



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAKIRKÖY DR. SADI  
KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**PRİMER MEMBRANÖZ NEFROPATİ TANILI  
HASTALARDA SİSTEMİK İMMUN İNFLAMASYON  
İNDEKSİ VE PAN-İMMUN İNFLAMASYON DEĞERİ  
PROTEİNÜRİ REMİSYONUNU ÖNGÖREBİLİR Mİ?**

**Dr. Öznur Toplu Özgan**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2024**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAKIRKÖY DR. SADI  
KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**PRİMER MEMBRANÖZ NEFROPATİ TANILI  
HASTALARDA SİSTEMİK İMMUN İNFLAMASYON  
İNDEKSİ VE PAN-İMMUN İNFLAMASYON DEĞERİ  
PROTEİNÜRİ REMİSYONUNU ÖNGÖREBİLİR Mİ?**

**Dr. Öznur Toplu Özgan**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Arzu Özdemir**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2024**

## TEŞEKKÜR

*Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, dahiliyeyi sevdiiren saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Abdülbaki KUMBASAR, Prof. Dr. Mürvet YILMAZ, Prof. Dr. Mehmet Hurşitoğlu, Prof. Dr. Meral Mert, Doç. Dr. Müge BİLGE, Doç. Dr. Şengül AYDIN YOLDEMİR, Doç. Dr. Meriç Oruç, Doç. Dr. Betül ERİŞMİŞ, Doç. Dr. Hakan KOÇOĞLU, Doç. Dr. Fehmi HİNDİLERDEN, Doç. Dr. Emine GÜLTÜRK, Doç. Dr. Mehmet YÜRÜYEN, Doç. Dr. Serkan İPEK, Doç. Dr. Sema ÇİFTÇİ, Doç. Dr. Hamide PİŞKİNPASA, Doç. Dr. Mesut YILMAZ, Doç. Dr. Selda ÇELİK, Doç. Dr. Fatma Sibel KOÇAK YÜCEL'e,*

*Tez yazım sürecimde bilgi ve tecrübeleriyle yol göstericim olan, desteklerini esirgemeyen tez danışmanım ve saygıdeğer hocam Doç. Dr. Arzu ÖZDEMİR'e,*

*Asistanlık eğitimim boyunca tecrübe ve destekleriyle yolumu aydınlatan değerli uzmanlarım Uzm. Dr. İsmet BAHTİYAR, Uzm. Dr. Deniz YILMAZ, Uzm. Dr. Faruk KARANDERE, Uzm. Dr. Sema KOYUNCU, Uzm. Dr. Hülya ÇETİN ÇİĞDEM, Uzm. Dr. Bora CÖMERT, Uzm. Dr. Osman Serdal ÇAKMAK, benim için yeri çok farklı olan Uzm. Dr. Ezgi ŞAHİN'e ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm değerli uzmanlarıma, yandal uzmanları ve asistanlarına,*

*Asistanlığın tüm zorlu sürecini birlikte aştığım eş kıdemlerim ve ömürlük dostlarım Dr. Serra Aydın ÇATAKLI, Dr. Yusuf ŞENEL, Dr. Cihat TERZİOĞLU, Dr. Koray ÇAĞLAYAN, Dr. Emrullah TAŞDEMİR, Dr. Burak KARATAŞ, Dr. Canberk ÖZŞEN ve beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,*

*Sonsuz sevgi ve destekleriyle her daim arkamda olduklarını bildiğim canım aileme, uzman olduğum günü görebilseydi en çok gururlanacak kişi olan, kalbimde taşıdığım sevgili abim Özgür TOPLU'ya,*

*Sevgisiyle bana güç veren yol arkadaşım, sevgili eşim Gönenç ÖZGAN'a,*

*Sonsuz teşekkürlerimle...*

*Dr. Öznur TOPLU ÖZGAN*

*İstanbul, 2024*

## İÇİNDEKİLER TABLOSU

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER TABLOSU .....	ii
KISALTMALAR .....	iii
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ .....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT .....	x
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
2.1. MEMBRANÖZ NEFROPATİ.....	2
2.1.1. Tanım .....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Sınıflandırma .....	2
2.1.4. Patogenez ve Hedef Antijenlerin Keşif Yolculuğu.....	4
2.1.5. Histopatoloji .....	9
2.1.6. Klinik Seyir .....	11
2.1.7. Tanı .....	13
2.1.8. Prognoz.....	14
2.1.9. Tedavi.....	15
2.1.10. Remisyonun Değerlendirmesi .....	22
2.2. SİSTEMİK İMMUN İNFLAMASYON İNDEKSİ VE PAN-İMMUN İNFLAMASYON DEĞERİ .....	23
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</b>	<b>24</b>
3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....	25
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>26</b>
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....</b>	<b>34</b>
<b>6. KAYNAKLAR.....</b>	<b>37</b>

## KISALTMALAR

- ABH:** Akut böbrek hasarı  
**ACEi:** Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü  
**ACTH:** Adrenokortikotropik hormon  
**ANA:** Anti-nükleer antikor  
**Anti-ds DNA:** Anti-çift sarmallı DNA antikor  
**Anti-Sm:** Anti-smith antikor  
**Anti-SSA/Ro:** Anti-sjögren sendrom ilişkili antikor A  
**Anti-SSB/La:** Anti-sjögren sendrom ilişkili antikor B  
**ARB:** Anjiyotensin reseptör blokeri  
**C1q:** Kompleman 1q  
**C3:** Kompleman 3  
**C4:** Kompleman 4  
**C5b-9:** Kompleman 5b-9  
**CH50:** Total kompleman  
**CNTN1:** Kontaktin 1  
**CRP:** C-reaktif protein  
**DM:** Diyabetes Mellitus  
**eGFR:** Glomerüler filtrasyon hızı  
**EM:** Elektron mikroskopi  
**EXT1/2:** Ekzostozin 1 ve 2  
**FAT1:** Protokadherin FAT 1  
**GBM:** Glomerüler bazal membran  
**HBV:** Hepatit B virüsü  
**HCV:** Hepatit C virüsü  
**HDL:** High density lipoprotein  
**HIV:** Human immunodeficiency virus  
**HLA:** Human leukocyte antigen  
**HT:** Hipertansiyon

**HTRA1:** High temprature requirement A1  
**IM:** Işık mikroskopi  
**İF:** immunflorasan  
**İg:** İmmunglobulin  
**İS:** İmmunsupresif  
**KBH:** Kronik böbrek hasarı  
**KNİ:** Kalsinörin inhibitörü  
**KVH:** Kardiyovasküler hastalık  
**LDL:** Low density lipoprotein  
**MAC:** Membran atak kompleksi  
**MLO:** Monosit lenfosit oranı  
**MMF:** Mikofenolat mofetil  
**MN:** Membranöz nefropati  
**NCAM1:** Nöral epidermal adezyon molekülü 1  
**NDNF:** Nöron kaynaklı nörotrofik faktör  
**NELL1:** Nöral epidermal büyüme faktörü benzeri protein 1  
**NEP:** Nötr endopeptidaz  
**NLO:** Nötrofil lenfosit oranı  
**NS:** Nefrotik sendrom  
**OR:** Odds ratio  
**PAO:** Platelet albümin oranı  
**PAS:** Periyodik asit-Schiff  
**PCDH7:** Protokadherin 7  
**PCSK6:** Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 6  
**PCSK9:** Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9  
**PİİD:** Pan-immun inflamasyon değeri  
**PLA2R:** M-tipi fosfolipaz-A2 reseptörü  
**PLO:** Platelet lenfosit oranı  
**PMN:** Primer membranöz nefropati  
**RF:** Romatoid faktör  
**RTX:** Rituksimab

**SDBH:** Son dönem böbrek hasarı

**Sema3B:** Semaphorin 3B

**Sİİ:** Sistemik immün inflamasyon indeksi

**SMN:** Sekonder membranöz nefropati

**THSD7A:** trombospondin tip 1 alanı içeren 7A

**VLDL:** Very low density lipoprotein

**VTE:** Venöz tromboemboli



## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1</b> Sekonder Membranöz Nefropati Sebepleri.....	3
<b>Tablo 2</b> Hastaların Risk Durumlarına Göre Sınıflandırılması .....	15
<b>Tablo 3</b> Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	27
<b>Tablo 4</b> Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar Bulguları.....	27
<b>Tablo 5</b> Gruplar Arasında Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması .....	30
<b>Tablo 6</b> Gruplar Arasında Tanı Anındaki Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması.....	31
<b>Tablo 7</b> Sistemik İmmun İnflamasyon İndeksi, Pan-immun İnflamasyon Değeri ve Nötrofil Lenfosit Oranının Remisyonu Öngördürücü Değerlerinin Analizi .....	33
<b>Tablo 8</b> Non-remisyon Üzerinde Etkili Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi	34

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1	Membranöz Nefropati Antijenlerinin Yaklaşık İnsidansı.....	6
Şekil 2	Primer Mebranöz Nefropatide Risk Gruplarına Göre Tedavi Seçimi .....	17
Şekil 3	Çalışma Grubunun Belirlenmesi .....	26
Şekil 4	Hastaların Histopatolojik Evrelemeye Göre Sınıflandırılması .....	29
Şekil 5	Sistemik İmmun İnflamasyon İndeksi, Pan-immun İnflamasyon Değeri ve Nötrofil Lenfosit Oranı İçin Belirlenen ROC Eğrileri.....	33



## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Primer membranöz nefropati (PMN) tanılı ve kötü prognoz riski taşıyan hastaların erken teşhisi ve yönetimi ilerleyici kronik böbrek hasarı (KBH) riskini azaltabilir. Sistemik inflamasyonun yeni belirteçleri olan sistemik immün inflamasyon indeksi (Sİİ) ve pan-immün inflamasyon değeri (PİİD), çeşitli hastalıklarda incelenmiştir ancak PMN için sınırlı çalışma mevcuttur. Bu çalışma ile Sİİ ve PİİD'in PMN'de proteinüri remisyonunu öngörmedeki rolünün değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada Şubat 2010-Nisan 2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniğinde renal biyopsi ile PMN tanısı alan 82 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri ile hematolojik ve biyokimyasal parametreleri hastane dosyaları ve dijital kayıtlarından kaydedildi. Son vizitteki kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), serum albümin ve proteinüri düzeylerine göre remisyona giren (proteinüri miktarının <0.3 gr/gün olması, serum albümin ve kreatinin düzeyinin normal olması) ve girmeyen (non-remisyon) hastalar olarak 2 gruba ayrıldı. Gruplar başta Sİİ ve PİİD olmak üzere inflamatuvar belirteçler [nötrofil lenfosit oranı (NLO), monosit lenfosit oranı (MLO), platelet lenfosit oranı (PLO), platelet albümin oranı (PAO)] açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Medyan 35 ay takip sonrasında 28 hastanın (%34.1) remisyona girdiği gözlemlendi. NLO ve Sİİ'nin non-remisyon grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla  $p=0.001$  ve  $p=0.005$ ). PİİD, MLO, PLO ve PAO açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Remisyonu öngörmede ROC eğrisi çizildiğinde, NLO ve Sİİ için kesme değeri sırasıyla 2.14 ve 406.9 (AUC=0.726, duyarlılık=%42.6, özgüllük=%96.4,  $p=0.001$  ve AUC=0.688, duyarlılık=%70.4, özgüllük=%71.4,  $p=0.005$ ) saptandı. Lojistik regresyon analizinde, NLO seviyesi yüksek olan hastalarda non-remisyon riskinin 4.5 kat arttığı belirlendi.

**Sonuç:** Çalışmamız, hemogram bazlı inflamatuvar parametreler arasında hem Sİİ hem de NLO düzeylerinin PMN'de hastalık remisyonunu öngörmeye potansiyel biyobelirteçler olabileceğini göstermiştir. Ancak PİİD ve remisyon arasındaki ilişkinin saptanması için daha geniş hasta gruplarında ve prospektif olarak tasarlanacak kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Primer membranöz nefropati, sistemik immün inflamasyon indeksi, pan-immün inflamasyon değeri



## ABSTRACT

**Introduction and Aim:** Early diagnosis and management of patients with primary membranous nephropathy (PMN) who are at risk for poor prognosis may reduce the risk of progressive chronic kidney disease (CKD). The systemic immune-inflammation index (SII) and pan-immune-inflammation value (PIIV), which are emerging markers of systemic inflammation, have been studied in various diseases but there is limited research on their role in PMN. This study aims to evaluate the role of SII and PIIV in predicting proteinuria remission in PMN.

**Materials and Methods:** In the study, 82 patients diagnosed with PMN via renal biopsy at the Nephrology Clinic of Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, between February 2010 and April 2023, were retrospectively analyzed. The demographic characteristics, hematological and biochemical parameters of the patients were recorded from hospital files and digital records. Based on creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR), serum albumin, and proteinuria levels at the last visit, the patients were divided into two groups: those achieving remission (defined as proteinuria <0.3 g/day, with normal serum albumin and creatinine levels) and those not achieving remission (non-remission). The groups were compared in terms of inflammatory markers, particularly SII and PIIV, including neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and platelet-to-albumin ratio (PAR).

**Results:** After a median follow-up of 35 months, 28 patients (34.1%) were observed to achieve remission. It was found that NLR and SII were significantly higher in the non-remission group ( $p=0.001$  and  $p=0.005$ , respectively). No significant differences were noted between the two groups concerning PIIV, MLR, PLR and PAR ( $p>0.05$ ). When a ROC curve was generated to predict remission, the cutoff values for NLR and SII were determined to be 2.14 and 406.9, respectively (AUC=0.726, sensitivity=42.6%, specificity=96.4%,  $p=0.001$  for NLR; AUC=0.688, sensitivity=70.4%,

specificity=71.4%,  $p=0.005$  for SII). Logistic regression analysis revealed that patients with elevated NLR levels had a 4.5-fold increased risk of non-remission.

**Conclusion:** Our study demonstrated that both SII and NLR levels among hemogram-based inflammatory parameters may serve as potential biomarkers for predicting disease remission in PMN. However, comprehensive studies with larger patient cohorts and prospective designs are needed to establish the relationship between PIIV and remission.

**Keywords:** Primary membranous nephropathy, systemic immune-inflammation index, pan-immune inflammation value

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Membranöz nefropati (MN), glomerüler kapillerlerde subepitelyal immün depozit birikimi ve nefrotik sendrom (NS) kliniği ile karakterize bir hastalık olup diyabetik olmayan erişkinlerde NS'nin en sık sebebidir ve ilerleyici böbrek fonksiyon kaybına sebep olabilmektedir.

Primer membranöz nefropati (PMN) tanısı ile izlenen hastaların yaklaşık üçte birinin spontan remisyona girdiği, üçte birinin kısmi remisyonda seyrettiği ve kalan üçte birinin ise remisyona girmediği veya böbrek fonksiyon kaybı ile sonuçlandığı bilinmektedir. Hastaların tamamına konservatif tedavi uygulanması önerilmektedir fakat immunsupresif (İS) tedavi gerekliliğine hasta bazlı karar verilmektedir. Hastaların prognozunu önceden tahmin etmek, hem spontan remisyona girebilecek olan hastalara gereksiz İS tedavi verilmesini engeller hem de böbrek fonksiyon kaybıyla sonuçlanabilecek hastalarda erken ve etkin tedavi verilmesine olanak sağlar. Son zamanlarda sistemik inflamasyonun gösterilmesinde kullanımı ve raporlanması giderek artan, ucuz ve kolay erişilebilir yeni inflamatuvar belirteçler olan sistemik immün inflamasyon indeksi (Sİİ) ve pan-immün inflamasyon değeri (PİİD), başlangıçta daha çok malignite hastaları üzerinde araştırılmışken, zamanla inflamasyonun rol oynadığı birçok hastalıkta prognozunu tahmin etmek amacıyla incelenmeye başlanmıştır. PMN' de immün aracılı glomerüler bir hastalık olduğu için inflamatuvar parametrelerin prognostik öneminin belirlenmesi hastalık prognozu hakkında bilgi verebilir.

