

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

**İGA NEFROPATİLİ ÇOCUKLARIN  
UZUN SÜRELİ SEYRİNİN DEĞERLENDİRMESİ**

**Dr. Ali ÖZTÜRK**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak hazırlanmıştır**

**ANKARA  
2014**

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

**İGA NEFROPATİLİ ÇOCUKLARIN  
UZUN SÜRELİ SEYRİNİN DEĞERLENDİRMESİ**

**Dr. Ali ÖZTÜRK**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Rezan TOPALOĞLU**

**ANKARA  
2014**

## TEŞEKKÜR

Çalışmanın tüm basamaklarında tecrübe ve bilgilerini benimle paylaşan, iyi bir doktor ve araştırmacı olabilmem için desteğini esirgemeyen ve farklı bir bakış açısı kazanmamı sağlayan tez danışmanım Prof. Dr. Rezan TOPALOĞLU' na,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca olduğu gibi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda çalıştığım süre içinde de eğitimim için emek veren Prof. Dr. Nesrin BEŞBAŞ' a, Prof. Dr. Seza ÖZEN'e, Prof. Dr. Ali DÜZOVA' ya, Doç. Dr. Fatih ÖZALTIN' a, Doç. Dr. Yelda BİLGİNER'e, Uzm. Dr. Bora GÜLHAN'a, Uzm. Dr. Fehime KARA EROĞLU' na ve,

Çalışmanın sürdürülmesinde ve biyopsi preparatlarını değerlendirmesinde çok büyük emeği olan, Çocuk Patolojisi Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Diclehan ORHAN'a ve,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübe paylaşımları sayesinde hekimlik sanatını öğrenme fırsatı bulduğum değerli hocalarıma,

Çalışma ortamımı paylaşmaktan mutluluk duyduğum Çocuk Nefroloji-Romatoloji Hastalıkları Bilim Dalı çalışanlarına,

Çalışmanın istatistiksel analizlerinin yapılmasındaki yardımları için Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Arş. Gör. Eda ÖZTÜRK KARAIŞMAİLOĞLU' na, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı'ndan Arş. Gör. Dr. Can KESKİN, yorucu ve stresli hastane yaşamında dostluklarını ve desteklerini esirgemeyen, uzmanlık eğitimimi renklendiren tüm asistan arkadaşlarıma ve ayrıca katkılarından dolayı Arş. Gör. Murat Soner ÇİRKİNOĞLU, Uzm. Dr. Mehmet Emin KUYUMCU ve Arş. Gör. Mehmet SATILMIŞ' a,

Bitmeyen öğrencilik yaşamımda beni her zaman destekleyen annem, babam ve kardeşlerim başta olmak üzere canım ailemin tüm üyelerine,

Sevgisi, desteği ve özverisiyle her zaman yanımda olan eşim Aysun ÖZTÜRK' e ve kendilerine yeterli zaman ayıramadığım, sevgili çocuklarım Ahmet Kerem ÖZTÜRK, Bedriye Nur ÖZTÜRK ve Zeynep ÖZTÜRK' e her türlü fedakarlıklarından dolayı,

Yürekten teşekkür ederim.

## ÖZET

İmmüoglobulin A (IgA) nefropatisi, primer glomerülonefritlerin en sık nedenlerinden biridir. Klinikte asemptomatik hematüriden, hızlı ilerleyen glomerülonefrite kadar geniş çeşitlilik gözlenebilir. Hiçbir klinik özellik özgül değildir ve tanısı mutlak histopatolojiye dayanır. Uzun dönem çalışmalar IgA nefropatisi tanısı ile izlenen çocuklarda %20 oranında son dönem böbrek yetmezliği gelişebildiğini göstermiştir.

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda takipli İmmüoglobulin A nefropatili hastaların klinik progresyonun değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır. Çalışmaya kliniğimizde düzenli takip ve tedavileri sürdürülen, biyopsi ile IgA nefropatisi tanısı kesinleştirilmiş ve olası ikincil nedenler elenmiş, en az 12 aylık izlem verisi bulunan 2003 ile 2012 tarihleri arasında izlenmiş 19 çocuk hasta dâhil edildi. Hastaların tanı, 12.ay ve son başvuru dönemlerine ait verileri çalışma formuna kaydedildi.

Bu çalışmada IgAN (immüoglobulin A nefropatisi) tanısı almış hastalar yeniden değerlendirildi. Hastaların son klinik ve labaratuvar sonuçları ile tanı sırasındaki durumları arasında karşılaştırmalar yapıldı. Böylece, hastalığın tedaviye yanıtının ve klinik seyirinin nasıl olduğunun ortaya konması planlanmıştır.

Veriler sonucunda, en sık bulgunun tekrarlayan hematüri olduğu görüldü. Proteinüri değerleri ise değişkendi. Prognoz belirteçlerinden biri olan hipertansiyon bizim hastalarımızda gözlenmedi. İzlem noktalarında elde ettiğimiz proteinüri değerleri ve patoloji sonuçları arasında yapılan istatistiksel analizde, anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Fakat, e-GFR değerlerinin izlem noktaları arasında anlamlı farklılık vardı. Tanı sonrası verilen tedavilere göre, proteinüri değerlerinin izlem noktaları arasında da farklılık bulunmadı. Verilen tedavilerin sonrasında proteinürinin azaldığı görüldü.

Ülkemizde IgA nefropati tanılı çocuk hastaların klinik progresyonunu gösteren geniş çaplı çalışmalar yapılması açısından, bu çalışmanın yardımcı olması hedeflenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Glomerülonefrit, IgA Nefropatisi, Klinik progresyon.

## ABSTRACT

Immunoglobulin A (Ig A) nephropathy is one of the most frequent reasons of primary glomerulonephritis. Clinically it ranges from asymptomatic hematuria to rapidly progressive glomerulonephritis. There is no specific clinical feature and absolute diagnosis is possible histopathologically. Long term studies showed that 20 % of children with Ig A nephropathy developed end stage renal failure. In this study we aimed to determine clinical progression of patients who were diagnosed as Ig A nephropathy and treated in Hacettepe University Ihsan Dogramaci Pediatric Hospital Pediatric Nephrology Department. 19 pediatric patients who were diagnosed as Ig A nephropathy after renal biopsy and after ruling out any secondary reasons and followed at least 12 months between 2003 and 2012 were included in the study. Data was collected at first administration, 12th month and at last visit. We compared patients' last clinical and laboratory results with first ones. By this way patients' response to therapy and clinical progression were evaluated. Data showed that most frequent symptom was hematuria. Proteinuria values were variable. Hypertension as a prognostic feature was not observed any of our patients. There were no significant difference between three time points in proteinuria and pathology results in statistical analysis. But there was significant difference in e-GFR values between time points. There was no significant difference in proteinuria after different treatment regimens between time points. After all regimens it was obvious that decline in proteinuria. In our country there is not enough broad clinical study about clinical progression of pediatric patients with Ig A nephropathy so we aimed to help in this lack.

**Keywords:** Glomerulonephritis, IgA nephropathy, Clinic Progression

**İÇİNDEKİLER**

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Glomerül Yapısı	2
2.2. Çocukluk çağı glomerülonefritleri	6
2.3.1. İmmunglobulinA Nefropatisi, Tanımı	8
2.4. Çocuklarda Normal Kan Basıncı	31
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	33
3.1. Hastalar ve Çalışma İzlem Protokolü	33
4. BULGULAR	35
4. 1. Tanı ve izlem verileri	35
4. 2. Verilerin değerlendirilmesi	41
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ	52
7. KAYNAKLAR	53

## SİMGELER ve KISALTMALAR

ABY	: Akut böbrek yetmezliği
ACEi	: Angiotensin converting enzyme, Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ARB	: Angiotensin receptor blocker, Anjiyotensin reseptör blokeri
C3	: Kompleman 3
C4	: Komplemen 4
eGFR	: Tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızı (Estimated glomerular filtration rate)
HSP	: Henoch Schönlein Purpurası
GBM	: Glomerüler bazal membran
IC	: İmmün kompleks
IgA	: İmmunglobulin A
IgAN	: İmmunoglobulin A nefropatisi
IgG	: İmmunglobulin G
IgM	: immünoglobulin M
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
mIgA	: Monomerik immunglobulin
pIgA	: Polimerik immunglobulin
RAS	: Renin anjiyotensin sistemi
M0	: Mezangial hiperselülarite skoru 0,5 ve altında
M1	: Mezangial hiperselülarite skoru 5'in üzerinde
E0	: Endokapiller hiperselülarite yok
E1	: Endokapiller hiperselülarite var
S0	: Segmental glomerüloskleroz yok
S1	: Segmental glomerüloskleroz var
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

**ŞEKİL LİSTESİ**

Şekil 1.	Glomerül ve çevre yapıların şematik görünümü	2
Şekil 2.	Glomerüler kapiller ağın ve glomerüler hücrelerin şematik gösterimi	4
Şekil 3.	Anormal IgA yapım yolağı	12
Şekil 4.	Immunglobulin A nefropati modeli. (Anormal galaktolize IgA1 düzeyi yüksek olan hastalarda patogenez)	14
Şekil 5.	Mezangial IgA Birikimi (A, B)	15
Şekil 6.	Klinik ve histopatolojik bulguların çeşitliliğı	16
Şekil 7.	Normal Glomerül	16
Şekil 8.	IgA Nefropatisinde görülebilen patolojik bulgular	17
Şekil 9.	IgA nefropatisi prevalansının coğrafi değışkenliğı	22
Şekil 10.	Klinik başvurunun yaşlara göre değışimi	24
Şekil 11.	Hastaların cinsiyete göre dağılımı	35
Şekil 12.	Hasta sayıları ve aldıkları tedaviler	40



**TABLO LİSTESİ**

Tablo 1.	Glomerüler matriks yapısında bulunan moleküller	5
Tablo 2.	İlerleyici Böbrek Hastalığı Açısından Histolojik Risk Faktörleri	18
Tablo 3.	Oxford Sınıflandırma Sistemi Patolojik Tanımlar ve Skorla	20
Tablo 4.	IgA Nefropatisinde Prognostik Belirteçler	28
Tablo 5.	Glomerüler Filtrasyon Hızı Aşamaları	30
Tablo 6.	IgA nefropati Medikal Tedavisi	31
Tablo 7.	Tanı anındaki klinik veriler	36
Tablo 8.	Hastaların izlemdeki idrar mikroskopi bulguları.	36
Tablo 9.	İzlemdeki e-GFR değerlerine göre hasta sayısı.	37
Tablo 10.	İzlemdeki e-GFR değerlerinin ortalama ve ortanca değerleri.	37
Tablo 11.	Hastaların izleminde 24 saatlik idrarda protein atılımı 0,5 gr ile 0,5 gr ve üzeri olan hasta sayısının izlem noktalarına göre dağılımı.	38
Tablo 12.	Hastaların izleminde 24 saatlik idrarda protein atılımı 1 gr altı ile 1gr ve üzeri olan hasta sayısının izlem noktalarına göre dağılımı.	38
Tablo 13.	İzlemdeki 24 saatlik idrar protein atılım değerleri	38
Tablo 14.	Patolojik boyanma özellikleri	39
Tablo 15.	Hastaların IgA Nefropatisi Oxford sınıflamasına göre değerlendirilmesi	39
Tablo 16.	Oxford sınıflamasına göre tanı dönemindeki proteinüri miktarları.	42
Tablo 17.	Proteinüri ve e-GFR değerlerinin tedaviler ile karşılaştırılması.	43

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İmmunoglobulin A nefropatisi (IgAN) izole mikroskobik hematüri nedeni ile biyopsi yapılan çocuk ve adolesanlarda en sık görülen glomerüler hastalıktır. Ig A nefropatisi iyi huylu bir hastalık olarak düşünülse de, uzun süreli takiplerde erişkin dönemde %20-50'sinin son dönem böbrek yetmezliğine ilerlediği görülmüştür. [1, 2]. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilse de en sık 20 - 30'lu yaşlarda görülür.

Klinik seyri, asemptomatik hastalıktan ciddi nefrotik veya nefritik sendroma kadar değişebilir [3, 4]. Japonya ve Kore gibi ülkelerde okul çağı çocuklarının yıllık okul taraması sonrası, proteinürisi olsun ya da olmasın hematüri çocuklarda tanı koymak için biyopsi yapıldığında % 30-40'ında IgAN teşhis edilmiştir. Üst solunum yolu enfeksiyonu ile aynı anda hematüri saptanan birçok hasta IgAN tanısı almıştır.[5]. Hastalığın seyrini önceden belirleyebilecek klinik ve patolojik verilerin ortaya konması önemlidir. Yapılan çalışmalarda hipertansiyon, proteinüri ve düşük başlangıç glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) gibi klinik bulguların bağımsız olarak prognozu etkiledikleri bildirilmiştir [6, 7].

Bu çalışmada IgAN tanısı almış hastalar yeniden değerlendirilerek, son klinik ve laboratuvar sonuçları ile tanı sırasındaki durumları arasında karşılaştırma yapılarak hastalığın tedaviye yanıtının ve klinik seyirinin nasıl olduğunun ortaya konması planlanmıştır. Ayrıca, proteinürinin derecesine göre verilen tedavilerin etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

IgA nefropatisi, patolojik olarak immunfloresan mikroskop altında glomerüler mezangiumda globüler IgA birikimleri ile karakterizedir. Işık mikroskopu altında ise histolojik özellikleri minimal lezyondan diffüz mesengial proliferatif glomerülo nefrite kadar geniş bir çeşitlilik sergileyebilir [8]. 2009 yılında hastalık progresyon riskini öngörebilmek için bir patolojik klasifikasyon sistemi olarak Oxford sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir [8, 9, 10]. Yine çalışmamızda klinik gidişi öngördürür nitelikte olduğu savunulan patolojik değerlendirme ile kliniğimiz takibindeki IgA nefropatili hastalarımızın klinik progresyonları arasında ki ilişki tekrar gözden geçirilmek istenmiştir.

Yapılan bu çalışma ile hastalarımızın klinik ve patolojik özelliklerinin incelenmesi, elde edilecek verilerin IgA nefropatisi tanılı hastaların izlemi ve yönetimi açısından literatüre katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

## 2. GENEL BİLGİLER

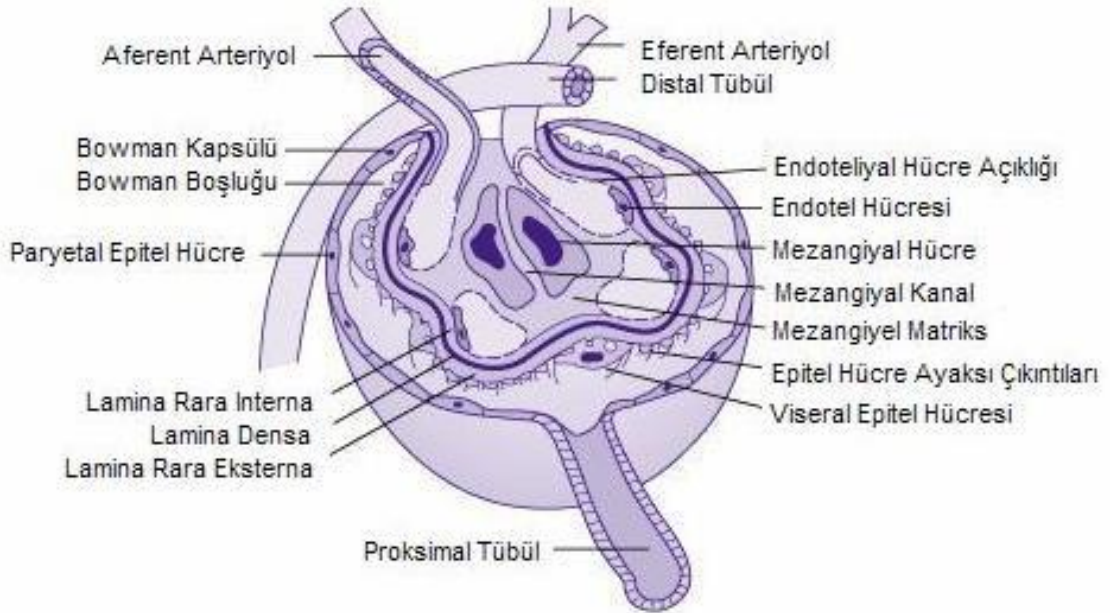
### 2.1. Glomerül Yapısı

Glomerüller zedelenmeye yol açan plazma kaynaklı mediatörler ile glomerüller bazal membran ve mezangium arasındaki dinamik ilişkilerin daha iyi açıklanabilmesi için glomerül yapısının bilinmesi gereklidir.

Böbrekte idrar oluşumunu sağlayan en küçük fonksiyonel ve anatomik birim nefrondur.

Her bir böbrekte idrar yapabilme fonksiyonu olan yaklaşık bir milyon nefron bulunur. Her nefron renal korpüskül, proksimal kıvrımlı tubulus, henle kulpu ve distal kıvrımlı tubulustan oluşur [11] .

Renal korpüskül, kapiller bir yumak olan glomerülden meydana gelir. Her bir glomerülden, afferent arteriolün girip, efferent arteriolün terkettiği bir "vasküler kutup" ve proksimal kıvrımlı tübülün başladığı bir "üriner kutup" bulunur (Şekil 1) [11]. Afferent arteriol glomerüle girdikten sonra, her biri ayrı bir kapiller yumak oluşturan, 2-5 primer dala ayrılır.



*17 numaralı kaynaktan Türkçeye çevirilerek alınmıştır.*

**Şekil 1.** Glomerül ve çevre yapıların şematik görünümü

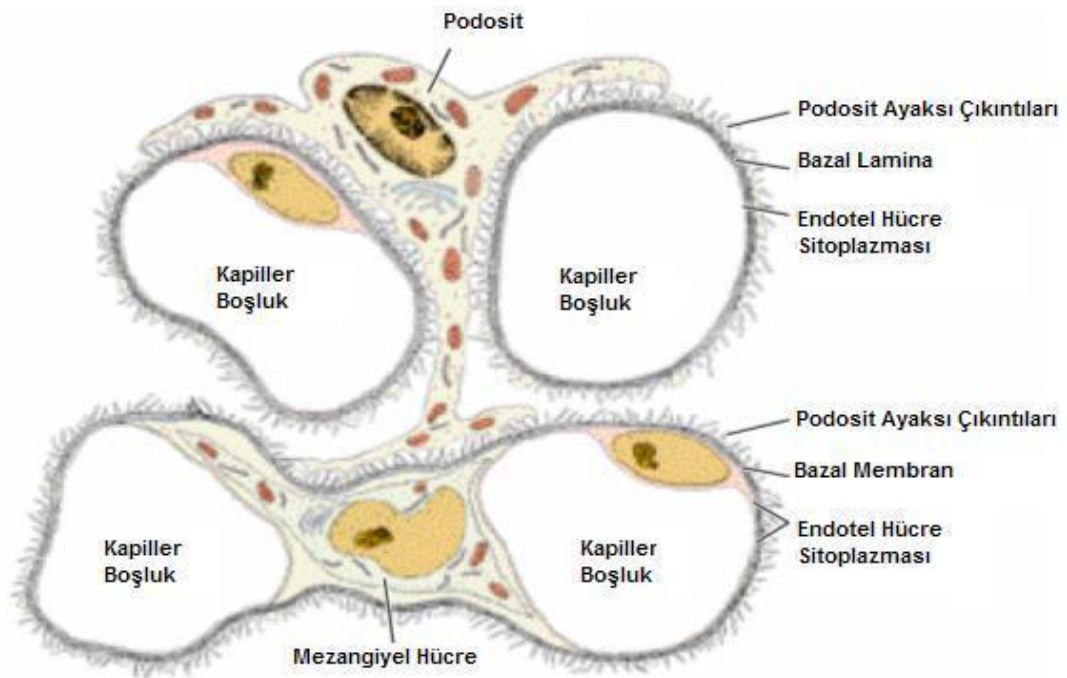
Kapiller damarların duvarını çevreleyen "endotel hücreleri" birbirinden 70–100 nm çapında “fenestralar” ile ayrılırlar. Bu pencereler su, üre, glukoz ve küçük proteinlerin geçişine izin verir [11]. Bu hücrelerin gözenekleri de diğer organların fenestralı kapillerlerinden farklı olarak hem sayıca daha fazladır, hem de daha büyüktür ve ince zarlar ile örtülü değildir [11]. Endotel hücreleri çeşitli koagülasyon proteinleri, büyüme faktörleri, sitokinler, ekstraselüler matriks proteinleri, vazoaaktif aminler ve reaktif oksijen metabolitleri sentezlemelerinin yanında, kan hücreleri ile ilişkilerini kolaylaştıracak immün bağlanma moleküllerini taşıdıklarından potansiyel antijen sunucu hücreler olarak görev yaparlar ve boyut bağımlı bariyer görevi üstlenirler. [12, 13]

Glomerüler bazal membran (GBM) kapillerlerdeki kanı Bowman aralığından ayıran tek devamlı yapıdır ve elektron mikroskopik incelemede merkezde yoğun, her iki yanda ise gevşek tabakalardan oluştuğu gösterilmiştir. İnternal olarak endotel hücreleri ve eksternal olarak visseral epitel hücreleri ile çevrilmiş, özelleşmiş bir ekstraselüler matrikstir. Lamina densa, lamina rara interna ve lamina rara externadan oluşur [14]. Çoğunlukla tip IV kollajenden oluşan merkezdeki yoğun tabaka fiziksel bir filtre görevi taşımakta ve albuminden daha büyük moleküllerin filtrasyonunu hemen tamamen önlemektedir. Daha çok iç ve dıştaki gevşek tabakalarda bulunan ve büyük çoğunlukla heparan sülfattan oluşan glikozaminoglikanlar ise anyonik yapıda olduğundan elektriksel filtre görevi yaparlar. Proteinürinin başlangıç döneminde genellikle ilk görülen bulgu bu elektriksel yüklerdeki kayıptır [11, 12].

