T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İMMÜNGLOBULİN A NEFROPATİ TANILI HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ, TEDAVİSİ, KLİNİK SEYRİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Dr. Yasin Baki BAYDAŞ

UZMANLIK TEZİ

Danışmanı
Prof. Dr. Abdullah UYANIK

Erzurum-2019

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 05.09.2019 tarih ve 42190979-204.01.02-E.1900251811sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Yasin Baki BAYDAŞ'ın "immünglobulin a nefropati tanılı hastaların demografik özellikleri, tedavisi, klinik seyirini etkileyen faktörlerin retrospektif olarak incelenmesi" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 09.09.2019 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği / ~~oy çokluğu~~ ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.

Prof.Dr. Fuat ERDEM
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Prof.Dr. Abdullah UYANIK
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Prof.Dr.Mehmet GÜNDOĞDU
Erzincan Binali YILDIRIM
Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

ONAY

"İmmünglobulin A nefropati tanılı hastaların demografik özellikleri, tedavisi, klinik seyrini etkileyen faktörlerin retrospektif olarak incelenmesi" konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulunun 21.03.2018 tarih 4 no'lu oturumunun 3 no'lu kararı, Dâhili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulunun 28.03.2019 tarih 2 no'lu oturumunun 17 no'lu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 22.04.2019 tarih ve 3 no'lu oturumunun 40 no'lu kararı ile Prof. Dr. Abdullah UYANIK denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Yasin Baki BAYDAŞ tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş olup ve onay verilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **iii**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iv**

KISALTMALAR DİZİNİ ..... **v**

ÖZET ..... **vi**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER **21**

4. BULGULAR **24**

5. TARTIŞMA **46**

6. SONUÇ VE ÖNERİLER **53**

7.KAYNAKLAR **54**

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: IgA'nın Glomerüler Birikimi İle İlişkili Hastalıklar 10
Tablo 2: Hastaların Tanı Konulma Yaşlarının Dekatlara Göre Dağılımı 24
Tablo 3: Cinsiyete Göre Hasta Dağılımı 24
Tablo 4: Hastaların Tanı Anındaki Kreatinin Değerlerinin Dağılımı 26
Tablo 5: Hastaların Tanı Anındaki Proteinüri Düzeylerine Göre Dağılımı 27
Tablo 6: Başlangıç Kreatinini – Proteinüri Düzeyinin Dağılımı 27
Tablo 7: Hastaların Tanı Anındaki Hematüri Düzeylerine Göre Dağılımı 28
Tablo 8: Başlangıç Kreatinini – Hematüri Varlığının Dağılımı 28
Tablo 9: Tanı Dönemindeki Proteinüri – Hematüri Varlığının Dağılımı 29
Tablo 10: Hastaların Hematüri-Tanı Yaşı Arasında Değerlendirme 30
Tablo 11: Hastalara İlişkin Demografik, Klinik Ve Laboratuvar Verileri 31
Tablo 12: Hastaların Ek Hastalık Durumuna Göre Değerlendirilmesi 32
Tablo 13: Hastalara Verilen İmmünsüpresif Tedavilerin Değerlendirilmesi 32
Tablo 14: Takibe Alınan Hastaların Takip Süreleri 33
Tablo 15: Hastaların Takip Sonu Proteinüri Düzeylerine Göre Dağılımı 34
Tablo 16: Takip Sonu Kreatinin Düzeyi – Proteinüri Düzeyinin Dağılımı 34
Tablo 17: Takip Sonu Kreatinin düzeyi – Hematüri Varlığının Dağılımı 35
Tablo 18: Hastaların Prognoz Gruplarına Göre Dağılımı 36
Tablo 19: Tüm Hastaların Ortalama 56 Ay Takip Sonrası İlk Ve Son Verilerinin Karşılaştırılması 39
Tablo 20: Renal Replasman Tedavisi Gereken İle Gerekmeyen Hastaların Değerlendirilmesi 40
Tablo 21: İmmunsupresif Tedavi Alma Durumuna Ortalama 56 Ay Takip Sonrası Hastaların Karşılaştırılması 41
Tablo 22: İmmunsupresif Tedavi Başlanmayan Hastaların Ortalama 56 Ay Takip sonrası İlk Ve Son Verilerinin Karşılaştırılması 42
Tablo 23: İmmunsupresif Tedavi Başlanan Hastaların Ortalama 56 Ay Takip sonrası İlk Ve Son Verilerinin Karşılaştırılması 43
Tablo 24: ACEİ veya ARB Kullanma Durumuna göre Ortalama 56 Ay Takip Sonrası Hasta Verilerinin Karşılaştırılması 44

Tablo 25: ACEİ veya ARB Almayan Hastaların Ortalama 56 Ay Takip sonrası İlk Ve Son Verilerinin Karşılaştırılması 45
Tablo 26: ACEİ veya ARB Alan Hastaların Ortalama 56 Ay Takip sonrası İlk Ve Son Verilerinin Karşılaştırılması 45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Hastaların Yaşadığı İllere Göre Dağılımı 25
Şekil 2: Hastaların tanı aldıkları yıllara göre dağılımı..... 25

KISALTMALAR DİZİNİ

ACEİ	**: Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörleri**
ANCA	**: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor**
ARB	**: Anjiotensin Reseptör Blokörleri**
C1q	**: Kompleman 1q**
C3	**: Kompleman 3**
C4d	**: Kompleman 4d**
eGFR	**: Tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızı**
ESH	**: Eritrosit Sedimentasyon Hızı**
ESRD	**: Son evre böbrek yetmezliği**
FSGS	**: Fokal segmental glomerüloskleroz**
GFH	**: Glomerüler Filtrasyon Hızı**
HIV	**: İnsan Immun Yetmezlik Virusu**
HSP	**: Henoch Schönlein Purpurası**
IgA	**: İmmünglobulin A**
IgAN	**: İmmünglobulin A nefropatisi**
IgG	**: İmmünglobulin G**
IgM	**: İmmünglobulin M**
LDL	**: Düşük yoğunluklu lipoprotein**
MASP-1/3	**: mannose bağlayıcı lektin ilişkili serin proteaz 1/3**
MBL	**: mannose bağlayıcı lektin**
MDRD	**: Modification of Diet in Renal Disease Study**
MHC	**: Büyük Doku Uygunluk Kompleksi**
non-MHC	**: Büyük Doku Uygunluk Kompleksi olmayan**

ÖZET

İmmünglobulin A Nefropati Tanılı Hastaların Demografik Özellikleri, Tedavisi, Klinik Seyrini Etkileyen Faktörlerin Retrospektif Olarak İncelenmesi

Amaç: IgA nefropatisi, dünyada ki primer glomerülonefritlerin en yaygın nedeni olarak bilinmektedir. IgA nefropatisinde önemli oranda ESRD gelişmektedir. Teşhis sadece böbrek biyopsisinin histopatolojik incelemesi ile konulmaktadır. IgA nefropatisinin hastalığa spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır. IgA nefropatisinde yüksek oranlarda böbrek yetmezliği gelişmesine rağmen geniş çapta kabul görmüş klinik sınıflandırma ve tedavi protokolü yoktur. Kliniğimizdeki IgA nefropati tanısı olan hastalar araştırıldı. Bölgemizde bulunan IgA nefropatili hastaların klinik seyirlerini, demografik özelliklerini bölgesel olarak değerlendirilmesi ve karşılaştırılması amaçlandı. Çalışmamız bundan sonraki hastaların tanı ve tedavi seçimlerinde önemli olacaktır.

Yöntem: Çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Kliniğinde takip edilen, tanısı biyopsi ile kesinleşmiş ve olası ikincil nedenler elenmiş olan 41 hasta alındı. Hastalara ilişkin veriler 2002-2017 yılları arasındaki kayıtlara dayanmaktadır. İncelenen dosyalarda; hastalara ilişkin demografik veriler, başlangıç ve izlem dönemi sonuna ait tetkikleri, tanı tarihi, takip süresi, ek hastalıkları, renal replasman tedavisi alıp almadığı, aldıkları tedaviler ve alışkanlıkları retrospektif olarak araştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda ki hastaların yaş ortalaması 27,7 ± 10 olarak bulundu. Hastaların 31'i erkek (% 75,6), 10'u kadın (% 24,4) idi. Tanı aşamasındaki ortalama kreatinin değeri 1,08 ± 0,53 mg/dl olarak bulundu. GFR değerlerinde % 25 azalması olan veya ESRD gelişen hastaların erkek oranı % 90, hipertansiyon eşlik edenlerin oranı % 50 idi. Takipte hastaların 8'inde (% 19,5) ESRD geliştiği görüldü. Renal replasman tedavisi gereken hastaların, gerekmeyen hastalara göre ilk kreatinin (mg/dl) değerleri, ilk proteinüri değerleri ile son proteinüri değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek (p:0,04) ve ilk albümin (g/dl) değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (p<0,01).

Sonuç: Yapılan geniş çaplı çalışmalarda IgA nefropatisi'nin klinik seyrinin büyük oranda stabil olmasına rağmen ESRD gelişme oranı yüksektir. Çalışmamızda hipertansiyon varlığı, kreatinin düzeyi yüksekliği, anemi varlığı, proteinüri düzeyi yüksekliği kötü prognostik faktörler olarak tespit edildi. Çalışmamızda IgA nefropatisi'nin geç tespit edildiği görüldü. Bu durum ülkemizde yeterli tarama programı olmayışına bağlandı. Hastalığa yönelik efektif bir tedavi protokolü henüz geliştirilememiştir. Geniş çaplı çalışmalar ile hastalığın tanı ve tedavisi konusunda uzlaşma sağlanması gerekmektedir. Hastalığın tanı, takip ve tedavisini aydınlatmak için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: IgA Nefropatisi, Demografik Özellikler, Glomerülonefrit, Klinik Seyir, Proteinüri, Hematüri

ABSTRACT

Retrospective Analysis of Demographic Characteristics, Treatment, Factors Affecting Clinical Course in Patients with Immunglobulin A Nephropathy

Aim: IgA nephropathy is known to be the most common cause of primary glomerulonephritis worldwide. An important ratio of disease progresses to ESRD. IgA nephropathy is only diagnosed by renal biopsy. There is no disease-specific treatment of IgA nephropathy. Despite the high rate of renal failure in IgA nephropathy, there is no widely accepted clinical classification and treatment protocol. In this study, patients with IgA nephropathy in our clinic were investigated. The aim of this study was to evaluate and compare the clinical course and demographic characteristics of IgA nephropathy patients in our region. Our study will be important in the diagnosis and treatment of future patients.

Material and Method: This study includes 41 patients who were followed up in the Nephrology Clinic of Atatürk University Medical Faculty, whose diagnosis of IgA nephropathy was confirmed by biopsy and possible secondary causes were eliminated. Datas of the patients were collected from the records between 2002-2017. Demographic datas; onset, follow and final datas; diagnosis date; follow period; additional diseases; renal replacement therapy if performed; applied treatment modalities and patients' habits were investigated in files retrospectively.

Results: The mean age of the patients in our study was found to be 27,7 ± 10 years. Thirty-one patients were male (75,6 %) and ten patients were female (24,4 %). The mean creatinine value at diagnosis was 1,08 ± 0,53 mg/dl. Of the patients, who had 25 % reduction in GFR values or who progressed to ESRD, % 90 were male. Fıfty percent of these patients were accompanied by hypertension. In the follow-up period, eight (19,5 %) patients developed end-stage renal disease. First creatinine (mg/dl), first proteinuria (p:0,04) and final proteinuria values were significantly higher in patients who required renal replacement therapy compared to patients not

required. And also first albumin (g / dl) values were statistically significantly lower ($p<0,01$) in these patients.

Conclusion: Although the IgA nephropathy's clinical course is stable in a big rate, the incidence of ESRD is high in these patients. In our study, the presence of hypertension, high creatine level, anemia, high proteinuria levels were found to be poor prognostic factors. It was found that IgA nephropathy was diagnosed late. This is due to the lack of adequate screening programs in our country. An effective treatment protocol for the disease has not yet been developed. A consensus on the diagnosis and treatment of the disease should be achieved with comprehensive studies. New studies are needed to elucidate the diagnosis, follow-up and treatment of the disease.

Key Words: IgA nephropathy, Demographic Features, glomerulonephritis, Clinical Course, Proteinuria, Hematuria

1. GİRİŞ VE AMAÇ

IgA (immünglobulin A) nefropatisi ilk kez 1968'de Berger ve Hinglais tarafından tanımlanmış idiyopatik IgA mezanjiyal nefropatisidir (1). IgAN (IgA nefropatisi), dünyadaki primer glomerülonefritlerin en yaygın nedeni olarak bilinmektedir. IgAN, glomeruler mezangium'da dimerik ve polimerik IgA1 formlarının yoğun birikimininin olduğu immün kompleks glomerülonefritidir. Glomerüler mezangium'da IgA komplekslerinin birikimine sebep olan patofizyolojik mekanizmalar bilinmemektedir (2).

Hastalığın erken evrelerinde, birçok hastanın belirgin semptomu yoktur. Birçok hastada, IgAN'den sadece rutin tarama veya başka bir durumun araştırılması sırasında şüphelenilebilir. Bununla birlikte, bazı hastalar agresif hastalık ile de seyredebilir (3). IgAN klinik olarak viral farenjit, gastroenterit veya pnömoni ile eş zamanlı olan ağrısız hematüri ile kendini gösterir (2). IgAN'nin kesin teşhisi ancak böbrek biyopsisi ve immünohistolojik inceleme ile konulabilir. IgAN, tamamen iyi huylu bir durumdan hızla ilerleyen böbrek yetmezliğine kadar değişen çok değişken bir seyir gösterebilir. Hastaların % 15 ila % 40'ında son dönem böbrek hastalığı gelişir (3). Primer IgAN'li hastaların klinik seyrinde genetik farklılıklar, biyopsi zamanlaması ve coğrafya gibi birçok faktör etkili olabilir (4). Retrospektif çalışmalarda hipertansiyon, proteinüri ve düşük başlangıç glomerüler filtrasyon hızı (GFR) gibi durumların klinikten bağımsız olarak prognozu değiştirdikleri görülmüştür (5).

IgAN'nin hastalığa spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır. Daha çok konservatif tedavi yöntemleri ile son evre böbrek yetmezliğine (ESRD) gidişi yavaşlatmak amaçlanmıştır (6).

Çalışmamızda bölgemizde bulunan 2002-2017 tarihleri arasında, histopatolojik incelemede IgAN tanısı alan hastalar araştırıldı. Çalışmamızın amacı bölgemizde bulunan IgAN tanılı hastaların demografik özellikleri ve labaratuvar bulgularının bölgesel olarak değerlendirilmesi ve karşılaştırılmasıdır. Hastalarda yaş, cinsiyet, hipertansiyon, başka ek hastalıklar, başlangıçtaki kreatinin, başlangıçtaki

proteinüri, hematüri, üriner sistem enfeksiyonu, başlangıç hemoglobini, LDL değeri, sigara – alkol gibi alışkanlıkları, proteinüri değişimi, GFR değişimi, böbrek sürveyi gibi hasta özellikleri incelendi.

Çalışmamızda varsa bu farklılıkların ortaya çıkarılması hasta özelliklerinin ve verilen tedavilerin sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmamız bundan sonraki hastaların tanı ve tedavi seçimlerinde önemli olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. IgA Nefropatisinin Tanımı

IgAN ilk kez 1968'de Berger ve Hinglais tarafından tanımlanmış idiyopatik IgA mezanjiyal nefropatisidir (1). IgAN, çeşitli histopatolojik lezyonların eşlik ettiği glomerüler IgA birikintilerinin varlığı ile karakterize, immünohistolojik olarak tanımlanan immün kompleks aracılı bir glomerülonefrittir (3). Glomeruler mezangium'da dimerik ve polimerik immünglobulin A1 formlarının yoğun olarak birikimi izlenir. Glomerüler mezangium'da IgA komplekslerinin birikimine sebep olan patofizyolojik mekanizmalar bilinmemektedir (2). Her ne kadar primer IgAN uzun yıllardır iyi huylu bir hastalık olarak kabul edilse de, artık çok sayıda vakanın ESRD'ye ilerlediği tespit edilmiştir. Hastalığın erken evrelerinde hastaların belirgin semptomu yoktur. Birçok hastada, IgAN'den sadece rutin tarama veya başka bir durumun araştırılması sırasında şüphelenilebilir. IgAN'nin kesin teşhisi ancak böbrek biyopsisi ve immünohistolojik inceleme ile konulabilir (3).

2. 2. Epidemiyoloji

IgAN dünya çapında en yaygın primer glomerülonefrit olarak kabul görmektedir. Prevalansı, ülkeler içinde ve ülkeler arasında önemli ölçüde değişmektedir. Batı Pasifik sınırında, özellikle Japonya'da, tüm glomerüler hastalıkların % 50'sine yaklaşan prevalanslar gözlenmiştir, ancak Avrupa'da % 10 ila 30'luk daha düşük prevalanslar bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde bazı bölgelerde % 2'ye varan oranlar bildirilmişken, Güneybatı'daki Amerikan Kızılderilileri % 35'in üzerine çıkabilen bir prevalansa sahiptir. Türk Nefroloji Derneği'nin 2009 yılında yayınladığı kayıtlarda nativ böbrek biyopsisi yapılan hastaların % 7'sinde IgAN tespit edilmiştir (7). Bu farklılıkların genel olarak sağlık taraması uygulamalarındaki ve böbrek biyopsisi endikasyonlarındaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir (8).

Primer IgAN herhangi bir yaşta, en sık olarak yaşamın ikinci ve üçüncü dekatlarında ortaya çıkar (3). Hemen hemen tüm çalışmalar 2:1 oranında erkek baskınlığı göstermektedir. Siyah ırktaki çoğu glomerüler hastalıkların yüksek sıklığından farklı olarak, hem IgAN hem de HSP (Henoch Schönlein Purpurası) Amerika Birleşik Devletleri'nde veya Afrika'daki siyah ırkta nadir görülür. Bu bulgu ırklar arasındaki böbrek biyopsisinin sıklığı ile ilişkili değildir. IgAN'nin siyahlardaki klinik seyri beyazlardan çok farklı değildir (8).

2. 3. Klinik Özellikler

IgAN daha önce de bahsedildiği gibi, kliniği asemptomatik hematüriden hızlı ilerleyen glomerülonefrite kadar geniş bir yelpazede olabilir (3). Bu çeşitlilik yaş ile de farklılık gösterir. Hastalar karşımıza klinik olarak makroskopik hematüri, asemptomatik hematüri, asemptomatik proteinüri, nefrotik sendrom, akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği ile gelebilir. Klinik formlar rastlanma sıklığına göre detaylandırılacaktır.

