB) yöntemi ile primer MN'li hastaların %70'inin serumunda PLA2R'ye karşı gelişmiş IgG4 tipi otoantikorların (Anti-PLA2R) varlığını kanıtlamıştır. Bir süre sonra ise MN'li hastaların küçük bir kısmında (%2-5) diğer bir podosit membran antijeni olan THSD7A (thrombospondin type-1 domain-containing protein 7a)'ya spesifik IgG4 antikorları tanımlanmıştır [5]. Hastaların %10'unda iki antikor da negatif saptandığından podosit antijenlerine karşı gelişmiş başka otoantikorların bulunma ihtimali de mevcuttur. Her iki antikorun da pozitif olduğu durumlar az da olsa bildirilmiştir [25].

Bunlara ek olarak primer MN'li hastaların bir kısmında katyonik bovine serum albümin, aldoz redüktaz, ve süperoksit dismutaza karşı gelişmiş otoantikorların varlığı da saptanmıştır [26, 27]. T helper (Th) hücreleri farklı immun mekanizmaları aktive ederek nefropati patogenezinde rol oynamaktadır ve MN'de proteinüri oluşumuna katıldığı düşünülmektedir. Th alt grup antijeni Th1, proliferatif ve kresentik nefropatilerde baskın olma eğilimindeyken Th2, MN ve minimal lezyon hastalığında ağırlıklı olarak izlenmiştir [28, 29].

2.4. MEMBRANÖZ NEFROPATİNİN ETİYOLOJİSİ

Membranöz Nefropati, primer ve sekonder olarak ikiye ayrılabilir. Erişkinlerde olguların yaklaşık %75'i primer MN'dir ve vakaların büyük bir kısmında PLA2R'ye karşı gelişmiş otoantikorlar (anti-PLA2R) saptanmıştır. Sekonder MN, altta yatan nedenin tedavi edilmesi ya da ortadan kaldırılması ile NS tablosunun gerileme gösterdiği çeşitli ajanlara veya durumlara bağlanmaktadır. Sekonder MN nedenleri Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Sekonder MN Nedenleri

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

2.5. MEMBRANÖZ NEFROPATİNİN KLİNİK BULGULARI

Membranöz nefropati hastalarının %70-80'i NS ile prezente olur [6, 30]. Kalan hastalar ise asemptomatik proteinürinin ileri tetkiki ile tanı alır. Altta yatan patoloji subepitelyal depozitlerin kademeli birikimi ve podosit hasarı nedeniyle oluştuğundan, özellikle kilo alımı ve alt ekstremite ödemi gibi NS bulguları, minimal lezyon hastalığı ya da fokal segmental glomerüloskleroza göre daha geç ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle hastalığın kesin başlangıç zamanının hasta veya klinisyen tarafından fark edilme olasılığı düşer.

Proteinüri miktarı, subnefrotik (<3.5 g/gün) düzeyden 20 g/gün'den fazla miktara kadar değişkenlik gösterebilir. Tipik olarak proteinüri, böbrek biyopsisi ile MN tanısı konmadan aylar önce mevcuttur ve bu durum hastalığın daha kademeli bir şekilde geliştiğini gösterir. Proteinüri nonselektiftir. Mikroskopik hematüri, yaklaşık

%50 hastada izlenebilir, ancak idrarda eritrosit silendiri varlığı nadirdir [31]. Kan basıncı ve renal fonksiyonlar genellikle normaldir. Tanı anında hastaların sadece %10-20'sinde hipertansiyon mevcuttur ve nadiren renal yetmezlik görülebilir. Glukozüri, muhtemelen ağır albüminüriden kaynaklanan tübüler disfonksiyon nedeniyle, normal kan şekeri düzeyine sahip nefrotik sendromlu hastalarda sık görülür. Hipoalbüminemi ve şiddetli hiperlipidemi, tanı anında hemen hemen her zaman bulunmakla beraber genellikle subnefrotik proteinürili hastalarda izlenmez.

Primer MN'de anti-PLA2R antikoru %70-80 oranında pozitif saptanır [4, 32]. Hastalık intraglomeruler kompleman ilişkili olmasına rağmen serum kompleman düzeyleri normaldir. ANA, anti-ds-DNA, ANCA gibi serolojik markerlar negatif olarak izlenir.

Hastalığın seyri değişken olup hastalarda spontan veya tedaviye bağlı komplet veya parsiyel remisyon ya da son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme görülebilir. Subnefrotik proteinürili hastalar, proteinüride artış olmadığı sürece uzun süreli iyi prognoza sahiptirler. Bununla birlikte bu hastalar, progresif hastalıkla daha yüksek oranda ilişkili olan nefrotik düzeyde proteinüriye ilerleme ihtimali nedeniyle uzun süreyle izlenmelidir.

2.6. MEMBRANÖZ NEFROPATİNİN HİSTOPATOLOJİSİ

Membranöz nefropatinin ışık mikroskobundaki karakteristik histolojik bulgusu, GBM'de diffüz kalınlaşmadır [33]. Hastalığın erken evresinde glomerüller, ışık mikroskobunda tamamen normal izlense de ileri evre olgularda GBM'de biriken immun depozitlerin arasındaki spike oluşumu uygun boyalarla gözlenebilir. Hastalık ilerledikçe fokal glomerüloskleroz, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis gelişebilir.

İmmunfloresan (IF) çalışmalarda GBM boyunca granüler tarzda IgG ve C3 depolanması izlenir. Elektron mikroskobundaki en belirgin lezyon elektron-dense subepitelyal depozitlerdir. Bu depozitler arasında kalan normal glomerül bazal membran kısımları karakteristik dikensi çıkıntılar (spike) şeklinde görülür.

İmmunfloresan ve elektron mikroskobundaki bazı histopatolojik özellikler primer ve sekonder MN ayrımı için yardımcı olabilir. Primer MN'de elektron-dense depozit birikimi tipik olarak subepitelyal ve intramembranöz alanda izlenir,

subendotelyal birikimler görülmez ve mezengial birikimler nadirdir. IF boyalarla ağırlıklı olarak IgG ve C3 boyanması mevcuttur. Baskın IgG alt tipi ise IgG4'tür. İmmun birikimler ile birlikte PLA2R ve THSD7A varlığının IF boyamada gösterilmesi de primer MN için güçlü bir bulgudur. Sekonder MN'de mezengial ve/veya subendotelyal immun birikimler izlenir. Bununla birlikte IF boyamada IgG, IgA, IgM, C3, C1q varlığının gösterildiği "full house'' paterninin izlenmesi, ağırlıklı olarak IgG1, IgG2 ve IgG3 birikimi olduğunun gösterilmesi, elektron mikroskopisinde endotelyal tübüloretiküler inklüzyonların varlığı gibi bulgular sekonder bir nedeni düşündürür.

Membranöz nefropati, histopatolojik özelliklerine göre evrelenmektedir. Günümüzde en çok kabul gören modifiye Ehrenreich ve Churg evrelemesidir ve temelde MN beş evrede incelenir [31, 34, 35]. Erken dönemde GBM kalınlığı genelde normal olup bazı alanlarda podosit ayaksı çıkıntılarda silinme ve bazal membranda küçük değişiklikler görülebilir (Evre 1). Hastalığın devamında bazal membranda ekstraselüler matriks artışına bağlı subepitelyal alana uzanan "spike" oluşumları izlenir. Elektron-dense birikimlerin sayı ve büyüklüğü artmıştır (Evre 2). Ardından immun birikimler, yeni oluşan bazal membran tarafından sarılır ve intramembranöz karakter göstermeye başlar (Evre 3). Devamında bazal membranda aşikar kalınlaşma izlenir ve görünümü vakuollü bir yüzey şeklini alır. İmmun birikim alanları "elektron-lucent" olarak görülür (Evre 4). Son olarak iyileşme evresi olarak değerlendirilen dönemde subendotelyal birikimler iyice azalır ve bazal membran normale dönmeye başlar (Evre 5). Tanımlanan bu evreler hastalığın şiddeti ve süresi ile ilgili olsa da proteinüri miktarı ve tedaviye yanıt ile korele değildir.

2.7. MEMBRANÖZ NEFROPATİNİN KLİNİK SEYRİ VE PROGNOZU

Membranöz nefropatinin klinik seyri değişkenlik gösterir. Genel kural olarak tedavi almayan hastaların 1/3'ünde spontan remisyon, 1/3'ünde persistan proteinüri görülürken, kalan 1/3'ünde SDBY geliştiği söylenebilir. Yapılan çalışmalarda elde edilen verilere göre 5 yılda spontan komplet remisyon oranı %5-30, spontan parsiyel remisyon oranı %25-40tır [36-38]. Tedavi edilmeyen hastalarda SDBY gelişimi 5

yılda %14, 10 yılda %35 ve 15 yılda yüzde 41 olarak saptanmıştır [38, 39]. Remisyona giren hastaların %30-50'sinde nüks izlenebilir [40]. Spontan ya da tedavi ile tam remisyona ulaşmak uzun süreli iyi prognoz ile ilişkiliyken, parsiyel remisyondaki hastaların prognozu hakkında az şey bilinmektedir.

Erkek cinsiyet, 50 yaşından büyük olmak, nefrotik düzeyde proteinüri (özellikle 8-10 g/gün'ü geçen) ve artmış serum kreatinin düzeyi SDBY gelişiminde yüksek risk ile ilişkilendirilen klinik bulgulardır [36, 41-46]. Buna karşılık kadın cinsiyet, genç yaş, subnefrotik proteinüri, proteinüride progresif azalma, normal böbrek fonksiyonları, biyopside glomerüler skar ve tübülointerstisyel hastalık yokluğu iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir [37, 39, 47-49]. Başlangıçta yüksek tGFR ve düşük proteinüri olması, ortalama kan basıncının düşük olması ve komplet veya parsiyel remisyon gelişmesinin renal sağkalım üzerinde iyi etkileri gösterilmiştir.

Hastalığın doğal seyrindeki farklılıklar nedeniyle her hastaya uygulanabilecek standart bir tedavi söz konusu değildir. Bu nedenle tedavi seçimini de etkileyecek olan SDBY gelişimi açısından risk sınıflaması yapılmıştır. Hastalığın progresyonu açısından proteinüriye ek olarak yaş, cinsiyet, serum kreatinin düzeyi, başlangıçtaki tahmini glomerüler filtrasyon hızının (tGFR) düzeyi, tGFR'deki değişim oranı, serum albümin düzeyi, hipertansiyon varlığı gibi birden fazla ek değişken değerlendirilmiş ve en belirleyici olanın başlangıçtaki tGFR düzeyi ve tGFR'deki değişim oranı olduğu belirlenmiştir. Bu bağlamda 24 saatlik idrarda proteinüri ve tGFR'ye bakılarak MN'de düşük, orta ve yüksek olarak risk sınıflaması oluşturulmuştur [44, 45]. Bu sınıflamaya göre altı aylık takip boyunca proteinüri düzeyleri 4 g/gün'ün altında olan normal tGFR'ye sahip hastalar düşük risk grubuna alınmıştır. Bu hastalarda beş yıl içinde kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişme riski %8'in altındadır. Orta risk grubu, altı aylık takip boyunca proteinüri düzeyleri 4-8 g/gün arasında olan normal ya da normale yakın tGFR'ye sahip hastalardan oluşur. Bu gruptaki hastalarda beş yıl içinde renal yetmezlik gelişme riski yaklaşık %50'dir. Üç ay boyunca devam eden 8 g/gün'ün üzerinde proteinüriye sahip ve tGFR'si normalin altında ya da takiplerinde azalan hastalar yüksek risk grubunda değerlendirilmiştir. Bu hastalarda beş yıl içinde KBH gelişme riski ise yaklaşık %75'tir [48].

Nefrotik sendromlu hastaların renal yetmezlik dışında en sık ölüm nedenleri kardiyovasküler ve tromboembolik komplikasyonlardır [21]. Renal ven trombozu, pulmoner emboli ve derin ven trombozu insidansı en yüksek MN hastalarında görülmektedir [50]. Yapılan çalışmalarda MN hastalarının %10'unda özellikle ilk 1-2 yıl içinde tromboembolik olayların izlendiği gözlenmiştir [51, 52]. Hastalığın progresyonu ile ilişkilendirilebilecek ek biyolojik belirteçler üriner alfa-1 mikroglobulin, β2-miktoglobulin, IgM ve IgG'dir [53]. Anti-PLA2R antikolarının yüksek titrede pozitif olması aktif hastalık ve böbrek fonksiyonlarında bozulma açısından yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir [54]. Başlangıçtaki proteinüri düzeyinde %50'den fazla azalma izlenmesi spontan remisyon açısından anlamlı bir belirteç olarak değerlendirilmiştir [48].

2.8. MEMBRANÖZ NEFROPATİNİN TEDAVİSİ

Sekonder MN'nin tedavisi altta yatan hastalığın etkili tedavisi veya neden olan ajanın (NSAİİ, penisilamin vb.) kesilmesi ile mümkündür. Primer MN'de ise sadece şiddetli ve ilerleyici hastalık riski olan hastalarda immunosupresif tedavi gerekirken hemen hemen tüm hastalara progresyon ve komplikasyonların önlenmesi açısından RAAS blokeri, antihiperlipidemik ve antikoagülan ilaçlar ile konservatif tedavi önerilmektedir. Diğer tedavi seçenekleri ödem nedeniyle diüretik kullanımı ve yeterli beslenmenin devamlılığının sağlanmasıdır.

2.8.1. Nonimmunosupresif Tedavi

Konservatif tedavinin amacı ödem, hipertansiyon ve hiperlipideminin tedavisi, proteinürinin azaltılması ve diyetteki protein alımının düzenlenmesidir. Çok sayıda çalışma, diyabetik ve diyabetik olmayan kronik nefropati hastalarında kardiyoprotektif olan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi) ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB) proteinüriyi azaltma ve hastalığın progresyonunda yavaşlama sağlayabileceğini göstermiştir. Bu nedenle proteinüriyi düzeltmek amacıyla ACEi ya da ARB kullanımı temel yaklaşımı oluşturur. Proteinüride daha fazla düşüş elde etmek amacıyla ACEi ile ARB'lerin kombinasyonu denenebilir. Diyetteki protein alımı 0,8 g/kg/gün ile

sınırlandırılmalıdır ancak hastalar malnütrisyon açısından dikkatli izlenmelidir. Kan basıncı (KB) kontrolünün renal ve kardiyovasküler sağkalım açısından iyi etkileri bilinmektedir. Hedef KB ≤125/75 mmHg olup etkili kontrol için ACEi tedavisi, diüretik tedavi ile desteklenmelidir. Ödemi olan hastalara sodyum kısıtlaması yapılmalı ve diüretik tedavi verilmelidir [55]. Hafif olgularda diyet kontrolü ile hidroklorotiyazid kullanımı yeterliyken ağır olgularda loop diüretikleri tercih edilmelidir.

Ciddi proteinürisi olan hastalarda tipik olarak kolesterol ve trigliserit düzeyleri yüksek saptanır. Bu durum zaten artmış olan koroner hastalık riskine katkı sağlamanın yanısıra renal fonksiyonları da etkilediğinden uzun süreli proteinürisi olan hiperlipidemik olgularda statin kullanımı önerilmektedir [56, 57]. Ciddi nefrotik sendromlu hastalarda tromboembolik komplikasyon riskinin arttığı bilinmektedir. Bu riskin, özellikle düşük serum albümin düzeyi ve tromboembolik hastalık öyküsü bulunan primer MN olguları için daha fazla olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda primer MN hastalarında oral antikoagülan kullanımının sağladığı yararın risklerinden daha fazla olduğu gösterilse de profilaktik oral antikoagülan ilaç kullanımı halen tartışmalı bir konudur [58].