Glomerül epitel hücreleri parietal ve visseral olarak iki değişik hücre tipine farklılaşmışlardır. Parietal epitel basit-yassı hücrelerden oluşur. Visseral epitel ise "podosit" denilen, primer uzantılarından çıkan sayısız sekonder uzantılarıyla glomerüler kapillerleri saran ve temel görevi filtrasyon sırasında bazal membran üzerindeki hidrostatik basıncı dengelemek olan hücrelerden meydana gelmiştir (Şekil II) [11].

Podositler bazal membranın lamina rara externası içerisinde ve yakınına gömülmüş, birbiri ile anastamoz yapan uzantılara sahip hücrelerdir. Bu hücreler glomerüldeki en büyük hücrelerdir [14]. Metanefrik mezenşimden köken alan bu hücreler sırasıyla renal vezikül dönemi, S-şekilli gövde dönemi, kapiller loop dönemi ve olgunlaşan glomerüler dönemini takiben morfolojik ve fonksiyonel olarak

olgunlaşırlar. Bu dönemlerde podositlerin proliferatif kapasitesi ve ifade ettikleri proteinler değişmektedir. Podositler uzantılı hücrelerdir. Yuvarlak bir çekirdek çevresinde yer alan sitoplazmik organeller içeren hücre gövdesinden primer uzantılar çıkar. Bu yapılar daha sonra çok sayıda sekonder çıkıntılara dallanır. Sekonder çıkıntılar daha küçük dallara ayrılabilirler. Podositlerin kapillerler üzerinde sonlanan ayaklı çıkıntılarına "pedisel" adı verilir. Pedisellerin aralarında filtrasyon yarıkları bulunur.



*17 numaralı kaynaktan Türkçeye çevirilerek alınmıştır.*

**Şekil 2.** Glomerüler kapiller ağın ve glomerüler hücrelerin şematik gösterimi

Bu hücrelerin diğer görevleri arasında GBM' dan sızan proteinlerin pinositozu, GBM matriks proteinlerinin sentezinin büyük bölümünün üstlenilmesi, sekonder uzantılar arasında yer alan yarıklardaki diyaframlar aracılığı ile proteinlerin geçişinin kısıtlanması, siklooksijenaz ve lipooksijenaz ürünleri, ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü, plazminojen aktivatör inhibitörü-1, antioksidan enzimler, mezangial hücre büyümesinin heparin benzeri inhibitörü, IL-1, anjiopoetin-1, kompleman ürünleri (C3b, C4b) ve bunların reseptörlerinin sentezlenmesi sayılabilir.

Böylece immün komplekslerle (IC) doğrudan ilişkiye girebilirler. Visseral epitel hücrelerinin fagositik özellikleri de bulunmaktadır. Ayrıca bu hücreler, taşıdıkları Fc ve C3b reseptörleri aracılığı ile IC'lerin işlenmesinde rol aldıkları gibi, antijen sunucu hücre görevi de oynamaktadırlar [12, 15]. Tablo I'de glomerüler matriksin yapısında bulunan moleküller gösterilmiştir [11, 12].

Perimezangial bazal membran ile mezangial hücreler arasındaki sentrolobüler bölgede yer alan "mezangium", içerik olarak aynısı olmasa da GBM'ye benzer yapıdadır. Ancak çok yoğun bir fibril ağı ve fibronektin içerdiğinden ikinci bir bariyer gibidir (Tablo 1) [11, 12, 16]. Bir kısım plazma normal şartlarda endotel fenestralarından geçerek, mezangial kanallar içinde süzülür; bu sırada büyük moleküller mezangiumda tutulabilir. Özellikle dolaşan IC'ler sıklıkla bu bölgede depolanır [12]

**Tablo 1.** Glomerüler matriks yapısında bulunan moleküller

<b>Mezangial</b>			
<b>Yapı</b>	<b>MA1 (kDa)</b>	<b>GBM2</b>	<b>Matrix</b>
Kollajen Tip IV	550	+	+
Goodpasture antijeni $\propto$ 3 (IV) kollajen	25	+	-
Alport antijeni $\propto$ 5 (IV) kollajen	28	+	-
Kollajen V	450	+	+
Fibronektin	500	+	+
Laminin	1000	+	+
Entactin/nidogen	150	+	+
Heparan sulfat proteoglikan			
- Yüksek dansiteli	130	+	+
- Düşük dansiteli	550	-	-
Kondroitin sülfat	130	-	+
Amyloid P	240	+	+

*1 Molekül ağırlığı*

*2 Glomerüler bazal membran*

"Mezangial Hücreler", GBM'nin iki veya daha fazla kapiller etrafında bir kılıf oluşturduğu bölgelerde yer alarak glomerüler kapillerlere bağlanırlar ve bazen endotel hücreleri ile onları çevreleyen bazal membran arasında uzanırlar. Bu hücreler, olasılıkla kapiller damarlar için destek rolü oynarlar [17]. Ayrıca düz kas hücrelerine benzer kontraksiyon özellikleri nedeniyle glomerüler filtrasyonu düzenledikleri, hasarlandıkları zaman bu fonksiyonlarını kaybettikleri bildirilmiştir

[12]. Bunun yanında, bu hücrelerin plazmanın filtrasyonu sırasında mezangial matriks içinde biriken partiküllerin temizlenmesinde makrofaj benzeri bir görev yaptıkları da gösterilmiştir [11]. Yine IgA ve IgG'nin Fc reseptör fragmanını eksprese ederler ve bu nedenle antikorla oluşan glomerüler hasardan sorumludurlar. Mezangial hücre proliferasyonu GN'lerin ortak bir özelliğidir. Bir hasar oluştuğunda önce mezengiölizis ardından proliferasyon olur. Kültür ortamındaki mezangial hücrelerde mitojenik etki gösteren ajanlar arasında IL-1, TNF, prostaglandin-F2a, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), IGF-1, epidermal büyüme faktörü (EGF), TGF $\alpha$ , TGF $\beta$ , fibroblast büyüme faktörü (FGF), insülin, serotonin, bradikinin, vazopresin, trombin ve fibronektin bulunmaktadır [12]. Üretimdeki bu artışla beraber profibrotik maddeler de artar ve fibrozis gelişir. Çoğalan mezangial hücreler çeşitli moleküller salgılar. Bunlardan son zamanlarda bulunan ve **megsin (serin proteaz inhibitörü)** adı verilen bir madde mezangial proliferasyonu artırır ve matriks ekspansiyonunu sağlar [12, 18, 19].

Deneysel çalışmalarda immünolojik hasarlanma sonrası mezangial proliferasyonun önlenmesinde olumlu etkileri olan çeşitli proliferasyon inhibitörleri gösterilmiştir. Bunlar E2F oligonükleotitleri ve siklin bağımlı kinaz inhibitörleridir [12, 18, 19].

Üzerindeki lökosit ortak antijeni ve majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf II antijenleri aracılığı ile kemik iliği kaynaklı olduğu belirlenmiş bir fagositik hücrenin, kobayların mezangial bölgesindeki glomerüler hücrelerin %1-2'sini oluşturduğu gösterilmekle beraber, bu hücrenin insan mezangiumunda varlığı henüz kesin değildir [12].

## 2.2. Çocukluk çağı glomerülonefritleri

Glomerülonefritler glomerüler inflamasyona bağlı olarak gelişen, glomerül hasarı ile seyreden ve farklı klinik tablolara yol açan bozukluklardır. Son evre böbrek yetersizliğine yol açan nedenler arasında ön sıralarda yer alırlar.

Glomerüler inflamasyonun klinik yansıması hematüri, proteinüri, ödem ve sıklıkla arteriyel hipertansiyon ve değişik derecelerde böbrek yetersizliği ile seyreden **nefritik sendrom**' dur [20]. Primer "birincil" glomerül hastalığına bağlı veya sekonder "ikincil" sistemik bir hastalık sürecinin parçası olarak ortaya çıkan

glomerül hasarının patogeneğinde hüneral ve hünerel bağışıklık mekanizmaları önemli rol oynar. Olayın tetiklenmesini takiben inflamatuvar mediatörler şelale şeklinde devreye girerek glomerül hasarının artmasına yol açar. Bunların sonucunda glomerülden protein geçirgenliği ve glomerüler filtrasyon hızında azalma, glomerülde hücre artışı, tromboz, nekroz ve kresent oluşumu gibi yapısal değişiklikler ortaya çıkar. Bu süreçte,

- Öncelikle birbirinden çok farklı endojen (otoimmünite) ve eksojen (enfeksiyonlar ve ilaçlar) nedenlerle glomerüler hasar oluşabilir.
- Hastalığın seyrinde genetik temellere dayanan bireysel farklılıklar belirgindir.
- Hüneral ve hünerel bağışıklık yanıtındaki farklılıklar klinik seyirdeki değişikliklerle ilişkilidir.
- Glomerüler inflamasyonun medyatörleri (antikorlar, kompleman, kemokinler, sitokinler, lökositler, vb) arasında karmaşık bir etkileşim vardır.
- Glomerülonefritlerde hipertansiyon ve proteinüri gibi etkenler de böbrek hasarının artmasına yol açar [20].

### **Çocukluklada Akut Nefritik Sendrom Nedenleri**

1. Postenfeksiyöz glomerülonefrit
2. Henoch-Schönlein purpurası
3. Membranoproliferatif glomerülonefritler
4. IgA nefropatisi
5. Sistemik lupus eritematozus
6. Familial Nefrit
7. İnfektif endokardit
8. Şunt nefriti
9. Wegener granülamatozis
10. Poliarteritis nodosa

*93. nolu kaynaktan Türkçeye çevirilerek alınmıştır.*



### 2.3.1. İmmunglobulin A Nefropatisi, Tanımı

İmmunglobulinA (IgA) nefropatisi, ilk olarak Berger ve Hinglais tarafından 1968’de tanımlanmıştır ve glomerüler mezangiumda baskın globüler IgA birikimi ile karakterizedir. Klinikte asemptomatik hematuriden, hızlı ilerleyen glomerülo nefrite kadar geniş çeşitlilik gözlenebilir [21, 22]. Hiçbir klinik özellik özgül değildir ve tanısı mutlak histopatolojiye dayanır. Uzun dönem çalışmalar IgA nefropatisi tanısı ile izlenen bazı hastalarda son dönem böbrek yetmezliği geliştiğini göstermiştir. Yine uzun dönem tecrübeler “idyopatik” formu dışında çeşitli hastalıklara ikincil gelişebilen “sekonder” formunun varlığını da ortaya koymuştur. İdyopatik IgA nefropatisi, halen tüm primer glomerülo nefritlerin en sık nedeni olarak görülmektedir. [2, 21, 22, 23].

#### 2.3.1.1. Tanısal Yaklaşım

Tanı, çoğu hastalıkta olduğu gibi öykü, fizik muayene ve laboratuvar verilere dayanır; fakat kesinleştirilmesi ancak böbrek biyopsisi ile mümkün olmaktadır. Hastalar, özellikle makroskopik hematüri atakları ve bu atakların enfeksiyöz durumlarla olan ilişkisi açısından detaylı sorgulanmalıdır. Mutlaka dikkatli bir şekilde idrar analizi yapılmalıdır. İdrar örneği, sabah ilk idrardan elde olunmalı ve sediment, olası glomerüler problemi işaret edebilecek eritrosit silendirleri ve dismorfik eritrositler açısından dikkatle incelenmelidir. İdrar protein atılımı, ya 24 saatlik idrar ya da spot idrar protein / kreatinin oranı yöntemleri kullanılarak hesaplanmalıdır. Bir diğer önemli husus da serum kreatinin ölçümü kullanılarak hastaların glomerüler filtrasyon hızlarının belirlenmesidir. Bütün bu ölçümler tanıda yardımcı olduğu gibi prognozu ön görmede de önemlidir. Serum IgA düzeyi, C3 fragmanları, IgA-fibronektin agregatları, dolaşımdaki IgA içeren immün kompleksler gibi pek çok laboratuvar inceleme yöntemi geliştirilmiş, fakat hiçbirisi kesin tanının oluşmasında böbrek biyopsisinin yerini alamamıştır [24, 25, 26].

İyi bir laboratuvar inceleme ardından biyopsi gerekliliğine karar verilmelidir. Yalnızca hematürisi olan hastalarda, klinik iyi seyirli olacağından biyopsi, 0,5-1 gram/gün’ün üzerinde proteinüri, artmış plazma kreatinin konsantrasyonu veya hipertansiyon gibi klinik seyrin kötü olabileceğini düşündüren

bulguların eşliğinde uygulanmalıdır. Biyopsi uygulanmayan hastalar da yıllık kontrollerle takip edilmelidir [4, 27, 28].

### 2.3.1.2. IgA Nefropatisinin Patogenezi

Berger'in hematüriye eşlik eden mezangial IgA-IgG depolanmasını tanımlamasından bu yana, IgA IC'leri, glomerüler hasara yol açan IgA depolanması ve IgAN'nin hayvan modelleri üzerine birçok klinik ve patolojik çalışma yapılmıştır. 1975' ten sonra IgAN'dekine benzer glomerüler değişiklikler başka bir takım hastalıklarda da (SLE, HSP, karaciğer sirozu ve akciğerin kronik enflamatuvar hastalıkları gibi) gözlenmiştir. Bu bulgular " IgAN sendromu " düşüncesini ortaya çıkarmıştır [29].

İmmünglobulin A nefropatisinin etiyoloji ve patogenezi tam olarak bilinmemesine karşın, bir IC hastalığı olduğunu düşündüren kanıtlar vardır [30]. İmmünglobulin A nefropatisi gelişimine üç anahtar eleman katkıda bulunur ve her biri IgAN'nin bireysel prognozunu, seyrini ve şiddetini belirleyebilir:

- 1) Polimerik IgA1'in (pIgA1) sentezi, salınımı ve dolaşımında sürekli bulunması ile ilişkili mezengial IgA depolanması,
- 2) Glomerüler mezangiumun bu depolanmaya karşı gösterdiği reaksiyon (enflamatuvar yanıtı düzenleme kapasitesi),
- 3) İmmünolojik ve enflamatuvar hasarın böbrekte interstisiyel fibrozis, tübüler atrofi ve glomerüler skleroz gelişimi yönünde ilerlemesi veya bu aşamadan önce enflamasyonun gerilemesi eğilimi [31].

Patogenezi açıklamak için çeşitli teoriler ileri sürülmüştür:

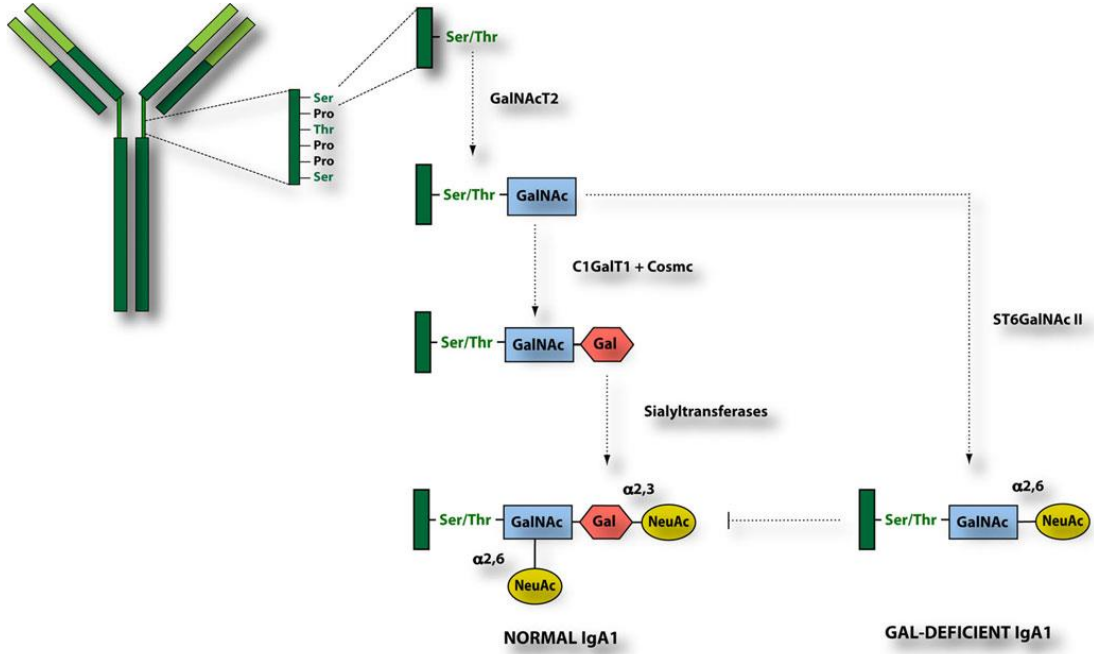
- 1) Çeşitli antijen(ler)in mukozadan geçme özelliklerinin olması,
- 2) Mukozal bariyerde daha yaygın bir hasarın varlığı,
- 3) IgA'nın yapısal bozukluğu veya otoimmünite olasılığını da içeren bir immün regülasyon bozukluğu [8].