2.3.1. Makroskopik Hematüri

IgAN olan hastalar % 40 - 50 oranında makroskopik hematüri epizodları (çay renkli idrar) ile ortaya çıkar (3). Makroskopik hematüri genellikle mukozal enfeksiyon (üst solunum yollarının enfeksiyonu, daha az sıklıkla gastroenterit) veya egzersiz ile ortaya çıkarak kendini gösterir. Enfeksiyon ile beraber olan bu hematüriye simfarenjitik hematüri de denilmektedir. Bu klinik 40 yaşından sonra çok nadir görülür (3, 5, 9). Hematüri atakları esnasında renal kapsül gerilimine sekonder bel ağrısı görülür. Hematüri, enfeksiyonun başlangıcından itibaren ilk 24 saatte ortaya çıkmakta ve genellikle 3-4 günden kısa sürede kaybolmaktadır (3, 8). Nadiren atak sırasında akut böbrek yetmezliği de gelişebilir (10).

2.3.2. Asemptomatik Hematüri ve Proteinüri

Mikroskopik hematüri % 22'ye kadar prevalansları bildirilen yaygın bir klinik bulgudur (11). Yapılan çalışmalarda IgAN'li hastaların yaklaşık % 30 ila

40’ında asemptomatik hematüri veya eşlik eden proteinüri görülmektedir (12). İzole mikroskopik hematürisi olan hastalarda yapılan böbrek biyopsisinin sonuçlarına bakıldığında, bu tür hastaların yaklaşık yarısına kadarının IgAN olduğu tespit edilmiştir. İmmünglobulin A nefropatisinde mikroskopik hematüri olmadan proteinürinin ortaya çıkması çok nadirdir (12). İzole hematüri ile ortaya çıkan IgAN’nin prognoz hakkında henüz yeterli araştırma yapılmamıştır ancak tanıyı takip eden 20 yıl içerisinde hastaların % 16-34’ünde ESRD geliştiği tahmin edilmektedir (11).

2.3.3. Proteinüri ve Nefrotik Sendrom

IgAN’li hastaların % 10’undan daha azında Nefrotik sendrom veya hematüri ile birlikte ödem, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği ile karakterize akut, hızlı ilerleyen bir glomerülonefrit görülür. Nadiren, IgAN, malign hipertansiyon ile ortaya çıkabilir. Genelde, hastaların daha önce tespit edilmemiş uzun süredir devam eden bir hastalığa sahip oldukları varsayılmaktadır, çünkü çoğu hastaya daha önce rutin idrar tetkiki yapılmamıştır (5, 13).

2.3.4. Akut Böbrek Yetmezliği

Akut böbrek yetmezliği IgAN’de nadir görülür, vakaların sadece % 5’inde görülür. Makroskopik hematüri ile birlikte tarif edilmiştir, ancak hematüri ağır olsa bile nadir görülen bir klinik problemdir. Ağır hematürik dönemde, hematürinin tübüllerde oluşturduğu tıkanıklık ve hasar da akut böbrek yetmezliğine neden olabilmektedir fakat bu durum genelde geri dönüşümlüdür. IgAN’li hastalarda glomerüldeki nekrotizan veya kresentik değişiklikler nedeniyle de akut böbrek yetmezliği gelişebilir (5, 13, 14).

2.3.5. Kronik Böbrek Yetmezliği

İmmünglobulin A nefropati’li hastaların yaklaşık % 10 ila 20’sinde kronik böbrek yetmezliği saptanmıştır. Kronik böbrek yetmezliği saptanan IgAN’li

hastaların uzun süredir devam eden IgAN olduğu varsayılmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği sebebi olarak geç tıbbi müdahale düşünülmektedir (5).

2. 4. Tanı

IgAN tanısı genellikle klinik öykü ve laboratuvar verilerinden şüphelenilerek konulmaktadır. Teşhis sadece böbrek biyopsisinde IgA birikintileri için immünofloresans veya immünoperoksidaz çalışmaları ile doğrulanabilir (3).

İzole hematüriye sahip IgAN olan hastaların genel olarak iyi huylu seyir gösterdiğinden, böbrek biyopsisi genellikle 500 mg/gün'den fazla ve sürekli proteinürisi olan, şiddetli ve progresif hastalık bulgusu olan (yeni başlangıçlı arteriyel hipertansiyon veya serum kreatinin konsantrasyonunda artış gibi) hastalara yapılır (15-17).

Muhtemel IgAN'nin değerlendirilmesi için bir dizi başka test önerilmiş (plazma anti-endotelin antikorları, IgA-romatoid faktörler, IgA-immün kompleksleri, IgA-fibronektin kompleksleri, IgA birikimi arayan cilt biyopsisi, plazma polimerik IgA1 seviyesi vs), fakat bu testlerin henüz tanı koydurucu özelliği yoktur. Non-invaziv biyobelirteçler, risk sınıflandırması ve tedaviye yanıtın izlenmesi için çok gereklidir (18-20).

2. 5. Patoloji

IgAN'nin varlığı sadece böbrek biyopsisi ile belirlenir. Patognomonik bulgu, IgA'nın ya tek başına yada IgG (immünglobulin G), IgM (immünglobulin M)veya hem IgG hem de IgM ile birlikte, dominant veya kodominant mesangial birikimlerin immünofloresan mikroskopisinde gözlenmesidir (8, 9, 19). Biriken IgA ağırlıklı olarak J zinciri içeren polimerik IgA1'dir. Subendotelyal kapiller duvar IgA birikimi de hastaların üçte birinde mevcut olabilir. Subendotelyal kapiller duvar IgA birikimi daha yüksek histolojik aktivite (artmış mesangial ve endokapiller hiperselülerite) ve daha kötü renal prognoz ile ilişkilidir (21). IgG ile birlikte birikmesi olguların yaklaşık üçte birinde görülür ve kötü prognoz için bağımsız bir risk faktörü olduğu

bildirilmiştir (22). Patojenik önemi bilinmese de, sekretuar IgA 'nın mesangial birikimi de gözlenmiştir (21, 23). IgAN'deki immünofloresans bulguları, HSP nefriti ile benzerdir (24).

Kompleman bileşeni olan C3' ün (kompleman 3) glomerüler birikimi, vakaların % 90'ından fazlasında bulunur. C1q (kompleman 1q) çoğu zaman mevcut değildir; bu, komplemanın alternatif ve/veya lektin yolları yoluyla aktive edildiğini gösterir. Alternatif yoldaki birikime bakıldığında properdin ve Faktör H sıklıkla bulunabilir (25). IgAN olan 60 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların dörtte birinde lektin yolunun; mannoz bağlayan lektinin (MBL), L-ficolin, MBL ile ilişkili serin proteazların (MASP-1/3) ve C4d'nin (kompleman 4d) glomerüler birikimi ile aktive olduğunu düşündüren kanıtlar izlenmiştir (26). Bu vakalarda daha belirgin histolojik hasar ve daha yüksek proteinüri saptanmıştır. Mesangial C4d birikmesi, IgAN'de uzun vadeli daha kötü renal sonuçlarla ilişkilidir, ancak daha fazla doğrulayıcı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (27).

HSP'da daha sık görülmesine rağmen, mesangium'da veya endotel yüzeyi boyunca glomerüler fibrin birikimi görülebilir (28).

Mesangial IgA birikimi IgAN'de yaygın ve global olmakla birlikte, bu birikime patolojik yansıma da belirgin heterojenite vardır, fokal (glomerüllerin % 50'sinden azını içeren) ve segmental olabilir. Işık mikroskopisinde görülen ana bulgu, mesangial hiperselülerite ve matriks genişlemesidir. Bu durum genellikle fokaldir (29). Segmental kresentler nispeten nadirdir, eğer biyopside sadece birkaç glomerul elde edilirse örnekleme hatası ile segmental kresentler kaçırılabilirler. IgAN'si olan ve hızla kötüleşen böbrek fonksiyonlu hastalarda, kresent oluşumunun eşlik ettiği ya da eşlik etmediği segmental nekroz sıklıkla görülür, bu devam eden bir "kapillarit" ile uyumlu bir bulgudur (30).

Düşük GFR ve artmış proteinürisi olan IgAN'li hastaların takiplerinde yapılan böbrek biyopsileri genellikle kronik hastalığın özellikleri göstermektedir: glomerüloskleroz, tubulointerstisyel inflamasyon, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis (31).

Trombotik mikroanjiyopati, IgAN ile bağlantılı olarak değişken bir şekilde tarif edilmiştir. Genellikle kontrolsüz veya malign hipertansiyon ile ilişkilidir ve kötü renal prognozu işaret eder (32, 33). Bu lezyon Oxford sınıflandırma çalışmasında ve daha sonraki onaylama çalışmalarında nadir olarak izlenmiş olup bu nedenle yorumunda değişkenlik gösterebilir (34).

Elektron mikroskobunda tipik olarak, öncelikle mesangium ile sınırlı olan (mesanjial boşluklardaki mesangial hücrelerin dışında olan) elektron yoğun birikintileri ortaya çıkarır. Ancak subendotel ve subepitelyal alanlarda da oluşabilir. Bu birikintilerin sayısı ve büyüklüğü genellikle ışık mikroskobunda görülen değişikliklerin ciddiyeti ile iyi koreledir (29).

IgAN olan bazı hastalar, ince bazal membran nefropatisinden ayırt edilemeyen glomerüler bazal membranın diffüz incelmesi ile birlikte bulunurlar. Bu hastaların klinik seyrinin tipik IgAN'den farklı olup olmadığı açık değildir (35, 36). Fransa'da yapılan bir ön çalışmada, bu hastalarda ki hematürinin, doğal hastalık seyrinden daha erken bir zamanda ortaya çıktığından, hastaların daha iyi bir klinik sonuca sahip olabileceği öne sürülmektedir (37).

Lupus nefriti, belirgin mesangial IgA birikimi olan başka bir hastalıktır. Lupus nefriti, IgG'nin, IgA'dan daha belirgin birikimi ve C1q (IgAN'de alternatif ve/veya lektin yolunun aktivasyonu yerine klasik kompleman yolunun aktivasyonunu gösteren önemli bir birikim) varlığı ile histolojik olarak IgAN'den ayırt edilebilir (8).

2. 5. 1. IgA Nefropatisi Oxford Sınıflaması

IgAN'nin patolojik sınıflandırmasına ilişkin ortak bir görüş, Renal Pathology Society işbirliği ile International IgA Nephropathy Network tarafından geliştirilmiştir (38, 39). Bu sınıflandırmayı geliştirmek için, ortalama beş yıl boyunca takip edilen 265 Kafkas ve Doğu Asya hastasının klinik verileri ve böbrek biyopsileri elde edildi. Patologlar tarafından tekrarlanan analizler yapıldı, histolojik değişikliklere bakıldı ve tekrarlanabilirlik oranı yüksek histolojik değişkenler tanımlandı. Bunların dördünün, klinik verilerden bağımsız olarak böbrek prognozunu tahmin ettiği gösterilmiştir.

Bunlar: mesangial hiperselülerite (M), endokapiller hiperselülerite (E), segmental glomerüloskleroz (S) ve tübüler atrofi / interstisyel fibrozisdir (T) (40). Bu değişkenlerin her birinin prediktif değeri yetişkinlerde ve çocuklarda benzer görünmektedir (40). MEST skoru ve biyopsi esnasında ki klinik verilerin birleştirilmesi, iki yıl boyunca yapılan klinik verilerin izlenmesi ile aynı prediktif değeri sağladığı gösterilmiştir (41). Oxford sınıflandırmasının tedavide ki yol gösterici rolü belirsizliğini koruyor.

Orijinal çalışmanın sınırlamaları arasında incelenen vakaların sayısı, sonuç verilerinde tedavi yanlılığına yol açan retrospektif olması ve tipik, yavaş ilerleyen seyirli hastaların seçilmesi vardır. Bu çalışmada proteinürisi 0,5 g/gün den az olan düşük riskli hastalar, eGFR'si (tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızı) 30 mL/dk'dan az olan hastalar, ileri böbrek hastalığı olanlar, bir yıldan az süre takip edilenler ve hızlı ilerleyen hastalığı olan hastalar hariç tutulmuştur.

Genişletilmiş katılım kriterleri olan bir başka çalışmada, kresentlerin varlığı, böbrek fonksiyonlarında % 50'lik düşüş olan veya ESRD olan hastalarda böbrek prognozu için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur, ancak sadece immünosupresyon almayan hastalarda anlamlı olarak tespit edilmiştir (42). Hastaların immünosupresyon alıp almadığına bakılmaksızın, glomerüllerin en az % 25'inde kresent mevcut olması renal sürvey açısından riskli olduğu tespit edilmiştir. Bu, orijinal MEST skorunun dört bileşenine ek olarak bir C (kresent) skorunun eklenmesini sağlamıştır (43).

Bu verilere dayanarak varılan uzlaşma, IgAN'nin her biyopsi raporunun, bu beş değişkenin (MEST-C) varlığına veya yokluğuna bağlı olarak sayısal puanları içermesi gerektiğidir.

2. 6. IgA Nefropatisi İle İlişkili Hastalıklar

Mezangial IgA birikimleri "idiyopatik" (birincil) form dışında diğer hastalıklarda da görülebilen bir patolojik bulgudur (3). Çoğu IgAN vakası klinik olarak böbrekle sınırlıdır (19), ancak hastalık diğer hastalıklar ile de

ilişkilendirilebilir (Tablo 1). Bazı ilişkiler iyi tanımlanmıştır fakat bazı ilişkilerin ortaya konması için iyi gözlem yapılmalıdır. Çünkü IgAN yaygın bir hastalıktır ve bu ilişki nedensel olmak yerine rastlantısal olabilir (8, 9, 12, 19, 29).

Tablo 1: IgA'nın Glomerüler Birikimi İle İlişkili Hastalıklar*

Birincil Nedenler
IgA Nefropatisi (İdyopatik)
Henoch-Schönlein Nefropatisi
İkincil Nedenler
Karaciğer Hastalıkları: Alkolik, primer biliyer veya kriptojenik siroz, hepatit B, kronik şistosomiyaz
Gastrointestinal Hastalıklar: Çölyak hastalığı, ülseratif kolit, Crohn hastalığı
Cilt Hastalıkları: Dermatitis herpetiformis, psoriyazis
Solunum Hastalıkları: Sarkoidoz, idyopatik pulmoner hemosideroz, kistik fibroz
Neoplaziler: Akciğer, larenks ve pankreas kanserleri, mikozis fungoides
Diğer Sistemik veya İmmunolojik Hastalıklar: Sistemik Lupus Eritematozus, Romatoid Artrit, kriyoimmunglobulinemi, psoriyatik artrit, ankilozan spondilit, Sjogren sendromu, Behçet hastalığı, Reiter sendromu, ailesel immun trombositopeni, otoantikor ilişkili Goodpasture sendromu
Enfeksiyonlar: İnsan immun yetmezlik virüsü (HIV), lepra
Rastlantısal Birliktelik: ANCA (Anti-nötrofil sitoplazmik antikor) ilişkili vaskülit, diyabetik nefropati, membranöz nefropati, Wegener granülomatozu

*Donadio, J.V.

Siroz, çölyak hastalığı ve HIV enfeksiyonunun tümü yüksek glomerüler IgA birikimi ile ilişkilidir (3, 44). Bununla birlikte, çoğu hastada glomerüler hastalık kanıtı yoktur veya çok azdır. Bu gözlemler, dolaşımdaki yüksek poliklonal IgA yükünün, IgAN'nin nefrit özelliğini geliştirmek için kendi başına yeterli olmadığını göstermektedir (3). Bu durum IgA birikiminin mezanjiyal aktivasyona dönüşmesi için IgA ve metabolizmasının diğer anormalliklerinin gerekli olduğunu göstermektedir. Ayrıca, bakıldığında sağlıklı bireylerde bildirilen mesangial IgA birikiminin görülme sıklığının % 3-16 arasında değişmektedir (45, 46). Bu nedenle, diğer yaygın hastalıklar ile bağlantılı olarak tesadüfen mesangial IgA birikintileri bulma olasılığı nispeten yüksektir (12).

2. 7. Etiyoloji

IgAN'nin etiyolojisi olguların çoğunda bilinmemektedir. Enfeksiyonların bu hastalığın altında yatan patogenezine katkıda bulunma olasılığı, genetik ilişkilerde olduğu gibi araştırılmıştır (47, 48). Ayrıca, IgAN'nin, çölyak hastalığı ile ilişkisi göz önüne alındığında, gıda antijenlerine karşı aşırı duyarlılıktan kaynaklandığı öne sürülmüştür. Ancak, IgAN'de gıda antijenlerine karşı aşırı duyarlılık olduğuna dair bir kanıt yoktur (48).

IgAN, kısmen, mukozal tip IgA immün yanıtlarının düzensizliğinden kaynaklanan otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Otoantijenler, IgA1'in menteşe bölgesinin zayıf O-bağlantılı galaktosilasyonunu gösteren spesifik bir IgA1 O-glikoform dizisidir. Bu O-glikoformlar, duyarlı bireylerde menteşe glikanına özgü IgA ve IgG otoantikorlarının üretilmesine neden olur. Sonuç olarak, herhangi bir mukozal enfeksiyon veya yiyecek antijeni, patojenik IgA'nın üretilmesine ve salınmasına neden olur. Bu durumda mezangium içinde birikime neden olur ve glomerüler hasarı tetikler. IgAN olan hastaların neden bu IgA1 O-glikoform otoantijenlerin yüksek seviyelerine yatkın oldukları bilinmemektedir (19).

- **Enfeksiyonlar**

IgAN'li hastalarda aşikar hematürinin mukozal enfeksiyonla provokasyonu ve mesanjial IgA birikiminin immün kompleksleri temsil ettiği varsayımı, IgAN'nin bir enfeksiyon komplikasyonu olduğu görüşüne yol açmaktadır. Bu enfeksiyon ajanlarına Sitomegalovirüs, Haemophilus parainfluenzae, Staphylococcus aureus ve toksoplazmoz dahil edilmiştir (49-54).

IgAN'deki glomerüler birikimlerde çok sayıda farklı eksojen antijen tanımlanmış olmasına rağmen, bu gözlem tüm çalışmalarda tutarlı bir şekilde bildirilmemiştir. Sonuç olarak, IgAN'nin gelişiminin, antijenden (enfekte organizma) kendisinden ziyade anormal IgA immün tepkisinin bir sonucu olduğu daha muhtemel görünmektedir (10). Bu görüşü, bağırsak patojenlerine karşı immün yanıtı etkileyen

genlerdeki duyarlılık lokuslarını tanımlayan genetik çalışmalar da desteklemektedir (55).