Çalışmamızda, PMN hastalarında Sİİ ve PİİD başta olmak üzere klinikte kullanımı giderek artan ve kan sayımı ile kolaylıkla hesaplanabilen inflamatuvar belirteçlerin remisyona giren ve girmeyen hastalar arasında karşılaştırılması, bu belirteçlerin hastaların proteinüri remisyonlarının tahmininde kullanılabilirliği ve birbirlerine karşı (varsa) üstünlüklerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.MEMBRANÖZ NEFROPATİ

#### 2.1.1. Tanım

Membranöz nefropati (MN), glomerüler kapillerlerde subepitelyal immün depozit içeren, idrarda protein artışı ile karakterize otoimmün bir glomerüler hastalıktır. (1,2) Bu birikim; ilgili antijenler, immunglobulin (İg) G tipi antikorlar ve kompleman sistemi elemanlarından oluşur ve glomerüler kapillerlerde bazal membran kalınlaşması ile sonuçlanır. Neticede immün kompleks birikimi ve membran atak kompleksi (MAC) oluşması nedeniyle podosit yapısında patofizyolojik bir bozulma meydana gelir ve idrarda protein kaybı gelişir (3). Klinik olarak yoğun proteinüri, hipoalbüminemi, ödem ve hiperlipidemiyle giden nefrotik sendromun (NS) özelliklerini içerir. (4)

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Membranöz nefropati, beyaz ırkta, diyabetik olmayan yetişkinler arasında NS'nin en yaygın sebeplerinden biridir fakat tüm ırklarda ve etnik gruplarda da görülebilir. (4) Türk Nefroloji Derneği'nin 2019'da yayınladığı uzlaşma raporuna göre, MN, Türkiye'de %43.2 oranıyla NS'nin en sık nedenidir. (5) MN'nin yıllık görülme oranlarının Kuzey Amerika'da milyonda 10-12 ve Avrupa'da milyonda 2-17 olduğu tahmin edilmektedir. Verilerin çoğu Kuzey Amerika ve Avrupa'dan geldiğinden, MN insidans oranlarının bölgeler veya etnik kökenler arasında değişip değişmediği net bilinmemektedir. (3) Hastalığın başlangıç yaşı 50'li yaşların başı olmakla birlikte, başvuru yaşı çocuklardan yaşlılara kadar geniş bir yelpazede dağılım göstermektedir. Hasta popülasyonunda bilinmeyen nedenlerden dolayı 2:1 erkek baskınlığı vardır. (3)

#### 2.1.3. Sınıflandırma

Vakaların yaklaşık %75-80'ini PMN oluştururken geriye kalan %20-25'ini ise sistemik hastalıklar ve maruziyetler ile ilişkili olan sekonder membranöz nefropati (SMN) oluşturmaktadır. (2,3,6) PMN temelinde, M-tipi fosfolipaz-A2 reseptörü (PLA2R), trombospondin tip 1 alanı içeren 7A (THSD7A), nöral epidermal büyüme

faktörü benzeri protein 1 (NELL1), semaphorin 3B (Sema3B) ilişkili türleri ve henüz karakterize edilmemiş formları rol oynamaktadır. (4) SMN'nin nedenleri arasında otoimmün ve kollajen-vasküler hastalıklar, çeşitli enfeksiyonlar, ilaçlar/toksik maddeler, maligniteler ve alloimmun hastalıklar bulunur. SMN'ye yol açtığı bilinen nedenler Tablo 1'de belirtilmiştir. (2,4) Bu ayırım MN tedavisi için önemlidir çünkü SMN'nin tedavisi öncelikle altta yatan hastalığın tedavisi iken PMN'li hastaların çoğu immunsupresif (İS) tedaviye ihtiyaç duymaktadır.

**Tablo 1** Sekonder Membranöz Nefropati Sebepleri

İlaç ve Toksinler	NSAİD'ler ve COX-2 inhibitörleri, altın tuzları, d-penisilamin, civa, katyonik sıgır serum albümini, kaptopril, probenesid, sulindak, anti-TNF $\alpha$ ilaçlar, lityum, formaldehit, busilamin, tiopronin, trimetadion, hava kirliliği
Enfeksiyon Hastalıkları	HBV, HCV, HIV, filariasis, şistozomiyaz, sıtma, sekonder veya konjenital sifiliz, lepra, kist hidatik
Malign Hastalıklar	Çoğunlukla solid-organ kanserleri neden olur; akciğer, prostat, kolon, meme, mezotelyoma, malign melanom, böbrek kanserleri Hematolojik maligniteler; non-Hodgkin lenfoma, lösemiler, plazma hücre diskrazileri
Otoimmün Hastalıklar	SLE, miks bağ doku hastalığı, sjögren sendromu, tiroidit, sarkoidoz, dermatitis herpetiformis, sarkoidoz, tip-1 DM, RA, dermatomiyozit, AS, Immunglobulin G4 ilişkili hastalık, anti-GBM hastalığı, ANCA ilişkili vaskülit
Alloimmun MN	GVHD, otolog kök hücre transplantasyonları, de novo MN (böbrek nakli sonrası gelişir), antenatal alloimmün MN (anti-NEP antikorlarından kaynaklanır)
NSAİD: Non-steroid antiinflamatuvar ilaç, COX-2: Siklooksijenaz-2, TNF $\alpha$ : Tümör nekroz faktör alfa, HBV: Hepatit B virüsü, HCV: Hepatit C virüsü, HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü, SLE: Sistemik lupus eritematozus, DM: Diyabetes mellitus, RA: Romatoid artrit, AS: Ankilozan spondilit, Anti GBM hastalığı: Anti glomerüler bazal membran hastalığı, ANCA: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor, GVHD: Graft-versus host hastalığı, MN: Membranöz nefropati, NEP: Nötr endopeptidaz	

#### 2.1.4. Patogenez ve Hedef Antijenlerin Keşif Yolculuğu

Membranöz nefropatinin oluşum sürecindeki ana mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte son 20 yıl içerisinde, MN'nin anlaşılmasında, yeni hedef antijenler ve bu antijenlere özgü otoantikörlerin keşfi ile önemli ilerlemeler kaydedilmiştir.

Hastalığın patogenezi dolaşımında bulunan İgG tipi otoantikörlerin endojen veya eksojen antijenlere bağlanmasıyla başlar. Glomerüllerin subepitelyal bölgesinde immunglobulin ve kompleman birikimi hastalığın karakteristik histopatolojik özelliği olan glomerül bazal membranında (GBM) kalınlaşmayla sonuçlanır. Kompleman sisteminin aktive olması, podositlerin zarar görmesine ve sonuç olarak proteinüriye yol açar. (7)

“Membranöz glomerülonefrit” ifadesi, ilk olarak 1950'de Bell (8) tarafından literatüre kazandırılmıştır. 1957'de Jones (9) tarafından, GBM'nin özgün yapısal değişimleri ve periyodik asit-Schiff (PAS)-gümüş metenamin boyama tekniğiyle belirlenen, kapiller duvarların kalınlaşması temeline dayanan, kendine özgü bir patolojik durum olarak tanımlanmıştır. Glomerüler inflamasyonun belirgin olmaması sebebiyle, "membranöz glomerülonefrit" adı zamanla "membranöz nefropati" olarak değişmiştir ve bu yeni terim, hastalığın tanımında daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. (10)

Böbreğe özgü bu hastalığın altında yatan mekanizmaların otoimmün temelli olduğunun ilk kanıtı 1959 yılında Heymann nefriti modeli adı verilen fare deneyi çalışmalarından elde edilmiştir. Bu modelde, insanda hastalık oluşumunda rol almayan megalin karşı oluşan otoantikörler farelerde benzer bir hastalık fenotipine neden olmuştur. (11,12) Megalin proteini farelerin hem proksimal tübüllerinde hem de podositlerinde eksprese edilmektedir. Aktif veya pasif olarak uygulanan megalin antikörleri podositlerin bazal yüzeyinde immun kompleks birikimini indüklemekte ve klinik olarak farelerde podosit hasarı ve proteinüriye yol açmaktadır. Fare modeli üzerinde yapılan bu çalışmalar, MN'nin patofizyolojisini anlamaya yönelik önemli bir temel oluşturmuştur. (3)

Visseral glomerüler epitelyal hücre olan podositler, böbrek glomerüllerindeki filtrasyon bariyerinde görevli ve GBM'nin dış kısmında konumlanmış özel hücrelerdir. Podositlerin ayaksı çıkıntıları arasında, proteinlerin glomerüler filtreden seçici bir

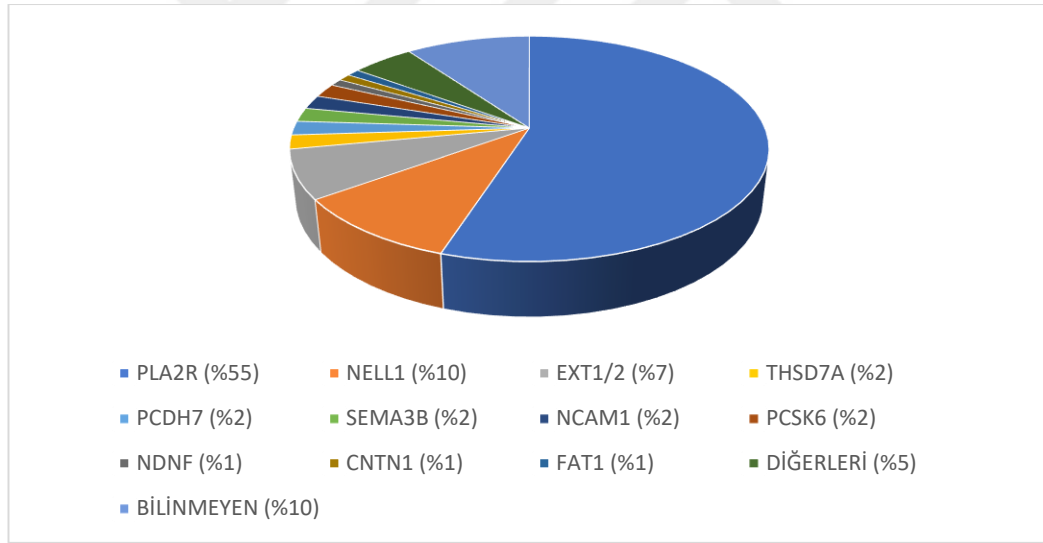
biçimde geçişini kısıtlayan slit diyafram adında ince bir yapı bulunur. (13) Heymann nefriti modelinden elde edilen deneysel veriler, subepitelyal immün depozitlerdeki İgG antikorlarının, podositin kompleman 5b-9 (C5b-9) aracılı hasarına yol açan kompleman aktivasyonunu başlattığını göstermiştir. Kompleman sistemi, mikroorganizmalara karşı savunma, immün komplekslerin ve apoptotik artıkların işlenmesi ve uygun bir immün yanıtın gelişimi gibi işlevlerde rol oynar. Bu fizyolojik etkilerin yanı sıra, kompleman aktivasyonunun dokular üzerinde patolojik sonuçlara yol açma potansiyeli vardır. MN'de kompleman regülasyonu ile aktivasyonu arasındaki denge, aktivasyonun lehine kaymış durumdadır (14). Kompleman aktivasyonunun iki önemli sonucu vardır: C5b-9, podositlerin sitokinler, proteazlar, oksidanlar, prostanoidler, ekstraselüler matriks bileşenlerini üretmesini sağlar. Bu olaylar, podosit kaybı, podositlerin ayaksı çıkıntılarının silinmesi, protein filtrasyon bariyerinin ve GBM'nin fonksiyonel bütünlüğünün bozulması ve ardından masif proteinüri gelişimi ile sonuçlanır. (15) İkinci etkisi ise hasarlanan podositler tarafından tip IV kollajen ve lamininin aşırı üretimi nedeniyle GBM kalınlaşmasıdır. (16–18) Proteinüri sonucunda, tübüllerin luminal yüzeyi albümin, transferrin, lipoproteinler ve kompleman sisteminin proteinleri gibi maddelere maruz kalır. Bu durum, histolojik olarak tübülointerstisyel atrofi ve fibroz ile sonuçlanan tübüler epitel hasarı ve ilerleyici interstisyel hastalığa yol açar. (14)

Her ne kadar antijen ve antikorun birleşmesinin NS kliniğinin başlamasındaki temel etken olduğu bilinse de insanlarda MN neden olan antijenin ne olduğu uzun süre belirlenememiştir. Ancak 2002 yılında, nötr endopeptidaz (NEP) ilk defa allo-immün antenatal MN'nin oluşumundaki kilit antijen olarak tanımlanmıştır. Bu araştırmanın bulgularına göre, NEP eksikliği olan bir anneden doğan bebekte, doğumdan hemen sonra ortaya çıkan ağır proteinürinin ardından gerçekleştirilen böbrek biyopsisi, podositlerin membranlarında NEP ile anneden alınan anti-NEP antikorlarının immün kompleksler oluşturduğunu ortaya koymuştur. (19)

Son 20 yılda, potansiyel hedef antijenler tanımlanmıştır. Ana antijen, 2009 yılında Beck tarafından tanımlanan M-tipi fosfolipaz-A2 reseptörüdür. (20) Anti-PLA2R antikoru serum düzeyi, klinik ve immünolojik aktivite veya remisyon gibi kriterleri önemli ölçüde değiştirmiş, ayrıca prognostik bir parametre olarak da

kullanılmaya başlanmıştır. 2014 yılında Thomas tarafından THSD7A adında başka bir podosit hedef antijeni tanımlanmıştır. (21)

2019 yılına dek hedef antijenlerin tanımlanması, hasta serumlarının ve solübilize edilmiş sağlıklı glomerül ekstraktlarının kullanıldığı 'western blotting' metodu ile yapılmışken sonrasında böbrek biyopsi örneklerindeki glomerülleri lazer mikrodisseksiyon tekniğiyle hassas bir şekilde izole etme ve elde edilen örnekler üzerinde kütle spektrometresi ile hedef antijenleri tespit etme yöntemi kullanılmaya başlanmış ve bu yöntem ile diğer hedef antijenler keşfedilmiştir. (1) Bunlar; ekzostozin 1 ve 2 (EXT1/2), NELL1, Sema3B, nöral epidermal adezyon molekülü 1 (NCAM1), protokadherin FAT1 (FAT1), nöron kaynaklı nörotrofik faktör (NDNF), kontaktin 1 (CNTN1), protokadherin 7 (PCDH7), proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 6 (PCSK6), high temprature requirement A1 (HTRA1) ve diğer antijenlerdir. (22). MN patogenizinde rol alan antijenlerin yaklaşık insidansı Şekil 1'de gösterilmiştir. (22)



**Şekil 1** Membranöz Nefropati Antijenlerinin Yaklaşık İnsidansı

PLA2R: M tipi fosfolipaz A2 reseptör, NELL1: Nöral epidermal büyüme faktörü benzeri protein 1, EXT1/2: Ekzostozin 1 ve 2, THSD7A: Trombospondin tip 1 alanı içeren 7A, PCDH7: Protokadherin 7, Sema3B: Semaphorin 3B, NCAM1: Nöral epidermal adezyon molekülü 1, PCSK6: Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 6, NDNF: Nöron kaynaklı nörotrofik faktör, CNTN1: Kontaktin 1, FAT1: Protokadherin FAT1.

### 2.1.4.1.Membranöz Nefropati Gelişiminde Rol Alan Hedef Antijenler

#### 2.1.4.1.1. PLA2R

M tipi fosfolipaz A2 reseptör, insan podositlerinin hem uzantılarında hem de apikal yüzeyinde yaygın olarak bulunan ancak işlevi tam olarak anlaşılmamış mannoz reseptörü ailesine ait bir transmembran glikoproteindir. (1) PLA2R ile ilişkili MN, GBM boyunca PLA2R'ye özgü granüler bir boyanma özelliği gösterir ve bu durumun en belirgin özelliği, özellikle İgG4 alt sınıfına ait anti-PLA2R varlığıdır. Ayrıca, anti-PLA2R'ın serumda da saptanması bu hastalığın tanımlayıcı faktörlerindedir. (22,23)

Dolaşımda anti-PLA2R saptanması, PMN tanısında %80 duyarlılık ve %100 özgüllüğe sahiptir. Hastalık aktivitesinin antikor seviyelerinin zamanla değişimiyle doğru orantılı olması ve etkili İS tedavi ile antikor düzeylerinin düşmesinden ötürü anti-PLA2R antikor testi, hastalığın tanısında, ciddiyetinin belirlenmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve hastalık remisyonunun izlenmesinde bir belirteç olarak kullanılmaktadır. (22–24) Tedavi sonrası dolaşımdaki anti-PLA2R antikorlarının kaybolması (immünolojik remisyon), proteinürünün kaybolmasından (renal remisyon) haftalar hatta aylar önce gerçekleşir. İmmünolojik remisyonun renal remisyona kadar olan süre, muhtemelen glomerüler filtrasyon bariyerinin yeniden yapılanması için gereken zamana karşılık gelmektedir. (25) Anti-PLA2R düzeyinin remisyon sonrası veya renal transplant sonrası tekrardan yükselmesi ise hastalık nüksünü öngörmektedir. (2,25)

Her ne kadar başlangıçta PLA2R antijeninin PMN'ye özgü olduğu düşünülse de hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), kanser ve sarkoidoz gibi sekonder hastalıkları olan bazı hastalarda PLA2R-pozitif MN saptanmıştır. Bu durumun sistemik hastalığın bir tezahürü olarak mı ortaya çıktığı yoksa ilgisiz sistemik hastalıkları olan bazı hastalarda tesadüfen mi PMN geliştiği konusunda kesin bir sonuca varılamamıştır. (2,26,27)