IgA nefropatisindeki hematüri atağının faranjit, bronşit veya gastroenterit ile beraber ortaya çıkması ve IgAN ile enflamatuvar bağırsak hastalıkları arasındaki yakın ilişki, ilk iki teoriyi akla getirmektedir [8]. Ancak, IgAN'nin patogenezinde

mukozal IgA sistemi rol oynamış olsa idi, serum IgA2 düzeylerinde artış olması ve mezangiumda IgA2 hakimiyeti beklenirdi. Oysa çoğu araştırmacı, IgA1'in glomerüllerdeki hakim IgA alt sınıfı olduğunu, dolaşımdaki IgA antikor düzeylerindeki artışın hem total IgA1, hem de IgA1 içeren IC'lerdeki artışı yansıttığını, kemik iliğinde IgA1 üreten plazma hücrelerinde artış olduğunu ve çoğunlukla IgA multimerlerini ürettiklerini, tüm bunlara karşılık mukozal sistemin bir salgısı olan tükürükteki IgA1 ve IgA2 üretiminin normal kontrollerden farklı olmadığını göstermişlerdir [8, 30]. Bununla beraber, aynı araştırmacılar tetanoz toksoidi ile immünizasyonu takiben, IgAN olan vakalarda tükürükteki IgA üretiminin arttığını, kontrol vakalarında ise artış olmadığını saptamışlar ve IgAN'de mukozal sistemin de anormal olduğunu ileri sürmüşlerdir [8]. Yine son zamanlarda bol miktarda yabancı protein antijen kullanılarak yapılan pasif oral immünizasyonla deneysel IgAN'nin uyarılması mukozal immünitinin olası rolüne dikkati çekmiştir [32, 33]. IgA nefropatisinin mukozal immün sistemin hiperaktivitesi sonucu olduğu ileri sürülmektedir. Bununla uyumlu olarak, IgAN hastalarının ince bağırsak mukozalarında enflamatuvar hücrelerin sayısında artış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, intestinal immün sistemin aktivasyonunu gösteren HLA Sınıf II DR antijeninde artış da tanımlanmış ve bu temelde IgAN hastalarında değişen derecelerde süregelen bir intestinal enflamasyon olduğu sonucu doğrulanmıştır. Bununla birlikte IgAN'de duodenal J zinciri üreten plazma hücrelerinin sayısındaki belirgin düşüş, glomerüllerdeki IgA birikiminin kaynağının ince bağırsak mukozası olmasıyla çelişmektedir [34]. Diğer yandan, glomerüllerde IgA1'e ilaveten J zincirinin de depolandığı ve renal biyopsi örneklerinde bulunmamasına karşın, sekretuvar komponentin in vitro olarak mezangial bölgeye bağlandığı belirlenmiştir [8]. IgA nefropatisinde ince bağırsak mukozasındaki IgA sentezleyen plazma hücrelerinde bir artış gözlenmezken, kemik iliğinde pIgA1 üreten plazma hücrelerinin sayısında artış saptanmıştır. Yine IgAN olgularında J zinciri üretiminin bağırsakta düşük, fakat kemik iliğinde yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada IgAN hastalarının ince bağırsak mukozasında lenfositlerde (CD3+), monosit- makrofajlarda (CD15+ ve CD68+) ve lamina propriadaki enflamatuvar hücrelerde siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonunun belirgin derecede arttığı

saptanmıştır. Bu sonuç intestinal enflamasyonun göstergesi olup CD15+ hücre sayısının proteinüri, COX-2 ekspresyonunun hematüri ile korele olduğu görülmüştür. Son zamanlarda IgAN olan bir hastanın böbreğinden elde edilen glomerüllerde güçlü bir sIgA (sekretuar İgA) birikimi görüldüğü, serum sIgA konsantrasyonu yüksek olan hastalarda hematürinin daha belirgin olduğu ve sIgA'nın mezangial hücrelere güçlü bir bağlanma sergilediği saptanmıştır [35].

Mezangial İgA'nın antijen özgüllüğü ve mezangiumda biriken antijenlerin belirlenmesine yönelik birçok çalışma yapılmış ve herpes simpleks virüsü, sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüs nükleer antijeni, adenovirüs, süt antijeni gibi birçok değişik antijenin glomerüllerde depolandığı gösterilmiştir. Bu gözlemler IgAN'deki antijenik materyallerin heterojen olabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, mezangial depozitlerin immünokimyasal yapısı, mukoza kaynaklı antijenler için çoğunlukla İgA1 alt sınıfından polimerik İgA antikorlarını içeren antijen-İgA komplekslerinden oluşmaktadır [ 30, 36, 37 ]. Pek çok çalışmada IgAN'li hastaların serum İgA1'lerinin galaktozilasyonunda defekt olduğu gösterilmiştir ( Şekil 3 ) [30, 36, 37, 38, 39].



39 numaralı kaynaktan Türkçeye çevrilerek alınmıştır.

**Şekil 3.** İmmüoglobulin A1 (IgA1) glikosilasyon yolağı. İnsan IgA1 menteşe bölgesi serin (Ser) ve treonin (Thr) kalıntıları içerir ve bazıları B-hücrelerinin Golgi aygıtında O-glikosile edilmiş hale gelir. IgA1 glikanların ağırlıklı konfigürasyonu'nu galaktoz (Gal) kalıntıları içerir. IgA nefropatili (IgAN) hastalarda dolaşan IgA1 büyük derecede galaktoz eksik ve sialilatle sonlanım içerir.

Mevcut in vitro kanıtlar anormal glikozillenmiş IgA1 moleküllerinin hem self-agregat oluşturma hem de IgG molekülleriyle antijen-antikor kompleksleri yapma eğiliminde olduğunu göstermiştir. Bu mezangial depozit oluşumunu tetikleyebilecek IgA IC'leri (IgA-IC) ve pIgA1 makromoleküler agregat oluşumuna yardımcı olabilir [40, 41, 42]. Ek olarak terminal sialik asit ve galaktozu olmayan IgA1 molekülleri in vitro ortamda ekstraselüler matriks komponentleri fibronektin ve tip 4 kollajene daha fazla afinite gösterir ve komplemanı aktive etmede normal IgA'dan daha etkilidir [41, 42].

IgA nefropatisinin patogenezinde antijenin niteliğinin önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir. Yalnız başına IgA birikiminin renal hasar oluşturmadığı gösterilmiştir. IgA-immün kompleksleri'nin nefritojenik potansiyeli, IgG-immün komplekslerinde olduğu gibi antijen/antikor oranı ile değil, kompleksin boyutu ile

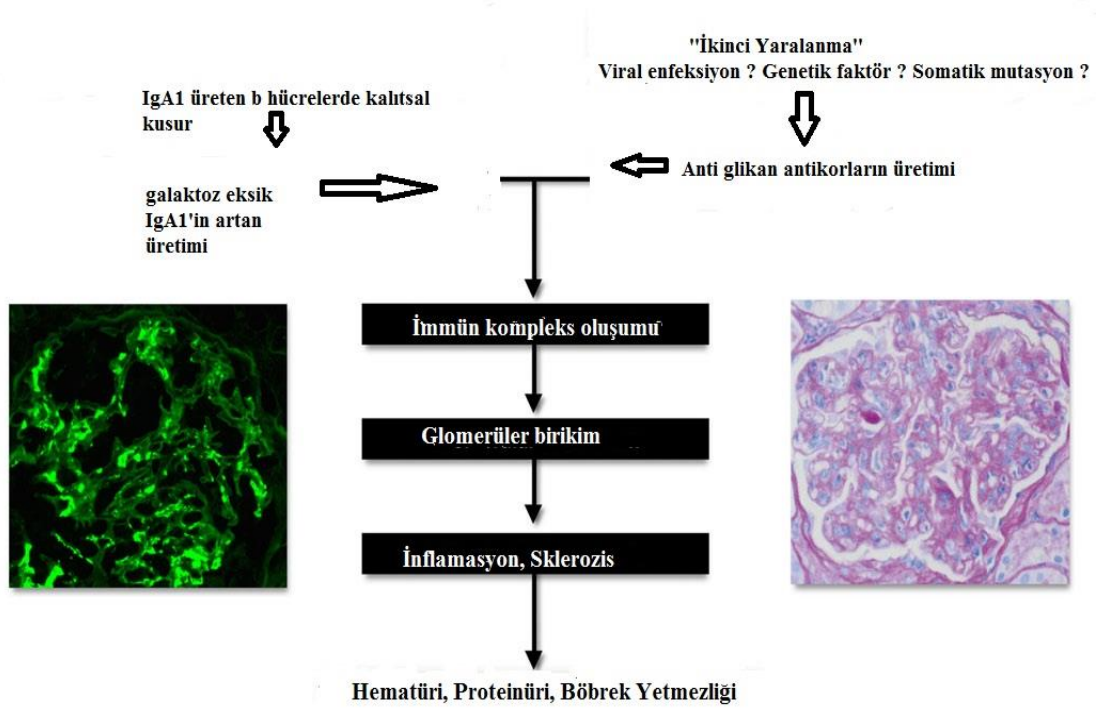
artış göstermektedir [12].

Alternatif kompleman yolağının IgAN'nin patogeneğinde rol oynadığını düşündüren bulgular vardır. IgA güçlü bir kompleman aktivatörü değildir, ancak alternatif kompleman komponentleri (C3 ve properdin) sıklıkla IgA'ninkine benzer bir dağılımda glomerüllerde gösterilmiştir [8, 30, 37]. Komplemanın membran atak kompleksi'nin belirlenmesi, hastalığın patogeneğinde kompleman aktivasyonunun rolü olduğu düşüncesini desteklemektedir [43]. Alternatif yolağı aktive etmelerine karşın, IgA IC'lerinin C3b'yi zayıf bağlaması ve C3b'nin de eritrositler üzerindeki kompleman reseptörünün (CR1) doğal ligandı olması nedeniyle, IgA IC'lerinin dolaşımdan yeterince temizlenemediği ve böbrek üzerinde daha patojenik olabilecekleri ileri sürülmüştür [35]. Öte yandan, böbrekte kompleman aktivasyonu için IgG-IgM IC'lerinin varlığının gerektiği ifade edilmiştir. Ancak, IgG ve IgM depozitlerinin olmadığı durumlarda da mezangial C3 birikimi olduğu bildirilmiştir [8].

IgA nefropatisinde hücresele immün sistem aktivitesinde anormallikler olduğu belirlenmiştir. Hastalığın, alevlenme dönemlerinde yardımcı T hücrelerinde (CD4) artış ve baskılayıcı T hücrelerinde (CD8) azalma olduğu ileri sürülmüştür. Spesifik olarak, IgM'den IgA sentezine geçiş kapasitesi olan T $\alpha$ 4 hücreleri artmıştır. Yine IgA sentezine geçişi kolaylaştıran TGF $\beta$ -, IL-5 ve IL-4 düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir [30, 8 42]. Yine bazı merkezlerde yapılan çalışmalarında TGF  $\beta$ 'nin hastalığın ciddiyeti ve klinik özellikleri arasında kolerasyon bulunmamıştır [47]. In vitro çalışmalarda, T hücrelerinden izole ortamlarda, B hücrelerinin IgG, IgA ve/veya IgM üretiminde artış olduğu gösterilmiştir [8]. Ayrıca artmış Th2 sitokinlerinin üretiminin, glomerüler depolanmayı arttıran ve IgA-IC'e immün yanıtı indükleyen anormal IgA glikolizasyonuna sebep olduğu gösterilmiştir. Tüm bu veriler, IgA üretimindeki artışta hem T hem de B hücrelerinin rolü olduğunu göstermektedir [42]. Ancak, tek başına IgA üretimindeki artış mezangial depolanmayı açıklamamaktadır, çünkü IgA salgılayan myelomlarda nadiren dokuda IgA birikimi olur. Dolayısıyla, mezangial IgA depolanması'nın olası sebebi IgAN olan hastaların ürettiği IgA'nın yapısal, immünolojik veya fizikokimyasal anormalliği olabilir [8].

IgA1 glikosilasyonun kalıtsal kusuru bu hastalığa neden olmak için yeterli değildir. Ek çevresel veya genetik faktörler ve antiglikan antikor üretimi, immün kompleks oluşumu ile muhtemel renal zedelenme için gereklidir [39].

2009 yılında yayımlanan IgAN'nin Oxford sınıflaması progresif renal hastalık gelişmesi riskini bağımsız saptayan IgA birikiminin dört önemli patolojik sonucunu saptamıştır. Bunlar, mezangiyal hücre proliferasyonu (M), endokapiller proliferasyon(E), segmental glomerülosklerozis (S) ve tübülointerstisyel skarlaşma (T)' dir (Şekil 4) [9, 44].



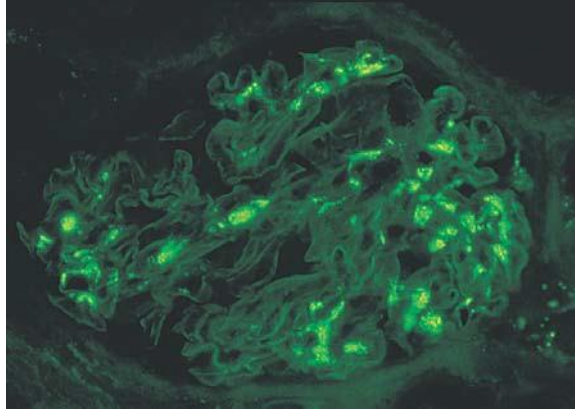
39 numaralı kaynaktan Türkçeye çevrilerek alınmıştır.

**Şekil 4.** Immunglobulin A nefropati modeli. (Anormal galaktolize IgA1 düzeyi yüksek olan hastalarda patogenezi)

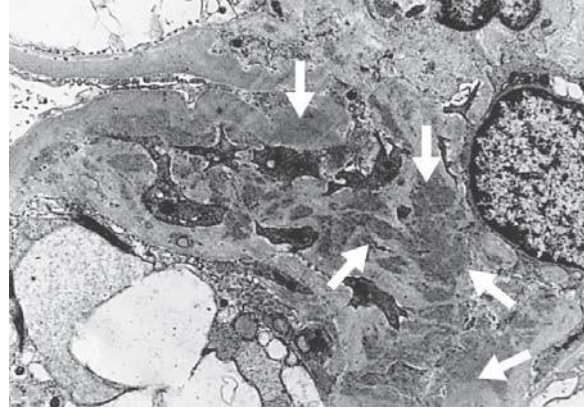
### 2.3.1.3. Histopatoloji

IgA nefropatisinin varlığı, ancak böbrek biyopsisi ile kesinleştirilebilir. Patognomonik histopatolojik bulgu, immunfloresan mikroskopisi altında mezangiumda ve daha az sıklıkla glomerüler kapiller duvar boyunca; belirgin

ve baskın globüler IgA birikimidir. IgA birikimine sıklıkla C3 ve IgG birikimi de eşlik eder, fakat her durumda baskın olan IgA'dır (Şekil 5 A, B) [8, 1] .



*A Yaygın mezangial IgA birikimi (İmmunfloresan Mikroskopi).  
45 numaralı kaynaktan Türkçeye çevirilerek alınmıştır.*



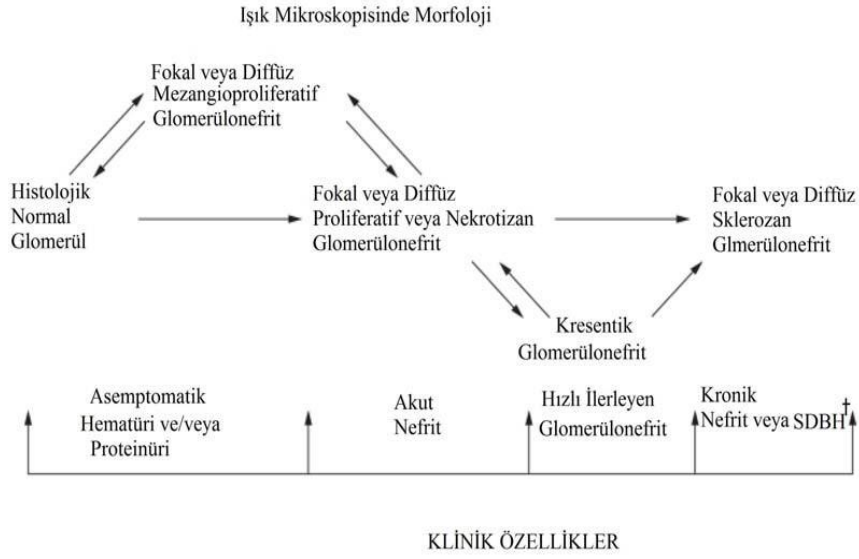
*B Mezangial elektron yoğun birikimler (Elektron Mikroskopi).  
45 numaralı kaynaktan Türkçeye çevirilerek alınmıştır.*

**Şekil 5. Mezangial IgA Birikimi (A, B)**

### **Işık Mikroskopi Bulguları**

IgA nefropatisinin ışık mikroskopi bulguları geniş çeşitlilik göstermektedir. Neredeyse normal glomerüler yapı veya diffüz mezangioproliferatif glomerülonefritten, fokal segmental glomerülonefrit veya nadiren ekstrakapiller proliferasyonun da eşlik ettiği fokal segmental nekrotizan glomerülonefrite dek değişik aşamada patolojik bulgular saptanabilir (Şekil 6) [45]. Fokal segmental veya global glomerüler skleroz, tübüler atrofi ve interstisyel fibroz, hastalığın uzun süreli varlığını gösteren bulgulardır [8, 24, 44].

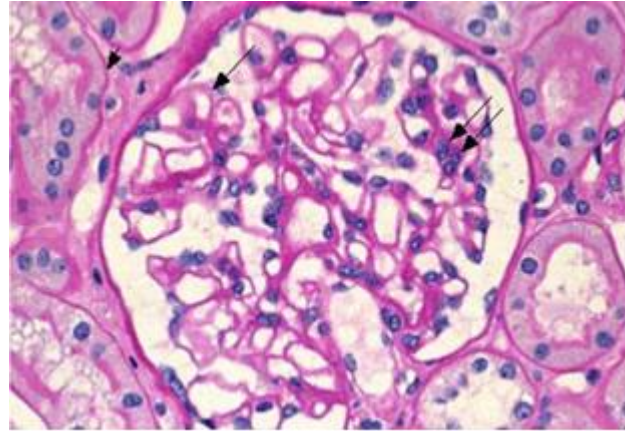




† Son Dönem Böbrek Hastalığı

45 Numaralı kaynaktan Türkçeye çevirilerek alınmıştır

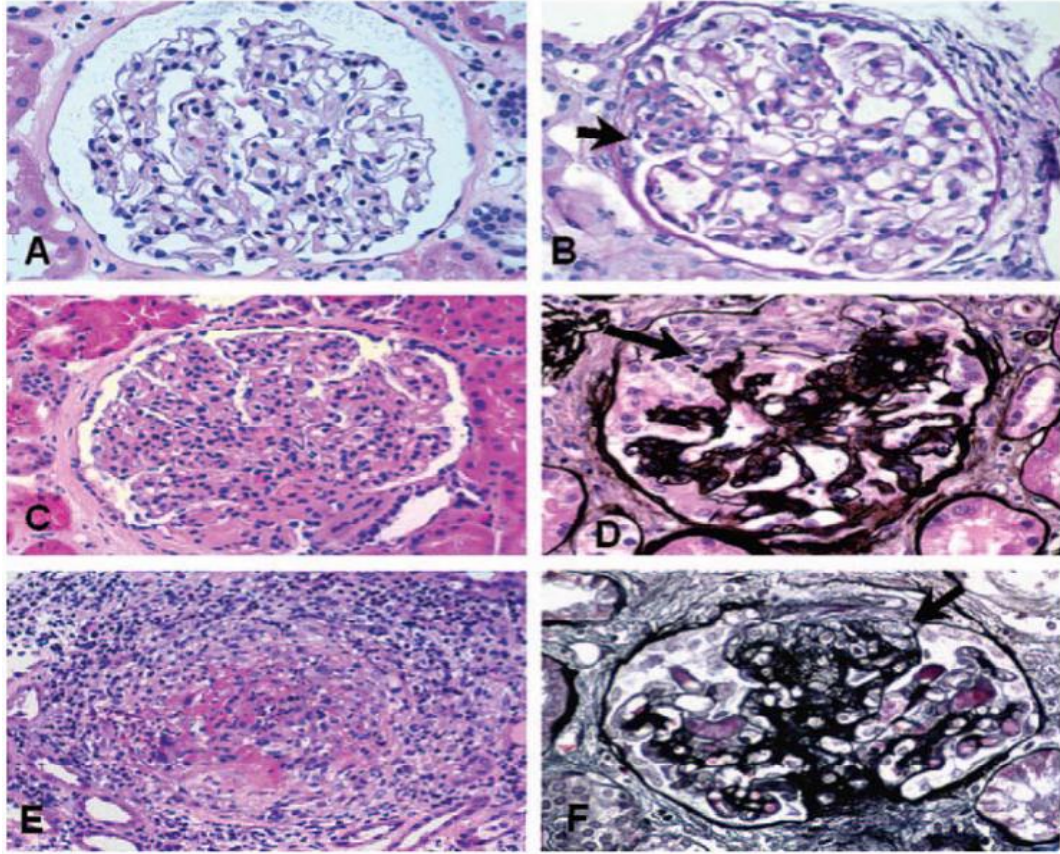
**Şekil 6.** Klinik ve histopatolojik bulguların çeşitliliği



45 numaralı kaynaktan Türkçeye çevirilerek alınmıştır.

