



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

IGA NEFROPATİSİ VE IGA VASKÜLİTİ (HENOCH-SCHÖNLEİN PURPURA) NEFRİTİ BİYOPSİ TANILI ÇOCUKLARIN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN VE PROGNOZA ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

Dr. Osman METE

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2022



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

IGA NEFROPATİSİ VE IGA VASKÜLİTİ (HENOCH-SCHÖNLEİN PURPURA) NEFRİTİ BİYOPSİ TANILI ÇOCUKLARIN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN VE PROGNOZA ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

Dr. Osman METE

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Rezan TOPALOĞLU

ANKARA
2022

TEŞEKKÜR

Nitelikli bir çocuk hekimi olma yolunda çok değerli katkılarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi tüm hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve akademik deneyimlerini tezimin her aşamasında benimle paylaşan saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Rezan TOPALOĞLU'na,

Tez yazım sürecim boyunca her daim yolumu açan, sorularıma sabırla ve anlayışla cevap veren Öğretim Üyesi Dr. Eda Didem KURT ŞÜKÜR'e,

Çok severek ve büyük bir keyifle çalıştığım, bilgi ve deneyimlerini sürekli paylaşarak eğitim hayatımda beni destekleyen Çocuk Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyeleri değerli hocalarım Prof. Dr. Ali DÜZOVA, Prof. Dr. Fatih ÖZALTIN ve Doç. Dr. Bora GÜLHAN'a,

Her zor anımda yanımda olup koşulsuz destek veren, emeklerini asla ödeyemeyecek olduğum sevgili annem, babam ve kardeşlerime,

Tanıştığım günden beri sevgisi, desteği ve özverisiyle her zaman yanımda olan, varlığı ile hayatımı tamamlayan değerli yol arkadaşım Fatma ŞİMŞEK METE'ye

Minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Osman METE

Ankara,2022

ÖZET

Mete O. IgA nefropatisi ve IgA vaskülit (Henoch-Schönlein purpura) nefriti biyopsi tanıli çocukların klinikopatolojik özelliklerinin ve prognoza etki eden faktörlerin incelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tezi. Ankara 2022. İmmünglobulin A (IgA) nefropatisi ve IgA vaskülit (IgAV) nefriti, pediatrik popülasyonda yaygın olarak görülen glomerülopatilerdir. İzole mikroskopik hematüriden hızlı ilerleyen glomerülonefrite uzanan değişken bir klinik ile prezente olabilirler. Her iki hastalık da tipik olarak çocuklarda yavaş ilerler ve bazı hastalarda erişkin yaşlarda son dönem böbrek hastalığı ile sonuçlanır. Bu hastaların prognozlarının öngörülmesi ve tedavi planının yapılması amacıyla, IgA nefropatisi (IgAN) hastalarında bilgisayar tabanlı prognoz tahmin algoritmalarını deneyen çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda takipli IgA nefropatisi ve IgAV nefritli (IgAVN) hastaların klinikopatolojik özelliklerinin ve prognoza etki edebilecek faktörlerin değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır. Çalışmaya biyopsi ile IgA nefropatisi ve IgAV nefriti tanısı almış, Ocak 2005 ile Aralık 2021 tarihleri arasında, en az 6 aylık izlem verisi bulunan hastalar dâhil edilmiştir. Hastane dosyalarından demografik özellikler; klinik, laboratuvar ve biyopsi bulguları kaydedilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen 27 IgAN hastasının %52'si erkek ve ortanca tanı yaşı 12, 48 IgAVN hastasının ise %54'ü erkek ve ortanca tanı yaşı 8 olarak bulunmuştur. IgAN hastalarında ortanca 40 ay izlem sonunda 23 hastada (%85); IgAVN hastalarında ortanca 35,5 ay izlem sonunda 43 hastada (%90) tam remisyona geçilmiştir. IgAN'li bir hastada (%3,7) son dönem böbrek yetmezliği gelişmiştir. Bilgisayar tabanlı prognoz tahmin algoritması (Qxmd); 5 yıl izlem sonunda 18 IgAVN'li hastanın 5'i için eGFR düşüş riskini yüksek bulmuştur ve bu hastaların ikisinde gerçek eGFR düşüşü gözlenmiştir; 5 yıllık izleme sahip 6 IgAN hastasında ise riski az bulmuştur ve bu hastalarda gerçek eGFR düşüşü gözlenmemiştir. IgAN'de; tanı anında düşük serum albumin düzeyi ($p=0,011$), ağır proteinüri ($p=0,032$) ve remisyona girme süresi uzunluğu ($p=0,035$); IgAVN'de ise; remisyona girme süresi uzunluğu ($p=0,001$), segmental glomerüloskleroz ($p=0,009$) ve kresent varlığı ($p=0,034$) kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. IgAN ve IgAVN hastaları karşılaştırıldığında; IgAVN'de tanı yaşının daha küçük ($p=0,002$), tanı anında nefrotik proteinürinin daha sık ($p=0,001$), serum albumin düzeyinin daha düşük ($p<0,001$), biyopside kresentlerin daha fazla ($p=0,017$) ve immunsupresif tedavi kullanımının ($p=0,014$) daha sık olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak her iki hastalığın benzer patofizyolojik özellikleri yanında önemli klinik ve prognostik farklılıkları vardır. Hâlen çocukluk çağı IgA nefropatisi ve IgAV nefriti'nde prognozu öngörmek ve risk derecelendirmesine göre tedavi planlamak amaçlı prospektif, çok merkezli, tahmin algoritmalarının da kullanıldığı uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: IgA nefropatisi, IgA vaskülit nefriti, prognoz

ABSTRACT

Mete O. Investigation of clinicopathological features and prognostic factors in children with biopsy diagnosis of IgA nephropathy and IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) nephritis. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics' Thesis. Ankara 2022. Immunoglobulin A (IgA) nephropathy (IgAN) and IgA vasculitis (IgAV) nephritis (IgAVN) are prevalent glomerulopathies in the pediatric population. They may present with a variable clinical course ranging from isolated microscopic hematuria to rapidly progressive glomerulonephritis. Both diseases typically progress slowly in children and some patients end up with the end-stage renal disease in adulthood. To predict the prognosis of IgAN patients studies have been carried out that tried computer-based prognosis estimation algorithms. This study was conducted to evaluate the clinicopathological and prognostic features of IgAN and IgAVN patients followed at Hacettepe University Department of Pediatric Nephrology. Patients with biopsy proven IgAN and IgAVN with at least 6 months of follow-up between January 2005 and December 2021 were included in the study. Demographics, clinical, laboratory, and biopsy findings were recorded from hospital files. Fifty-two percent of 27 IgAN patients included in the study were male and the median age of diagnosis was 12 years. Fifty-four percent of 48 IgAVN patients were male and the median age of diagnosis was 8 years. Complete remission was seen in 23 (85%) IgAN patients after a median follow-up of 40 months and 43 (90%) IgAVN patients at a median follow-up of 35.5 months. Only one patient with IgAN (3.7%) had end-stage renal disease at last follow-up. Computer-based prognosis prediction algorithm (QxMD) found a high risk of eGFR decline for 5 out of 18 patients with IgAVN and 5 years of follow-up, and a genuine eGFR decline was observed in two of these patients. Whereas in 6 IgAN patients with 5-year follow-up, the risk was calculated to be low and genuine eGFR decline was observed among none of them. While low serum albumin level ($p=0.011$), severe proteinuria ($p=0.032$) at diagnosis, and duration to achieve remission ($p=0.035$) were associated with poor prognosis in IgAN, in IgAVN, duration to achieve remission ($p=0.001$), segmental glomerulosclerosis ($p=0.009$) and presence of crescents in biopsy ($p=0.034$) were related to poor prognosis. When IgAN and IgAVN patients were compared, in patients IgAVN; age at diagnosis was found to be younger ($p=0.002$), nephrotic proteinuria at diagnosis more common ($p=0.001$), serum albumin levels lower ($p<0.001$), crescents in biopsy ($p=0.017$) and immunosuppressive treatment used ($p=0.014$) more frequent. In conclusion, although IgAN and IgAVN have similar pathophysiological features they also differ in important clinical and prognostic aspects. There is still a need for prospective, large scaled, multicentric studies using computer-based prognosis prediction algorithms to estimate prognosis and make treatment strategies based on risk scoring in childhood IgAN and IgAVN.

Keywords: IgA nephropathy, IgA vasculitis nephritis, prognosis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. IgA Nefropatisi	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.1.2. Patogenez	3
2.1.3. Klinik Prezantasyon ve Laboratuvar Bulguları	6
2.1.4. Histolojik Bulgular ve Sınıflandırma	7
2.1.5. Prognoz	9
2.1.6. Tedavi	10
2.2. İmmünglobulin A vaskülit (Henoch Schönlein Purpura- HSP) Nefriti	13
2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji	13
2.2.2. Patogenez	13
2.2.3. Klinik Prezantasyon ve Renal Tutulum	14
2.2.4. Histolojik Bulgular Sınıflandırma	14
2.2.5. Prognoz	15
2.2.6. Tedavi	15
2.3. IgA Nefropatisi ve IgA Vaskülit Nefriti aynı hastalık mı?	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Çalışma Grubunun Özellikleri	19
3.2. Kullanılan Gözlem ve Laboratuvar Teknikleri	19
3.3. İstatistiksel Analiz Yöntemleri	21
3.4. Etik Kurul Onayı	21
4. BULGULAR	22

4.1. IgA Nefropatisi	22
4.1.1. Tanı verilerinin değerlendirilmesi	22
4.1.2. İzlem Verilerinin Değerlendirilmesi	24
4.2. IgA Vaskülit Nefriti	28
4.2.1. Tanı Verilerinin Değerlendirilmesi	28
4.2.2. İzlem Verilerinin Değerlendirilmesi	30
4.3. IgA Nefropatisi ve IgA Vaskülit Nefriti Karşılaştırması	33
4.4. Bilgisayar Tabanlı Prognoz Tahmin Algoritması (Qxmd) Yardımıyla IgAN ve IgAVN Hastalarında Biyopsiden 5 Yıl Sonra eGFR'de %30 Azalma Riski Analizi	38
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR	45
7. KAYNAKLAR	47
8. EKLER	56
EK-1: Veri Toplama Formu	56
EK-2: Bilgisayar tabanlı Prognoz Tahmin Algoritması (Qxmd) ile Risk Analizi Hesaplamasında Kullanılan Veriler	57

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACEi	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (Angiotensin converting enzyme inhibitors)
ARB	Anjiyotensin reseptör blokleri (Angiotensin receptor blocker)
C0	Kresent yok
C1	Glomerüllerde %1-25 kresent varlığı
C2	Glomerüllerde %25 ve üzeri kresent varlığı
C3	Kompleman 3
C4	Kompleman 4
CKD	Kronik böbrek hastalığı (Chronic kidney disease)
CR	Tam remisyon (Complete remission)
E0	Endokapiller hiperselülarite yok
E1	Endokapiller hiperselülarite var
eGFR	Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (Estimated glomerular filtration rate)
GalNAc	N-asetilgalaktozamin
Gd-IgA1	Anormal glikozile edilmiş IgA1
HD	Hemodiyaliz
IgA	İmmunglobulin A
IgA	İmmunglobulin A nefropatisi
IgAV	IgA vaskülit
IgAVN	IgA vaskülit nefriti
IgG	İmmunglobulin G
IgM	İmmunglobulin M
ISKDC	Çocuklarda Böbrek Hastalıkları Uluslararası Çalışması (International Study of Kidney Disease in Children)
IVIG	İntravenöz immunglobulin
İS	İmmünesupresif
KBH/CKD	Kronik böbrek hastalığı
KDIGO	Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı (Kidney Disease Improving Global Outcomes)

M0	Glomerüllerin <%50'sinde mezangial hiperselülerite olması
M1	Glomerüllerin >%50'sinde mezangial hiperselülerite olması
MMF	Mikofenolat mofetil
PAS	Periyodik asit- Schiff boyama
PR	Kısmi remisyon (Partial remission)
RAASİ	Renin anjiyotensin sistem inhibitörleri
S0	Segmental glomerüloskleroz yok
S1	Segmental glomerüloskleroz var
SDBH	Son dönem böbrek hastalığı
T0	Tübüler atrofi – interstisyel fibroz skoru % 25 ve altında
T1	Tübüler atrofi – interstisyel fibroz skoru % 26 – 50 arasında
T2	Tübüler atrofi – interstisyel fibroz skoru % 50'nin üzerinde
UPCR	İdrar protein/kreatinin oranı

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
2.1.	IgAN patofizyolojisi	5
2.2.	IgAN patofizyolojisi	6
2.3.	İmmünfloresan görüntüde mezangial hücrelerde IgA birikintileri	8
2.4.	IgAN'de böbrek biyopsisi histolojik bulguları	9
2.5.	IgAN'de KDIGO'nun tedavi önerileri	12
2.6.	IgAVN ve IgAN'de KDIGO'ya göre tedavi yönergeleri	18
4.1.	IgAN ve IgAVN hastalarının takipte spot idrar protein/kreatinin seyri	36
4.2.	IgAN ve IgAVN hastalarının takipte eGFR seyri	37

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. IgAVN ve IgAN’de benzerlikler ve farklılıklar	17
4.1. IgAN hastalarının tanı anındaki klinik bulguları	22
4.2. IgAN hastalarının tanı anındaki laboratuvar bulguları	23
4.3. IgAN hastalarının Oxford sınıflandırmasına göre patolojik özellikleri	24
4.4. IgAN hastalarında klinik bulguların renal sağkalım üzerine etkisinin incelenmesi	25
4.5. IgAN hastalarında laboratuvar bulguların ve tedavilerin renal sağkalım üzerine etkisinin incelenmesi	26
4.6. IgAN hastalarında patolojik bulguların renal sağkalım üzerine etkisinin incelenmesi	27
4.7. IgAVN hastalarının tanı anındaki klinik bulguları	28
4.8. IgAVN hastalarının tanı anındaki laboratuvar bulguları	29
4.9. IgAVN hastalarının Oxford sınıflandırmasına göre patolojik özellikleri	30
4.10. IgAVN hastalarında klinik bulguların renal sağkalım üzerine etkisinin incelenmesi	31
4.11. IgAVN hastalarında laboratuvar bulguların ve tedavilerin renal sağkalım üzerine etkisinin incelenmesi	32
4.12. IgAVN hastalarında patolojik bulguların renal sağkalım üzerine etkisinin incelenmesi	32
4.13. IgAN ve IgAVN hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması	33
4.14. IgAN ve IgAVN hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	34
4.15. IgAN ve IgAVN hastaların patoloji bulgularının ve tedavilerin karşılaştırılması	35
4.16. IgAN ve IgAVN hastalarının takipte spot idrar protein/kreatinin seyri	36
4.17. IgAN ve IgAVN hastalarının takipte eGFR seyri	37
4.18. Bilgisayar tabanlı prognoz tahmin algoritması (Qxmd) yardımıyla IgAN ve IgAVN hastalarında biyopsiden 5 yıl sonra eGFR’de %30 azalma riski analizi	39

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İmmunglobulin A (IgA) nefropatisi pediatrik yaş grubunda en sık görülen kronik glomerüler hastalıktır. IgA nefropatisi (IgAN) çocuklarda hematüri ve/veya proteinüri nedeni ile yapılan böbrek biyopsilerinin %30-40'ını oluşturmaktadır (1). Klinik prezantasyonu izole mikroskobik hematüriden hızlı ilerleyen glomerülo nefrite kadar değişkendir. Çocuklarda IgAN; 20 yıl sonra hastaların yaklaşık %10-20'sinde son dönem böbrek hastalığı (SDBH) ile sonuçlanan bir hastalıktır (2, 3). Henoch-Schönlein purpurası olarak da adlandırılan IgA vaskülit (IgAV) ise, küçük damarları tutan bir vaskülit ve cilt, gastrointestinal sistem, eklemler ve böbrekleri etkiler (4). IgA vaskülit seyriinde böbrek tutulumu %30-50 arasında bildirilmiştir (4, 5).

IgAN'sinin patogenezini açıklamaya çalışan dört vuruş hipotezi; IgA vaskülit nefritinin (IgAVN) patogenezini de oluşturmaktadır (6). Böbrek biyopsisinde glomerüler mezangiumda IgA birikimlerinin baskın olması tanısaldır (7-10). Patolojik değerlendirmede Çocuklarda Böbrek Hastalıkları Uluslararası Çalışması (International Study of Kidney Disease in Children- ISKDC) ve Oxford sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. IgAV nefritinde böbrek bulguları, IgA nefropatisi ile benzer bir histolojik spektruma sahiptir, ancak glomerüler nekroz ve kresentik lezyonların sıklığı daha fazla bildirilmiştir (11, 12).

IgAN ve IgAVN tedavisinde halen kesin bir uzlaşma bulunmamaktadır. Kan basıncı ve proteinürinin kontrolü önemlidir. Proteinürisi olan vakalarda renin-angiotensin sistem inhibitörleri (RAASİ) öncelikli olarak kullanılır. Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı (Kidney Disease Improving Global Outcomes-KDIGO) kılavuzları, 3-6 aylık optimal destek tedaviye rağmen persistan proteinürisi olan hastalarda 6 ay kortikosteroid kullanılmasını önermektedir. Progresif hastalıkta her iki hastalık için farklı immünyüpresif tedaviler (azatioprin, siklofosfamid, rituksimab, kalsinörin inhibitörleri vb) önerilmiştir (1, 13-16).

Her iki hastalıkta da, ağır proteinüri ve hipertansiyon böbrek yetmezliğine ilerleme riski ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Prognozu etkileyen diğer önemli faktör ise böbrek biyopsi bulgularıdır ve literatür prognostik biyopsi bulguları konusunda değişken veriler sunmaktadır (10, 17-19).

Çocukluk çağında IgA nefropatisi ve IgAV nefriti olan hastaların prognozunu öngörecektelir belirteçlerin elde edilmesi ve tedavi yaklaşımlarının gözden geçirilmesi önemlidir. Bu çalışma ile Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bölümü'nde takip edilmekte olan IgA nefropatisi ve IgAV nefriti hastalarının klinik, laboratuvar ve patolojik özellikleri, tedavi modaliteleri incelenerek prognoza etki edebilecek faktörleri saptayabilmek, iki hastalığın benzerliklerini ve farklılıklarını tartışmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. IgA Nefropatisi

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

IgA nefropatisi pediatrik yaş grubunda en sık görülen kronik glomerüler hastalıktır, hematüri ve/veya proteinüri nedeni ile yapılan böbrek biyopsilerinin %30-40'ını oluşturmaktadır (1). Çocuklarda IgAN insidansı dünya genelinde 5-140 olgu/milyon çocuk/yıl arasındadır. Dünya çapında yaygın olmasına rağmen, hastalık sıklığı ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Venezuela'da insidans 0,3 olgu/milyon/yıl, ABD'de 0,8-5,7 olgu/milyon/yıl, Japonya'da 45 olgu/milyon/yıl ve İtalya'da 3,1 olgu/milyon/yıl olarak gösterilmiştir. Sosyoekonomik düzey, böbrek biyopsisi endikasyonlarındaki farklılıklar, ülkelerin rutin idrar analizi taraması uygulamaları ve genetik faktörlerin bu coğrafik farklılıklara neden olduğu düşünülmektedir (20, 21).