#### 2.1.4.1.2. THSD7A

Trombospondin tip 1 alanı içeren 7A, PLA2R gibi yüksek moleküler ağırlığa sahip ve disülfür bağları bakımından zengin bir transmembran protein olup MN'deki otoantikorların hedefi olarak PLA2R'dan sonra keşfedilen ikinci antijendir. Anti-THSD7A antikorlar, anti-PLA2R negatif olan vakaların yaklaşık %10'unda, tüm MN

vakalarının ise yaklaşık %3'ünde tespit edilmiştir. THSD7A'ya özgü antikorlar PLA2R ilişkili MN'de olduğu gibi ağırlıklı olarak İgG4 alt sınıfındadır (28) THSD7A ile ilişkili MN, dolaşımdaki antikorların saptanmasının yanı sıra böbrek biyopsisinde THSD7A antijenlerinin boyanmasıyla da teşhis edilebilir. (21)

THSD7A ile ilişkili MN, çoğunlukla PMN özellikleri taşısa da bazı vakaların malignitelerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu protein bazı neoplastik hücre türlerinde tespit edilmiş ve başarılı kanser tedavileri sonrası plazmada anti-THSD7A antikorlarının tespit edilemediği ve NS'nin düzeldiği görülmüştür. (29)

#### 2.1.4.1.3. EXT1/2

Ekzostozin 1 ve 2 antijenleri 2019 yılında Sethi ve arkadaşları tarafından tüm vakaların %20'sini oluşturan PLA2R/THSD7A çift-negatif MN vakalarında, glomerüllerin lazer mikrodiseksiyonu ve kütle spektrometresi yöntemi kullanılarak tanımlanmıştır. MN gelişiminde rol alan antijenlerin yaklaşık %7'sini oluşturur. (22,30) EXT1/2 ilişkili MN'nin en ilginç özelliği, hasta popülasyonunun yaklaşık %80'inin kadın olması ve yaklaşık %70'inde eşzamanlı otoimmün hastalık (sistemik lupus eritematozus, mikt bağ doku hastalığı vs.) saptanmasıdır. Böbrek biyopsisi bulgularında da subendotelyal/mezengial birikimler, kompleman 1q (C1q)/İgA/İgM boyanma gibi SMN'yi düşündürecek özellikler mevcuttur. Ayrıca baskın İgG alt tipi PLA2R ve THSD7A ilişkili MN'nin aksine İgG1'dir. (30)

#### 2.1.4.1.4. NELL1

Nöral epidermal büyüme faktörü benzeri protein 1'in tanımlanması 2020 yılında olmuştur ve vakaların yaklaşık %10'unu oluşturarak MN'de saptanan ikinci en yaygın antijendir. Ayrıca bu hastaların serumunda anti-NELL1 antikorları da tanımlanmıştır. NELL1-pozitif MN vakalarında İgG alt tipleni yapıldığında baskın alt sınıfın İgG1 olduğu görülmüştür. Bir diğer farklı özelliği ise vakaların bir kısmının böbrek biyopsilerinde NELL1 boyanmasının bazı glomerüllerde segmental olabildiğidir. (22,31)

Nöral epidermal büyüme faktörü benzeri protein 1 pozitif MN'li vakaların %33'ünde eşzamanlı malignite tespit edilmiştir. PLA2R ve THSD7A pozitif

membranöz nefropati vakalarıyla karşılaştırıldığında, NELL1 ile ilişkili grupta maligniteye sahip vakaların oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. (32)

#### 2.1.4.1.5. SEMA3B

Semaphorin 3B, 2020 yılında MN'nin bir diğer hedef antijeni olarak tanımlanmıştır ve hastalık gelişiminde rol oynayan antijenlerin yaklaşık %2'sini oluşturur. GBM boyunca SEMA3B boyanma karakteristik özelliğidir ayrıca hastaların serumunda anti-SEMA3B antikorları saptanabilir. Anti-SEMA3B esas olarak İgG1 alt sınıfına dahildir. SEMA3B ile ilişkili MN'yi diğerlerinden ayıran en önemli özelliği, özellikle pediyatrik yaş grubunda görülmesidir. (22,33)

#### 2.1.4.2. Membranöz Nefropati Gelişiminde Genetiğin Rolü

Giderek artan kanıtlar, belirli risk alelleri taşınmasının, MN gelişiminde genetik bir yatkınlık oluşturduğuna işaret etmektedir. Kromozom 6p21 lokasyonunda yer alan human leukocyte antigen (HLA)-DQA1 genine ait rs2187668 tek nükleotid poliformizmi ve kromozom 2q24 bölgesinde konumlanan PLA2R1 genine ait rs4664308 tek nükleotid poliformizmi PMN risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Beyaz ırka mensup 556 PMN tanısı almış hasta üzerinde yürütülen bir araştırmada, HLA-DQA1 gen alelinin homozigot olarak ekspresyonunun hastalık riskini %20.2, PLA2R1 genindeki risk alelinin homozigot olarak ekspresyonunun ise riski %4.2 artırdığı tespit edilmiştir. Her iki risk alelinin de homozigot olarak bulunması durumunda ise hastalık riskindeki artış oranının %78.5'e yükseldiği belirlenmiştir. (34,35)

Ayrıca etnik kökenlere göre farklılık gösteren farklı HLA risk alelleri de tanımlanmıştır. Asyalılarda HLA-DRB1\*1501, DRB3\*0202 ve DRB1\*0301, Avrupalılarda HLA-DQA1\*0501 ve DRB1\*0301'nin MN gelişiminde risk alelleri olduğu gösterilmiştir. (36,37)

#### 2.1.5. Histopatoloji

Işık mikroskopisinde (IM) karakteristik histolojik lezyon, belirgin bir hipersellülarite olmaksızın tüm glomerüllerde GBM'nin yaygın olarak kalınlaşmasıdır. (14) MN'ye özgü bir diğer bulgu, GBM'nin kalınlaşması ile birlikte

laminin ve diğer ekstrasellüler matriks proteinlerini içeren diken (spike) görünümünün oluşmasıdır. (18) Hastalığın farklı aşamaları IM, elektron mikroskopi (EM), immunfloresan mikroskopi (İF) ve immunohistokimyasal çalışmalar ile saptanır. İF mikroskopisi ile genellikle İgG4 alt tipinin baskın olduğu İgG antikorları ve kompleman 3 (C3) birikimiyle oluşan diffüz granüler desen görülür. İmmünohistokimya ile tamamlayıcı değerlendirme yapılırsa, İgG alt sınıfları veya immün birikimle ilişkili podosit antijeni (PLA2R, SEMA3B, THSD7A ve diğerleri) saptanabilir. EM ile elektron-yoğun subepitelyal (podosit ile GBM arasında) birikimler, podositlerin ayakları çıkıntılarında silinme ve spike görünümü tanınabilir. (1,38)

Membranöz nefropati histopatolojik olarak Ehrenreich ve Churg tarafından, 1968 yılında, immün birikimler ve GBM kalınlığı gibi EM bulgularına dayanılarak 4 evrede sınıflandırılmıştır: (39)

Membranöz nefropati evre 1 (erken evre), glomerüller hasarın başlangıç dönemini temsil eder ve IM ile genellikle herhangi bir değişiklik gözlenmez. GBM'de kalınlaşma bulunmaz veya çok hafiftir, bu yüzden ortaya çıkan değişiklikler, İF mikroskopisi ve EM yöntemleri kullanılarak tanımlanır. EM'de subepitelyal elektron-yoğun birikimler saptanır. İmmün depozitler küçük ve seyrek olduğundan İF mikroskopisinde subepitelyal bölgede ince granüler bir görünüm mevcuttur. (1,38,39)

Evre 2'de, IM'de PAS veya gümüş metanamin boyama ile veya EM ile görülebilen, GBM'nin sürekli olarak üretilmesi ve immün kompleksler arasına yerleşmesi sonucunda oluşan, bu evreye özgü 'spike' yapıları belirlenir. İF mikroskopisinde granüler boyanma daha diffüz ve yoğundur. (1,38,39)

Evre 3'te, IM'de GBM belirgin şekilde kalınlaşmış olarak görülür. Bu evrede immün birikimler tamamiyle bazal membran ile çevrelenmiştir ve dikensi çıkıntılarının birleşmesiyle yeni membran oluşumu gözlenir. İF mikroskopisinde diffüz granüler boyanma mevcuttur. (1,38,39)

Evre 4'te, IM'de GBM kalın ve düzensiz izlenir. İmmün birikimlerin zamanla rezorpsiyonu nedeniyle EM'de birikimler elektron-lusenttir ve 'köpük' görünümü izlenir. (1,38,39)

İmmünofloresan veya immünohistokimya yoluyla, İgG alt sınıf boyaması ve hedef antijenlerin belirlenmesi, PMN ve SMN'nin ayırt edilmesinde önemlidir. PMN

vakalarında İgG4 alt tipi boyanma baskındır. Ayrıca glomerüller immün birikimler içinde PLA2R, THSD7A veya HTRA1 gibi belirli hedef antijenlerin varlığı PMN'nin güçlü bir göstergesidir. (20,21,40,41) EXT1/2 pozitif boyanma olması, İgG4 boyanmasının zayıf olması veya olmaması, İgG1 baskınlığı olması veya İgG1 ile birlikte İgG3 ve İgG2 kodominansı olması altta yatan bir otoimmün hastalığın lehinedir. (30,42) Eşlik eden malignite ile birlikte olan MN vakalarında, IF mikroskopisinde İgG1 ve İgG2 yoğunlukları daha güçlü saptanmıştır. (43) NELL1 VE THSD7A antijen boyanması PMN'de olabileceği gibi bazı malignite ile ilişkili MN vakalarında da tespit edilmiştir. (29,32)

### 2.1.6. Klinik Seyir

Membranöz nefropati, NS yapan glomerüler hastalıklardan biridir ve hastalar genellikle masif proteinüri ( $>3.5$  g/gün), hipoalbuminemi ( $\leq 3.5$  g/dL), periferik ödem, hiperlipidemi ve hiperlipidüri ile karakterize NS kliniği ile başvururlar. (5) Tromboembolik hastalıklar (%8), mikroskobik hematüri (%25-50), arteriyel hipertansiyon (HT) (%20-50) ve azalmış glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ( $<10$ ) gibi diğer bulgular daha az sıklıkta bulunabilir. (1)

Başlangıçta PMN'li hastalarının yaklaşık %80'inde nefrotik düzeyde proteinüri görülürken, geri kalan %20'sinde ise subnefrotik düzeyde ( $<3.5$  g/gün) proteinüri mevcuttur. (2) İmmün birikim ve podosit hasarı aylar içinde yavaş ve ilerleyici bir şekilde geliştiği için proteinüri teşhis edilmeden aylar hatta yıllar önce subnefrotik seviyede devam edebilir. Tanı sırasında proteinürinin derecesi subnefrotik proteinüriden 20 g/gün'den fazlasına kadar değişen düzeylerde saptanabilir. (4)

Nefrotik sendromda görülen periferik ödemin oluşum mekanizması, "underfilling" ve "overfilling" hipotezleri ile açıklanmaktadır. Underfilling hipotezine göre; idrarla aşırı protein kaybı, özellikle albumin gibi plazma proteinlerinin seviyelerinde azalmaya yol açar. Bunun sonucunda plazma onkotik basıncı düşer ve kapillerlerden interstisyel boşluğa sıvı kaçıışı artar. İntravasküler volümdeki azalma ise renal hipoperfüzyona neden olur. Bu duruma yanıt olarak, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve antidiüretik hormon devreye girer; böbreklerden sodyum ve suyun geri emilimi artar ve plazma hacmi artırılmaya çalışılır. Damar dışına sıvı kaçıışı devam edeceğinden ödem daha da artar. Overfilling hipotezi ise, hasarlı

glomerüllerden tübüllere sızan plazmin başta olmak üzere çeşitli serin proteazların, toplayıcı kanaldaki epitel sodyum kanalı aktivasyonunu artırarak sodyum ve su retansiyonuna neden olduğunu öne sürmektedir. Bu mekanizma normal renin ve aldosteron seviyelerine sahip NS vakalarını açıklamaktadır. (3,44)

Nefrotik sendromlu yetişkinlerde arteriyel ile venöz tromboemboli (VTE) ve kanama riski genel popülasyona göre daha yüksektir. (45) En sık renal ven trombozu, derin ven trombozu, pulmoner emboli görülürken, periferik arter ve koroner arter trombozu da gelişebilmektedir. PMN tanılı hastalarda VTE riski diğer NS ile giden hastalıklarla karşılaştırıldığında daha yüksektir. (46) VTE'lerin çoğu tanıdan sonraki ilk 2 yıl içinde meydana gelmektedir ve risk hipoalbumineminin düzeyiyle orantılıdır. Özellikle albümin düzeyi <2.8 g/dL olan hastalarda VTE riski en yüksek olarak belirlenmiştir. (47)

Nefrotik sendromda görülen hiperkoagülabilitenin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Fibrinojenin trombin tarafından fibrine dönüştürüldüğü sırada ortaya çıkan ve plazma seviyesi hemostaz aktivasyonunu gösteren fibrinopeptid A'nın NS'li hastalarda daha yüksek seviyelerde olduğu gösterilmiştir. Bu durum asemptomatik olsa bile NS'li hastalarda subklinik pıhtılaşmanın devam ettiğini gösteren bir kanıttır. Ayrıca, glomerüler defekt sonucunda plazminojen, protein C ve S gibi doğal antikoagülanların idrarla kaybı, artmış trombosit aktivasyonu, fibrinojen ve yüksek molekül ağırlıklı fibrinojen türevlerinin kan seviyelerinin artması, plazminojen aktivasyonunun inhibisyonu da hemostatik dengenin bozularak protrombotik yöne doğru kaymasına neden olur. Daha önceleri antitrombin III'ün idrarla kaybının hiperkoagülabiliteye katkıda bulunan bir mekanizma olduğu öne sürülmüş olsa da güncel çalışmalar NS'li hastalarda antitrombin III seviyeleri ile hiperkoagülabilité arasındaki ilişkinin tutarsız olduğunu göstermiştir. (48)

Hiperkoagülabilitenin yanı sıra ödeme sekonder gelişen staz durumunun ve dislipideminin de tromboz oluşumunu arttıran durumlar olduğu düşünülmektedir. Lipid metabolizmasındaki düzensizlikler; endotel, kas ve yağ dokularındaki lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma, hepatik lipaz aktivitesinde azalma ve proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) enzim seviyesindeki artışa bağlı gelişir. Sonuçta very low density lipoprotein (VLDL), low density lipoprotein (LDL) ve trigliserid plazma seviyeleri artar. Dislipidemi, NS'lu hastalarda tromboembolizm ve

ateroskleroz riskini artırarak kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin yükselmesine neden olur. Ayrıca dislipideminin kendisi böbrek hasarına neden olur ve bu hasar, eğer müdahale edilmezse ilerleyen kronik böbrek hastalığına (KBH) ve sonuçta bazı hastalarda son dönem böbrek hasarının (SDBH) gelişmesine sebep olur. (49)

### 2.1.7. Tanı

Başka bir nedenle açıklanamayan proteinüri, hipoalbuminemi, ödem gibi NS kliniği olan hastalarda etiyojinin kesin tanısı için böbrek biyopsisi gereklidir fakat NS kliniği ile birlikte anti-PLA2R pozitifliği saptanması MN tanısı için yeterlidir ve böbrek biyopsisine ihtiyaç duyulmaz. (50)

Böbrek biyopsi ile MN'nin karakteristik histopatolojik bulguları saptanabilir ve immun birikimler içinde PLA2R, THSD7A gibi hedef antijenlerin varlığı tespit edilebilir. SMN'yi düşündürecek bulgular veya İgG alt grup boyanması tanı koymada yol gösterici olabilir. Böbrek biyopsisinin tanıyı kesinleştirmesinin yanında aktif, potansiyel olarak geri döndürülebilir lezyonları ve/veya interstisyel fibrozis, tübüler atrofi ve glomerüler skleroz gibi kronik lezyonları tanımlaması nedeniyle prognostik bir önemi de vardır. (1,5)

Anti-PLA2R antikorların tespiti ya da böbrek biyopsisi ile tanı almış tüm MN'li hastalar sekonder sebepler açısından değerlendirilmelidir. (50) Hastalar ayrıntılı anamnez ile non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, alfa lipoik asit, anti-tümör nekroz faktör ajanlar, penisilamin, altın tuzları, civa gibi ilaç veya toksin maruziyeti açısından sorgulanmalı, otoimmün bağ doku hastalıkları, hematolojik veya solid organ maligniteleri ve enfeksiyonlar gibi ilişkili olabilecek durumlar açısından incelenmelidir.