**Şekil 7.** Normal Glomerül

Her kapiller öbekte bir veya iki hücre mevcut ve kapiller lümenler açık. Glomerüler kapiller duvar kalınlığı (uzun ok) tübüler bazal membran (kısa ok) kalınlığına yakın. Mezangial hücreler ve mezangial matriks öbeğin merkez veya sap (stalk) bölgesinde yerleşmiştir.



46 numaralı kaynaktan Türkçeye çevirilerek alınmıştır.

**Şekil 8.** IgA Nefropatisinde görülebilen patolojik bulgular\*

- (A) Mezangial hiperselülarite ve matriks genişlemesi, Hematoksilen – Eozin boyası (H-E);  
 (B) Mezangial hiperselülarite ve fokal endokapiller proliferasyon alanı, (H-E boyası);  
 (C) Diffüz endokapiller proliferasyon ve mezangial hiperselülarite (H-E boyası);  
 (D) Epitelyal hücre kresenti ve glomerüler öbekte kısmi çökme, (H-E-Gümüş boyaları)  
 (E) Diffüz endokapiller proliferasyon ve fibrinoid nekroz, (H-E boyası)  
 (F) Başlangıç aşamasında kresent ve Bowman kapsülüne fokal glomerüler yapışıklık, (Gümüş boyası)

Işık mikroskopisi bulgularının toplam IgA tanısı içerisindeki payları da değişkenlik göstermektedir, nefrologlar arası çeşitli biyopsi uygulama algoritmalarının da bu değişkenlikte önemli rolü söz konusudur (Şekil 8 ) [46]. Işık mikroskopisi bulgularına göre yıllar içerisinde pek çok histopatolojik sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir ve bu sınıflandırma sistemlerinin hastalık prognozu üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

### 2.3.1.2. Oxford Sınıflandırma Sistemi

IgA nefropatisinde klinik gidişi, kanıta dayalı bir şekilde öngördürebilecek, patolog ve klinisyenler tarafından kolaylıkla tekrarlanabilecek ve gelecekteki çalışmalarda ortak bir dil oluşmasını sağlayabilecek histopatolojik sınıflandırma sistemleri geliştirilmeye çalışılmış; bu doğrultuda kısmen amaçları yerine getirebilmiş pek çok sistem yayınlanmıştır. Ne yazık ki bütün bu sınıflandırma sistemleri tekrarlanabilir niteliklerinin zayıflığı, klinik gidiş ile uyumsuzlukları, yeterli kanıt düzeylerine sahip olamamaları veya geçerlilik çalışmalarının başarısızlıkları nedeni ile genel kabul görmemişlerdir [9, 10].

Pek çok çalışmada değişik patolojik özelliklerin klinik gidiş ile bağımsız ilişkileri gösterilmiştir (Tablo 2) [9].

**Tablo 2.** İlerleyici Böbrek Hastalığı Açısından Histolojik Risk Faktörleri

Referans	Mesangial Selülarite	Endokapiller proliferasyon	Kresent	Kapiller duvar IgA	Fokal segmental sklerozis	Glomerulosklerozis	İnterstiyel fibrozis/tübüler atrofi
Nozawa <i>et al.</i> <sup>1</sup>							X
Ballardie <i>et al.</i> <sup>2</sup>	X						
To <i>et al.</i> <sup>3</sup>						X	
Mera <i>et al.</i> <sup>4</sup>							X
Daniel <i>et al.</i> <sup>5</sup>							X
Vleming <i>et al.</i> <sup>6</sup>							X
Freese <i>et al.</i> <sup>7</sup>			X	X			X
Hogg <i>et al.</i> <sup>8</sup>			X			X	
Katafuchi <i>et al.</i> <sup>9</sup>					X		X
Ibels <i>et al.</i> <sup>10</sup>					X	X	
Okada <i>et al.</i> <sup>11</sup>						X	X
Bogenschutz <i>et al.</i> <sup>12</sup>							X
Rekola <i>et al.</i> <sup>13</sup>	X						
D'Amico <i>et al.</i> <sup>14</sup>		X		X		X	
Boyce <i>et al.</i> <sup>15</sup>			X				

**X** Klinik sonlanım ile istatistiki anlamlı bağımsız ilişki

\*9 numaralı kaynaktan Türkçeye çevirilerek alınmıştır.

Klinik gidiş ile ilişkili bütün bu patolojik özelliklerin çeşitli kombinasyonları ile pek çok sınıflandırma sistemleri geliştirilmiş, patoloji örneklerinin bu sistemler doğrultusunda incelenmesi önerilmiştir. Bugüne kadar en çok kullanılan sistemler Haas [48] ve Lee ve arkadaşlarının [49] geliştirdikleri sınıflandırma sistemleri olmuştur. Klinik gidiş ile kısmen uyum gösteren, geniş kohortlarda yapılan çalışmalarla oluşturulmuş bu sınıflandırmalar dahi, patolojik özelliklerin tanımı doğrultusunda net tekrarlanabilir niteliklerinin bulunmaması ve yetersiz geçerlilik çalışmaları nedeni ile geniş kullanım alanı bulamamıştır [9].

Uluslararası IgA Nefropatisi Ağı üyesi klinisyen ve patologlar mevcut bu boşluğu giderebilmek, geçerli ve tekrarlanabilir bir sınıflandırma sistemi gerçekleştirebilmek amacı ile 2007 yılında “Oxford Sınıflandırma Sistemi” çalışmasını başlatmışlardır. Bu çalışmaya dört kıtadaki değişik ülkelerden biyopsi ile birincil IgA nefropatisi tanısı almış, 24 saatlik idrar protein atılımı 500 mg ve üzerinde olan, başlangıç glomerüler filtrasyon hızları  $30 \text{ ml/dk/1,73m}^2$  nin üzerinde, en az 12 aylık takip verileri bulunan; özellikle takiplerinin 5 yılı içerisinde belirgin klirens kaybı olmuş toplam 206 erişkin ve 59 çocuk hasta dâhil edilmiş; hastaların klinik ve patolojik özellikleri geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastaların patolojik özellikleri bağımsız patologlar tarafından kör bir sistem ile değerlendirilmiş ve farklı patologların değerlendirmeleri arasındaki uyum incelenmiştir. Patologlar arasında belli bir ilişki katsayısı elde edemeyen ( $r > 0,8$ ) histopatolojik özellikler sınıflandırma sistemi dışında tutulmuştur [9].

Çalışma 2009 yılında tamamlanmış ve yayınlanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre sınıflandırma sisteminin geliştirilmesinde patologlar arasında daha önce belirtilen tekrarlanabilir nitelik kazanan özellikler, klinik gidiş ile olan ilişkileri açısından da analizlere tabi tutulmuştur. Bu özellikler sırası ile mezangial hiperselülarite skoru, segmental glomerüloskleroz veya yapışıklıklar, endokapiller hiperselülarite, kresent oluşumları, tübüler atrofi/interstisyel fibroz ve arter skorudur [9].

Klinik sonlanım açısından öncelikle tek değişkenli, peşisıra başlangıç ve izlem klinik özelliklerinin de modellere eklendiği çok değişkenli istatistiki analizler uygulandığında, patolojik özelliklerden endokapiller hiperselülarite, kresent oluşumları ve arter skoru özellikleri dışındakilerin böbrek fonksiyon kaybı ile

ilişkili oldukları gösterilmiştir. Endokapiller hiperselülarite özelliği de immunsupresif ilaç kullanımından yüksek faydalanım ile ilişkili olduğundan sınıflandırma sistemine dâhil edilmiş ve sistem mezangial hiperselülarite skoru (M), endokapiller hiperselülarite (E), segmental glomerüloskleroz (S) ve tübüler atrofi – interstisyel fibroz skoru (T) özelliklerini içermiştir (Tablo 4) [9].

**Tablo 3.** Oxford Sınıflandırma Sistemi Patolojik Tanımlar ve Skorlar

Patolojik Özellik	Tanım	Skor
<b>Mezangial Hiperselülarite</b>	<4 Mezangial hücre/Mezangial Alan=0	M0 ≤ 0,5
	4-5 Mezangial hücre/Mezangial Alan=1	M1 > 0,5
	6-7 Mezangial hücre/Mezangial Alan=2	
	>8 Mezangial hücre/Mezangial Alan=3	
	Mezangial hiperselülarite skoru bütün glomerüller için hesaplanan skorların ortalamasıdır	
<b>Endokapiller Hiperselülarite</b>	Anlamli daralmaya neden olan glomerüler kapiller lümenindeki hücre sayısında artış	E0 - yok E1 - var
<b>Segmental Glomerüloskleroz</b>	Glomerüler öbeğin her hangi bir kısmının sklerozdan etkilenmesi	S0 - yok S1 - var
<b>Tübüler Atrofi - İnterstisyel Fibroz</b>	Tübüler atrofi veya interstisyel fibrozdan etkilenen kortikal alan yüzdesi	T0 - % 0 – 25 T1 - % 26-50 T2 - >% 50

\*9 numaralı kaynaktan Türkçeye çevirilerek alınmıştır.

Daha önceki çalışmalarda, klinik gidiş ile ilişkisi net olarak gösterilmiş kresent oluşumlarının bu çalışma sonucu oluşturulan sistemde yer alamamasını, yazarlar, en az bir yıllık takip süresi kriterinin daha fazla kresent oluşumu ile birlikte seyredebilecek akut seyirli hastaların çalışma dışında tutulmasına neden olmuş olabileceğine bağlamış, bu hastaların da dâhil edileceği gelecekteki çalışmaları kresentlerin önemini daha iyi yansıtabileceğini belirtmişler ve bu durumu çalışmalarının kısıtlılıklarından birisi olarak ortaya koymuşlardır. Çalışmanın geriye dönük olması ve verilerin tek bir merkezden elde edilmemesi nedeni ile ölçüm

yöntemleri arasında da farklılıklar olabileceği çalışmanın diğer bir kısıtlılığı olarak gösterilmiştir. Bütün bunlara rağmen, patolojik özelliklerin, prognoz üzerinde etkisi net olarak bilinen, başlangıç glomerüler filtrasyon hızı, başlangıç ve izlem protein atılımı miktarı ve başlangıç ve izlem ortalama arteryal basıncı gibi klinik özelliklerle beraber değerlendirildiğinde dahi bağımsız öngördürücü niteliklerinin olması sınıflandırma sistemini destekleyen ve geçerli kılan noktalar olarak ifade edilmiştir.

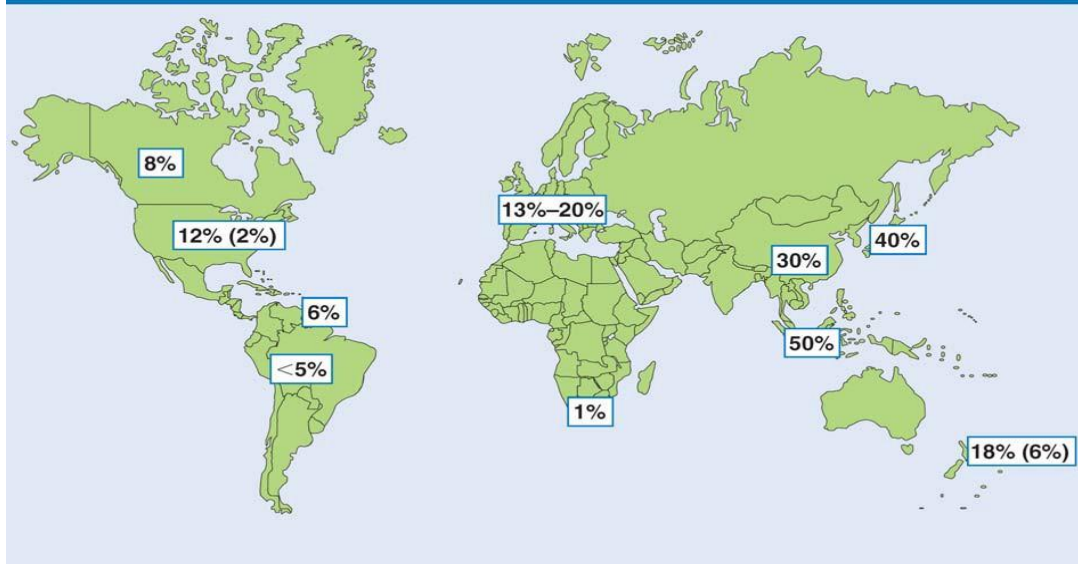
Sınıflandırma sistemi birçok merkez ve grup tarafından doğrulanmıştır. Sistemi oluşturan yazarlar gelecekte yapılacak özellikle ileriye dönük çalışmaların sınıflandırma sistemine ışık tutacağını ve daha da geliştirilmesinde yardımcı olacağını belirtmişlerdir [9].

### **2.3.1.3.Epidemiyoloji**

IgA nefropatisi her yaş grubunda görülebilmekle beraber tepe insidansını 3.'üncü dekad yaş grubunda yapar, 10 yaşın altındaki çocuklarda nadiren görülmektedir. IgA nefropatisi ile ilgili yapılan bütün çalışmalar en az 2:1 oranında erkek baskınlığını ortaya koymaktadır. [3, 6, 8].

Genel popülasyondaki prevalansı 100.000'de 25-50 vaka olarak öngörülmektedir. Her ırkta görülebilmekle beraber Asya ve Kafkas ırkları gibi bazı topluluklarda daha sık görülmektedir (Şekil 9). Siyah ırkta ise bunun tersine sıklığı daha azdır [4, 53]. Çin topluluğunu içeren bir çalışmada IgA nefropatisinin tüm birincil glomerülo nefritlerin % 45'ini oluşturduğu görülmüştür. Kuzey Amerika'da bu oran % 10 Avrupa'da ise % 20'dir. Singapur, Japonya, Avustralya, Hong Kong, Finlandiya ve Güney Avrupa sık prevalans hızlarının görüldüğü ülkeler iken; İngiltere, Kanada ve Amerika daha az prevalans hızlarının görüldüğü ülkelerdir. Bu farklılığı doğuran faktörler arasında ülkelerin farklı tarama programları ve nefrologların farklı biyopsi uygulamaları gösterilebilir [2]. Çoğu Asya ülkelerinde rutin idrar taramaları yapılmakta ve bu nedenle hastalığın saptanma olasılığı artmaktadır. Örneğin Japonya'da, okullarda ve iş yerlerinde rutin tarama programları uygulanmakta ve izole asemptomatik hematüri hastalara böbrek biyopsisi uygulanmaktadır. Aksine Kuzey Amerika'da izole hematüri veya hafif proteinüri hastalara nadiren böbrek biyopsisi yapılmaktadır. Görünürde her hangi

bir sağlık sorunu olmayan bireylerde mezangial IgA birikimi oranı %3 ile %16 arasında değişmektedir. Bu da toplumda henüz tanı almamış “latent” IgA nefropatili büyük bir kesimin olduğunu düşündürmektedir [51, 52].



*Glomerüler hastalıklardaki IgA nefropatisi yüzdesi; (Parantez içerisindeki veriler küçük ırksal gruplara aittir; Amerika’da Afro-Amerikanlar, Yeni Zelanda’da Polinezyanlar) 44 numaralı kaynaktan Türkçeye çevirilerek alınmıştır.*

**Şekil 9.** IgA nefropatisi prevalansının coğrafi değişkenliği

#### 2.3.1.4. Genetik özellikler

Bütün çalışmalarda, IgAN'nin erkeklerde iki kat fazla görüldüğü gösterilmiştir [30, 31, 37]. Afrika ve Amerika Birleşik Devletlerindeki siyah ırkta, IgAN ve Henoch Schönlein purpura (HSP) nadir görülmektedir [53]. Hastalığın ailesel ve bölgesel kümelenmeler gösterdiği gözlemlenmiştir. Ancak tanı histopatolojik olduğu ve serolojik bir belirleyici bulunmadığı için gerçek ailesel sıklık bilinmemektedir [30, 54]. Mezangiumda IgA birikiminin prevalansı için en iyi tahminler postmortem ve renal allograft çalışmalarından elde edilmiştir. Buna göre mezangial IgA birikimi seçilmemiş gruplarda %3 ile 30 arasındadır. IgA nefropatisinde pek çok gözlem önemli bir genetik yatkınlık olduğuna işaret etmektedir. İlk olarak duyarlılıkta ırk farkı herhangi bir tıbbi pratikle ilişkilendirilemeyecek kadar fazladır. İkinci olarak Avustralya aborjinlerinde, Amerika Birleşik Devletleri ve İtalya’da çok sayıda bireyin etkilendiği aileler

vardır ve bu otozomal dominant geçişle uyumludur. Üçüncü olarak IgA nefropatili hastaların akrabalarında idrar anormallikleri ve dolaşımdaki IgA miktarında artış saptanmıştır. Bu gözlemler birleştirildiğinde IgA nefropatisi için bir genetik yatkınlık olduğunu ortaya koyar. Diğer poligenik durumlarda olduğu gibi çevresel etkileşimler, epigenetik mekanizmalar ve genler arasındaki epistatik etkileşimler hastalığa duyarlılığı artırır [54]. IgA nefropatili hastaların akrabalarında ürüner anormalliklerin prevalansının arttığını gösteren ilk çalışma 1972'de yayımlanmıştır. Biyopsi ile kanıtlanmış ailesel IgAN ise ilk kez 1978 yılında iki ailede eş HLA'lı erkek kardeşlerde gösterilmiştir. 1978'den 1992'ye kadar Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri ve Asya'dan en az iki üyelerinde biyopsi ile kanıtlanmış IgAN olan 35 simpleks ve multipleks aile rapor edilmiştir [55]. Yine Kuzey İtalya'da sistematik bir renal biyopsi taramasında 1972 ile 1997 arasında 185 hastada IgAN tespit edilmiş ve bunların %14'ünün bir başka IgAN olan hasta ile akraba olduğu bulunmuştur [56].