IgA nefropatisi ilk olarak patolog Berger ve Hinglais tarafından 1968'de Fransa'da tanımlanmış bir glomerülonefrittir (22). İmmünfloresan mikroskopisinde yaygın olarak görülen dominant mezangial IgA birikintileri ile karakterize bu durumun başlangıçta tekrarlayan hematürinin nadir ve iyi seyirli bir nedeni olduğu düşünülmüştür ancak zamanla sanıldığı kadar nadir olmadığı ve kötü seyredebileceği saptanmıştır (1, 22).

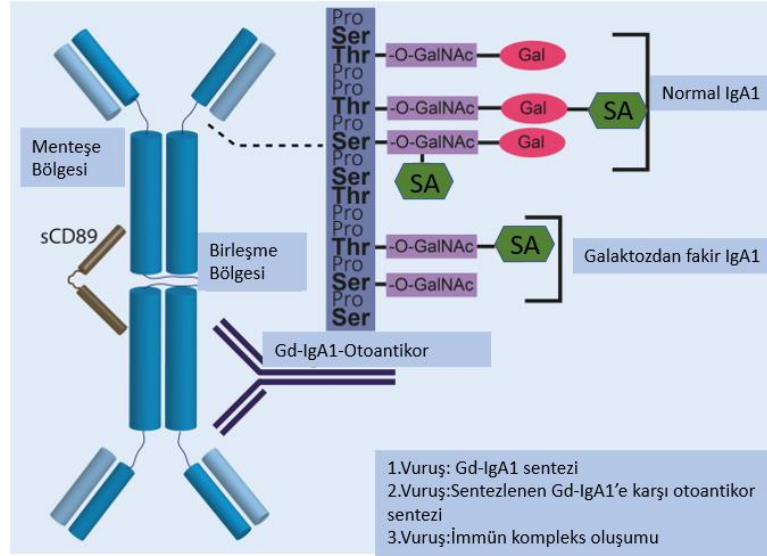
Hastalığın seyri değişkendir ve çocuklarda 20 yıl sonunda %10-20 oranında SDBH geliştiği bildirilmiştir (2, 3).

2.1.2. Patogenez

IgAN, galaktozdan fakir IgA1'e karşı IgA ve IgG otoantikorlarının üretimine ve immün kompleks oluşumuna yol açan bir hastalık olarak kabul edilmiştir. Bu otoantikorlar ve immün kompleksler glomerüllerde birikerek böbrek hasarına neden olmaktadır (23-25). Normal IgA moleküllerinin tek menteşe bölgesi yapıları diğer immunglobulin izotiplerinden ayırt edici özellikleridir (26) (Şekil 2.1). IgA, hem monomerik hem de dimerik/polimerik formlarda bulunur ve IgA1, IgA2 alt sınıflarına sahiptir. Monomerik form serumda baskındır ve kemik iliği tarafından üretilir; en sık

bulunan polimerik form ise büyük ölçüde mukozada bulunarak mukozal bağışıklığın ön hattını oluşturur. IgA1 alt sınıfı hem serum hem de mukozada saptanabilirken, IgA2 tipi çoğunlukla mukozal salgılarla sınırlıdır (27, 28).

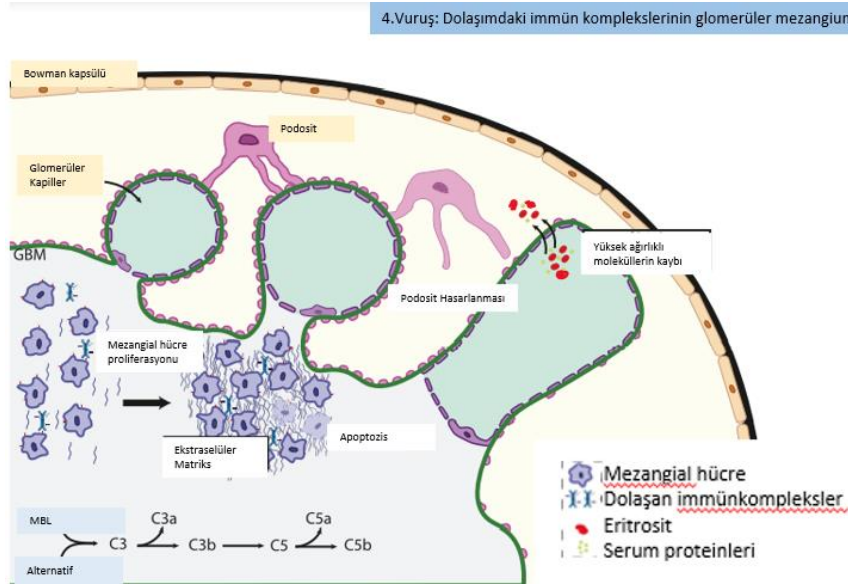
Hastalığın patogenezi tam olarak açıklanamamıştır ancak “dört vuruş” hipotezi üzerinde durulmaktadır. IgAN hastalarında menteşe bölgesinde galaktoz eksikliği veya hem galaktoz hem sialik asit eksikliği nedeniyle galaktozdan fakir IgA1 (Gd-IgA1) oluşumu meydana gelir. Bu süreç, hastalığın patofizyolojisi için kritik olan N-asetilgalaktozamin glikanın açığa çıkmasıyla sonuçlanır (23, 29-32). Bu hastalarda; kusurlu mukozal immünite, antijenlere daha fazla maruz kalma ve aşırı immün yanıt söz konusudur. Bu durumun da anormal IgA glikozilasyonu için bir tetikleyici olabileceği varsayılmaktadır (23, 29-31, 33). Gd-IgA1 oluşumu "ilk vuruş" ve bu anormal immünglobuline karşı antikörlerin üretimi "ikinci vuruş"tur. Birçok bakteri ve virüs antijen olarak N-asetilgalaktozamin eksprese ettiğinden, çapraz immün reaksiyonlar ile Gd-IgA1 menteşe bölgesine karşı otoantikörlerin üretimini şiddetlendirebilir (23, 29-32). Otoantikörlerin akut artışı, mukozal enfeksiyonları takiben makroskobik hematüri ataklarına yol açabilir (34). Otoantikörler ve Gd-IgA1 birleşerek “üçüncü vuruş” olan immün kompleksleri oluştururlar (Şekil 2.1). Dolaşımdaki immün kompleksler nefritojenik özelliklere sahiptir (23, 29-31).



21 numaralı kaynaktan Türkçeleştirilerek alınmıştır.

Şekil 2.1. IgAN patofizyolojisi (21). *Normal IgA1 yapısında serin ve treonine bağlanan GalNAc(N-asetilgalaktozamin) birçok farklı şekilde galaktozile ve sialize edilebilirken, IgAN'de O-GalNAc açıkta kalır veya sadece sialize olur. N-asetilgalaktozamin ve O-glikanlar yüksek oranda antijeniktir; serumda ve mukozada normal IgA ve IgG tarafından doğal olarak tanınır ve Gd-IgA1-otoantikorları immün komplekslerinin oluşumuna yol açar.*

Dördüncü vuruş ise, dolaşımdaki immün komplekslerin glomerüler mezangiumda birikmesidir (Şekil 2.2). İmmün kompleksler ve mezangial bileşenler; özellikle mezangial IgA transferrin reseptörü (CD71), tip 4 kollajen ve integrinler arasında bir etkileşim meydana gelir, mezangial hücreler ve hücre dışı matriks proliferer olur, lokal inflamasyon artar ve profibrotik mediatörler serbestlenir (23, 29, 30). Sonuç olarak; podositlerin yapısı bozulur, glomerüler filtrasyon membran yapısı değişir ve bu durum daha yüksek ağırlıklı moleküllerin kaybına yol açar, hastalar proteinüri ve/veya hematüri ile prezente olur (24, 34).



21 numaralı kaynaktan Türkçeleştirilerek alınmıştır.

Şekil 2.2. IgAN patofizyolojisi (21). Dolaşımdaki immün kompleksler glomerüler mezangiumda birikir ve mezangial hücre aktivasyonunu ve proliferasyonunu indükler. Aktive edilmiş mezangial hücreler; hücre dışı matris, proinflamatuvar, profibrotik ve proliferatif sitokinler üretir, bu da lokal apoptoz ve fibroze, dolaylı podosit hasarına ve kompleman yollarının aktivasyonuna yol açar.

Bir diğer önemli patofizyolojik mekanizma kompleman aktivasyonudur. Kompleman sisteminin hem alternatif hem de mannoz bağlayıcı lektin yolları immün kompleksleri aktive edebilir. Glomerüler birikintilerde C3 gibi majör inflamatuvar kapasiteye sahip bileşenler gözlenir. Kompleman sistemi; potansiyel bir terapötik hedef, prognoz göstergesi ve hastalık ilerlemesinin biyobelirteci olarak değerlendirilmiştir (35, 36) ancak halen konuyla ilgili daha çok bilgiye ihtiyaç vardır.

İnflamatuvar kaskad, daha fazla hücre dışı matris proteini, sitokin, kemokin ve kompleman salınımı ile ilerler (24). Bu süreç, tüm glomerül ve tübülointerstisyel bölgeleri etkileyerek mezangial sınırların ötesine geçebilir; glomerüloskleroz, tübülointerstisyel fibroz ve böbrek fonksiyon kaybı ile sonuçlanabilir (23, 24, 37).

2.1.3. Klinik Prezantasyon ve Laboratuvar Bulguları

IgAN seyrinin başlangıcında çoğu hasta asemptomatiktir (10). Mezangial proliferatif değişikliklerle sonuçlanan Gd-IgA1'in glomerüler birikimleri bu aşamada

linik belirtilere neden olmak için hala yetersiz seviyededir (3). IgAN'lı çocukların yaklaşık %75'inde bir üst solunum yolu veya gastrointestinal hastalık sırasında patojenler; Gd-IgA1 ile çapraz reaksiyona girerek anti-glikan antikorlarının sentezini kolaylaştırmakta ve semptomlar ortaya çıkmaktadır (29).

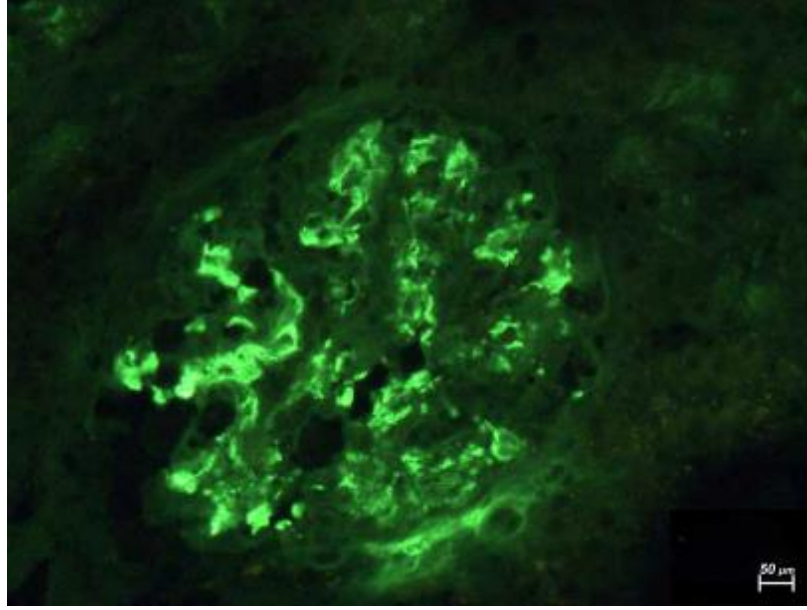
İdrar tahlili tanı için çok önemlidir. Çocuklarda genellikle ilk klinik bulgular makroskobik hematüri ve proteinürüdür (10, 38, 39). Çocuklarda proteinüri, potansiyel olarak geri dönüşümlü böbrek hasarı ile hastalık aktivitesini gösterirken; yetişkinlerde bu kronik böbrek hastalığı (KBH) ile sonuçlanan geri dönüşü olmayan bir kroniklik işaretidir. Biyopsi anındaki tahmini glomerüler filtrasyon hızı (estimated glomerular filtration rate-eGFR), pediatrik hastalarda; yaşlı gruplarla karşılaştırıldığında daha yüksektir (38, 39). Pediatrik hastalar genellikle normal kan basıncına sahiptir ve yetişkinlerden daha az antihipertansif tedavi almaktadır (38).

Pediatrik hastaların yaklaşık %8 ila %16'sında, serum IgA seviyeleri artmış olabilir ancak tek başına bir anlamı yoktur (40). IgAN'lı çocuklarda serum Gd-IgA1 seviyeleri ve serum Gd-IgA1/total IgA oranı yükselir ve tanısal olarak değerlidir (41).

IgAN tanısı çoğu zaman asemptomatik hematüri veya proteinüri nedeniyle yapılan böbrek biyopsisi ile konulmaktadır (42). IgAN'de bazı hastalar kalıcı bir remisyona sahip olurken birçok hasta yetişkinlik döneminde böbrek fonksiyonlarında yavaş ve kalıcı bir düşüş göstermektedir (43).

2.1.4. Histolojik Bulgular ve Sınıflandırma

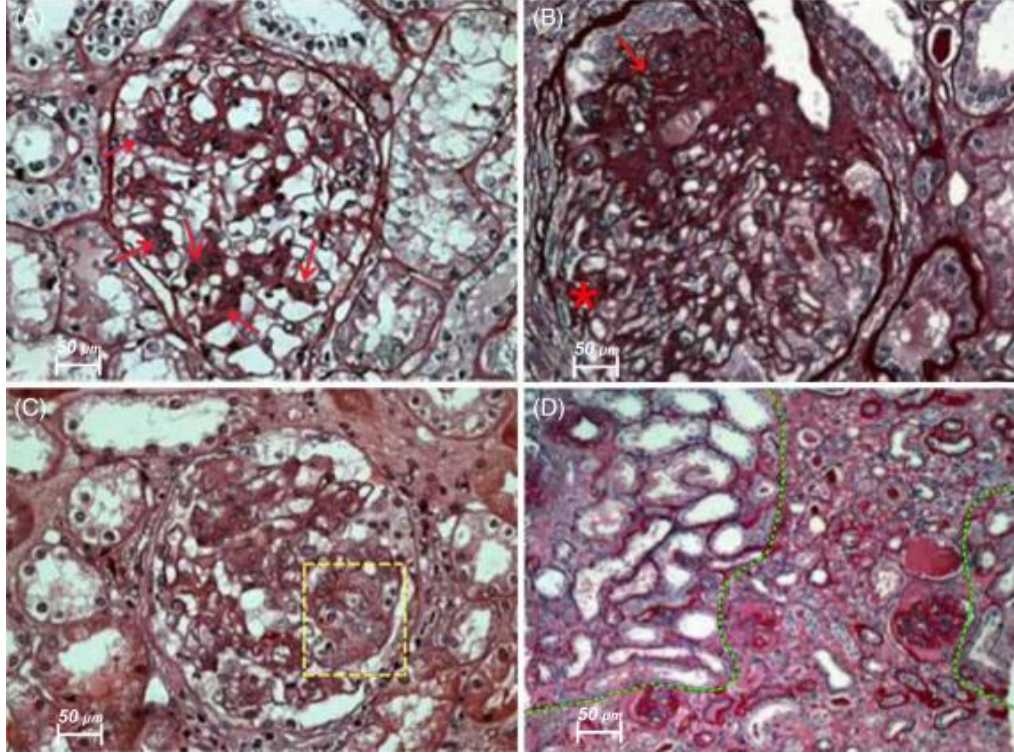
IgAN tanısı, böbrek biyopsisinde immünfloresan mikroskopide mezangial IgA birikimlerinin saptanması ile konur (21) (Şekil 2.3). Diğer histopatolojik özellikler de prognozu tahmin etmek için önemlidir.



21 numaralı kaynaktan alınmıştır.

Şekil 2.3. İmmünfloresan görüntüde mezangial hücrelerde IgA birikintileri (21)

Patolojik değerlendirmede Böbrek Hastalıkları Uluslararası Çalışması (International Study of Kidney Disease in Children- ISKDC) ve Oxford sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Oxford sınıflandırmasında (MEST-C); glomerüllerin $>50\%$ 'sinde mezangial hiperselülerite olması/olmaması (M0/M1), herhangi bir glomerülde endokapiller hiperselülerite varlığı (E1), segmental glomerüloskleroz varlığı S1, kortikal alanın $1-25\%$ (T0), $26-50\%$ (T1), $>50\%$ 'sinde fibrozis varlığı (T2) ve glomerüllerde $1-25\%$ kresent varlığı (C1) 25% ve üzeri kresent varlığı (C2) olarak tanımlanır (37, 44). Patolojik özellikler Şekil 2.4'de görsel olarak sunulmuştur.



45 numaralı kaynaktan Türkçeleştirilerek alınmıştır.

Şekil 2.4. IgAN'de böbrek biyopsisi histolojik bulguları (PAS boyama/ 400 x büyütme) (45)

(A) Mezangial proliferasyon (kırmızı oklarla gösterilmiştir)

(B) Segmental glomerüloskleroz kırmızı okla gösterilmiştir ve kırmızı yıldız kapsüler adezyonlu bir bölgeyi göstermektedir.

(C) Endokapiller hiperselülarite sarı kesikli çizgilerle sınırlanmış alanda temsil edilmiştir;

(D) Tübül atrofi/interstisyel fibrozis yeşil kesikli çizgiler arasındaki alanda temsil edilmiştir.

2.1.5. Prognoz

IgAN tanıdan sonraki 20 yıl içinde %10-20 oranında SDBH'na ulaştığı bildirilen yavaş ilerleyen bir hastalıktır (2, 3). Güncel literatürde, en bilinen risk faktörleri; tanı anında proteinüri, azalmış böbrek fonksiyonu ve hipertansiyon varlığıdır. Bu bulgular birçok çalışmada izlemde böbrek fonksiyon kaybı ve böbrek biyopsisinde histopatolojik hasar ile ilişkilendirilmiştir (45, 46).