İlk başvuruda tam kan sayımı, serum biyokimyasal tahlilleri [glukoz, üre, kreatinin, elektrolitler, total protein, albümin, lipit düzeyleri, laktat dehidrogenaz, transaminazlar, C-reaktif protein (CRP)], tam idrar tahlili ve 24 saatlik idrarda proteinüri tayini yapılmalıdır. (5) Çoğu hastada eGFR normaldir ve idrar sedimentinde özellik yoktur ancak hastaların az bir kısmında mikroskobik hematüri mevcut olabilir. (3) Lupus membranöz nefropatisi ve sjögren sendromu açısından anti-nükleer antikor (ANA), anti-çift sarmallı DNA antikor (anti-dsDNA), romatoid faktör (RF), anti-smith antikor (anti-Sm), anti-sjögren sendrom ilişkili antikor A (anti-SSA/Ro) ve anti-

sjögren sendrom ilişkili antikor B (anti-SSB/La) antikorları bakılmalıdır. HBV, HCV ve human immunodeficiency virus (HIV) enfeksiyonlarının varlığı açısından tetkik edilmelidir. Serum C3 ve kompleman 4 (C4) düzeyleri ölçülmelidir. MN'de glomerüllerdeki birikimlerde kompleman bileşenleri bulunmasına rağmen serum C3, C4 ve total kompleman (CH50) seviyeleri normaldir. Serum protein elektroforezi ile serbest kappa ve lambda düzeyleri, serum ve idrar immünfiksasyon elektroforezi bakılmalıdır. Özellikle 50 yaş üzerinde ve/veya yüksek riskli (sigara öyküsü, kilo kaybı, aile öyküsü varlığı gibi) hastalarda kanser taraması yapılmalıdır. Kanser taramasının kapsamı ülkeden ülkeye değişiklik gösterir fakat birçok merkezde akciğer grafisi veya bilgisayarlı tomografi ile toraks görüntülenmesi, kadınlarda meme, erkeklerde prostat (prostat muayenesi veya prostat spesifik antijen testi ile) değerlendirilmesi, gastrointestinal maligniteler açısından endo-kolonoskopi ile taramayı içerir. (1,5,50)

### **2.1.8. Prognoz**

Membranöz nefropati hastalarının doğal seyri oldukça değişkendir. Tedavi edilmeyen MN'li vakalarla yapılan çoğu çalışmada %20-30 oranında tam remisyon bildirilmiştir. Bu oran özellikle başlangıç proteinüri miktarı 8g/gün'ün altında olan hastaları içerir ve subnefrotik düzeyde proteinüriyle başvuranlarda tam remisyon oranı daha da yükselmektedir. Subnefrotik düzeyde proteinüri ile başvuran hastaların yaklaşık %60'ında sonraki 2 yıl içinde nefrotik düzeyde proteinüri gelişir, geri kalan hastalar ise konservatif tedavi ile yüksek oranda spontan remisyona girerler. NS kliniği devam eden hastaların %40-50'sinde 10 yıl içinde ilerleyici böbrek fonksiyon bozukluğu gelişir. Geriye kalan %20-25'lik hasta grubu ise kısmi remisyonda, stabil proteinüri ve kreatinin düzeyleri ile seyretmektedir. (3,4,51,52)

İlerleyici böbrek fonksiyon bozukluğuna gidiş için belirlenmiş risk faktörleri; yaş >50, erkek cinsiyet, başvuru anında eGFR'de azalma, proteinüri miktarının yüksek olması, anti-PLA2R seviyesinin yüksekliği veya tedaviden sonra sürekli yükselme olması, histopatolojik incelemede glomerüler skleroz, interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi gibi ileri hastalığı işaret eden faktörlerin varlığı ile C3 boyanma olması, idrarda artmış beta-2 mikroglobulin, C3 ve C5b-9 atılımının olmasıdır. (1,2)

### 2.1.9. Tedavi

Membranöz nefropati tanısı alan ve başlangıçta SMN olarak değerlendirilen hastalar altta yatan etiyolojik nedene yönelik tedavi edilmelidir.

Primer membranöz nefropati tanısı konulan tüm hastalara optimal konservatif tedavi uygulanmalıdır. (50) Hastaların üçte birinde hastalığın spontan remisyonu ile mükemmel bir sonuç elde edilmesi ve mevcut İS tedavilerin potansiyel toksisitesi göz önüne alındığında, İS tedavinin uygulanıp uygulanmamasına hasta bazında karar verilmelidir. (28) Görüntüleme yöntemleriyle belirlenen küçülmüş böbrek (<8cm) ya da eGFR değerinin 30 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>'nin altında saptanması gibi ileri evre kronikleşme bulguları olan PMN hastalarına İS tedavi verilmesi önerilmemektedir. (5) Proteinüri miktarı 3.5 g/gün'den az, serum albümin düzeyi 30 g/L'den yüksek ve eGFR değeri 60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'den yüksek ise spontan tam veya kısmi remisyona gelişme olasılığı nedeniyle başlangıçta İS tedavi verilmesi önerilmemektedir (Tablo 2'deki düşük riskli hastalar). (50) Glomeruler filtrasyon hızı normal olan hastalarda, hastalığın ilerlemesi için hiç risk faktörü yoksa ve tromboembolik olaylar, akut böbrek hasarı (ABH), enfeksiyonlar gibi NS'nin ciddi komplikasyonları gelişmemişse başlangıçta İS tedavi gerekli değildir. Bu hastalarda proteinüri miktarı 8 g/gün'den yüksek olanlarda 3 ay, proteinüri miktarı 4-8 g/gün olanlarda 6 ay boyunca konservatif tedavi altında beklenilmesi önerilmektedir. (5,50)

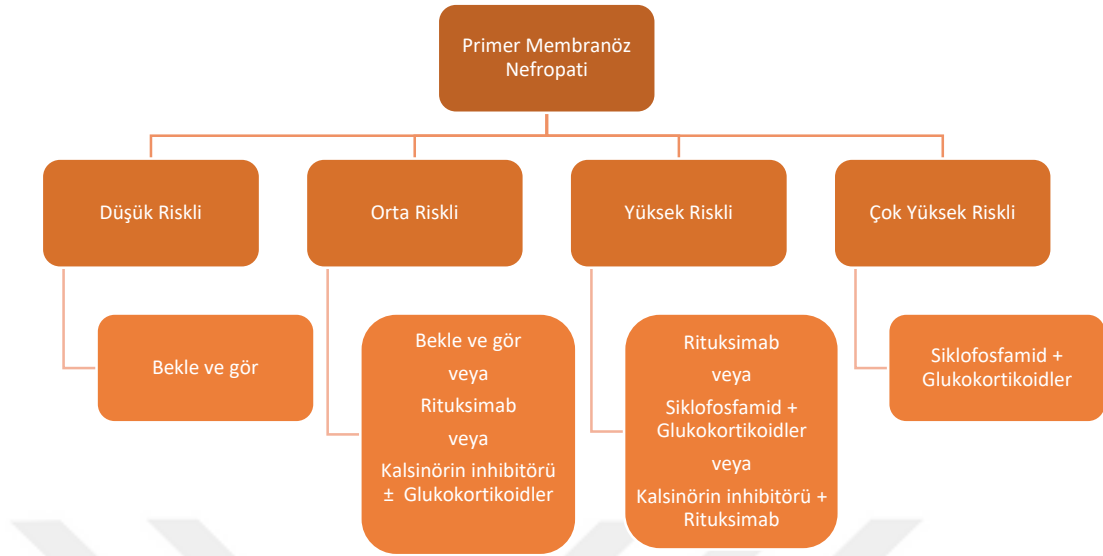
Nefrotik sendrom kliniği olan, tolere edilebilen maksimum antiproteinürik etkili antihipertansifler ile takip edilen hastalarda, yeterli gözlem süresinde kısmi veya tam remisyona gelişmemesi (6 ay boyunca proteinüri >4 g/gün veya 3 ay boyunca >8 g/gün olarak kalan hastalar), NS ile ilişkili yaşamı tehdit eden veya yaşam kalitesini azaltan semptom veya bulguların olması, eGFR'nin 30 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>'den az olmaması şartıyla tanıdan sonraki 6-12 aylık süreçte kreatinin değerlerinde %30 veya daha fazla artış olması ve bu artışın başka bir nedenle açıklanamaması durumlarında İS tedaviye başlanması önerilmektedir. (5)

Hastalar İS tedavi kararı için, ilerleyici hastalık açısından risk durumlarına göre 2021 KDIGO Glomerülonefrit Klinik Uygulamalar Kılavuzu'nda sınıflandırılmıştır. (50) (Tablo 2)

**Tablo 2** Hastaların Risk Durumlarına Göre Sınıflandırılması

<b>Düşük riskli hastalar</b>	Normal eGFR, proteinüri <3.5 g/gün olması ve serum albümin düzeyi >30 g/L olması VEYA Normal eGFR, konservatif tedavi ve ACEi/ARB kullanımının ardından 6 ay içinde proteinüri <3.5 g/gün olması veya proteinüride %50'den fazla azalma olması
<b>Orta riskli hastalar</b>	Normal eGFR, proteinüri >3.5 g/gün olması ve ACEi/ARB ile 6 ay süren konservatif tedavi sonrasında proteinüride %50'den fazla azalma olmaması VE Yüksek risk kriterlerini karşılamamak
<b>Yüksek riskli hastalar</b>	eGFR <60 ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> olması ve/veya >6 ay süreyle proteinüri >8 g/gün olması VEYA Normal eGFR, proteinüri >3.5 g/gün ve ACEi/ARB ile 6 ay süren konservatif tedavi sonrasında proteinüride %50'den fazla azalma olmaması ve aşağıdakilerden en az birinin varlığı: Serum albümini <25 g/L PLA2R >50 RU/mL İdrar alfa-1-mikroglobulin >40 µg/dk İdrar IgG >1 µg/dk İdrar beta-2-mikroglobulin >250 mg/gün Seçicilik indeksi>0.20 (IgG klirensi/albümin klirensi)
<b>Çok yüksek riskli hastalar</b>	Hayatı tehdit edici nefrotik sendrom varlığı VEYA Başka türlü açıklanamayan hızlı böbrek fonksiyonu bozulması olması
eGFR: Glomerüler filtrasyon hızı, ACEi: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü, PLA2R: M-tipi fosfolipaz-A2 reseptörü, IgG: Immunglobulin G	

Hastalar risk gruplarına göre sınıflandırıldıktan sonra, aşağıdaki algoritmaya göre İS tedavi alıp almayacağı, alacaksa hangi grup ilacın seçileceği, ilacın yan etki profili ve hastaya uygulduğu değerlendirilir. (50) (Şekil 2)



**Şekil 2** Primer Membranöz Nefropatide Risk Gruplarına Göre Tedavi Seçimi

### 2.1.9.1. Konservatif Tedaviler

Destekleyici tedaviler tanı konulan tüm hastalara hemen başlanmalı ve remisyon sağlanana kadar devam edilmelidir. Düzenli egzersiz yapılması, sigaranın bırakılması, kilonun normalleştirilmesi, diyetle alınan protein miktarının 0.8-1 g/kg/gün ile sınırlandırılması ve sodyum miktarının 2 g/gün'ün altında tutulması sağlanmalıdır. (50)

Nefrotik sendromlu hastalarda ana hedeflerden biri ödem ve tansiyonun kontrol altına alınmasıdır. Ödem tedavisinde birinci basamak tedavi kıvrım diüretikleri (furosemid, bumetanid, torasemid) olup dirençli ödem varlığında sinerjistik etki için tiazid, amilorid, asetozolamid ve spironolakton kullanılabilir. Diüretik tedavisi alan hastalarda hiponatremi, hiperkalemi, eGFR artışı, yaşlı hastalarda hipovolemi gibi yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. Sistolik kan basıncında 120 mmHg'nin altı hedeflenmelidir. Tolere edilebilen en yüksek dozda antiproteinürik etkili antihipertansifler olan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi) ve/veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) kullanılmalıdır. (50) ACEi ve ARB'lerin antiproteinürik etki dışında PMN hastalarında spontan remisyon oranlarını artırabileceğine dair kanıtlar da mevcuttur. (53)

Nefrotik sendromu olup özellikle diyabetes mellitus (DM) ve HT gibi KVH açısından risk faktörü taşıyan hastalarda dislipideminin kontrolü önerilmektedir. Hiperlipidemi tedavisinde ilk tercih statinlerdir; ancak statinlerle maksimum doza çıkılmasına rağmen LDL ve trigliserid seviyeleri hedeflenen düzeye ulaşmazsa, fibratlar, nikotinik asit, safra asidi sekestranları, PCSK9 inhibitörleri, ezetimib ve lipid aferezi gibi non-statin tedavilerin de başlanması düşünülmelidir. (50,54,55)

Şiddetli hipoalbuminemi varlığında tromboembolik olay riski artmış olup hastalar profilaktik antikoagülasyon ve/veya aspirin verilmesi açısından değerlendirilmelidir. Tedavi planlamasında göz önünde bulundurulması gereken iki önemli unsur tromboembolik olay ve kanama riskidir. Bu iki riskin dengelenmesi, her hastanın bireysel özelliklerine göre antikoagülasyon stratejisinin belirlenmesi için KDIGO Glomerülonefrit Klinik Uygulama Kılavuzu'ndaki algoritma kullanılır. (50)

- Serum albümin düzeyi <25 g/L (bromokresol yeşili yöntemiyle) olan hastalar, yüksek risk grubundadır ve bu hastalar kanama riski açısından GN tools ile değerlendirilir. Kanama riski yüksek olan hastalara aspirin, düşük olan hastalara ise warfarin veya aspirin ile birlikte düşük moleküler ağırlıklı heparin başlanması önerilir.
- Serum albümin düzeyi 25-32 g/L ise, arteriyel tromboembolik olay riski hesaplanmalıdır. Yüksek risk varlığında aspirin kullanılması önerilir, düşük risk durumunda ise profilaktik tedaviye gerek duyulmaz. Arteriyel tromboemboli riski, yaş, geçirilmiş trombotik olaylar, diyabet varlığı, azalmış eGFR, proteinüri miktarı ve sigara kullanımı gibi faktörlere bağlı olarak değerlendirilir.
- Serum albümin düzeyi >32 g/L olan hastalara profilaktik tedavi verilmesi gerekmez.

### **2.1.9.2. İmmüsupresif Tedaviler**

Primer membranöz nefropati tanılı İS tedavi endikasyonu olan hastalarda başlangıç tedavisinde, hastanın risk grubuna göre dönüşümlü siklofosfamid /kortikosteroid tedavisi (Ponticelli rejimi), kalsinörin inhibitörü (KNİ) ve kortikosteroid kombinasyonu veya rituksimab (RTX) tedavilerinden biri tercih edilir. Takip süresi boyunca risk profili değişebileceğinden, riskin düzenli olarak

değerlendirilmesi önemlidir. Düşük riskli hastalara İS tedavi verilmemelidir. Buna karşılık, çok yüksek riskli hastalar, Ponticelli rejimi ile en etkili ancak aynı zamanda en toksik olan tedaviyi almalıdır. Orta ve yüksek riskli hastalarda, hasta ve hekim tercihi, beklenen yan etkiler ve diğer faktörler göz önünde bulundurularak farklı tedavi seçenekleri değerlendirilebilir. KNİ tedavisi muhtemelen daha az etkili olmasına rağmen, ilerleme riski orta olan hastalarda bir seçenektir. KNİ'ler monoterapi olarak veya RTX ile kombine bir rejimde kullanılabilir. (50) (Şekil 2)

Başlangıç tedavisi olarak önerilmeyen tedavi rejimleri ise kortikosteroid monoterapisi, azatiopurin ile steroid kombinasyonu ve mikofenolat mofetil (MMF) monoterapisidir. Ancak Ponticelli rejimi veya KNİ tedavilerine dirençli veya nüks gelişen hastalarda, kortikosteroid ile birlikte MMF kullanımı alternatif bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir. Bu durumda, MMF dozu günde 2x1000 mg olarak, 6-12 ay süreyle verilir. (5)

#### 2.1.9.2.1. Dönüşümlü Kortikosteroid/Alkilleyici Ajan Tedavisi (Ponticelli Rejimi)

Orijinal Ponticelli protokolü, 6 aylık bir süre boyunca kortikosteroidler ile klorambusilin dönüşümlü olarak kullanılmasını içerir ve bu tedavinin PMN tanıli hastalarda proteinüri remisyonu sağlayarak ve eGFR'yi koruyarak etkili bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır. (56) Klorambusil ile kortikosteroid kombinasyonunun, yalnızca kortikosteroid kullanımına göre daha erken remisyona sağladığı başka bir çalışma ile de doğrulanmıştır. (57) Daha sonra alternatif bir alkilleyici ajan olan siklofosfamid ile kortikosteroidlerin dönüşümlü kullanıldığı benzer bir rejim olan Modifiye Ponticelli Protokolü'nün de daha az toksisite ile benzer etkinlik sağlandığı bulunmuştur. (58) Günümüzde kabul gören rejim Modifiye Ponticelli Rejimi'dir.

Modifiye ponticelli rejimi pozoloji: (59)

- 1, 3 ve 5. aylarda, üç gün boyunca günde 1 g intravenöz metilprednizolon uygulanır, ardından 27 gün boyunca günde 0.5 mg/kg oral prednizon ile devam edilir.
- 2, 4 ve 6. aylarda, oral siklofosfamid 2 mg/kg/gün 30 gün boyunca uygulanır.