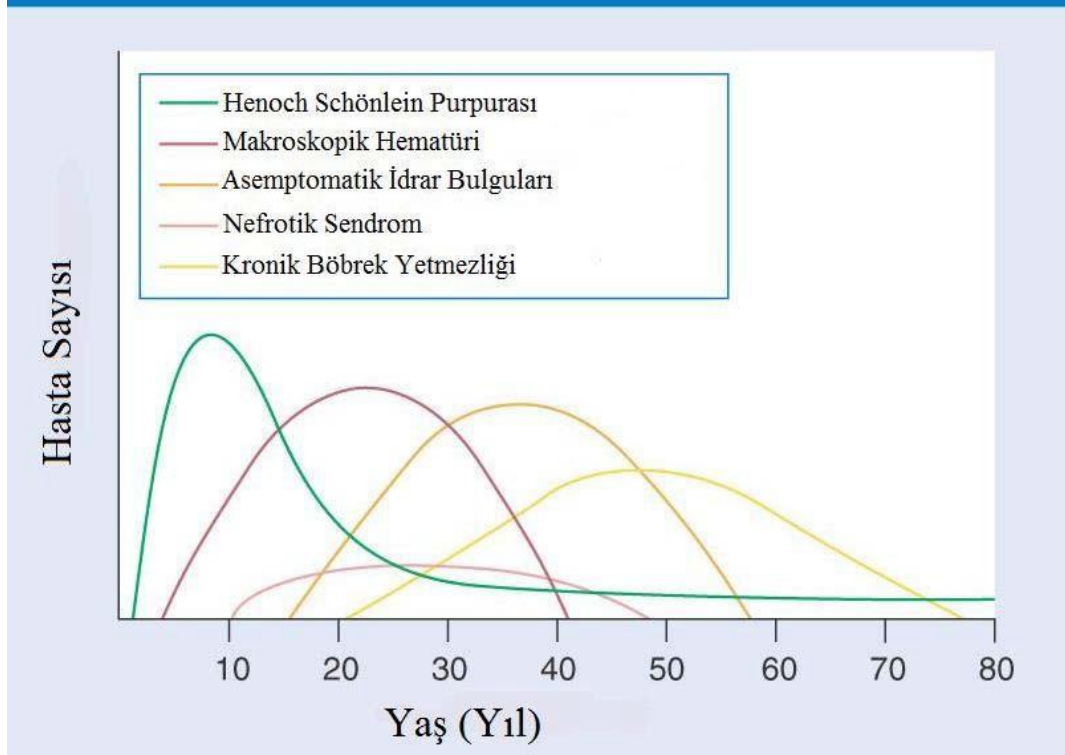
IgA nefropatisine genetik yatkınlığın incelendiği çalışmalarda ilk araştırılan aday lokus HLA antijenleri olmuş, fakat HLA ile hastalık arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir [57, 58]. Yine uteroglobin geni üzerine yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar saptanmıştır. Ghavari ve arkadaşları 6q22-23 kromozomu üzerinde IGAN-1 adı verilen otozomal dominant karakterde kalıtılan, hastalığın gelişimini etkileyen bir loküs bulmuş ve ilk kez IgAN gelişiminde genetik faktörlerin rolünü kanıtlamışlardır [59]. Li ve arkadaşları megsin (serpinB7: Serpin peptidaz inhibitörü) proteinindeki genetik varyasyonun IgAN'yle ilişkili olduğunu göstermiştir [54, 60]. Son olarak IgAN'li hastalarda, anjiyotensinojen ve ACE gen loküslerindeki polimorfizmin böbrek yetmezliğine ilerlemeyi öngörmeye önemli olduğu gösterilmiştir [51].

Julian ve arkadaşlarına göre, ailesel ve sporadik IgAN klinik özellikleri açısından birbirinden ayırt edilemez [62]. Fakat son olarak Schene ve arkadaşları ailesel IgAN'nin sporadik IgAN'ye göre daha ılımlı seyrettiğini belirlemişlerdir [63].



### 2.3.1.5.Klinik özellikler

IgA nefropatisi daha önce de belirtildiği gibi, klinikte asemptomatik hematüriden hızlı ilerleyen glomerülonefrite dek geniş çeşitlilik gösterebilir; bu çeşitlilik yaş ile de değişebilmektedir (Şekil 10). Klinik formlar rastlanma sıklığına göre detaylandırılmıştır.



44 numaralı kaynaktan Türkçeye çevirilerek alınmıştır.

Şekil 10. Klinik başvurunun yaşlara göre değişimi

- **Makroskopik Hematüri**

Tipik olarak IgAN, sıklıkla enfeksiyöz hastalıklar sırasında, ağrısız makroskopik hematüri ile ortaya çıkar. Sözü edilen enfeksiyöz hastalıklar sıklıkla faranjit veya tonsillit, daha az olarak da pnömoni, gastroenterit veya idrar yolu enfeksiyonu'dur [8]. Bu tip bir klinik başlangıç, çocukluk çağındaki IgAN vakalarının %80'inden fazlasında görülmektedir ve geleneksel olarak, tekrarlayan makroskopik hematüri IgAN' nin ayırt edici özelliği olarak bilinmektedir. Ancak Japonya' da yapılan çalışmalarda, hastaların yalnız %26'sının makroskopik hematüri ile ortaya çıktığı, bunun da bu ülkedeki yaygın okul tarama programı neticesinde,

hastaların henüz asemptomatik mikroskobik hematüri evresinde tanı almasına bağlı olduğu ileri sürülmektedir [30]. Makroskobik hematüri, çocukluk yaş grubunda daha siktir ve ilerleyen yaş ile beraber sıklığı azalır. Nadiren karın ağrısı veya yan ağrısı hematüriye eşlik edebilir. Makroskobik hematüri kısa bir süre (yaklaşık 24 saat) sürmekle beraber, bazen bir haftaya kadar uzayabilir [8, 30].

- **Asemptomatik Hematüri ve Proteinüri**

Genellikle proteinüri ile beraber seyreden mikroskobik hematüri ise diğer sık klinik başlangıcı oluşturur ve hastaların %30-40'ında görülür. Aslında, asemptomatik hastalarda persistan mikroskobik hematürinin hemen her zaman var olduğu ve bu hastaların %20-25 kadarında her hangi bir dönemde, makroskobik hematürinin ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Yukarıda sözü edilen bu iki sık klinik tabloda, hastaların kan basıncı ve böbrek fonksiyonları normaldir [8, 30].

- **Proteinüri ve Nefrotik Sendrom**

Hastaların yaklaşık % 5 - 10'unda nefrotik düzeyde proteinüri veya nefrotik sendrom görülmektedir. Çocuk ve adölesan yaş grubunda daha siktir. Nefrotik sendrom hastalığın erken safhalarında minimal glomerüler değişiklikler veya aktif mezangial proliferatif glomerülonefrit şeklinde gelişebilmekte; geç safhalarda ise kronik glomerüler sklerozun bir sonucu olarak ortaya çıkabilmektedir. Nefrotik sendrom veya IgA nefropatisinin bir diğer seyir şekli olan hızlı ilerleyen glomerülonefritte ödem, hipertansiyon, hematüri ve böbrek yetmezliği saptanabilmektedir [4, 44].

- **Akut Böbrek Yetmezliği**

Özellikle yaşlı popülasyonları irdeleyen serilerde, sıklığı % 27'ye dek varabilse de akut böbrek yetmezliği IgA nefropatisi başlangıcı ve seyirinde nadiren görülmektedir. Geniş çalışmalarda IgA nefropatisinde akut böbrek yetmezliği sıklığı % 5'in altındadır. Akut böbrek yetmezliği gelişiminde sürecin başında veya takibinde ortaya çıkabilen, nekrotizan veya kresentik değişiklikler sorumlu tutulmaktadır. Bazen ağır hematürik dönemlerde kırmızı kan hücrelerinin tübüllerde yarattığı tıkanıklık da kliniğe akut böbrek yetmezliği olarak

yansıyabilmektedir [4, 64, 65].

- **Kronik Böbrek Yetmezliği**

Bazı hastalarda tanı anında, hali hazırda, değişik derecelerde böbrek yetmezliği mevcuttur. Geniş çaplı çalışmalarda IgA nefropatili erişkin hastaların başvuru anında yaklaşık % 10 ile % 20'sinde kronik böbrek yetmezliği saptanmıştır. Ayrıca takiplerinde erişkin hastaların %50' sinde, çocuk hastaların %20' sinde kronik böbrek yetmezliği gelişmektedir. Bu hastaların çoğu ileri yaş gruplarında bulunduğundan, ön planda hastalarda uzun süreli IgA nefropatisi bulunduğu, fakat geç tespit edilebildiği düşünülmektedir [4, 66].

### 2.3.1.6. IgA Nefropatisi ile İlişkili Hastalıklar

Mezangial IgA birikimleri “idyopatik” (birincil) form haricinde pek çok diğer hastalıkta da rastlanabilen bir patolojik bulgudur. Sıkça birlikteliği bildirilmiş çeşitli hastalıklar “ikincil” IgA nefropatisi başlığı altında incelenmektedir (Tablo 4).

Kronik karaciğer hastalığı olan kişilerin otopsilerinde mezangial IgA birikimi sık rastlanan bir bulgudur. Bu durumun kuppfer hücreleri tarafından IgA içeren komplekslerin uzaklaştırılmasındaki sorundan kaynaklandığı düşünülmektedir. IgA birikimi sıklığı artsa da kronik karaciğer hastalarında IgA nefropatisinin klinik bulguları nadir görülür [67, 68]. Diğer hastalıklarla birlikteliği daha nadirdir.

Henoch Schönlein Purpurası (HSP) ise özellikle çocukluk yaş grubunda görülen, böbrek dışı bulguların da eşlik ettiği sistemik bir hastalıktır. Klinikte purpura, artrit ve kanlı ishal gibi gastrointestinal semptomlar söz konusudur. Böbrek tutulumu IgA nefropatisinden farksızdır. HSP'de böbrek tutulumu genellikle geçicidir, nadiren nefrotik sendrom ve kresentik glomerülonefrite ikincil akut böbrek yetmezliği de gelişebilir [44, 69].

Yaygın mezangial IgA birikiminin görüldüğü hastalıklar şu şekilde sıralanabilir;

## I. Primer

IgA nefropatisi (Berger hastalığı)

## II. Sekonder

### A. Multisistem hastalıklar

- Henoch-Schönlein purpura, sistemik lupus eritematozus
- Kistik fibrozis, çölyaki hastalığı, Crohn hastalığı
- Dermatit herpetiformis
- Ankilozan spondilit

### B. Neoplastik hastalıklar

- Akciğer ve kolon karsinomları
- Monoklonal IgA gammopatisi
- Mycosis fungoides
- Non-Hodgkin lenfoma

### C. Enfeksiyöz hastalıklar

- Mycoplasma enfeksiyonları
- Lepra
- Toksoplazmozis

### D. Diğerleri

- Kronik karaciğer hastalığı
- Trombositopeni
- Pulmoner hemosideroz
- Mikst kryoglobulinemi
- Polisitemi
- Sklerit

### **2.3.1.7. IgA nefropati Prognozu**

IgA nefropatisinin prognozu, uzun süreli takip çalışmaları ile net bir şekilde aydınlatılmıştır. Hastaların ancak % 10'unda idrar bulgularında gerileme olmaktadır. Değişik serilerde tüm hastaların % 10 - 40'ının son dönem böbrek yetmezliğine ilerlediği gösterilmiştir. Son dönem böbrek yetmezliği genellikle tanıdan sonraki 10 ile 20 yıl içerisinde gerçekleşmekte, hastaların büyük bir kısmında hemodiyaliz veya böbrek nakli gibi böbrek yerine koyma tedavileri

gerekmektedir. İlk semptomlar başladıktan sonra her yıl hastaların yaklaşık % 1,5'inde son dönem böbrek yetmezliği gelişeceği öngörülmektedir [5, 23].

Tanımlandığı günden beri, klinik gidişi önceden ön gördürebilecek ve ağır seyirli hastalara erken müdahale edebilme imkânını tanıyacak, klinik ve histopatolojik özellikler pek çok çalışmaya konu olmuş ve bu özelliklerle kötü klinik gidiş arasındaki ilişkiler net olarak ortaya konmuştur (Tablo 4.) [1, 31, 70].

**Tablo 4.** IgA Nefropatisinde Prognostik Belirteçler

<b>Klinik belirtiler</b>	<b>Histopatolojik belirteçler</b>
<b>Kötü prognoz</b>	<b>Kötü prognoz</b>
ileri yaş	<i>Işık mikroskopi</i>
semptomların varoluş süresi	kapsüler yapışıklıklar ve kresentler
proteinürinin şiddeti	glomerüler sklerozis
hipertansiyon	tübüler atrofi
renal fonksiyon bozukluğu	interstisyel fibrozis
artmış vücut kitle indeksi	damar duvarı kalınlık artışı
<b>İyi prognoz</b>	<b>İyi prognoz</b>
Tekrarlayan makroskobik hematüri	<i>İmmunoflorasan mikroskopi</i>
	kapiller yumak IgA birikimleri
<b>Prognozu etkilemeyen</b>	<b>Prognozu etkilemeyen</b>
cinsiyet	<i>Elektron mikroskopisi</i>
ırk	mesangiolizis
serum IgA düzeyi	GBM anormalliği
	<b>İyi prognoz</b>
	ışık mikroskobisinde minimal değişiklikler
	<b>Prognozu etkilemeyen</b>
	IgA birikim yoğunluğu
	Eşlik eden mezengial IgG, IgM yada C3 birikimi

44. no' lu kaynaktan Türkçeye çevirilerek alınmıştır.

### 2.3.1.8. Tedavi

IgA nefropatisinin progresyonunu, serum kreatinin düzeyi, hipertansiyon varlığı ve protein atılımı belirler. Proteinüri olmadan hematüri atakları olan hastalar ilerleyici böbrek hastalığı için düşük risk altındadır. IgA nefropati tedavisi için iki ana yaklaşım vardır.

#### 1) *Nonimmünosupresif tedavi:*

Angiotensin converting enzyme(ACE) inhibitörü ya da anjiotensin II reseptör blokörleri (ARB) ve balık yağı kullanılabilir. [71, 72]

#### 2) *İmmünsüpresif tedavi:*

Glukokortikoid ya da glukokortikoid dışında bir immünsüpresif veya altta yatan inflamatuvar hastalığı olanlarda glukokortikoid ile birlikte diğer bir immünsüpresif tedavi kullanılabilir [71, 72, 73].

Nonimmunosuppressive tedavi olarak; anjiyotensin inhibisyonu için bir ACE inhibitörü veya ARB seçilebilir. Bir ACE inhibitörü veya ARB ile tedavi hedefleri üriner protein atılımı 500 mg/gün veya 1 g/gün olarak sağlanmasıdır.

Balık yağı ( 3,3 gram / gün veya daha fazla ), ACE inhibitörü veya ARB üç ile altı ay kullanımına rağmen protein atılımı 1 g/gün üzerinde olan hastalarda denenebilir. [74]

Artan serum kreatinini, maksimum antiproteinürik nonimmünsüpresif tedavilerden sonra 1,0 ile 1,5 g/gün üzerinde sürekli proteinüri devam eden, böbrek biyopsisinde morfolojik olarak aktif hastalığı olanlar da(örneğin, proliferatif veya nekrotizan glomerüler değişiklikler) antienflamatuvar etkili immünsüpresif ajan olarak glukokortikoid kullanılır. Ancak, bir kronik yüksek serum kreatinin veya önemli glomeruloskleroz ve tubulointerstisyel atrofi veya fibrozis gibi morfolojik bulguları olan hastalarda glukokortikoid ile tedavisi önerilmez.

Kombine immünsüpresif tedavi daha ciddi hastalığı olan daha hızlı ilerleyen klinik veya histolojik ciddi aktif inflamasyonu ( örneğin, crescent oluşumu ) olan hastalarda kullanılmaktadır.

Klinik olarak nefrotik sendrom bulguları olan ve morfolojisi de minimal değişiklik hastalığı ile uyumlu olan IgA nefropatili hastalar minimal değişiklik hastalığı gibi tedavi edilir.

Sonuç olarak IgA nefropatisinin hastalık aktivitesini devam ettiğini gösteren spesifik immünolojik bir marker olmadığından immün süpresif tedavinin seçiminde kreatinin değeri, GFR ve protein atılımı önemlidir. Diğer immnsüpresif tedaviler **Kortikosteroidler ile siklofosamid, Kortikosteroidler ile azatioprin, mikofenolat mofetil ve mizoribine sayılabilir.**

Diğer olası tedaviler, tonsillektomi, düşük antijen diyeti, intravenöz immunglobulin [ 67] içerir. Diğer ilaçlar, vitamin D analogları [ 75 ] , fenitoin [ 76 ] , vitamin E, antiplatelet ajanlar [ 76 ] , ve danazol [ 77 ] da değerlendirilmiştir ancak veri sınırlıdır.

**Tablo 5.** Glomerüler Filtrasyon Hızı Aşamaları ( A Clinical Action Plan From the National Kidney Foundation)

Tanımlama	GFR,mL /1.73 m <sup>2</sup> / dk	Öneriler
Kısaltma: GFR, glomerüler filtrasyon hızı.		
1 Normal GFR ile böbrek hasarı	≥ 90	Komorbid tedavisi; ilerlemesini takip etmek ve önlemek
2 Hafif azalmış GFR ile böbrek hasarı	60-89	Komorbid tedavisi; ilerlemesini takip etmek ve önlemek
3 Orta azalmış GFR	30-60	Nefroloji sevk düşünün; tıbbi sonuçları belirlemek ve tedavi
4 Yüksek oranda düşüş GFR	15-30	Nefroloji sevk düşünün; tıbbi sonuçları tedavi, renal replasman için hazırlık
5 Böbrek yetmezliği	<15	Renal replasman düşünün

**Tablo 6.** Klinik özelliklerine göre immünoglobulin A nefropatisinde tedavi önerileri

<b>Klinik presentasyon</b>	<b>Önerilen tedavi</b>
Tekrarlayan makroskopik hematüri	Spesifik tedavisi yok, tonsillektomi ya da antibiyotiklerin rolü yok
Proteinüri < 0,5 g/24 saat ± mikroskopik hematüri	Spesifik tedavisi yok, tonsillektominin rolü yok
Proteinüri > 0,5 g/24 saat ± mikroskopik hematüri	1.basamak: tolere edilebilen maksimum doz renin anjiotensin blokajı, ACEi ve/ya da ARB 2.basamak: tedaviye rağmen 24 saatlik idrar proteini 0,5 gr' dan büyükse immünsüpresif tedaviyi düşün ( balık yağı, kortikosteroidler, mycophenolate mofetil )
Akut böbrek hasarı Akut tübüler nekrozis Kresentic İgAN( az yada kronik hasar yok )	Akut tübüler nekroz için destekleyici önlemler Başlangıç (~8 hafta) Prednizolone 0,5 ten 1 mg/kg/gün' e kadar Siklofosamid 2mg/kg/gün İdame Azaltılmış prednizolone Azathiopirine 2,5 mg/kg/gün
Nefrotik sendrom Işık mikroskopisinde minimal değişiklik ile birlikte Glomerül yapısında değişiklik ile birlikte	8 haftaya kadar Prednizolone 0,5 ten 1 mg/kg/gün' e kadar Özel bir tedavisi yok
Hipertansiyon	Proteinüri > 0,5 gr/gün ise hedef bazal arteriyel basınç 125/75 mm Hg Seçilecek ilk ajan ACEi/ARB

74 numaralı kaynaktan Türkçeye çevirilerek alınmıştır.

#### 2.4. Çocuklarda Normal Kan Basıncı

Çocuklarda normal sistemik arteriyel kan basıncı, yaş, cinsiyet, boy ve ağırlıkla ilgili olarak değişir. Doğumdan sonra iki hafta içinde hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı hızla yükselir. Sistolik basıncı 2. ay sonuna kadar yükselmeye devam eder ve 2. ay sonundaki değerini 1 yaşını kadar korur. Bir yaşından sonra yeniden sürekli yükselmeye başlar. Diyastolik basıncı ise 1. haftadan sonra düşme eğilimindedir, ancak 3. aydan itibaren yeniden yükselmeye başlar ve bir yaşındaki değer, 3-4 yaşına kadar korunur. Bu yaşlardan sonra diyastolik basıncı da zamanla düzenli olarak yükselir. Şişman veya uzun boylu çocukların kan basıncı aynı yaştaki zayıf veya kısa boylu hemcinsilerine göre daha yüksektir. Sistemik kan basıncının normal değerleri, kız ve erkek çocuklarda sistolik ve diyastolik basınçlar için ayrı ayrı hazırlanmış persentil eğrileri ile gösterilmiştir.