2.8.2. İmmunosupresif Tedavi

Hafif ve orta şiddette hastalığı olan birçok olguda spontan remisyon görülmesi ve immunosupresif ajanların belirgin toksik etkileri olması nedeniyle immunosupresif tedavi kararı hastanın progresif hastalık riski değerlendirilerek belirlenmelidir [59]. Progresyon açısından düşük risk grubunda olan hastalar uzun dönem iyi prognoza sahip ve spontan parsiyel veya komplet remisyon oranı yüksek olduğundan ACEi/ARB gibi spesifik olmayan tedaviden fayda görürler. Takiplerinde proteinüri, nefrotik düzeye ulaşmadıkça immunosupresif tedavi başlanması önerilmez [48, 49, 60, 61]. Orta riskli hastalara öncelikle spesifik olmayan tedavi başlanır. Takiplerinde 6 aylık optimal konservatif tedaviye rağmen proteinüri miktarı 4 g/gün'den fazla ise immunosupresif tedaviye geçilir [60, 61]. Bu hastalarda steroid ve sitotoksik ajan kombinasyonunun etkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur [37, 38]. Yüksek risk grubundaki hastalarda ise spesifik olmayan tedavinin yanında immunosupresif tedavi de başlanmalıdır [60, 61]. Yüksek serum kreatinin düzeyi,

serum albümin düzeyi <2 g/dl gibi şiddetli semptomları ve nefrotik sendrom ile ilgili komplikasyonları bulunan hastalara gecikmeden immunosupresif tedavi başlanması gerekirken ileri kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda tedavinin yararının net olmadığı belirtilmiştir.

Birinci basamak immunosupresif tedavi, sitotoksik ajan ile glukokortikoid kombinasyonu ya da düşük doz glukokortikoidle kombine olan veya tek başına kalsinörin inhibitörleridir. Yapılan çalışmalar tek başına kortikosteroid kullanımının tedavide başarılı olmadığını göstermiştir [62, 63]. Bu konuda sadece Japon hastaların istisna olduğu düşünülmektedir [41].

2.8.2.1. Kortikosteroidlerle kombine sitotoksik (alkilleyici) ajanlar:

Progresyon açısından orta riskli hasta gurubunda siklofosfamid ya da klorambusil gibi alkilleyici ajanların KS ile kombine edilerek tedavide kullanılmasının faydalı olduğu gösterilmiştir. Yapılan randomize prospektif çalışmalarda bu tedavinin proteinürinin remisyonunda ve SDBY gelişiminin önlenmesinde etkili olduğu bulunmuştur [37, 38, 64]. Siklofosfamid ve klorambusil bazlı tedavi rejimlerinin etkileri aynı bulunmuştur [64]. Ancak klorambusil tedavisinin yan etkileri daha fazla olduğundan, siklofosfamid bazlı tedavi tercih edilmektedir. Tedavi; birinci, üçüncü ve beşinci aylarda 3 günlük iv 1 g/gün metilprednizolon sonrası oral prednizon (0.5 mg/kg/gün) ya da metilprednizolon (0.4 mg/kg/gün) ve ikinci, dördüncü ve altıncı aylarda oral siklofosfamid (2-2.5 mg/kg/gün) kullanımı şeklinde düzenlenir [38, 64]. Yapılan çalışmalar sitotoksik ajanların KS ile kombine kullanımında 5 yıllık renal sağkalımın %86-92 olduğunu göstermiştir. Remisyon oranları %65-85 arasında olup 5 yıllık takipte yaklaşık %25 oranında relaps izlenmiştir [55]. Relaps izlenen olgularda ikinci kür aynı sitotoksik tedavi ya da Kİ tedavisi uygulanabilir [64-66]. İki kürden fazla sitotoksik tedavi uygulaması yapılmamaktadır. Siklofosfamidin yan etkileri; bulantı-kusma, enfeksiyonlara yatkınlık, malignite gelişimi, sterilite, anemi ve trombositopeni şeklinde sayılabilir. Klorambusilin en önemli yan etkisi ise akut lösemi veya lenfoma gelişimidir.

2.8.2.2. Kalsinörin inhibitörleri (Kİ):

Bu gruptaki ajanlar siklosporin ve takrolimustur. Primer MN tedavisinde iki ilacın da etkinliği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda siklosporin ve düşük doz prednizon (en fazla 10 mg/gün) tedavisinin proteinürinin gerilemesi ve son dönem böbrek hastalığına ilerlemenin önlenmesinde etkili olduğu izlenmiştir [60, 67, 68]. Genellikle kullanılan siklosporin tedavi dozu 3.5-5 mg/kg/gün'dür. Böbrek nakilli hastalardan edinilen tecrübeler doğrultusunda serum siklosporin düzeyi tayinine göre doz hedefleri günlük pratikte dikkate alınmaktadır. Tedavi ile yaklaşık %70 olguda komplet veya daha sık olarak parsiyel remisyon görülmüştür [67]. Kısa süreli tedavi ile relaps sıklığında artış izlense de tedavi süresi uzatıldığında daha kalıcı remisyon elde edileceği düşünülmektedir [69]. Yine de sitotoksik ajanlar ile karşılaştırıldığında kalsinörin bazlı tedavilerde daha yüksek relaps oranları saptanmıştır [67, 68, 70]. Takrolimus ile siklosporin benzer etki göstermektedirler. Takrolimusun yan etki profili siklosporine göre daha az olsa da daha fazla çalışması olan siklosporin klinikte daha yaygın kullanılmaktadır. Siklosporinin yan etkileri; nefrotoksisite, gingival hiperplazi, hipertansiyon, kas krampları ve gastrointestinal sistem semptomlarıdır. Nefrotoksik yan etki nedeniyle başlangıçta ilacın düşük dozda verilmesi ve etkin doza gelinceye kadar yavaş yavaş arttırılması yaygın bir kullanım şeklidir. Kalsinörin inhibitörleri; tedavi sonrasında relaps oranının yüksek olması, olası nefrotoksik etkiye sahip olması ve hipertansiyon gibi ek problemlerin ortaya çıkması nedeniyle sitotoksik ajan ile tedaviye göre ikinci seçenektir.

2.8.2.3. Rituksimab (RTX):

Primer MN tedavisinde kullanılabilecek bir diğer ajan, bir anti-CD20 monoklonal antikoru olan rituksimabtır [71]. Tedaviye en iyi yanıt renal fonksiyonları normal olan, orta dereceli proteinüriye sahip kadın hastalarda gözlenmiştir [72]. Yapılan çalışmalar bu tedavi ile anti-PLA2R antikorlarının negatifleşme oranının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Biyopside interstisyel hastalığın olmaması halinde tedaviye yanıtın artabileceği belirtilmiştir. RTX ile relaps oranı, sitotoksik ajan ve Kİ'ye göre anlamlı olarak azalmış olsa da hangi hastaların rituksimaba cevap vereceği kesin olarak bilinmemektedir. Bu tedavi,

yüksek maliyetli olması ve bilinmeyen uzun süreli toksik etkileri düşünüldüğünde yaygın kullanım için daha fazla çalışma gerektirmektedir.

2.8.2.4. Mikofenolat mofetil (MMF):

Mikofenolat mofetil ile ilgili çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edildiğinden tedavideki rolü tartışmalıdır. Yapılan çalışmalar tek başına MMF kullanımının tedavide etkili olmadığını göstermiştir [73]. Bunun yanında bir çalışmada KS ile kombine kullanımında alkilleyici ajan ve steroid kombinasyon tedavisi kadar etkili olduğu izlenmiştir [74]. Ancak tedavi sonrası takiplerinde relaps izlenme oranı yaklaşık %75'i bulduğundan MMF tedavisi, yalnızca standart tedaviyi tolere edemeyen hastalara önerilmektedir.

Bunların dışında azatiyoprin (AZT), intravenöz immunglobulin (IVIG) ve sentetik adrenokortikotropik hormon (ACTH) gibi ajanlar tedavide denenmiştir ancak birinci basamak tedavi olarak kabul edilmezler.

Primer MN'nin spesifik tedavisinde ajan seçimi tartışmalıdır. Konservatif tedavi amaçlı ACEi, ARB, diüretik, antihipertansif ajan ve lipid düşürücü ajan kullanımı, tuz kısıtlaması ve kilo kontrolü gibi yaşam tarzı değişiklikleri hemen hemen tüm hastalara uygulanmaktadır. Spesifik tedavi seçiminde ise sitotoksik ajan ile steroid kombinasyonu ve kalsinörin inhibitör tedavisinin birbirine üstünlüğü izlenmemiştir. Tedavi sonrası remisyon sağlanamaması ya da yan etki nedeniyle tedavinin bırakılması durumunda diğer tedavi rejimleri kullanılabilir. Bu nedenle tedavi seçimi, hastayla birlikte tedavinin tüm yararları ve risk faktörleri düşünülerek yapılmalıdır. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda immunosupresif tedaviden fayda görme olasılığı düşük olduğundan risk faktörleri nedeniyle bu hastalarda konservatif tedavi tercih edilmelidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ

Tek merkezli, retrospektif çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nden tez onamı alınarak başlanmıştır.

3.2. KATILIMCI SEÇİMİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği'nde Aralık 2004 ile Aralık 2018 tarihleri arasında takip edilmekte olan 97 erişkin primer (idyopatik) MN hastası dahil edildi.

3.2.1. Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri

- Böbrek biyopsisi ile doğrulanmış primer MN varlığı,
- Etiyolojisi saptanamayan ve primer MN kabul edilen hastalar,
- 18 yaş ve üzeri olmak,
- Dosya verileri yeterli olan hastalar.

3.2.2. Dışlama Kriterleri

- Sekonder MN'li hastalar
- 18 yaşından küçük olmak
- Malignite ve eşlik eden şiddetli sistemik hastalıklar nedeniyle immunosupresif tedavi alamayan hastalar.

3.3. ARAŞTIRMANIN UYGULANMASI VE VERİ TOPLAMA GEREÇLERİ

Hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden alınan bilgilere göre doğum tarihi ve yaşı, cinsiyeti, aile öyküsü, mevcut komorbiditeleri (hipertansiyon, diyabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı, kronik obstruktif akciğer hastalığı, derin ven trombozu, pulmoner emboli, hepatit B, tüberküloz), boyu (cm), kilosu (kg), ilk

başvuru şekli ile ilgili bilgileri tek bir hekim tarafından kayıt altına alındı. Vücut kitle indeksleri = kilo (kg) / boy (m)2 formülü ile hesaplandı. Hastalar yaşlarına göre ≤30, 31-60 ve >60 olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Hastaların serum kreatinin, üre, ürik asit, glukoz, ALT, AST, sodyum, potasyum, albümin düzeyleri S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında analiz edilmişti. Ayrıca hastaların hemoglobin (g/dl) ve hematokrit (%) düzeyleri mikrobiyoloji laboratuvarında çalışılmıştı. Hastaların tahmini glomerüler filtrasyon hızları MDRD formülü ile hesaplandı. tGFR (ml/dk/1,73 m2) = 175 × (Serum kreatinin)-1,154 × (Yaş)-0,203 × (0,742 eğer kadınsa) × (1,212 eğer Afrikan Amerikan ise). Hastaların proteinüri miktarları sabah ilk idrarlarından bakılan spot idrar protein/spot idrar kreatinin oranlarının hesaplanmasıyla mg/gün cinsinden kaydedildi. Hastalar spot idrardaki proteinüri miktarlarına göre düşük (<4 g/gün), orta (4-8 g/gün) ve yüksek risk (>8 g/gün) gruplarına ayrıldı.

Tedavi yanıtları, tedavi sonrası spot idrarda proteinüri miktarlarına göre değerlendirildi. Komplet remisyon, parsiyel remisyon ve tedaviye yanıtsız olarak gruplandırıldı. Komplet remisyon spot idrarda protein atılımının 500 mg/gün'ün altına düşmesi, parsiyel remisyon ise 3500 mg/gün'ün altına düşmesi veya başlangıçtaki proteinüri miktarında %50'den fazla azalma görülmesi olarak kabul edildi. Hastalar ölüm oranları açısından da araştırıldı.

Hastalar uygulanan tedaviye göre, İS tedavi almayanlar ve İS tedavi alanlar şeklinde gruplara ayrıldı. Tüm hastaların kullandığı konservatif tedaviler kaydedildi. İmmunosupresif tedavi alan hastaların tedavi protokolü, ne kadar süreyle verildiği, tedavi sırasında gelişen İS ilaçlara bağlı yan etkiler, yanıt durumu ve sonraki tedavi basamaklarının ne olduğu kaydedildi.

Hasta takibi sırasında 3.ay, 6.ay, 12.ay (varsa 6 aylık devamı şeklinde 18.ay, 24.ay...) ve son kontrol tarihi ile birlikte kreatinin, tGFR, albümin, spot idrarda proteinüri değerleri kaydedildi. Hasta renal sonlanımı açısından son durumu, renal replasman tedavisi (hemodiyaliz, periton diyalizi, transplantasyon) başlanma tarihi ve tGFR'de %50'den fazla azalma tarihleri kaydedildi. İmmunosupresif tedavi alan ve alamayan hastalar karşılaştırılıp, renal sağkalımı belirleyen faktörler Cox regresyon analizi ile incelendi.

Çalışmamızın birincil sonlanım noktası olarak farklı immunosupresif protokollerine kısmi ve tam yanıt oranları, takipte kreatininde 2 kat veya daha fazla artış ya da kalıcı renal replasman tedavi ihtiyacı gelişen hasta sayıları, renal sağ kalım ile ilişkili parametreler araştırıldı. İkincil sonlanım noktası olarak tedavi ile ilişkili komplikasyonlar araştırıldı.

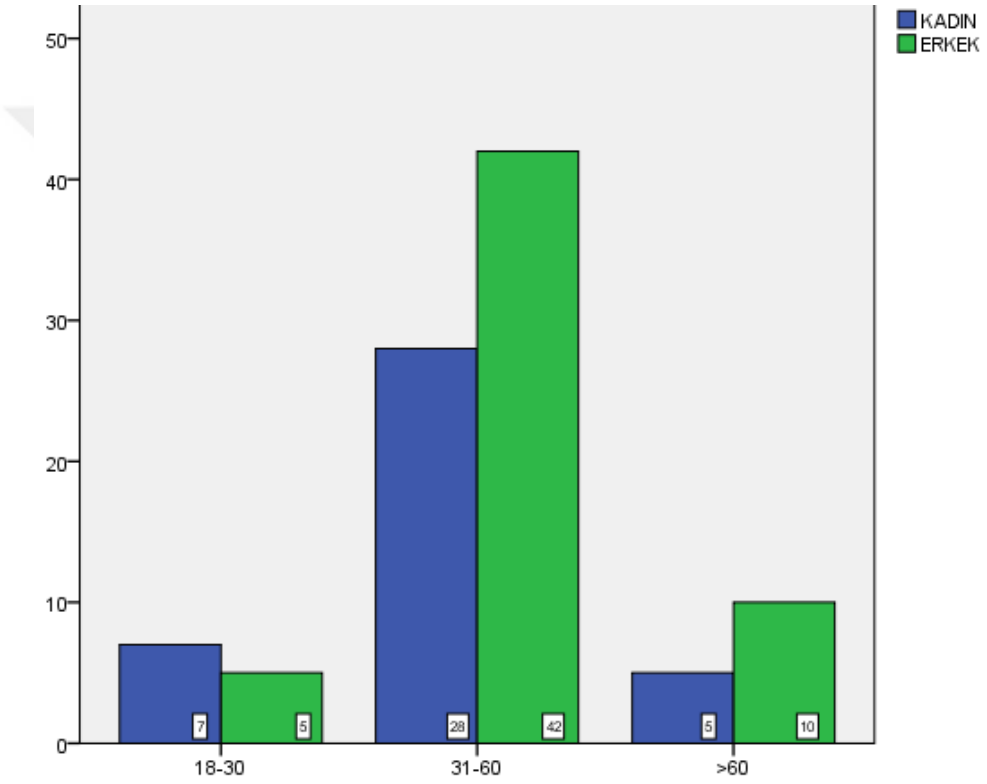
3.4. İSTATİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ

İstatistiksel analiz için SPSS 22.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Bağımsız üç grup arası karşılaştırmalar sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağlamadığında Kruskal Wallis testi (farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamada Mann Whitney U testi yapıldı) ile sağladığında ANOVA testi (post hoc analizi Tukey testi) ile yapıldı.