Ponticelli rejiminin içeriğindeki siklofosfamidin en önemli yan etkisi malignite riskindeki artıştır. Siklofosfamid ile tedavi edilen MN hastalarında malignite

insidansının, siklofosfamide maruz kalmayan hastalara kıyasla yaklaşık 3 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. (60) Bu risk göz önüne alındığında, maksimum kümülatif dozun 25 g ile sınırlanması önerilmektedir. (50) Siklofosfamidin diğer bir önemli yan etkisi ise infertilitedir. Bu nedenle de gebelik planlayan hastalar için maksimum kümülatif dozun 10 g'ın altında tutulması, tedavinin devamında MMF'ye geçilmesi önerilmektedir. (55) Tedavi sürecinde hastalar lökopeni, enfeksiyonlar, trombotik olaylar gibi siklofosfamidin diğer ciddi yan etkileriyle de karşılaşabilmektedirler. Ayrıca Ponticelli rejiminde siklofosfamid yüksek dozda kortikosteroidlerle kombinasyon halinde uygulandığı için, diyabet, kemik kırıkları, tromboembolik olaylar gibi steroide bağlı yan etkilerde görülebilmektedir. (55) Yan etki profilinin geniş olması nedeniyle KDIGO Glomerülonefrit Klinik Uygulama Kılavuzu'nda ponticelli rejimi yüksek ve çok yüksek riskli hastalar grubunda önerilmektedir.

#### 2.1.9.2.2. Kalsinörin İnhibitörleri ve Kortikosteroid Kombinasyonu

Kalsinörin inhibitörleri olan siklosporin ve takrolimus, temelde T hücrelerinin çoğalmasını azaltarak etki eder. T hücreleri, antikor üreten B hücrelerini düzenlediği için, bu ilaçlar dolaylı yoldan B hücre fonksiyonlarını da etkiler. Bu durum, KNİ'lerin antikor üretimini azaltmasını açıklar. (55) Anti-PLA2R seviyesini düşürmesinin yanı sıra, protein filtrasyonunu azaltan podosit aktin iskeletini stabilize etmek için doğrudan bir etkiye de sahiptir. (61)

Normal böbrek fonksiyonu olan MN hastalarında KNİ tedavisinin, tedavi verilmemesine kıyasla kısmi ve tam remisyon gelişme olasılığını artırdığı kanıtlanmıştır. (62) Remisyonu sağlamada siklofosfamid kadar etkilidir ve siklofosfamide göre daha az toksisite ile ilişkilidir. (63) Ancak uzun dönem takiplerde tedavi kesildiğinde KNİ ile tedavi olan hastalarda çok yüksek nüks oranı olduğu belirlenmiştir. Böbrek fonksiyonu stabil ve remisyon devam ettiği sürece nüksetmeyi önlemek için yavaş yavaş azaltılarak daha uzun tedavi süresinin gerekli olduğu düşünülmektedir. (55)

Kalsinörin inhibitörlerinin en önemli yan etkisi nefrotoksisite olup KDIGO Glomerülonefrit Klinik Uygulama Kılavuzu'nda normal eGFR'ye sahip ve orta progresyon riski olan hasta grubunda kullanılması önerilmektedir. Progresyon riski yüksek olan hastalarda tercih edilecek ise, 6 aylık KNİ tedavisinden sonra, anti-

PLA2R antikorumun kanda kaybolduğu belgelenen hastalar haricinde, tedaviye RTX eklenmesi tavsiye edilmektedir. (50)

Pozoloji: (59)

Siklosporin, günde 3.5–5 mg/kg oral olarak, 12 saat arayla iki eşit doza bölünerek, 0.15 mg/kg/gün prednizon ile birlikte, 6 ay süreyle verilir.

Takrolimus, günde 0.05–0.075 mg/kg oral olarak, 12 saat arayla iki bölünmüş dozda, prednizon olmadan, 6–12 ay süreyle verilir.

Siklosporin ve takrolimus tedavisinde akut nefrotoksisitenin önlenmesi amacıyla, önerilen dozajın alt sınırından başlanması ve gerekirse kademeli olarak artırılması önerilmektedir.

#### 2.1.9.2.3. Rituksimab

Ritüksimab, olgun B hücrelerinin yüzeyinde bulunan CD20 antijenine karşı geliştirilmiş, B hücresi apoptozunu indükleyen ve B hücrelerini ortadan kaldırarak MN tedavisinde kullanılabilen bir kimerik monoklonal antikordur. (61) B hücrelerinin hem otoantikör üreten hücrelerin öncüleri hem de antijen sunan hücreler olarak MN patogenezinde önemli bir rol oynadığının bilinmesi, RTX tedavisinin keşifsel çalışmaları için arka plan sağlamıştır. Bu yaklaşımın amacı, spesifik olmayan İS tedavinin yıkıcı sonuçları olmadan hastalık mekanizmalarını seçici bir şekilde inhibe etmektir. (64) RTX'in, sitotoksik tedaviler ve KNİ'lerle benzer etkililiğe sahip ve aynı zamanda önemli ölçüde daha düşük bir yan etki oranı olan bir yaklaşım olduğu yakın zamanda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. (64,65) Antiproteinürik etkinin diğer rejimlere göre daha geç görülmesi dezavantajları arasında yer almaktadır. (5)

Ritüksimab tedavisi, orta ve yüksek riskli hastaların başlangıç tedavilerinde, geleneksel İS tedavinin etkisiz olduğu hastalarda veya İS tedavinin yan etki riskine daha açık olan hastalarda önerilmektedir. Ayrıca nüks gelişme oranı yüksek olan KNİ tedavisinden sonra remisyonun devamını sağlamak için de kullanılmaktadır. (5,50,61)

Pozoloji: (5)

Ritüksimabın optimal dozu ve süresi kesin olarak belirlenmemiştir. Başlangıç tedavisi olarak, haftada bir kez 375 mg/m<sup>2</sup> dozunda 4 hafta süreyle veya iki hafta aralıklarla 1000 mg dozunda olmak üzere iki uygulama şeklinden birinin tercih

edilmesi önerilmektedir. Anlamalı antiproteinürik etkinin görülmesi genellikle tedavinin 6. ayından sonra olmaktadır.

#### 2.1.9.2.4. Adrenokortikotropik hormon monoterapisi

Adrenokortikotropik hormon (ACTH) monoterapisi, başlangıç İS tedaviye yanıt alınmayan veya bu tedavilerin kontrendike olduğu durumlarda kullanılabilen bir alternatiftir. (5) ACTH'nin, PMN'de klinik remisyonu nasıl indüklediği bilinmemektedir; muhtemel mekanizmanın ACTH'nin podositler üzerindeki MCR1 olarak isimlendirilen melanokortin reseptörünü aktive etmesi olduğu düşünülmektedir. (55)

Pozoloji: (2)

Sentetik ACTH, 6-12 ay boyunca her 2 haftada bir 1 mg intramüsküler uygulanır. Doğal ACTH, 6-12 ay boyunca her 2 haftada bir 80U intramüsküler uygulanır.

#### 2.1.10. Remisyonun Değerlendirmesi

Konservatif veya İS tedavi ile takip edilen hastaların uzun dönemdeki sonuçları tam remisyon, kısmi remisyon ve non-remisyon olarak 3 gruba ayrılır. (2,59)

*Tam remisyon:* En az 1 hafta arayla alınan iki değerle doğrulanmış proteinüri miktarının <0.3g/gün olması ile birlikte serum albümin konsantrasyonunun ve serum kreatinin seviyesinin normal olması.

*Kısmi remisyon:* En az 1 hafta arayla alınan iki değerle doğrulanmış proteinüri miktarının <3.5g/gün olması ya da en yüksek değerinden %50 veya daha fazla azalma olması ile birlikte serum albümin konsantrasyonunda iyileşme/normalleşme ve stabil serum kreatinin seviyesinin olması.

*Non-remisyon:* En az 1 hafta arayla alınan iki değerle doğrulanmış proteinüri miktarının >3.5g/gün veya en yüksek değerinden %50'den az azalma olması veya kreatinin seviyesinin 2 katına çıkması.

*Nüks hastalık:* Remisyonun ardından >3.5 g/gün proteinüri saptanması.

*Son dönem böbrek hasarı:* eGFR<15 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> veya renal replasman tedavisi gereksinimi olması.

## 2.2.SİSTEMİK İMMUN İNFLAMASYON İNDEKSİ VE PAN-İMMUN İNFLAMASYON DEĞERİ

Sistemik immün inflamasyon indeksi ve PİİD, tam kan sayımında yer alan nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit sayılarını esas alan ve kısa süre önce kullanılmaya başlanan iki yeni skora sistemidir.

Sistemik immün inflamasyon indeksi, mutlak nötrofil sayısı\*trombosit sayısı/lenfosit sayısı (NxT/L) şeklinde hesaplanmaktadır. Sİİ, ilk olarak 2014 yılında Hu ve arkadaşları tarafından hepatoselüler karsinoma hastalarının prognozunu tahmin etmek için kullanılmıştır. (66) Sonrasında küçük hücreli akciğer kanseri (67), özefagus, mide, kolorektal kanserler, böbrek kanserleri, meme kanseri, mesane kanseri, prostat kanseri, pankreas kanseri gibi solid organ kanserlerinde prognoz öngörülmesinde kullanılabilirliği açısından çalışmalar yapılmıştır.

Pan-immun inflamasyon değeri, mutlak nötrofil sayısı\*trombosit sayısı\*monosit sayısı/lenfosit sayısı (NxTxM/L) şeklinde hesaplanmaktadır. PİİD, 2020 yılında Fucà ve arkadaşları tarafından metastatik kolorektal kanserli hastalarda yapılan çalışma ile gündeme gelmiştir. Bu çalışmada PİİD'in, monosit sayısına dair bilgi içermeyen bir inflamatuvar indeks olan Sİİ'ye kıyasla daha anlamlı olduğu saptanmıştır. (68)

Son zamanlarda Sİİ ve PİİD belirteçleri, vaskülitler, kardiyovasküler hastalıklar, geriatric popülasyon, HT, romatizmal ve kolajen doku hastalıkları, gibi birçok hastalığın prognozunu tahmin etmek amacıyla araştırılmıştır. (69–72) Literatürde çeşitli böbrek hastalıklarında da prognoz tahmini için Sİİ ve PİİD kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Sİİ düzeyleri ile; kronik böbrek hastaları, ABH ile takipli kritik hastalar ve periton diyaliz hastalarında mortalite oranı ile, İgA nefropatisi hastalarında SDBH'ye ilerlemeyi öngörmede ve diyabet hastalarında diyabetik nefropati gelişmesini öngörmede anlamlı korelasyon saptanmıştır. (73–77) Ayrıca Türkiye'de 28 PMN tanılı hastayla yapılan bir çalışmada Sİİ ve PİİD'in remisyonun olmamasını öngördüğü belirlenmiştir. (78)

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmada, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniğinde Şubat 2010-Nisan 2023 yılları arasında böbrek biyopsisi ile MN tanısı alan hastalar retrospektif olarak tarandı. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu Başkanlığından 18.03.2024 tarihinde 2024-05-15 karar no ile izin alındı. Etik Kurul Onay formu Ek-1 olarak sunuldu.

Çalışmaya 18 yaş ve üstü, en az 1 yıldır PMN tanısıyla nefroloji poliklinik takibinde olan hastalar dahil edildi. SMN saptanan, tanı anında aktif enfeksiyonu, hemogramda nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit sayısında değişmeye yol açabilecek ilaç kullanımı, veri yetersizliği ve 1 yıldan az nefroloji poliklinik takibi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların başvuru anındaki yaş, cinsiyet ve ek hastalıklarını içeren demografik özellikleri; üre, ürik asit, kreatinin, eGFR, sodyum, potasyum, kalsiyum, albümin, trigliserid, LDL, high density lipoprotein (HDL), glukoz, CRP, serum C3 ile C4 içeren biyokimyasal parametreleri; hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit sayılarını içeren kan sayımı parametreleri; tam idrar tahlilinde eritrosit, lökosit sayısı ve albümin miktarı; 24 saatlik idrarda proteinüri düzeyi (mevcut değilse spot idrarda protein kreatinin oranı); böbrek biyopsisi patoloji verileri (evre, immunglobulin ve kompleman boyanma, interstisyel fibrozis/tübüler atrofi yüzdesi) tıbbi kayıt sistemi ve/veya hasta dosyaları taranarak kayıt altına alındı. eGFR, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation (CKD-EPI) formülü kullanılarak hesaplandı. 24 saat idrarda 3.5 gr/gün'den fazla protein saptanması nefrotik düzeyde proteinüri, tam idrar tahlilinde 3'ten fazla eritrosit görülmesi hematüri olarak kabul edildi. Ayrıca hastaların tanı anındaki Sİİ ve PİİD belirteçleri, nötrofil lenfosit oranı (NLO), monosit lenfosit oranı (MLO), platelet lenfosit oranı (PLO), platelet albümin oranı (PAO) hesaplanarak kaydedildi. Sİİ mutlak nötrofil sayısının trombosit sayısı ile çarpımının lenfosit sayısına bölünmesiyle (NxT/L), PİİD mutlak nötrofil trombosit ve monosit sayısının çarpımının lenfosit sayısına bölünmesiyle (NxTxM/L), NLO mutlak nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle (N/L), MLO mutlak monosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle (M/L), PLO mutlak trombosit sayısının lenfosit sayısına

bölünmesiyle (T/L) ve PAO mutlak trombosit sayısının serum albümin miktarına bölünmesiyle (T/A) hesaplandı.

Hastaların klinik seyrinin değerlendirilmesi için 6.ay, 12.ay ve son vizitteki kreatinin, eGFR, serum albümin ve 24 saat idrarda protein (olmayan hastalarda spot idrarda protein kreatinin oranı) değerleri kayıt edildi. Hastalara uygulanan konservatif (renin anjiotensin sistemi blokajı) ve İS tedaviler (kortikosteroid, siklofosfamid, siklosporin, MMF, azatiopurin, takrolimus, RTX) kayıt altına alındı. Hastalar son vizitteki kreatinin, eGFR, serum albümin ve proteinüri düzeylerine göre remisyona giren ve girmeyen (non-remisyon) hastalar olarak 2 gruba ayrıldı. En az bir hafta ara ile ölçülen proteinüri miktarının <0.3 gr/gün olması, serum albümin ve kreatinin düzeyinin normal olması remisyon, bu kriterleri karşılamayan hastalar non-remisyon olarak kabul edildi.

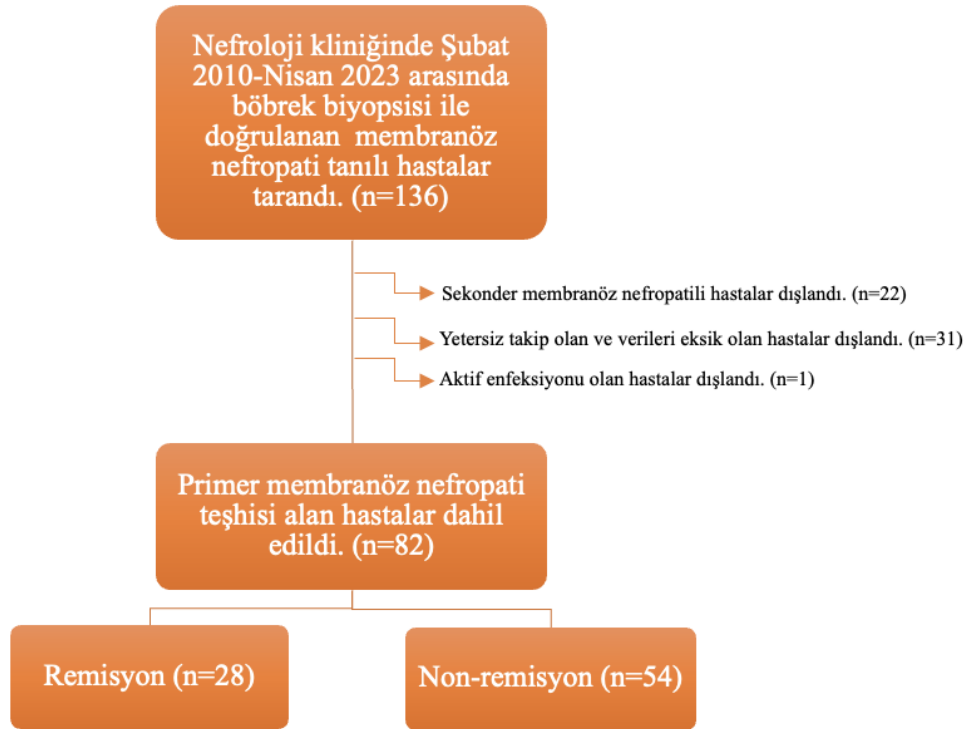
Gruplar arasında demografik veriler ve tanı anındaki biyokimyasal ve hematolojik parametreler (üre, kreatinin, eGFR, ürik asit, sodyum, potasyum, kalsiyum, albümin, trigliserid, LDL, HDL, hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, platelet, monosit, glukoz, CRP, tanı anı proteinüri miktarı, Sİİ, PİİD, NLO, MLO, PLO ve PAO) karşılaştırıldı. Sİİ ve PİİD'in remisyon ile ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirildi.