MEST-C Oxford sınıflandırması, IgAN'deki riski tahmin etmek için en çok kullanılan araçlardan biridir. Oxford sınıflandırmasının performansını pediatrik hastalarda değerlendiren az sayıda çalışma vardır ve hastalığın seyrinin pediatrik grupta yavaş oluşu sonuçların değerlendirilmesini güçleştirmektedir (45, 46). 2018'de, VALIGA kohort çalışmasının bir güncellemesi, Avrupa'da IgAN'li çocuk hastaların

uzun vadeli sonuçlarını değerlendirmiştir. Çalışma, MEST-C sınıflandırmasının M, E, S, T bileşenlerine dayalı olarak böbrek biyopsi lezyonları ile hastalığın ilerlemesi arasında bağımsız bir ilişki olduğunu göstermiştir. Kresentlerle (C) sadece immunsupresif tedavi almayan hastalarda hastalığın ilerlemesi ile ilişki bulunmuştur (47). Bununla birlikte, E, C ve M lezyonlarının kortikosteroidler ve immunsupresif tedaviden sonra azalabileceğini belirtilmiştir. İzlemde tekrar biyopsi yaygın olarak yapılmadığından, bu potansiyel olarak değişebilir patolojik özelliklerin gerçek prognostik değeri bilinmemektedir (47).

IgAN patofizyolojisi ile ilgili yeni kanıtlar buldukça potansiyel prognostik belirteçler ortaya çıkmaktadır. Alternatif ve lektin kompleman yollarının aktivasyonu da böbrek lezyonlarına yol açabilir (48). CD89-IgA kompleksleri, kopeptin, C4, mannoz bağlayıcı lektin ve IgA1/C3 ve C3/C4 oranları gibi birçok plazma biyobelirteçleri ve potansiyel prognostik belirteçler olarak denenmiştir (40, 49-51). Bazı araştırmacılar böbrek dokusundaki C4d ve C3'ün glomerüler veya mezangial birikimlerinin prognoz için fikir verebileceği sonucuna varmışlardır (52-54). Mevcut sınıflandırma sistemleri kompleman immün boyamayı içermemektedir, bu da bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir (8, 55).

2019 yılında Barbour ve arkadaşları IgAN prognozu için MEST histolojik skoru, kan basıncı, yaş, kullanılan ilaç, böbrek biyopsisi sırasındaki proteinüri dahil olmak üzere etnik özelliklerle ilişkili olarak, eGFR'de %50'lik bir düşüşü tahmin edebilen bilgisayar tabanlı bir model geliştirmeye çalışmışlardır (56). 2021 yılında aynı ekip Uluslararası IgAN prognoz tahmin aracını (Qxmd) 1.060 çocuktan oluşan çok ırklı uluslararası bir kohortta kullanmıştır (17). Bu çalışmada tanı yaşı, etnik köken, cinsiyet, tanı anındaki sistolik ve diastolik kan basıncı, serum kreatinin düzeyi, idrarda protein atılımı, ACEi/ARB ve immunsupresyon kullanımı verilerinden yola çıkılarak IgAN'li çocuklarda eGFR'da %30'luk bir düşüş riski tahmin edilmeye çalışılmıştır (17).

2.1.6. Tedavi

IgAN sinsisi seyri ve potansiyel şiddeti nedeniyle erken müdahale gerektirmektedir. Uzlaşmış sağlanmış bir böbrek biyopsisi endikasyonu olmaması ve

çoğu hastanın uzun süre asemptomatik kalması nedeniyle tanı genellikle hastalığın ileri evrelerinde konulabilmektedir (56).

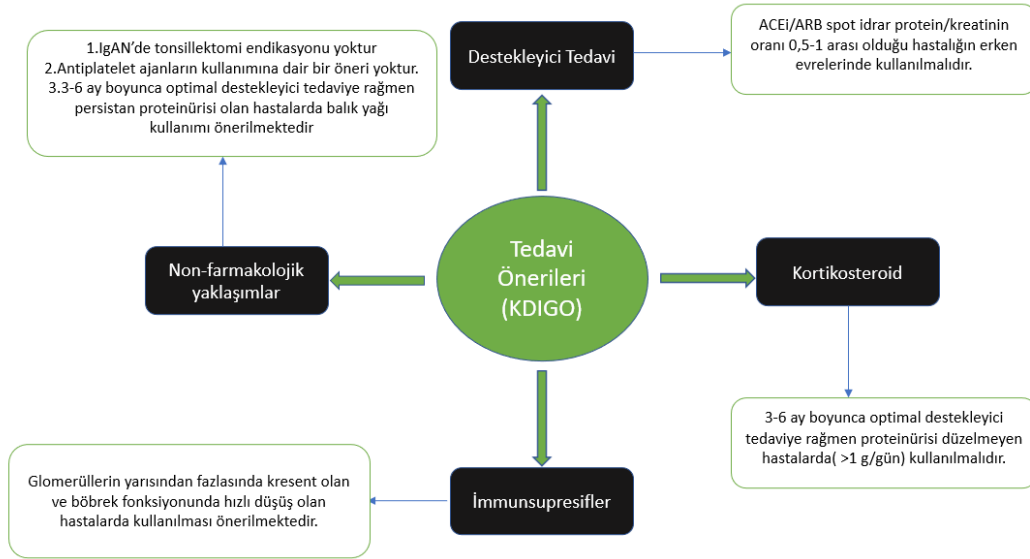
KDIGO'nun protokolüne göre antihipertansif ve antiproteinürik tedavi, kortikosteroidler, immunsupresif ajanlar ve balık yağı kullanımı vb yaklaşımlar önerilen tedavi seçenekleridir. Pediatrik yaş grubu için veriler sınırlı olduğundan, çocukların tedavisinde yetişkin hasta protokollerinin kullanımını önermektedir (14, 57).

Renal fibrozis gelişiminde doku düzeyinde RAS aktivasyonu rol alır. IgA-immün komplekslerinin mezangial hücrelere bağlanması, RAS'ın lokal hiperaktivasyonunu indükleyerek, anjiyotensin II ve aldosteron salınımına neden olur (58). Anjiyotensin II'nin lokal üretimi, mezangial proliferasyonu uyarır ve RAASİ; özellikle mezangial immün birikintilerin varlığında, anjiyotensin II'nin mezangial hücreler üzerindeki etkisini engellemektedir (59, 60). RAASİ; akut böbrek hasarı ve glomerüler inflamasyon yokluğunda proteinüri <0.5 g/gün/1.73 m² olan hastalarda etkili bulunmuştur (61). Coppo ve arkadaşları tarafından yürütülen plasebo kontrollü bir çalışma orta derecede proteinürisi olan IgAN'li hastalarda hastalığın ilerlemesini azaltmada anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE-i) tedavisinin yararını göstermiştir (62). RAASİ, hipertansiyon ve proteinüri gibi önemli prognostik faktörleri iyileştiren etkileri nedeniyle IgAN tedavisinde yararlıdır, yan etkileri azdır ve bu nedenle IgAN başlangıcında ilk tedavi seçeneğidir (63, 64).

KDIGO kılavuzları IgAN'de, 3-6 aylık destek tedaviye rağmen persistan proteinürisi olan (>1 g/gün) hastalarda 6 ay kortikosteroid kullanılmasını önermektedir (13-15). Kortikosteroidlerin, IgAN tedavisinde etkinliklerini ve güvenliğini değerlendiren az sayıda randomize kontrollü çalışma vardır. Yakın zamanlı bir metaanalizde 10 randomize kontrol çalışma değerlendirilmiş, oral prednizolon kullanımının böbrek fonksiyonunun iyileşmesine katkıda bulunduğu, birçok vakada eGFR artışı ve proteinürinin azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (65). Halen IgAN'de steroidlerin kesin endikasyonları tanımlı değildir (66). Sistemik steroidlerin çocuklarda özellikle büyüme-gelişme üzerine yan etkileri vardır ve bu etkilerden korunmak için yeni formülasyonlar üzerinde çalışılmaktadır. Yetişkinlerde yapılmış bir kontrollü çalışma, yavaş salımlı enterik budesonid'in proteinüriyi azalttığını ve eGFR'yi koruduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, IgAN'ın patogenezinde mukozal

bağışıklığın önemini göstermiştir. Mukoza hedefli kortikosteroidlerin IgAN'deki başarısı, sistemik uygulama ihtiyacını azaltmaktadır (67).

Yoğun immunsupresyonun (siklofosamid ve azatioprin) glomerüllerin yarısından fazlasında kresent olan ve böbrek fonksiyonunda hızlı düşüş olan hastalarda kullanılması önerilmektedir. KDIGO yönergeleri, mikofenolat mofetil veya antiplatelet ilaçların kullanımını desteklememektedir. Tonsillektomi, özellikle Japonya'da bazı merkezler tarafından önerilmiştir, ancak randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen verilerin eksikliği nedeniyle KDIGO kılavuzlarına dahil edilmemiştir (14, 29).



Şekil 2.5. IgAN'de KDIGO'nun tedavi önerileri(14)

2020 yılında yapılan bir Cochrane analizinden elde edilen verilere göre; proteinürisi > 1 g/gün olan hastalarda, iki ila dört ay süreyle ve azaltılarak verilen steroid tedavisi, plasebo veya standart tedaviye kıyasla SDBH'na ilerlemeyi önlemiş ve tam remisyonu sağlayabilmiştir (68). Azatioprin, siklofosamid, mikofenolat mofetil (MMF), kalsinörin inhibitörlerinin son dönem böbrek hastalığı üzerinde etkileri belirsiz bulunmuştur (68).

IgAN'ın optimal tedavisi net değildir. Hastanın tedavi planı çoğunlukla idrar protein/kreatinin oranı ve böbrek biyopsisinde kresent olup olmadığına göre yapılmaktadır (14). Hastalık genellikle uzun bir progresyon süresine sahip

olduğundan, çocuk hastalar yaşamları boyunca farklı tedaviler almaktadır (69). Bu nedenle öncelikle daha güvenli tedavi seçenekleri seçilmelidir (3). Hastalığın prognozu ve patogenetik mekanizmaların daha iyi anlaşılması yeni yaklaşımlara rehberlik edebilir (70).

2.2. İmmünglobulin A vaskülit (Henoch Schönlein Purpura- HSP) Nefriti

2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Henoch-Schönlein purpurası olarak da adlandırılan IgA vaskülit (IgAV), küçük damarları tutan ve sıklıkla cilt, gastrointestinal sistem, eklemler ve böbrekleri etkileyen bir hastalıktır (4). Hastalığın tanısı palpabl purpura (trombositopeni ilişkili olmayan) (zorunlu kriter) ve; karın ağrısı, artrit veya artralji, nefropati bulguları (hematüri ve/veya proteinüri), IgA baskın depolanma gösteren doku biyopsisi (deri/böbrek) kriterlerinden en az birisinin birlikteliği ile konulur (4).

IgAV insidansı her 100.000 çocukta yaklaşık 3-27 vakadır (71) ve herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir, en yüksek insidans 4-6 yaş arasındadır, vakaların %90'ı 10 yaşın altındadır (5). Erkeklerde görece daha sık görülür (E/K oranı 1.5:1) (72).

2.2.2. Patogenez

Etyoloji tam olarak açıklanamamıştır. IgAN patogenezi açıklanmaya çalışan dört virüs hipotezi; IgA vaskülit ile ilişkili nefritin de temelini oluşturmaktadır. Gd-IgA1 oluşumu "ilk virüs" ve bu anormal immünglobuline özgü antikorların üretimi "ikinci virüs"tür. Daha sonra otoantikorlar ve Gd-IgA1 birleşerek "üçüncü virüs" olan immün kompleksleri oluşturur. Mezangial hücre aktivasyonu, inflamatuvar mediatörlerin salınımı ve glomerüler hasar ile sonuçlanan Gd-IgA1 içeren immün komplekslerin mezangial birikimi "dördüncü virüs"u oluşturur (6). İnflamatuvar hücrelerin klirensinde azalma, apoptotik disregulasyon ve vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) gibi büyüme faktörleri de hastalık gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (73, 74)

2.2.3. Klinik Prezantasyon ve Renal Tutulum

IgAV'nin seyri genellikle iyidir ve kendi kendini sınırlar, ancak hastaların %30-50'sinde proteinürinin eşlik ettiği veya etmediği mikroskopik hematüriden nefritik veya nefrotik sendroma, hızlı ilerleyen glomerülonefrite kadar uzanan bir prezantasyonla nefrit görülebilir. IgAVN'in en sık bulgusu proteinürinin eşlik ettiği veya etmediği mikroskopik hematüridir (75, 76).

Renal bulgular vakaların %85'inde hastalığın 1. ayında, %91'inde 6 hafta içinde ve %97'sinde ilk 6 ay içinde gelişmektedir (77). Bu nedenle IgAV geçirmiş bir çocuk hastada 6-12 aylık süre boyunca kan basıncı ölçülmesi ve idrar tahlili yapılması önerilmektedir (78). KBH riski farklı çalışmalarda % 5-45 oranlarında bildirilmiştir (77, 79-82). Nefritik/nefrotik sendromlu hastalar KBH açısından daha riskli bulunmuştur (80, 81).

2.2.4. Histolojik Bulgular Sınıflandırma

Akut böbrek hasarı evre 3b, nefritik sendrom varlığında biyopsi düşünülmelidir. 4 haftadır sebat eden nefrotik sendrom, 4 haftadır sebat eden ağır proteinüri (spot idrar protein/kreatinin>2 mg/mg), üç ay sebat eden orta düzey proteinüri (spot idrar protein/kreatinin: 1-2 mg/mg) durumlarında da böbrek biyopsisi yapılması önerilmektedir (83-85).

Biyopsi değerlendirmesinde en yaygın kullanılan sınıflamalar ISKDC ve patofizyolojik ve histolojik olarak IgA vaskülitine nefritine benzer olan IgA nefropatisi için geliştirilmiş olan Oxford Sınıflaması'dır (86, 87). İmmü floresan incelemede mezangiumda IgA depolanması ile birlikte farklı derecelerde IgG, IgM ve C3 birikimi görülebilir (5). Glomerüller ve kresentleri baz alan ISKDC sınıflamasının klinik prezantasyon ve prognoz ile ilişkisi net değildir (18, 88). Günümüzde kullanımı daha da artan lezyonların kronisite durumunu, tübüler ve intersitisyel alanları da değerlendiren Oxford sınıflamasının klinik prognoz ile korele olabildiği gösterilmiştir (89). Yakın zamanlı bir Türkiye çalışması mezangial hiperselülerite ile proteinüri; segmental glomerüloskleroz, tübüler atrofi/interstisyel fibroz ve %50'nin üzerinde kresent varlığının biyopsi sırasında azalmış eGFR ile ilişkili olduğunu bildirmiş, segmental glomerüloskleroz ve tübüler atrofi/interstisyel fibrozun kötü renal sağkalımı öngördüğünü göstermiştir (19).

2.2.5. Prognoz

IgAVN'de prognostik faktörler tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Şiddetli klinik (böbrek yetmezliği veya nefrotik sendrom) veya histolojik (yaygın ekstrakapiller proliferasyon) prezentasyon kötü renal sonuçlarla ilişkilendirilmiştir ve bu hastalar daha agresif tedavi edilmelidir. 1970'lerden beri yazarlar, nefritik ve nefrotik sendrom ile prezentasyonun ve böbrek biyopsisinde yüksek oranda kresent görülmesinin kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu vurgulamışlardır (90). Coppo ve arkadaşları, biyopsi sırasında eGFR düşüklüğü, hipertansiyon ve proteinüri varlığının böbrek yetmezliği ile ilişkili olduğunu göstermiştir (18). Mir ve arkadaşları IgAVN'li hastaların çoğunluğunun uzun süreli takipte tamamen iyileştiğini ve sadece %1.2'sinde böbrek yetmezliği geliştiğini bildirmiştir (91).

Halling ve arkadaşları böbrek biyopsisinde bulunan ciddi morfolojik değişikliklerin sadece nefrotik aralıkta proteinürisi olan hastalarda değil, aynı zamanda hafif proteinürisi olan hastalarda da meydana geldiğini göstermiştir. Bu gözlem, hastalığın başlangıcındaki klinik bulguların morfolojik değişiklikleri öngöremeyeceğini düşündürmektedir (92). Patolojik bulgularla prognoz açısından ilişki araştırılan çalışmalarda; Oxford klasifikasyonuna dayalı verilerde tübüler atrofi, interstisyel fibrozis veya glomeruloskleroz kötü prognozla ilişkilendirilmiştir, ISDKC klasifikasyonuna dayalı verilerde histolojik bulguların prognozla ilişkisi konusunda değişken sonuçlar elde edilmiştir (19, 84, 93).

Tedavide ACEi ve/veya steroidlerin erken başlanması renal prognoz üzerine olumlu etkileri de gösterilmiştir (84, 93).

2.2.6. Tedavi

IgAVN'de tedavi için bir fikir birliği bulunmamaktadır. Literatürdeki çalışmaların çoğu az hasta sayılı retrospektif çalışmalardır (78). Bu durum hekimleri kendiliğinden düzelebilecek vakalara aşırı immunsupresif tedavi vermek ile aktif hastalığı olan bir hastaya az tedavi vermek arasında bırakmaktadır. Tedavilerin muhtemel yan etkileri de düşünüldüğünde durum daha da karmaşıklaşmaktadır (94, 95).

2021 yılında KDIGO tarafından yayınlanan rehber; proteinürisi ($>0.5-1$ g/gün/1.73 m²) olan IgAVN hastalarında proteinüriyi azaltmak ve böbrek koruyucu

etkiden yararlanmak amaçlı ACEi veya ARB kullanılmasını önermektedir (14). Devam eden proteinüri ve eGFR>50 ml/dak/1.73 m² varlığında 6 ay süreli steroid tedavisi önerilmektedir. Kresentik IgAVN, nefrotik sendrom ve/veya renal fonksiyonlarda bozulma durumlarında bolus steroid, siklofosfamid, plazmaferez önerilen tedavi seçenekleri arasındadır (14, 16).

Avrupa kaynaklı bir uzlaşma rehberi (SHARE- The Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe) hafif nefritte (normal eGFR ve hafif/orta proteinüri) oral prednizolon kullanımını eğer tedaviye yanıt alınmaz ise azatioprin, MMF gibi diğer immunsupresif ajanların eklenmesini; orta dereceli nefritte (renal biyopside <%50 kresent ve bozulmuş eGFR veya şiddetli persistan proteinüri), oral ve/ veya bolus steroid verilmesini, birlikte veya sonrasında biyopsi bulgularına göre azatioprin, MMF veya intravenöz siklofosfamid eklenmesini; şiddetli nefritte (renal biyopside >%50 kresent ve bozulmuş eGFR veya şiddetli persistan proteinüri) intravenöz bolus steroid ve siklofosfamid ile elde edilecek remisyon sonrası oral steroid ve azatioprin/ MMF kullanılmasını önermiştir. Kalıcı proteinürisi (>3 ay) olan hastalar, prednizolon veya başka bir immunsupresif tedavi alıp almadıklarına bakılmaksızın ACEi/ARB ile tedavi edilmelidir (96).

Rituksimab tedavisinin steroid ihtiyacını azalttığını gösteren vaka serileri bulunmaktadır fakat erişkin çalışmalarında etkinliği gösterilememiştir ve çocuk yaş grubunda çalışmalar yetersizdir (97, 98). Plazmaferez ağır vakalarda immün kompleksleri azaltmak için kullanılabilir ancak invazif bir tedavi olduğu unutulmamalıdır (99). Tonsillektomi, intravenöz immunglobulin, ürokinaz, balık yağının tedavideki yeri tartışma konusudur (100).