Bağımsız üç grup arası karşılaştırmalar sayısal olamayan değişkenler Chi squre testi ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmadığında Spearman, sağlanması halinde Pearson korelasyon analizi ile test edildi. Renal sağkalımı etkileyen parametrelerin çok değişkenli analizi Cox regresyon analizi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya böbrek biyopsisi ile kesin tanı alan 97 erişkin primer MN hastası dahil edildi. Hastaların 57'si (%58,8) erkek, 40'ı (%41,2) kadındı. Ortalama yaş 47±13 (18-75) olarak saptandı. Olguların 12'si (%12,4) 18-30 yaş arasında, 70'i (%72,2) 31-60 yaş arasında ve 15'i (15,5) 60 yaşın üzerinde idi. Hastaların cinsiyete göre dağılımı şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1: Cinsiyete göre yaş grubu dağılımları

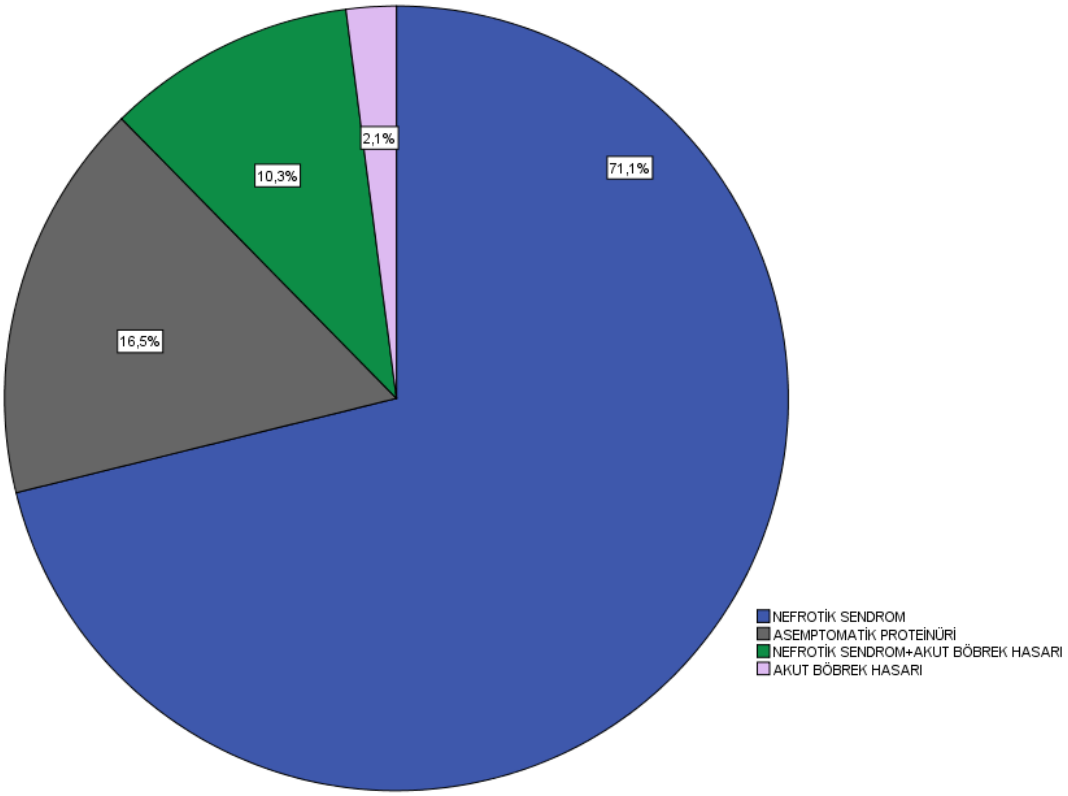
Hastaların ortalama boyları 165,8±9,7 cm, ortalama kiloları 78,73±15,22 kg ve ortalama vücut kitle indeksleri 28,7±5,57 kg/m2 idi. Hastaların ortalama izlem süresi 57±42 ay (6-176) olarak izlendi. Takip edilen süreye göre hasta sayıları tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Takip edilen süreye göre hasta sayıları

TAKİP SÜRESİ	OLGU SAYISI (%)
6 AY	2 (2,1)
6 AY-1 YIL	9 (9,3)
1-2 YIL	11 (11,3)
2-3 YIL	17 (17,5)
3-4 YIL	12 (12,4)
4-5 YIL	13 (13,4)
5-10 YIL	23 (23,7)
>10 YIL	10 (10,3)

Başvuru anında hastaların 42'sinin (%43,3) hipertansiyonu (HT), 27'sinin (%27,8) diyabetes mellitusu (DM), 12'sinin (%12,4) iskemik kalp hastalığı (İKH), 3'ünün (%3,1) derin ven trombozu öyküsü, ikisinin (%2,1) pulmoner emboli öyküsü, üçünün (%3,1) kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), 4'ünün (%4,1) geçirilmiş tüberküloz öyküsü ve 4'ünün (%4,1) kronik hepatit B enfeksiyonu mevcuttu.

Klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde hastaların 69'unun (%71,1) nefrotik sendrom, 16'sının (%16,5) asemptomatik proteinüri, 10'unun (%10,3) nefrotik sendrom ve akut böbrek hasarı ve ikisinin (%2,1) sadece akut böbrek hasarı ile prezente olduğu saptandı (Şekil 2).



Şekil 2: Hastaların başvuru şekli

Başvuru anında hastaların ortalama tahmini glomerül filtrasyon hızı 100,19±34 ml/dk (23-175 ml/dk/1.73m2) olarak saptandı. Ortalama serum kreatinin düzeyi 0,9±0,51 mg/dL (0,30-4,48 mg/dl), ortalama serum albümin düzeyi ise 2,7±0,7 g/dL (0,9-4,3 g/dL) idi ve hastaların %81,4'ünde serum albümin düzeyi <3.5 g/dL olarak bulundu. Spot idrarda protein atılımı ortalama 6418,21±4559,55 mg/gün (940-25020 mg/gün) olarak saptandı. Hastaların %29,9'unda spot idrarda protein atılımı 3.5 g/gün'ün altında, %56,7'sinde 3,5-10 g/gün arasında, %13,4'ünde ise 10 g/gün'ün üzerindeydi.

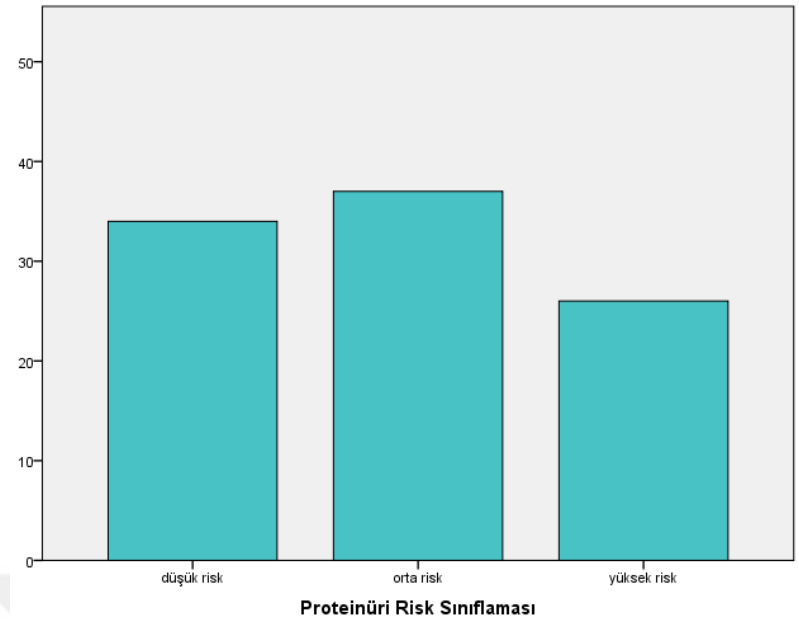
Hastalar biyopsi bulgularına göre evrelendirildi. Hastaların 3'ünün (%3,1) evrelemesi yapılmamışken 17'si (%17,5) Evre 1, 54'ü (%55,7) Evre 2, 23'ü (%23,7) Evre 3 olarak saptandı. Tedavi öncesi anti-PLA2R antikoru hastaların 69'unda (%71,1) bakılmamışken 21'inde (%22,6) pozitif, 7'sinde (%7,2) negatif saptandı. Hastaların başvuru anı demografik ve laboratuvar bulguları tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Hastaların başvuru anı demografik ve laboratuvar bulguları (n=97)

Yaş (yıl)	47±13
Cinsiyet (erkek/kadın)	57/40
VKI (kg/m2)	28,7±5,57
Hipertansiyon, n (%)	42 (43,3)
Diyabetes Mellitus, n (%)	27 (27,8)
Pulmoner Emboli, n (%)	2 (2,1)
İKH, n (%)	12 (12,4)
DVT, n (%)	3 (3,1)
KOAH, n (%)	3 (3,1)
Biyopsiye Göre Evreleme, n (%)	
Evre 1	17 (17,5)
Evre 2	54 (55,7)
Evre 3	23 (23,7)
Açlık Glukozu (mg/dl)	105±30
Kreatinin (mg/dl)	0,9±0,51
Üre (mg/dl)	36,4±18,2
tGFR (ml/dk/1.73m2)	100,19±34
Ürik asit (mg/dl)	6,23±1,72
Sodyum (mEq/l)	140±3
Potasyum (mEq/l)	4,4±0,46
AST (IU/L)	21±7
ALT (IU/L)	18±9
Hemoglobin (g/dl)	13±1,9
Hematokrit (%)	38,9±5,6
Albümin (mg/dl)	2,7±0,7
Spot idrarda protein (mg/gün)	6418,21±4559,55

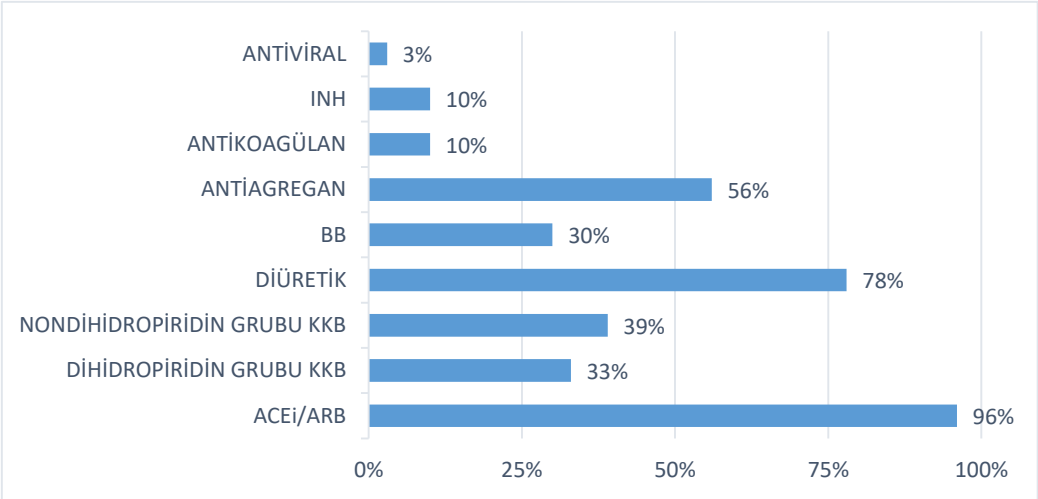
tGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, VKI: Vücut kitle indeksi, İKH: İskemik Kalp Hastalığı, KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, DVT: Derin Ven Trombozu

Hastalar protein atılım miktarlarına göre düşük riskli (<4 g/gün), orta riskli (4-8 g/gün) ve yüksek riskli (>8 g/gün) olarak gruplandırıldı. Hastaların %35,1'inde protein atılımı <4 g/gün (düşük risk), %38,1'inde 4 ile 8 g/gün arasında (orta risk), %26,8'inde ise >8 g/gün (yüksek risk) olarak saptandı (Şekil 3).



Şekil 3: Hastaların proteinüri miktarına göre risk sınıflaması

İzlem boyunca hastaların 93'ü (%96) ACE inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokeri (ARB), 76'sı (%78) diüretik, 54'ü (%56) antiagregan ve 10'u (%10) antikoagülan kullanmakta idi. Hastaların 10'u (%10) izoniyazid (INH) profilaksisi alırken, üçünün (%3) antiviral kullanımı mevcuttu (Şekil 4).



ACEi: Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörü, ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokeri, KKB: Kalsiyum Kanal Blokeri, BB: Beta Bloker, INH: İzoniyazid

Şekil 4: Hastaların takip boyunca kullanmakta olduğu medikal tedaviler

Hastaların 35'i (%36,1) konservatif tedavi ile takip edilirken, 62'sine (%63,9) immunosupresif tedavi verilmişti. Hastaların 40'ına (%41,2) ACEi ve ARB dual tedavisi verilmişti. Konservatif tedavi ile takip edilen hastaların 18'inde (%51,4) spontan remisyon izlendi. Spontan remisyon izlenen hastaların 5'i (%27,8) ACEi ve ARB dual tedavisi kullanmıştı.

İmmunosupresif tedavi alan ve almayan hastaların özellikleri tablo 4'te verilmiştir. Laboratuvar bulgularına bakıldığında hastalar arasında serum albümin düzeyi ve spot idrarda proteinüri miktarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla p<0,001 ve p=0,007).

Tablo 4: İmmunosupresif tedavi alan ve almayan hastaların başvuru özelliklerinin karşılaştırılması

	IS TEDAVİ ALMAYAN (n=35)	**IS TEDAVİ ALAN (n=62)**	**p**
Yaş (yıl)	51±11	45±14	0,065
Erkek cinsiyet, n (%)	18 (%51,4)	39 (%62,9)	0,270
Vücut kitle indeksi (kg/m2)	29,3±6,2	28,3±5,2	0,459
Diyabetes Mellitus, n (%)	11 (%31,4)	16 (%25,8)	0,553
Hipertansiyon, n (%)	16 (%45,7)	26 (%41,9)	0,718
Kreatinin (mg/dl)	0,83±0,3	0,94±0,6	0,285
Üre (mg/dl)	38,4±19,9	35,2±17,1	0,413
tGFR (ml/dk/1.73m2)	105,9±26,8	97±37,3	0,330
Albümin (mg/dl)	3,2±0,7	2,4±0,6	**<0,001***
Spot idrarda protein (mg/gün)	4768,03±3003,72	7349,76±5024,41	**0,007***
Ürik asit (mg/dl)	6,5±1,8	6,1±1,7	0,214
Sodyum (mEq/l)	140,3±2,5	139,8±2,9	0,396
Potasyum (mEq/l)	4,4±0,4	4,4±0,5	0,742
Hemoglobin (g/dl)	13,1±1,7	12,9±2	0,622
Hematokrit (%)	38,9±4,6	38,8±6,1	0,885

tGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

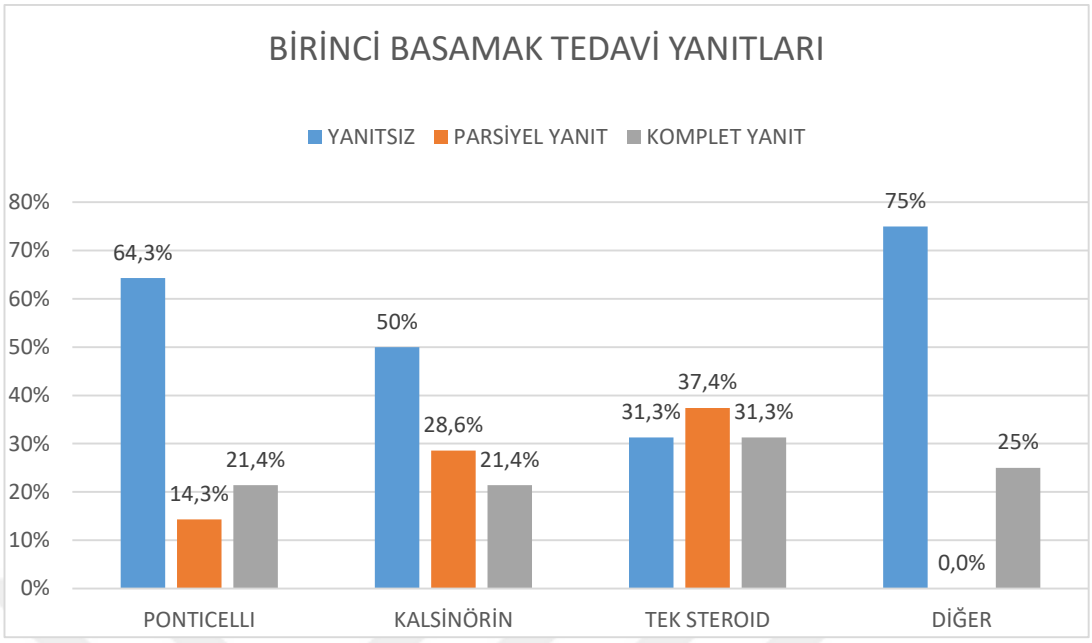
*İki grup arasında albümin ve spot idrarda proteinüri düzeylerinde anlamlı fark mevcut

Birinci basamak tedavi olarak immunosupresif tedavi alan 62 hastanın 23'ü (%37,1) siklosporin ve kortikosteroid almış olup tedavi süresi ortalama 20±15 ay olarak saptandı. Hastaların 5'i (%8,1) ortalama 7±3 ay tek başına siklosporin kullanmıştı. Bu hastalar kalsinörinli protokol tedavisi alanlar olarak gruplandırıldı.