### **Hipertansiyonun Tanımlanması**

Erişkinlerde 140/90 mmHg'nın üzerindeki sistemik arteriyel kan basıncı düzeyleri hipertansiyon olarak kabul edilmektedir. Ancak çocuklarda, hipertansiyon kriteri olarak, tek bir basınç düzeyinden söz etmek mümkün değildir.

“Çocuklarda Kan Basıncı Kontrolü İşbirliği Grubu”, yaşa ve cinsiyete göre, 90. persentil eğrisinin altındaki sistolik/ diastolik kan basıncı düzeylerini “*normal*”, 95. persentil değerine eşit veya üzerindeki düzeyleri ise “*hipertansiyon*” olarak tanımlanmıştır; 90-95 persentil arasında kalan düzeyler “prehipertansif” 95-99. persentil evre I, 99. persentil üzeri evre II hipertansiyon kan basıncı kabul edilmektedir [ 78 ].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Retrospektif dosya taramasının yeniden incelenmesi şeklinde düzenlenen çalışma için öncelikle Hacettepe Üniversitesi Girişimsel (İnvaziv) Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'ndan 25.09.2013 tarih ve GO13/464 protokol numaralı karar ile etik kurul onayı alınmıştır.

#### 3.1. Hastalar ve Çalışma İzlem Protokolü

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'na düzenli takip ve tedavileri sürdürülen, biyopsi ile IgA nefropatisi tanısı kesinleştirilmiş ve olası ikincil nedenler elenmiş, en az 12 aylık izlem verisi bulunan 2003 ile 2012 tarihleri arasında izlenmiş 19 çocuk hasta dâhil edildi. Hastaların tanı, 12. ay ve son başvuru dönemlerine ait verileri çalışma formuna kaydedildi.

Hastaların takip verilerinden cinsiyet, yaş, biyopsi tarihi, kan basıncı, serum kreatinini, Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) (Schwartz formülü kullanılarak hesaplandı), mikroskopik veya makroskopik hematüri varlığı, 24 saatlik idrardaki protein atılım miktarları, almakta oldukları ACEi, ARB, balık yağı ve E vitamini ve immüsupresif tedaviler kaydedildi.

Schwats formülü olarak;

Glomerüler Filtrasyon Hızı = Kas Faktörü \* Boy / SerumKreat

Kas faktörü çocuklarda ve adolesan kızlarda 0,55 olarak kullanılırken adolesan erkeklerde 0,7 kullanıldı [50].

Makroskopik hematüri: çay rengi idrar olarak,

Mikroskopik hematüri: her sahada beşten fazla kırmızı küre bulunması olarak tanımlandı [94].

Tanı döneminde bir hastanın prehipertansif değerleri olması dışında diğer hastalarımızın hem tanı hemde izlemi boyunca kan basıncı değerleri yaşına uygun sınırlarda olmasından dolayı çalışmamızda prognoz değerlendirilmesine tansiyon değerleri ayrı bir parametre olarak ele katılmadı. Yine tanı döneminde prehipertansif değeri olan hastamızın da izleminde kan basıncı değerlerinin normal sınırlarda olduğu görüldü.

Hastalarımızın tanı dönemi, 12. ay kontrol ve son kontrol proteinüri, e-GFR değerleri ve aldıkları tedaviler istatistiksel yöntemler ile incelendi.

Biyopsi örnekleri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirildi. Patolojik preparatlar Oxford Sınıflaması kriterlerine göre skorlandırıldı [9].

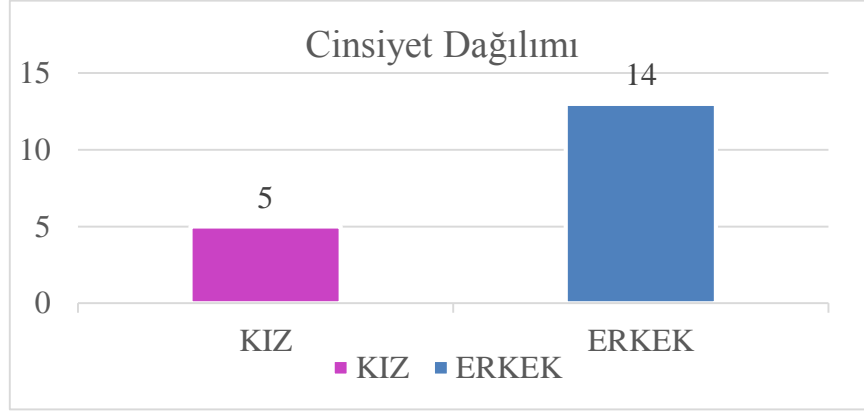
Oxford sınıflandıma kriterlerinde belirtilen mezangial hiperselülarite skoru (M), endokapiller hiperselülarite (E), segmental glomerüloskleroz (S) ve tübüler atrofi – interstisyel fibroz skoru (T) özelliklerine göre hastalarımızın tanı dönemi, 12. ay kontrol ve son kontrol proteinüri, e-GFR değerleri istatistiksel yöntemler ile incelendi.

SPSS 18.0 programı kullanıldı. Bağımlı iki grup arası karşılaştırmada veriler normal dağılmadığından parametrik olmayan testlerden Wilcoxon signed ranks testi, ikiden fazla grup karşılaştırmalarında Friedman testi kullanıldı. Ayrıca nominal veriler için bağımsız iki verinin karşılaştırılmasında veriler ki-kare/Fisher testi ile analiz edildi. Bununla birlikte ikiden fazla grubun bağımlı ilişkisini saptamak üzere Cochran Q testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak hesaplanan p değerinin 0,05'in altında olması anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4. 1. Tanı ve izlem verileri

Çalışmaya katılan 19 kişiden 14'ü (%73,7) erkek, 5'i (%26,3) kız hastadan oluşmaktaydı.



Şekil 11. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Hastaların 15 (%78,9)' i 10-15 yaş arasında, 3 (%15,7)' ü 10 yaş altında, 1 (%5,4)' i 15 yaş üzerindedir. Başvuru anında enfeksiyon belirtisi olan 14 (%73,68) hasta mevcuttur. Bunların 11 (%78,58)' inde üst solunum yolu enfeksiyonu, 2 (%14,28)' sinde idrar yolu enfeksiyonu ve 1 (%7,14)' inde gastrointestinal sistem enfeksiyonu belirtileri vardı. Anne-baba akrabalığı olan 4 (%21) hasta mevcuttur. Ailede kronik böbrek yetmezliği öyküsü olan hasta yoktu. Aile hikayesinde tedavi gerektirmeyen hematurisi olan 1 (%5,2) kişi dışında hematüri ya da IgA nefropati tanılı hasta öyküsü yoktu.

Serum kreatinin değeri 1,2 mg/dl ve üzerinde olan 2 hasta mevcuttur.

**Tablo 7.** Tanı anındaki klinik veriler

	Ortalama/Ortanca	Normal değerler	Standart deviasyon	En küçük-en büyük
Yaş (yıl)	11,3 /12		3,09	<b>5-16</b>
İzlem süresi(ay)	67 /72		32,01	<b>14-131</b>
Sistolik kan basıncı (mmHg)	107 /104		11,75	<b>90-135</b>
Diastolik kan basıncı (mmHg)	65 /60		8,20	<b>60-85</b>
Serum kreatinini (mg/dl)	0,76 /0,70	0,5-1,2	0,29	<b>0,39-1,23</b>
Schwartz'a göre hesaplanmış GFR (ml/dk/1,73m <sup>2</sup> )	125 /121	≥90	48,7	<b>55-214</b>
Serum albumini (g/dl)	4,1 /4,24	3,8-5,4	0,69	<b>2,30-4,94</b>
İdrarda protein (mg/24 s)	951 /325	0-100	1706,81	<b>30-7340</b>
IgA (mg/dl)	234 /202	139-378	97,23	<b>141-470</b>

Tanı döneminde idrar incelemesinde hastaların 17 (%89)' sinde makroskopik hematüri bulguları, 2 (%11)' sinde de mikroskopik hematüri bulguları vardı. Bu hastaların 12. ay kontrol idrar incelemesinde; 10 (%52,6)' unda makroskopik hematüri bulguları varken, 9 (%47,3)' unun idrar mikroskobisi normaldi. Son kontrol idrar incelemesinde ise; 5 (%26,3)' inde sadece makroskopik hematüri, 1 (%5,2)' inde mikroskopik hematüri ve 13 (%68,4)' ünde normal idrar bulguları mevcuttu.

**Tablo 8.** Hastaların tanı, 12. ay kontrol ve son kontrollerindeki idrar bulguları.

İdrar mikroskobisi bulguları	Tanı dönemi	12. ay kontrol	Son kontrol
Makroskopik hematürili hasta sayısı	17	10	5
Mikroskopik hematürili hasta sayısı	2	-	1
Normal idrar bulguları olan hasta sayısı	0	9	13

Tanı anında böbrek fonksiyonları normal ( $GFR \geq 90$ ) olan 12 (%63,1), 12. ay kontrolde 18 (%94,7) ve son kontrolde 19 (%100) hasta vardı. Tanı döneminde böbrek fonksiyonları hafif bozulmuş ( $60 \leq GFR < 90$ ) olan 7 (%36,9), 12. ay kontrolde 1 (%5,3) hasta varken son kontrolde böbrek fonksiyonlarında hafif bozulma olan yoktu.

**Tablo 9.** Tanı, 12. ay kontrol ve son kontroldeki e-GFR değerlerine göre hasta sayısı.

Estimated GFR	Başlangıç hasta sayısı	12. ay kontrol hasta sayısı	Son kontrol hasta sayısı
e-GFR $\geq 90$	12	18	19
$60 \leq e-GFR < 90$	7	1	-

Hastaların tanı ve izlem süresince böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek üzere hesaplanan e-GFR değerleri aşağıda gösterilmiştir.

**Tablo 10.** Tanı, 12.ay kontrol ve son kontroldeki e-GFR değerlerinin ortalama ve ortanca değerleri.

	Estimated-GFR ml/dk/1,73m <sup>2</sup>	
	Ortalama/Ortanca	En küçük/En büyük
<b>Tanı dönemi</b>	125/121	60/214
<b>12.ay kontrol</b>	144/148	85/189
<b>Son kontrol</b>	156/132	96/211

Tanı döneminde 24 saatlik idrarda protein atılımı 0,5 g' ın altında olan 11 (%57), 12.ay kontrolde 12 (%63) ve son kontrolde 16 (%84) hasta vardı. Tanı döneminde 24 saatlik idrarda protein atılımı 0,5 g ve üzerinde olan 8 (%43), 12. ay kontrolde 7 (%37) ve son kontrolde 3 (%16) hasta vardı.

**Tablo 11.** Hastaların izleminde 24 saatlik idrarda protein atılımı 0,5 gr ile 0,5 gr ve üzeri olan hasta sayısının izlem noktalarına göre dağılımı.

<b>24 saatlik idrarda</b>			
<b>Protein atılımı g/gün/1,73m<sup>2</sup></b>	<b>Başlangıç Hasta sayısı</b>	<b>12. ay kontrol Hasta sayısı</b>	<b>Son kontrol Hasta sayısı</b>
0,5 gr altı	11	12	16
0,5 gr ve üzeri	8	7	3

Tanı döneminde 24 saatlik idrarda protein atılımı 1 g' in altında olan 15 (%78), 12. ay kontrolde 17 (%89) ve son kontrolde 19 (%100) hasta vardı. Tanı döneminde 24 saatlik idrarda protein atılımı 1 g ve üzerinde olan 4 (%22), 12. ay kontrolde 2 (%11) hasta vardı. Son kontrolde 24 saatlik idrarda 1 g üzerinde idrarda protein atılımı olan hasta yoktu.

**Tablo 12.** Hastaların izleminde 24 saatlik idrarda protein atılımı 1 gr altı ile 1gr ve üzeri olan hasta sayısının izlem noktalarına göre dağılımı.

<b>24 saatlik idrarda</b>			
<b>Protein atılımı g/gün/1,73m<sup>2</sup></b>	<b>Başlangıç Hasta sayısı</b>	<b>12. ay kontrol Hasta sayısı</b>	<b>Son kontrol Hasta sayısı</b>
1 gr altı	15	17	19
1 gr ve üzeri	4	2	-

**Tablo 13.** Hastaların izlem süresince 24 saatlik idrarda protein atılım miktarlarının ortalama/ortanca değerleri ile en küçük/en büyük değerleri

	<b>24 saatlik idrar proteini g/gün/1,73 m<sup>2</sup></b>	
	<b>Ortalama/Ortanca</b>	<b>En küçük/En büyük</b>
<b>Tanı dönemi</b>	0,94/0,32	0,04/7,34
<b>12. ay kontrol</b>	0,48/0,18	0,05/3,04
<b>Son kontrol</b>	0,26/0,17	0,03/0,85

Hastaların başvuru tarihleri ile böbrek biyopsisi yapılma zamanına kadar geçen ortalama süre 107 gün olarak belirlendi. Her spesmen için ortalama 23,8 (en az 2, en çok 81) glomerülün değerlendirildiği görüldü. Yine spesmenlerde 10' dan daha az glomerül içeren hasta sayısı 2 kişiydi.

Hastaların yapılan böbrek biyopsi incelemesinde patolojik spesmenin boyanma özellikleri ve Oxford sınıflandırmasına göre değerlendirmelerini gösteren tablolar aşağıda belirtilmiştir.

**Tablo 14.** Renal Biyopsi Spesmenlerinin Patolojik boyanma özellikleri

Boyanma	Hasta Sayısı	
	Var	Yok
ıgA	19	0
ıgG	6	13
ıgM	4	15
C1q	1	18
C3	13	6
C4	3	16
fibrinojen	4	15
lambda	7	12
kappa	9	10

**Tablo 15.** Hastarın IgA Nefropatisi Oxford sınıflamasına göre değerlendirilmesi

Oxford Sınıflaması	Mezengial Hiperselülarite(M0/M1)	Endokapiller Hiperselülarite (E0/E1)	Segmental Glomerüloskleroz (S0/S1)	Tübüler
				Atrofi/intersitisyel Fibrozis (T0/T1/T2)
Hasta sayısı	8/11	11/8	10/9	16/3/0

Makroskobik hematüri yakınması olmadan, mikroskobik hematüri ve proteinüri yakınması ile başvuran 2 (%10,5) hasta vardı. Bu iki hastanın da Oxford sınıflamasına göre bakılan biyopsi değerlendirmelerinde Mezengial hiperselülarite skorunun 1 olduğu diğer skorlamaların da E0, S0, T0 olduğu görüldü.

Bu iki hastanın 24 saatlik idrarda protein atılımı 0,5-1 g/gün arasında ölçüldü. İzlemlerinde idrar protein' in negatif, tansiyon değerlerinin normal ve e-GFR' ın 120'nin üzerinde olduğu görüldü. İzlem süresince herhangi bir tedavi verilmedi.

Hastaların tanı döneminde 17 (%89)' sine ACE inhibitörü başlandığı, izlemde proteinüri devam eden 6 (%31,5) hastaya ilave olarak ARB başlandığı görüldü.



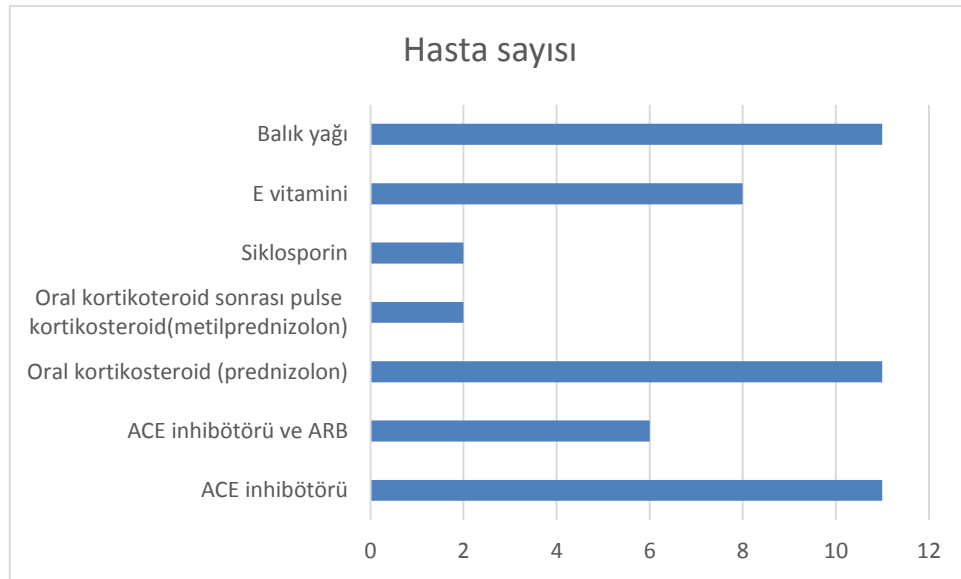
ACEi tedavisi alan 17 hastanın 11 (%57)' ine immünsupresif tedavi olarak oral kortikosteroid (prednizolon) verildiği görüldü.

Kortikosteroid tedavisi gerektirmeyen 8 (%42) hasta vardı. Bunların 6 (%31)' sına ACE inhibitörü tedavisi verildi. Altı hastanın 1 (%5,2)' ine ACE inhibitörü tedavisine ilave olarak ARB tedavisi verildiği görüldü.

Oral kortikosteroid tedavisine yanıt alınamayan 2 (%10,5) hastaya oral kortikosteroid sonrası intravenöz yüksek doz "pulse" metilprednizolon verildi. Bu iki hastadan birine 6 ay boyunca ayda 3 gün 500 mg/gün diğerine de 3 ay boyunca ayda 3 gün 750 mg/gün metilprednizolon verildi.

Kortikosteroid tedavisine yanıt alınamayan 2 (% 10,5) hastaya 2. immün süpresif ajan olarak siklosporin tedavisi verildiği belirlendi.

ACE inhibitörü alan 11 hastaya kortikosteroid tedavisi ile beraber balık yağı, 8'ine vitamin E verildiği görüldü.



**Şekil 12.** Hasta sayıları ve aldıkları tedaviler

Hastaların tedavilere başlama süreleri incelendiğinde; makroskobik hematüri ve proteinüri bulgusu olan 17 (%89) hastaya ACEi tedavisi tanı döneminde başlandığı, bunların 3 (%15)' üne biyopsiden hemen sonra, 2 (%10,5)' sine 2-4. aylarda, 6(%31,5)' sına 6-9 aylardan sonra oral kortikosteroid tedavisi verildiği görüldü.

## 4. 2. Verilerin değerlendirilmesi

Ortalama takip süresi 67 ay (14-131 ay) olarak saptandı.

Hastaların tanı döneminde, 12.ay kontrol ve son kontrol döneminde bakılan e-GFR değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı (P=0,021). Bu farklılığın değerlendirmesinde, tanı dönemi e-GFR ile son e-GFR arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu görüldü ( P=0,005).

12.ay kontrol e-GFR ile son kontrol e-GFR arasında anlamlı farklılık yoktu. Yine tanı dönemi e-GFR ile 12.ay kontrol e-GFR arasında da anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

Tanı dönemi 24 saatlik idrarda protein atılımı ile 12. ay ve son kontroldeki 24 saatlik idrarda protein atılımları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık görülmedi.

Hastaların cinsiyeti ile proteinüri arasında anlamlı fark bulunmadı. Serum kreatinin değeri 1,2 mg/dl ve üzerinde olan hasta 2 kişiydi.