2.3. IgA Nefropatisi ve IgA Vaskülit Nefriti aynı hastalık mı?

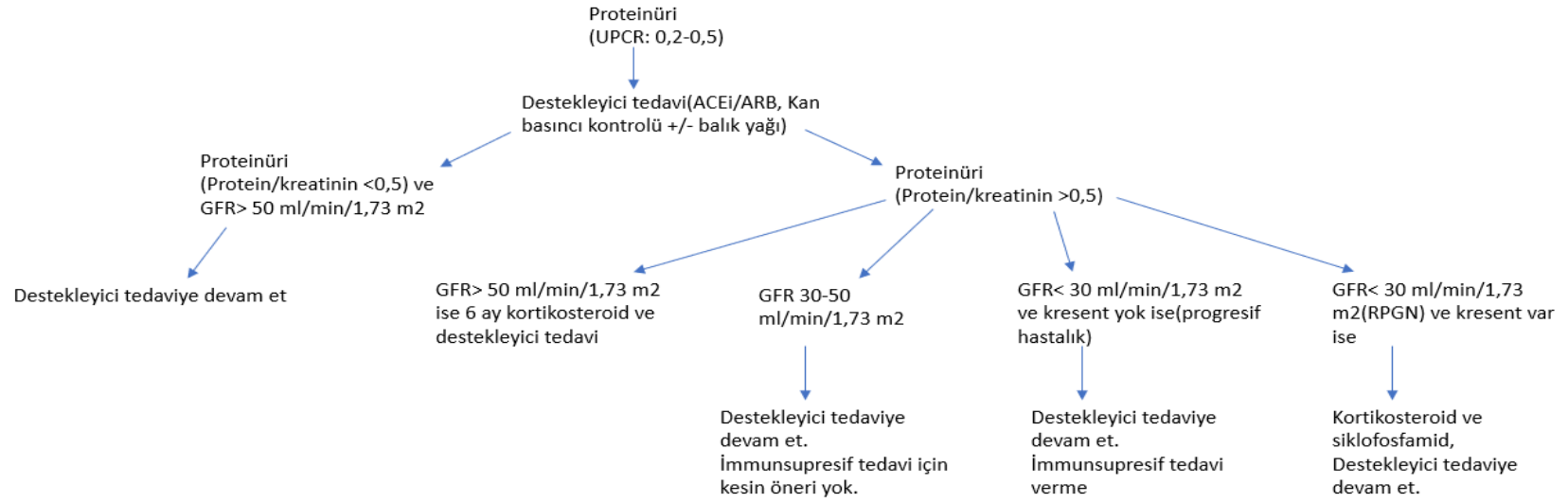
IgA vaskülit nefriti ve IgA nefropatisi, pediatrik popülasyonda yaygın olarak görülen glomerülopatilerdir. Benzer patolojik ve biyolojik özelliklere sahip olmakla beraber önemli farklılıklara da sahiptir (3) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. IgAVN ve IgAN'de benzerlikler ve farklılıklar (2, 3, 6, 101)

	IgAV Nefriti	IgA Nefropatisi
Ortanca tanı yaşı (yıl)	9.1	12.1
Klinik Prezantasyon		
Nefrotik düzeyde proteinüri	%40	%18
Extrarenal bulgular	Yaygın (artralji, GİS bulguları, lökositoklastik vaskülit)	Nadir
İmmüsupresif Tedavi	Daha sık	Daha az
Histopatoloji	Kresent ve nekroz daha sık	Daha az kresent
Patogenez	Gd-IgA1 seviyesi artmış Gd-IgA1 e karşı antikor İmmün kompleksler Kompleman aktivasyonu	Gd-IgA1 seviyesi artmış Gd-IgA1 e karşı antikor İmmün kompleksler Kompleman aktivasyonu
Klinik remisyon	%98	%30-50
CKD5	%1-3 (Adolesan başlangıçta yüksek risk)	%10-20 (Tanıdan 20 yıl sonra)

IgAV kutanöz bir küçük damar vaskülitidir (lökositoklastik vaskülit olarak da bilinir) ve ayak bileklerinde, alt bacaklarda baskın olan palpabl purpura tanıda gerekli ve ayırt edici lezyondur. Artrit, karın ağrısı, pankreatit, nefrit, pulmoner tutulum ve nörolojik tutulum gibi başka eşzamanlı klinik belirtilere sahip olabilir. IgAVN, akut glomerüler inflamatuvar lezyonlar olarak ortaya çıkma eğilimi gösterirken, IgAN yavaş fakat ilerleyici mezangial lezyonlar geliştirme eğilimindedir (102).

KDIGO çalışma grubu, IgAN ve IgAVN için benzer tedavi önerilerinde bulunmuştur. Şekil 2.6 yönergeleri özetlemektedir (3, 14).



3 numaralı kaynaktan Türkçeleştirilerek alınmıştır.

Şekil 2.6. IgAVN ve IgAN'de KDIGO'ya göre tedavi yönergeleri (3)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Özellikleri

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'na takip ve tedavileri sürdürülen, biyopsi ile Ocak 2005 ile Aralık 2021 tarihleri arasında IgA nefropatisi veya IgA vaskülit nefriti tanısı almış, en az 6 aylık izlem verisi bulunan çocuk hastalar dahil edilmiştir.

3.2. Kullanılan Gözlem ve Laboratuvar Teknikleri

Hastaların tanı, 3.ay, 6.ay, 12. ay ve son başvuru dönemlerine ait verilerine hastane kayıtlarından ulaşıldı. Hastaların takip verilerinden cinsiyet, yaş, boy, kilo, biyopsi tarihi, kan basıncı, serum kreatinini, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), mikroskobik veya makroskobik hematüri varlığı, 24 saatlik idrardaki protein atılım miktarları, spot idrar protein/kreatinin oranı, spot idrar albümin/kreatinin oranı, almakta oldukları ACEi, ARB, balık yağı, E vitamini, steroid ve diğer immunsupresif tedaviler kaydedildi (EK-1).

Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) hesaplanmasında modifiye Schwartz formülü kullanıldı (103).

Hipertansiyon tanısı çocuk ve adolesanlarda hipertansiyon yönetimi için oluşturulmuş 2016 Avrupa Hipertansiyon Derneği kılavuzuna göre konuldu (104).

Böbrek tutulumu mikroskobik hematüri \pm hafif proteinüri, nefritik sendrom, nefritik sendrom + nefrotik düzeyde proteinüri, nefrotik sendrom olarak derecelendirildi. Nefritik sendrom tanısı; hematüri, hipertansiyon ve/veya ödem, oligüri ve değişen derecelerde anormal böbrek fonksiyonu ile konuldu. Nefrotik sendrom tanısı ödem, hipoalbuminemi ($<2,5$ g/dL) ve ağır proteinüri (Spot protein/kreatinin >2 mg/mg veya 24 saatlik idrarda 40 mg/m²/sa üzerinde protein atılımı) varlığı ile konuldu.

Mikroskobik hematüri: her sahada beşten fazla kırmızı küre bulunması olarak tanımlandı (105).

CKD tanısı, 3 aydan uzun süren anormal böbrek fonksiyonu olduğunda konuldu ve şu şekilde derecelendirildi;

Evre 1: normal veya artmış GFR (≥ 90 ml/dk/1.73 m²) ile böbrek hasarı

Evre 2: Hafif derecede azalmış (60-89 ml/dk/1.73 m²),

Evre 3a: Hafif-orta derecede azalmış GFR (45-59 ml/dk/1.73 m²)

Evre 3b: Orta derecede ciddi derecede azalmış GFR (30-44 ml/dk/1.73 m²)

Evre 4: Ciddi derecede azalmış GFR (15–29 ml/dk/1.73m²)

Evre 5: Son Dönem Böbrek Hastalığı (< 15 ml/dak/ 1.73 m²).

Renal replasman tedavileri periton diyalizi/hemodiyaliz veya böbrek nakli olarak kaydedildi.

Biyopsi örnekleri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirildi. Patolojik derecelendirme Oxford Sınıflaması kriterlerine göre yapıldı; glomerüllerin >%50'sinde mezangial hiperselülerite olması/olmaması (M0/M1), herhangi bir glomerülde endokapiller hiperselülerite varlığı (E1), segmental glomerüloskleroz varlığı S1, kortikal alanın %1-25 (T0), %26-50 (T1), >%50'sinde fibrozis varlığı (T2) ve glomerüllerde %1-25 kresent varlığı (C1) %25 ve üzeri kresent varlığı (C2) olarak tanımlandı (37, 44).

Hastalar kullandıkları tedavilere göre destek tedavi (sadece ACEi/ARB, balık yağı veya E vitamini tedavisini alan hastalar), steroid tedavisi ve steroide ek diğer immunsupresif ajan (azatioprin, siklofosamid, rituksimab, MMF, siklosporin, takrolimus vb) kullananlar olarak 3 grup halinde sınıflandırıldı.

IgAVN için renal sağkalım, Meadow'un kriterlerine göre yapıldı; A: normal (klinik veya laboratuvar anormalliği yok), B: minör üriner anormallikler (idrar albümin 30-300 mg/gün ±hematüri), C: aktif böbrek hastalığı (idrar albumin >300 mg/gün, hipertansiyon veya eGFR \geq 60 ml/dk/1.73 m² olan yüksek plazma kreatinin düzeyi), D: eGFR < 60 ml/dk/1.73 m² olarak tanımlandı (106).

IgAN için renal sağkalım tam remisyon (CR) ve kısmi remisyon (PR) olarak değerlendirildi. CR, en az iki ardışık ölçümde veya sonraki ziyaretlerde normal böbrek fonksiyonu (GFR>90 mL/dk/1.73 m²) ve proteinüri <0.5 g/gün veya idrar protein/kreatinin (UPCR) <0.5 mg/mg olarak tanımlandı. PR, stabil böbrek fonksiyonu ve başlangıca göre >%50 proteinüri azalması olarak tanımlandı. Renal relaps, proteinüride >%50'lik bir artış ve/veya GFR'de başlangıca göre >%25'lik bir azalma olarak tanımlandı.

Bilgisayar tabanlı renal prognoz tahmin aracı (Qxmd) ile tanı yaşı, etnik köken, cinsiyet, tanı anındaki sistolik ve diastolik kan basıncı, serum kreatinin düzeyi, idrarda

protein atılımı, biyopsi bulguları, ACEi/ARB ve immunsupresyon kullanımı verileri girilerek hastaların 5 yıl sonunda eGFR seviyelerinde %30'luk düşüş riski tahmin edildi (EK-2) (17).

3.3. İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Araştırmadan elde edilen veriler IBM SPSS 23.versiyon (Statistical Package for Social Sciences-23) programına kaydedildikten sonra grupların genel özellikleri için tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan veriler için ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan veriler için ortanca ve minimum-maksimum değerleri ile verilmiştir. Kategorik değişkenler ise olgu sayısı (n) ve yüzdesi (%) ile gösterilmiştir.

Nicel değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov/Shapiro Wilk normallik testi ve histogram ile incelenmiştir.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare ve Fisher's exact testleri, bağımsız iki grubun sürekli bir veri ile karşılaştırılmasında sürekli veri her iki grupta normal dağılıyorsa student t test, normal dağılmıyorsa Mann-Whitney U testi, bağımsız üç grubun sürekli bir veri ile karşılaştırılmasında ise sürekli veri her üç grupta normal dağılıyorsa tek yönlü varyans analizi (ANOVA), normal dağılmıyorsa Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

Bağımlı üç ve daha fazla grubun zaman içindeki değişiminin karşılaştırılmasında unstandardize rezidüellerin dağılımı normal dağılıma uyduğunda Repeated Measures ANOVA testi, uymadığında ise Friedman testi kullanılmıştır.

Tüm hipotez testlerinde iki yönlü anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.4. Etik Kurul Onayı

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul'unun 10/05/2022 tarihli toplantısında çalışma için onay verilmiştir (Proje No: GO 22/455, Karar No:2022/08-34).

4. BULGULAR

4.1. IgA Nefropatisi

4.1.1. Tanı verilerinin değerlendirilmesi

Araştırma kapsamında çalışmaya IgA Nefropatisi tanısı olan 27 hasta dahil edildi. Hastaların ortanca tanı yaşı 12,0 (5,0-16,0) ve 14'ü (%51,9) erkekti. Hastalara ait klinik veriler Tablo 4.1'de belirtilmiştir.

Tablo 4.1. IgAN hastalarının tanı anındaki klinik bulguları

Tanı anında hastaların klinik bulguları	Hasta, n=27
Renal semptom başlangıcından biyopsiye kadar geçen süre (Gün)	195,0 (12,0-1286,0)
Ortanca (Minimum-Maksimum)	
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	100,0 (90,0-130,0)
Ortanca (Minimum-Maksimum)	
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	60,0 (60,0-80,0)
Ortanca (Minimum-Maksimum)	
Hipertansiyon	0 (%0,0)
Prezentasyon	
Hafif hematüri±Hafif proteinüri	10 (%37)
Nefrotik düzeyde proteinüri	4 (%14,8)
Nefrotik sendrom	0 (%0,0)
Nefritik sendrom	9 (%33,3)
Nefritik sendrom+nefrotik düzeyde proteinüri	4 (%14,8)
Nefritik sendrom+nefrotik sendrom	0 (%0,0)

Hastaların tanı anında %81,5'inde hematüri ve %88,5'inde proteinüri mevcuttu. 9 hastada (%33,3) makroskobik hematüri vardı. Ortalama albümin değeri $4,2\pm 0,4$ g/dl idi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. IgAN hastalarının tanı anındaki laboratuvar bulguları

Tanı anında hastaların laboratuvar bulguları	Hasta, n=27
Serum kreatinin (mg/dl)	0,64 (0,37-2,40)
Ortanca (Minimum-Maksimum)	
Serum albümin (g/dl)	4,2±0,4
Ortalama± Standart Deviasyon	
eGFR (ml/dk/1.73 m²)	138,2±48,8
Ortalama± Standart Deviasyon	
<30 ml/dk/1.73 m²	0 (%0,0)
30-60 ml/dk/1.73 m²	2 (%7,4)
60-90 ml/dk/1.73 m²	4 (%14,8)
>90 ml/dk/1.73 m²	21 (%77,8)
24 saatlik idrar protein atılımı (g/gün)	0,52 (0,01-5,11)
Ortanca (Minimum-Maksimum)	
24 saatlik idrar protein atılımı (mg/m²/sa)	17,25 (0,38-140,80)
Ortanca (Minimum-Maksimum)	
<4 mg/m²/sa	3 (%11,5)
4-40 mg/m²/sa	15 (%57,7)
>40 mg/m²/sa	8 (%30,8)
Spot idrar protein/kreatinin (mg/mg)	0,77 (0,05-9,30)
Ortanca (Minimum-Maksimum)	

ACEi :Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, **ARB**: Anjiyotensin reseptör blokeri, **eGFR**:Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

IgAN'de 8 hastanın (%29,6) sadece destek (ACEi/ARB) tedavi aldığı, 11 hastanın (%40,8) destek tedaviye ek olarak steroid tedavisi aldığı, 8 hastanın (%29,6) ise diğer immunsupresif ajanları kullandığı saptandı. İmmunsupresif tedavi alanların dağılımı; 3 hastada (%11,1) siklosporin, 3 hastada (%11,1) azatioprin, 1 hastada (%3,7) takrolimus, 1 hastada (%3,7) farklı dönemlerde siklosporin, MMF ve takrolimus kullanımı şeklinde idi.

Hastaların biyopsi bulguları Oxford sınıflandırmasına göre derecelendirildi. Biyopsi bulguları Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3. IgAN hastalarının Oxford sınıflandırmasına göre patolojik özellikleri

Oxford Sınıflandırması	Hasta, n=27
M0	1 (%3,7)
M1	26 (%96,3)
E0	8 (%29,6)
E1	19 (%70,4)
S0	17 (%63,0)
S1	10 (%37,0)
T0	20 (%74,1)
T1	7 (%25,9)
T2	0 (%0,0)
C0	19 (%70,4)
C1	8 (%29,6)
C2	0 (%0,0)
Kresent varlığı	8 (%29,6)
Kresent yüzdesi	0,0 (0,0-24,0)
Ortanca (Minimum-Maksimum)	

4.1.2. İzlem Verilerinin Değerlendirilmesi

IgAN tanılı hastaların ortanca takip süresi 40 (6-107) ay idi. Hastaların tedavi ile remisyona girme süresi ortanca 88 (15-626) gün idi.

Altı (%22,2) hasta izlemde relaps oldu.

İzlem süresi sonunda ortalama eGFR değeri $148,9 \pm 31,7$ ml/dk/1.73 m² (Tablo 4.17, Şekil 4.2) ve spot idrar protein/kreatinin ortanca değeri 0,18 mg/mg (0,04-1,60) idi (Tablo 4.16, Şekil 4.1).

Son vizitte 23 hasta tam remisyona, 3 hasta kısmi remisyona ulaşırken bir hastada (%3,7) son dönem böbrek hastalığı gelişti. SDBH gelişen hasta hemodiyaliz programında izlendi.

Hastaların renal sağkalımlarına etki edebilecek tanı anındaki klinik, laboratuvar bulguları ve aldıkları tedaviler incelendi (Tablo 4.4 ve Tablo 4.5). IgAN'de

tanı anında düşük serum albumin düzeyi ($p=0,011$), ağır proteinüri ($p=0,032$) ve remisyona girme süresi ($p=0,035$) kötü prognoz ile anlamlı olarak ilişkili bulundu.