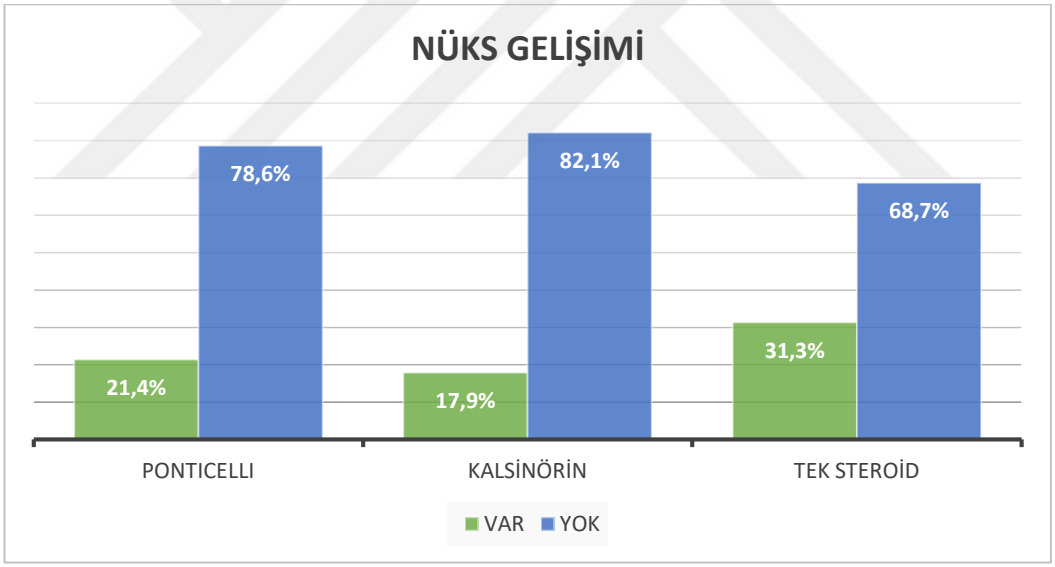
Kİ tedavisi alan 28 hastanın 14'ü (%50) yanıtsız olarak izlenirken, 8'inde (%28,6) parsiyel yanıt, 6'sında (%21,4) komplet yanıt saptandı. Takiplerinde hastaların 5'inde (%17,9) nüks izlendi.

Hastaların 14'ü (%22,6) siklofosfamid ve kortikosteroid (Ponticelli) tedavisi almıştı. Tedavi seçiminde bir hastaya geçirilmiş tüberküloz öyküsü, iki hastaya infertilite endişesi, iki hastaya gebelik durumu ve 5 hastaya kontrolsüz diyabetes mellitus nedeniyle siklofosfamid ve kortikosteroid tedavisi başlanmamıştı. Tedavi süresi ortalama 5±2 ay olup hastaların 9'u (%64,3) yanıtsız, ikisi (%14,3) parsiyel yanıtlı, 3'ü (%21,4) komplet yanıtlı olarak izlendi. 3 hastada (%21,4) nüks görüldü. Hastaların 16'sı (%25,8) tek başına kortikosteroid tedavisi kullanmış olup ortalama tedavi süresi 10±6 aydı. Hastaların 5'i (%31,3) yanıtsız olarak saptanırken, 6'sında (%37,4) parsiyel yanıt, 5'inde (%31,3) komplet yanıt izlendi. Bu hastaların 5'inde (%31,3) nüks görüldü. Hastaların ikisi (%3,2) azatiyoprin (AZT), ikisi (%3,2) mikofenolat mofetil (MMF) ve kortikosteroid kombinasyonu kullanmıştı. MMF ve kortikosteroid 15±4 ay ve AZT 17±19 ay kullanılmış idi. Bu hastalar diğer tedavi protokollerini alanlar olarak gruplandırıldı.

Birinci basamak tedavi alan hastaların toplam 15'inde (%24,2) komplet yanıt, 16'sında (%25,8) parsiyel yanıt izlendi. Takiplerinde hastaların 13'ünde (%21) nüks saptandı. Hastaların tedaviye yanıt ve nüks oranları Şekil 5 ve Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 5: Tedavi seçimine göre birinci basamak tedavi yanıtları



Şekil 6: Birinci basamak tedavi alan hastaların nüks oranları

Hastalar tedavi seçimlerine göre karşılaştırıldığında cinsiyet, bmi, hipertansiyon ve diyabetes mellitus varlığı ve başvuru anındaki laboratuvar bulguları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Erken yaşta tek steroid ile tedavi oranı daha yüksek olduğundan yaş olarak karşılaştırıldığında hastalar arasında anlamlı fark mevcuttu (p=0,013). Tedavi seçimine göre hastaların karşılaştırılması Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: Tedavi seçimine göre hastaların karşılaştırılması

	Ponticelli (n=14)	Kalsinörin Protokolü (n=28)	Tek Steroid (n=16)	Diğer Protokoller (n=4)	p
Yaş (yıl)	51±11	48±14	37±13	40±16	**0,013***
Erkek Cinsiyet, n (%)	8 (%57,1)	20 (%71,4)	8 (%50)	3 (%75)	0,482
HT, n (%)	8 (%57,1)	11 (%39,3)	6 (%37,5)	1 (%25)	0,570
DM, n (%)	2 (%14,3)	8 (%28,6)	4 (%25)	2 (%50)	0,511
VKI (kg/m2)	26,7±6,1	28,5±4,8	29,7±5,5	29,8±0	0,594
Kreatinin (mg/dl)	0,91±0,43	0,93±0,4	1,03±1	0,83±0,3	0,915
tGFR (ml/dk/1.73m2)	85,9±35,3	102,2±37,1	107±41,7	74±14,4	0,367
Albümin (g/dL)	2,4±0,7	2,3±0,5	2,4±0,7	2,8±0,4	0,528
Proteinüri (mg/gün)	9117± 6280	6314,7± 3305,3	7914,5± 6374,5	6151,1± 3571	0,347
Üre (mg/dl)	40,4±20,7	33,8±14	33,1±20,4	34,5±10	0,656
Ürik asit (mg/dl)	6,2±1,7	5,7±1,1	6,5±2,5	6,7±1,5	0,522
Sodyum (mEq/l)	139±2	140±3	139±3	141±6	0,341
Potasyum (mEq/l)	4,3±0,4	4,5±0,6	4,2±0,4	4,7±0,2	0,448
AST (IU/L)	21±10	24±9	21±7	23±6	0,710
ALT (IU/L)	17±7	18±8	19±10	17±9	0,934
Hemoglobin (g/dl)	12,5±2	13,2±2	12,7±2	13,8±2	0,622
Hematokrit (%)	37±6,1	40±6,5	37,5±5,4	42±2,9	0,293

tGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, VKI: Vücut kitle indeksi, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus

*: Tek steroid tedavisi ile Ponticelli ve Kİ tedavisi arasındaki fark

Hastaların tedavi seçimine göre 3 yıllık takiplerine bakıldığından laboratuvar değerlerinde 6.ay tGFR ve serum albümin düzeyi ile 24.ay tGFR düzeylerinde anlamlı farklılık saptandı. Hastaların takip süresince laboratuvar bulguları tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6: Birinci basamak tedavi alan hastaların 3 yıllık takip sonuçlarının tedavi seçimine göre karşılaştırılması

		PONTICELLI (n=14)	KALSİNÖRİN PROTOKOLÜ (n=28)	TEK STEROİD (n=16)	p
BAZAL DEĞER	Kreatinin (mg/dl)	0,94±0,5	0,9±0,3	1,04±1	0,765
	tGFR (ml/dk/1.73m2)	84,33± 35,6	108,15±39,2	100,82±40,1	0,300
	Albümin (mg/dl)	2,48±0,6	2,31±0,5	2,34±0,7	0,672
	Spot idrarda protein (mg/gün)	6819,72± 3523,1	7224,78± 3705,3	9072,85± 6633,3	0,387
3. AY	Kreatinin (mg/dl)	0,78±0,3	1,07±0,5	0,91±0,9	0,317
	tGFR (ml/dk/1.73m2)	95,42±24,4	86,33±33,5	121,36±59	0,082
	Albümin (mg/dl)	2,97±0,6	2,95±0,7	3,11±0,6	0,735
	Spot idrarda protein (mg/gün)	4293,08± 3744,1	3961,23± 2864,7	5780,07± 3706	0,261
6. AY	Kreatinin (mg/dl)	0,91±0,4	1,31±1,4	0,98±0,9	0,454
	tGFR (ml/dk/1.73m2)	87,33±30,1	77,14±31,1	113,29±42,2	**0,019***
	Albümin (mg/dl)	3,41±0,5	3,03±0,7	3,55±0,8	**0,040***
	Spot idrarda protein (mg/gün)	2851,24± 2195,5	3908,06± 2444,6	3391,69± 2318,8	0,396
12. AY	Kreatinin (mg/dl)	0,93±0,4	1,07±0,4	1,06±1	0,806
	tGFR (ml/dk/1.73m2)	87,64±30,9	84,11±30	107±46,1	0,198
	Albümin (mg/dl)	3,7±0,6	3,41±0,7	3,88±0,8	0,152
	Spot idrarda protein (mg/gün)	2467,57± 3083,4	2885,53± 3341,6	2043,05± 2432,8	0,715
18. AY	Kreatinin (mg/dl)	0,99±0,5	1,16±0,5	1,09±1,1	0,803
	tGFR (ml/dk/1.73m2)	85,11±35,2	72,7±27,5	95,8±38,5	0,184
	Albümin (mg/dl)	3,71±0,6	3,56±0,6	3,99±0,6	0,143
	Spot idrarda protein (mg/gün)	2057,15± 2394,1	2837,89± 3509,9	1528,26± 2118,2	0,407
24. AY	Kreatinin (mg/dl)	1,04±0,5	1,41±1,2	1,09±1,1	0,580
	tGFR (ml/dk/1.73m2)	81,78±32,2	69,61±30,9	107,09±38,6	**0,022***
	Albümin (mg/dl)	3,96±0,3	3,69±0,5	3,92±0,7	0,414
	Spot idrarda protein (mg/gün)	1593,16± 1013,7	3297,24± 3456,1	2409,76± 3145,6	0,357
36. AY	Kreatinin (mg/dl)	0,79±0,5	1,08±0,4	1,34±1,3	0,467
	tGFR (ml/dk/1.73m2)	102,33±37,6	84,33±27,3	113,69±56,2	0,207
	Albümin (mg/dl)	3,92±0,3	3,83±0,6	3,74±1	0,887
	Spot idrarda protein (mg/gün)	1870,13± 1519,1	2240,9± 2527,8	2343,25± 3157	0,937

*: Tek steroid ile Kİ tedavisi arasındaki fark

Hastaların yanıt durumu; proteinüri düzeyine göre risk gruplarına ayrılarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermemiş olup (p=0,950) tedavi alan düşük risk gurubundaki 16 hastadan 8'i (%50), orta risk grubundaki 26 hastanın 12'si (%46,2) ve yüksek risk grubundaki 20 hastadan 11'i (%55) yanıtsız olarak izlenmiştir. Risk gruplarına göre karşılaştırılan hastaların tedavi sonrası nüks oranlarında da anlamlı farklılık izlenmemiştir (p=0,720). Birinci basamak tedaviye yanıtları karşılaştırıldığında hastaların laboratuvar bulguları ve komorbiditeleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 7).

Tablo 7: Birinci basamak tedavi alan hastaların yanıt durumuna göre karşılaştırılması

	YANITSIZ (n=31)	PARSİYEL REMİSYON (n=16)	KOMPLET REMİSYON (n=15)	p
Yaş (yıl)	48±13	41±16	44±15	0,222
Erkek Cinsiyet, n (%)	23 (74,2)	9 (56,3)	7 (46,7)	0,158
Hipertansiyon, n (%)	13 (41,9)	6 (37,5)	7 (46,7)	0,875
Diyabetes Mellitus, n (%)	10 (32,3)	4 (25)	2 (13,3)	0,387
Proteinüri Risk Sınıflaması				0,950
Düşük Risk	8 (25,8)	4 (25)	4 (26,7)	
Orta Risk	12 (38,7)	8 (50)	6 (40)	
Yüksek Risk	11 (35,5)	4 (25)	5 (33,3)	
Kreatinin (mg/dl)	1±0,3	1,02±1,04	0,8±0,3	0,432
tGFR (ml/dk/1.73m2)	93,8±35,6	103,5±45,8	96,1±33,1	0,804
Albümin (g/dL)	2,4±0,6	2,5±0,6	2,3±0,5	0,715
Proteinüri (mg/gün)	7253,3±4517	6691,9±4090,6	8251±6852,8	0,620

tGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Hastalar birinci basamak tedavi seçimine göre yanıt durumları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (Tablo 8). Hastaların nüks oranlarında da tedavi seçimine göre farklılık saptanmamıştır (p=0,588). Hastaların tedavi seçimi ve risk gruplarına göre nüks gelişimi Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 8: Tedavi yanıt durumunun tedavi seçimine göre karşılaştırılması

	YANITSIZ (n=31)	PARSİYEL REMİSYON (n=16)	KOMPLET REMİSYON (n=15)	p
PONTICELLI	9 (%64,3)	2 (%14,3)	3 (%21,4)	0,422
KALSİNÖRİNLİ PROTOKOLLER	14 (%50)	8 (%28,6)	6 (%21,4)	0,855
TEK STEROİD	5 (%31,3)	6 (%37,5)	5 (%31,3)	0,212
DİĞER PROTOKOLLER	3 (%75)	0 (%0)	1 (%25)	0,441

Tablo 9: Proteinüri risk sınıflaması ve tedavi seçimine göre nüks gelişimi

	NÜKS GELİŞİMİ +	NÜKS GELİŞİMİ -	p
Proteinüri Risk Sınıflaması			0,720
Düşük Risk	12 (24,5)	4 (30,8)	
Orta Risk	20 (40,8)	6 (46,2)	
Yüksek Risk	17 (34,7)	3 (23,1)	
İS Tedavi Protokolleri			0,588
Ponticelli	11 (24,4)	3 (23,1)	
Kalsinörin	23 (51,1)	5 (38,5)	
Tek Steroid	11 (24,4)	5 (38,5)	

Hastalarda renal sağkalım; serum kreatinin düzeyinde 2 kat veya daha fazla artış olması ile değerlendirildi. İmmunosupresif ilaç kullanan 62 hastanın 14'ünde (%22,6) takiplerinde kreatininde 2 kat veya daha fazla artış izlenmişken, immunosupresif ilaç kullanmayan 35 hastanın birinde (%2,9) kreatininde 2 kat veya daha fazla artış izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p=0,010). Hastaların başvuru değerleri ve komorbiditeleri tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Serum kreatinin düzeyinde 2 kat veya daha fazla artış olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

	Kreatininde 2 kat veya daha fazla artış (n=15)	Kreatinin stabil ya da 2 kattan az artış (n=82)	p
Yaş (yıl)	50,3±15,2	46,7±12,8	0,334
Erkek cinsiyet, n (%)	8 (%53,3)	49 (%59,8)	0,642
VKİ (kg/m2)	29,3±3,2	28,6±5,9	0,700
Diyabetes Mellitus, n (%)	7 (%46,7)	20 (24,4)	0,077
Hipertansiyon, n (%)	10 (%66,7)	32 (%39)	**0,047***
Kreatinin (mg/dl)	1±1	0,9±0,4	0,338
Üre (mg/dl)	35,4±20,8	36,6±17,8	0,828
tGFR (ml/dk/1.73m2)	97,1±46,8	100,6±32,6	0,804
Albümin (mg/dl)	2,3±0,4	2,8±0,8	**0,020***
Spot idrarda protein (mg/gün)	6512,8±3577,8	6400,9±4735,5	0,931
Ürik asit (mg/dl)	5,5±1,3	6,4±1,8	0,094
Sodyum (mEq/l)	140,6±3,6	139,8±2,7	0,322
Potasyum (mEq/l)	4,4±0,5	4,4±0,5	0,824
AST (IU/L)	22,9±6,5	21,2±7,5	0,500
ALT (IU/L)	17,4±9	18±8,6	0,791
Hemoglobin (g/dl)	12,6±2,4	13,1±1,8	0,362
Hematokrit (%)	37,8±6,9	39,1±5,4	0,432
Glukoz (mg/dl)	105,1±29,5	105,4±30	0,971

tGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, VKI: Vücut kitle indeksi

*: İki grup arasında hipertansiyon ve serum albümin düzeyinde anlamlı farklılık mevcut

İmmunosupresif tedavi alan hastalar proteinüri risk sınıflandırılması, yanıt durumu ve nüks gelişmesi açısından karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Takiplerinde serum kreatinin düzeyinde 2 kat veya daha fazla artış olan 14 hastanın 8'i (%57,1) tedaviye yanıtsız iken 6'sında (%42,9) parsiyel veya tam remisyon izlenmiştir (p=0,829). Bu hastaların 5'i (%35,7) düşük risk grubunda, 5'i (%35,7) orta risk grubunda ve 4'ü (%28,6) yüksek risk

grubunda bulunmuştur (p=0,628). Hastaların 9'u (%64,3) ikinci seçenek tedavi, 11'i (%78,6) üçüncü seçenek tedavi ve 13'ü (%92,9) dördüncü seçenek tedavi almamıştır. Farklı tedavi protokolleri arasında ise anlamlı farklılık izlenmemiştir (Tablo 11).