### 3.1.İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Tanımlayıcı istatistiklerde sürekli veriler için ortanca ve çeyreklerarası aralık, kategorik veriler için ise sayı ve yüzde değerleri hesaplandı. İstatistiksel karşılaştırmalarda kategorik veriler için Ki-Kare testi veya Fisher Exact testi, sürekli veriler için ise Mann Whitney- U testi kullanıldı. Sİİ ve PİİD değerlerinin remisyonu öngörmede tanısız karar verdirici özellikleri ROC analizi ile incelendi. Tek yönlü karşılaştırmalarda p değeri <0.05 olanlar çok değişkenli lojistik regresyon analizine alındı ve yaş ile cinsiyete göre düzeltilmiş odss ratio (OR) hesaplandı. Sonuçların değerlendirilmesinde istatistiksel anlamlılık için %95 güven aralığında 0.05'in altındaki p değeri anlamlı kabul edildi. Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Version 29.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA, Lisans: İstanbul Üniversitesi) programı kullanıldı.

## 4. BULGULAR

Çalışmamızda, Nefroloji Kliniğinde Şubat 2010-Nisan 2023 yılları arasında böbrek biyopsisi ile MN tanısı alan 136 hastanın dosyası incelendi. Bu hastalardan 31 tanesi yetersiz takip veya veri eksikliği, 22'si sekonder nedenlere bağlı MN saptanması ve 1 hasta ise tanı anında aktif enfeksiyonu bulunması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. PMN tanısı ile en az 1 yıllık takibi olan 82 hasta çalışmaya alındı. Dahil edilen hastaların %34.1'inin (n=28) remisyon grubunda, %65.8'inin (n=54) non-remisyon grubunda olduğu belirlendi. (Şekil 3)



Şekil 3 Çalışma Grubunun Belirlenmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşının ortanca değeri 55 (minimum yaş 18, maksimum yaş 75) olarak hesaplandı. Katılımcıların %50'si (n=41) kadınlardan oluşmaktaydı. Hastaların tanı anındaki komorbid hastalıklarına bakıldığında, %35.4'ü (n=29) HT, %18.3'ü (n=15) DM, %11'i (n=9) KVH'ye sahipti. Hastaların %6.1'inde (n=5) VTE öyküsü mevcuttu. (Tablo 3)

**Tablo 3** Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

		n (%)	Med (Min- Max)
<i>Yaş</i>	-	-	55 (18-75)
<i>Cinsiyet</i>	<i>Kadın</i>	41 (%50)	-
	<i>Erkek</i>	41 (%50)	-
<i>Klinik özellikler</i>	<i>Hipertansiyon</i>	29 (%35.4)	-
	<i>Diyabetes Mellitus</i>	15 (%18.3)	-
	<i>Kardiyovasküler Hastalık</i>	9 (%11)	-
	<i>Venöz Tromboemboli Öyküsü</i>	5 (%6.1)	-
<i>Takip Süresi (ay)</i>	-	-	35 (12-286)

Başvuru anındaki biyokimyasal veriler incelendiğinde; ortalama kreatinin değeri  $0.8 \pm 0.35$  mg/dL, eGFR düzeyi  $98.23 \pm 26.89$  mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> ve serum albümin değeri  $2.66 \pm 0.7$  g/dL saptandı. Hastaların %8.5'inde (n=7) eGFR < 60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olduğu görüldü. Serum C3 ve C4 düzeyi hastane eşik değerine göre düşük, normal, yüksek olarak gruplandırıldı. Serum C3 düzeyi 6 hastada (%7) düşük, geri kalan hastalarda normal veya yüksek, C4 ise tüm hastalarda normal veya yüksek saptandı. Başvuru anında hastaların %75.6'sında (n=62) nefrotik düzeyde, %24.4'ünde (n=20) subnefrotik düzeyde proteinüri ve %59.8'inde (n=49) mikroskopik hematüri saptandı. (Tablo 4)

**Tablo 4** Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar Bulguları

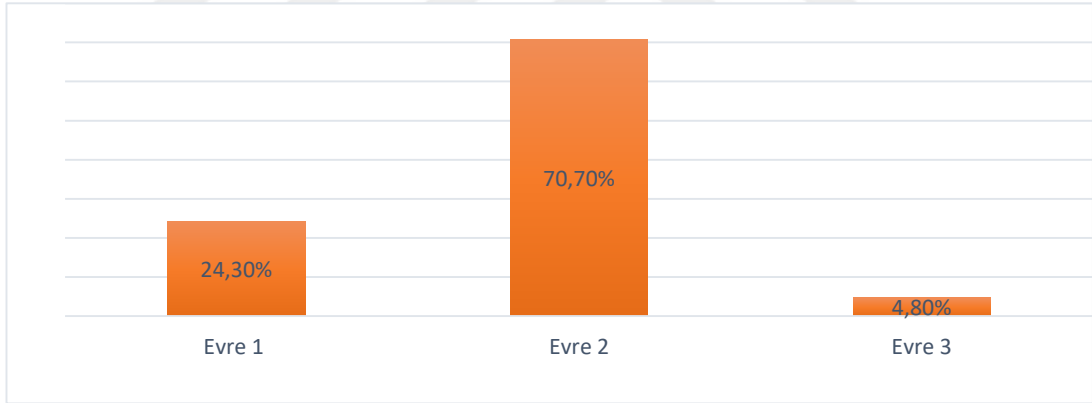
	Ort ± SS	Ortanca (Min- Maks)	n (%)
<i>Lökosit (10<sup>3</sup>/μL)</i>	7.6 ± 1.75	7.5 (3.3-12.07)	-
<i>Nötrofil (10<sup>3</sup>/μL)</i>	4.26 ± 1.4	4.26 (1.2-7.41)	-
<i>Lenfosit (10<sup>3</sup>/μL)</i>	2.47 ± 0.8	2.45 (0.81-4.74)	-

<b>Monosit (10<sup>3</sup>/μL)</b>	0.56 ± 0.17	0.53 (0.28-1.35)	-
<b>Platelet (10<sup>3</sup>/μL)</b>	271 ± 77	256.5 (126-615)	-
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	12.53 ± 1.76	12.4 (8.8-19.1)	-
<b>Üre (mg/dL)</b>	34.6 ± 16.9	30.3(8.7-106)	-
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0.8 ± 0.35	0.74 (0.31-2.66)	-
<b>eGFR (mL/dk/1.73m<sup>2</sup>)</b>	98.23 ± 26.89	101 (29-164)	-
<b>Ürik Asit (mg/dL)</b>	5.96 ± 1.6	5.73 (3.01-9.7)	-
<b>Sodyum (mmol/L)</b>	139.3 ± 2.6	139.3 (132-144)	-
<b>Potasyum (mmol/L)</b>	4.33 ± 0.4	4.3 (3.35-5.16)	-
<b>Kalsiyum (mg/dL)</b>	8.36 ± 0.64	8.45 (6.5-9.7)	-
<b>Glukoz (mg/dL)</b>	106.1 ± 30.7	99 (75.5-286.6)	-
<b>Albümin (g/dL)</b>	2.66 ± 0.7	2.69 (1.2-3.98)	-
<b>Trigliserit (mg/dL)</b>	251.2 ± 140.6	224 (70-852)	-
<b>LDL (mg/dL)</b>	189.28 ± 83	186 (68-379)	-
<b>HDL (mg/dL)</b>	53.39 ± 14.52	52.3 (27-96)	-
<b>CRP (mg/L)</b>	2.88 ± 3.19	1.7 (0-16)	-
<b>C3</b>	-	-	76 (%92.7)
<b>Düşük</b>			6 (%7.3)
<b>Normal</b>			64 (%78)
<b>Yüksek</b>			6 (%7.3)
<b>C4</b>	-	-	76 (%92.7)
<b>Normal</b>			55 (%67.1)

<b>Yüksek</b>			21 (%25.6)
<b>Hematüri</b>	-	-	49 (%59.8)
<b>Nefrotik düzeyde proteinüri</b>	-	-	62 (%75.6)
<b>Subnefrotik düzeyde proteinüri</b>			20 (%24.4)

Ort: Ortalama SS: Standart sapma, eGFR: Glomerüler filtrasyon hızı, LDL: Low density lipoprotein, HDL: High density lipoprotein, CRP: C-reaktif protein, C3: Serum kompleman 3, C4: Serum kompleman 4

Böbrek biyopsisi patolojisi verilerinin analizinde, PMN histopatolojik evrelendirmesine göre hastaların %24.3'ünün (n=20) evre 1, %70.7'sinin (n=58) evre 2, %4.8'inin (n=4) evre 3 hastalığa sahip olduğu saptandı. (Şekil 4)



**Şekil 4** Hastaların Histopatolojik Evrelemeye Göre Sınıflandırılması

Hastaların takip süresinin ortanca değeri 35 aydı (minimum 12, maksimum 286 ay). Gebe olan 1 hasta haricinde tüm hastalar ACEi/ARB tedavisi aldı. İS tedavi olarak 43 hastaya Ponticelli protokolü, 25 hastaya siklosporin ve kortikosteroid kombinasyonu ve 14 hastaya kortikosteroid monoterapisi uygulandığı görüldü. İS tedavinin devamında 2 hasta azatiopurin, 3 hasta MMF, 3 hasta takrolimus, 6 hasta RTX aldı.

Takiplerde hastaların 30'unda (%36.5) KBH (eGFR<60 mL/dk/1.73m<sup>2</sup>) gelişti. Altı hastaya (%7.3) SDBH tanısı ile (eGFR<15 mL/dk/1.73m<sup>2</sup>) renal replasman tedavisi (5 hastaya hemodiyaliz, 1 hastaya periton diyalizi) başlandı. Takip süresince 5 hasta exitus oldu.

Hastalar remisyon ve non-remisyon olarak 2 gruba ayrılarak, demografik veriler ve tanı anındaki laboratuvar bulguları karşılaştırıldı. Hastaların cinsiyet, tanı yaşı ve komorbid hastalıklardan DM, HT, KVH, geçirilmiş VTE öyküsünün olup olmama durumu açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). (Tablo 5)

**Tablo 5** Gruplar Arasında Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması

		Remisyon Grubu n=28	Non-Remisyon Grubu n=54	P
<b>Tanı Yaşı (Yıl)</b>		57 (39.5-64.8)	52 (39-63)	0.422
<b>Cinsiyet</b>	<b>Erkek</b>	11 (%39.3)	30 (%55.6)	0.162
	<b>Kadın</b>	17 (%60.7)	24 (%44.4)	
<b>Diyabetes Mellitus</b>		4 (%14.3)	11 (%20.4)	0.499
<b>Hipertansiyon</b>		9 (%32.1)	20 (%37)	0.660
<b>Kardiyovasküler Hastalık</b>		1 (%3.6)	8 (%14.8)	0.156
<b>Venöz Tromboemboli Öyküsü</b>		3 (%10.7)	2 (%3.7)	0.332
Veriler niceliksel değişkenler için ortanca (ÇAA), nominal parametreler için n (%) olarak ifade edildi.				

Üre, kreatinin, eGFR, ürik asit, sodyum, potasyum, kalsiyum, albümin, trigliserid, LDL, HDL, hemoglobin, lenfosit, platelet, monosit, glukoz, CRP, tanı anındaki proteinüri miktarı her iki grupta benzerken lökosit ve nötrofil sayıları arasında anlamlı fark bulundu (sırasıyla p=0.022 ve p<0.001). Hematolojik inflamatuvar belirteçler incelendiğinde; NLO ve Sİİ değerlerinin non-remisyon grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla p=0.001 ve p=0.005).

PİİD, MLO, PLO ve PAO açısından iki arasında anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla  $p>0.05$ ). (Tablo 6)

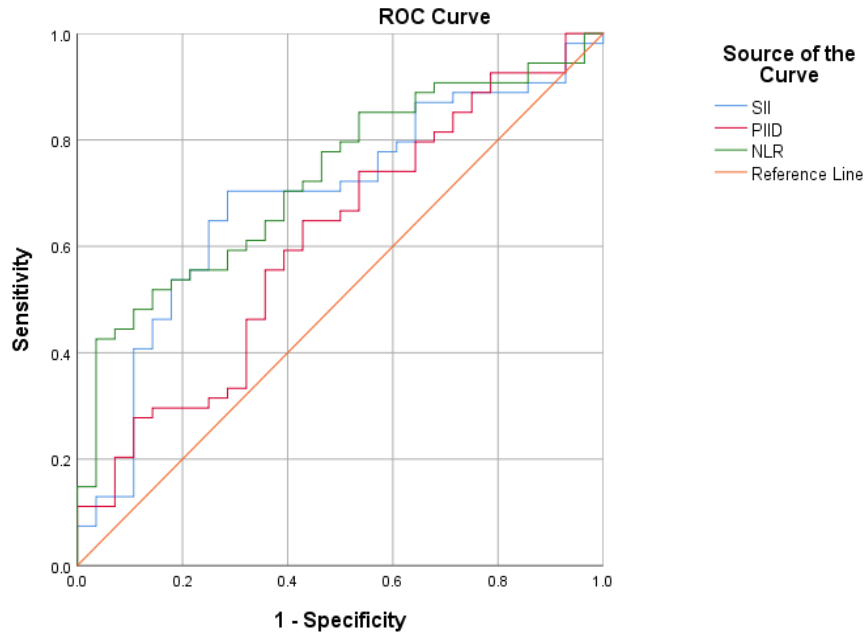
Remisyon grubunun %72'sinde (n=18), non-remisyon grubunun ise %63.3'ünde (n=31) tanı anında hematüri saptandı. Serum C3 düzeyinin remisyon grubunun %7.7'sinde (n=2), non-remisyon grubunun %8'inde (n=4) düşük olduğu görüldü. Hastaların başvuru anındaki serum C3 ve C4 düzeyleri ile mikroskopik hematüri saptanmasının prognoz gruplarıyla ilişkisi incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6** Gruplar Arasında Tanı Anındaki Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

	<b>Remisyon Grubu (n=28)</b>	<b>Non-Remisyon Grubu (n=54)</b>	<b>P</b>
<i>Lökosit (<math>10^3/\mu\text{L}</math>)</i>	6.94 (5.76-8.44)	7.81 (6.63-8.82)	<b>0.037</b>
<i>Nötrofil (<math>10^3/\mu\text{L}</math>)</i>	3.58 (2.83-4.29)	4.47 (3.61-5.46)	<b>0.000</b>
<i>Lenfosit (<math>10^3/\mu\text{L}</math>)</i>	2.6 (1.86-2.93)	2.37 (1.89-2.84)	0.506
<i>Monosit (<math>10^3/\mu\text{L}</math>)</i>	0.6 (0.42-0.69)	0.52 (0.45-0.64)	0.389
<i>Platelet (<math>10^3/\mu\text{L}</math>)</i>	270.5 (230.3-303.8)	252.5 (217.3-322)	0.594
<i>Hemoglobin (g/dL)</i>	12.2 (11.2-12.7)	12.6 (11.3-13.9)	0.177
<i>Üre (mg/dL)</i>	30.4 (22.3-41.8)	30.3 (23.5-41.9)	0.699
<i>Kreatinin (mg/dL)</i>	0.72 (0.49-0.91)	0.76 (0.57-1.01)	0.267
<i>eGFR (mL/dk/1.73m<sup>2</sup>)</i>	101.5 (83.8-116.5)	100 (84.5-118)	0.895
<i>Ürik asit (mg/dL)</i>	5.25 (4.73-6.77)	6.2 (4.8-7.3)	0.127
<i>Sodyum (mmol/L)</i>	139.9 (138-141)	139 (137.8-141.3)	0.957
<i>Potasyum (mmol/L)</i>	4.32 (4.12-4.58)	4.3 (4.11-4.72)	0.922
<i>Kalsiyum (mg/dL)</i>	8.47 (7.9-8.8)	8.43 (7.9-8.9)	0.984
<i>Glukoz (mg/dL)</i>	101 (92.6-112)	97.9 (89-105.3)	0.297
<i>Albumin (g/L)</i>	2.52 (1.88-3.49)	2.71 (2.29-3.04)	0.649
<i>Trigliserid (mg/dL)</i>	225 (165-277)	221.5 (149.5-323.3)	0.948

<i>LDL (mg/dL)</i>	205.8 (142-256.4)	158.5 (108.8-228.8)	0.082
<i>HDL (mg/dL)</i>	54 (46-69)	50.2 (39.7-60.3)	0.054
<i>CRP (mg/L)</i>	1.4 (1-3.6)	1.7 (1-4)	0.925
<i>Tanıdaki proteinüri düzeyi (mg/gün)</i>	4310.5 (2712.4-8547.5)	5770 (3882.5-9000)	0.207
<i>NLO</i>	1.37 (1.17-1.76)	1.85 (1.41-2.57)	<b>0.001</b>
<i>MLO</i>	4.60 (3.43-5.68)	4.32 (3.27-5.24)	0.883
<i>PLO</i>	109.9 (82.9-150.3)	109.1 (94.3-130.1)	0.961
<i>PAO</i>	10.31 (7.9-12.2)	9.28 (7.35-13.11)	0.434
<i>Sİİ</i>	377.9 (284.3-469.7)	507.6 (361.9-646.6)	<b>0.005</b>
<i>PİİD</i>	214.9 (150.7-317.3)	263.1 (176.7-386.3)	0.102
<i>Hematüri (%)</i>	72	63.3	0.452
Veriler niceliksel değişkenler için ortanca (ÇAA), nominal parametreler için n (%) olarak ifade edildi. eGFR: Glomerüler filtrasyon hızı, LDL: Low density lipoprotein, HDL: High density lipoprotein, CRP: C-reaktif protein, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, MLO: Monosit lenfosit oranı, PLO: Platelet lenfosit oranı, PAO: Platelet albümin oranı, Sİİ: Sistemik immün inflamasyon indeksi, PİİD: Pan-immun inflamasyon değeri			

ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda Sİİ ve NLO belirteçlerinin remisyonu öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı şekilde tanısal değeri olduğu görüldü (Sİİ ve NLO için saptanan değerler sırasıyla: AUC=0.688, %95 GA=0.56-0.809, p=0.005; AUC=0.726, %95 GA=0.61-0.83, p=0.001). Pan-immun inflamasyon değerinin remisyonu ön görmeye istatistiksel olarak anlamlı bir tanısal değeri bulunmadı (p>0.05). (Şekil 5)



**Şekil 5** Sistemik İmmun İnflamasyon İndeksi, Pan-immun İnflamasyon Değeri ve Nötrofil Lenfosit Oranı İçin Belirlenen ROC Eğrileri

Sistemik İmmun İnflamasyon İndeksi ve NLO için önerilen sınır değerler, duyarlılık ve özgüllük oranları tablo 7’de verildi.