Tablo 4.4. IgAN hastalarında klinik bulguların renal sağkalım üzerine etkisinin incelenmesi

Klinik özellikler	Renal Sağkalım		
	CR (n=23)	PR/CKD (n=4)	p
Tanı yaşı (Yıl) Ortanca (Minimum-Maksimum)	12 (6-16)	11 (5-12)	0,111
Renal semptom başlangıcından biyopsiye kadar geçen süre (Gün) Ortanca (Minimum-Maksimum)	195 (12-1286)	225,5 (103-917)	0,622
Remisyona girme süresi (Gün) Ortanca (Minimum-Maksimum)	82 (15-215)	243 (96-626)	0,035*
Sistolik Kan Basıncı (mmHg) Ortanca (Minimum-Maksimum)	100 (90-130)	95 (90-100)	0,049
Diastolik Kan Basıncı (mmHg) Ortanca (Minimum-Maksimum)	60 (60-80)	60 (60-60)	0,147
Prezentasyon			0,008*
Hafif hematüri±Hafif proteinüri	10 (%43,5)	0 (%0,0)	
Nefrotik düzeyde proteinüri	4 (%17,4)	0 (%0,0)	
Nefrotik sendrom	0 (%0,0)	0 (%0,0)	
Nefritik sendrom	8 (%34,8)	1 (%25,0)	
Nefritik sendrom+nefrotik düzeyde proteinüri	1 (%4,3)	3 (%75,0)	
Nefritik sendrom+nefrotik sendrom	0 (%0,0)	0 (%0,0)	

CKD: Kronik böbrek hastalığı, CR: Tam remisyon, PR: Kısmi remisyon, * $p<0,05$

Tablo 4.5. IgAN hastalarında laboratuvar bulguların ve tedavilerin renal sağkalım üzerine etkisinin incelenmesi

Laboratuvar özellikler	Renal Sağkalım		
	CR (n=23)	PR/CKD (n=4)	p
Serum kreatinin (mg/dl) Ortanca (Minimum-Maksimum)	0,52 (0,37-2,40)	0,80 (0,64-1,07)	0,082
Serum albümin (g/dl) Ortanca (Minimum-Maksimum)	4,38 (3,42-5,12)	3,72 (3,50-4,04)	0,011*
eGFR (ml/dk/1.73 m²) Ortalama± Standart Deviasyon	144,6±48,6	101,3±34,0	0,102
<90 ml/dk/1.73 m²	4 (%17,4)	2 (%50,0)	0,204
24 saatlik idrar protein atılımı (g/gün) Ortanca (Minimum-Maksimum)	0,5 (0,01-2,36)	2,09 (0,4-5,11)	0,048*
24 saatlik idrar protein atılımı (mg/m²/sa) Ortanca (Minimum-Maksimum)	17,1 (0,4-64,2)	83,7 (15,1-140,8)	0,032*
<4 mg/m²/sa	3 (%13,6)	0 (%0,0)	0,124
4-40 mg/m²/sa	14 (%63,6)	1 (%25,0)	
>40 mg/m²/sa	5 (%22,7)	3 (%75,0)	
Spot idrar protein/kreatinin (mg/mg) Ortanca (Minimum-Maksimum)	0,62 (0,05-2,81)	4,18 (0,77-9,30)	0,011*
Makroskobik hematüri	6 (%26,1)	3 (%75,1)	0,093
Tedavi			0,148
Destek tedavi (ACEi/ARB)	8 (%34,8)	0 (%0,0)	
Destek tedavi+ Steroid	10 (%43,5)	1 (%25,0)	
Steroid+İS	5 (%21,7)	3 (%75,0)	

ACEi :Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, **ARB**: Anjiyotensin reseptör blokleri, **CKD**: Kronik böbrek hastalığı **CR**: Tam remisyon, **eGFR**:Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, **İS**: İmmüsupresif **PR**: Kısmi remisyon
*p<0,05

Hastaların Oxford sınıflandırmasına göre biyopsi bulguları ile renal sağkalım arasındaki ilişki incelendi. Saptanan bulgular Tablo 4.6’da sunulmuştur.

Tablo 4.6. IgAN hastalarında patolojik bulguların renal sağkalım üzerine etkisinin incelenmesi

Patolojik özellikler	Renal Sağkalım		
	CR (n=23)	PR/CKD (n=4)	p
Oxford Sınıflandırması			
M0	1 (%4,3)	0 (%0,0)	1,000
M1	22 (%95,7)	4 (%100,0)	
E0	7 (%30,4)	1 (%25,0)	1,000
E1	16 (%69,6)	3 (%75,0)	
S0	15 (%65,2)	2 (%50,0)	0,613
S1	8 (%34,8)	2 (%50,0)	
T0	17 (%73,9)	3 (%75,0)	1,000
T1	6 (%26,1)	1 (%25,0)	
T2	0 (%0,0)	0 %0,0)	
C0	17 (%73,9)	2 (%50,0)	0,558
C1	6 (%26,1)	2 (%50,0)	
C2	0 (%0,0)	0 (%0,0)	
Kresent yüzdesi	0,0 (0,0-24,0)	2,0 (0,0-7,1)	0,531
Ortanca (Minimum-Maksimum)			

CKD: Kronik böbrek hastalığı **CR:** Tam remisyon, **PR:** Kısmi remisyon

*p<0,05

4.2. IgA Vaskülit Nefriti

4.2.1. Tanı Verilerinin Değerlendirilmesi

Araştırma kapsamında çalışmaya IgA Vaskülit Nefriti tanısı olan 48 hasta dahil edildi. Hastaların ortanca tanı yaşı 8 (4,0-17,0) ve 26'sı (%54,2) erkekti. Hastaların tanı anındaki klinik bulguları Tablo 4.7'de sunulmuştur.

Tablo 4.7. IgAVN hastalarının tanı anındaki klinik bulguları

Tanı anında hastaların klinik bulguları	Hasta, n=48
Renal semptom başlangıcından biyopsiye kadar geçen süre (Gün) Ortanca (Minimum-Maksimum)	23,5 (1,0-554,0)
IgAV tanı tarihinden renal semptom başlangıcına kadar geçen süre (Gün) Ortanca (Minimum-Maksimum)	8,5 (0,0-3178,0)
Sistolik Kan Basıncı (mmHg) Ortanca (Minimum-Maksimum)	105,0 (90,0-140,0)
Diastolik Kan Basıncı (mmHg) Ortanca (Minimum-Maksimum)	60,0 (60,0-85,0)
Hipertansiyon (Evre 1)	3 (%6,3)
Prezentasyon	
Hafif hematüri±Hafif proteinüri	8 (%16,7)
Nefrotik düzeyde proteinüri	22 (%45,8)
Nefrotik sendrom	1 (%2,1)
Nefritik sendrom	4 (%8,3)
Nefritik sendrom+nefrotik düzeyde proteinüri	7 (%14,6)
Nefritik sendrom+nefrotik sendrom	6 (%12,5)

Hastaların tanı anında %97,8'inde proteinüri ve %87,5'inde hematüri mevcuttu. 13 hastada (%27,1) makroskopik hematüri vardı. Ortanca albümin değeri 3,55 g/dl (1,92-4,51) idi. Tablo 4.8'de diğer bulgular verilmiştir.

Tablo 4.8. IgAVN hastalarının tanı anındaki laboratuvar bulguları

Tanı anında hastaların laboratuvar bulguları	Hasta, n=48
Serum kreatinin (mg/dl)	0,46 (0,17-4,74)
Ortanca (Minimum-Maksimum)	
Serum albümin (g/dl)	3,55 (1,92-4,51)
Ortanca (Minimum-Maksimum)	
eGFR (ml/dk/1.73 m²)	169,5±68,0
Ortalama± Standart Deviasyon	
<30 ml/dk/1.73 m²	1 (%2,1)
30-60 ml/dk/1.73 m²	1 (%2,1)
60-90 ml/dk/1.73 m²	5 (%10,4)
>90 ml/dk/1.73 m²	41 (%85,4)
24 saatlik idrar protein atılımı (g/gün)	2,39 (0,15-11,13)
Ortanca (Minimum-Maksimum)	
24 saatlik idrar protein atılımı (mg/m²/sa)	92,20 (3,55-515,00)
Ortanca (Minimum-Maksimum)	
<4 mg/m²/sa	1 (%2,2)
4-40 mg/m²/sa	10 (%22,2)
>40 mg/m²/sa	34 (%75,6)
Spot idrar protein/kreatinin (mg/mg)	4,09 (0,07-23,40)
Ortanca (Minimum-Maksimum)	

ACEi :Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, **ARB**: Anjiyotensin reseptör blokeri, **eGFR**:Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

IgAVN'de 26 hastanın (%54,2) destek tedaviye ek olarak steroid tedavisi aldığı, 19 hastanın (%39,6) diğer immunsupresif ajanlara ihtiyaç duyduğu gözlemlendi. İmmunsupresif tedavi alan hastalar incelediğinde; 5 hastada (%10,4) siklofosfamid, 6 hastada (%12,5) azatioprin, 1 hastada (%2,1) MMF, 1 hastada (%2,1) siklosporin, 1 hastada (%2,1) farklı zamanlarda azatioprin ve siklosporin, 1 hastada (%2,1) farklı zamanlarda azatioprin ve takrolimus, 4 hastada (%8,3) siklofosfamid ve devamında azatioprin tedavileri kullanıldığı görüldü.

Hastaların biyopsi bulguları Oxford sınıflandırmasına göre derecelendirildi. Biyopsi bulguları Tablo 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4.9. IgAVN hastalarının Oxford sınıflandırmasına göre patolojik özellikleri

Oxford Sınıflandırması	Hasta, n=48 (%)
M0	1 (%2,1)
M1	47 (%96,3)
E0	9 (%18,8)
E1	39 (%81,3)
S0	30 (%62,5)
S1	18 (%37,5)
T0	39 (%81,3)
T1	8 (%16,7)
T2	1 (%2,1)
C0	20 (%41,7)
C1	22 (%45,8)
C2	6 (%12,5)
Kresent yüzdesi	5,8 (0,0-76,0)
Ortanca (Minimum-Maksimum)	

4.2.2. İzlem Verilerinin Değerlendirilmesi

Hastaların ortanca takip süresi 35,5 (10,0-159,0) ay idi. Hastaların tedavi ile remisyona girme süresi ortanca 109 (15-1082) gün idi.

Dört (%8,3) hasta izlemde relaps oldu.

İzlem süresi sonunda ortalama eGFR değeri 158,5±34,4 ml/dk/1.73 m² (Tablo 4.17, Şekil 4.2) ve spot idrar protein/kreatinin ortanca değeri 0,10 mg/mg (0,03-0,80) idi (Tablo 4.16, Şekil 4.1). Bir hasta tanı anında (%2,1) böbrek yetmezliği ile prezente oldu ve kısa süre hemodiyalizde izlendi. Son izlemde SDBH olan hasta yoktu.

Son vizitte renal sağkalım Meadow'un kriterlerine göre yapıldı. 30 hasta A (klinik veya laboratuvar anormalliği yok), 16 hasta B (minör üriner anormallikler) ve iki hasta C (aktif böbrek hastalığı: idrar albumin >300 mg/gün, hipertansiyon veya eGFR ≥60 ml/dk/1.73 m² olan yüksek plazma kreatinin düzeyi) grubunda idi. D kategorisinde hasta yoktu.

Hastaların renal sağkalımlarına etki edebilecek tanı anındaki klinik, laboratuvar, biyopsi bulguları ve aldıkları tedaviler incelendi. Remisyona girme süresi uzunluğu kötü prognoz ile ilişkiliydi (p=0,001). Biyopside segmental glomerüloskleroz ve kresent varlığı kötü prognozla anlamlı olarak ilişkili bulundu

(p=0,009, p=0,034). Elde edilen diğer veriler Tablo 4.10, Tablo 4.11 ve Tablo 4.12’de verilmiştir.

Tablo 4.10. IgAVN hastalarında klinik bulguların renal sağkalım üzerine etkisinin incelenmesi

Klinik özellikler	Renal Sağkalım (Meadows’s)		
	A (n=30)	B,C,D (n=18)	p
Tanı yaşı (Yıl) Ortanca (Minimum-Maksimum)	8,0 (4,0-17,0)	9,5 (4-15,0)	0,198
Renal semptom başlangıcından biyopsiye kadar geçen süre (Gün) Ortanca (Minimum-Maksimum)	22 (3-554)	25 (1-509)	0,941
IgAV tanı tarihinden renal semptom başlangıcına kadar geçen süre (gün) Ortanca (Minimum-Maksimum)	5,5 (0-446)	15,5 (0-3178)	0,216
Remisyona girme süresi Ortanca (Minimum-Maksimum)	100 (15-224)	172 (54-1082)	0,001*
Sistolik Kan Basıncı (mmHg) Ortanca (Minimum-Maksimum)	103,5 (90,0-140,0)	105,0 (90,0-120,0)	0,745
Diastolik Kan Basıncı (mmHg) Ortanca (Minimum-Maksimum)	60,0 (60,0-85,0)	65,0 (60,0-80,0)	0,686
Hipertansiyon	3 (%10,0)	0 (%0,0)	-
Prezentasyon			0,741
Hafif hematüri±Hafif proteinüri	5 (%16,7)	3 (%16,7)	
Nefrotik düzeyde proteinüri	14 (%46,7)	8 (%44,4)	
Nefrotik sendrom	1 (%3,3)	0 (%0,0)	
Nefritik sendrom	3 (%10)	1 (%5,6)	
Nefritik sendrom+nefrotik düzeyde proteinüri	5 (%16,7)	2 (%11,1)	
Nefritik sendrom+nefrotik sendrom	2 (%6,7)	4 (%22,2)	

Meadow'un kriterleri; A: normal (klinik veya laboratuvar anormallığı yok), B: minör üriner anormallikler (idrarda albumin 30-300 mg/gün ±hematüri), C: aktif böbrek hastalığı (idrarda albumin >300 mg/gün, hipertansiyon veya eGFR \geq 60 ml/dk/1.73 m² olan yüksek plazma kreatinin düzeyi), D: eGFR < 60 ml/dk/1.73 m²

*p<0,05

Tablo 4.11. IgAVN hastalarında laboratuvar bulguların ve tedavilerin renal sağkalım üzerine etkisinin incelenmesi

Laboratuvar özellikler	Renal Sağkalım (Meadows's)		
	A (n=30)	B,C,D (n=18)	p
Serum kreatinin (mg/dl) Ortanca (Minimum-Maksimum)	0,42 (0,17-1,24)	0,57 (0,23-4,74)	0,141
Serum albümin (g/dl) Ortanca (Minimum-Maksimum)	3,55 (2,10-4,09)	3,52 (1,92-4,51)	0,924
eGFR (ml/dk/1.73 m²) Ortalama± Standart Deviasyon	180,7±66,6	150,6±67,9	0,140
<90 ml/dk/1.73 m²	3 (%10,0)	4 (%22,2)	0,400
24 saatlik idrar protein atılımı (g/gün) Ortanca (Minimum-Maksimum)	1,96(0,15-11,13)	2,55(0,15-8,28)	0,427
24 saatlik idrar protein atılımı (mg/m²/sa) Ortanca (Minimum-Maksimum)	87,6 (6,9-515)	101,6 (3,6-231,5)	0,647
<4 mg/m²/sa	0 (%0,0)	1 (%6,7)	0,239
4-40 mg/m²/sa	8 (%26,7)	2 (%13,3)	
>40 mg/m²/sa	22 (%73,3)	12 (%80,0)	
Spot idrar protein/kreatinin (mg/mg) Ortanca (Minimum-Maksimum)	4,05 (0,31-23,4)	4,26 (0,07-21,65)	0,356
Makroskopik hematüri	6 (%20,0)	7 (%38,9)	0,190
Tedavi			0,009*
Destek tedavi	3 (%10,0)	0 (%0,0)	
Destek tedavi+ Steroid	20 (%66,7)	6 (%33,3)	
Steroid+İS	7 (%23,3)	12 (%66,7)	

ACEi :Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri, eGFR:Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, İS: İmmüsupresif

*p<0,05

Tablo 4.12. IgAVN hastalarında patolojik bulguların renal sağkalım üzerine etkisinin incelenmesi

Patolojik özellikler	Renal Sağkalım (Meadows's)		
	A (n=30)	B,C,D (n=18)	p
Oxford Sınıflandırması			
M0	0 (%0,0)	1 (%5,6)	0,375
M1	30 (%100,0)	17 (%94,4)	
E0	7 (%23,3)	2 (%11,1)	0,451
E1	23 (%76,7)	16 (%88,9)	
S0	23 (%76,7)	7 (%38,9)	0,009*
S1	7 (%23,3)	11 (%61,1)	
T0	25 (%83,3)	14 (%77,8)	0,807
T1	4 (%13,3)	4 (%22,2)	
T2	1 (%3,3)	0 (%0,0)	
C0	16 (%53,3)	4 (%22,2)	0,66
C1	10 (%33,3)	12 (%66,7)	
C2	4 (%13,3)	2 (%11,1)	
Kresent varlığı	14 (%46,7)	14 (%77,8)	0,034*
Kresent yüzdesi Ortanca (Minimum-Maksimum)	0,0 (0,0-76,0)	13,4 (0,0-57,0)	0,029*

*p<0,05

4.3. IgA Nefropatisi ve IgA Vaskülit Nefriti Karşılaştırması

IgAN ve IgAVN hastalarının tanı anındaki klinik bulguları karşılaştırıldı (Tablo 4.13). IgAVN'de tanı yaşının daha küçük ($p=0,002$) ve renal semptom başlangıcından biyopsiye kadar geçen sürenin daha kısa ($p<0,001$) olduğu saptandı.

Tablo 4.13. IgAN ve IgAVN hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	IgAN n=27	IgAVN n=48	p
Cinsiyet			0,847
Kadın	13 (%48,1)	22 (%45,8)	
Erkek	14 (%51,9)	26 (%54,2)	
Tanı yaşı (Yıl)	12,0 (5,0-16,0)	8,0 (4,0-17,0)	0,002*
Ortanca (Minimum-Maksimum)			
Renal semptom başlangıcından biyopsiye kadar geçen süre (Gün)	195,0 (12,0-1286,0)	23,5 (1,0-554,0)	<0,001*
Ortanca (Minimum-Maksimum)			
Remisyona girme süresi (Gün)	88,0 (15,0-626,0)	109,0 (15,0-1082,0)	0,049
Ortanca (Minimum-Maksimum)			
Takip süresi (Ay)	40,0 (6,0-107,0)	35,5 (10,0-159,0)	0,996
Ortanca (Minimum-Maksimum)			
Bx Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	100,0 (90,0-130,0)	105,0 (90,0-140,0)	0,276
Ortanca (Minimum-Maksimum)			
Bx Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	60,0 (60,0-80,0)	60,0 (60,0-85,0)	0,581
Ortanca (Minimum-Maksimum)			
Prezentasyon			0,001*
Hafif hematüri±Hafif proteinüri	10 (%37)	8 (%16,7)	
Nefrotik düzeyde proteinüri	4 (%14,8)	22 (%45,8)	
Nefrotik sendrom	0 (%0,0)	1 (%2,1)	
Nefritik sendrom	9 (%33,3)	4 (%8,3)	
Nefritik sendrom+nefrotik düzeyde proteinüri	4 (%14,8)	7 (%14,6)	
Nefritik sendrom+nefrotik sendrom	0 (%0,0)	6 (%12,5)	

Bx: Biyopsi, **IgAN:**IgA nefropatisi **IgAVN:** IgA vaskülit nefriti

* $p<0,05$

Her iki hasta grubunun biyopsi anındaki laboratuvar bulguları incelendi (Tablo 4.14). IgAVN'de tanı anında nefrotik proteinürinin daha sık ($p=0,001$) ve serum albümin düzeyinin daha düşük ($p<0,001$) olduğu saptandı.