Oxford sınıflandırmasına göre; hastaların M0 olanlarının tanı dönemi, ara ve son kontrollerinde bakılan 24 saatlik idrarda protein miktarları 0,5 g altı ile 0,5 g ve üzeri olan hastalar olarak karşılaştırıldı. Aralarında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tanı dönemi, ara ve son kontrollerde 24 saatlik idrarda protein miktarları 0,5 g altı ile 0,5 g ve üzeri olan hastaların M1, E0, E1, S0, S1, T0, T1 ve T2 skorlamaları için de yapılan değerlendirmede aralarında anlamlı farklılık bulunmadı.

Yine bu skorlamalar için, 1 g altı ile 1 g ve üzeri olan hastalar kendi aralarında karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık saptanmadı.

**Tablo 16.** Oxford sınıflamasına göre tanımlanmış hastaların tanı dönemindeki proteinüri miktarları.

Oxford sınıflaması	24 saatlik idrarda protein g/gün/ 1,73 m <sup>2</sup> (Tanı döneminde)					
	< 1 g (%)	≥1 g (%)	Toplam (%)	< 0,5 g (%)	≥0,5 g (%)	Toplam (%)
<b>Mezengial hiperselülarite</b>						
M0	7 (46,7)	1 (25,0)	8 (42,1)	5 (45,4)	3 (37,5)	8 (42,1)
M1	8 (53,3)	3 (75,0)	11 (57,9)	6 (54,5)	5 (62,5)	11 (57,9)
<b>Endokapiller hiperselülarite</b>						
E0	10 (66,7)	1 (25,0)	11 (57,9)	8 (72,7)	3 (37,5)	11 (57,9)
E1	5 (33,3)	3 (75,0)	8 (42,1)	3 (27,3)	5 (62,5)	8 (42,1)
<b>Segmental glomeruloskleroz</b>						
S0	9 (60,0)	1 (25,0)	10 (52,6)	6 (54,5)	4 (50,0)	10 (52,6)
S1	6 (40,0)	3 (75,0)	9 (47,4)	5 (45,5)	4 (50,0)	9 (47,4)
<b>Tübüler atrofi - interstisyel fibrosiz</b>						
T0	13 (86,7)	3 (75,0)	16 (84,2)	9 (81,8)	7 (87,5)	16 (84,2)
T1	2 (13,3)	1 (25,0)	3 (15,8)	2 (18,2)	1 (12,5)	3 (15,8)
T2	-	-	-	-	-	-

Hastaların almış oldukları tedaviler incelendi; buna göre başlangıçta 17 (%89) hasta ACE inhibitörü, bu 17 hastanın 11' i (%57,8) kortikosteroid, 2' si (%10,5) mmün süpresif ajan olarak siklosporin kullanmaktaydı.

Bu hastaların tanı dönemi, 12. ay kontrol ve son kontroldeki 24 saatlik idrarda bakılan protein miktarları ve e-GFR değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

**Tablo 17.** Tanı dönemi, 12. ay kontrol ve son kontroldeki 24 saatlik idrar proteini ve e-GFR değerlerinin izlem süresince aldıkları tedaviler ile karşılaştırılması (A, B, C, D, E, F).

A.Tanı dönemi 24 saatlik idrar protein miktarı ile verilen tedaviler

	Tanı dönemi 24 saatlik idrar proteini g/gün	
	Ortalama/Ortanca	En küçük/En büyük
ACEi / ACEi ve ARB	1,04/0,37	0,03/7,34
Kortikosteroid (oral ve i.v.)	1,39/0,67	0,03/7,34
İmmünsüpresif ajan (Siklosporin)	4,65/4,65	1,96/7,34

B.12. ay kontrol 24 saatlik idrar protein miktarı ile verilen tedaviler

	12. ay kontrol 24 saatlik idrar proteini g/gün	
	Ortalama/Ortanca	En küçük/En büyük
ACEi / ACEi ve ARB	0,54/0,20	0,00/3,04
Kortikosteroid (oral ve i.v.)	0,75/0,50	0,11/3,04
İmmünsüpresif ajan (Siklosporin)	0,67/0,67	0,55/0,80

C.Son kontrol 24 saatlik idrar protein miktarı ile verilen tedaviler

	Son kontrol 24 saatlik idrar proteini g/gün	
	Ortalama/Ortanca	En küçük/En büyük
ACEi / ACEi ve ARB	0,27/0,17	0,00/0,85
Kortikosteroid (oral ve i.v.)	0,26/0,17	0,00/0,77
İmmünsüpresif ajan (Siklosporin)	0,40/0,40	0,18/0,62

## D.Tanı dönemi e-GFR değerleri ile verilen tedaviler

	Tanı dönemi e-GFR ml/dk/1,73m <sup>2</sup>	
	Ortalama/Ortanca	En küçük/En büyük
ACEi / ACEi ve ARB	123/121	60/214
Kortikosteroid (oral ve i.v.)	121/87	60/214
İmmünsüpresif ajan (Siklosporin)	181/181	148/214

## E. 12. ay kontrol e-GFR değerleri ile verilen tedaviler

	12. ay kontrol e-GFR ml/dk/1,73m <sup>2</sup>	
	Ortalama/Ortanca	En küçük/En büyük
ACEi / ACEi ve ARB	140/140	85/189
Kortikosteroid (oral ve i.v.)	144/148	85/189
İmmünsüpresif ajan (Siklosporin)	154/154	148/160

## F.Son kontrol e-GFR değerleri ile verilen tedaviler

	Son kontrol e-GFR ml/dk/1,73m <sup>2</sup>	
	Ortalama/Ortanca	En küçük/En büyük
ACEi / ACEi ve ARB	153/161	96/211
Kortikosteroid (oral ve i.v.)	154/162	108/211
İmmünsüpresif ajan (Siklosporin)	154/162	108/211

## 5. TARTIŞMA

Glomerülo nefritler glomerüler inflamasyona bağlı olarak hematüri, proteinüri, ödem ve sıklıkla arteriyel hipertansiyon ve değişik derecelerde böbrek yetersizliği ile seyreden nefritik sendrom' dur. Renal glomerüler hastalıklar klinikte böbrek fonksiyon bozukluklarının en sık nedenidir. Birincil glomerül hastalığına bağlı veya sistemik bir hastalık sürecinin parçası olarak ortaya çıkar [20].

ImmunglobulinA (IgA) nefropatisi, ilk olarak Berger ve Hinglais tarafından 1968'de tanımlanmıştır ve glomerüler mezangiumda baskın globüler IgA birikimi ile karakterizedir. Klinikte asemptomatik hematüriden, hızlı ilerleyen glomerülo nefrite kadar geniş çeşitlilik gözlenebilir [21, 22]. Hiçbir klinik özellik özgül değildir ve tanısı mutlak histopatolojiye dayanır. Uzun dönem çalışmalar IgA nefropatisi tanısı ile izlenen çocukların %20' sinde son dönem böbrek yetmezliği gelişebildiğini göstermiştir. Yine uzun dönem tecrübeler "idyopatik" formu dışında çeşitli hastalıklara ikincil gelişebilen "sekonder" formunun varlığını da ortaya koymuştur. İdyopatik IgA nefropatisi, halen tüm primer glomerülo nefritlerin en sık nedeni olarak görülmektedir [2, 21, 22, 23].

IgA nefropatisi ile ilgili yapılan bütün çalışmalar en az 2:1 oranında erkek baskınlığını ortaya koymaktadır [3, 6]. Biz de çalışmamızda erkek kız oranını 2,6 saptadık.

IgA nefropatisi her yaş grubunda görülebilmekle beraber tepe insidansını yaşamın 2. ve 3.'üncü on yılında yapar [8]. Ayrıca yapılan bir meta-analizde, Japonya ve Finlandiya'da tanı anında yaşın büyük olması durumunda prognozun kötü seyredeceği belirtilmiştir [79, 80, 81]. Hastalarımızın ortalama tanı yaşı 11,3 yıl olup en küçük yaş 5, en büyük yaş ise 16 olarak görüldü.

Hastalığın ailesel ve bölgesel kümelenmeler gösterdiği gözlemlenmiştir. Ancak tanı histopatolojik olduğu ve serolojik bir belirleyici bulunmadığı için gerçek ailesel sıklık bilinmemektedir [30, 54]. IgA nefropatisi her ırkta görülebilmekle beraber Asya ve Kafkas ırkları gibi bazı topluluklarda daha sık görülmektedir. Siyah ırkta ise bunun tersine sıklığı daha azdır [4, 53]. Çin toplumunu içeren bir çalışmada IgA nefropatisinin tüm birincil glomerülo nefritlerin % 45'ini oluşturduğu görülmüştür [2]. Çoğu Asya ülkelerinde rutin idrar taramaları yapılmakta ve bu nedenle hastalığın saptanma olasılığı artmaktadır. Örneğin

Japonya'da, okullarda ve iş yerlerinde rutin tarama programları uygulanmakta ve izole asemptomatik hematürili hastalara böbrek biyopsisi uygulanmaktadır. Aksine Kuzey Amerika'da izole hematüri veya hafif proteinürili hastalara nadiren böbrek biyopsisi yapılmaktadır [51, 52]. IgA nefropatisinin toplumumuzdaki özelliklerini göstermeye yönelik geniş çaplı bir çalışma mevcut değildir.

Bizim çalışmamızdaki verilerde anne-baba akrabalığı olan 4 (%21) hasta mevcuttu. Ailede, tedavi gerektirmeyen hematürisi olan 1 (%5,2) kişi dışında hematüri ya da IgA nefropati tanılı hasta öyküsü yoktu.

Tipik olarak IgAN, sıklıkla enfeksiyöz hastalıklar sırasında, ağrısız makroskobik hematüri ile ortaya çıkar. Sözü edilen enfeksiyöz hastalıklar sıklıkla faranjit veya tonsillit, daha az olarak da pnömoni, gastroenterit veya idrar yolu enfeksiyonu'dur [8]. Bu tip bir klinik başlangıç, çocukluk çağındaki IgAN vakalarının %80' inden fazlasında görülmektedir ve geleneksel olarak, tekrarlayan makroskobik hematüri IgAN' nin ayırt edici özelliği olarak bilinmektedir. Nozawa ve ark. 181 hastalık serilerinde, hastaların % 46'sında izole hematüri, % 42.6'sında hematüri ve proteinüri saptamışlardır [80].

Bizim hastalarımızın da başvuru yakınmaları incelendiğinde 17 (%89,4) hastanın makroskobik hematüri yakınması vardı. Diğer 2 (%10,5) hastanın idrar incelemesinde ise mikroskobik hematürinin olduğu görüldü. Ayrıca bu yakınmalara eşlik eden enfeksiyon belirtileri olan 14 (%73,68) hasta vardı. Bunların 11 (%78,58)' inde üst solunum yolu enfeksiyonu, 2 (%14,28)' sinde idrar yolu enfeksiyonu ve 1 (%7,14) 'inde gastrointestinal sistem enfeksiyonu belirtileri vardı. Bu sonuçlar hastalığın tanımlayıcı bulgularını bilgilerini destekliyordu.

Hastalarımızın biyokimyasal verileri karşılaştırıldığında; IgA nefropatili 19 hastamızın serum kreatinin değerlerinden sadece ikisinin 1,2 ve üzerinde olduğu görüldü. Bu iki hastanın kreatinin değerleri 1,21 mg/dL ve 1,20 mg/dL iken böbrek fonksiyon değerlendirmesinde e-GFR' ı birinin 74 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> ötekini 60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olduğu görüldü. Diğerlerinin ise e-GFR değerlerinin normal sınırlarda olduğu görüldü. Serum albümin değerlerinde herhangi bir patolojik değere rastlanmadı.

IgA nefropatisinin varlığı, ancak böbrek biyopsisi ile kesinleştirilebilir. Patogonomonik histopatolojik bulgu, immunfloresan mikroskopisi altında mezangiumda ve daha az sıklıkla glomerüler kapiller duvar boyunca; belirgin ve

baskın globüler IgA birikimidir. IgA birikimine sıklıkla C3 ve IgG birikimi de eşlik eder, fakat her durumda baskın olan IgA'dır [8, 1].

IgA nefropatili 19 hastanın böbrek biyopsi spesmenlerinin immünflorasan incelemesinde; 19 (%100)' u IgA, 6 (%31,5)' sı IgG, 4 (%21)' ü IgM, 1 (%5,2)' inde C1q, 13 (%68,4)' ünde C3, 3 (%15,7)'ünde C4, 4 (%21)'ünde fibrinojen, 7 (%36,8)' sinde lambda ve 9 (%47,3)' unda kappa değişik şiddetlerde pozitif boyanmıştır.

2009 yılında yayımlanan IgAN'nin Oxford sınıflaması progresif renal hastalık gelişmesi riskini bağımsız saptayan IgA birikiminin dört önemli patolojik sonucunu saptamıştır. Bunlar, mezangiyal hücre proliferasyonu (M), endokapiller proliferasyon (E), segmental glomerülosklerozis (S) ve tübülointerstisyel skarlaşma (T)' dir [9, 44].

Böbrek biyopsi spesmenleri Oxford sınıflamasına göre değerlendirildiğinde; 11 (%57,8)' inde mezangial hiperselülarite skoru M1, 8 (%42,1)' inde endokapiller hiperselülarite skoru E1, 9 (%47,3)' unda segmental glomerüloskleroz skoru S1 ve 3 (%15,7)' ünde de tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis skoru T1 bulunmuştur. IgA nefropatili hastalarımızın tanı yaşlarının küçük olması nedeni ile bu bulgular literatürü destekler şekilde sonuçlandı.

IgAN hastaların yaklaşık % 5 - 10'unda nefrotik düzeyde proteinüri veya nefrotik sendrom görülmektedir. Ayrıca hastaların <%10'u hipertansiyon, ödem ve oligüri ile başvururlar ve bu hastalarda böbrek fonksiyon testleri normal değildir [8, 44, 82]. Topaloğlu R., ve arkadaşlarının IgA nefropatili 37 hasta için 1gr altı ve üzeri hastaların böbrek biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesinde anlamlı farklılık görülmüştür [47].

Biz de çalışmamızda böbrek biyopsi sonuçlarının proteinüri ile ilişkilerine baktığımızda; M skoru 1 olup, 24 saatlik idrarda protein miktarı 1g ve üzeri olan 3 hasta ile M skoru 1 olan 1gr altı 8 hasta karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

M skoru 0 olup, 24 saatlik idrarda protein atılımı 1g ve üzeri 1 hasta ile M skoru 0 olup, 1 g ve altı 7 hasta vardı. Sayılar karşılaştırma için yeterli değildi.

Yine aynı şekilde M0 ve M1 için 24 saatlik idrarda 0,5g altı ile 0,5 gr ve üzeri protein atılımı için ayrı ayrı yapılan karşılaştırmalarda anlamlı farklılık olmadığı görüldü.



Ayrıca E, S ve T skorlamaları içinde 24 saatlik idrarda hem 1 g altı ile 1g ve üzeri, hem de 0,5 g ile 0,5 g ve üzeri protein atılımı olan hastalar karşılaştırıldığında da aralarında anlamlı farklılık olmadığı ortaya çıktı. Bizim çalışmamızda böyle bir sonucun çıkmasının nedeni hasta sayısının az olmasından kaynaklanmış olabilir.

IgA nefropatisi ile ilgili çalışmalarda klasik olarak bilinen proteinürinin 1gr/gün ve üzeri, yüksek tansiyon değerleri ve düşük glomerüler filtrasyon oranı olması kronik böbrek hastalığı için prognostik faktörlerdir [84, 85, 86]. Bununla birlikte diğer glomerüler hastalıkların aksine IgA nefropatili hastalarda 0,5-1 gr/gün protein atılımı kronik böbrek hastalığı için prognostik faktördür [87, 88, 89]. IgA nefropatisi üzerine yapılmış birçok çalışma, mikroskobik hematüri ve düşük proteinürili (0,5-1 gr/gün) hastaları içermez. [8, 90].

Bizdeki 19 hastanın tanı döneminde bakılan 24 saatlik idrar proteini 2 g ve üzerinde olan 2 (%10) hasta, 1 g ve üzerinde olan 4 (%21) hasta, 0,5 g ve üzerinde olan 8 (%42) hasta mevcuttu. Yine tanı döneminde bakılan tansiyon değerleri yüksek olan 1 (%5,2) hasta vardı.

IgA nefropatili 19 hastanın tanı dönemi, ara dönem ve son dönem 24 saatlik idrar proteinleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Bu nedenle tanı dönemi, ara ve son dönemler kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmediğinden ikili karşılaştırma yapılmadı.

Hastaların 24 saatlik idrarda ortalama protein atılım miktarları incelendiğinde; tanı döneminde 0,5 g ve üzeri protein atılımı olan 8 (%42) hastanın ortalama protein atılımı 1,25 g/gün, 12. ay kontrolünde 7 (%36) hastanın ortalama protein miktarı 0,83 g/gün ve son kontrolde 3 (%15) hastanın ortalama protein miktarı 0,77 g/gün olduğu görüldü.

Ayrıca, tanı döneminde 24 saatlik idrarda protein atılımı 1 g ve üzeri olan 4 (%21) hastanın ortalama protein miktarı 2,25 g/gün, 12. ay kontrolünde 2 (%10,5) hastanın ortalama protein miktarı 1,10 g/gün olduğu ve son dönem ise 1 g ve üzeri protein atılımının olmadığı görüldü. Hastalarımızın 24 saatlik idrar protein atılımında iyileşme olduğu görüldü.

Çalışmamıza katılan 19 hastanın tanı dönemi, 12. ay kontrol ve son kontrol dönemlerinde bakılan e-GFR değerleri kendi aralarında değerlendirildiğinde aralarında anlamlı farklılık vardı (P=0,021). İzlemdeki e-GFR değerleri arasındaki bu farklılığın

tanı dönemindeki e-GFR ile son kontrolde bakılan e-GFR arasında olduğu görüldü (P=0,005). Yine ara ve son kontroller arasındaki e-GFR' lar arasında ise anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

Kronik böbrek hastalığı ya da son dönem böbrek hastalığı için prognostik faktörlerinden biri olan protein atılımının çocuklarda sınır değeri konusunda eşik değer veren çalışma yoktur. Fakat protein atılımının 0,5 gr/gün/1,73 m<sup>2</sup> altında olması parsiyel remisyon, 0,16 g/gün/m<sup>2</sup>'nin altında olması ise tam remisyon olarak adlandırılmıştır. Bu da, tedaviyle proteinürinin azaltmanın önemini ortaya koymaktadır [91].

Güncel tedavi yaklaşımı açısından primer IgA nefropatisi üç grupta incelenebilir (bak. tablo 6). Birincisi 0,5 gr/gün altında idrarda protein atılımı ve mikroskopik hemetüri bulgularının olduğu düşük risk grubu, ikincisi proteinürinin 0,5-1 gr/gün' den fazla olan ve/veya GFR düşüklüğü ve/veya hipertansiyonu bulunan orta yüksek riskten yüksek risk grubuna kadar olan grup ve üçüncü grup ise akut ve hızlı GFR kaybının olduğu nefrotik sendrom ya da hızlı ilerleyen glomerülonefrit “ RPGN (rapidly progressive glomerulonephritis)” bulunan gruptur. Bunlardan birinci grup 10 yıl tedavisiz gözlem ile takip edilebilirken, ikinci grup en uygun tedavi yöntemi ile desteklenmelidir. Üçüncü grup ise yine en uygun destek tedavi yöntemi ile beraber ek immünsüpresif tedavi gerektirmektedir [92].

İkinci ve üçüncü gruplarda uygun destek tedavi yöntemi olarak ACEi ve/veya ARB seçilmektedir. 3-6 ay tedaviye rağmen proteinüri miktarı 1gr/ gün üzerinde devam eden hastalara kortikosterid tedavisi eklenmelidir. Yine proteinüri ile beraber tansiyon kontrolü de sağlanmalıdır. Tedavide başarılı olunamayan halen protein atılımı 1gr/gün ve üzeri GFR düşüklük veya düşme devam eden hastalara ikinci bir immünsüpresif tedaviye eklenmelidir [91,92].