**Tablo 7** Sistemik İmmun İnflamasyon İndeksi, Pan-immun İnflamasyon Değeri ve Nötrofil Lenfosit Oranının Remisyonu Öngördürücü Değerlerinin Analizi

	AUC	Cut-off	p	Sensitivite	Spesifite	Güven Aralığı	Pozitif Prediktif Değer	Negatif Prediktif Değer
<b><i>Sİİ</i></b>	0.688	406.9	<b>0.005</b>	0.704	0.714	0.56-0.809	0.55	0.82
<b><i>NLO</i></b>	0.726	2.14	<b>0.001</b>	0.426	0.964	0.61-0.83	0.46	0.95
<b><i>PIİD</i></b>	0.610		0.102			0.48-0.74		

AUC: Area under the curve, Sİİ: Sistemik immün-inflamasyon indeksi, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, PIİD: Pan-immun inflamasyon değeri

İnflamatuvar belirteçler ve remisyon arasındaki ilişkiyi saptamak için yapılan lojistik regresyon analizinde; yardımcı değişkenler cinsiyet ve tanı yaşı olarak ayarlandı. Nötrofil sayısı, NLO ve Sİİ ile korelasyon göstermesi nedeniyle lojistik regresyona alınmadı. Yüksek NLO seviyesinin non-remisyon için bağımsız risk faktörü olduğunu ortaya koydu (OR=4.530, %95 GA=1.146-17.911, p=0.031). (Tablo 8)

**Tablo 8** Non-remisyon Üzerinde Etkili Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi

	$\beta$	OR	95% GA	P
<i>Tanı Yaşı (Yıl)</i>	-0.022	0.978	0.944-1.014	0.228
<i>Cinsiyet (Kadın)</i>	-0.243	0.784	0.282-2.180	0.641
<i>NLO</i>	1.511	4.530	1.146-17.911	<b>0.031</b>
<i>Sİİ</i>	0.000	1.000	0.995-1.004	0.865

OR: Odds ratio GA: Güven aralığı, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, Sİİ: Sistemik immün inflamasyon indeksi

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda, PMN hastalarında remisyonu öngörmeye, tanı anındaki Sİİ ve PİİD'nin klinik yararlılığının araştırılması ve NLO, PLO, MLO ve PAO gibi inflamatuvar belirteçler ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmada; remisyon girmeyen hastalarda NLO ve Sİİ değerlerinin daha yüksek olduğu, remisyonu ön görmede NLO'nun en duyarlı belirteç olduğu ve non-remisyon riskinin NLO seviyesi yüksek olan vakalarda 4.5 kat arttığı saptanmıştır. PMN'de Sİİ ve PİİD belirteçleri ile remisyon arasındaki ilişkiyi inceleyen tek çalışma mevcuttur ve daha fazla hasta sayısı ile yapılan çalışmamız literatüre katkı sağlayacaktır.

Çalışmanın sonuçları incelendiğinde, hastalığın ortalama başlangıcının 50'li yaşlar olması, başvuru anında eGFR düşüklüğü olanların oranının %8.5 saptanması, hipertansif hasta oranının %35 civarında seyretmesi, hastaların yaklaşık %6'sının VTE öyküsü olması ve tanı anında nefrotik düzeyde proteinüri görülen hastaların yaklaşık %75 oranında olması literatürdeki verilerle uyumludur. Buna karşın çalışmamızda kadın ve erkek hastaların sayısı eşit olup literatürde vurgulanan erkek cinsiyet

baskınlığıyla örtüşmemektedir. Ayrıca, hastaların yaklaşık %25'inin başlangıçta mikroskopik hematüriye sahip olduğu belirtilirken, çalışmamızda bu oran %59.8 ile daha yüksek tespit edilmiştir. Bu bazı çalışmalarda idrardaki eritrosit sayısının 5'in üzerinde olmasının hematüri kabul edilmesi ile ilişkili olabilir. (3)

Hastaların son vizitteki biyokimyasal parametreleri incelendiğinde; proteinüri miktarı <0.3 gr/gün olan ve serum albümin ile kreatinin düzeyleri normal aralıktaki hastalar remisyon grubu ve bu kriterleri karşılamayan hastalar non-remisyon grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Hastaların %34.1'i (n=28) remisyon grubunda yer almakta olup bu oran literatürde bildirilen %30 oranı ile benzerdir. (52)

Literatürde tanı yaşının yüksekliği, erkek cinsiyet, başvuru anındaki yüksek proteinüri düzeyi ve düşük eGFR seviyesi PMN için kötü prognostik faktörler arasında belirtilmiş olup çalışmamızda remisyon ve non-remisyon grupları arasında fark saptanmamıştır (1,2) Non-remisyon grubunun remisyon grubuna göre başlangıç serum kreatinin seviyeleri daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.267). PMN için kötü prognoz ile ilişkilendirilen bir diğer faktör anti-PLA2R düzeyidir. Biyopsi ile tanı almış 572 PMN hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, serum anti-PLA2R pozitif olan hastaların, negatif olanlara kıyasla daha yüksek proteinüri seviyelerine sahip olduğu ve remisyon oranlarının daha düşük olduğu saptanmıştır (79) Çin'de yapılan bir diğer kohort çalışmasında ise 359 PMN hastasının 202'sinde serumda anti-PLA2R pozitif saptanmış ve bu antikorun varlığı ile serumdaki düzeyinin hem daha yüksek proteinüri seviyeleri hem de tedavi sonrası remisyon olmaması için bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. (80) Hastaların risk durumlarının belirlenmesinde ve hastalığın takibinde önemli bir gösterge olan anti-PLA2R düzeyinin 2021 yılında yayınlanan KDIGO Glomerülonefrit Klinik Uygulama Kılavuzu'nda yer almasından sonra yaygın olarak kullanılmaya başlandığı ve çalışmamızın 2010-2023 yılları arasında takip edilen hastaları kapsamından ötürü gruplar arasında anti-PLA2R karşılaştırılamamıştır.

Membranöz nefropatide serum kompleman düzeylerinin düşmediği bilinmekle birlikte Tsai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum C3 seviyesinin düşük olmasının kötü böbrek sağ kalımıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir. (81) Ancak çalışmamızda hastaların tamamında C4, %92.1'inde C3 düzeyi normal/yüksek saptanmış ve gruplar arasına kompleman seviyeleri arasında fark bulunmamıştır.

Membranöz nefropatide, subepitelyal immün kompleks birikimi lokal olarak kompleman sisteminin aktivasyonunu tetikler ve bunun sonucunda MAC podosit zarında birikir. Ancak C3a ve C5a gibi anafilatoksin ve kemoatraktanlar, inflamatuvar hücrelerin aktivasyonuna ve birikimine yol açmazlar. (82) MN'nin patogenezinde belirgin bir sistemik inflamasyon kanıtı bulunmasa da literatürdeki çalışmalar incelendiğinde sistemik inflamasyon göstergesi olarak kullanılan belirteçlerin, özellikle NLO, PLO, MLO ve PAO'nun, PMN'de prognoz tahmininde yol gösterici olabileceği öne sürülmüştür. (81,83,84) Gan ve arkadaşlarının 561 hasta üzerinde yaptığı yakın tarihli bir çalışmada, NLO'nun PMN'de proteinüri non-remisyonu için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. (83) Benzer şekilde, Zhang ve arkadaşlarının 118 PMN hastasıyla yürüttüğü çalışmada, tedaviye yanıt vermeyen PMN hastalarının tanı anında daha yüksek PLO ve MLO seviyelerine sahip oldukları gözlenmiştir. (84) Bu bulgular, genellikle malignite hastalarında incelenmiş ve kötü prognoz öngörüsü ile ilişkilendirilmiş yeni belirteçler olan Sİİ ve PİİD'nin, PMN hastalarında da kullanılabilirliği konusunda merak uyandırmıştır. Literatürde, çeşitli böbrek hastalıkları ile Sİİ ve PİİD düzeylerinin ilişkisini inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Huang ve çalışma arkadaşlarının, KBH tanılı 6986 katılımcı üzerinde yaptığı araştırmada, Sİİ düzeyleri ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. (73) Benzer şekilde, Jia ve ekibinin ABH ile takipli kritik hastalarla gerçekleştirdiği retrospektif kohort çalışması, Sİİ düzeylerinin ölüm oranları ile ilişkili olduğunu ve Sİİ'nin yoğun bakımda takip edilen bu hastalarda prognozu öngörmede güçlü bir belirteç olduğunu ortaya koymuştur. (74) Periton diyalizi uygulanan 369 hastayı içeren Yang ve arkadaşlarının çalışması da yüksek Sİİ değerlerinin artmış mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. (75) Aynı şekilde, Zhang ve çalışma arkadaşları, 2796 periton diyalizi hastasını kapsayan araştırmalarında PİİD'in prognostik önemini vurgulamıştır. (85) Glomerüler hastalıklardan İgA nefropatisinde ise Zhai ve arkadaşlarının çalışmasına göre, Sİİ  $\geq 456.21$  seviyesinin SDBH'ye ilerleme açısından prognostik öneme sahip olduğunu bildirilmiştir. (76) PMN tanılı 28 hastayla Türkiye'de yapılan bir çalışmaya göre remisyon olmayan gruptaki hastaların Sİİ ve PİİD sonuçları, tam remisyon grubundaki hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. (78) Farklı bir merkezde ve daha fazla hasta sayısı ile yaptığımız bu çalışmanın sonucunda ise, PİİD'in remisyonu öngörmede istatistiksel olarak

anlamli bir tanisal değeri bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Tüm immün inflamatuar parametreler arasında, Sİİ ve NLO, remisyon ihtimali daha yüksek olan hastaları ayırt etmek için en başarılı sonuçları sunmuştur. Sİİ için 406.9 kesme değeri baz alındığında, remisyonu öngörmedeki duyarlılığı %70.4 ve özgüllüğü %71.4 olarak saptanmıştır. NLO için ise 2.14 kesme değeri dikkate alındığında, duyarlılığı %42.6 ve özgüllüğü %96.4 olarak belirlenmiştir. ROC analizi ile eğri altında kalan alan hesaplandığında; Sİİ ve NLO için AUC sırasıyla 0.688 ve 0.726 olup NLO'nun, Sİİ'ye kıyasla remisyonu öngörmede daha iyi bir belirteç olduğu ifade edilebilir.

Çalışmanın güçlü yanlarından en önemlisi, inflamasyonla ilişkili birçok hastalıkta Sİİ ve PİİD belirteçlerinin öneminin araştırılmasına karşın PMN için tek çalışma ile sınırlı olan literatüre katkı sağlaması ve diğer çalışmaya kıyasla daha geniş bir hasta grubuna sahip olmasıdır. Retrospektif dizayna sahip ve tek merkezli olması, hastaların anti-PLA2R seviyelerinin değerlendirilmemiş olması ve fazla sayıda hastanın veri eksikliği nedeniyle dışlanmak durumunda kalması çalışmanın başlıca kısıtlılıkları arasında yer almaktadır. Ayrıca, böbrek biyopsisi sırasında elde edilen tek bir kan rneği ile inflamatuar belirteçlerin hesaplanması değişkenlerin zaman içerisindeki stabilitesini değerlendirmemize olanak vermemektedir. Çalışmamızın diğer bir sınırlaması ise uzun vadede proteinüri remisyonunu etkileyebilecek diğer potansiyel kafa karıştırıcı faktörler (rneğin, ilaç uyumu ve diyet ve fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı faktörleri) hesaba katılmamıştır.

Primer membranöz nefropati hastalarında remisyonu etkileyecek risk faktörlerinin bilinmesi KBH gelişiminin azaltılmasında büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızda, Sİİ ve NLO gibi ucuz ve kolaylıkla hesaplanan belirteçler remisyonu öngörmede önemli belirteçler olarak bulunmuştur. Öte yandan, PİİD'nin hastalığın seyrindeki öngörücü etkisinin saptanması için daha geniş hasta gruplarında ve multimerkezli olarak tasarlanacak kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Dantas M, Silva LBB, Pontes BTM, Dos Reis MA, De Lima PSN, Neto MM. Membranous nephropathy. Brazilian Journal of Nephrology. 2023;45(2):229–43.
2. Couser WG. Primary membranous nephropathy. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2017;12(6):983–97.

3. Ronco P, Beck L, Debiec H, Fervenza FC, Hou FF, Jha V, et al. Membranous nephropathy [Internet]. Vol. 7, Nature Reviews Disease Primers. Nature; 2021 [cited 2024 Jan 4]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-021-00303-z>
4. Alsharhan L, Beck LH. Membranous Nephropathy: Core Curriculum 2021. American Journal of Kidney Diseases [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Jan 4];77(3):440–53. Available from: <http://www.ajkd.org/article/S0272638620311331/fulltext>
5. Yardımcıları E, Şumnu A, Cebeci E. TÜRK NEFROLOJİ DERNEĞİ ULUSAL UZLAŞI RAPORU Primer Glomerüler Hastalıkların Tanı ve Tedavisi: Editör Savaş Öztürk. [cited 2024 Feb 19]; Available from: [www.bulustasarim.com.tr](http://www.bulustasarim.com.tr)
6. Ponticelli C, Glassock RJ. Glomerular diseases: membranous nephropathy--a modern view. Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2014 Mar 7 [cited 2024 Jan 7];9(3):609–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23813556/>
7. Membranous nephropathy: Pathogenesis and etiology - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Aug 5]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/membranous-nephropathy-pathogenesis-and-etiology?search=membran%C3%B6z%20nefropati&source=search\\_result&selectedTitle=2~141&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/membranous-nephropathy-pathogenesis-and-etiology?search=membran%C3%B6z%20nefropati&source=search_result&selectedTitle=2~141&usage_type=default&display_rank=2)
8. Bell E. Renal diseases. 1950 [cited 2024 Jan 6]; Available from: <http://117.239.25.194:7000/jspui/bitstream/123456789/1928/1/PRILIMINARY%20AND%20CONTENT.pdf>
9. JONES DB. Nephrotic glomerulonephritis. Am J Pathol. 1957 Mar;33(2):313–29.
10. Keri KC, Blumenthal S, Kulkarni V, Beck L, Chongkraitanakul T. Primary membranous nephropathy: Comprehensive review and historical perspective. Postgrad Med J. 2019 Jan 1;95(1119):23–31.
11. Heymann W, Hackel DB, Harwood S, Wilson SGF, Hunter JLP. Production of Nephrotic Syndrome in Rats by Freund's Adjuvants and Rat Kidney Suspensions. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 1959;100(4):660–4.
12. Chung EYM, Wang YM, Keung K, Hu M, McCarthy H, Wong G, et al. Membranous nephropathy: Clearer pathology and mechanisms identify potential strategies for treatment. Front Immunol. 2022 Nov 2;13.
13. Mundel P, Shankland SJ. Podocyte biology and response to injury. Journal of the American Society of Nephrology. 2002 Dec;13(12):3005–15.
14. Cunningham PN, Quigg RJ. Contrasting roles of complement activation and its regulation in membranous nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology. 2005;16(5):1214–22.
15. Nangaku M, Shankland SJ, Couser WG. Cellular response to injury in membranous nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology. 2005;16(5):1195–204.
16. Minto AW, Kalluri R, Togawa M, Bergijk EC, Killen PD, Salant DJ. Augmented expression of glomerular basement membrane specific type IV collagen isoforms ( $\alpha 3$ - $\alpha 5$ ) in experimental membranous nephropathy. Proc Assoc Am Physicians. 1998;110(3):207–17.