Tablo 11: Tedavi alan hastalarda serum kreatinin düzeyinde 2 kat veya daha fazla artış olan ve olmayanların karşılaştırılması

	Kreatininde 2 kat veya daha fazla artış (n=14)	**Kreatinin stabil ya da 2 kattan az artış (n=48)**	**p**
Proteinüri Risk Sınıflandırılması, n (%)			0,628
Düşük Risk	5 (35,7)	11 (22,9)	
Orta Risk	5 (35,7)	21(43,8)	
Yüksek Risk	4 (28,6)	16 (33,3)	
Tedavi Protokolleri, n (%)			0,110
Ponticelli	1 (7,1)	13 (27,1)	
Kalsinörin Bazlı	9 (64,3)	19 (39,6)	
Tek Steroid	2 (14,3)	14 (29,2)	
Diğer	2 (14,3)	2 (4,2)	
Tedaviye Yanıt, n (%)			0,829
Yanıtsız	8 (57,1)	23 (47,9)	
Parsiyel Remisyon	3 (21,4)	13 (27,1)	
Komplet Remisyon	3 (21,4)	12 (25)	
Nüks Gelişimi, n (%)	1 (7,1)	12 (25)	0,149
İkinci Basamak Tedavi, n (%)	5 (35,7)	27 (56,3)	0,176

İmmunosupresif tedavi almayan hastalarda hemodiyaliz ihtiyacı gelişmezken, İS tedavi alan hastaların 6'sının (%9,7) kalıcı olarak hemodiyaliz programına alınması gerekmiştir. Takip süresi içinde, biri selülite bağlı septik şoka bağlı olmak üzere iki (%2,1) hastada ölüm görülmüştür. Ölen hastaların bir kez tedavi almış olan yanıtsız hastalardan olduğu saptanmıştır.

Hastalarda takip süresince karşılaşılan komplikasyonlar tablo 12'de görülmektedir. En sık karşılaşılan sorun 9 olguda ortaya çıkan nörolojik yan etkiler olmuştur. Bunların da önemli çoğunluğu steroid miyopatisi idi. Ciddi enfeksiyon nedeniyle tedaviyi değiştirmek zorunda kalan iki hastanın tedavi protokolü siklofosfamid ve kortikosteroid olarak izlenmiştir. Kemik iliği supresyonu, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve gingiva hipertrofisi kalsinörin inhibitörü tedavisi alan hastalarda saptanmıştır. Nörolojik yan etki izlenen 9 hastanın 5'inin (%55,6) de Kİ tedavisi aldığı görülmüştür.

Tablo 12: Tedavi alan hastaların takiplerinde gelişen komplikasyonlar

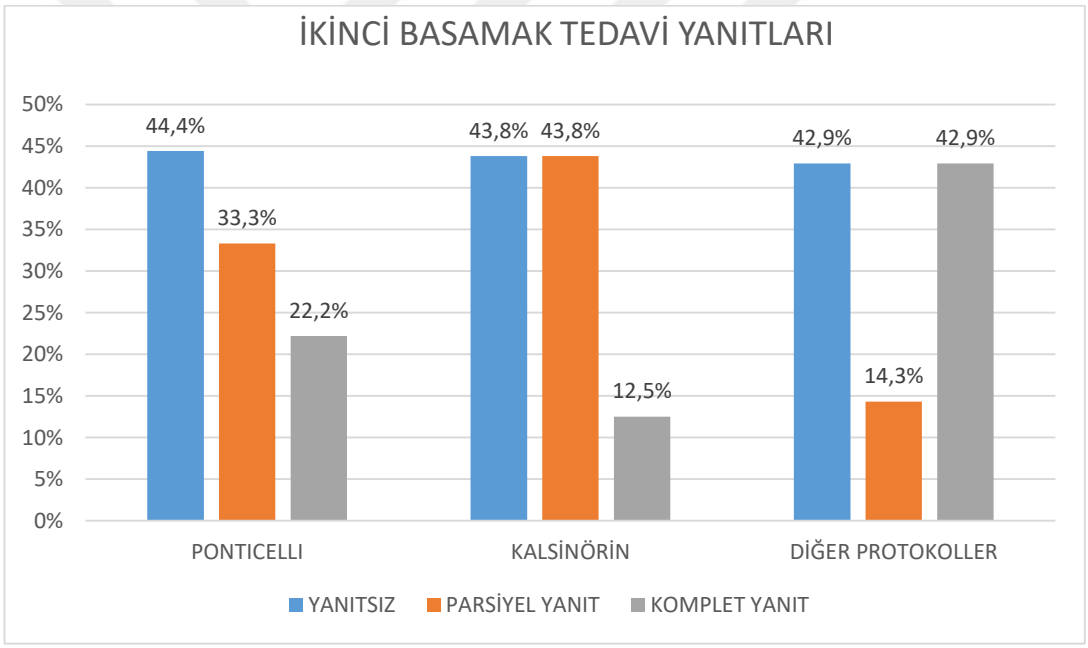
Komplikasyon	Olgu Sayısı
Nörolojik yan etki	9
Cushingoid görünüm	6
Gingiva hipertrofisi	5
Ciddi enfeksiyon	4
Hirşutizm	3
Zona zoster	2
Femur başı avasküler nekrozu	1
Kemik iliği supresyonu	1
Mikroanjiyopatik hemolitik anemi	1
GIS kanama	1

Hastaların 32'si ikinci basamak tedavi almıştı. İkinci basamak tedavi olarak hastaların 12'si (%37,5) siklosporin ve kortikosteroid ve 4'ü (%12,5) tek başına siklosporin tedavisi almıştı. Siklosporin ve kortikosteroid kombinasyonu ortalama 17±12 ay, tek başına siklosporin 19±13 ay kullanılmış idi. Bu hastalar kalsinörin protokolü kullanan hastalar olarak gruplandırıldı. Bu 14 hastanın 7'sinde (%43,8) yanıt izlenmezken, 7'sinde (%43,8) parsiyel yanıt, ikisinde (%12,5) komplet yanıt saptandı. Takiplerinde 5 hastada (%31,3) nüks görüldü.

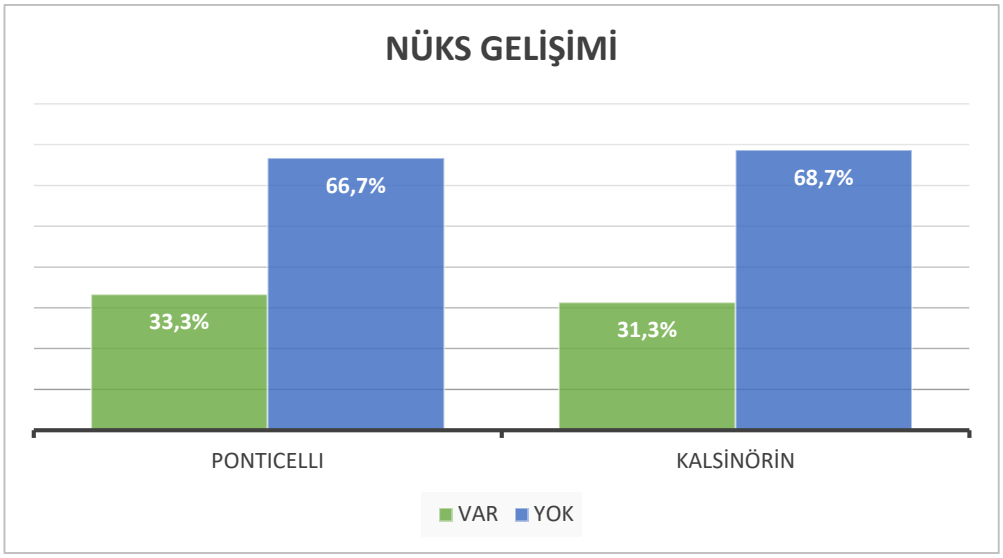
Hastaların 9'u (%28,1) siklofosfamid ve kortikosteroid almıştı, ortalama tedavi süresi 5±3 ay idi. Tedaviye yanıt 4 hastada (%44,4) yanıtsız, 3 hastada

(%33,3) parsiyel yanıtlı ve iki hastada (%22,2) komplet yanıt olarak kaydedildi. Hastaların 3'ünde (%33,3) nüks izlendi. Hastaların biri (%3,1) tek başına kortikosteroid, üçü (%9,4) MMF, ikisi (%6,2) rituksimab ve biri (%3,1) AZT ve kortikosteroid kombinasyon tedavisi kullanmıştı. Hastaya verilen ortalama rituksimab dozu 2,4±0,6 gr olarak izlendi. Bu hastalar diğer protokolleri alan hastalar olarak gruplandırıldı.

İkinci basamak tedavi alan 31 hastanın 7'sinde (%22,6) komplet remisyon, 10'unda (%32,3) parsiyel remisyon izlendi. Hastaların 8'inde (%25) nüks saptandı. Hastaların ikinci basamak tedaviye yanıtları ve nüks oranları Şekil 7 ve 8'de gösterilmiştir.



Şekil 7: Hastaların ikinci basamak tedaviye yanıtları



Şekil 8: İkinci basamak tedavi alan hastaların nüks oranları

İkinci basamak tedavi alan hastalar; tedavi seçimine ve yanıt durumuna göre tedavi yaşı, cinsiyet, diyabetes mellitus ve hipertansiyon varlığına göre değerlendirildiğinde aralarında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 13 ve Tablo 14). Hastaların yanıt durumu ve nüks gelişiminde farklı tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (sırasıyla p=0,511, p=0,223). Hastaların tedavi seçimine göre yanıt durumları Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 13: İkinci basamak tedavi alan hastaların tedavi seçimine göre özelliklerinin karşılaştırılması

	PONTICELLI (n=9)	KALSİNÖRİNLİ PROTOKOLLER (n=16)	DİĞER PROTOKOLLER (n=7)	p
Yaş (yıl)	48,5±7	44,1±15,7	47±14,3	0,729
Erkek Cinsiyet, n (%)	8 (%88,9)	11 (%68,8)	5 (%71,4)	0,520
Hipertansiyon, n (%)	2 (%22,2)	6 (%37,5)	3 (%42,9)	0,643
Diyabetes Mellitus, n (%)	1 (%11,1)	5 (%31,3)	3 (%42,9)	0,347

Tablo 14: İkinci basamak tedavi alan hastaların yanıt durumuna göre karşılaştırılması

	YANITSIZ (n=14)	PARSİYEL REMİSYON (n=11)	KOMPLET REMİSYON (n=7)	p
Yaş (yıl)	45±14	47±14	45±12	0,913
Erkek Cinsiyet, n (%)	9 (%64,3)	9 (%81,8)	6 (%85,7)	0,459
Hipertansiyon, n (%)	5 (%35,7)	4 (%36,4)	2 (%28,6)	0,935
Diyabetes Mellitus, n (%)	5 (%35,7)	2 (%18,2)	2 (%28,6)	0,626

Tablo 15: Üçüncü basamak tedavi seçimine göre hasta yanıtlarının karşılaştırılması

	YANITSIZ (n=14)	PARSİYEL REMİSYON (n=11)	KOMPLET REMİSYON (n=7)	p
PONTICELLI	4 (%44,4)	3 (%33,3)	2 (%22,3)	0,997
KALSİNÖRİNLİ PROTOKOLLER	7 (%43,8)	7 (%43,8)	2 (%12,4)	0,349
DİĞER PROTOKOLLER	3 (%42,9)	1 (%14,2)	3 (%42,9)	0,240

Hastaların 14'ü (%14,4) üçüncü basamak tedavi almıştı. Üçüncü basamak tedavi olarak bu hastaların 4'ü (%28,6) siklosporin ve kortikosteroid kullanmıştı. Hastaların 3'ünde (%75) parsiyel yanıt, birinde (%25) komplet yanıt izlendi. Hastaların 3'ü (%21,4) siklofosfamid ve kortikosteroid tedavisi almış olup hepsinde parsiyel yanıt izlendi. Hastaların 4'ü (%28,6) rituksimab almıştı ve ortalama rituksimab dozu 2,6±0,4 gr idi. Bu hastaların tedavi yanıtı hepsinde yanıtsız olarak izlendi. Hastaların biri (%7,1) tek başına kortikosteroid, biri (%7,1) MMF ve biri (%7,1) AZT ve kortikosteroid kullanmıştı. Üçüncü basamak tedavi alan 14 hastanın 6'sında (%42,9) parsiyel yanıt, 2'sinde (%14,3) komplet yanıt izlendi. Hastaların 4'ü (%4,1) dördüncü basamak tedavi almıştı. Bu hastaların ikisi rituksimab, ikisi tek

başına kortikosteroid kullanmıştı. Rituksimab kullanan hastalardan ve kortikosteroid kullanan hastalardan birinde komplet remisyon izlenirken, diğeri yanıtsız kaldı. Hastaların takip süreleri boyunca basamak tedavisine göre aldıkları tedaviler tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16: Seçilen tedavi protokolleri

Tedavi protokolü	1.Basamak tedavi (n=62)	2.Basamak tedavi (n=31)	3.Basamak tedavi (n=13)	4.Basamak tedavi (n=4)
PONTICELLI	%22,6	%28,1	%21,4	%0
CsA+STEROİD	%37,1	%37,5	%28,6	%0
TEK STEROİD	%25,8	%3,1	%7,1	%50
TEK CsA	%8,1	%12,5	%0	%0
RTX	%0	%6,3	%28,6	%50
MMF	%0	%9,4	%7,1	%0
MMF+STEROİD	%3,2	%0	%0	%0
AZT	%3,2	%0	%0	%0
AZT+STEROİD	%0	%3,1	%7,1	%0

CsA: Siklosporin, RTX: Rituksimab, MMF: Mikofenolat Mofetil, AZT: Azatiyoprin

Tedavi alan hastalar takipleri boyunca aldıkları tedavilere göre değerlendirildi. Buna göre hastalara 26 kez Ponticelli rejimi, 48 kez kalsinörin protokolü, 20 kez tek başına kortikosteroid tedavisi uygulanmıştı. Tedavi yanıtlarına bakıldığında Ponticelli rejimi ile takip edilen 26 olgunun 13'ü (%50) yanıtsız, 8'i (%30,8) parsiyel yanıtlı, 5'i (%19,2) komplet yanıtlı olarak izlendi. Olguların 7'sinde %26,9 nüks gelişti. Kalsinörin protokolü alan olguların 21'inde (%43,8) yanıtsızlık, 18'inde (%37,5) parsiyel yanıt, 9'unda (%18,7) komplet yanıt görüldü. Takiplerinde olguların 10'unda (%20,8) nüks saptandı. Tek başına kortikosteroid kullanımı olan olguların 6'sı (%30) yanıtsız iken, 7'si (%35) parsiyel yanıtlı ve 7'si (%35) komplet yanıtlı idi. Olguların 7'sında (%35) nüks geliştiği gözlendi (Tablo 17).