Tablo 4.14. IgAN ve IgAVN hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	IgAN n=27	IgAVN n=48	p
Bx Serum kreatinin (mg/dl) Ortanca (Minimum-Maksimum)	0,64 (0,37-2,40)	0,46 (0,17-4,74)	0,007*
Bx Serum albümin (g/dl) Ortanca (Minimum-Maksimum)	4,23 (3,42-5,12)	3,55 (1,92-4,51)	<0,001*
Bx eGFR(ml/dk/1.73 m²) Ortalama± Standart Deviasyon	138,2±48,8	169,5±68,0	0,039*
<90 ml/dk/1.73 m²	6 (%22,2)	7 (%14,6)	0,527
>90 ml/dk/1.73 m²	21 (%77,8)	41 (%85,4)	
Bx 24 saatlik idrar protein atılımı (g/gün) Ortanca (Minimum-Maksimum)	0,52 (0,01-5,11)	2,39 (0,15-11,13)	<0,001*
Bx 24 saatlik idrar protein atılımı (mg/m²/sa) Ortanca (Minimum-Maksimum)	17,25 (0,38-140,80)	92,20 (3,55-515,00)	<0,001*
<4 mg/m²/sa	3 (%11,5)	1 (%2,2)	0,001*
4-40 mg/m²/sa	15 (%57,7)	10 (%22,2)	
>40 mg/m²/sa	8 (%30,8)	34 (%75,6)	
Bx Spot idrar protein/kreatinin (mg/mg) Ortanca (Minimum-Maksimum)	0,77 (0,05-9,30)	4,09 (0,07-23,40)	<0,001*
Bx Makroskobik hematüri	9 (%33,3)	13 (%27,1)	0,568

Bx: Biyopsi, **IgAN:**IgA nefropatisi **IgAVN:** IgA vasküliti nefriti, **eGFR:**Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
* $p<0,05$

Hastaların biyopsi bulguları ve kullandıkları tedaviler karşılaştırıldı (Tablo 4.15). IgAVN’de biyopside kresentlerin daha fazla ($p=0,017$) ve immunsupresif tedavi kullanımının ($p=0,014$) daha sık olduğu bulundu.

Tablo 4.15. IgAN ve IgAVN hastaların patoloji bulgularının ve tedavilerin karşılaştırılması

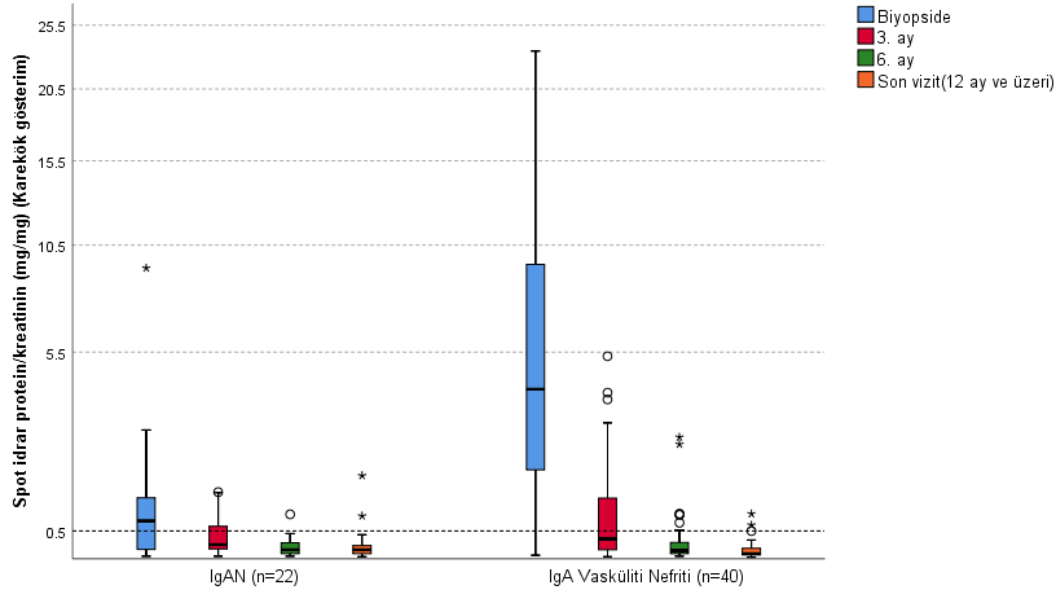
	IgAN n=27	IgAVN n=48	p
Tedavi			0,023*
Destek tedavi (ACEi/ARB)	8 (%29,6)	3 (%6,3)	
Destek tedavi+ Steroid	11 (%40,8)	26 (%54,1)	
Steroid+İS	8 (%29,6)	19 (%39,6)	
Steroid veya İS kullanımı	19 (%70,4)	45 (%93,7)	0,014*
Tam remisyon oranı	23 (%85,2)	43 (%89,6)	0,714
Relaps	6 (%22,2)	4 (%8,3)	0,073
Böbrek nakli	0 (%0,0)	0 (%0,0)	-
M1	26 (%96,3)	47 (%97,9)	1,000
E1	19 (%70,4)	39 (%81,3)	0,280
S1	10 (%37,0)	18 (%37,5)	0,968
T1	7 (%25,9)	8 (%16,7)	0,605
T2	0 (%0,0)	1 (%2,1)	
C1	8 (%29,6)	22 (%45,8)	0,021*
C2	0 (%0,0)	6 (%12,5)	
Kresent varlığı	8 (%29,6)	28 (%58,3)	0,017*
Kresent yüzdesi	0,0 (0,0-24,0)	5,8 (0,0-76,0)	0,004*

Ortanca (Minimum-Maksimum)

ACEi :Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, **ARB**: Anjiyotensin reseptör blokleri, **Bx**: Biyopsi, **IgAN**:IgA nefropatisi **IgAVN**: IgA vasküliti nefriti, **İS**: İmmunsupresif

* $p<0,05$

IgA nefropatisi ve IgA Vaskülitli Nefriti hastalarının biyopsi anı, biyopsiden 3 ay ve 6 ay sonrası verileri ile son vizitteki idrar protein/kreatinin değerleri incelendiğinde ilerleyen aylarda bu oranın anlamlı olarak azaldığı görüldü (Şekil 4.1, Tablo 4.16).

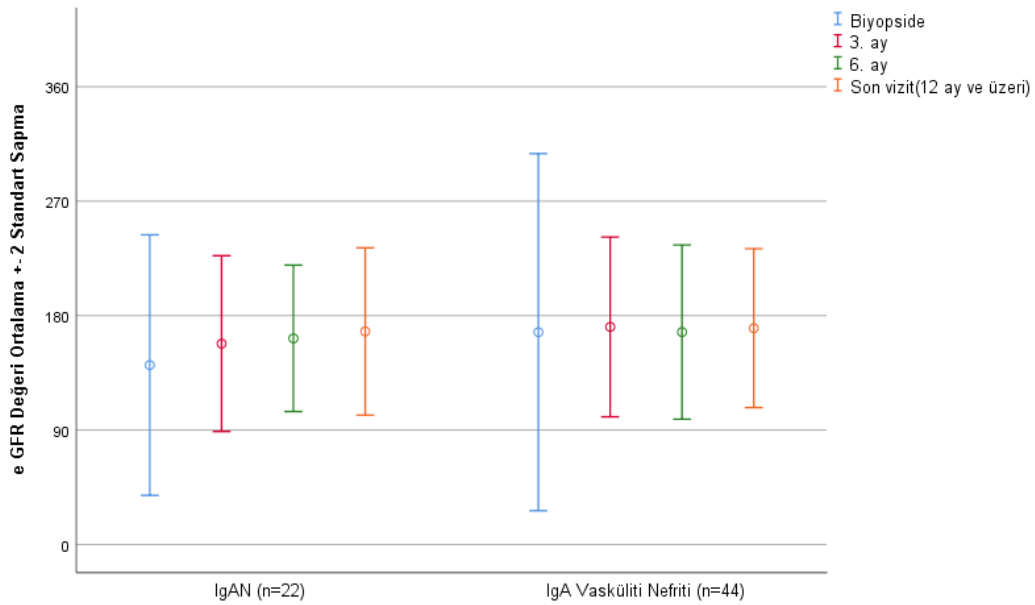


Şekil 4.1. IgAN ve IgAVN hastalarının takipte spot idrar protein/kreatinin seyri

Tablo 4.16. IgAN ve IgAVN hastalarının takipte spot idrar protein/kreatinin seyri

	IgAN (n=22)		IgAVN (n=40)	
	ortanca(minimum- maksimum)	p	ortanca(minimum- maksimum)	p
Biyopside	0,72 (0,05-9,30)	<0,001	4,12 (0,07-23,40)	<0,001
3. ay	0,27 (0,05-1,23)		0,37 (0,04-5,34)	
6. ay	0,18 (0,05-0,79)		0,16 (0,05-2,60)	
Son vizit (≥12 ay)	0,18 (0,04-1,60)		0,10 (0,03-0,80)	

IgA nefropatisi ve IgA Vaskülitli Nefriti hastalarının biyopsi anı, biyopsiden 3 ay ve 6 ay sonrası verileri ile son vizitteki eGFR değerleri incelendiğinde eGFR'nin stabil seyrettiği görüldü (Şekil 4.2 ve Tablo 4.17).



Şekil 4.2. IgAN ve IgAVN hastalarının takipte eGFR seyri

Tablo 4.17. IgAN ve IgAVN hastalarının takipte eGFR seyri

	IgAN (n=22) ortalama±SD	p	IgAVN (n=44) ortalama±SD	p
Biyopside	142,2±49,7	0,141	166,9±69,4	0,375
3. ay	156,4±35,8		170,3±35,3	
6. ay	161,8±29,6		166,8±33,9	
Son vizit (≥12 ay)	148,9±31,7		158,5±34,4	

4.4. Bilgisayar Tabanlı Prognoz Tahmin Algoritması (Qxmd) Yardımıyla IgAN ve IgAVN Hastalarında Biyopsiden 5 Yıl Sonra eGFR’de %30 Azalma Riski Analizi

Bilgisayar tabanlı prognoz tahmin algoritması ile biyopsiden sonra 5 yıl izlem süresine sahip olan IgA nefropatisi ve IgAVN hastalarında eGFR’de %30 azalma riski analizi yapıldı. Bu tayin için %20’lik risk oranı eşik değer olarak belirlendiğinde, beş yıl izlem verisi olan 18 IgAVN hastasının 5’inde eGFR’de %30 düşüş riski %20’den fazla olarak öngörülmüş, gerçekte bu hastaların 2’sinde eGFR’de %30 azalma gözlenmiştir. 5 yıl izleme sahip 6 IgAN hastası için ise %20’nin üzerinde risk bulunmamıştır ve bununla uyumlu olarak hastalarda gerçek eGFR düşüşü gözlenmemiştir (Tablo 4.18). Takibinin 78.ayında bir IgAN hastasında son dönem böbrek hastalığı gelişmiştir ve tahmin aracının bu hasta için 78 aya göre hesapladığı riskin %16,5 olduğu görülmüştür.

Tablo 4.18. Bilgisayar tabanlı prognoz tahmin algoritması (Qxmd) yardımıyla IgAN ve IgAVN hastalarında biyopsiden 5 yıl sonra eGFR’de %30 azalma riski analizi

Hasta Kodu	Tanı	Qxmd ile hesaplanan eGFR’de %30 azalma riski (%)	Gerçek eGFR’de %30 azalma *
1	<i>IgAN</i>	<i>%12,28</i>	-
2	<i>IgAN</i>	<i>%10,26</i>	-
3	<i>IgAN</i>	<i>%5,05</i>	-
4	<i>IgAN</i>	<i>%5,98</i>	-
5	<i>IgAN</i>	<i>%9,67</i>	-
6	<i>IgAN</i>	<i>%4,58</i>	-
7	IgAVN	% 17,97	-
8	IgAVN	%29,77	-
9	IgAVN	%4,75	-
10	IgAVN	% 14,35	-
11	IgAVN	%20,47	+
12	IgAVN	%6,24	-
13	IgAVN	% 11,75	-
14	IgAVN	% 15,65	-
15	IgAVN	%6,11	-
16	IgAVN	%21,97	-
17	IgAVN	%32,44	-
18	IgAVN	% 10,98	-
19	IgAVN	% 18,17	-
20	IgAVN	%7,20	-
21	IgAVN	% 13,33	-
22	IgAVN	%9,84	-
23	IgAVN	%9,43	-
24	IgAVN	%22,25	+

* (+ var, - yok)

IgAN: IgA Nefropatisi

IgAVN: IgA vaskülitli nefriti

eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

5. TARTIŞMA

IgA nefropatisi erkeklerde daha sık (yaklaşık E/K: 1,5/1) görülen, her yaş grubunda ortaya çıkabilen ancak 2. ve 3.'üncü dekatta pik yapan bir hastalıktır (101, 107, 108). Pediatrik yaş grubunda bir çalışmada ortanca yaş 12.7 olarak bildirilmiştir (2). Bizim çalışmamızda IgAN tanısı olan 27 hastanın %52'si erkekti ve ortanca tanı yaşı 12 idi.

Çocukluk çağında genellikle ilk klinik bulgular makroskobik hematüri ve proteinürüdür (10, 38, 39). Erişkinle kıyaslandığında çocuklarda kan basıncı görece normaldir ve eGFR daha yüksektir (38, 39). Selewski ve arkadaşları tanı anında IgAN'li hastaların %97'sinde hematüri, %77'sinde proteinüri olduğunu ve hastaların %60'ında eGFR'nin 90 ml/dk/1.73 m² üzerinde, %2,2'sinde 30 ml/dk/1.73 m² altında olduğunu göstermiştir (101). Bizim çalışmamızda hastaların %88,5'inde proteinüri, %81,5'inde hematüri mevcuttu ve hastaların %78'inde eGFR > 90 ml/dk/1.73 m² idi, eGFR değeri 30 ml/dk/1.73 m² altında olan hasta yoktu.

IgA nefropatisi tedavisi genellikle takip eden hekimin tecrübesi ile şekillenmektedir ve bu konuda kesin bir uzlaşma bulunmamaktadır. Kan basıncı ve proteinürinin kontrolünün önemli olduğu bilinmektedir. KDIGO kılavuzları IgAN'de, proteinürisi olan vakalarda (spot idrar protein/kreatinin: 0,5-1 mg/mg) RAASİ'nin öncelikli olarak kullanılmasını, 3-6 aylık destek tedaviye rağmen persistan proteinürisi olan (>1 g/gün) hastalarda 6 ay kortikosteroid kullanılmasını önermektedir. Progresif hastalıkta ise diğer immunsupresif tedaviler (azatioprin, siklofosfamid, rituksimab, kalsinörin inhibitörleri vb) önerilmektedir (13-15). Coppo ve arkadaşlarının 174 IgAN hastası üzerinde yaptığı çalışmada hastaların %50'sinin steroid/İS aldığını bildirmiştir; başka bir çalışma ise IgAN'li hastaların %58'inin steroid/İS aldığını bildirmiştir (2, 17). Bizim çalışmamızda 8 hastanın (%30) sadece destek tedavi aldığı, 11 hastanın (%40) destek tedaviye ek olarak steroid tedavisi aldığı, 8 hastanın (%30) ise diğer immunsupresif ajanları kullandığı gösterilmiştir. Sadece destek tedavisi alan 8 hastanın tamamı, destek tedavisine ek steroid alan 11 hastanın %90'ı tam remisyona ulaşırken, diğer immunsupresif tedavi alan 8 hastanın %62'si tam remisyona ulaşabilmiştir. Tedavilere bağlı ciddi bir yan etki gözlenmemiştir.

IgAN'de, ağır proteinüri ve hipertansiyon böbrek yetmezliğine ilerleme riski ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir (10). Bizim çalışmamızda; remisyona girme süresi ($p=0,035$), tanı anında düşük serum albumin düzeyi ($p=0,011$) ve ağır proteinüri ($p=0,032$) kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Tanı anında makroskobik hematüri ve eGFR'nin <90 ml/dk/1.73 m² olması kötü prognoz grubunda daha sık görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Biyopsi bulgularının da renal progresyon ile ilişkili olabildiği bilinmektedir. Le ve ark.; tübüler atrofi/interstisyel fibrozis, Edström ve ark.; mezangial hiperselülarite, endokapiller proliferasyon ve tübüler atrofi/interstisyel fibrozis, Shima ve ark. ise mezangial hiperselülarite, tübüler atrofi ve kresentlerin renal sonucun önemli belirleyicileri olduğunu göstermiştir (109-111). Yakın zamanda yayınlanan VALIGA çalışması mezangial hiperselülarite, segmental glomerüloskleroz ve tübüler atrofi/interstisyel fibrozisin renal progresyonu öngördüğünü belirtmiştir (112). Bizim çalışmamızda; segmental glomerüloskleroz ve kresentlerin kötü prognoz grubunda daha fazla oranda olduğu saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

IgAN'de 20 yıl sonra hastaların yaklaşık %10-20'sinde SDBH geliştiği bilinmektedir (2, 3). Coppo ve arkadaşları yaklaşık 5 yıl izleme sahip IgAN hastalarının %4'ünde, Barbour ve arkadaşları yaklaşık 4 yıl izleme sahip IgAN hastalarının %3'ünde son dönem böbrek hastalığı geliştiğini bildirmiştir (2, 17). Farklı çocuk çalışmalarında da %9-14 aralığında SDBH riski gösterilmiştir (113, 114). Bizim çalışmamızda 40 ay izlem sonunda hastaların %85'i tam remisyona, %11'i kısmi remisyona ulaşırken; SDBH yalnızca bir hastada görülmüştür (%3,7).

Renal tutulum çocukluk çağının en sık vaskülit olan IgAV'nin korkulan komplikasyonlarından (3). IgAV seyrinde %30-50 oranında renal tutulum gelişebilmektedir ve en sık görülen bulgu, proteinürinin eşlik ettiği veya etmediği mikroskobik hematüridir (75, 76). Neredeyse tüm IgAVN hastalarının ($> %95$) başvuru anında hematürisi olduğu bilinmektedir (91, 115, 116), benzer şekilde bizim çalışmamızda da 42 hastanın (%87,5) tanı anında hematürisi olduğu görülmüştür. Literatürde IgAVN'de nefrotik prezentasyon %16 ila %21 aralığında bildirilmiştir (91, 117). Bizim çalışmamızda tanı anında hastaların %14,6'sında nefrotik sendrom görülmüştür. IgAVN ağır akut böbrek hasarı ile de prezente olabilir. Bu konuda oldukça değişken veriler bulunmaktadır ve çalışmalar hastaların %1,4-45'inde azalmış

kreatinin klirensi bildirmiştir (91, 101, 116, 117). Bizim çalışmamızda tanı anında eGFR < 90 ml/dk/1.73 m² olan hasta oranı %14,6 olarak bulunmuştur.