17. Kim Y, Butkowski R, Burke B, Kleppel MM, Crosson J, Katz A, et al. Differential expression of basement membrane collagen in membranous nephropathy. *American Journal of Pathology*. 1991;139(6):1381–8.
18. Floege J, Johnson RJ, Gordon K, Yoshimura A, Campbell C, Iruela-Arispe L, et al. Altered glomerular extracellular matrix synthesis in experimental membranous nephropathy. *Kidney Int*. 1992;42(3):573–85.
19. Debiec H, Guignon V, Mougnot BAA, Haymann JP, Bensman A, Desche[Combining Circumflex Accent]nes G, et al. Antenatal Membranous Glomerulonephritis with Vascular Injury Induced by Anti-Neutral Endopeptidase Antibodies. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003 Jun;14(suppl\_1):S27–32.
20. Beck LH, Bonegio RGB, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Jul 2 [cited 2024 Jan 6];361(1):11–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19571279/>
21. Tomas NM, Beck LH, Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, et al. Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A in Idiopathic Membranous Nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2014 Dec 11;371(24):2277–87.
22. Sethi S, Beck LH, Glassock RJ, Haas M, De Vriese AS, Caza TN, et al. Mayo Clinic consensus report on membranous nephropathy: proposal for a novel classification. *Kidney Int*. 2023 Dec 1;104(6):1092–102.
23. Hofstra JM, Beck LH, Beck DM, Wetzels JF, Salant DJ. Anti-phospholipase a2 receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011 Jun 1;6(6):1286–91.
24. Gu Y, Xu H, Tang D. Mechanisms of primary membranous nephropathy. *Biomolecules*. 2021;11(4).
25. Sinico RA, Mezzina N, Trezzi B, Ghiggeri GM, Radice A. Immunology of membranous nephropathy: from animal models to humans. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2024 May 11];183(2):157–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26459770/>
26. Stehlé T, Audard V, Ronco P, Debiec H. Phospholipase A2 receptor and sarcoidosis-associated membranous nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015 Jun 1;30(6):1047–50.
27. Xie Q, Li Y, Xue J, Xiong Z, Wang L, Sun Z, et al. Renal Phospholipase A2 Receptor in Hepatitis B Virus-Associated Membranous Nephropathy. *Am J Nephrol*. 2015 Jul 25;41(4–5):345–53.
28. Tomas NM, Huber TB, Hoxha E. Perspectives in membranous nephropathy. *Cell Tissue Res*. 2021 Aug 1;385(2):405–22.
29. Hoxha E, Wiech T, Stahl PR, Zahner G, Tomas NM, Meyer-Schwesinger C, et al. A Mechanism for Cancer-Associated Membranous Nephropathy. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 May 19 [cited 2024 Jan 7];374(20):1995–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27192690/>
30. Sethi S, Madden BJ, Debiec H, Cristine Charlesworth M, Gross L, Ravindran A, et al. Exostosin 1/exostosin 2-associated membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2019 Jun 1;30(6):1123–36.

31. Sethi S, Debiec H, Madden B, Charlesworth MC, Morelle J, Gross LA, et al. Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2020 Jan 1;97(1):163–74.
32. Caza TN, Hassen SI, Dvanajscak Z, Kuperman M, Edmondson R, Herzog C, et al. NELL1 is a target antigen in malignancy-associated membranous nephropathy. *Kidney Int* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2024 Feb 11];99(4):967–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32828756/>
33. Sethi S, Debiec H, Madden B, Vivarelli M, Charlesworth MC, Ravindran A, et al. Semaphorin 3B-associated membranous nephropathy is a distinct type of disease predominantly present in pediatric patients. *Kidney Int.* 2020 Nov 1;98(5):1253–64.
34. Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A, Bockenbauer D, Kottgen A, Dragomirescu L, et al. Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Feb 17 [cited 2024 Feb 24];364(7):616–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21323541/>
35. Vaughan RW, Demaine AG, Welsh KI. A DQA1 allele is strongly associated with idiopathic membranous nephropathy. *Tissue Antigens.* 1989;34(5):261–9.
36. Le WB, Shi JS, Zhang T, Liu L, Qin HZ, Liang S, et al. HLA-DRB1\*15:01 and HLA-DRB3\*02:02 in PLA2R-related membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2024 Feb 24];28(5):1642–50. Available from: [https://journals.lww.com/jasn/fulltext/2017/05000/hla\\_drb1\\_15\\_01\\_and\\_hla\\_drb3\\_02\\_02\\_in\\_pla2r\\_related.34.aspx](https://journals.lww.com/jasn/fulltext/2017/05000/hla_drb1_15_01_and_hla_drb3_02_02_in_pla2r_related.34.aspx)
37. Xie J, Liu L, Mladkova N, Li Y, Ren H, Wang W, et al. The genetic architecture of membranous nephropathy and its potential to improve non-invasive diagnosis. *Nat Commun.* 2020 Dec 1;11(1).
38. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, Alpers CE. *AJKD Atlas of Renal Pathology: Membranous Nephropathy.* *American Journal of Kidney Diseases.* 2015 Sep 1;66(3):e15–7.
39. Churg J, Ehrenreich T. Membranous nephropathy. *Perspect Nephrol Hypertens.* 1973;1 Pt 1:443–8.
40. Yeo MK, Kim YH, Choi DE, Choi SY, Kim KH, Suh KS. The Usefulness of Phospholipase A2 Receptor and IgG4 Detection in Differentiation Primary Membranous Nephropathy From Secondary Membranous Nephropathy in Renal Biopsy. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2024 Feb 16];26(8):591–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28362702/>
41. Al-Rabadi LF, Caza T, Trivin-Avillach C, Rodan AR, Andeen N, Hayashi N, et al. Serine protease HTRA1 as a novel target antigen in primary membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Feb 16];32(7):1666–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33952630/>
42. Hemminger J, Nadasdy G, Satoskar A, Brodsky S V., Nadasdy T. IgG Subclass Staining in Routine Renal Biopsy Material. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2016 [cited 2024 Feb 16];40(5):617–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26848798/>
43. Ohtani H, Wakui H, Komatsuda A, Okuyama S, Masai R, Maki N, et al. Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy-associated membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*

- [Internet]. 2004 Mar [cited 2024 Feb 16];19(3):574–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14767011/>
44. Frăţilă VG, Lupuşoru G, Sorohan BM, Obrişcă B, Mocanu V, Lupuşoru M, et al. Nephrotic Syndrome: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2024 Oct 22];12(3):569. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10968602/>
  45. Vestergaard SV, Birn H, Darvalics B, Nitsch D, Sørensen HT, Christiansen CF. Risk of Arterial Thromboembolism, Venous Thromboembolism, and Bleeding in Patients with Nephrotic Syndrome: A Population-Based Cohort Study. *American Journal of Medicine*. 2022 May 1;135(5):615–625.e9.
  46. Rabelink TJ, Zwaginga JJ, Koomans HA, Sixma JJ. Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidney Int*. 1994;46(2):287–96.
  47. Lionaki S, Derebail VK, Hogan SL, Barbour S, Lee T, Hladunewich M, et al. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2024 Feb 18];7(1):43–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22076873/>
  48. Hypercoagulability in nephrotic syndrome - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Oct 22]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/hypercoagulability-in-nephrotic-syndrome?search=fibrinopeptid%20A&source=search\\_result&selectedTitle=1~6&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/hypercoagulability-in-nephrotic-syndrome?search=fibrinopeptid%20A&source=search_result&selectedTitle=1~6&usage_type=default&display_rank=1)
  49. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: Mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol*. 2017 Dec 13;14(1):57–70.
  50. Disease K, Global Outcomes Glomerular Diseases Work Group I, Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, et al. pages S1-S276 kidney I N T E R N A T I O N A L KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases kidney international. 2021 [cited 2024 Feb 16]; Available from: <https://www.elsevier.com/books-and-journals/>
  51. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC. Idiopathic membranous nephropathy: Definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int* [Internet]. 2004 Sep 1 [cited 2024 Feb 25];66(3):1199–205. Available from: <http://www.kidney-international.org/article/S0085253815501749/fulltext>
  52. Cattran DC, Brenchley PE. Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management. *Kidney Int*. 2017 Mar 1;91(3):566–74.
  53. Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, Ariza F, Carreñ O A, Vigil A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2010 [cited 2024 May 11];21(4):697–704. Available from: [https://journals.lww.com/jasn/fulltext/2010/04000/spontaneous\\_remission\\_of\\_nephrotic\\_syndrome\\_in.22.aspx](https://journals.lww.com/jasn/fulltext/2010/04000/spontaneous_remission_of_nephrotic_syndrome_in.22.aspx)
  54. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2011 [cited 2024 May 13];377(9784):2181–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21663949/>

55. van de Logt AE, Hofstra JM, Wetzels JF. Pharmacological treatment of primary membranous nephropathy in 2016. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2024 May 13];9(11):1463–78. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17512433.2016.1225497>
56. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E, Cagnoli L, Pozzi C, Passerini P, et al. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* [Internet]. 1984 Apr 12 [cited 2024 Mar 24];310(15):946–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6366560/>
57. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B. Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. The Italian Idiopathic Membranous Nephropathy Treatment Study Group. *N Engl J Med* [Internet]. 1992 Aug 27 [cited 2024 Mar 24];327(9):599–603. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1640953/>
58. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, Passerini P, Roccatello D, Cesana B, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 1998 Mar [cited 2024 Mar 24];9(3):444–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9513907/>
59. Cattran DC, Feehally J, Cook HT, Liu ZH, Fervenza FC, Mezzano SA, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* (2011) [Internet]. 2012 Jun [cited 2024 Feb 21];2(2):139–274. Available from: <https://mayoclinic.elsevierpure.com/en/publications/kidney-disease-improving-global-outcomes-kdigo-glomerulonephritis>
60. Van Den Brand JAJG, Van Dijk PR, Hofstra JM, Wetzels JFM. Cancer risk after cyclophosphamide treatment in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2014 [cited 2024 May 13];9(6):1066–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24855280/>
61. Wu L, Lai J, Ling Y, Weng Y, Zhou S, Wu S, et al. A Review of the Current Practice of Diagnosis and Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy in China. *Med Sci Monit* [Internet]. 2021 [cited 2024 Aug 7];27:e930097-1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3476949/>
62. Praga M, Barrio V, Juárez GF, Luño J. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Kidney Int* [Internet]. 2007 May 28 [cited 2024 May 14];71(9):924–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17377504/>
63. Ramachandran R, Hn HK, Kumar V, Nada R, Yadav AK, Goyal A, et al. Tacrolimus combined with corticosteroids versus Modified Ponticelli regimen in treatment of idiopathic membranous nephropathy: Randomized control trial. *Nephrology (Carlton)* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2024 May 14];21(2):139–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26205759/>
64. Cravedi P, Remuzzi G, Ruggenti P. Rituximab in primary membranous nephropathy: first-line therapy, why not? *Nephron Clin Pract* [Internet]. 2014 Feb 17 [cited 2024 Aug 7];128(3–4):261–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25427622/>
65. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, Cachanado M, Rousseau A, Wakselman L, et al. Rituximab for severe membranous nephropathy: A 6-month trial with extended follow-up. *Journal of the American Society*

- of Nephrology [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2024 Aug 7];28(1):348–58. Available from: [https://journals.lww.com/jasn/fulltext/2017/01000/rituximab\\_for\\_severe\\_membranous\\_nephropathy\\_\\_a.36.aspx](https://journals.lww.com/jasn/fulltext/2017/01000/rituximab_for_severe_membranous_nephropathy__a.36.aspx)
66. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2024 Jan 20];20(23):6212–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25271081/>
  67. Hong X, Cui B, Wang M, Yang Z, Wang L, Xu Q. Systemic immune-inflammation index, based on platelet counts and neutrophil-lymphocyte ratio, is useful for predicting prognosis in small cell lung cancer. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2015 Aug 5;236(4):297–304.
  68. Fucà G, Guarini V, Antoniotti C, Morano F, Moretto R, Corallo S, et al. The Pan-Immune-Inflammation Value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: results from a pooled-analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials. *Br J Cancer*. 2020 Aug 4;123(3):403–9.
  69. Lee LE, Ahn SS, Pyo JY, Song JJ, Park YB, Lee SW. Pan-immune-inflammation value at diagnosis independently predicts all-cause mortality in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jan 20];39 Suppl 129(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33200738/>
  70. Yang YL, Wu CH, Hsu PF, Chen SC, Huang SS, Chan WL, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2024 Jan 20];50(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32291748/>
  71. Okyar Baş A, Güner M, Ceylan S, Hafizoğlu M, Şahiner Z, Doğu BB, et al. Pan-immune inflammation value; a novel biomarker reflecting inflammation associated with frailty. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2024 Jan 20];35(8):1641–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37289361/>
  72. Liu B, Wang J, Li Y yan, Li K peng, Zhang Q. The association between systemic immune-inflammation index and rheumatoid arthritis: evidence from NHANES 1999-2018. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Jan 20];25(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36871051/>
  73. Huang P, Mai Y, Zhao J, Yi Y, Wen Y. Association of systemic immune-inflammation index and systemic inflammation response index with chronic kidney disease: observational study of 40,937 adults. *Inflamm Res* [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2024 Aug 19];73(4):655–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38489048/>
  74. Jia L, Li C, Bi X, Wei F, Meng J, Sun G, et al. Prognostic Value of Systemic Immune-Inflammation Index among Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 Aug 19];11(14). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35887742/>
  75. Yang Y, Xu Y, Liu S, Lu P, Zhou H, Yang M. The systemic inflammation indexes predict all-cause mortality in peritoneal dialysis patients. *Ren Fail*. 2023;45(1).

76. Zhai Y, Sun S, Zhang W, Tian H. The prognostic value of the systemic immune inflammation index in patients with IgA nephropathy. *Ren Fail* [Internet]. 2024 [cited 2024 Aug 19];46(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39039867/>
77. Guo W, Song Y, Sun Y, Du H, Cai Y, You Q, et al. Systemic immune-inflammation index is associated with diabetic kidney disease in Type 2 diabetes mellitus patients: Evidence from NHANES 2011-2018. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022 Dec 6 [cited 2024 Aug 19];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36561561/>
78. Kazan DE, Kazan S. Systemic immune inflammation index and pan-immune inflammation value as prognostic markers in patients with idiopathic low and moderate risk membranous nephropathy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2023 [cited 2024 Aug 19];27(2):642–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36734708/>
79. Qin HZ, Zhang MC, Le WB, Ren Q, Chen DC, Zeng CH, et al. Combined Assessment of Phospholipase A2 Receptor Autoantibodies and Glomerular Deposits in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2016 [cited 2024 Oct 23];27(10):3195–203. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26989120/>
80. Qu Z, Zhang MF, Cui Z, Wang J, Wang M, Zhang YM, et al. Antibodies against M-Type Phospholipase A2 Receptor May Predict Treatment Response and Outcome in Membranous Nephropathy. *Am J Nephrol* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2024 Oct 23];48(6):438–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30472708/>
81. Tsai SF, Wu MJ, Chen CH. Low serum C3 level, high neutrophil-lymphocyte-ratio, and high platelet-lymphocyte-ratio all predicted poor long-term renal survivals in biopsy-confirmed idiopathic membranous nephropathy. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 Sep 24];9(1). Available from: </pmc/articles/PMC6470169/>
82. Ma H, Sandor DG, Beck LH. The role of complement in membranous nephropathy. *Semin Nephrol* [Internet]. 2013 Nov [cited 2024 Sep 24];33(6):531. Available from: </pmc/articles/PMC4274996/>
83. Gan W, Chen J, Zhu F, Fang X, Zeng X, Xiao W, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio on proteinuria remission in patients with idiopathic membranous nephropathy. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2024 Sep 24];56(3):1185–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37733125/>
84. Zhang AH, Dai GX, Zhang QD, Huang HD, Liu WH. The Value of Peripheral Blood Cell Ratios in Primary Membranous Nephropathy: A Single Center Retrospective Study. *J Inflamm Res* [Internet]. 2023 [cited 2024 Sep 24];16:1017–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36923464/>
85. Zhang F, Li L, Wu X, Wen Y, Zhan X, Peng F, et al. Pan-immune-inflammation value is associated with poor prognosis in patients undergoing peritoneal dialysis. *Ren Fail* [Internet]. 2023 [cited 2024 Sep 30];45(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36632816/>