Tablo 17: Tüm takip boyunca uygulanan tedavi protokollerinin kümülatif değerlendirmesi, yanıt durumu ve nüks oranları

	PONTICELLİ (n=26)	KALSİNÖRİNLİ PROTOKOLLER (n=48)	TEK STEROİD (n=20)
YANITSIZ	13 (%50)	21 (%43,8)	6 (%30)
PARSİYEL YANIT	8 (%30,8)	18 (%37,5)	7 (%35)
KOMPLET YANIT	5 (%19,2)	9 (%18,7)	7 (%35)
NÜKS GELİŞİMİ	7 (%26,9)	10 (%20,8)	7 (%35)

Çalışmanın primer sonlanımı serum kreatinin düzeyinde 2 katından fazla artış veya kalıcı renal replasman tedavi ihtiyacı gelişmesi olarak belirlendi. Renal sağkalımın belirleyicilerini ortaya koymak amacıyla oluşturulan modellerde tanı yaşı, cinsiyet, başvuru proteinüri miktarı ve serum ürik asit düzeyi renal kötü sonlanımın bağımsız değişkenleri olarak saptandı.

Tablo 18: Renal sağkalımı belirleyen faktörlerin Cox regresyon analizi

					95,0% CI for Exp(B)	
	B	**SE**	**p**	**Exp(B)**	**Lower**	**Upper**
Yaş (yıl)	0,143	0,068	**0,037**	1,153	1,009	1,318
Cinsiyet	-10,917	3,830	**0,004**	0,000	0,000	0,033
Diyabetes Mellitus	-4,263	2,639	0,106	0,014	0,000	2,483
Hipertansiyon	6,331	3,948	0,109	561,844	0,245	1288938,692
Serum Albümin (mg/dl)	-4,222	4,314	0,328	0,015	0,000	68,930
Serum Kreatinin (mg/dl)	-0,097	0,760	0,899	0,908	0,205	4,030
Proteinüri (mg/gün)	0,002	0,001	**0,023**	1,002	1,000	1,004
Ürik asit (mg/dl)	3,655	1,638	**0,026**	38,665	1,561	957,691
Ponticelli tedavisi	6,648	3,524	0,059	771,510	0,772	770689,566
Kalsinörin bazlı tedavi	1,772	2,562	0,489	5,882	0,039	892,033
Tek steroid tedavisi	1,708	1,939	0,378	5,518	0,123	246,555

5. TARTIŞMA

Membranöz nefropati (MN) tüm dünyada erişkinlerde nefrotik sendromun en sık nedenlerinden biridir. Enfeksiyonlar, otoimmun hastalıklar, maligniteler ve ilaçlar/toksinlere bağlı gelişen sekonder MN'de tedavi altta yatan hastalığın tedavisi veya sorumlu tutulan ilaç/toksinin uzaklaştırılması iken çalışmamızın konusu olan primer MN'de tedavinin temelini immunosupresif tedavi protokolleri oluşturmaktadır. Özellikle M tipi fosfolipaz A2 reseptöründeki epitopa karşı gelişmiş IgG tipi antikorların hastaların yaklaşık %70-80'ninde varlığının gösterilmesi ile birlikte hastalığın otoimmun karakteri net olarak ortaya konulmuş oldu [4]. Tüm otoimmun hastalıklarda olduğu gibi primer MN'de de temel hedef self toleransını kaybederek öz antijenlere karşı antikor oluşturan lenfosit klonlarının baskılanması ve ortadan kaldırılmasıdır. Bu amaca yönelik önceleri immunosupresif tedavi endikasyonu olan hastalarda tek başına kortikosteroidler kullanılmıştır. Günümüzde güncel kılavuzlar steroid monoterapisini önermemekle birlikte özellikle Asya kaynaklı çalışmalarda etkili olduğuna dair sonuçlar bildirilmiştir [41, 75]. Daha sonra randomize kontrollü çalışmalar ile kortikosteroidler ile oral alkilleyici ajanların kombine kullanımının kortikosteroid monoterapisine üstünlüğünün gösterilmesiyle bu kombinasyon tedavileri güçlü kanıtlarla tedavi kılavuzlarına girmiştir [76-78]. Kortikosteroid tedavisi ile alkilleyici ajanların birer aylık dönüşümlerle verildiğinde sürekli verilen hastalarla benzer remisyon oranlarına sahip olması ve daha az ilaç yan etkisi gelişmesi nedeniyle 'Ponticelli Protokolü' olarak isimlendirilen 6 aylık dönüşümlü tedavi daha sık kullanılır olmuştur. Bu tedaviyi kullanamayan veya kabul etmeyen hastalarda ise kalsinörin bazlı tedaviler kullanılmaya başlanmıştır. Klinik çalışmalarda kortikosteroid ve oral alkilleyici ajan kombinasyonlarına benzer remisyon oranları sağlaması nedeniyle kullanımı zamanla artmış ve bazı merkezler alkilleyici ajanların yan etkilerinden sakınmak amacıyla kalsinörin bazlı tedavileri daha çok tercih etmişlerdir. Ancak kısa süreli tedavilerde remisyon sonrası nüks sıklığının %50'lere yaklaşması nedeniyle remisyon sağlandıktan sonra daha düşük dozlarda ve daha uzun süreler kullanımı ve düşük doz steroid ile kombine edilmesi yaygınlık kazanmıştır [67, 68]. primer MN'de kalsinörin (Takrolimus) ile

siklofosfamidin karşılaştırıldığı çalışmalarda remisyon ve tedavi sonrası nüks oranları benzer saptanmıştır [70, 79].

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği'nde yaklaşık 10 yıldır tedavi kılavuzları önerileri doğrultusunda primer tedavi olarak kortikosteroid ile oral alkilleyici ajan kombinasyonu dönüşümlü olarak uygulanmaktadır. Bu tedaviyi tolere edemeyen, yan etki gelişen veya gonadal toksisitesi nedeniyle kullanmak istemeyen ya da tedaviye yanıt alınamayan hastalarda ise kalsinörin bazlı tedaviler kullanılmaktadır. İlk tedavi olarak başlanan tedavi protokolüne yanıt alınmadığında veya yan etki nedeniyle kesilmek zorunda kalındığında diğer tedavi ikincil tedavi olarak uygulanmaktadır. Nüks durumunda, en son yanıt alınmış tedavi tekrar başlanmaktadır. Kılavuz önerileri doğrultusunda alkilleyici ajan kombinasyonları iki kereden fazla verilmemektedir. Her iki tedavi protokolüne de yanıt alınamayan hastalarda ise önceleri MMF ve AZT kombinasyonları denenmişken son yıllarda RTX ile artan deneyim ve olumlu gelen çalışma sonuçları neticesinde birincil ve ikincil tedaviye yanıt alınamayan veya yan etki nedeniyle kullanılamayan hastalarda RTX kullanılmaya başlanmıştır. Bununla birlikte önceleri kortikosteroid monoterapisi uygulanmış ve halen takipte olan önemli miktarda bir hasta grubu da hastalarımız arasında bulunmaktadır. Çalışmamızda kliniğimizde primer MN tanısı konan hastalara uygulanan birincil, ikincil, üçüncül tedaviler ile bu tedavilerin seçilme sıklığı, tedavi seçimini belirleyen ve etkileyen hekim ve hasta bazlı parametrelerin belirlenmesi, tedaviye yanıt oranları ve yan etkileri ortaya koymayı amaçladık. Ayrıca uzun süreli takipte farklı tedavi gruplarında renal sonlanımlar arasında fark olup olmadığını ve bunu etkileyen klinik ve biyokimyasal parametreleri değerlendirmeyi planladık.

Çalışmamıza sekonder nedenlerin dışlandığı 97 erişkin primer MN hastası dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, eşlik eden komorbiditeleri ve başvuru dönemindeki laboratuvar parametreleri Tablo 3'te sunulmuştur. Hastaların yaş ortalaması 47±13 idi ve literatürle benzer şekilde hafifçe erkek hakimiyeti vardı (%58,8). Ortalama izlem süresi 57±42 ay olarak saptandı. Olguların büyük çoğunluğu (%87.7) 30 yaşın üzerinde idi (Şekil 1). Bununla uyumlu olarak yaşla artan komorbiditelerin sıklığı fazlaydı (hipertansiyon %43,3, diyabetes mellitus %27,8, iskemik kalp hastalığı %12,4). Dikkat çeken bir diğer bulgu başvuru sırasında

iki hastada pulmoner emboli, 3 hastada ise derin ven trombozu gibi MN'nin tromboembolik komplikasyonunun olması idi. Hastaların %71,1'inde başvuruda pür nefrotik sendrom var iken %10.3'ünde şiddetli nefrotik sendroma akut böbrek hasarı eşlik etmekteydi (Şekil 2). Hastaların ortalama glomerül filtrasyon hızı 100±34 ml/dk (23-175 ml/dk/1.73m2) olarak saptandı. Ortalama serum kreatinin düzeyi 0,9±0,51 mg/dL idi. Hastalar protein atılım miktarlarına göre sınıflandırıldığında %35,1'inde protein atılımı <4 g/gün (düşük risk), %38,1'inde 4 ile 8 g/gün arasında (orta risk), %26,8'inde ise >8 g/gün (yüksek risk) olarak saptandı. Her üç risk grubuna giren hastaların sayısı benzerdi.

Hastaların biyopsi evreleri ağırlıklı olarak evre 2 ve 3 idi (Tablo 3). Anti-PLA2R antikoru bakılan toplam 28 hastanın 21'inde (%75) pozitif, 7'sinde (%25) ise negatifti. Bu oran da genel literatür verileri ile benzerdi. Proteinüriyi azaltıcı stratejinin temel öğesi olan renin-anjiyotensin-aldosteron sistem (RAAS) blokajı hastaların %95,6'sına uygulanmış olup geri kalan hastalar hiperpotasemi gibi komplikasyonlar nedeniyle verilemeyen hastalardı. Hastaların %41,2'sine ACEi ve ARB birlikte verilebilmiştir.

Hastaların 35'i (%36,1) konservatif tedavi ile takip edilirken, 62'sine (%63,9) takipte immunosupresif tedavi verilmişti. Bu hastaların tamamı RAAS blokeri kullanmaktaydı. Konservatif tedavi ile takip edilen hastaların 18'inde (%51,4) spontan remisyon izlendi. Spontan remisyon izlenen hastaların 5'i (%27,8) ACEi ve ARB dual tedavisi kullanmıştı. Tüm hasta grubu içinde spontan remisyon gelişme oranı %18.5 olup literatürde belirtilen oranlara benzer düzeydeydi [80, 81].

Böbrek biyopsisi ile tanısı doğrulanan sekonder nedenler tarandıktan sonra primer MN tanısı konan hastalarda böbrek fonksiyonlarında bozulma, ağır nefrotik sendrom ve buna bağlı hayatı tehdit eden komplikasyon olmadığı sürece en az 6 ay immunosupresif tedavi başlanmayıp konservatif tedavi ile takibi önerilmektedir [82]. Bu kriterlere uyan ve konservatif tedavi ile takip edilen 35 (%36,1) hasta daha şiddetli nefrotik sendrom nedeniyle immunosupresif (İS) tedavi başlanan 62 (%63,9) hasta ile karşılaştırıldığında İS tedavi alanlar yaş ortalamaları hafifçe daha düşüktü. Diğer demografik özellikler her iki grupta benzerdi (Tablo 4). Her iki grubun kreatinin ve tGFR düzeyleri benzer iken İS tedavi almayan grubun ortalama serum albümin düzeyi anlamlı şekilde daha yüksek (3,2g/dl vs 2,4 g/dl), proteinüri düzeyi

anlamlı şekilde daha düşük idi (4768 mg/gün vs 7349 mg/gün). İS tedavi verilmeyen hastalarda gelişen %51,4 spontan remisyon oldukça yüksek bir orandı.

Şiddetli nefrotik sendrom veya komplikasyonları olan, böbrek fonksiyonlarında bozulma olan veya şiddetli proteinürisi, hipoalbüminemisi sebat eden 62 hastaya İS tedavi başlanmış. Hastalar birincil tedavi olarak 3 farklı tedavi rejimi almaktaydılar. 62 hastanın 23'ü (%37,1) siklosporin ve kortikosteroid, 5'i (%8,1) tek başına siklosporin almış olup tüm hastaların %45,2'si Kİ bazlı İS tedavi almışlardı. Tedavi süresi ortalama 20±15 ay olarak saptandı. Tedavi kılavuzlarının Kİ bazlı tedavi rejimlerinde 6-12 aylık tedavi süresi dikkate alındığında yeterli, hatta nüksleri azaltmaya yönelik olarak daha uzun süre verildiği görülmektedir. Özellikle son yıllarda kliniğimizde tedavi kılavuzlarının önerisi doğrultusunda bir kontrendikasyon yok ise birincil tedavi olarak siklofosfamid ve kortikosteroid (Ponticelli) rejimi tercih edilmesine rağmen hastaların sadece 14'ü (%22,6) bu tedavi rejimini almıştı. Bunun sebepleri irdelendiğinde hekim ve hastaya yönelik bazı faktörlerin etkili olduğu görülmektedir. Hekimlerin yüksek doz steroidden kaçınma gayreti, her ne kadar kullanılan kümülatif siklofosfamid dozu düşük olsa da genç hastalarda gonadotoksisite endişesi, gebelik durumu veya şüphesi, kontrolsüz diyabet gibi komorbid durumlar ve geçirilmiş tüberküloz, KOAH gibi komorbidite varlığında daha hafif İS tedavi verme düşüncesi Kİ bazlı tedavilerin daha çok tercih edilmesine sebep oluyor gibi görünmektedir. Ayrıca Kİ'li rejimlerin siklofosfamid ve kortikosteroidli rejimlerle benzer remisyon oranları sağlaması da bu tercih trendini desteklemektedir [70, 79]. Bu açıdan tedavi seçimi değerlendirildiğinde bir hastaya geçirilmiş tüberküloz öyküsü, iki hastaya infertilite endişesi, iki hastaya gebelik durumu ve 5 hastaya kontrolsüz diyabetes mellitus nedeniyle siklofosfamid ve kortikosteroid tedavisi başlanmayıp Kİ tercih edildiği görülmüştür. Ponticelli rejimi uygulanan hastalarda tedavi süresi ortalama 5±2 ay idi. 3. tedavi grubunda tek başına kortikosteroid monoterapisi alan 16 (%25,8) hasta vardı. Tek başına kortikosteroid alanlarda ortalama tedavi süresi 10±6 aydı. Bu tedavi son dönemde hiç kullanılmamakla birlikte daha çok daha eski dönem hastalarda ve muhtemelen hekimlerin bireysel tercihiyle oluşmuştu. Bu üç ana tedavi grubu dışında 2 hastaya tek başına AZT, 2 hastaya da kortikosteroid ile birlikte MMF verilmişti. Tedavi grupları demografik, bazal biyokimyasal ve renal parametreler açısından

karşılaştırıldığında tek anlamlı fark kortikosteroid (KS) monoterapisi alan grubun yaş ortalaması diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede daha düşüktü. (Tablo 5). Bunun dışındaki parametreler açısından homojen bir dağılım görülmekteydi. Tedavi gruplarının 3 yıllık takip verileri incelendiğinde tedavinin 6. Ayında KS monoterapisi alan grupta tGFR diğer iki gruba kıyasla anlamlı derecede daha iyi korunmuştu (Tablo 6). Kalsinörin grubu, glomerüler hemodinami üzerine etkileri nedeniyle beklendiği üzere endüşük tGFR düzeylerine sahip gruptu. Daha dikkat çekici bulgu ise, bu tGFR azalmasına rağmen diğer iki tedavi grubuna oranla kalsinörin grubunda serum albümin düzeyi anlamlı şekilde daha düşüktü. Ancak altışar aylık takip verilerine bakıldığında sonraki süreçte tüm grupların takip parametreleri açısından eşitlendiği görülmektedir. Ancak bu eşitlik 24. Ay verilerinde KS monoterapisi grubu lehine bozulmaktadır. Serum albümin ve proteinüri düzeyleri gruplar arasında benzer iken tGFR, KS monoterapisi grubunda anlamlı düzeyde daha iyi korunmuş görünmekteydi.