- **Genetik Yatkınlık**

  IgAN'nin sporadik bir hastalık olarak kabul edilmesine rağmen, bazı aileler arasındaki varlığı, en azından bazı kişilerde genetik yatkınlık olabileceğini düşündürmektedir (56).

Ailesel IgAN ve sporadik IgAN'ye yatkınlığı, hem majör histo-uyumluluk kompleksi (MHC) hem de MHC olmayan duyarlılık allellerini içeren çoklu lokuslardaki varyantlardan kaynaklanmaktadır (55, 57-62).

IgAN'nin genetik incelemesi, IgAN'nin gerçekten tek bir hastalık olup olmadığı net değildir. Klinik olarak normal kontrol popülasyonlarında subklinik IgAN'nin varlığına ilişkin belirsizlik ile daha da karmaşıklaşmaktadır. Birlikte ele alındığında, mevcut genetik çalışmalar, IgAN'nin, tek bir gen lokusuna atfedilebilen klasik Mendel kalıtımına sahip olmayan, ancak muhtemelen MHC ve non-MHC duyarlılık allellerini içeren karmaşık bir poligenik hastalık olduğunu göstermektedir. Bu durum IgAN'nin genetik olarak heterojen bir hastalık olduğunu ortaya koymaktadır (55-57, 61).

2. 8. Patogenez

İmmünoglobulin A (IgA) nefropatisi, dünyanın en gelişmiş ülkeleri arasında primer glomerülonefrite neden olduğu görülen en yaygın lezyondur (19, 63-65). Böbrek hastalığı kanıtı olmayan kişilerde böbrek biyopsisinde IgA birikintileri de görülebilir (45). Yapılan çalışmalara göre sağlıklı bireylerde mesangial IgA birikiminin görülme sıklığı % 3 ila 16 arasında değişmektedir. Bu olgularda nefritin hiçbir klinik özelliği izlenmemekte, ancak böbrek biyopsileri IgAN ile uyumlu görülmektedir (45, 46).

IgAN'nin patogenezinde başlangıç olayı, IgA1 alt sınıfı olan (polimerik IgAl içeren J zinciri) predominant polimerik IgA'nın mesangial birikimidir (2, 29). Bu

duruma IgG ve kompleman (C3, ancak genellikle C1q hariç) kodepositleri de yaygın olarak eşlik eder ve hastalık şiddetine katkıda bulunabilir (29). Sekretuar IgA'nın mesangial birikimi de bildirilmiştir, ancak bunun patojenik önemi belirsizdir (23).

IgAN'ye katkıda bulunan dört temel unsur vardır ve her birinin ne kadar operasyonel olduğu IgAN'nin ciddiyetini, seyrini ve nihayetinde sonucunu belirlemektedir (36):

- Mesangiyel birikimi destekleyen kimyasal ve biyolojik özellikleri olan dolaşımdaki IgA immün komplekslerinin üretilmesi

- Retiküloendotelyal sistemin, potansiyel olarak patojenik IgA immün komplekslerini veya glikolize edilmemiş IgA1 agregatlarını dolaşımdan etkin bir şekilde uzaklaştırma kabiliyeti

- Mesangial glikolize edilmiş IgA1 birikimine mesangial hücre afinitesi ve reaksiyonu

- Bu sekelsiz inflamasyonun çözülmesinden ziyade, glomerüloskleroz ve interstisyel fibrozis ile progresif renal hasarı destekleyen bir yanıtın oluşması ve böbreğin bu duruma verdiği yanıt

Patojenik IgA Üretimi - Yalnız artan bir plazma IgA seviyesi, mesangial IgA birikintileri üretmek için yeterli değildir. Bu nedenle, IgAN olan hastalar, mesanjiyel birikimi teşvik eden özel özelliklere sahip (galaktoz eksikliği olan IgA1, kötü galaktozile IgA1, glikozile edilmemiş IgA1, anormal glikozile IgA1) IgA molekülleri oluşmalıdır (66-70).

Bozulmuş IgA Klirensi - IgA'nın bozulmuş sistemik klirensi, mezangium'da IgA birikimini arttırır. Kalıcı mesangial IgA birikimi iki mekanizmadan biri veya her ikisi tarafından oluşur: IgA biriktirme hızının mesanjial temizleme kapasitesini aşıyor olması veya biriktirilmiş IgA mesanjiyal temizlenmeye dirençli olması (71-74).

Glomerüler Hasarın Gelişimi - IgAN, belirgin glomerüler infiltrasyonla ilişkili değildir; bu durum glomerüler hasara, glomerüler hücrelerin aracılık ettiğini gösterir. IgG ve kompleman bileşenleri sıklıkla izlenmiş olsa da, IgA tek başına duyarlı bireyde glomerüler hasarı provoke etmek için yeterli görünmektedir. Glomerüler hasar, ağırlıklı olarak, mesanjiyal hücrelerin IgA ile indüklenen aktivasyonu ve lokal kompleman aktivasyonuyla meydana gelir (22, 66, 75-77).

2. 9. Prognoz

IgAN, gelişmiş dünyada primer (idiyopatik) glomerülonefritlerin en sık nedenidir (19). Her ne kadar bu bozukluğun başlangıçta iyi huylu bir seyir izlemesi düşünülse de, artık hastaların % 50'sinde 20 ila 25 yıllık gözlem sonrası ESRD'ye ilerlediği kabul edilmektedir (65). Kalan hastalar ya klinik remisyona girerler veya düşük dereceli hematüri ve/veya proteinüri varlığını sürdürürler. Prognozun bazı kişilerde tahmin edilmesi zor olsa da, ilerleyici böbrek hastalığı için önemli risk faktörleri tanımlanmıştır (78, 79).

Proteinüri az olan veya hiç olmayan (500 ila 1000 mg/gün'den az) IgAN'li hastalarda genellikle düşük ilerleme riski vardır. Bununla birlikte, progresif proteinüri ve böbrek yetmezliği, uzun vadede hastaların önemli bir bölümünde gelişir (16, 65, 80). Aşırı proteinüri ve/veya yüksek serum kreatinin konsantrasyonu gelişen hastalar arasında, son dönem böbrek hastalığına ilerleme, 10 yılda yaklaşık % 15 ila 25 ve 20 yılda % 20 ila 30'dur (78, 79, 81, 82).

Progresif Hastalığın Klinik Belirleyicileri – Progresif IgAN olan hastalar, tipik olarak, tanı sırasında daha ciddi hastalık belirteci olan aşağıdaki klinik veya laboratuvar bulgulardan birine veya daha fazlasına sahiptir (16, 78-80, 83-85).

● Yükselmiş serum kreatinin konsantrasyonu

● Hipertansiyon (> 140/90 mmHg)

● Kalıcı (örneğin altı aydan fazla bir süre) 1000 mg/gün üzerindeki protein atılımı

Azalmış GFR - Tanı sırasında veya hastalığın seyri sırasında yüksek serum kreatinin konsantrasyonu veya GFR'deki azalma kötü renal prognoz ile ilişkilidir (78, 81, 84-88). Düşük GFR'nin prognoz üzerindeki etkisi, yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. IgAN olan hastalarda ESRD'nin yedi yıldaki kümülatif insidansının, teşhis sırasında serum kreatinin düzeyi ile doğrudan ve belirgin bir şekilde değiştiği gösterilmiştir. (eğilim için p değeri <0,001) (81):

- Serum kreatinini ≤ 1,25 mg/dL - % 2,5
- Serum kreatinini 1,26 ila 1,67 mg/dL - % 26
- Serum kreatinini > 1.68 mg/dL - % 71

Hipertansiyon - Tanı konduğunda hipertansiyon olması veya kan basıncında belirgin bir yükselme daha kötü bir prognozun göstergesidir (83, 89, 90). Bu etkinin büyüklüğü, prospektif bir çalışmasında gösterilmiştir. Diyaliz veya ölümün kümülatif insidansı, hipertansiyonu olan hastalarda (>140/90 mmHg), hipertansiyonu olmayanlara göre (Sırasıyla 10 ve 20 yılda % 15'e karşı % 3 ve % 41'e karşı % 6) çok daha yüksek bulunmuş (83).

1 g/gün Üzerindeki Proteinüri- Proteinürideki artış ve 1 g/gün'ün üzerinde proteinüri olması kötü prognoz ile ilişkilidir. Proteinüri, glomerüler hastalığın ciddiyeti ile ilgili iyi bir belirteçtir. Hastalığın progresyonu, 1000 mg/gün'den daha az proteinüri olan hastalarda yavaştır ancak günde 3 ila 3,5 g/gün'den daha fazla proteinüri olan hastalarda progresyon daha hızlıdır (4, 81, 83, 85, 89, 91).

Akut Başlangıçlı Nefrotik Sendrom - Nefrotik düzeyde proteinüri ile başvuran hastalarda, hastalık daha ağır seyredebilir. Bu durum IgAN'de kötü prognoz göstergesidir (92).

Makroskopik Hematüri İle Akut Böbrek Hasarı - Akut böbrek hasarı, IgAN olan hastalarda, makroskopik hematüri atakları esnasında ortaya çıkabilir. Bu hastalarda yapılan böbrek biyopsisilerinde, az miktarda glomerülde (genellikle % 25'ten az) mesanjial proliferasyon ve segmental kresentler görülmüştür (93-95). Bu

bulgular gelişen akut böbrek yetmezliğinin eritrositler tarafından tübüler tıkanma ile açıklanması için yetersizdir (13, 94). Bununla birlikte, en yaygın histolojik lezyon akut tübüler nekrozdur. Bu durum muhtemelen lokal toksik serbest oksijen radikalleri ve tübüllerdeki parçalanmış eritrositlerden salınan demir tarafından indüklenen tübüler nekrozdur (13, 95).

Serum kreatinin konsantrasyonu, bazı hastalarda geçici diyaliz gerekmesine rağmen, genellikle birkaç hafta ila aylar arasında bazal seviyelere döner. Tam iyileşmeme için önemli risk faktörleri, 10 günden uzun makroskopik hematüri süresi, hastanın 50 yaşından büyük olması, başlangıçta azalmış eGFR ve böbrek biyopsisinde şiddetli tübüler nekroz olmasıdır (13).

Bilinen IgAN olan hastalarda endişelerden biri, farklı prognozları olan ve acil tedavi gerektiren kresentik hastalığa dönüşümün benzer şekilde ortaya çıkabilmesidir. En fazla bir haftada akut atağın tersine çevrildiğine dair net bir kanıt yoksa renal biyopsi önerilmektedir (13, 93-95).

Genetik İlişki - IgAN olan hastalarda prognostik olarak önemli olabilecek bir dizi genetik ilişki önerilmiştir, ancak veriler sıklıkla çelişkilidir. Şu anda, bu genetik ilişkilerin hiçbiri prognozun belirlenmesinde ve tedavi kararlarının alınmasında fayda sağlamamıştır (87, 96). Bununla birlikte, dolaşımdaki galaktoz eksikliği olan IgA seviyesi gibi genetik olarak belirlenmiş diğer faktörler prognozla ilişkili olabilir (97).

Diğer Risk Faktörleri - Progresif hastalık için potansiyel olarak değiştirilebilir diğer risk faktörleri obezite (98), hipertrigliseridemi, hiperürisemi (99) ve sigaradır (100).

Progresyonun Histolojik Öngördürücüleri - Klinik özellikler daha güçlü prognostik göstergeler olarak görünse de (89), IgAN olan hastalarda renal biyopsi ile ilgili bazı bulgular, ilerleyici hastalık riski ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar arasında, tüm hastalarda mevcut olan mesangial birikimlere ek olarak, daha şiddetli enflamatuar hastalık bulgusu olan, kresent oluşumu, kapiller yumakta immun depozitlerin izlenmesi sayılabilir. Bunlara ek olarak kronik fibrotik hastalığın

göstergesi olan glomerüloskleroz, tübüler atrofi, interstisyel fibrozis ve vasküler hastalıkta kötü prognoz göstergesidir (31, 78, 84, 86, 87, 101-103).

Prognoz ile ilişkili görünen renal biyopsi bulgularını sınıflandırmak için çeşitli şemalar tanımlanmıştır; çeşitli analizlerde glomerüloskleroz ve tubulointerstisyel hastalık derecesinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (31, 104, 105). Bu göstergeler çoğu glomerüler hastalık için tipiktir (38, 39).

2. 10. Tedavi

IgAN'nin tedavisinde en uygun yaklaşım bilinmemektedir (106, 107). Birçok hastada (yılda 1 ila 3 mL/dk) görülen yavaş GFR kaybı yeterli çalışma yapmayı engeller (108).

IgAN'nin tedavisine iki yaklaşım vardır (109):

● Proteinürili hastalarda kan basıncı kontrolü için ACEi (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri) veya ARB (anjiyotensin II reseptör blokerleri) kullanımı gibi IgAN'ye özgü olmayan, yavaş ilerleme gösteren hastalığa yönelik genel müdahaleler.

● Altta yatan enflamatuar hastalığı tedavi etmek için glukokortikoidlerle veya ek olarak diğer immünsüpresif ilaçlar ile tedavi.

Genel müdahaleler ilerleme riski taşıyan tüm hastalarda (yani proteinüri ile) kullanılırken, seçilen hastalarda immünsüpresif tedavi kullanılır.

Hasta Seçimi – Tedavi için hasta seçimi kısmen, ilerleyici böbrek hastalığı riskine bağlı olarak belirlenir (3, 16, 78, 89, 106):

● İzole hematüri, 500 ila 1000 mg/gün'den az proteinüri ve normal GFR ile başvuran hastalara çoğu zaman biyopsi yapılmaz ve IgAN tanısı konulamaz. Bu hastalara genellikle tedavi verilmez. Bununla birlikte, bu hastalar 6-12 aylık

aralıklarla periyodik olarak izlenmelidir, çünkü proteinüri, kan basıncı ve/veya serum kreatininindeki artışlarla kendini gösteren belirgin bir ilerleyici hastalık oranı vardır.

● İnatçı proteinürisi olan (500 mg ila 1 g/gün'den fazla), hızlı bir şekilde düşmeyen normal veya hafif azalmış bir GFR'si olan ve böbrek biyopsisinde sadece hafif ila orta şiddette histolojik bulgular olan hastalara başlangıçta immünosupresif olmayan tedaviler başlanır. Bu aşamada balık yağı takviyesi eklemek düşünülebilir.

● Daha şiddetli veya hızlı ilerleyen hastalık bulgusu olan hastalara (örn, 3 ila 6 aylık ACEİ / ARB tedavisine rağmen inatçı preoteinüri, serum kreatininde yükselme, biyopside ciddi histolojik bulguların varlığı, nefrotik düzeyde proteinüri), hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak için immünosupresif olmayan müdahalelere ek olarak immünosüpresif tedaviden yararlanabilir.

● Oxford histolojik sınıflandırma sistemi ile tedaviye başlanmamış hastalarda renal biyopsi sırasında kötü renal prognoz öngörülebilir (40). Bu sınıflandırma ayrıca steroide yanıt veren özelliklerin tanımlanmasına da imkân verebilir. Burada immünosüpresif tedavi alan endokapiller proliferasyonu olan hastaların (büyük ölçüde kortikosteroid tedavi alanlar), bu tedaviyi almayanlara göre belirgin bir şekilde GFR'nin korunduğu izlenmektedir (38). Bununla birlikte, böyle bir gözlem neden-sonuç ilişkisi için yeterli değildir.

Hastalık Aktivitesinin İzlenmesi - Devam eden immünolojik aktiviteyi tanımlamak için spesifik bir serolojik belirteç yoktur. Sonuç olarak, hastanın immünosüpresif tedavisi alıp almadığına bakılmaksızın tipik olarak klinik parametreler kullanılır. Seri olarak izlenen ana parametreler: idrar sedimenti, serum kreatinin konsantrasyonu veya eGFR ve protein atılımıdır (6, 106, 107).

2. 10. 1. Non-immünsupresif Tedavi

IgAN'de iki ana non-immünosüpresif tedavi vardır (106, 107):

● Hem kan basıncı kontrolü hem de böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatmak için ACEİ veya ARB.

● Kardiyovasküler riski azaltmak için seçilmiş hastalarda (yüksek LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) ile) lipit düşürücü statin tedavisi. Böyle bir tedavinin böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlattığını gösteren kanıt yoktur.

Balık yağı (omega-3 yağ asitleri) ve tonsillektomi de incelenmiştir, ancak rolleri net değildir.

2. 10. 2. İmmünsupresif Tedavi

IgAN'de antienflamatuvar tedavinin optimal rolü belirsizdir (106, 107). Çoğunlukla, tek başına veya diğer immünosupresif ilaçlar ile kombinasyon halinde, antienflamatuar dozlarda glukokortikoidlerden oluşan çeşitli rejimler kullanılmıştır. Mevcut çalışmalar kesin değildir çünkü çoğu nispeten küçüktür ve takibi sınırlıdır ve sonuçlar bazen çelişkilidir (78, 79, 110-112). Stabil veya yavaş ilerleyen hastalığı olan hastalar için immün baskılayıcı tedaviden önce anjiyotensin inhibisyonu başlatılır (106).

Glukokortikoid tedavisi tek başına yada diğer immünosupresif ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılmaktadır. Glukokortikoidlerin kullanımı için endikasyonlar iyi tanımlanmamıştır. Bu ilaçların potansiyel toksisitesini göz önünde bulundurmak gerekir. Çoğu nefrolog, hafif, stabil veya çok yavaş ilerleyen IgAN'li hastaları glukokortikoidlerle veya diğer immünosüpresif tedavilerle tedavi etmemektedir (113).

Genel olarak, aşağıdakilerden bir veya daha fazlasına ek olarak hematüri içeren aktif hastalığı ve ilerlemesini destekleyen klinik özelliklere sahip hastalarda glukokortikoidlerle antiinflamatuvar tedavi önerilmektedir (114, 115):

● Aşamalı olarak azalan bir GFR

● ACEİ veya ARB'leri ile en yüksek doz antiproteinürik tedaviden sonra 1 g / gün'ün üzerinde ki (3 ila 6 ay boyunca) kalıcı proteinüri,

● Böbrek biyopsisine dayanan aktif hastalığın morfolojik kanıtları (örneğin, proliferatif veya nekrotizan glomerüler değişiklikler)

Bununla birlikte, kronik olarak yükselmiş serum kreatinin veya histolojik olarak belirgin glomerüloskleroz ve tübulointerstisyel atrofi veya fibrozis kanıtı olan hastalarda glukokortikoidlerle tedavi önerilmemektedir (110).

Kombine immünsüpresif tedavi, hızlı ilerleyen klinik seyir ve/veya histolojik olarak ciddi aktif inflamasyonun bulguları (örneğin kresent oluşumu) olan hastalarda düşünülebilir (106, 110).