Çalışmamıza katılan hastaların ortalama izlem süreleri 67 ay olup en düşük takip süresi 14 ay, en yüksek 131 ay olarak kaydedildi. Hastalığın başvuru ile biyopsi arasında geçen süre ortalama ~4ay, en kısa 13 gün en uzun ~1,5 yıl olarak kayıt edildi.

Bu süreler göz önüne alınarak verilen tedavilerin uygunluğu literatürü destekliyordu. Nitekim başlangıç minör idrar bulguları olan 2 hastaya tedavi verilmemiş olup izleminde proteinürisi 0,5 g/gün altında seyretmekle beraber e-GFR

değerlerinde gerileme olmamış, normal seyretmişti.

İgA nefropati tanılı 19 hastanın 17 (%89)' si ACEi tedavisi aldı. ACEi tedavisine rağmen 6-9 aydan daha uzun süren 0,5-1 gr/gün ve üzeri protein atımı olan 6 (%31,5) hastaya ilave olarak ARB ve kortikosteroid tedavisi verildi. 3 (%15) hastanın GFR değerlerinde hızlı düşüş olması nedeni ile kortikosteroid tedavisine ACEi ile beraber başlandığı görüldü. ACEi' ne yanıt alınmayan 2 (%10,5) hastaya da tedavinin 2-4. ayları arasında ilave kortikosteroid tedavisi başlandı.

Steroid tedavisi alan 11 (%57) hastanın 2 (%10,5)' sinde GFR değerlerinde düşüş olması veya devam etmesi, proteinürinin 0,5-1gr/gün üzerinde izlenmesi nedeni ile ikinci bir immünsüpresif ajan olarak siklosporin verildi. Bu tedavi seçeneklerinin kullanım süresi ve uygunluğu literatürdeki tedavi yaklaşımlarını destekliyordu.

Verilen tedavi seçeneklerin etkinliğini değerlendirmek için; tanı dönemi, 12.ay kontrol ve son dönem ACEi ile ACEi ve ARB kullanan hastaların 24 saatlik idrarda protein değerleri karşılaştırıldı. Buna göre; tanı dönemi, ara dönem ve son dönemler arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. Aynı tedavi değerlendirmeleri ilave tedavi olarak kortikosteroid ve ikinci immünsüpresif ajan olarak siklosporin alan hastalar arasında da yapıldı. Tanı dönemi, 12. ay kontrol ve son dönem 24 saatlik idrar proteinüri değerleri arasında anlamlı farklılık görülmedi.

ACEi ile ACEi ve ARB kullanan hastaların tanı, ara ve son dönem protein değerleri sırasıyla; 1,04 g/gün-, 0,54 g/gün ve 0,27 g/gün bulundu.

Kortikosteroid kullanan hastaların tanı, ara ve son dönem protein değerleri sırasıyla; 1,39 g/gün-, 0,75 g/gün ve 0,27 g/gün bulundu.

Siklosporin kullanan hastaların tanı, ara ve son dönem protein değerleri sırasıyla; 4,65 g/gün-, 0,67 g/gün ve 0,40 g/gün bulundu.

Bu iyileşmenin istatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın 12. ay sonunda hastaların proteinürileri azalmıştı

Tedavi seçeneklerin etkinliğine e-GFR değerleri açısından bakıldığında; ACEi, ACEi ve ARB kullanan hastaların tanı dönemi, ara dönem ve son dönem e-GFR değerleri arasında yapılan değerlendirmede aralarında anlamlı fark olmadığı görüldü. Aynı tedavi değerlendirmeleri ilave tedavi olarak kortikosteroid ve ikinci immünsüpresif ajan olarak siklosporin alan hastalar arasında da yapıldığında anlamlı farklılık görülmedi. Bu hastaların istatistiksel olarak anlamlı olmaması IgA nefropatili

hasta sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünöldü.

Sonuç olarak, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda izlenen hastaların ortalama 5 yıl 7ay (en kısa 14 ay, en uzun 131 ay) izlem dönemlerinde prognozlarının iyi olduğu gözlemlendi. Daha uzun dönem izlemlerinde yapılmasının literatüre katkı sağlayacağı düşünöldü.

## 6. SONUÇ

1. Çalışmamıza katılan IgA nefropatili hastaların erken dönemdeki klinik belirti ve bulguları, literatürde belirtilen belirti ve bulguları desteklemektedir.
2. 2009 yılında yayımlanan Oxford sınıflaması IgA nefropatisi prognostik belirteçlerinin bizim hastalarda da uygulandı
3. Hastalarımızın tanı ve izlemlerinde kan basıncı değerleri normal olduğundan prognostik faktör olarak değerlendirmeye alınmadı.
4. Hastaların tanı döneminde, 12.ay kontrol ve son kontrol döneminde bakılan e-GFR değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı. Bu farklılığın değerlendirmesinde, tanı dönemi e-GFR ile son e-GFR arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu görüldü.
5. 24 saatlik idrarda protein atılımının, tanı ve izlem süreleri sırasında bakılan değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Buna karşın 12. ay sonunda hastaların proteinürileri azalmıştı.
6. IgA nefropatili hastalarımız için kullandığımız tedavi seçenekleri, bilinen tedavi yöntemlerini desteklemektedir.
7. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı' nda izlenen hastaların ortalama 5 yıl 7ay (en kısa 14 ay, en uzun 131 ay) izlem dönemlerinde prognozlarının iyi olduğu gözlemlendi. Daha uzun dönem izlemlerinde yapılmasının literatüre katkı sağlayacağı düşünüldü.

## 7. KAYNAKLAR

1. D'Amico, G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol*, 2004. 24(3): p. 179-196
2. D'Amico, G., The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *Q J Med*, 1987. 64(245): p. 709-727.
3. Schena, F.P., A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy worldwide. *Am J Med*, 1990. 89(2): p. 209-215.
4. Floege, J. and J. Feehally, IgA nephropathy: recent developments. *J Am Soc Nephrol*, 2000. 11(12): p. 2395-403.
5. Geddes, C.C., et al., A tricontinental view of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 2003. 18(8): p. 1541-1548.
6. Feehally, J., Predicting prognosis in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 2001.38(4): p. 881-882.
7. Rauta, V., et al., Factors associated with progression of IgA nephropathy are related to renal function--a model for estimating risk of progression in mild disease. *Clin Nephrol*, 2002. 58(2): p. 85-94.
8. Gala JH. IgA nephropathy. *Kidney Int* 1995; 47:377-387.
9. Roberts, I.S., et al., The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int*, 2009. 76(5): p. 546-56.
10. Lee, H.S., et al., Histological grading of IgA nephropathy predicting renal outcome: revisiting H. S. Lee's glomerular grading system. *Nephrol Dial Transplant*, 2005. 20(2): p. 342-348
11. Urinary system. In *Basic Histology* (10th ed), edited by Junqueira LC, Carneiro J. 2003:383–401
12. Immune mechanisms of glomerular injury. In *Pediatric Nephrology* (5 th ed), edited by Holliday MA, Barrat TM, Avner ED. Maryland, Williams and Wilkins 2004:575- 600.
13. Vane JR, Änggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Eng J Med* 1990; 323:27-36.
14. The Kidney. In *Robbins Pathologic Basis of Disease* (7th ed) edited by Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Philadelphia, WB Saunders 2003:927–989

15. Mendrick DL, Kelly DM, Rennke HG. Antigen processing and presentation by glomerular visceral epithelium in vitro. *Kidney Int* 1991; 39:71-78.
16. Kriz W, Elger M, Lemley K, Sakai T. Structure of the glomerular mesangium: a biochemical interpretation. *Kidney Int* 1990; 38:S-2-S-9.
17. Nephrology. In *Nelson Textbook of Pediatrics* (17 th ed), edited by Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan III VC. Philadelphia, W.B. Saunders 2004:1731-1783.
18. Maeshima Y, Kashihara N, Yasuda T ve ark. Inhibition of mesangial cell proliferation by E2F decoy oligodeoxynucleotide in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 1998;101:2589-2597
19. Pipin JW, Qu Q, Meijer L ve ark. Direct in vivo inhibition of the nuclear cell cycle cascade in experimental mesangial proliferative glomerulonephritis with roscovitine, a novel cyclin-dependent kinase antagonist. *J Clin Invest* 1997;100:2512-2520.
20. Niaudet P. Nephritic Syndrome. In: Geary DF, Schaefer F; eds. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. 2nd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008:195-203.
21. Berger, J. and N. Hinglais, [Intercapillary deposits of IgA-IgG]. *J Urol Nephrol* (Paris), 1968. **74**(9): p. 694-5
22. Berger, J., IgA glomerular deposits in renal disease. *Transplant Proc*, 1969. **1**(4): p. 939-44.
23. Barratt, J. and J. Feehally, IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2005. **16**(7): p. 2088-97
24. Donadio, J.V. and J.P. Grande, IgA nephropathy. *N Engl J Med*, 2002. **347**(10): p. 738-48.
25. Donadio, J.V., Jr. and J.P. Grande, Immunoglobulin A nephropathy: a clinical perspective. *J Am Soc Nephrol*, 1997. **8**(8): p. 1324-32.
26. Suzuki, H., et al., Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J Clin Invest*, 2009. **119**(6): p. 1668-77.
27. Topham, P.S., et al., Glomerular disease as a cause of isolated microscopic haematuria. *Q J Med*, 1994. **87**(6): p. 329-35.

28. Neelakantappa, K., G.R. Gallo, and D.S. Baldwin, Proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int*, 1988. **33**(3): p. 716-21.
29. Endo Y, Kanbayashi H. Etiology of IgA nephropathy syndrome. *Pathol Int* 1994; 44: 1-13
30. IgA Nephropathy. In *Pediatric Nephrology* (5th ed), edited by Holliday MA, Barrat TM, Avner ED. Maryland, Williams and Wilkins 2004: 615-628
31. Barratt J, Feehally J. IgA nephropathy. *J am soc nephrol* 2005;16:2088-2097
32. Emansipator SN, Gallo GR, Lamm ME. Experimental IgA nephropathy induced by oral immunization. *J Exp Med* 1983;157:572-582
33. Sato M, Ideura T, Koshikawa S. Experimental IgA nephropathy in mice. *Lab Invest* 1986;54:377-384
34. Honkanen T, Mustonen J, Kainulainen H, Myllymaki J ve ark. Small bowel cyclooxygenase 2 (COX-2) expression in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2005 Jun;67(6):2187-2195
35. Oortwijn BD, Van Der Boog PJM, Roos A, Van Der Geest RN ve ark. A pathogenic role for secretory IgA in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2006;69:1131-1138.
36. Andrew SH, Lai ve Kar Neng Lai. Molecular basis of a IgA nephropathy. *Current Molecular Medicine* 2005;5:475-487
37. Paul JM, Van Der Boog, Cees Van Kooten, Johan W. De Fijter ve ark. Role of macromolecular IgA in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2005;67:813-821
38. Joanna K Boyd, Chee K Cheung, Karen Molyneux, John Feehally ve Jonathan Barratt. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int* (2012) 81, 833–843
39. Krzysztof Kiryluk, Bruce A. Julian, Robert J. Wyatt, et al, Genetics studies of IgA nephropathy: past, present and future, *Pediatr Nephrol*(2010) 25 : 2257-2268
40. Tomana M, Tovak J, Julian BA, Matousovic K ve ark. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. *J Clin Invest* 1999;140:73-81
41. Kokubo T, Hiki Y, Iwase H, Tanaka A ve ark. Protective role of IgA1



- glycans against IgA1 self-aggregation and adhesion to extracellular matrix proteins. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2048-2054
42. Chintalacharuvu SR, Nagy NU, Sigmund N, Nedrud G ve ark. T cell cytokines determine the severity of experimental IgA nephropathy by regulating IgA glycosylation. *Clin Exp İmmünol* 2001;126:326-333
  43. Rauterberg EW, Lieberknecht HM, Wingen AM, Ritz E. Complement membrane attack (MAC) in idiopathic IgA-glomerulonephritis. *Kidney Int* 1987; 31:820-829
  44. Feehally, J., *Comprehensive Clinical Nephrology*, ed. J. Feehally, Floege, J. 2007. 270-281.
  45. Jennette, J. Charles; Olson, Jean L.; Schwartz, Melvin M.; Silva, Fred G. *Hepinstall's Pathology of the Kidney*, 6th Edition
  46. Tumlin JA, Madaio MP, Hennigar R. Idiopathic IgA nephropathy: pathogenesis, histopathology, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 Sep;2(5):1054-61
  47. Topaloglu R, Orhan D, Bilginer Y, Karabulut E, Ozaltin F, Duzova A, Kale G, Besbas N., Clinicopathological and immunohistological features in childhood IgA nephropathy: a single-centre experience., *Clin Kidney J*. 2013 Apr;6(2):169-175.
  48. Haas, M., Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis*, 1997. 29(6): p. 829-42
  49. Lee, S.M., Prognostic indicators of progressive renal disease in IgA nephropathy: emergence of a new histologic grading system. *Am J Kidney Dis*, 1997. 29(6): p. 953-961.
  50. From Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A: The use of creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North America* 1987;34:571
  51. Suzuki, K., et al., Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. *Kidney Int*, 2003. **63**(6): p. 2286-94
  52. Kiryluk K, Li Y, Sanna-Cherchi S, Rohanizadegan M, ve ark., Geographic differences in genetic susceptibility to IgA nephropathy: GWAS replication study and geospatial risk analysis., *PLoS Genet*. 2012;8(6):e1002765

53. Jennette JC, Wall SD, Wilkman AS. Low incidence of IgA nephropathy in blacks. *Kidney Int* 1985; 28:944-950.
54. Maxwell PH, Wang Y. Genetic studies of a IgA nephropathy. *Nephron exp nephrol* 2006;102:e76-e80
55. Levy M. Multiplex families in IgA nephropathy. *Contrib nephrol* 1993;104:46-53
56. Scolari F, Amoroso A, Savoldi S. Familial clustering of IgA nephropathy: further evidence in an Italian population. *Am J Kidney Dis* 1999;33:857-65
57. Schena FP. İmmünogenetic aspects of primary IgA nephropatjy. *Kidney int* 1995;48:1998-2013
58. Hsu SI, Ramirez SB, Winn MP, Bonventre JV ve ark. Evidence for genetic factors in the development and progression of IgA nephropathy. *Kidney int* 2000;57:1818- 1835
59. Ghavari AG, Yan Y, Scolari F. IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. *Nat Genet* 2000;26:354-357
60. Li YJ, Du Y, Li CX, Guo H ve ark. Family-based association study showing that immünoglobulin A nephropathy is associated with the polymorphism 2093C and 2180T in the 3'untranslated region of the Megsin gene. *J. Am. Soc. Nephrol* 2004;15(7):1739-1743
61. Pei Y, Sholey J, Thai K, Suzuki M ve ark. Association of angiotensinogen gene T235 variant with progression of immünoglobulin A nephropathy in Caucasian patients. *J. Clin. Invest* 1997;100(4):814-820
62. Julian BA, Woodford SY, Baehler RW, McMorow RG ve ark. Familial clustering and immünogenetic aspects of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1988;12:366- 370.
63. Schene FP, Cerullo G, Rossini M, Lanzilotta SG. Increased risk of end-stage renal disease in familial IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:453-460.
64. Gutierrez, E., et al., Factors that determine an incomplete recovery of renal function in macrohematuria-induced acute renal failure of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007. 2(1): p. 51-7.
65. Delclaux, C., et al., Acute reversible renal failure with macroscopic haematuria

- in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 1993. **8**(3): p. 195-9.
66. Kincaid-Smith, P., et al., Acute renal failure and tubular necrosis associated with hematuria due to glomerulonephritis. *Clin Nephrol*, 1983. **19**(4): p. 206- 10.
67. Newell, G.C., Cirrhotic glomerulonephritis: incidence, morphology, clinical features, and pathogenesis. *Am J Kidney Dis*, 1987. **9**(3): p. 183-90.
68. Pouria, S. and J. Feehally, Glomerular IgA deposition in liver disease. *Nephrol Dial Transplant*, 1999. **14**(10): p. 2279-82.
69. Davin, J.C. and J.J. Weening, Henoch-Schonlein purpura nephritis: an update. *Eur J Pediatr*, 2001. **160**(12): p. 689-95
70. Coppo, R. and G. D'Amico, Factors predicting progression of IgA nephropathies. *J Nephrol*, 2005. **18**(5): p. 503-12.
71. Barratt J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2006; 69:1934.
72. Appel GB, Waldman M. The IgA nephropathy treatment dilemma. *Kidney Int* 2006; 69:1939
73. Alexopoulos E. Treatment of primary IgA nephropathy. *Kidney Int* 2004; 65:341.
74. Barratt J., Feehally J., National Kidney Foundation' s Primer On Kidney Diseases Sixth Edition, Chapter 20 -190
75. Szeto CC, Chow KM, Kwan BC, et al. Oral calcitriol for the treatment of persistent proteinuria in immunoglobulin A nephropathy: an uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:724.
76. Reid S, Cawthon PM, Craig JC, ve ark. Non-immunosuppressive treatment for IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD003962.
77. Béné MC, Faure GC, Hurault de Ligny B, de March AK. Clinical involvement of the tonsillar immune system in IgA nephropathy. *Acta Otolaryngol Suppl* 2004; :10.
78. Task Force on Blood Pressure Control in Children: Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children- 1987. *Pediatrics* 79:1-25, 1987.
79. Sander JT, Wyatt RJ IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis *Curr Opin Pediatr* 2008; 20:163-170.

80. Nozawa R, Suzuki J, Takahashi A et al. Clinicopathological features and the prognosis of IgA nephropathy in Japanese children on long-term observation *Clin Nephrol* 2005; 64:171-179.
81. Ronkainen J, Ala-Houhala M, Autio-Harmainen H et al. Long-term outcome 19 years after childhood IgA nephritis: a retrospective cohort study. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:1266-1273.
82. IgA Nephropathy. In *Pediatric Nephrology* (5th ed), edited by Holliday MA, Barrat TM, Avner ED. Maryland, Williams and Wilkins 2004;615-628
83. Delos Santos NM, Wyatt RJ. Pediatric IgA nephropathies: clinical aspects and therapeutic approaches. *Semin Nephrol* 2004; 24:269-286.
84. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC; Toronto Glomerulonephritis Registry. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3177-
85. Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, Cattran DC. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001;38:728-35.
86. Alamartine E, Sabatier JC, Guerin C, Berliet JM, Berthoux F. Prognostic factors in mesangial IgA nephropathy. An extensive study with univariate and multivariate analysis. *Am J Kidney Dis* 1991;18:12-9.
87. Barbour SJ, Reich HN. Risk stratification of patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2012;59:865-73.
88. Berthoux F, Mohey H, Laurent B, Mariat C, Afiani A, Thibaudin L. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:752-61.
89. Coppo R, D'Amico G. Factors predicting progression of IgA nephropathies. *J Nephrol* 2005;18:503-12.
90. Eduardo Gutiérrez, Juan A. Moreno, Manuel Praga, en representación de investigadores del Grupo de Estudio de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN)\*. Persistent microhaematuria with negative or low proteinuria. *Nefrologia* 2014;34(1):110-4
91. 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis Vol 2; Supplement 2. Chapter 10: 209-217

92. Floege J., Eitner F. Current Therapy for IgA Nephropathy. 2011  
Oct;22(10):1785-94.
93. Barratt T. M., Ellis D. A., Harmon W. E., Pediatric Nephrology Fourth Edition.,  
Page:670-
94. Masengill SF. Hematuria. Pediatr Rev. 2008; 29(10):342-348