Üçüncü yılın sonunda KS monoterapisi kolunda tGFR sayısal olarak avantajını korusa da istatiksel değeri kaybolmaktaydı. Takip sonu grupların tedaviye yanıtları ve nüks durumu değerlendirildiğinde kalsinörin grubunda 28 hastanın 14'ü (%50) yanıtsız olarak izlenirken, 8'inde (%28,6) parsiyel yanıt, 6'sında (%21,4) komplet yanıt saptandı. Takiplerinde hastaların 5'inde (%17,9) nüks izlendi (Şekil 5 ve 6). Bu yanıt oranları literatür verilerine oranla kısmen daha düşüktü [67, 83]. Ancak nüks oranları da literatür verilerine göre oldukça düşüktü. Düşük nüks oranı muhtemelen ortalama tedavi süresinin 20 aya kadar uzatılması ile ilişkiliydi. Ponticelli rejimi uygulanan hastaların 9'u (%64,3) yanıtsız, ikisi (%14,3) parsiyel yanıtlı, 3'ü (%21,4) komplet yanıtlı olarak izlendi. 3 hastada (%21,4) nüks görüldü. Literatür verilerinde %60 ve üzerinde verilen remisyon oranlarına oranla hastalarımızda bu tedaviye yanıt oldukça düşük görünmekteydi [64, 77]. Asıl şaşırtıcı sonuç ise KS monoterapi kolunda idi. Hastaların 5'i (%31,3) yanıtsız olarak saptanırken, 6'sında (%37,4) parsiyel yanıt, 5'inde (%31,3) komplet yanıt izlendi. Toplam yanıt oranı %68,8 idi ancak bu gruptaki hastaların 5'inde (%31,3) nüks görüldü. Bu nüks oranı diğer iki gruba göre daha yüksekti.

Genel değerlendirmede birincil tedavilerin sonunda İS tedavi verilen hastaların 15'inde (%24,2) komplet yanıt, 16'sında (%25,8) parsiyel yanıt izlendi.

Tüm hastaların yarısında birincil tedaviye yanıt alınamaz iken takiplerinde yanıtlı hastaların 13'ünde (%21) nüks saptandı. Hastaların tedaviye yanıt durumu; proteinüri düzeyine göre düşük, orta ve yüksek riskli olarak gruplandırılarak karşılaştırıldığında tedaviye yanıt ve nüks açısından her üç risk grubu benzer bulunmuştur (Tablo 7 ve 9). Birinci basamak tedaviye yanıtları karşılaştırıldığında hastaların laboratuvar bulguları ve komorbiditeleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 7).

Üç tedavi grubu birinci basamak tedavide, tedaviye yanıt ve nüks oranları açısından karşılaştırıldığında aralarında tedaviye yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Hastaların nüks oranlarında da tedavi seçimine göre farklılık saptanmamıştır (Tablo 8 ve 9).

Çalışmamızda renal sağkalım, serum kreatinin düzeyinde 2 kat veya daha fazla artış veya kalıcı hemodiyaliz ihtiyacı gelişmiş olması ile değerlendirildi. İmmunosupresif ilaç kullanan 62 hastanın 14'ünde (%22,6) renal sonlanım gerçekleşmişken, immunosupresif ilaç kullanmayan 35 hastanın sadece birinde (%2,9) gerçekleşmiştir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup düşük riskli hastaların mükemmel renal sağkalımına işaret etmektedir. Hastalar belirtilmiş olan renal sonlanıma ulaşanlar ve ulaşmayanlar olarak gruplandırıldığında, kötü sonlanımlı grupta serum albümin düzeyi anlamlı şekilde daha düşük ve hipertansiyon birlikteliği anlamlı düzeyde daha fazlaydı. Burada her iki grubun başlangıç serum kreatinin, tGFR ve proteinüri düzeylerinin benzer olması dikkat çekiciydi. Burada hipoalbümineminin tek nedeni proteinüri olmayıp muhtemelen malnütrisyon ve inflamatuar nedenlerin de hipoalbüminemiye katkısı olasıdır. Bu kötü renal sonlanım açısından en değerli parametrenin serum albümin düzeyi olduğuna işaret etmektedir. Hastaların başvuru değerleri ve komorbiditeleri tabloda gösterilmiştir (Tablo 10). Renal sonlanımın düşük orta ve yüksek proteinüri sınıflaması, tedaviye yanıt ve nüks gelişimi ile ilişkisi değerlendirildiğinde; tedaviye yanıt alınan ve alınmayan hastalarda, nüks gelişen ve gelişmeyen hastalarda benzer olduğu görüldü. Farklı tedavi protokolleri arasında da kötü renal sonlanım açısından fark saptanmadı (Tablo 11). İS tedavi verilmeyen hastaların hiçbirinde hemodiyaliz ihtiyacı gelişmez iken tedavi alanların hastaların 6'sının (%9,7) kalıcı olarak hemodiyaliz ihtiyacı gelişti. Takip süresi içinde, biri selülite bağlı septik şoka bağlı olmak üzere iki (%2,1) hastada ölüm görülmüştür. Her iki hasta da birincil tedaviye yanıtsız idi.

İmmunosupresif tedavi ile ilgili komplikasyonlara bakıldığında en sık KS ile ilişkili, ağırlıklı olarak proksimal miyopati olmak üzere nörolojik yan etkiler ve cushingoid görünüm iken Kİ ile ilişkili gingiva hiperplazisi gibi hafif yan etkilerdi. Takip süresince karşılaşılan komplikasyonlar Tablo 12'de görülmektedir. Kemik iliği supresyonu, ciddi enfeksiyon nedeniyle tedaviyi değiştirmek zorunda kalan iki hastanın tedavi protokolü siklofosfamid ve kortikosteroid olarak izlenmiştir. Mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve gingiva hipertrofisi kalsinörin tedavisi alan hastalarda saptanmıştır.

İmmunosupresif tedavi uygulanan 62 hastanın %10'una akciğer grafilerinde veya akciğer bilgisayarlı tomografi görüntülemelerinde geçirilmiş akciğer tüberkülozuna ait sekel lezyonlar saptanması üzerine göğüs hastalıkları konsültasyonları sonucunda izoniyazid (INH) profilaksisi başlanmıştı. Bu hastalardan sadece 4'ü başvuruda tüberküloz geçirdiğini belirtmişken diğer hastalar rutin taramalarda saptanmıştı. Bu hastaların hiçbirinde tedavi sırasında veya sonrasında tüberküloz aktivasyonu gelişmedi. Aynı şekilde HBV taşıyıcılığı nedeniyle tedavi ile birlikte antiviral proflaksi başlanan 3 (%3) hastada da hastalık aktivasyonu gelişmedi.

Membranöz nefropatide şiddetli nefrotik sendromun bir komplikasyonu olan tromboembolik olaylar 5 (%5,5) hastada saptandı. Bunların ikisi ciddi pulmoner emboli iken diğer 3 hastada derin ven trombozu mevcuttu.

Birincil tedaviye yanıt alınamayan 32 hasta ikinci basamak tedavi almıştı. İlk tedavide Kİ alanlara Ponticelli rejimi, Ponticelli rejimi almış olanlara ise Kİ başlanmış. İkinci basamak tedavide 16 (%50) hastaya kalsinörin inhibitörü başlanmış. Ortalama tedavi süresi 17±12 idi. Birincil tedavideki sonuçlar ile benzer şekilde 16 hastanın 7'sinde (%43,8) yanıt izlenmezken, 7'sinde (%43,8) parsiyel yanıt, ikisinde (%12,5) komplet yanıt saptandı. Takiplerinde 5 hastada (%31,3) nüks görüldü. İkincil tedavide siklofosfamid ve kortikosteroid alan hasta sayısı 9 (%28,1) idi. Yine birincil tedavideki yanıtlara benzer şekilde 4 hasta (%44,4) yanıtsız, 3 hasta (%33,3) parsiyel yanıtlı ve iki hasta (%22,2) komplet yanıtlı idi. Hastaların 3'ünde (%33,3) nüks izlendi. İkincil tedavide 1 hasta (%3,1) tek başına kortikosteroid, 3 hasta (%9,4) MMF, 2 hasta (%6,2) RTX ve 1 hasta (%3,1) azatiyoprin ve kortikosteroid kullanmıştı (Şekil7).

İkinci basamak tedavi alan 31 hastanın 7'sinde (%22,6) komplet remisyon, 10'unda (%32,3) parsiyel remisyon izlendi. Hastaların 8'inde (%25) nüks saptandı (Şekil 8). Bu sonuçlar da birincil tedavi ile paraleldi. İkincil tedavi alan hastaların 3 tedavi grubunun demografik özellikleri benzer izlendi (Tablo 13). Tedaviye yanıt özelliklerine göre gruplandıklarında da genel demografik özellikleri benzerdi (Tablo 14).

Birincil ve ikincil tedavilerin sonunda, nüks eden hastalar çıkartıldığında İS alan hastaların 35'inde (%56) kalıcı parsiyel veya komplet yanıt sağlanmış oldu.

İlk iki tedaviye yanıt alınamayan 14 (%14,4) hastaya üçüncül tedaviler uygulanmıştı. Siklosporin ve kortikosteroid verilen 4 (%28,6) hastanın 3'ünde (%75) parsiyel yanıt, birinde (%25) komplet yanıt izlendi. Siklofosfamid ve kortikosteroid tedavisi verilen 3 (%21,4) hastanın hepsinde parsiyel yanıt izlendi. Diğer tedavi seçeneklerinden birini kullanan 7 hastadan sadece birinde komplet remisyon gelişmişti. Üçüncü basamak tedavi alan 14 hastanın 6'sında (%42,9) parsiyel yanıt, 2'sinde (%14,3) komplet yanıt izlenirken iki hastada nüks saptanmadı. Üçüncül tedaviler sonunda kısmi ve komplet yanıt alınıp nüks gelişmeyen hasta sayısı 43'e (%69) ulaşmış oldu.

Dördüncü basamak tedavi alan 4 (%4,1) hastadan ikisine RTX, ikisine de tek başına KS kullanılmıştı. RTX kullanan bir hastada komplet remisyon izlendi. Hastaların takip süreleri boyunca aldıkları tedavilerin basamak tedavisine göre genel ortalaması Tablo 16'da gösterilmiştir.

Dördüncü basamak tedaviler sonunda kısmı ve komplet yanıt alınıp nüks gelişmeyen hasta sayısı 43'e (%69) ulaşmış oldu.

Nihai olarak, takipleri boyunca İS tedavi uygulanan hastalar aldıkları tedavilere göre değerlendirildiler. Buna göre hastalara 26 kez Ponticelli rejimi, 48 kez kalsinörin protokolü, 20 kez tek başına kortikosteroid tedavisi uygulanmıştı. Burada toplamda baskın şekilde kalsinörin rejimlerinin tercih edildiği görülmektedir. Tedavi yanıtlarına bakıldığında Ponticelli rejiminde 26 kürün 13'ü (%50) yanıtsız, 8'i (%30,8) parsiyel yanıtlı, 5'i (%19,2) komplet yanıtlı iken nüks 7 hastada (%26,9) gelişti. Kalsinörin protokolü uygulanan 48 hastada 21 (%43,8) yanıtsızlık, 18 (%37,5) parsiyel yanıt, 9 (%18,7) komplet yanıt görülürken takipte nüks 10 (%20,8) hastada saptandı. KS monoterapisinde ise 20 hastanın 6'sı (%30) yanıtsız iken, 7'si

(%35) parsiyel yanıtlı ve 7'si (%35) komplet yanıtlı idi. Nüks oranına bakıldığında ise hastaların 7'sında (%35) nüks geliştiği gözlendi (Tablo 17). Her üç grup tedavi başarısı ve nüks açısından karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı fark çıkmamakla birlikte oransal olarak tedaviye yanıt alınan hasta oranı ve remisyonun nüks olmaksızın devam ettiği hasta oranı Ponticelli rejiminde %50-%23 iken, kalsinörin grubunda %56-%35 ve KS monoterapi grubunda %70-%35 idi. Oransal olarak, KS monoterapisi alan grup tedaviye yanıt ve yanıtlılığın sürdüğü hasta oranları açısından daha avantajlı görünmekle birlikte istatiksel anlamlılığa ulaşmıyordu. Primer MN tedavisinde birincil seçenek olarak önerilen Ponticelli rejiminin diğer tedavilere bir üstünlüğünün gösterilememesi de dikkat çekiciydi. KS monoterapi grubundaki hastaların yaş ortalaması anlamlı şekilde daha düşüktü ancak tedavi öncesi diğer demografik özellikleri ve proteinüri, serum albümin düzeyi gibi biyokimyasal parametreleri benzerdi. Kliniğimizde primer MN tedavisinde öncelikli olarak Ponticelli rejimi ve Kİ bazlı rejimler kullanılmasına rağmen KS monoterapisi uygulanan hastaların tedaviye yanıt, nüks ve renal sonlanım verileri diğer iki grup ile benzerdi. Bu durum KS monoterapisinin etkili olduğunu gösteren özellikle Asya kaynaklı çalışma sonuçları ile benzerlik göstermekteydi [40, 74].

Son dönemde primer MN hastalarında daha sık kullanılan ve özellikle 6. aydan sonra etkinliği görülmeye başlanan rituksimab çalışmamızda 8 hastada kullanılmıştı [84, 85]. Bu hastaların 2'si birincil, 4'ü ikincil, 2'si ise üçüncül tedaviye yanıt alınamayan hastalardı. Sekiz hastanın 2'sinde komplet remisyon gelişmiş ve remisyon devam etmekteydi. Diğer 6 hastada ise hiç yanıt alınamadı.

Çalışmanın primer sonlanımı serum kreatinin düzeyinde 2 katından fazla artış veya kalıcı renal replasman tedavi ihtiyacı gelişmesi olarak belirlendi. Renal sonlanımın belirleyicilerini ortaya koymak amacıyla oluşturulan modellerde tanı yaşı, cinsiyet, başvuru proteinüri miktarı ve serum ürik asit düzeyi renal kötü sonlanımın bağımsız değişkenleri olarak saptandı. İS tedavi ihtiyacı olan hastalarda anlamlılık düzeyine ulaşmasa bile hafifçe erkek cinsiyet baskınlığı var iken bu baskınlık regresyon analizinde renal prognozun belirleyicisi olarak anlamlılık kazanmaktaydı. Aynı şekilde İS tedavi ihtiyacı olan hastalar diğer gruba göre yaş ortalaması daha düşük hastalardı. Anlamlı olmayan bu yaş farkı regresyon analizinde istatiksel anlamlılığa ulaşmaktaydı. Çalışmamıza göre primer MN daha genç

hastalarda daha şiddetli seyrediyor gibi görünüyordu. Erkek cinsiyette risk artışı literatür ile benzer iken daha düşük yaşın yüksek progresyon risk ile ilişkili olması literatürden ayrışan bir veriydi [47, 53]. Proteinürisi daha şiddetli hastaların daha kötü prognoza sahip olması zaten geleneksel bir risk faktörüydü. Başvuru sırasında İS tedavi ihtiyacı olan ve olmayan hastalarda hem renal fonksiyonlar hem de serum ürik asit düzeyleri farklılık göstermiyorken regresyon analizinde renal sonlanımın bağımsız değişkeni olması ilgi çekiciydi. Bu yükseklik tGFR kaybı ile ilişkili görünmüyordu. İstatiksel değerlendirmeye göre bu etki ürik asit düzeyinin obezite, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olarak yükselmesinden ziyade primer ve bağımsız bir etki gibi görünmekteydi. Ancak modelde ürik asit ile ilişkili bu parametrelerin yer almamış olması sonucu değerlendirmeyi güçleştiriyordu. Regresyon modelinde her üç tedavi protokolü de olmasına rağmen hiçbir tedavi rejimi kötü renal sonucu azaltıcı veya önleyici etki oluşturamıyordu. Zaten düşük riskli ve hafif hastalığı olan 1/3 hasta hiç tedavi olmamış olup mükemmel renal sağkalıma sahipti. İS tedavi verilen hastaların hastalık progresyonu açısından yüksek riskli olmaları nedeniyle İS tedavinin renal sonlanıma olumlu etkisi gösterilememekteydi.

Çalışmamızın başlıca limitasyonları retrospektif ve tek merkezli olmasıydı. Günümüzde klinik kullanımı hızla artan tanı, takip ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemli bilgiler veren anti-PLA2R antikorları hastalarımızın önemli çoğunluğunda bakılamadığı için ayrıntılı değerlendirme yapılamamıştır.