2021 yılında KDIGO tarafından yayınlanan rehber IgAVN'de, persistan proteinüri ve eGFR > 50 ml/dak/1.73 m² varlığında steroid tedavisi; kresentik IgAVN, nefrotik sendrom ve/veya renal fonksiyonlarda bozulma durumlarında bolus steroid, siklofosamid ve/veya plazmaferez önermiştir (14, 16). Kallash ve arkadaşları 128 pediatrik IgAVN vaka içeren çalışmasında biyopsi yapılmış 69 hastanın %12'sinin sadece destek tedavisi, %30'unun steroid ve %58'inin steroide ek diğer immunsupresif ajanlar ile tedavi edildiğini paylaşmıştır (118). Yakın zamanlı bir Türkiye çalışması 75 çocuk hastanın %67'sinde steroid tedavisi, %33'ünde steroide ek diğer immunsupresif ajanların kullandığını; steroid alan hastaların %92'sinin, diğer immunsupresif ajan kullanan hastaların %72'sinin remisyona ulaştığını bildirmiştir (19). Bizim çalışmamızda 26 hasta (%54) destek tedaviye ek olarak steroid tedavisi almış ve bu hastaların tamamı remisyona girmiştir, 19 hastada (%40) ise diğer immunsupresif ajanlara ihtiyaç duyulmuş, bu hastaların %74'ünde tam remisyon görülmüştür.

IgAVN'de prognostik faktörler tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Nefritik ve nefrotik sendrom ile prezente olan hastalarda prognozun daha kötü olduğu bilinmektedir (90). Bir sistematik derleme, izole hematüri ve/veya proteinüri için izlemde böbrek yetmezliği riskinin %0.5-3.8 arasında değiştiğini, bu oranın nefritik sendrom veya nefrotik sendrom ile prezente olan hastalar için %11-32'ye yükseldiğini bildirmiştir (77). Coppo ve arkadaşları, biyopsi sırasında eGFR düşüklüğü, hipertansiyon ve proteinüri varlığının böbrek yetmezliği ile ilişkili olduğunu göstermiştir (18). Bizim çalışmamızda; remisyona girme süresi uzunluğu renal sağkalım ile ters orantılı bulunmuştur (p=0,001). Tanı anındaki makroskopik hematüri, eGFR'ın < 90 ml/dk/1.73 m² olması, ağır proteinüri kötü prognoz grubunda daha sık görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Prognozu etkileyen diğer bir faktör böbrek biyopsisi bulgularıdır. Jimenez ve arkadaşları segmental glomerülosklerozun kötü renal sağkalım ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir (119). Çakıcı ve arkadaşları; S0 ve T0 biyopsi bulgusu olan hastalarda renal sağkalımın daha iyi olduğunu göstermiştir (19). Biyopsi tanılı IgAVN'li 12 aydan uzun süre takip edilmiş 104 çocuk üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise segmental glomerüloskleroz, kötü renal sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (89). Tübüler

atrofi, interstisyel fibrozis ve glomerüloskleroz da kötü prognoza yol açan diğer biyopsi bulgularıdır (84). Bizim çalışmamızda segmental glomerüloskleroz ve kresent varlığı kötü prognozla anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur ($p=0,009$, $p=0,034$).

Ülkemiz verileri IgAVN'li hastaların çoğunluğunun uzun dönemde tamamen iyileştiğine ve %1.2-6,7'sinde son dönem böbrek hastalığı geliştiğine işaret etmiştir (19, 91). Gjerstad ve arkadaşları 14 yıl izleme sahip IgAVN hastalarının %8'inde SDBH geliştiğini bildirmiştir (114). Bizim çalışmamızda bir hasta tanı anında (%2,1) böbrek yetmezliği ile prezente olmuş ve kısa süre hemodiyalizde izlenmiştir. Son izleminde SDBH olan hasta yoktur.

Benzer patofizyolojik mekanizmalara sahip olduğu düşünülen IgAN ve IgAVN'i kıyaslayan çalışma sayısı azdır. Selewski ve arkadaşları IgAN ve IgAVN'li hastaları değerlendirmiş; IgAVN'de IgA nefropatisine görece tanı yaşının daha küçük, ağır proteinürinin ve immunsupresif tedavi kullanımının daha sık, serum albumin düzeyinin daha düşük olduğunu göstermiştir (101). Hastings ve arkadaşları yaptıkları çalışmada IgAVN'de IgA nefropatisine kıyasla kresentlerin daha fazla olduğunu bildirmiştir (6). Uyumlu olarak bizim çalışmamızda da IgAVN'de tanı yaşının daha küçük ($p=0,002$), tanı anında nefrotik proteinürinin daha sık ($p=0,001$), serum albümin düzeyinin daha düşük ($p<0,001$), biyopside kresentlerin daha fazla ($p=0,017$) ve immunsupresif tedavi kullanımının ($p=0,014$) daha sık olduğu bulunmuştur.

Her iki hastalık için de kesin prognostik belirteçler yoktur. Prognozu tahmin etmek amaçlı multidisipliner bir yaklaşımla bilgisayar tabanlı renal prognoz tahmin algoritmaları geliştirilmiştir. 2021 yılında Barbour ve arkadaşları Uluslararası IgAN renal prognoz tahmin aracını (Qxmd) 1.060 çocuktan oluşan uluslararası bir kohortta eGFR'de %30 luk bir azalma riskini tahmin etmek için kullanmıştır. Aynı çalışma 15-18 yaşa kadar eGFR'de artış olduğunu ve eGFR'nin erişkin döneme doğru düştüğünü göstermiş, bu durumu çocuk hastaların biyopsilerindeki yüksek oranda aktif lezyonlar (endokapiller hiperselülarite, kresentler) ve düşük kronisite bulgularına bağlı iyileşmeye yatkınlıkla ilişkilendirmiştir (17). Ayrıca çocuklarda doku tamir mekanizmalarının daha iyi olduğu da bilinmektedir. Bu bilgiler ışığında tahmin aracı ile 5 yıllık sürenin sonunda %50 eGFR düşüşü erişkinlere kıyasla çocuklarda daha az bulunmuştur (%2,9 vs %14,7). Çalışmada ayrıca erişkin hastaların eGFR'sindeki %50 düşüş ile çocuk hastalardaki %30 düşüşün korele olduğu bildirilmiştir (17). Bizim

çalışmamızda Qxmd uygulandığında; 5 yıl izlenmiş 18 IgAVN hastasının 5'inde eGFR'de %30 düşüş riski %20'den fazla olarak öngörülmüş, gerçekte bu hastaların 2'sinde eGFR'de %30 azalma gözlenmiştir. 5 yıl izleme sahip 6 IgAN hastası için öngörülen eGFR'de %30 düşüş riski ise %20'nin altında bulunmuştur ve bununla uyumlu olarak bu hastalarda gerçek eGFR düşüşü gözlenmemiştir. Bir IgAN hastasında takibinin 78.ayında son dönem böbrek hastalığı gelişmiştir ancak tahmin aracının bu hasta için 78 aya göre hesapladığı riskin %16,5 olduğu görülmüş, bu durum bilgisayar tabanlı algoritmaların validasyonu için daha fazla veriye ihtiyaç olduğunu düşündürmüştür.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında; retrospektif ve kesitsel yapısı, takip süresinin sadece pediatrik yaş dönemini içermesi ve sınırlı örneklem büyüklüğü sayılabilir.

Sonuç olarak IgAN ve IgAVN'nin benzer patofizyolojik mekanizmalarına rağmen önemli klinik ve prognostik farklılıkları görülmektedir. Hâlen çocukluk çağı IgA nefropatisi ve IgAV nefriti'nde prognozu öngörmek ve risk derecelendirmesine göre tedavi planlamak amaçlı prospektif, çok merkezli, bilgisayar tabanlı prognoz tahmin algoritmalarının da kullanıldığı uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

- Çalışmaya dâhil edilen 27 IgAN hastasının %51,9'u erkek ve ortalama tanı yaşı 12 idi.
- IgAN'de hastaların tanı anında ortalama sistolik kan basıncı 100 mmHg; ortalama diastolik kan basıncı 60 mmHg idi.
- IgAN'de tanı anında hastaların eGFR ortalama değeri $138,2 \pm 48,8$ ml/dk/1.73 m² olarak saptandı. Hastaların %78'inde eGFR > 90 ml/dk/1.73 m² idi, eGFR değeri 30 ml/dk/1.73 m² altında olan hasta yoktu.
- IgAN'li hastaların %37'si hafif hematüri±hafif proteinüri, %14,8'i nefrotik düzeyde proteinüri, %33,3'ü nefritik sendrom ve %14,8'i nefritik sendrom+nefrotik düzeyde proteinüri ile prezente olduğu gözlemlendi.
- IgAN'li 8 hastanın (%29,6) sadece destek (ACEi/ARB) tedavi aldığı, 11 hastanın (%40,8) destek tedaviye ek olarak steroid tedavisi aldığı, 8 hastanın (%29,6) ise diğer immunsupresif ajanları kullandığı saptandı. Sadece destek tedavi alan 8 hastanın tamamı, destek tedavi ve steroid alan 11 hastanın %90,1'i tam remisyona ulaşırken, diğer immunsupresif tedavi alan 8 hastanın %62,5'i tam remisyona girdiği saptandı.
- IgAN'li hastaların son kontrolde ortalama eGFR değeri $148,9 \pm 31,7$ ml/dk/1.73 m² ve spot idrar protein/kreatinin ortalama değeri 0,18 mg/mg (0,04-1,60) idi.
- IgAN'de 40 ay izlem sonunda hastaların %85,2'si tam remisyona, %11,1'i kısmi remisyona ulaşırken; son dönem böbrek hastalığı (SDBH) yalnızca bir hastada (%3,7) görüldü. Son dönem böbrek hastalığı gelişen hasta hemodiyaliz programında izlendi.
- IgAN'de tanı anında düşük serum albumin düzeyi (p=0,011) ve ağır proteinüri (p=0,032), remisyona girme süresi (p=0,035) kötü prognoz ile ilişkili bulundu.
- Çalışmaya dâhil edilen 48 IgAVN hastasının %54,2'ü erkekti, ortalama tanı yaşı 8 idi.
- IgAVN'de tanı anında hastaların eGFR ortalama değeri $169,5 \pm 68,0$ ml/dk/1.73 m² olarak saptandı. Hastaların %85,4'ünde eGFR > 90 ml/dk/1.73 m² idi. eGFR değeri 30 ml/dk/1.73 m² altında olan bir (%2,1) hasta vardı

- IgAVN'li hastaların tanı anında ortanca sistolik kan basıncı 105 mmHg; ortanca diastolik kan basıncı 60 mmHg idi.
- IgAVN'li hastaların %16,7'si hafif hematüri±hafif proteinüri, %45,8'i nefrotik düzeyde proteinüri, %2,1'i nefrotik sendrom, %8,3'ü nefritik sendrom ve %14,6'sı nefritik sendrom+nefrotik düzeyde proteinüri, %12,5'i nefritik+nefrotik sendrom şeklinde prezente olduğu gözlemlendi.
- IgAVN'de 26 hastanın (%54,2) destek tedaviye ek olarak steroid tedavisi aldığı, 19 hastanın (%39,6) diğer immunsupresif ajanlara ihtiyaç duyduğu gözlemlendi. Steroid alan 26 hastanın tamamı tam remisyona ulaşırken, diğer immunsupresif ajan kullanan 19 hastanın %73,7'si tam remisyona girdi.
- IgAVN'li hastaların son kontrolde ortalama eGFR değeri $158,5 \pm 34,4$ ml/dk/1.73m² ve spot idrar protein/kreatinin ortanca değeri 0,10 mg/mg (0,03-0,80) idi.
- IgAVN'de bir (%2,1) hastada tanı anında kısa süre hemodiyaliz ihtiyacı oldu. İzlem süresi sonunda SDBH olan hasta yoktu.
- IgAVN'de; remisyona girme süresi uzunluğu kötü prognoz ile ilişkiliydi (p=0,001). Biyopside segmental glomerüloskleroz ve kresent varlığı kötü prognozla anlamlı olarak ilişkili bulundu (p=0,009, p=0,034).
- IgAN ve IgAVN hastaları karşılaştırıldığında; IgAVN'de tanı yaşının daha küçük (p=0,002), renal semptom başlangıcından biyopsiye kadar geçen sürenin daha kısa (p<0,001), tanı anında nefrotik proteinürinin daha sık (p=0,001), serum albümin düzeyinin daha düşük (p<0,001), biyopside kresentlerin daha fazla (p=0,017) ve immunsupresif tedavi kullanımının (p=0,014) daha sık olduğu bulundu.
- Bilgisayar tabanlı renal prognoz tahmin algoritması (Qxmd); 5 yıl izlem sonunda 18 IgAVN'li hastanın 5'i için eGFR düşüş riskini yüksek hesapladı ve bu hastaların ikisinde gerçek eGFR düşüşü gözlemlendi; 5 yıllık izleme sahip 6 IgAN hastasında ise riski düşük hesapladı ve bu hastalarda gerçek eGFR düşüşü de gözlemlenmedi.

7. KAYNAKLAR

1. Soylu A KS. İmmün kompleks aracılı glomerülonefritler: IgA nefropatisi. *Türkiye Klinikleri*. 2021;15- 23.
2. Coppo R. Pediatric IgA Nephropathy in Europe. *Kidney Diseases*. 2019;5(3):182-8.
3. Nicoara O, Twombly K. Immunoglobulin A nephropathy and immunoglobulin A vasculitis. *Pediatric Clinics*. 2019;66(1):101-10.
4. Ozen S, Pistorio A, Iusan S, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. Paediatric Rheumatology International Trials organisation (PRINTo). EUIAR/PRINTo/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008.Part II: final classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2008;2010(69):798-806.
5. Oni L, Sampath S. Childhood IgA vasculitis (Henoch Schonlein Purpura)—advances and knowledge gaps. *Frontiers in pediatrics*. 2019;7:257.
6. Hastings MC, Rizk DV, Kiryluk K, Nelson R, Zahr RS, Novak J, et al. IgA vasculitis with nephritis: update of pathogenesis with clinical implications. *Pediatric Nephrology*. 2021:1-15.
7. Tang SC, editor *An overview of IgA nephropathy: 50 years on*. Seminars in nephrology; 2018: Elsevier.
8. Society AWGotIINNatRP, Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts IS, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney international*. 2009;76(5):534-45.
9. Kamei K, Harada R, Hamada R, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, et al. Proteinuria during follow-up period and long-term renal survival of childhood IgA nephropathy. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150885.
10. Coppo R. Clinical and histological risk factors for progression of IgA nephropathy: an update in children, young and adult patients. *Journal of nephrology*. 2017;30(3):339-46.
11. M. H. IgA nephropathy and Henoch–Schonlein Purpura Nephritis. In: Jennette JC, D'Agati VD OJea, editors. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, 7th edn Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia2015. p. 475-524.
12. Jennette JC, Falk R, Bacon P, Basu N, Cid M, Ferrario F, et al. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. 2013.
13. Coppo R. Treatment of IgA nephropathy: Recent advances and prospects. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2018;14:S13-S21.

14. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int Suppl.* 2021;VOLUME 100(ISSUE 4S).
15. Magistroni R, D'Agati VD, Appel GB, Kiryluk K. New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. *Kidney international.* 2015;88(5):974-89.
16. Davin J-C, Coppo R. Pitfalls in recommending evidence-based guidelines for a protean disease like Henoch–Schönlein purpura nephritis. Springer; 2013. p. 1897-903.
17. Barbour SJ, Coppo R, Er L, Russo ML, Liu Z-H, Ding J, et al. Updating the international iga nephropathy prediction tool for use in children. *Kidney International.* 2021;99(6):1439-50.
18. Coppo R, Andrulli S, Amore A, Gianoglio B, Conti G, Peruzzi L, et al. Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis in children and adults. *American Journal of Kidney Diseases.* 2006;47(6):993-1003.
19. Çakıcı EK, Gür G, Yazılıtaş F, Eroğlu FK, Güngör T, Arda N, et al. A retrospective analysis of children with Henoch–Schonlein purpura and re-evaluation of renal pathologies using Oxford classification. *Clinical and Experimental Nephrology.* 2019;23(7):939-47.
20. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2011;26(2):414-30.
21. Paranhos RM, De Souza Figueiredo GA, De Abreu GR, Ferreira GC, Fonseca GG, Simões E Silva AC. Immunoglobulin A nephropathy in paediatrics: An up-to-date. *Nephrology.* 2022;27(4):307-17.
22. Berger J, Hinglais N. [Intercapillary deposits of IgA-IgG]. *J Urol Nephrol (Paris).* 1968;74(9):694-5.
23. Fabiano RC PS, Simões E Silva AC. Immunoglobulin A nephropathy: a pathophysiology view. *Inflamm Res.* 2016.
24. Lai KN, Tang SC, Schena FP, Novak J, Tomino Y, Fogo AB, et al. IgA nephropathy. *Nature reviews Disease primers.* 2016;2(1):1-20.
25. RC. M. Recent advances in the physiopathology of IgA nephropathy. *Néphrol Thérapeut.* 2018.
26. Barratt J, Feehally J, Smith AC, editors. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Seminars in nephrology;* 2004: Elsevier.
27. Pabst O. New concepts in the generation and functions of IgA. *Nature Reviews Immunology.* 2012;12(12):821-32.
28. Kerr M. The structure and function of human IgA. *Biochemical journal.* 1990;271(2):285.
29. Wyatt R, Julian B. The pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2013;368:2402-14.

30. Coppo R, Amore A, Peruzzi L, Vergano L, Camilla R. Innate immunity and IgA nephropathy. *JN journal of nephrology*. 2010;23(6):626.
31. Robert T, Berthelot L, Cambier A, Rondeau E, Monteiro RC. Molecular insights into the pathogenesis of IgA nephropathy. *Trends in molecular medicine*. 2015;21(12):762-75.
32. Coppo R, Amore A. Aberrant glycosylation in IgA nephropathy (IgAN). *Kidney international*. 2004;65(5):1544-7.
33. Penfold RS, Prendecki M, McAdoo S, Tam FW. Primary IgA nephropathy: current challenges and future prospects. *International journal of nephrology and renovascular disease*. 2018;11:137.
34. Yuste C, Gutierrez E, Sevillano AM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Ortiz A, et al. Pathogenesis of glomerular haematuria. *World journal of nephrology*. 2015;4(2):185.
35. Daha MR, van Kooten C. Role of complement in IgA nephropathy. *Journal of nephrology*. 2016;29(1):1-4.
36. Maillard N, Wyatt RJ, Julian BA, Kiryluk K, Gharavi A, Fremeaux-Bacchi V, et al. Current understanding of the role of complement in IgA nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;26(7):1503-12.
37. JC R, Haas M, HN R. IgA Nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2017;12:677-86.
38. Coppo R, Troyanov S, Camilla R, Hogg RJ, Cattran DC, Cook HT, et al. The Oxford IgA nephropathy clinicopathological classification is valid for children as well as adults. *Kidney international*. 2010;77(10):921-7.
39. Cambier A, Rabant M, El Karoui K, Peuchmaur M, Servais A, Hertig A, et al. Clinical and histological differences between adults and children in new onset IgA nephropathy. *Pediatric Nephrology*. 2020;35(10):1897-905.
40. Yoshikawa N, Ito H, Nakamura H. IgA nephropathy in children from Japan. Clinical and pathological features. *Child nephrology and urology*. 1988;9(4):191-9.
41. Irabu H, Shimizu M, Kaneko S, Inoue N, Mizuta M, Ohta K, et al. Clinical significance of serum galactose-deficient IgA1 level in children with IgA nephropathy. *Journal of Immunology Research*. 2020;2020.
42. Yuzawa Y, Yamamoto R, Takahashi K, Katafuchi R, Tomita M, Fujigaki Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for IgA nephropathy 2014. *Clinical and experimental nephrology*. 2016;20(4):511-35.
43. Coppo R, Robert T. IgA nephropathy in children and in adults: two separate entities or the same disease? *Journal of Nephrology*. 2020;33(6):1219-29.
44. Koskela M, Ylinen E, Autio-Harmainen H, Tokola H, Heikkilä P, Lohi J, et al. Prediction of renal outcome in Henoch–Schönlein nephritis based on biopsy findings. *Pediatric Nephrology*. 2020;35(4):659-68.