Ayrıca, akut nefrotik sendrom başlangıcı ve böbrek biyopsisinde ayaksı çıkıntılarda diffüz füzyon olan hastalar, minimum değişiklik hastalığı gibi tedavi edilir (106).

2. 10. 3. Diğer Olası Tedaviler

Kontrolsüz bir şekilde değerlendirilen diğer müdahaleler tonsillektomi, düşük antijenli diyet, intravenöz immün globulin ve pelin otu içerir (6). D vitamini analogları, fenitoin, antiplatelet ajanlar ve danazol gibi diğer ilaçlar da değerlendirilmiş, ancak veriler sınırlıdır (6, 116-119).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Kliniğince biyopsi ile IgAN tanısı kesinleşmiş ve olası ikincil nedenler elenmiş olan 41 hasta dahil edildi. Hastalara ilişkin veriler 2002-2017 yılları arasındaki kayıtlara dayanmaktadır. İncelenen dosyalarda; hastalara ilişkin demografik veriler (yaş, cinsiyet, yaşadığı il), başlangıç ve izlem dönemi sonuna ait olmak üzere tetkikleri (proteinüri düzeyi, glomerül filtrasyon değeri, kreatinin değeri), tanı sırasında ki laboratuvar bulguları (idrar tetkiki, hematüri düzeyi, albümin, ferritin, LDL, hemoglobin, ESH (eritrosit sedimentasyon hızı), kan glukozu), tanı tarihi, takip süresi, ek hastalıkları, renal replasman tedavisi alıp almadığı, aldıkları tedaviler ve alışkanlıkları (sigara, alkol) araştırıldı.

Belirli bir takip süresini (≥6 ay) kapsamayan ve en az iki kez kontrol muayenesine gelmeyen IgAN'li hastalar değerlendirmelere dâhil edilmedi.

Hastaların böbrek biyopsi bulguları ve hastalara uygulanan tedavi protokolleri (ilaç almayanlar, ACEİ inh veya ARB alanlar, destek tedavi alanlar (balık yağı), diğer antihipertansif ilaç alanlar, steroid alanlar, diğer immünsüpresif ilaçları alanlar) kaydedildi.

İncelenen dosyalarda proteinüri düzeyine, UPro assay yöntemi ile bakılmış idi. 24 saatlik idrar toplanılarak gr/gün birimi baz alınarak ölçülmüştü. 3,5 g/gün/1.73 m^2 üzerindeki proteinüri nefrotik düzeyde olarak değerlendirildi.

Hastalar hematüri miktarı bakımından mikroskopla bakıldığında büyük büyütme (400x objektifte değerlendirildiğinde) ile yapılan incelemede: 0-2 eritrosit (yok), 3 ve üzeri eritrosit (hematüri) şeklinde değerlendirildi.

İncelenen dosyalarda Tansiyon ölçümü sfingomanometre ile 30 dakika dinlendikten sonra oturur pozisyonda iken tansiyonun daha yüksek ölçüldüğü koldan yapılmış idi. Ölçüm için kullanılan tansiyon aletinin manşonun kol çevresi 27-34 cm,

kese kısmı 16x30 cm idi. Obez ve kol çevresi geniş kişilerde ayrıca tansiyon aletinin manşonunun kol çevresi 35-44 cm, kese kısmı 16x36 cm olarak kullanılmıştı. Hipertansiyon açısından değerlendirmek amacıyla Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenen sistolik kan basıncı/diastolik kan basıncı; 140/90 mmHg'nin üzeri hipertansiyon olarak değerlendirildi.

İncelenen dosyalarda GFH ölçümü, MDRD denklemiyle hesaplanmış idi. Hastaların serum kreatinini, yaş ve cinsiyetlerine bakılarak, mL/dk/1.73 m^2 üzerinden hesaplama yapılmıştı.

Hasta tanı yaşları yıl olarak değerlendirildi.

Birim olarak hemoglobinde ve albüminde g/dl; kreatinin ve LDL'de mg/dl baz alındı. Hastaların vücut ağırlıkları kg olarak kaydedilmişti. Ferritin için ng/ml birimi kullanıldı. ESH için mm/saat kullanıldı. Alınan kan örnekleri en az sekiz saatlik açlık sonrası bakılmış idi.

Kreatinin için normal değerin üst sınırı 1,2 mg/dl alındı. LDL'nin üst sınırı 130 mg/dl olarak alındı.

Hastalar anemi yönünden değerlendirildiğinde Türk Hematoloji Derneği'nin belirlemiş olduğu sınırlar baz alınarak anemi sınırı olarak hemoglobin değeri erkeklerde 13 g/dl, kadınlarda 12 g/dl olarak alındı.

Böbrek biyopsileri, ışık mikroskopisi ve immünflorasan olarak değerlendirilmiş idi. Işık mikroskopisinde; glomerul sayısı, segmental nekroz, tubulointerstisyel nefrit, sklerotik glomerul sayısı, bazal membran kalınlaşması, segmental proliferasyon, interstisyel fibrozis/tubuler atrofi, arteriyoler hyalinizasyon, intimal fibrozis, mezangial matriks artışı, fibröz kresent, selüler kresent ve fibroselüler kresent dikkate alınmıştı. İmmünflorasan çalışma: Ig G, Ig A, Ig M, C1q, C3, C4 ve fibrinojen varlığı araştırılmış idi.

Uygulanan tedaviye göre; ilaç almayanlar, ACEİ veya ARB alanlar, destek tedavisi alanlar (balık yağı vs.), diğer antihipertansif ilaç alanlar, steroid alanlar, diğer immünsüpresif ilaç alanlar olarak kullandıkları ilaçlar da dikkate alınarak incelendi.

Veri analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS v20) programı kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, numerik değişkenler ise ortalama ve standart sapma olarak verildi. Numerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmorov Smirnov Testi, çarpıklık ve basıklık için hesaplanan z değerleri, ayrıca grafikleme yöntemleri ile araştırıldı. Grup içi ardışık ölçümlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi, gruplar arası karşılaştırmalarda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Numerik değişkenler arası ilişkiler Spearman's Rho korelasyon analizi ile araştırıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4. 1. Tanı Anındaki Verilerinin İncelenmesi

Bu retrospektif çalışmanın yürütüldüğü 2002–2017 yılları arasındaki sürede böbrek biyopsisi sonrası tanı alan 41 hasta incelendi ve bilgileri kaydedildi.

Hastaların yaşları 13–57 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 27,7 ± 10 olarak bulundu. Hastaların tanı yaşlarına bakıldığında ikinci Dekatta 11 hasta (% 26,8), üçüncü Dekatta 16 hasta (% 39), dördüncü dekatta 7 hasta (% 17,1), beşinci dekatta 6 hasta (% 14,6), altıncı dekatta 1 hasta (% 2,4) mevcuttu (Tablo 2).

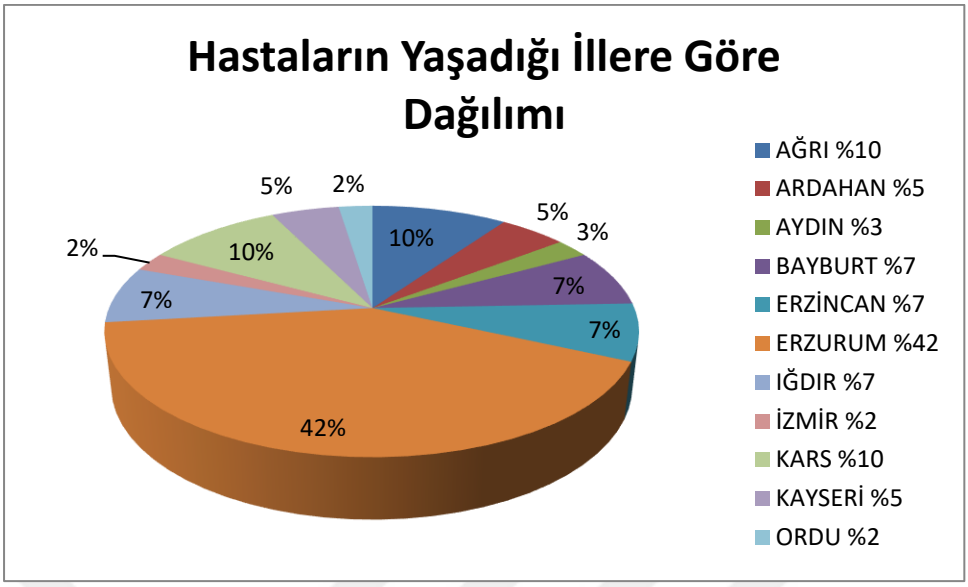
Tablo 2: Hastaların Tanı Konulma Yaşlarının Dekatlara Göre Dağılımı

Dekat	Hasta sayısı	Yüzdesi (%)
2	11	26,8
3	16	39,0
4	7	17,1
5	6	14,7
6	1	2,4

Hastaların 31'si erkek (% 75,6), 10'u kadın (% 24,4) olarak saptandı (Tablo 3).

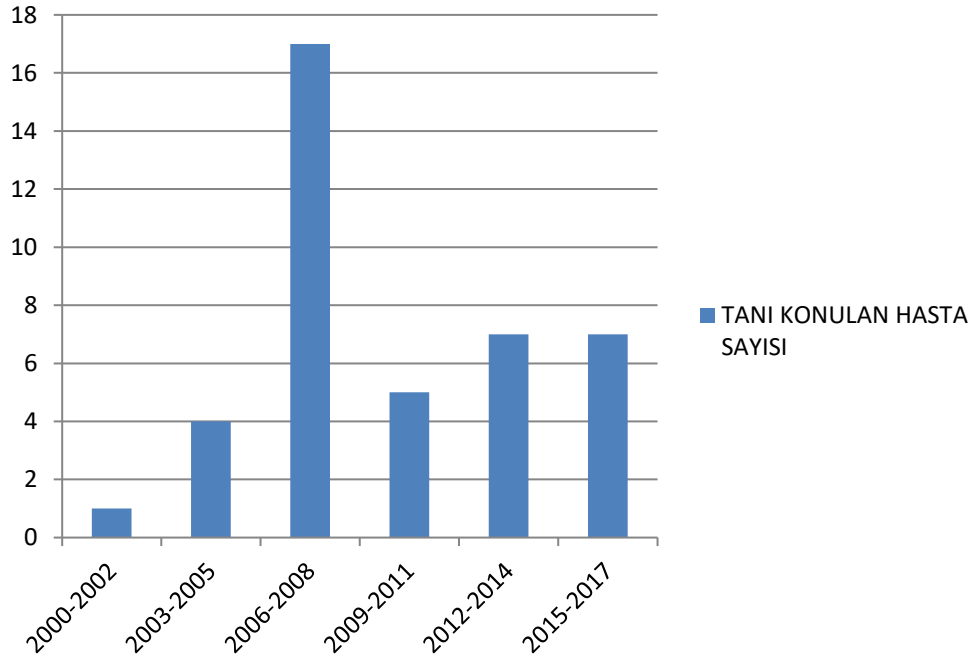
Tablo 3: Cinsiyete Göre Hasta Dağılımı

Cinsiyet	Hasta sayısı	Yüzdesi (%)
Erkek	31	75,6
Kadın	10	24,4



Şekil 1: Hastaların Yaşadığı İllere Göre Dağılımı

Hastaların yaşadığı illere göre dağılımına bakıldığında 39 hastanın (% 95) Doğu Anadolu Bölgesinde, 2 hastanın (% 5) Ege bölgesinde olduğu görüldü.



Şekil 2: Hastaların tanı aldıkları yıllara göre dağılımı

Bölgemizde IgAN tanısı konulan hastaların tanı alma yıllarına bakıldığında 17 hastanın (% 41) 2006-2008 yıllarında tanı aldığı görülmekte.

Biyopsi sonrası IgAN tanısı konulan hastaların % 34'ü sigara, % 12'si alkol kullanmaktaydı. Hastaların 11 tanesinde (% 26,8) hipertansiyon mevcuttu.

Tanı aşamasındaki kreatinin seviyeleri 0,45 ile 3,1 mg/dl arasında değişmekte olup ortalama kreatinin değeri 1,08 ± 0,53 mg/dl bulundu. Bu incelemede hastaların tanı anında saptanan kreatinin düzeyleri (Tablo 4):

- Serum kreatinin değeri 1,2 mg/dl'nin altında:32 hasta (% 78),
- Serum kreatinin 1,2-3 mg/dl arasında: 8 hasta (% 19,5),
- Serum kreatinin 3 mg/dl'nin üzerinde: 1 hasta (% 2,4), şeklinde saptandı

Tablo 4: Hastaların Tanı Anındaki Kreatinin Değerlerinin Dağılımı

Tanı anındaki kreatinin değerleri	Hasta sayısı	Yüzdesi (%)
1,2 mg/dl altında	32	78,0
1,2-3 mg/dl arasında	8	19,5
3 mg/dl üzerinde	1	2,4

Tanı aşamasındaki hastaların MDRD formülüne göre hesaplamış GFR değerleri 73 ile 140 mL/dk/1.73 m^2 arasında değişmekte olup ortalama GFR değeri 99 ± 46 mL/dk/1.73 m^2 olarak bulundu. Bu incelemede hastaların tanı anında saptanan GFR düzeyleri:

- GFR değeri 60 mL/dk/1.73 m^2'nin altında: 8 hasta (% 19,5)
- GFR değeri 60 mL/dk/1.73 m^2'nin üstünde: 33 hasta (% 80,5)

Proteinüri düzeyinin g/gün olarak kaydedildiği hastalarda tanı aşamasındaki en yüksek proteinüri düzeyi 8,3 g/gün olup ortalama proteinüri seviyesi 1,59 ± 1,8 g/gün olarak bulundu. Bu değerlere göre hastaneye başvuru aşamasında (Tablo 5):

- 5 hastada (% 12,2) proteinüri saptanmadı(<0,15 g/gün);
- 11 hastada (% 26,8) proteinüri düzeyi 150 mg-500 mg g/gün arasında;
- 4 hastada (% 9,8) proteinüri düzeyi 500 mg-1 g/gün arasında;
- 16 hastada (% 39) proteinüri düzeyi 1-3 g/gün'ün üzerinde;

- 5 hastada (% 12,2) proteinüri düzeyi 3 g/gün'ün üzerinde saptandı.

Tablo 5: Hastaların Tanı Anındaki Proteinüri Düzeylerine Göre Dağılımı

Tanı anındaki Proteinüri düzeyleri	Hasta sayısı	Yüzdesi (%)
150 mg/dl altında	5	12,2
150-500 mg/dl arası	11	26,8
500-1000 mg/dl arası	4	9,8
1000-3000 mg/dl arası	16	39
3000 mg/dl üzerinde	5	12,2

Hastaların başlangıç kreatinini ile proteinüri düzeyi karşılaştırıldığında kreatinin düzeyi 1,2 mg/dl nin altında olan 32 hastanın 13'ünde (% 40,6) 1-3 g/gün proteinüri, 14'ünde (% 43,7) 0,5 g/gün'ün altında proteinüri olduğu görüldü (Tablo 6).

Tablo 6: Başlangıç Kreatinini – Proteinüri Düzeyinin Dağılımı

			Proteinüri Düzeyi					
			<0,15 g/gün	0,15-0,5 g/gün	0,5-1 g/gün	1-3 g/gün	>3 g/gün	Total
Başlangıç Kreatinin düzeyi	<1,2 mg/dl	Hasta Sayısı	5	9	1	13	4	32
		Yüzdesi	15,6%	28,1%	3,1%	40,6%	12,5%	100,0%
	1,2-3 mg/dl	Hasta Sayısı	0	1	3	3	1	8
		Yüzdesi	0,0%	12,5%	37,5%	37,5%	12,5%	100,0%
	>3 mg/dl	Hasta Sayısı	0	1	0	0	0	1
		Yüzdesi	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Total		Hasta Sayısı	5	11	4	16	5	41
		Yüzdesi	12,2%	26,8%	9,8%	39,0%	12,2%	100,0%

Proteinüriye ek olarak tanı anında ortalama albümin değeri 4,26 ± 0,52 g/dl idi. Minimum albümin değeri 2,4 g/dl, maksimum değer ise 5,5 g/dl idi.

Hastalar hematüri yönünden ilk aşamada incelendiğinde (Tablo 7):

- 27 (% 65,9) hastada mikroskopik hematüri mevcuttu,
- 11 (% 26,8) hastada makroskopik hematürü mevcuttu,
- 3 (% 7,3) hastada hematüri yoktu

Tablo 7: Hastaların Tanı Anındaki Hematüri Düzeylerine Göre Dağılımı

Tanı anındaki Hematüri dağılımı	Hasta sayısı	Yüzdesi (%)
Yok	3	7,3
Mikroskobik	27	65,9
Makroskobik	11	26,8

Hastaların başlangıç kreatinini ile hematüri durumu karşılaştırıldığında kreatinin düzeyi 1,2 mg/dl nin altında olan 32 hastanın 22'sinde (% 68,8) mikroskobik hematüri, 8'inde (% 25) makroskobik hematüri olduğu görüldü (Tablo 8).

Tablo 8: Başlangıç Kreatinini – Hematüri Varlığının Dağılımı

			Hematüri			Total
			Yok	Mikroskopik Hematüri	Makroskobik Hematüri	
Başlangıç Kreatinin düzeyi	<1,2 mg/dl	Hasta Sayısı	2	22	8	32
		Yüzde (%)	6,3%	68,8%	25,0%	100,0%
	1,2-3 mg/dl	Hasta Sayısı	1	5	2	8
		Yüzde (%)	12,5%	62,5%	25,0%	100,0%
	>3 mg/dl	Hasta Sayısı	0	0	1	1
		Yüzde (%)	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
Total		Hasta Sayısı	3	27	11	41
		Yüzde (%)	7,3%	65,9%	26,8%	100,0%

Hastaların başlangıç proteinüri düzeyi ile hematüri durumu karşılaştırıldığında proteinüri düzeyi 1 g/gün'den fazla olan 21 hastanın 16'sında (% 76) mikroskobik hematüri, proteinüri düzeyi 1 g/gün'den az olan 20 hastanın 11'inde (% 55) mikroskobik hematüri olduğu görüldü (Tablo 9). Proteinüri düzeyi 1 g/gün'den fazla olan hastalarda mikroskobik hematüri oranı istatistksel anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$).