6. SONUÇ

Primer MN tanısıyla takipli 97 hastanın 35'i (%36,1) konservatif tedavi ile takip edilirken, 62'sine (%63,9) birinci basamak İS tedavi verilmişti. Konservatif tedavi ile takip edilen hastaların 18'inde (%51,4) spontan remisyon izlenmiştir. Birincil tedavide İS tedavi alan 62 hastanın 28'i (%45,2) kalsinörin inhibitörü (Kİ), 14'ü (%22,6) siklofosfamid ve kortikosteroid(KS), 16'sı (%25,8) tek başına KS kullanmıştı. Kontrolsüz diyabet varlığı gibi komorbiditeler ve genç hastalarda gonadotoksisite endişesinin tedavi seçiminde önemli belirleyiciler olduğu görüldü. KS monoterapisi grubunda hasta yaşı diğer gruplardan daha düşük saptandı. Tüm tedavi grupları diğer demografik ve biyokimyasal parametreler açısından benzerdi. Her üç tedavi grubunda tedaviye komplet ve parsiyel yanıt ve nüks oranları benzerdi. Nüks gelişen hastalara ikincil tedavi olarak ağırlıklı olarak daha önce almadığı Kİ bazlı rejim veya Ponticelli rejimi verilmişti. İkincil tedavide tedaviye yanıt ve nüks oranları birincil tedavi ile benzerdi. İS tedavi ihtiyacı olmayan hastalarda renal sağkalım oranları anlamlı düzeyde daha iyiydi. Nüks nedeniyle üçüncül ve dördüncül tedavi alan hastalar da olmuştur. Tüm tedavi aşamaları dikkate alındığında Ponticelli rejimi 26 kez, Kİ bazlı rejimler 48 kez, KS monoterapisi 20 kez uygulanmıştı. Kümülatif değerlendirmede tedaviye yanıt ve nüks olmaksızın devam eden remisyon oranları Ponticelli rejiminde %50-%23, Kİ grubunda %56-%35 ve KS monoterapi grubunda %70- %35 olup istatiksel olarak benzerdi. Biri sepsis ile ilişkili olmak üzere uzun takip süresince iki ölüm kaydedilmiştir. Cox regresyon modelinde daha düşük tanı yaşı, erkek cinsiyet, başvuruda daha şiddetli proteinüri miktarı ve serum ürik asit düzeyi renal sonlanımın bağımsız değişkenleri olarak saptandı. Her ne kadar tedavi kararı verirken hastanın demografik özellikleri, komorbiditeleri ve olası yan etkileri gibi klinik karar verici parametreler de göz önüne alınarak karar veriliyor olsa da bu çalışmamızda herhangi bir tedavi rejiminin tedaviye yanıt ve nüks gelişimi açısından birbirine üstünlüğü olmadığı gibi renal sonlanımın belirleyicileri arasında da saptanmamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Beck Jr, L.H. and D.J. Salant, Membranous nephropathy: recent travels and new roads ahead. Kidney international, 2010. **77**(9): p. 765-770.
2. Lai, W.L., et al., Membranous nephropathy: a review on the pathogenesis, diagnosis, and treatment. Journal of the Formosan Medical Association, 2015. **114**(2): p. 102-111.
3. Ozturk, S., et al., Demographic and clinical characteristics of primary glomerular diseases in Turkey. International urology and nephrology, 2014. **46**(12): p. 2347-2355.
4. Beck Jr, L.H., et al., M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. New England Journal of Medicine, 2009. **361**(1): p. 11-21.
5. Tomas, N.M., et al., Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. New England Journal of Medicine, 2014. **371**(24): p. 2277-2287.
6. Ponticelli, C. and R.J. Glassock, Glomerular diseases: membranous nephropathy—a modern view. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2014. **9**(3): p. 609-616.
7. Ruggenenti, P., et al., Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: a one-year prospective study. Journal of the American Society of Nephrology, 2003. **14**(7): p. 1851-1857.
8. Cattran, D.C., Membranous nephropathy: quo vadis? Kidney international, 2002. **61**(1): p. 349-350.
9. Cattran, D.C., et al., Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. Kidney International Supplements, 2012. **2**(2): p. 139-274.
10. Hofstra, J.M., F.C. Fervenza, and J.F. Wetzels, Treatment of idiopathic membranous nephropathy. Nature Reviews Nephrology, 2013. **9**(8): p. 443.
11. Jin, B., et al., The spectrum of biopsy-proven kidney diseases in elderly Chinese patients. Nephrology Dialysis Transplantation, 2014. **29**(12): p. 2251-2259.
12. Johnson, R.J. and W.G. Couser, Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. Kidney Int, 1990. **37**(2): p. 663-76.
13. Quigg, R.J., Why study membranous nephropathy in rats? Kidney Int, 2003. **64**(6): p. 2318-9.
14. Farquhar, M.G., et al., The Heymann nephritis antigenic complex: megalin (gp330) and RAP. J Am Soc Nephrol, 1995. **6**(1): p. 35-47.
15. Cybulsky, A.V., R.J. Quigg, and D.J. Salant, Experimental membranous nephropathy redux. Am J Physiol Renal Physiol, 2005. **289**(4): p. F660-71.
16. Nangaku, M., S.J. Shankland, and W.G. Couser, Cellular response to injury in membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(5): p. 1195-204.
17. Cunningham, P.N. and R.J. Quigg, Contrasting roles of complement activation and its regulation in membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(5): p. 1214-22.
18. Floege, J., et al., Altered glomerular extracellular matrix synthesis in experimental membranous nephropathy. Kidney Int, 1992. **42**(3): p. 573-85.
19. Minto, A.W., et al., Augmented expression of glomerular basement membrane specific type IV collagen isoforms (alpha3-alpha5) in experimental membranous nephropathy. Proc Assoc Am Physicians, 1998. **110**(3): p. 207-17.
20. Kim, Y., et al., Differential expression of basement membrane collagen in membranous nephropathy. Am J Pathol, 1991. **139**(6): p. 1381-8.
21. Ronco, P. and H. Debiec, Podocyte antigens and glomerular disease. Nephron Experimental Nephrology, 2007. **107**(2): p. e41-e46.
22. Debiec, H., et al., Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti–neutral endopeptidase antibodies. New England Journal of Medicine, 2002. **346**(26): p. 2053-2060.
23. Debiec, H., et al., Role of truncating mutations in MME gene in fetomaternal alloimmunisation and antenatal glomerulopathies. The Lancet, 2004. **364**(9441): p. 1252-1259.
24. Glassock, R.J., Human idiopathic membranous nephropathy--a mystery solved? New England Journal of Medicine, 2009. **361**(1): p. 81.

25. Larsen, C.P., L.N. Cossey, and L.H. Beck, THSD7A staining of membranous glomerulopathy in clinical practice reveals cases with dual autoantibody positivity. Modern Pathology, 2016. **29**(4): p. 421.
26. Border, W.A., et al., Induction of membranous nephropathy in rabbits by administration of an exogenous cationic antigen: Demonstration of a pathogenic role for electrical charge. The Journal of clinical investigation, 1982. **69**(2): p. 451-461.
27. Bruschi, M., et al., Direct characterization of target podocyte antigens and auto-antibodies in human membranous glomerulonephritis: Alfa-enolase and borderline antigens. Journal of proteomics, 2011. **74**(10): p. 2008-2017.
28. Tipping, P.G. and A.R. Kitching, Glomerulonephritis, Th1 and Th2: what's new? Clin Exp Immunol, 2005. **142**(2): p. 207-15.
29. Kuroki, A., et al., Th2 cytokines increase and stimulate B cells to produce IgG4 in idiopathic membranous nephropathy. Kidney Int, 2005. **68**(1): p. 302-10.
30. Gluck, M.C., et al., Membranous glomerulonephritis. Ann Intern Med, 1973. **78**: p. 1-12.
31. Wasserstein, A.G., Membranous glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol, 1997. **8**(4): p. 664-74.
32. Qin, W., et al., Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology, 2011. **22**(6): p. 1137-1143.
33. Fogo, A.B., et al., AJKD Atlas of Renal Pathology: Membranous Nephropathy. Am J Kidney Dis, 2015. **66**(3): p. e15-7.
34. Ponticelli, C. and P. Passerini, Membranous nephropathy, in Treatment of Primary Glomerulonephritis. 1997, Oxford Medical Publications, Oxford. p. 146-185.
35. Ronco, P.M., Paraneoplastic glomerulopathies: new insights into an old entity. Kidney international, 1999. **56**(1): p. 355-377.
36. Schieppati, A., et al., Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med, 1993. **329**(2): p. 85-9.
37. Ponticelli, C., et al., A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. Kidney Int, 1995. **48**(5): p. 1600-4.
38. Jha, V., et al., A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol, 2007. **18**(6): p. 1899-904.
39. Hogan, S.L., et al., A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. Am J Kidney Dis, 1995. **25**(6): p. 862-75.
40. Cattran, D.C., Idiopathic membranous glomerulonephritis. Kidney international, 2001. **59**(5): p. 1983-1994.
41. Shiiki, H., et al., Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. Kidney Int, 2004. **65**(4): p. 1400-7.
42. Glassock, R.J., Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. Semin Nephrol, 2003. **23**(4): p. 324-32.
43. Bazzi, C., et al., A modern approach to selectivity of proteinuria and tubulointerstitial damage in nephrotic syndrome. Kidney Int, 2000. **58**(4): p. 1732-41.
44. Pei, Y., D. Cattran, and C. Greenwood, Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. Kidney Int, 1992. **42**(4): p. 960-6.
45. Cattran, D.C., et al., Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. Kidney Int, 1997. **51**(3): p. 901-7.
46. Troyanov, S., et al., Renal pathology in idiopathic membranous nephropathy: a new perspective. Kidney Int, 2006. **69**(9): p. 1641-8.
47. Reichert, L.J., R.A. Koene, and J.F. Wetzels, Prognostic factors in idiopathic membranous nephropathy. Am J Kidney Dis, 1998. **31**(1): p. 1-11.
48. Polanco, N., et al., Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol, 2010. **21**(4): p. 697-704.
49. Hladunewich, M.A., et al., The natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient. Clin J Am Soc Nephrol, 2009. **4**(9): p. 1417-22.
50. Bellomo, R. and R.C. Atkins, Membranous nephropathy and thromboembolism: is prophylactic anticoagulation warranted? Nephron, 1993. **63**(3): p. 249-254.
51. Mahmoodi, B.K., et al., CLINICAL PERSPECTIVE. Circulation, 2008. **118**(16): p. 1659-1667.

52. Lionaki, S., et al., Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2012. **7**(1): p. 43-51.
53. Branten, A.J., et al., Urinary excretion of β2-microglobulin and IgG predict prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a validation study. Journal of the American Society of Nephrology, 2005. **16**(1): p. 169-174.
54. Kanigicherla, D., et al., Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. Kidney international, 2013. **83**(5): p. 940-948.
55. Hofstra, J.M. and J.F. Wetzels, Management of patients with membranous nephropathy. 2011, Oxford University Press.
56. Wheeler, D.C. and D.B. Bernard, Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome: causes, consequences, and treatment. American Journal of Kidney Diseases, 1994. **23**(3): p. 331-346.
57. Vidt, D.G., et al., Rosuvastatin-induced arrest in progression of renal disease. Cardiology, 2004. **102**(1): p. 52-60.
58. Sarasin, F.P. and J.A. Schifferli, Prophylactic oral anticoagulation in nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy. Kidney international, 1994. **45**(2): p. 578-585.
59. Philibert, D. and D. Cattran, Remission of proteinuria in primary glomerulonephritis: we know the goal but do we know the price? Nat Clin Pract Nephrol, 2008. **4**(10): p. 550-9.
60. Cattran, D., Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. Journal of the American Society of Nephrology, 2005. **16**(5): p. 1188-1194.
61. Fervenza, F.C., S. Sethi, and U. Specks, Idiopathic membranous nephropathy: diagnosis and treatment. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2008. **3**(3): p. 905-919.
62. Cattran, D.C., et al., A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. New England Journal of Medicine, 1989. **320**(4): p. 210-215.
63. CAMERON, J.S., et al., The Medical Research Council trial of short-term high-dose alternate day prednisolone in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in adults. QJM: An International Journal of Medicine, 1990. **74**(2): p. 133-156.
64. Ponticelli, C., et al., A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol, 1998. **9**(3): p. 444-50.
65. du Buf-Vereijken, P.W., A.J. Branten, and J.F. Wetzels, Cytotoxic therapy for membranous nephropathy and renal insufficiency: improved renal survival but high relapse rate. Nephrology Dialysis Transplantation, 2004. **19**(5): p. 1142-1148.
66. du Buf-Vereijken, P.W. and J.F. Wetzels, Efficacy of a second course of immunosuppressive therapy in patients with membranous nephropathy and persistent or relapsing disease activity. Nephrology Dialysis Transplantation, 2004. **19**(8): p. 2036-2043.
67. Cattran, D.C., et al., Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. Kidney Int, 2001. **59**(4): p. 1484-90.
68. Alexopoulos, E., et al., Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant, 2006. **21**(11): p. 3127-32.
69. Fritsche, L., et al., Treatment of membranous glomerulopathy with cyclosporin A: how much patience is required? Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association, 1999. **14**(4): p. 1036-1038.
70. Praga, M., et al., Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. Kidney international, 2007. **71**(9): p. 924-930.
71. Remuzzi, G., et al., Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. The Lancet, 2002. **360**(9337): p. 923-924.
72. Ruggenenti, P., et al., Effects of rituximab on morphofunctional abnormalities of membranous glomerulopathy. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2008. **3**(6): p. 1652-1659.
73. Dussol, B., et al., Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year randomized controlled trial. American Journal of Kidney Diseases, 2008. **52**(4): p. 699-705.
74. Branten, A.J., et al., Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: a clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide. American Journal of Kidney Diseases, 2007. **50**(2): p. 248-256.

75. Coggins, C., Controlled-study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. New England Journal of Medicine, 1979. **301**(24): p. 1301-1306.
76. Ponticelli, C., et al., Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. New England Journal of Medicine, 1984. **310**(15): p. 946-950.
77. Ponticelli, C., et al., Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. New England Journal of Medicine, 1992. **327**(9): p. 599-603.
78. Ponticelli, C., et al., A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. New England Journal of Medicine, 1989. **320**(1): p. 8-13.
79. Chen, M., et al., Tacrolimus combined with corticosteroids in treatment of nephrotic idiopathic membranous nephropathy: a multicenter randomized controlled trial. The American journal of the medical sciences, 2010. **339**(3): p. 233-238.
80. Donadio Jr, J.V., et al., Idiopathic membranous nephropathy: the natural history of untreated patients. Kidney international, 1988. **33**(3): p. 708-715.
81. Erwin, D. The clinical course of idiopathic membranous nephropathy. in Mayo Clin Proc. 1973.
82. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. 2012.
83. Meyrier, A., et al., Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Kidney international, 1994. **45**(5): p. 1446-1456.
84. Ruggenenti, P., et al., Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology, 2012. **23**(8): p. 1416-1425.
85. Fervenza, F.C., et al., Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2010. **5**(12): p. 2188-2198.

8. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı:	Merve Ezircan ALAY
Doğum yeri ve tarihi:	İstanbul, 20 Eylül 1990
Uyruğu:	Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu:	Evli
İletişim adresi ve telefonu:	merveezircan@gmail.com - 05375503047
Yabancı dili:	İngilizce

II. Eğitimi

S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları

İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi

İstanbul Erkek Lisesi

III. Ünvanları

Asistan Doktor

IV. Mesleki Deneyimi

S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları

V. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI. Bilimsel İlgi Alanları

VII. Bilimsel Etkinlikler

VIII. Diğer Bilgiler

9. EKLER

EK 1. TEZ ONAY BELGESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Adı Soyadı	MERVE EZİRCAN
TC Kimlik No:	
Uzmanlık Dalı(Anadal)	İÇ HASTALIKLARI
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	HASEKİ SUAM

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

Prof.Dr. Abdülbaki KUMBASAR
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Akademik Kurul Karar Tarihi:	23.01.2019
Karar No:	158
Tez Konusu:	(x) Uygundur. ( ) Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur ( ) Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. ( ) Uygun değildir.

Ek:
1-Tez konusu onay formu
2-Tez konusu hakem değerlendirme formu