45. Fabiano RCG, Pinheiro SVB, de Almeida Araújo S, Simoes e Silva AC. Immunoglobulin a nephropathy: pathological markers of renal survival in paediatric patients. *Nephrology*. 2016;21(12):995-1002.
46. Wu H, Xia Z, Gao C, Zhang P, Yang X, Wang R, et al. The correlation analysis between the Oxford classification of Chinese IgA nephropathy children and renal outcome-a retrospective cohort study. *BMC nephrology*. 2020;21(1):1-10.
47. Coppo R, D'Arrigo G, Tripepi G, Russo ML, Roberts IS, Bellur S, et al. Is there long-term value of pathology scoring in immunoglobulin A nephropathy? A validation study of the Oxford Classification for IgA Nephropathy (VALIGA) update. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020;35(6):1002-9.
48. Park S, Kim HW, Park JT, Chang TI, Kang EW, Ryu D-R, et al. Relationship between complement deposition and the Oxford classification score and their combined effects on renal outcome in immunoglobulin A nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020;35(12):2130-7.
49. Mizerska-Wasiak M, Małydyk J, Turczyn A, Cichoń-Kawa K, Rybi-Szumińska A, Wasilewska A, et al. Predictors of progression in IgA nephropathy in childhood. *Pathobiology of Pulmonary Disorders: Springer*; 2016. p. 65-73.
50. Bi T-d, Zheng J-n, Zhang J-x, Yang L-s, Liu N, Yao L, et al. Serum complement C4 is an important prognostic factor for IgA nephropathy: a retrospective study. *BMC nephrology*. 2019;20(1):1-8.
51. Zhang Y, Duan S-W, Chen P, Yin Z, Wang Y, Cai G-Y, et al. Relationship between serum C3/C4 ratio and prognosis of immunoglobulin A nephropathy based on propensity score matching. *Chinese Medical Journal*. 2020;133(06):631-7.
52. Bellur S, Roberts ISD on behalf of a working group of the international IgA nephropathy network and the renal pathology society. *Nephrol Dial Transpl*. 2011;26:2533-6.
53. Espinosa M, Ortega R, Gómez-Carrasco JM, López-Rubio F, López-Andreu M, López-Oliva MO, et al. Mesangial C4d deposition: a new prognostic factor in IgA nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009;24(3):886-91.
54. Nakagawa H, Suzuki S, Haneda M, Gejyo F, Kikkawa R. Significance of glomerular deposition of C3c and C3d in IgA nephropathy. *American journal of nephrology*. 2000;20(2):122-8.
55. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R, Haas M, et al. Oxford classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA nephropathy classification working group. *Kidney international*. 2017;91(5):1014-21.
56. Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, Liu Z-H, Suzuki Y, Matsuzaki K, et al. Evaluating a new international risk-prediction tool in IgA nephropathy. *JAMA internal medicine*. 2019;179(7):942-52.
57. Coppo R. Treatment of IgA nephropathy in children: a land without KDIGO guidance. *Pediatric Nephrology*. 2021;36(3):491-6.
58. Lai KN, Tang SC, Guh J-Y, Chuang T-D, Lam MF, Chan LY, et al. Polymeric IgA1 from patients with IgA nephropathy upregulates transforming growth

- factor- β synthesis and signal transduction in human mesangial cells via the renin-angiotensin system. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003;14(12):3127-37.
59. Leung JC, Chan LY, Tang SC, Lam M-F, Chow C-W, Lim A-I, et al. Oxidative damages in tubular epithelial cells in IgA nephropathy: role of crosstalk between angiotensin II and aldosterone. *Journal of translational medicine*. 2011;9(1):1-15.
 60. Ye Z-c, Wang C, Tang Y, Liu X, Peng H, Zhang H, et al. Serum IgA1 from patients with IgA nephropathy up-regulates integrin-linked kinase synthesis and inhibits adhesive capacity in podocytes through indirect pathways. *Clinical and Investigative Medicine*. 2009:E20-E7.
 61. Higa A, Shima Y, Hama T, Sato M, Mukaiyama H, Togawa H, et al. Long-term outcome of childhood IgA nephropathy with minimal proteinuria. *Pediatric Nephrology*. 2015;30(12):2121-7.
 62. Coppo R, Peruzzi L, Amore A, Piccoli A, Cochat P, Stone R, et al. IgACE: a placebo-controlled, randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(6):1880-8.
 63. Cambier A, Gleeson PJ, Flament H, Le Stang M-B, Monteiro RC. New therapeutic perspectives for IgA nephropathy in children. *Pediatric Nephrology*. 2021;36(3):497-506.
 64. Coppo R, Amore A, Gianoglio B, Cacace G, Picciotto G, Roccatello D, et al. Angiotensin II local hyperreactivity in the progression of IgA nephropathy. *American journal of kidney diseases*. 1993;21(6):593-602.
 65. Qian G, Zhang X, Xu W, Zou H, Li Y. Efficacy and safety of glucocorticoids for patients with IgA nephropathy: a meta-analysis. *International urology and nephrology*. 2019;51(5):859-68.
 66. Cambier A, Boyer O, Deschenes G, Gleeson J, Couderc A, Hogan J, et al. Steroid therapy in children with IgA nephropathy. *Pediatric Nephrology*. 2020;35(3):359-66.
 67. Coppo R. IgA nephropathy: a European perspective in the corticosteroid treatment. *Kidney Diseases*. 2018;4(2):58-64.
 68. Natale P, Palmer SC, Ruospo M, Saglimbene VM, Craig JC, Vecchio M, et al. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020(3).
 69. Coppo R. Towards a personalized treatment for IgA nephropathy considering pathology and pathogenesis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019;34(11):1832-8.
 70. Schena FP, Cox SN, editors. *Biomarkers and precision medicine in IgA nephropathy*. *Seminars in Nephrology*; 2018: Elsevier.
 71. Piram M, Maldini C, Biscardi S, De Suremain N, Orzechowski C, Georget E, et al. Incidence of IgA vasculitis in children estimated by four-source capture–

- recapture analysis: a population-based study. *Rheumatology*. 2017;56(8):1358-66.
72. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *The Lancet*. 2002;360(9341):1197-202.
 73. Topaloglu R, Sungur A, Baskin E, Besbas N, Saatci U, Bakaloglu A. Vascular endothelial growth factor in Henoch-Schonlein purpura. *The Journal of Rheumatology*. 2001;28(10):2269-73.
 74. Ozaltin F, Besbas N, Uckan D, Tuncer M, Topaloglu R, Ozen S, et al. The role of apoptosis in childhood Henoch-Schonlein purpura. *Clinical rheumatology*. 2003;22(4):265-7.
 75. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine*. 1999;78(6):395-409.
 76. Calvino MC, Llorca J, Garcia-Porrúa C, Fernandez-Iglesias JL, Rodriguez-Ledo P, Gonzalez-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children from northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine*. 2001;80(5):279-90.
 77. Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schönlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Archives of disease in childhood*. 2005;90(9):916-20.
 78. Dyga K. IgA vasculitis with nephritis in children. *Adv Clin Exp Med*. 2020;29(4):513-9.
 79. Koskimies O, Mir S, Rapola J, Vilks J. Henoch-Schönlein nephritis: long-term prognosis of unselected patients. *Archives of disease in childhood*. 1981;56(6):482-4.
 80. Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *The Lancet*. 1992;339(8788):280-2.
 81. Bogdanović R. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: risk factors, prevention and treatment. *Acta Paediatrica*. 2009;98(12):1882-9.
 82. Butani L, Morgenstern BZ. Long-term outcome in children after Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Clinical pediatrics*. 2007;46(6):505-11.
 83. McCarthy HJ, Tizard EJ. Clinical practice: Diagnosis and management of Henoch-Schonlein purpura. *European journal of pediatrics*. 2010;169(6):643-50.
 84. Kurt-Şükür ED, Sekar T, Tullus K. Biopsy-proven Henoch-Schönlein purpura nephritis: a single center experience. *Pediatric Nephrology*. 2021;36(5):1207-15.
 85. Oni L, Gritzfeld JF, Jones C, Sinha MD, Wallace D, Stack M, et al. Comment on: European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis—the SHARE initiative. *Rheumatology*. 2021;60(5):e179-e80.
 86. M. H. Ig A nephropathy and Ig A vasculitis (Henoch-Schönlein Purpura) nephritis. jennette jC oj, Silva FG, D'agati vD, editor. Philadelphia: lippincott, Williams& Wilkins; 2014. 917-64 p.

87. Haas M, Verhave JC, Liu Z-H, Alpers CE, Barratt J, Becker JU, et al. A multicenter study of the predictive value of crescents in IgA nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;28(2):691-701.
88. Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schönlein purpura: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2002;360(9334):666-70.
89. Xu K, Zhang L, Ding J, Wang S, Su B, Xiao H, et al. Value of the Oxford classification of IgA nephropathy in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Journal of nephrology*. 2018;31(2):279-86.
90. Counahan R, Winterborn M, White R, Heaton J, Meadow S, Bluett N, et al. Prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in children. *Br Med J*. 1977;2(6078):11-4.
91. Mir S, Yavascan O, Mutlubas F, Yeniay B, Sonmez F. Clinical outcome in children with Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatric nephrology*. 2007;22(1):64-70.
92. Halling SFE, Söderberg MP, Berg UB. Henoch Schönlein nephritis: clinical findings related to renal function and morphology. *Pediatric Nephrology*. 2005;20(1):46-51.
93. Tudorache E, Azema C, Hogan J, Wannous H, Aoun B, Decramer S, et al. Even mild cases of paediatric Henoch-Schönlein purpura nephritis show significant long-term proteinuria. *Acta Paediatrica*. 2015;104(8):843-8.
94. Bayrakci US, Topaloglu R, Soylemezoglu O, Kalyoncu M, Ozen S, Besbas N, et al. Effect of early corticosteroid therapy on development of Henoch-Schönlein nephritis. *Journal of nephrology*. 2007;20(4):406-9.
95. Dudley J, Smith G, Llewelyn-Edwards A, Bayliss K, Pike K, Tizard J. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to determine whether steroids reduce the incidence and severity of nephropathy in Henoch-Schönlein Purpura (HSP). *Archives of disease in childhood*. 2013;98(10):756-63.
96. Ozen S, Marks SD, Brogan P, Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis—the SHARE initiative. *Rheumatology*. 2019;58(9):1607-16.
97. Crayne CB, Elovely E, Mannion ML, Azerf SP, Weiser P, Beukelman T, et al. Rituximab treatment for chronic steroid-dependent Henoch-Schönlein purpura: 8 cases and a review of the literature. *Pediatric Rheumatology*. 2018;16(1):1-6.
98. Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH, Appel GB, Novak J, Nath KA, et al. A randomized, controlled trial of rituximab in IgA nephropathy with proteinuria and renal dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;28(4):1306-13.
99. Shenoy M, Ognjanovic MV, Coulthard MG. Treating severe Henoch-Schönlein and IgA nephritis with plasmapheresis alone. *Pediatric Nephrology*. 2007;22(8):1167-71.

100. Yan M, Wang Z, Niu N, Zhao J, Peng J. Relationship between chronic tonsillitis and Henoch-Schonlein purpura. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(8):14060.
101. Selewski DT, Ambruzs JM, Appel GB, Bomback AS, Matar RB, Cai Y, et al. Clinical characteristics and treatment patterns of children and adults with IgA nephropathy or IgA vasculitis: findings from the CureGN study. *Kidney international reports*. 2018;3(6):1373-84.
102. Davin J-C, Coppo R. Henoch–Schönlein purpura nephritis in children. *Nature Reviews Nephrology*. 2014;10(10):563-73.
103. Schwartz G, Haycock G, Edelmann Jr C, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*. 1976;58(2):259-63.
104. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Journal of hypertension*. 2016;34(10):1887-920.
105. Vehaskari VM, Rapola J, Koskimies O, Savilahti E, Vilska J, Hallman N. Microscopic hematuria in schoolchildren: epidemiology and clinicopathologic evaluation. *The Journal of pediatrics*. 1979;95(5):676-84.
106. Meadow S, Glasgow E, White R, Moncrieff M, Cameron J, Ogg C. Schönlein—henoch nephritis. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1972;41(3):241-60.
107. Li X, Tang M, Yao X, Zhang N, Fan J, Zhou N, et al. A clinicopathological comparison between IgA nephropathy and Henoch–Schönlein purpura nephritis in children: use of the Oxford classification. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2019;23(12):1382-90.
108. Galla JH. IgA nephropathy. *Kidney international*. 1995;47(2):377-87.
109. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Hashimura Y, et al. Validity of the Oxford classification of IgA nephropathy in children. *Pediatric nephrology*. 2012;27(5):783-92.
110. Le W, Zeng C-H, Liu Z, Liu D, Yang Q, Lin R-X, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy for pediatric patients from China. *BMC nephrology*. 2012;13(1):1-8.
111. Halling E, Söderberg MP, Berg UB. Predictors of outcome in paediatric IgA nephropathy with regard to clinical and histopathological variables (Oxford classification). *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;27(2):715.
112. Coppo R TS, Bellur S et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int*. 2014;86: 828–36.
113. Fabiano RC, Araújo SA, Bambirra EA, Oliveira EA, Silva ACS, Pinheiro SV. The Oxford Classification predictors of chronic kidney disease in pediatric patients with IgA nephropathy☆. *Jornal de pediatria*. 2017;93:389-97.

114. Gjerstad AC, Skrunes R, Tøndel C, Åsberg A, Leh S, Klingenberg C, et al. Kidney biopsy diagnosis in childhood in the Norwegian Kidney Biopsy Registry and the long-term risk of kidney replacement therapy: a 25-year follow-up. *Pediatric Nephrology*. 2022:1-8.
115. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, Hölttä T, et al. Renal manifestations of Henoch–Schönlein purpura in a 6-month prospective study of 223 children. *Archives of disease in childhood*. 2010;95(11):877-82.
116. Schinzel V, Fernandez JD, Clemente G, Fraga MM, Andrade MC, Len CA, et al. The profile and clinical outcomes of patients with renal involvement due to IgA vasculitis: is azathioprine a good option for treatment? *Advances in Rheumatology*. 2019;59.
117. Hennies I, Gimpel C, Gellermann J, Möller K, Mayer B, Dittrich K, et al. Presentation of pediatric Henoch–Schönlein purpura nephritis changes with age and renal histology depends on biopsy timing. *Pediatric Nephrology*. 2018;33(2):277-86.
118. Kallash M, Vogt BA, Zeid A, Khin E, Najjar M, Aldughiem A, et al. The scope of treatment of pediatric IgA vasculitis nephritis and its outcome: a Pediatric Nephrology Research Consortium study. *Pediatric Nephrology*. 2022:1-11.
119. Jimenez A, Chen A, Lin J-J, South AM. Does MEST-C score predict outcomes in pediatric Henoch-Schönlein purpura nephritis? *Pediatric Nephrology*. 2019;34(12):2583-9.

8. EKLER

EK-1: Veri Toplama Formu

Hasta Kodu:

Doğum tarihi:

Cinsiyeti:

Şikayetlerinin başladığı tarih:

Enfeksiyon hikayesi (zamanı):

Biyopsi/Tanı tarihi:

Eşlik eden ek sistemik hastalık ve tanı tarihi:

Tanıda / Kontrol vizitlerde (Tarih: --/--/----

- Boy:cm/..... persentil
- Kilo:kg/.....persentil
- Kan Basıncı:
- Klinik belirti ve bulgular
 - ❖ Gros Hematüri
- Biyokimyasal veriler:
 - Kan
 - Kreatinin(mg/dl):
 - Albumin(g/dl):
 - Glomerüler filtrasyon hızı (GFH):
 - Tam idrar Analizi
 - Mikroskopik hematüri / gros hematüri
 - Proteinüri: +/++/+++/++++
 - 24 saatlik idrar tetkiki
 - Kreatinin:
 - Protein:
 - Albumin:
 - Spot idrar tetkiki (24 saatlik idrar toplanamadığı durumlarda)
 - Spot protein/kreatinin(mg/mg):
 - Spot albumin/kreatinin(mg/mg):
- Patoloji sonucu:
- Tedavi:
 - ❖ İlaç tedavisi
 -/ Doz /Başlangıç tarihi/Kesilme tarihi.....
 -/ Doz /Başlangıç tarihi/Kesilme tarihi.....
 - ❖ RRT (Renal Replasman Tedavisi)
 - Diyaliz
 - Periton Diyalizi (Başlangıç tarihi: .../.../.....)
 - Hemodiyaliz (Başlangıç tarihi: .../.../.....)
 - Transplantasyon (Nakil tarihi: .../.../.....)

EK-2: Bilgisayar tabanlı Prognoz Tahmin Algoritması (Qxmd) ile Risk Analizi
Hesaplamasında Kullanılan Veriler

- Biyopsi anındaki yaş (yıl)
- Cinsiyet (Erkek/Kadın)
- Biyopsi anındaki boy (cm)
- Biyopsi anındaki ağırlık (kg)
- Biyopsi anındaki 24 saatlik idrarda protein atılımı (g/gün)
- Spot idrar protein/kreatinin (mg/mmol)(24 saatlik idrar verisi yok ise)
- Serum kreatinin (umol/L)
- Sistolik kan basıncı (mmHg)
- Diastolik kan basıncı (mmHg)
- Etnik köken (Beyaz ırk, Çin, Japon, Diğer)
- Biyopsi anında ACEi/ARB kullanımı (evet/hayır)
- Biyopsi Bulguları
 - ❖ M0/M1
 - ❖ E0/E1
 - ❖ S0/S1
 - ❖ T0/T1/T2
- Biyopsi öncesi immunsupresif ilaç kullanımı (Evet/Hayır)
- Biyopsi sonrası kaçınıcı ay için risk hesaplanması isteniyor?

Bu prognoz tahmin aracına https://qxmd.com/calculate/calculator_713/international-igan-prediction-tool-at-biopsy-pediatrics adresinden ulaşılabilir (*Türkçeleştirilerek alınmıştır*).