Tablo 9: Tanı Dönemindeki Proteinüri – Hematüri Varlığının Dağılımı

			Hematüri Durumu			
			Yok	Mikroskopik Hematüri	Makroskobik Hematüri	Total
Başlangıç Proteinüri düzeyi	<0,15 g/gün	Hasta Sayısı	0	3	2	5
		Yüzde (%)	0,0%	60,0%	40,0%	100,0%
	0,15-0,5 g/gün	Hasta Sayısı	0	7	4	11
		Yüzde (%)	0,0%	63,6%	36,4%	100,0%
	0,5-1 g/gün	Hasta Sayısı	1	1	2	4
		Yüzde (%)	25,0%	25,0%	50,0%	100,0%
	1-3 g/gün	Hasta Sayısı	2	12	2	16
		Yüzde (%)	12,5%	75,0%	12,5%	100,0%
	>3 g/gün	Hasta Sayısı	0	4	1	5
		Yüzde (%)	0,0%	80,0%	20,0%	100,0%
Total		Hasta Sayısı	3	27	11	41
		Yüzde (%)	7,3%	65,9%	26,8%	100,0%

Hastaların hematüri - tanı yaşı arasında değerlendirmeye bakıldığında:

- 2. Dekatta olan 11 hastanın altısında mikroskobik hematüri mevcut, 5 tanesinde makroskopik hematüri mevcuttu, hematürisi olmayan hasta yoktu;
- 3. Dekatta olan 16 hastanın 14'ünde mikroskobik hematüri mevcuttu, ikisinde makroskopik hematüri mevcuttu, hematürisi olmayan hasta yoktu;
- 4. Dekatta olan 7 hastanın 3'ünde mikroskobik hematüri mevcuttu, dördünde makrokopik hematüri mevcutu, hematürsi olmayan hasta yoktu,
- 5. Dekatta olan 6 hastanın 3'ünde mikroskobik hematüri mevcuttu, makroskopik hematürisi olan hasta yoktu, 3 hastanın da hematürisi yoktu;
- 6. Dekatta 1 hastanın da mikroskobik hematürisi vardı (Tablo 10).

Tablo 10: Hastaların Hematüri-Tanı Yaşı Arasında Değerlendirme

			Hematüri			Total
			Yok	Mikroskopik Hematüri	Makroskobik Hematüri	
Dekad	2.	Hasta Sayısı	0	6	5	11
		Yüzde (%)	0,0%	54,5%	45,5%	100,0%
	3.	Hasta Sayısı	0	14	2	16
		Yüzde (%)	0,0%	87,5%	12,5%	100,0%
	4.	Hasta Sayısı	0	3	4	7
		Yüzde (%)	0,0%	42,9%	57,1%	100,0%
	5.	Hasta Sayısı	3	3	0	6
		Yüzde (%)	50,0%	50,0%	0,0%	100,0%
	6.	Hasta Sayısı	0	1	0	1
		Yüzde (%)	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
Total		Hasta Sayısı	3	27	11	41
		yüzde (%)	7,3%	65,9%	26,8%	100,0%

Türk Hematoloji Derneği tarafından kadın ve erkek için ayrı ayrı belirlenmiş olan sınırlar dikkate alındığında hastaların 5'inde (% 12,2) anemi saptandı. Başlangıçta minimum hemoglobin değeri 10,9 g/dl, ortalama hemoglobin değeri 14,4 ± 1,9 g/dl'dir.

Hastalarda ortalama LDL değeri 118 ± 59 mg/dl, maksimum LDL değeri 412 mg/dl, minimum değer 43 mg/dl olarak saptandı. Üst sınır 130 mg/dl alındığında 9 hastada (% 22) LDL değeri yüksek olarak bulundu.

Hastaların 14'ünde (% 34) tanı esnasında anında üriner sistem enfeksiyonu mevcut idi.

Tüm hastaların bakılan kan glukozu ortalaması 87 ± 13 mg/dl idi, en yüksek 125 mg/dl en düşük 63 mg/dl idi, tüm hastaların kan glukozu düzeyi normal idi.

Hastaların bakılan ferritin düzeyi ortalaması 98 ± 86 ng/ml olarak bulundu en yüksek 329 ng/ml en düşük 9 ng/ml idi, 1 hastada ferritin düşüklüğü, 2 hastada ferritin yüksekliği mevcuttu.

Hastalara ilişkin demografik, klinik ve laboratuvar verileri Tablo 11 de özetlenmiştir.

Tablo 11: Hastalara İlişkin Demografik, Klinik Ve Laboratuvar Verileri

	İncelenen hasta sayısı	**Ortalama**	**Standart Deviasyon**	**Median**	**Minimum**	**Maximum**
Tanı Yaşı (yıl)	41	27,76	10,353	26	13	57
Takip Süresi (yıl)	41	4,6951	3,77306	4	0,5	13
İlk GFR (mL/dk/1.73 m2)	41	99,2927	45,93977	93	24	125
Son GFR (mL/dk/1.73 m2)	41	84,439	46,36434	99	5	125
İlk Kreatinin (mg/dl)	41	1,0885	0,53216	1,03	0,45	3,1
Son Kreatinin (mg/dl)	41	1,9193	2,30369	0,9	0,5	11,7
İlk Proteinüri (g/gün)	41	1,5903	1,84923	1,06	0,05	8,3
Son Proteinüri (g/gün)	41	1,5971	1,94189	0,86	0,04	7,79
Glukoz (mg/dl)	41	86,561	12,96736	85	63	125
Ferritin (ng/ml)	41	97,7561	86,47479	66	9	329
Albumin (g/dl)	41	4,2612	0,5225	4,3	2,4	5,5
Hemoglobin (g/dl)	41	14,4561	1,90342	14,9	10,9	18,1
LDL (mg/dl)	41	118,3415	59,6245	107	43	412
ESH (mm/saat)	41	22,0732	21,00999	14	3	81

Hastaların ek hastalıkları değerlendirildiğinde; 25 hastanın ek hastalığı yoktu, 11 hastanın hipertansiyonu mevcuttu, 1 hastada ankilozan spondilit, 1 hastada migren, 1 hastada lökositoklastik vaskülit, 1 hastada HSP, 1 hastada FSGS (fokal segmental glomerüloskleroz) mevcuttu (Tablo 12).

Tablo 12: Hastaların Ek Hastalık Durumuna Göre Değerlendirilmesi

Ek hastalık durumu	Hasta sayısı	Yüzdesi (%)
ANKİLOZAN SPONDİLİT	1	2,4
FSGS	1	2,4
HENOCH SCHÖNLEİN PURPURASI	1	2,4
HİPERTANSİYON	11	26,8
LÖKOSİTOKLASTİK VASKÜLİT	1	2,4
MİGREN	1	2,4
YOK	25	61

4. 2. Tedavi Bulguları

Hastanemizde takip edilen IgAN tanılı hastaların 26'sına ACEİ yada ARB tedavisi başlanmış idi. Proteinürisi 0,5 g/gün'ün altında olan 2 hasta ilaçsız takip edilmişti. Hastaların 4'ü steroid dışı immunsupresif almış olup bu 4 hastanın 3 tanesi steroid ile beraber immunsupresif tedavi almıştı. Hastaların 10 tanesi steroid tedavisi almış olup, bu 10 hastanın 9 tanesi aynı zamanda ACEİ veya ARB tedavisi kullanmış idi. 26 hasta balık yağı preparatı kullanmış olup, 15 tanesi ACEİ veya ARB ile beraber kullanmış idi. Hastaların 9 tanesi diğer antihipertansif (ACEİ , ARB dışında) tedavi almış idi (Tablo 13).

Tablo 13: Hastalara Verilen İmmünsüpresif Tedavilerin Değerlendirilmesi

	İmmünsüpresif ilaç tedavisi	**Sadece Steroid tedavisi**	**Sadece Diğer İmmünsüpresif ilaç tedavisi**	**Steroid+Diğer İmmünsüpresif ilaç tedavisi ***
Hasta sayısı (%)	30 (% 73,2)	7 (% 17,1)	1 (% 2,4)	3 (% 7,3)

*Steroidle birlikte kulanılan diğer İmmünsüpresif ilaçlar: azathioprine (bir olgu), Cyclophosphamide

4. 3. Takip verileri ve renal prognozun İncelenmesi

6 ay ile 156 ay arasında takip edilen (ortalama 56 ay) hastaların takipte oldukları süreler Tablo 14'de gösterildi.

Tablo 14: Takibe Alınan Hastaların Takip Süreleri

Takip süresi (Ay / Yıl)	Hasta sayısı	Yüzdesi (%)
6-12 Ay	11	26,8
13-36 Ay	6	14,6
37-60 Ay	9	22
61-120 Ay	10	24,4
+ 120 Ay	5	12,2

Hastaların takip süreleri sonunda bakılan kreatinin seviyeleri 0,5 mg/dl ile 11,7 mg/dl arasında değişmekte olup ortalama 1,91 ± 2,3 mg/dl olarak bulundu. Bu incelemede hastaların takip süreleri sonunda saptanan kreatinin düzeyleri:

- Son serum kreatinin değeri 1,2 mg/dl'nin altında: 27 hasta (% 65,9),
- Son serum kreatinin 1,2-3 mg/dl arasında: 6 hasta (% 14,6),
- Son serum kreatinin 3 mg/dl'nin üzerinde: 8 hasta (% 19,5) şeklinde saptandı

Hastaların takip süreleri sonunda MDRD formülüne göre hesaplamış GFR değerleri 5 ile 140 mL/dk/1.73 m^2 arasında değişmekte olup ortalama GFR değeri 84 ± 46 mL/dk/1.73 m^2 olarak bulundu. Bu incelemede hastaların takip süreleri sonunda saptanan GFR düzeyleri:

- GFR değeri 60 mL/dk/1.73 m^2'nin altında: 14 hasta (% 34),
- GFR değeri 60 mL/dk/1.73 m^2'nin üstünde: 27 hasta (% 66)

Hastaların takip süreleri sonunda bakılan proteinüri düzeyleri değerlendirildiğinde en yüksek proteinüri düzeyi 7,79 g/gün olup ortalama proteinüri seviyesi 1,59 ± 1,9 g/gün olarak bulundu. Bu değerlere göre takip süreleri sonunda:

- 7 hastada (% 17) proteinüri saptanmadı (<0,15 g/gün);
- 11 hastada (% 27) proteinüri düzeyi 150 mg-500 mg g/gün arasında;
- 5 hastada (% 12) proteinüri düzeyi 500 mg-1 g/gün arasında;
- 14 hastada (% 34) proteinüri düzeyi 1-3 g/gün'ün üzerinde;
- 4 hastada (% 10) proteinüri düzeyi 3 g/gün'ün üzerinde saptandı (Tablo 15).

Tablo 15: Hastaların Takip Sonu Proteinüri Düzeylerine Göre Dağılımı

Takip sonu Proteinüri düzeyleri	Hasta sayısı	Yüzdesi (%)
150 mg/dl altında	7	17
150-500 mg/dl arası	11	27
500-1000 mg/dl arası	5	12
1000-3000 mg/dl arası	14	34
3000 mg/dl üzerinde	4	10

Hastaların takip sonu kreatinini ile proteinüri düzeyi karşılaştırıldığında kreatinin düzeyi 1,2 mg/dl'nin altında olan 27 hastanın 10'unda (% 37) 1-3 g/gün proteinüri, 13'ünde (% 48,1) 0,5 g/gün'ün altında proteinüri olduğu görüldü (Tablo 16).

Tablo 16: Takip Sonu Kreatinin Düzeyi – Proteinüri Düzeyinin Dağılımı

			Proteinüri Düzeyi					Total
			<0.15 g/gün	0,15-0,5 g/gün	0,5-1 g/gün	1-3 g/gün	>3 g/gün	
Takip sonu Kreatinin düzeyi	<1,2 mg/dl	Hasta Sayısı	4	9	2	10	2	27
		Yüzde (%)	14,8%	33,3%	7,4%	37,0%	7,4%	100,0%
	1,2-3 mg/dl	Hasta Sayısı	0	1	2	2	1	6
		Yüzde (%)	0,0%	16,7%	33,3%	33,3%	16,7%	100,0%
	>3 mg/dl	Hasta Sayısı	1	1	0	4	2	8
		Yüzde (%)	12,5%	12,5%	0,0%	50,0%	25,0%	100,0%
Total		Hasta Sayısı	5	11	4	16	5	41
		Yüzde (%)	12,2%	26,8%	9,8%	39,0%	12,2%	100,0%

Hastaların takip sonu kreatinini ile hematüri durumu karşılaştırıldığında kreatinin düzeyi 1,2 mg/dl nin altında olan 27 hastanın 19'unda (% 70,4) mikroskobik hematüri, 7'sinde (% 25,99) makroskobik hematüri olduğu görüldü (Tablo 17).

Tablo 17: Takip Sonu Kreatinin düzeyi – Hematüri Varlığının Dağılımı

			Hematüri			
			Yok	Mikroskopik Hematüri	Makroskobik Hematüri	Total
Takip sonu Kreatinin düzeyi	<1,2 mg/dl	Hasta Sayısı	1	19	7	27
		Yüzde (%)	3,7%	70,4%	25,9%	100,0%
	1,2-3 mg/dl	Hasta Sayısı	2	3	1	6
		Yüzde (%)	33,3%	50,0%	16,7%	100,0%
	>3 mg/dl	Hasta Sayısı	0	5	3	8
		Yüzde (%)	0,0%	62,5%	37,5%	100,0%
Total		Hasta Sayısı	3	27	11	41
		Yüzde (%)	7,3%	65,9%	26,8%	100,0%

Prognozu değerlendirmek için hastalar başlangıç ve son böbrek fonksiyonlarına göre 4 ayrı kategoriye ayrıldı (Tablo 18):

- 1. grup: Tanı anında böbrek fonsiyonu iyi olup (MDRD >60), izlemde GFR'de düşüş olmayan 26 hasta (% 63,4)
- 2. grup: Tanı anında böbrek fonsiyonu iyi olup (MDRD >60), izlemde MDRD'de % 25 azalması olan veya renal replasman tedavisi gereksinimi olan 7 hasta (% 17,1)
- 3. grup: Tanı anında böbrek fonksiyonu kötü olup (MDRD <60), izlemde GFR'de düşüş olmayan 5 hasta (% 12,2)
- 4. grup: Tanı anında böbrek fonksiyonu kötü olup (MDRD <60), izlemde MDRD'de % 25 azalması olan veya renal replasman tedavisi gereksinimi olan 3 hasta (% 7,3)

Tablo 18: Hastaların Prognoz Gruplarına Göre Dağılımı

Prognoz grupları	Hasta sayısı	Yüzdesi (%)
1 grup	26	63,4
2 grup	7	17,1
3 grup	5	12,2
4 grup	3	7,3

Prognoz grupları değerlendirildiğinde MDRD'de % 25 azalması olan veya renal replasman tedavisi gereksinimi olan ikinci ve dördüncü grupta sırasıyla erkek oranı % 85,7 ye % 100 olarak tespit edildi. Tüm hastalara bakıldığında erkek oranı % 75,6 idi.

Prognoz grupları değerlendirildiğinde MDRD'de % 25 azalması olan veya renal replasman tedavisi gereksinimi olan ikinci ve dördüncü grupta sırasıyla yaş ortalaması 31.1'e 26 olarak tespit edildi. Tüm hastalara bakıldığında yaş ortalaması 27.7 idi.

Prognoz gruplarına göre hipertansiyon varlığı değerlendirildiğinde MDRD'de % 25 azalması olan veya renal replasman tedavisi gereksinimi olan ikinci ve dördüncü grupta sırasıyla hipertansiyon oranı % 42,9 ye % 66,7 olarak tespit edildi. Tüm hastalara bakıldığında hipertansiyon oranı % 26,8 idi.

Prognoz gruplarına göre hematüri durumu değerlendirildiğinde MDRD'de % 25 azalması olan veya renal replasman tedavisi gereksinimi olan ikinci grubun % 57,1 inde mikroskobik hematüri % 28,6'sında makroskobik hematüri mevcuttu, dördüncü gruba bakıldığında % 66,7'sinde mikroskobik hematüri % 33,3'ünde makroskobik hematüri mevcuttu. İzlenmde stabil seyreden birinci grubun % 73,9'unda mikroskobik hematüri, % 26,1'inde makroskobik hematüri mevcuttu.

Prognoz gruplarına göre immunsupresif tedavi alan hastalar değerlendirildiğinde MDRD'de % 25 azalması olan veya renal replasman tedavisi gereksinimi olan ikinci ve dördüncü grupta sırasıyla immunsupresif tedavi alma oranı % 42,9 ye % 66,7 olarak tespit edildi. Tüm hastalara bakıldığında immunsupresif tedavi alma oranı % 26,8 idi.

Takip sonrası hastaların 8 tanesinde (% 19,5) son dönem böbrek yetersizliği geliştiği ve renal replasman tedavisi ihtiyacı oluştuğu görüldü. Dört hastaya renal transplantasyon yapıldığı, 4 hastanın da hemodiyalize alındığı görüldü.

Renal replasman tedavisi uygulanan hastaların ortalama takip süreleri 5,1 ± 4,3 yıl olarak görüldü. Renal replasman tedavisi yapılan hastaların 7'si (% 87,5) erkek, 1'i (% 12,5) kadındı. Ortalama tanı yaşları 24,25 ± 7,4 olarak bulundu. En büyük 36, en küçük 13 yaşında idi.

Renal replasman tedavisi uygulanan hastaların ortalama başlangıç GFR değerleri 73,5 ± 42,4 mL/dk/1.73 m^2 idi, en fazla 140 mL/dk/1.73 m^2 en az 24 mL/dk/1.73 m^2 idi. Ortalama başlangıç kreatininleri 1,58 ± 0,86 mg/dl idi, en fazla 3,1 mg/dl en az 0,7 mg/dl idi.

Renal replasman tedavisi yapılan hastaların 4'ü sigara, 1'i alkol ve sigara kullanıyordu. Renal replasman tedavisi uygulanan hastaların 4'ünde (% 50) hipertansiyon mevcuttu.

Renal replasman tedavisi yapılan hastaların tanı anındaki ortalama proteinüri değerleri 2,23 ± 1,2 g/gün'dü, en fazla 3,4 g/gün an az 0,1 g/gün idi. Hastaların 3'ünde makroskopik hematüri 5'inde mikroskopik hematüri mevcuttu.

Renal replasman tedavisi yapılan hastaların 2'si steroid ve steroid dışı immunsupresif tedavi kullanmış, 2 hasta immunsupresif tedavi olarak sadece steroid tedavisi kullanmış, 4 hasta ise immunsupresif tedavi almamış idi.

Renal replasman tedavisi uygulanan hastaların ortalama LDL değerleri 140 ± 114 mg/dl olarak saptandı, 3 hastada LDL yüsekliği vardı, en yüksek LDL 412 mg/dl en düşük LDL 55 mg/dl idi. Renal replasman tedavisi uygulanan hastaların 3'ünde anemi saptandı 5'inde ise anemi yoktu; ortalama Hb değeri 13,3 ± 1,8 g/dl olarak bulundu, en yüksek 15,5 g/dl, en düşük 10,9 olarak tespit edildi.

Renal replasman tedavisi uygulanan hastaların başlangıçtaki ortalama albümin değerleri 3,9 ± 2,8 g/dl idi, en fazla 4,3 g/dl en az 3,6 g/dl idi. Ortalama ferritin değeri 151 ± 137 ng/ml olarak bulundu en yüksek 329 ng/ml en düşük 14 ng/ml idi.

Renal replasman tedavisi uygulanan hastaların üçünde tanı esnasında üriner sistem enfeksiyonu mevcuttu. Hastaların bakılan kan glukozu ortalaması 88 ± 10 mg/dl idi, en yüksek 105 mg/dl en düşük 73 mg/dl idi.

4. 4. İstatistiksel Bulgular

Tüm hastaların ortalama 56 ay takip sonrası son GFR ile ilk GFR, son kreatinin ile ilk kreatinin, son proteinüri ile ilk proteinüri değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında değişkenlerin önce-sonra dağılımları benzer olarak bulundu. Tüm hastaların ortalama 56 ay takip sonrası ilk GFR ortamalarının yüksek, ilk kreatinin ortalamalarının düşük olduğu görüldü (Tablo 19).

Tablo 19: Tüm Hastaların Ortalama 56 Ay Takip Sonrası İlk Ve Son Verilerinin Karşılaştırılması

	Hasta sayısı	Ortalama	Standart Deviasyon	Median	Minimum	Maximum	P değeri
İlk GFR (mL/dk/1.73 m2)	**41**	**99,2927**	**45,93977**	**93**	**24**	**125**	**>0,05**
Son GFR (mL/dk/1.73 m2)	**41**	**84,439**	**46,36434**	**99**	**5**	**125**	
İlk Kreatinin (mg/dl)	**41**	**1,0885**	**0,53216**	**1,03**	**0,45**	**3,1**	**>0,05**
Son Kreatinin (mg/dl)	**41**	**1,9193**	**2,30369**	**0,9**	**0,5**	**11,7**	
İlk Proteinüri (g/gün)	**41**	**1,5903**	**1,84923**	**1,06**	**0,05**	**8,3**	**>0,05**
Son Proteinüri (g/gün)	**41**	**1,5971**	**1,94189**	**0,86**	**0,04**	**7,79**	

Renal replasman tedavisi gereken ile gerekmeyen hastaların labaratuvar verileri karşılaştırıldığında hemoglobin (g/dl), LDL (mg/dl), ESH (mm/saat), glukoz (mg/dl), ferritin (ng/ml), tanı yaşı (yıl), takip süresi (yıl) ve ilk GFR (mL/dk/1.73 m2) değerleri arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi.

Renal replasman tedavisi gereken hastaların gerekmeyen hastalara göre ilk kreatinin (mg/dl) değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p:0,02). Renal replasman tedavisi gereken hastaların gerekmeyen hastalara göre ilk proteinüri değerleri (p:0,04) ile son proteinüri değeri (p<0,01) yüksek ve ilk albümin (g/dl) değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (p<0,01) (Tablo 20).

Tablo 20: Renal Replasman Tedavisi Gereken İle Gerekmeyen Hastaların Değerlendirilmesi

RRT	Renal replasman tedavisi gerekmeyen hastalar					Renal replasman tedavisi gereken hastalar					p değeri
	Hasta sayısı	Ortalama	Standart Deviasyon	Median	Min-Max	Hasta sayısı	Ortalama	Standart Deviasyon	Median	Min-Max	
Tanı Yaşı (yıl)	33	28,61	10,863	26,00	14-57	8	24,25	7,459	24,50	13-36	>0,05
Takip Süresi (yıl)	33	4,59	3,688	4,00	1-13	8	5,13	4,349	4,00	1-11	>0,05
İlk GFR	33	105,55	45,129	95,00	47-140	8	73,50	42,484	64,50	24-140	>0,05
Son GFR	33	101,58	33,584	106,00	33-140	8	13,75	5,701	14,00	5-22	**<0,01**
İlk Kreatinin (mg/dl)	33	0,988	0,33907	1,0000	0,45-1,70	8	1,5825	0,86384	1,2200	0,70-3,10	**0,02**
Son Kreatinin (mg/dl)	33	0,9670	0,39790	0,9000	0,50-2,20	8	5,8475	2,77330	5,4500	3-11,7	**<0,01**
İlk Proteinüri (g/gün)	33	1,4331	1,95368	0,7700	0,05-8,30	8	2,2388	1,22277	2,6200	0,10-3,4	**0,04**
Son Proteinüri (g/gün)	33	1,1833	1,73591	0,4900	0,04-7,79	8	3,3038	1,90707	3,5850	0,26-5,60	**<0,01**
Glukoz (mg/dl)	33	86,1818	13,63693	84,0000	63-125	8	88,1250	10,35702	88,0000	73-105	>0,05
Ferritin (ng/ml)	33	84,6970	65,83193	63,0000	9-287	8	151,6250	137,10782	92,0000	14-329	>0,05
Albumin (g/dl)	33	4,3488	0,53161	4,4000	2,40-5,50	8	3,9000	0,28785	3,7500	3,60-4,30	**<0,01**
Hemoglobin (g/dl)	33	14,7212	1,84607	15,0000	11,2-18,1	8	13,3625	1,85082	13,3500	10,9-15,5	>0,05
LDL (mg/dl)	33	112,9394	37,55574	107,0000	43-220	8	140,6250	114,725668	108,5000	55-412	>0,05
ESH (mm/saat)	33	20,2121	20,28817	10,0000	3-81	8	29,7500	23,60236	24,5000	4-71	>0,05

Renal replasman tedavisi gereken ve gerekmeyen hastaların kendi içlerinde son proteinüri ile İlk proteinüri değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında değişkenlerin önce-sonra dağılımları benzer olarak bulundu (p>0,05).

Tablo 21: İmmunsupresif Tedavi Alma Durumuna Ortalama 56 Ay Takip Sonrası Hastaların Karşılaştırılması

İS Tdv	İmmunsupresif ilaç başlanan hastalar					İmmunsupresif ilaç başlanmayan hastalar					p değeri
	Hasta sayısı	Ortalama	Standart Deviasyon	Median	Min-max	Hasta sayısı	Ortalama	Standart Deviasyon	Median	Min-max	
Tanı Yaşı (yıl)	30	26,43	9,435	23,5	13-45	11	31,36	12,29	26	16-57	>0,05
Takip Süresi (yıl)	30	5,03	3,565	4,5	1-11	11	3,77	4,338	2	1-13	>0,05
İlk GFR	30	107,07	46,86	96	24-140	11	78,09	37,391	66	31-16	**0,02**
Son GFR	30	92,43	43,295	106	5-140	11	62,64	49,478	55	9-140	>0,05
İlk Kreatinin (mg/dl)	30	1,0097	0,50435	1	0,45-3,1	11	1,3036	0,57057	1,19	0,53-2,72	>0,05
Son Kreatinin (mg/dl)	30	1,69	2,32239	0,9	0,5-11,7	11	2,5445	2,23585	1,4	0,6-6,5	>0,05
İlk Proteinüri (g/gün)	30	1,088	1,04692	0,62	0,05-3,6	11	2,96	2,77119	2,3	0,29-8,3	**0,01**
Son Proteinüri (g/gün)	30	1,3913	1,83769	0,44	0,04-5,6	11	2,1582	2,19474	1,5	0,11-7,79	>0,05
Glukoz (mg/dl)	30	85,0667	12,12843	83,5	63-113	11	90,6364	14,8679	89	72-125	>0,05
Ferritin (ng/ml)	30	90,1333	89,40753	47,5	9-329	11	118,5455	77,97482	99	40-303	>0,05
Albumin (g/dl)	30	4,3473	0,38095	4,3	3,27-5,2	11	4,0264	0,76697	3,99	2,4-5,5	>0,05
Hemoglobin (g/dl)	30	14,2967	2,01742	13,9	10,9-17,4	11	14,8909	1,55078	15	12,5-18,1	>0,05
LDL (mg/dl)	30	105,5	29,20174	99,5	55-171	11	153,3636	99,5161	129	43-412	>0,05
ESH (mm/saat)	30	18,5333	18,53558	9,5	3-71	11	31,7273	25,08422	33	4-81	>0,05

İmmunsupresif ilaç başlanan ve başlanmayan hastaların labaratuvar verileri karşılaştırıldığında son GFR (mL/dk/1.73 m2), ilk kreatinin (mg/dl), son kreatinin (mg/dl), son proteinüri (g/gün), glukoz (mg/dl), ferritin (ng/ml), albumin (g/dl), hemoglobin (g/dl), ESH (mm/saat), LDL (mg/dl) değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi.

İmmunsupresif ilaç başlanmayan hastaların başlanan hastalara göre ilk proteinüri miktarları istatistiksel olarak anlamlı düşük (p:0,01), ilk GFR (mL/dk/1.73 m2) değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p:0,02) (Tablo 21).

İmmunsupresif ilaç alma durumuna göre; immunsupresif başlanan hastaların ve başlanmayan hastaların kendi içinde ilk GFR, son GFR; ilk kreatinin, son kreatinin; ilk proteinüri, son proteinüri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı, değişkenler benzer olarak bulundu (Tablo 22 ve Tablo 23).

Tablo 22: İmmunsupresif Tedavi Başlanmayan Hastaların Ortalama 56 Ay Takip sonrası İlk Ve Son Verilerinin Karşılaştırılması

İS Tdv	İmmunsupresif ilaç başlanmayan hastalar					
	Hasta sayısı	**Ortalama**	**Standart Deviasyon**	**Median**	**Min-Max**	**P değeri**
İlk GFR	30	107,07	46,86	96	24-140	>0,05
Son GFR	30	92,43	43,295	106	5-140	
İlk Kreatinin (mg/dl)	30	1,0097	0,50435	1	0,45-3,1	>0,05
Son Kreatinin (mg/dl)	30	1,69	2,32239	0,9	0,5-11,7	
İlk Proteinüri (g/gün)	30	1,088	1,04692	0,62	0,05-3,6	>0,05
Son Proteinüri (g/gün)	30	1,3913	1,83769	0,44	0,04-5,6	

Tablo 23: İmmunsupresif Tedavi Başlanan Hastaların Ortalama 56 Ay Takip sonrası İlk ve Son Verilerinin Karşılaştırılması

İS Tdv	İmmunsupresif ilaç başlanan hastalar					
	Hasta sayısı	**Ortalama**	**Standart Deviasyon**	**Median**	**Min-Max**	**P değeri**
İlk GFR	11	78,09	37,391	66	31-140	>0,05
Son GFR	11	62,64	49,478	55	9-140	
İlk Kreatinin (mg/dl)	11	1,3036	0,57057	1,19	0,53-2,72	>0,05
Son Kreatinin (mg/dl)	11	2,5445	2,23585	1,4	0,6-6,5	
İlk Proteinüri (g/gün)	11	2,96	2,77119	2,3	0,29-8,3	>0,05
Son Proteinüri (g/gün)	11	2,1582	2,19474	1,5	0,11-7,79	

ACEİ veya ARB alan hastalar ve almayan hastaların labaratuvar verileri karşılaştırıldığında LDL (mg/dl), ilk kreatinin (mg/dl), ilk GFR (mL/dk/1.73 m2) değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (p>0,05) (Tablo 24).

ACEİ veya ARB almayan hastaların alan hastalara göre son GFR (mL/dk/1.73 m2) değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek (p:0,04), son kreatinin (mg/dl) değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (p:0,02) (Tablo 24).

ACEİ veya ARB almayan hastaların alan hastalara göre ilk proteinüri (g/gün) ve son proteinüri (g/gün) değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük (p<0,01), albumin (g/dl) değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p<0,01) (Tablo 24).

Tablo 24: ACEİ veya ARB Kullanma Durumuna göre Ortalama 56 Ay Takip Sonrası Hasta Verilerinin Karşılaştırılması

	ACEİ veya ARB almayan hastalar					ACEİ veya ARB alan hastalar					P değeri
	Hasta sayısı	Mean	Std. Deviation	Median	Min-Max	Hasta sayısı	Mean	Std. Deviation	Median	Min-Max	
İlk GFR	14	107,5	34,106	105,5	59-140	27	95,04	51,09	90	2-140	>0,05
Son GFR	14	106,5	36,365	107,5	17-140	27	73	47,413	75	5-140	**0,045**
İlk Kreatinin	14	0,9157	0,29346	0,92	0,6-1,62	27	1,1781	0,6068	1,07	0,45-3,1	>0,05
Son Kreatinin	14	1,0671	0,97896	0,85	0,53-4,4	27	2,3611	2,66302	1,1	0,5-1,7	**0,042**
İlk Proteinüri (g/gün)	14	0,3464	0,2843	0,27	0,05-1,06	27	2,2352	1,98885	2,19	0,05-8,3	**<0,01**
Son Proteinüri (g/gün)	14	0,6879	1,30611	0,195	0,04-4,8	27	2,0685	2,06701	1,18	0,04-7,79	**<0,01**
Albumin (g/dl)	14	4,5643	0,4242	4,52	4,1-5,5	27	4,1041	0,50491	4,2	2,4-4,8	**<0,01**
LDL (mg/dl)	14	95,5	27,93605	99,5	43-141	27	130,1852	68,20954	115	69-412	>0,05

ACEİ veya ARB alma durumuna göre; alan hastaların ve almayan hastaların kendi içinde karşılaştırıldığında ACEİ veya ARB alan hastaların ilk GFR (mL/dk/1.73 m2) ile son GFR (mL/dk/1.73 m2)'leri arasında (p:0,02) ve ilk kreatinin (mg/dl) ile son kreatinin (mg/dl)'leri arasında (p:0,01) istatistiksel anlamlı fark mevcuttu.

İlk GFR'leri ve son kreatinin (mg/dl)'leri yüksekti (Tablo 25 ve Tablo 26).

Tablo 25: ACEİ veya ARB Almayan Hastaların Ortalama 56 Ay Takip sonrası İlk Ve Son Verilerinin Karşılaştırılması

	ACEİ veya ARB almayan hastalar					
	Hasta sayısı	Mean	Std. Deviation	Median	Min-Max	p değeri*
İlk GFR	14	107,5	34,106	105,5	59-140	>0,05
Son GFR	14	106,5	36,365	107,5	17-140	
İlk Kreatinin	14	0,9157	0,29346	0,92	0,6-1,62	>0,05
Son Kreatinin	14	1,0671	0,97896	0,85	0,53-4,4	
İlk Proteinüri (g/gün)	14	0,3464	0,2843	0,27	0,05-1,06	>0,05
Son Proteinüri (g/gün)	14	0,6879	1,30611	0,195	0,04-4,8	
Albumin (g/dl)	14	4,5643	0,4242	4,52	4,1-5,5	
LDL (mg/dl)	14	95,5	27,93605	99,5	43-141	

Tablo 26: ACEİ veya ARB Alan Hastaların Ortalama 56 Ay Takip sonrası İlk Ve Son Verilerinin Karşılaştırılması

	ACEİ veya ARB alan hastalar					
	Hasta sayısı	Mean	Std. Deviation	Median	Min-Max	p değeri *
İlk GFR	27	95,04	51,09	90	2-140	**0,024**
Son GFR	27	73	47,413	75	5-140	
İlk Kreatinin	27	1,1781	0,6068	1,07	0,45-3,1	**0,011**
Son Kreatinin	27	2,3611	2,66302	1,1	0,5-1,7	
İlk Proteinüri (g/gün)	27	2,2352	1,98885	2,19	0,05-8,3	>0,05
Son Proteinüri (g/gün)	27	2,0685	2,06701	1,18	0,04-7,79	
Albumin (g/dl)	27	4,1041	0,50491	4,2	2,4-4,8	
LDL (mg/dl)	27	130,1852	68,20954	115	69-412	

5. TARTIŞMA

Bu retrospektif çalışmada 2002–2017 yılları arasında böbrek biyopsisi ile IgAN tanısı almış ve yeterli verinin olduğu 41 hasta değerlendirildi. Hastaların tanı yaşlarına bakıldığında ikinci dekatta 11 hasta (% 26,8), üçüncü dekatta 16 hasta (% 39) olduğu görüldü. Hastaların % 75,6 'sı erkek, % 24,4'ü kadındı. Hastaların % 26,8'inde hipertansiyon mevcuttu. Hastaların tanı aşamasındaki % 78'nin serum kreatinin değeri 1,2 mg/dl'nin altında idi. Hastaların % 65,9'ında mikroskopik hematüri, % 26,8'inde makroskopik hematürü saptandı. Hastalar anemi yönünden değerlendirildiğinde % 12,2 sinde anemi saptandı.

Hastalar prognoz açısından değerlendirildiğinde GFR değerleri stabil seyreden 31 (% 75,6) hasta, GFR değerlerinde azalma veya renal replasman tedavisi ihtiyacı olan 10 (% 24,4) hasta mevcuttu. Takipte hastaların 8'inde (% 19) son dönem böbrek yetersizliği geliştiği görüldü. Renal replasman tedavisi yapılan hastaların 7'si (% 87,5) erkek, 1'i (% 12,5) kadındı.

Tüm hastaların son GFR ile ilk GFR, son kreatinin ile ilk kreatinin, son proteinüri ile ilk proteinüri değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında değişkenlerin önce-sonra dağılımları benzer olarak bulundu. Renal replasman tedavisi gereken hastaların gerekmeyen hastalara göre ilk kreatinin (mg/dl) değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Aynı zamanda ilk proteinüri değerleri ile son proteinüri değeri istatistiksel olarak anlamlı yüksek ve ilk albümin (g/dl) değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Renal replasman tedavisi tedavisi gereken ve gerekmeyen hastaların kendi içlerinde; son proteinüri ile ilk proteinüri değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, değişkenlerin önce-sonra dağılımları benzer olarak bulundu.

İmmunsupresif ilaç almayan hastaların alan hastalara göre ilk proteinüri miktarları istatistiksel olarak anlamlı düşük, ilk GFR (mL/dk/1.73 m2) değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. ACEİ veya ARB alma durumuna göre; alan hastaların ve almayan hastaların kendi içinde karşılaştırıldığında ACEİ veya ARB alan hastaların ilk GFR (mL/dk/1.73 m2) ile son GFR (mL/dk/1.73 m2)'leri arasında ve ilk kreatinin (mg/dl) ile son kreatinin (mg/dl)'leri arasında istatistiksel anlamlı

fark mevcuttu. İlk GFR'leri ve son kreatinin'leri yüksekti.

IgAN, dünyada ki primer glomerülonefritlerin en yaygın nedeni olarak bilinmektedir (2). Türk Nefroloji Derneği'nin 2009 yılında yayınladığı kayıtlarda nativ böbrek biyopsisi yapılan hastaların % 7'sinde IgAN tespit edilmiştir (7). IgAN ilk kez 1968'de Berger ve Hinglais tarafından tanımlanmış idiyopatik IgA mezangial nefropatisidir. IgAN tanısı için yapılan böbrek biyopsilerinin immünfloresan mikroskobisi ile değerlendirilmesi gerektiğinden tanımlanması 1968 yılında olmuştur (1). Muhtemel IgAN'nin değerlendirilmesi için bir dizi başka test önerilmiş (plazma anti-endotelin antikorları, IgA-romatoid faktörler, IgA-immün kompleksleri, IgA-fibronektin kompleksleri, IgA birikimi arayan cilt biyopsisi, plazma polimerik IgA1 seviyesi vs), fakat bu testlerin henüz tanı koydurucu özelliği yoktur (18-20).

Hastalığın erken evrelerinde, birçok hastanın belirgin bir semptomu yoktur. Birçok hastada, IgAN'den sadece rutin tarama veya başka bir durumun araştırılması sırasında şüphelenilebilir. Hastaların birçoğunda belirgin semptom olmayışı ve biyopsi gerekliliği nedeniyle tanı konulması zorlaşmaktadır. Genel olarak iyi seyirli bir hastalık olarak bilinse de, bazı hastalar agresif hastalık ile de seyredebilir. Hastaların % 15 ila % 40'ında ESRD gelişir (3).

Primer IgAN'li hastaların klinik seyrinde genetik farklılıklar, biyopsi zamanlaması ve coğrafya gibi birçok faktör etkili olabilir (4). Retrospektif çalışmalarda hipertansiyon, proteinüri ve düşük başlangıç GFR gibi durumların klinikten bağımsız olarak prognozu değiştirdikleri görülmüştür (5). IgAN'nin hastalığa spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır. Daha çok konservatif tedavi yöntemleri ile ESRD'ye gidişi yavaşlatmak amaçlanmıştır (6). Ülkemizde IgAN'nin demografik özelliklerini değerlendirmeye yönelik kapsamlı bir çalışma yoktur.

Çalışmamızda bölgemizde bulunan 2002-2017 tarihleri arasında histopatolojik inceleme sonrası IgAN tanılı hastalar araştırıldı. Bölgemizde bulunan IgAN'li hastalarda yaş, cinsiyet, hipertansiyon ve başka ek hastalıklar, başlangıçtaki kreatinin, başlangıçtaki proteinüri, hematüri, üriner sistem enfeksiyonu, başlangıç hemoglobini, LDL değeri, sigara – alkol gibi alışkanlıkları, proteinüri değişimi, GFR

değişimi, böbrek sürveyi gibi hasta özelliklerinin bölgesel olarak değerlendirilmesi ve karşılaştırılması amaçlandı. Çalışmamızda varsa bu farklılıkların ortaya çıkarılması hasta özelliklerinin ve verilen tedavilerin sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmdı. Çalışmamız bundan sonraki hastaların tanı ve tedavi seçimlerinde önemli olacaktır.

Çalışmamızdaki hastaların yaşları 13–57 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 27,7 ± 10 olarak bulundu. Hastaların tanı yaşlarına bakıldığında ikinci dekatta 11 hasta (% 26,8), üçüncü dekatta 16 hasta (% 39) olduğu görüldü. Çalışmamız da literatür ile uyumlu olarak primer IgAN herhangi bir yaşta görülebilmekle beraber en sık ikinci ve üçüncü dekatlarda ortaya çıktığı şeklindedir (3). Çalışmamıza bakıldığında dördüncü dekat ve üzerinde 14 hasta (% 34,2) olduğu görüldü. Azımsanmayacak düzeyde olan bu oran bölgemizde tanı konmanın geciktiği yada hastaneye geç başvuru durumu ile açıklanabilir. 40 yaş ve üzerinde tanı konulan 7 hastamızın ortalama başlangıç GFR değeri 70 mL/dk/1.73 m2 olarak saptandı. Tüm hastalar ile karşılaştırıldığında GFR'nin daha düşük olduğu görüldü. Bu durum hastalığın tanısının geciktiği şeklinde yorumlandı.

Literatürde yapılan çoğu çalışmada IgAN'li hastalarda 2:1 oranında erkek baskınlığı görülmektedir (8). Çalışmamızdaki hastaların % 75,6 'sı erkek, % 24,4'ü kadındı. Çalışmamızda erkek oranı literatüre göre daha fazla izlenmesi hasta sayısı azlığı ve bölgedeki başka hastanelerde takip durumu ile açıklanabilir.

Literatüre bakıldığında IgAN olan hastalarda ESRD'nin 7 yıldaki kümülatif insidansının, teşhis sırasında serum kreatinin ile doğrudan ve belirgin bir şekilde değiştiği bir çalışmada gösterilmiştir. Başlangıç kreatinini 1,25'in altındaki hastalarda % 2,5, 1,26 ila 1,67 mg/dL arasında % 26, 1.68 mg/dL den yükseklerde % 71 oranında ESRD geliştiği gözlenmiştir (81). Çalışmamıza bakıldığında başlangıç kreatinini 1.25 mg/dL nin altındaki 32 hastanın 4'ünde (% 12,5) , başlangıç kreatinini 1,26 ila 1,67 mg/dL arasında olan 6 hastanın 2'sinde (% 33,3), başlangıç kreatinini 1,68 mg/dL den yüksek 3 hastanın 2'sinde (% 66,6) ESRD geliştiği ve

renal replasman tedavisi gerektiği görüldü. Çalışmamızda da başlangıç kreatinin yüksekliğinin prognozu kötü etkilediği görüldü.

Çalışmamızda tanı aşamasındaki kreatinin seviyeleri 0,45 ile 3,1 mg/dl arasında değişmekte olup ortalama kreatinin değeri 1,08 ± 0,53 mg/dl bulundu. Hastalarımızın tanı anında saptanan kreatinin değerlerine bakıldığında 32 hastanın (% 78) 1,2 mg/dl'nin altında, 9 hastanın (% 21,9) serum kreatininin 1,2 mg/dl'nin üzerinde olduğu görüldü. IgAN daha önce de bahsedildiği gibi, kliniği asemptomatik hematüriden hızlı ilerleyen glomerülonefrite kadar geniş bir yelpazede olabilir (3). Literatüre bakıldığında hastaların % 10'undan azında ödem, hipertansiyon ve oliguri ya da akut böbrek yetmezliği olduğu görülmektedir (8, 120). Bizim çalışmamızda bu oranın yüksek çıkması ülkemizde yeterli tarama programı olmayışı ve geç tanı konulması ile açıklanabilir.

Literatüre bakıldığında IgAN'nin klinik prezentasyonunda % 40-50 makroskobik hematüri ve % 30-40 mikroskobik hematüri olduğu görülmektedir (3, 8). Çalışmamızda ki tanı aşamasındaki hematüri durumuna bakıldığında 27 (% 65,9) hastada mikroskopik hematüri, 11 (% 26,8) hastada makroskopik hematürü mevcuttu. Makroskopik hematüri genellikle mukozal enfeksiyon (üst solunum yollarının enfeksiyonu, daha az sıklıkla gastroenterit) veya egzersizle ile ortaya çıkarak kendini gösterirdiği bilinmektedir (3, 5, 9).

Literatürdeki çalışmalara bakıldığında, Ig A nefropatili hastaların % 10'undan daha azında nefrotik sendrom veya hematüri ile birlikte ödem, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği ile karakterize akut, hızlı ilerleyen bir glomerülonefrit görülmektedir. Bu hastalarda genelde, daha önce tespit edilmemiş uzun süredir devam eden bir hastalığa sahip oldukları varsayılmaktadır (5, 13). Proteinüri, glomerüler hastalığın ciddiyeti ile ilgili iyi bir belirteçtir. Hastalığın progresyonu, 1000 mg/gün'den daha az proteinüri olan hastalarda yavaştır ancak günde 3 ila 3,5 g'dan daha fazla proteinüri olan hastalarda progresyon daha hızlıdır (4, 81, 83, 85, 89, 91). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak 5 (% 12,2) hastanın 3 g/gün'ün üzerinde proteinürisi olduğu görüldü. Bu 5 hastanın 3'ünde (% 60)

takiplerinde renal replasman tedavisi ihtiyacı olduğu görüldü. Bu 5 hastanın başlangıç kreatinin ortalamasına bakıldığın da 1,49 mg/dl ile tüm hastaların ortalamasından yüksek olduğu görüldü. Çalışmamızda 20 (% 48,7) hastanın 1 g/gün'ün altında proteinürisi olduğu görüldü. Bu 20 hastanın 2'sinin (% 10) takiplerinde renal replasman tedavisi ihtiyacı olduğu görüldü. Bu 20 hastanın başlangıç kreatinin ortalamasına bakıldığında 1,07 mg/dl ile tüm hastaların ortalamasına yakın olduğu görüldü. Hastalarda tanının gecikmesi hem yüksek kreatinin seviyesi hem de yüksek proteinüri düzeyi ile tanı konulmasına yol açmaktadır. Bu durum da renal sürvey açısından kötü prognozu işaret etmektedir.

F.Paolo Schena'nın yapmış olduğu retrospektif çalışmada IgAN tanılı hastalar da hipertansiyon görülme sıklığı Avustralya'da % 52, Avrupa'da % 24,7, Kuzey Amerika'da % 24,2, Asya'da % 6 olarak izlenmiştir (120). Çalışmamızdaki hastalarda Avrupa ve Kuzey Amerika ile uyumlu olarak hipertansiyon sıklığı % 26,8 olarak tespit edildi. Literatüre bakıldığında hipertansiyon kötü prognoz kriterleri arasında yer almaktadır (12). Çalışmamıza bakıldığında hipertansiyon tanısı olan hastaların ortalama başlangıç GFR'leri 69 mL/dk/1.73 m^2 ile tüm hastalara oranla düşük olarak saptandı. Çalışmamızda hipertansiyonu olan hastaların % 36'sının takiplerinde renal replasman tedavisi gerektiği görüldü. Hipertansiyon literatür ile uyumlu olarak kötü prognostik kriter olarak değerlendirildi.

Türk Hematoloji Derneği tarafından kadın ve erkek için ayrı ayrı belirlenmiş olan sınırlar dikkate alındığında çalışmamızdaki hastaların 5'inde (% 12,2) anemi saptandı. Bu 5 hastanın takiplerinde 3'ünde (% 60) renal replasman tedavisi gerektiği görüldü. Hastalarda aneminin literatür ile uyumlu olarak kötü prognostik faktör olduğu görüldü (121).

IgAN, yayınlanan geniş çaplı kohort çalışmalarında hastaların 20-25 yıllık takiplerde yaklaşık % 25 ila 50 arasında renal replasman tedavisi gerektirdiği görülmektedir (12, 65). Çalışmamızdaki hastaların takiplerinde 8 hastada (% 19) son dönem böbrek yetersizliği geliştiği ve renal replasman tedavisi ihtiyacı oluştuğu görüldü. Renal replasman tedavisi yapılan hastaların ortalama takip süreleri 5,1 ± 4,3

yıl olarak görüldü. Renal replasman tedavisi yapılan hastaların 7'si (% 87,5) erkek, 1'i (% 12,5) kadındı. Hastaların % 50 sinde arteryel hipertansiyon mevcuttu. Renal replasman tedavisi gereken hastaların gerekmeyen hastalara göre ilk kreatinin (mg/dl) değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Aynı zamanda ilk proteinüri değerleri ile son proteinüri değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek ve ilk albümin (g/dl) değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Renal replasman tedavisi gereken ve gerekmeyen hastaların kendi içlerinde; son proteinüri ile ilk proteinüri değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, değişkenlerin önce- sonra dağılımları benzer olarak bulundu. Çalışmamız literatür ile uyumlu olarak, ilk kreatinin yüksekliği, ilk proteinüri yüksekliği ve arteryel hipertansiyon kötü prognostik kriter olarak görüldü (4, 5, 81, 83, 85, 89, 91).

Yapılan çalışmalarda IgAN'nin tedavisinde; proteinürili hastalarda kan basıncı kontrolü için ACEİ veya ARB kullanımı gibi IgAN'ye özgü olmayan, yavaş ilerleme gösteren hastalığa yönelik genel müdahaleler ve altta yatan enflamatuar hastalığı tedavi etmek için glukokortikoidlerle veya ek olarak diğer immünsüpresif ilaçlar ile tedavi şeklinde iki yaklaşım bulunmaktadır (109). ACEİ veya ARB alan hastalar ve almayan hastaların labaratuvar verileri karşılaştırıldığında LDL (mg/dl), ilk kreatinin (mg/dl), ilk GFR (mL/dk/1.73 m2) değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. ACEİ veya ARB almayan hastaların alan hastalara göre son GFR (mL/dk/1.73 m2) değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek, son kreatinin (mg/dl) değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük, ilk proteinüri (g/gün) ve son proteinüri (g/gün) değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük, albumin (g/dl) değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Kliniğimizde de hastalara ilk proteinüri durumuna göre ACEİ veya ARB başlandığı görülmektedir.

Literatürde yapılan çalışmalarda IgAN'de anti-enflamatuvar tedavinin optimal rolü belirsizdir (106, 107). Çoğunlukla, tek başına veya diğer immünosupresif ilaçlar ile kombinasyon halinde, antienflamatuar dozlarda glukokortikoidlerden oluşan çeşitli rejimler kullanılmıştır. Mevcut çalışmalar kesin değildir çünkü çoğu nispeten küçüktür ve takibi sınırlıdır ve sonuçlar bazen çelişkilidir (78, 79, 110-112). Yaptığımız çalışmada immunsupresif ilaç alan ve

almayan hastaların labaratuvar verileri karşılaştırıldığında son GFR (mL/dk/1.73 m2), ilk kreatinin (mg/dl), son kreatinin (mg/dl), son proteinüri (g/gün), glukoz (mg/dl), ferritin (ng/ml), albumin (g/dl), hemoglobin (g/dl), ESH (mm/saat), LDL (mg/dl) değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. İmmunsupresif ilaç almayan hastaların alan hastalara göre ilk proteinüri miktarları istatistiksel olarak anlamlı düşük, ilk GFR (mL/dk/1.73 m2) değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Kliniğimizde ilk proteinürisi yüksek olan, ilk GFR'si düşük olan progresif seyreden hastalara immunsupresif tedavi verildiği görüldü.

IgAN'ye yönelik kanıtlanmış bir tedavi protokolü henüz yoktur. Bu durumdan dolayı tedavi yaklaşımları olgulara göre farklılık göstermektedir. Bunun yanında olguların verilen tedaviye yanıtları da farklılık göstermektedir. Kombine immunsupresif tedaviye rağmen progresif seyreden olgular da mevcuttur, tedavisiz bir sekilde iyi seyirli olgular da mevcuttur.

IgAN'nin fizyopatololojisinin tam olarak açıklanabilmesi için yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir. Tanı için renal biyopsi gerekliliği hastalara tanı konulmayı geciktirmekte veya birçok hastaya tanı konulamamaktadır. Tanının gecikmesi hastaların daha progresif seyretmesine ve renal sürveyin azalmasına yol açmaktadır. Çalışmalar devam etmesine rağmen tanı koydurucu non-invaziv yöntem henüz mevcut değildir. İyi huylu ve yavaş seyirli bir hastalık olarak görülse de önemli oranda ESRD'ye sebep olmaktadır. Hastalığa yönelik efektif bir tedavi henüz bulunamamıştır. Hastalığın tanı, takip ve tedavisini aydınlatmak için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Devam eden çalışmalar IgAN'de daha etkin tanı ve tedavi modellerine olanak sağlayacaktır.

Çalışmamızın retrospektif bir çalışma oluşu, vaka sayısının azlığı ve takip süresinin kısalığı çalışmanın sınırlılıkları arasında sayılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak bu tez çalışmasında IgAN'nin klinik seyrinin büyük oranda stabil olmasına rağmen gözardı edilemeyecek seviyede ESRD'ye ilerleyebileceği görüldü. Çalışmamızda hipertansiyon varlığı, kreatinin düzeyi yüksekliği, anemi varlığı, proteinüri düzeyi yüksekliği kötü prognostik faktörler olarak tespit edildi. Hastalığın tanı anındaki hipertansiyon durumu, kreatinin düzeyi, anemi varlığı, proteinüri düzeyi gibi prognostik faktörler göz önünde bulundurularak uygun risk durumu belirlenip takip ve tedavisi düzenlenmelidir. Hastalığa erken tanı konulup yakın takip edilmesi ve tedavinin düzenlenmesi renal sürvey açısından önemlidir. Çalışmamızda IgAN'nin geç tespit edildiği görülmüş olup bu durum ülkemizde yeterli tarama programı olmayışına bağlandı. IgAN şüphesi olan hastalara yönelik biyopsi endikasyonları nefrologlar arasında farklılık göstermektedir. Bu durum tanı ve tedaviyi geciktirmektedir. Geniş çaplı çalışmalar ile uzlaşma sağlanması gerekmektedir. Hastalığa yönelik efektif bir tedavi protokolü henüz bulunamamıştır. Bu durumdan dolayı tedavi yaklaşımları olgulara göre farklılık göstermektedir. Bunun yanında olguların verilen tedaviye yanıtları da farklılık göstermektedir. Kombine immunsupresif tedaviye rağmen progresif seyreden olgular da mevcuttur, tedavisiz bir sekilde iyi seyirli olgular da mevcuttur. Hastalığın tanı, takip ve tedavisini aydınlatmak için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Devam eden çalışmalar IgAN'de daha etkin tanı ve tedavi modellerine olanak sağlayacaklardır.

7.KAYNAKLAR

1. D'amico G. The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. QJM-Int J Med 1987;64(3):709-27.

2. Tumlin JA, Madaio MP, Hennigar R. Idiopathic IgA nephropathy: pathogenesis, histopathology, and therapeutic options. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2(5):1054-61.

3. Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. N Engl J Med 2002;347(10):738-48.

4. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy.Clin J Am Soc Nephrol 2007;18(12):3177-83.

5. Floege J, Feehally J. IgA nephropathy: recent developments. Clin J Am Soc Nephrol 2000;11(12):2395-403.

6. Reid S, Cawthon PM, Craig JC, et al. Non-immunosuppressive treatment for IgA nephropathy. Cochrane Database Syst Rev 2011(3).

7. Süleymanlar G, Serdengeçti K. Türkiye'de Renal Replasman Tedavilerinin Güncel Durumu: TND Kayıt(Registry) Raporları 2011.

8. Galla JH. IgA nephropathy. Kidney Int 1995;47(2):377-87.

9. D'Amico G, editor Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. Semın Nephrol; 2004: Elsevier.

10. Ibels LS, Györy AZ. IgA nephropathy: analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature. Medicine 1994;73(2):79-102.

11. Topham P, Harper S, Furness P, et al. Glomerular disease as a cause of isolated microscopic haematuria. QJM-Int J Med 1994;87(6):329-35.

12. Barratt J, Feehally J. IgA nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2005;16(7):2088-97.

13. Gutiérrez E, González E, Hernández E, et al. Factors that determine an incomplete recovery of renal function in macrohematuria-induced acute renal failure of IgA nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2(1):51-7.

14. Delclaux C, Jacquot C, Callard P, Kleinknecht D. Acute reversible renal failure with macroscopic haematuria in IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 1993;8(3):195-9.

15. Gallo GR, Katafuchi R, Neelakantappa K, Baldwin DS. Prognostic pathologic markers in IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 1988;12(5):362-5.

16. Szeto C-C, Lai FM-M, To K-F, et al. The natural history of immunoglobulin a nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. Am J Med 2001;110(6):434-7.

17. Li PKT, Ho KKL, Szeto CC, et al. Prognostic indicators of IgA nephropathy in the Chinese—clinical and pathological perspectives. Nephrol Dial Transplant 2002;17(1):64-9.

18. Szeto C-C, Wang G, Ng JK-C, et al. Urinary miRNA profile for the diagnosis of IgA nephropathy. BMC Nephrol 2019;20(1):77.

19. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. N Engl J Med 2013;368(25):2402-14.

20. Hasbargen JA, Copley JB. Utility of skin biopsy in the diagnosis of IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 1985;6(2):100-2.

21. Bellur SS, Troyanov S, Cook HT, Roberts IS. Immunostaining findings in IgA nephropathy: correlation with histology and clinical outcome in the Oxford classification patient cohort. Nephrol Dial Transplant 2011;26(8):2533-6.

22. Shin DH, Lim BJ, Han IM, et al. Glomerular IgG deposition predicts renal outcome in patients with IgA nephropathy. Mod Pathol 2016;29(7):743.

23. Oortwijn BD, Rastaldi MP, Roos A, et al. Demonstration of secretory IgA in kidneys of patients with IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2007;22(11):3191-5.

24. Kiryluk K, Moldoveanu Z, Sanders JT, et al. Aberrant glycosylation of IgA1 is inherited in both pediatric IgA nephropathy and Henoch–Schönlein purpura nephritis. Kidney Int 2011;80(1):79-87.

25. Roberts IS. Pathology of IgA nephropathy. Nat Rev Nephrol 2014;10(8):445.

26. Roos A, Rastaldi MP, Calvaresi N, et al. Glomerular activation of the lectin pathway of complement in IgA nephropathy is associated with more severe renal disease. Clin J Am Soc Nephrol 2006;17(6):1724-34.

27. Espinosa M, Ortega R, Sánchez M, et al. Association of C4d deposition with clinical outcomes in IgA nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2014;9(5):897-904.

28. Kauffmann RH, Herrmann WA, Meÿer CJ, Daha MR. Circulating IgA-immune complexes in Henoch-Schönlein purpura: a longitudinal study of their relationship to disease activity and vascular deposition of IgA. Am J Med 1980;69(6):859-66.

29. Emancipator SN. IgA nephropathy: morphologic expression and pathogenesis. Am J Kidney Dis 1994;23(3):451-62.

30. Bellur SS, Lepeytre F, Vorobyeva O, et al. Evidence from the Oxford Classification cohort supports the clinical value of subclassification of focal segmental glomerulosclerosis in IgA nephropathy. Kidney Int 2017;91(1):235-43.

31. Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. Am J Kidney Dis 1997;29(6):829-42.

32. El Karoui K, Hill GS, Karras A, et al. A clinicopathologic study of thrombotic microangiopathy in IgA nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2012;23(1):137-48.

33. Nasri H, Mubarak M. Significance of vasculopathy in IgA nephropathy patients with regard to Oxford classification and immunostaining findings: a single center experience. J Renal Inj Prev 2013;2(2):41.

34. Hill GS, Nochy D, El Karoui K. Comments on the Oxford classification of IgA nephropathy. Kidney Int 2009;76(11):1207.

35. Dysart Jr NK, Sisson S, Vernier RL. Immunoelectron microscopy of IgA nephropathy. Clin Immunol Immunopathol 1983;29(2):254-70.

36. Lee HS, Choi Y, Lee JS, et al. Ultrastructural changes in IgA nephropathy in relation to histologic and clinical data. Kidney Int 1989;35(3):880-6.

37. Berthoux F, Laurent B, Alamartine E, Diab N. New subgroup of primary IgA nephritis with thin glomerular basement membrane (GBM): syndrome or association. Nephrol Dial Transplant 1996;11(3):558-9.

38. of the International AWG, Network IN, Cattran DC, Coppo R, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. Kidney Int 2009;76(5):534-45.

39. of the International AWG, Network IN, Roberts IS, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. Kidney Int 2009;76(5):546-56.

40. Coppo R, Troyanov S, Camilla R, et al. The Oxford IgA nephropathy clinicopathological classification is valid for children as well as adults. Kidney Int 2010;77(10):921-7.

41. Barbour SJ, Espino-Hernandez G, Reich HN, et al. The MEST score provides earlier risk prediction in lgA nephropathy. Kidney Int 2016;89(1):167-75.

42. Haas M, Verhave JC, Liu Z-H, et al. A multicenter study of the predictive value of crescents in IgA nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2017;28(2):691-701.

43. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, et al. Oxford classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA nephropathy classification working group. Kidney Int 2017;91(5):1014-21.

44. Newell GC. Cirrhotic glomerulonephritis: incidence, morphology, clinical features, and pathogenesis. Am J Kidney Dis 1987;9(3):183-90.

45. Suzuki K, Honda K, Tanabe K, et al. Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. Kidney Int 2003;63(6):2286-94.

46. Waldherr R, Rambausek M, Duncker W, Ritz E. Frequency of mesangial IgA deposits in a non-selected autopsy series. Nephrol Dial Transplant 1989;4(11):943-6.

47. Endo Y, Kanbayashi H. Etiology of IgA nephropathy syndrome. Pathol Int 1994;44(1):1-13.

48. Russell MW, Mestecky J, Julian BA, Galla JH. IgA-associated renal diseases: antibodies to environmental antigens in sera and deposition of immunoglobulins and antigens in glomeruli. J Clin Immunol 1986;6(1):74-86.

49. Koyama A, Sharmin S, Sakurai H, et al. Staphylococcus aureus cell envelope antigen is a new candidate for the induction of IgA nephropathy. Kidney Int 2004;66(1):121-32.

50. Nasr SH, Markowitz GS, Whelan JD, et al. IgA-dominant acute poststaphylococcal glomerulonephritis complicating diabetic nephropathy. Hum Pathol 2003;34(12):1235-41.

51. Suzuki S, Sato H, Tsukada H, et al. Haemophilus parainfluenzae antigen and antibody in renal biopsy samples and serum of patients with IgA nephropathy. The Lancet 1994;343(8888):12-6.

52. Waldo FB, Tomana M, Britt W, et al. Non-specific mesangial staining with antibodies against cytomegalovirus in immunoglobulin-A nephropathy. The Lancet 1989;333(8630):129-31.

53. Park JS, Song J-H, Yang WS, et al. Cytomegalovirus is not specifically associated with immunoglobulin A nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 1994;4(8):1623-6.

54. Satoskar AA, Nadasdy G, Plaza JA, et al. Staphylococcus infection-associated glomerulonephritis mimicking IgA nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1(6):1179-86.

55. Kiryluk K, Li Y, Scolari F, et al. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. Nat Genet 2014;46(11):1187.

56. Frimat L, Kessler M. Controversies concerning the importance of genetic polymorphism in IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2002;17(4):542-5.

57. Gharavi AG, Kiryluk K, Choi M, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. Nat Genet 2011;43(4):321.

58. Gharavi AG, Yan Y, Scolari F, et al. IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22–23. Nat Genet 2000;26(3):354.

59. Feehally J, Farrall M, Boland A, et al. HLA has strongest association with IgA nephropathy in genome-wide analysis. Clin J Am Soc Nephrol 2010;21(10):1791-7.

60. Yu X-Q, Li M, Zhang H, et al. A genome-wide association study in Han Chinese identifies multiple susceptibility loci for IgA nephropathy. Nat Genet 2012;44(2):178.

61. Bisceglia L, Cerullo G, Forabosco P, et al. Genetic heterogeneity in Italian families with IgA nephropathy: suggestive linkage for two novel IgA nephropathy loci. Am J Hum Genet 2006;79(6):1130-4.

62. Paterson AD, Liu X-Q, Wang K, et al. Genome-wide linkage scan of a large family with IgA nephropathy localizes a novel susceptibility locus to chromosome 2q36. Clin J Am Soc Nephrol 2007;18(8):2408-15.

63. Li L-S, Liu Z-H. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies. Kidney İnt 2004;66(3):920-3.

64. Simon P, Ramee M-P, Boulahrouz R, et al. Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. Kidney İnt 2004;66(3):905-8.

65. Geddes CC, Rauta V, Gronhagen-Riska C, et al. A tricontinental view of IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2003;18(8):1541-8.

66. Barratt J, Feehally J, Smith AC, et al. Pathogenesis of IgA nephropathy. Semin Dial 2004;24(3):197-217.

67. Hiki Y, Odani H, Takahashi M, et al. Mass spectrometry proves under-O-glycosylation of glomerular IgA1 in IgA nephropathy. Kidney İnt 2001;59(3):1077-85.

68. Allen AC, Bailey EM, Brenchley PE, et al. Mesangial IgA1 in IgA nephropathy exhibits aberrant O-glycosylation: observations in three patients. Kidney İnt 2001;60(3):969-73.

69. Smith AC, Molyneux K, Feehally J, Barratt J. O-glycosylation of serum IgA1 antibodies against mucosal and systemic antigens in IgA nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2006;17(12):3520-8.

70. Berthoux F, Suzuki H, Thibaudin L, et al. Autoantibodies targeting galactose-deficient IgA1 associate with progression of IgA nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2012;23(9):1579-87.

71. Roccatello D, Picciotto G, Coppo R, et al. The fate of aggregated immunoglobulin A injected in IgA nephropathy patients and healthy controls. Am J Kidney Dis 1991;18(1):20-5.

72. Grossetête B, Launay P, Lehuen A, et al. Down-regulation of Fcα receptors on blood cells of IgA nephropathy patients: evidence for a negative regulatory role of serum IgA. Kidney İnt 1998;53(5):1321-35.

73. Leung JC, Tang SC, Chan DT, et al. Increased sialylation of polymeric λ-IgA1 in patients with IgA nephropathy. J Clin Lab Anal 2002;16(1):11-9.

74. Rifai A, Fadden K, Morrison SL, Chintalacharuvu KR. The N-glycans determine the differential blood clearance and hepatic uptake of human immunoglobulin (Ig) A1 and IgA2 isotypes. Int J Clin Exp Med 2000;191(12):2171-82.

75. Floege J, van Roeyen C, Boor P, Ostendorf T. The role of PDGF-D in mesangioproliferative glomerulonephritis. IgA Nephropathy Today. 157: Karger Publishers; 2007. p. 153-8.

76. Maillard N, Wyatt RJ, Julian BA, et al. Current understanding of the role of complement in IgA nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2015;26(7):1503-12.

77. Hisano S, Matsushita M, Fujita T, et al. Mesangial IgA2 deposits and lectin pathway-mediated complement activation in IgA glomerulonephritis. Am J Kidney Dis 2001;38(5):1082-8.

78. D'Amico G. Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adult patients with idiopathic IgA nephropathy, membranous nephropathy, and membranoproliferative glomerulonephritis: survey of the recent literature. Am J Kidney Dis 1992;20(4):315-23.

79. Alamartine E, Sabatier J-C, Guerin C, et al. Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis: an extensive study with univariate and multivariate analyses. Am J Kidney Dis 1991;18(1):12-9.

80. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors. Am J Kidney Dis 2000;36(2):227-37.

81. Wakai K, Kawamura T, Endoh M, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. Nephrol Dial Transplant 2006;21(10):2800-8.

82. Chacko B, John GT, Neelakantan N, et al. Presentation, prognosis and outcome of IgA nephropathy in Indian adults. Nephrology 2005;10(5):496-503.

83. Berthoux F, Mohey H, Laurent B, et al. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2011;22(4):752-61.

84. Ikee R, Kobayashi S, Saigusa T, et al. Impact of hypertension and hypertension-related vascular lesions in IgA nephropathy. Hypertens Res 2006;29(1):15.

85. Donadio JV, Bergstralh EJ, Grande JP, Rademcher DM. Proteinuria patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2002;17(7):1197-203.

86. Rekola S, Bergstrand A, Bucht H. Deterioration of GFR

in IgA nephropathy as measured by 51Cr-EDTA clearance. Kidney İnt 1991;40(6):1050-4.

87. Izzi C, Ravani P, Torres D, et al. IgA nephropathy: the presence of familial disease does not confer an increased risk for progression. Am J Kidney Dis 2006;47(5):761-9.

88. Frisch G, Lin J, Rosenstock J, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant 2005;20(10):2139-45.

89. Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, Cattran DC. Predicting progression in IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 2001;38(4):728-35.

90. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC. Toronto glomerulonephritis registry. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy Clin J Am Soc Nephrol 2007;18(12):3177-83.

91. Le W, Liang S, Hu Y, Deng K, et al. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. Nephrol Dial Transplant 2011;27(4):1479-85.

92. Cheng IK, Chan K-W, Chan M-K. Mesangial IgA nephropathy with steroid-responsive nephrotic syndrome: disappearance of mesangial IgA deposits following steroid-induced remission. Am J Kidney Dis 1989;14(5):361-4.

93. Bennett WM, Kincaid-Smith P. Macroscopic hematuria in mesangial IgA nephropathy: correlation with glomerular crescents and renal dysfunction. Kidney İnt 1983;23(2):393-400.

94. Praga M, Gutierrez-Millet V, Navas JJ, et al. Acute worsening of renal function during episodes of macroscopic hematuria in IgA nephropathy. Kidney İnt 1985;28(1):69-74.

95. Fogazzi G, Imbasciati E, Moroni G, et al. Reversible acute renal failure from gross haematuria due to glomerulonephritis: not only in IgA nephropathy and not associated with intratubular obstruction. Nephrol Dial Transplant 1995;10(5):624-9.

96. Schena FP, Cerullo G, Rossini M, et al. Increased risk of end-stage renal disease in familial IgA nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2002;13(2):453-60.

97. Zhao N, Hou P, Lv J, et al. The level of galactose-deficient IgA1 in the sera of patients with IgA nephropathy is associated with disease progression. Kidney İnt 2012;82(7):790-6.

98. Bonnet F, Deprele C, Sassolas A, et al. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. Am J Kidney Dis 2001;37(4):720-7.

99. Syrjänen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2000;15(1):34-42.

100. Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, et al. Cigarette smoking and progression of IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 2010;56(2):313-24.

101. Daniel L, Saingra Y, Giorgi R, et al. Tubular lesions determine prognosis of IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 2000;35(1):13-20.

102. Lai FM-M, Szeto CC, Choi PCL, et al. Primary IgA nephropathy with low histologic grade and disease progression: Is there a “point of no return”? Am J Kidney Dis 2002;39(2):401-6.

103. L. Weber C, Rose CL, Magil AB. Focal segmental glomerulosclerosis in mild IgA nephropathy: a clinical-pathologic study. Nephrol Dial Transplant 2008;24(2):483-8.

104. Lee HS, Lee MS, Lee SM, et al. Histological grading of IgA nephropathy predicting renal outcome: revisiting HS Lee's glomerular grading system. Nephrol Dial Transplant 2004;20(2):342-8.

105. Manno C, Strippoli GF, D'Altri C, et al. A novel simpler histological classification for renal survival in IgA nephropathy: a retrospective study. Am J Kidney Dis 2007;49(6):763-75.

106. Barratt J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy. Kidney İnt 2006;69(11):1934-8.

107. Appel G, Waldman M. The IgA nephropathy treatment dilemma. Kidney İnt 2006;69(11):1939-44.

108. Hotta O, Furuta T, Chiba S, et al. Regression of IgA nephropathy: a repeat biopsy study. Am J Kidney Dis 2002;39(3):493-502.

109. Chapter 10: Immunoglobulin A nephropathy. Kidney Int Suppl 2012;2(2):209-17.

110. Alexopoulos E. Treatment of primary IgA nephropathy. Kidney İnt 2004;65(1):341-55.

111. Strippoli GF, Manno C, Schena FP. An "evidence-based" survey of therapeutic options for IgA nephropathy: assessment and criticism. Am J Kidney Dis 2003;41(6):1129-39.

112. Laville M, Alamartine E. Treatment options for IgA nephropathy in adults: a proposal for evidence-based strategy. Nephrol Dial Transplant 2004;19(8):1947-51.

113. Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzi C. The patient with IgA glomerulonephritis--what is the role of steroid treatment? Nephrol Dial Transplant 1999;14(5):1057-60.

114. Lai KN, Tang SC, Schena FP, et al. IgA nephropathy. Nat Rev Dis Primers 2016;2:16001.

115. Lv J, Xu D, Perkovic V, et al. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2012;23(6):1108-16.

116. Tomino Y, Sakaı H, Hanzawa S, et al. Clinical effect of danazol in patients with IgA nephropathy. Japan Med Assoc J 1987;26(2):162-6.

117. Szeto C-C, Chow K-M, Kwan BC-H, et al. Oral calcitriol for the treatment of persistent proteinuria in immunoglobulin A nephropathy: an uncontrolled trial. Am J Kidney Dis 2008;51(5):724-31.

118. Fishbane S, Chittineni H, Packman M, et al. Oral paricalcitol in the treatment of patients with CKD and proteinuria: a randomized trial. Am J Kidney Dis 2009;54(4):647-52.

119. Liu L-J, Lv J-C, Shi S-F, et al. Oral calcitriol for reduction of proteinuria in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. Am J Kidney Dis 2012;59(1):67-74.

120. Schena FP. A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy worldwide. Am J Med 1990;89(2):209-15.

121. Aruga S, Horiuchi T, Shou I, et al. Relationship between renal anemia and prognostic stages of IgA nephropathy. J Clin Lab Anal 2005;19(2):80-3.