T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

IGA NEFROPATİ HASTALARINDA MESANGİAL C3 BİRİKİMİ VE SERUM C3/C4 ORANININ RENAL PROGRESYON İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeynep Saraç

İSTANBUL,2023

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

IGA NEFROPATİ HASTALARINDA MESANGİAL C3 BİRİKİMİ VE SERUM C3/C4 ORANININ RENAL PROGRESYON İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeynep Saraç

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Taner Baştürk

İSTANBUL,2023

TEŞEKKÜRLER

Tez sürecimde bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren değerli hocam sayın Prof. Dr. Taner Baştürk'e,

İç hastalıkları uzmanlık eğitimimin ilk gününden itibaren her konuda desteğini üzerimde hissettiğim, kapısını her çaldığımda akılcı çözümleri ile yol gösteren değerli hocam sayın Prof. Dr. Yüksel Altuntaş'a,

Desteğini her zaman gösteren, şefkatini üzerimizden eksik etmeyen kliniğimiz idari sorumlusu sayın Uzm. Dr. Çiğdem Yazıcı Ersoy'a ve kliniğimiz eğitim sorumlusu sayın Prof. Dr. Abdulkadir Ünsal'a,

Genel dahiliye nosyonu kazanmamda büyük emeği olan değerli hocam sayın Uzm. Dr. Fatih Borlu'ya,

Uzmanlık eğitimime kendi tecrübeleri ile katkıda bulunan kliniğimiz değerli hekimleri sayın Başasistan Uzm. Dr. Ayda Damar'a, sayın Başasistan Uzm. Dr. Aslıhan Çalım'a, sayın Başasistan Uzm. Dr. Mehmet Yavuz Gürler'e, sayın Başasistan Uzm. Dr. Ekmel Burak Özşenel'e,

Asistanlık dönemim boyunca üzerimde sayısız emeği olan hocalarım sayın Prof. Dr. Canan Alkım'a, sayın Prof. Dr. Hüseyin Alkım'a, sayın Prof. Dr. Elbis Ahbap'a, sayın Doç. Dr. Mustafa Sevinç'e, sayın Doç. Dr. Tamer Sakacı'ya, sayın Doç. Dr. Rümeysa Selvinaz Erol'a, sayın Doç. Dr. İlker Şen'e, sayın Başasistan Uzm. Dr. M. Masum Canat'a, sayın Başasistan Uzm. Dr. Esra Çil Şen'e,

Klinik tecrübe ve bilgilerinden her daim yararlandığım sayın Uzm. Dr. Sıdıka Gülkan Özkan'a, sayın Uzm. Dr. Emrah E. Mazı'ya, sayın Uzm. Dr. Tarık Onur Tiryaki'ye,

Tezime yaptıkları katkılardan ötürü Dr. Kamile Gülçin Eker' e ve Dr. Ayşe Ayşim Özağarı'na

Asistanlığım süresi boyunca her zorlukla birlikte mücadele ettiğim, asistanlık sürecimin en güzel anlarını paylaştığım çok kıymetli eş kıdemlerim Dr. Hakan Kaygusuz, Dr. Gizem Leyla Kokoğlu, Dr. İlayda Güncel Ayten, Dr. Gizem Oral, Dr. Fatma Tozyılmaz, Dr. Efe Kaan Ülker'e, Dr. Çağatay Taşkın'a,

Emekleri sayesinde bu günlere geldiğim sevgili annem ve hayatta en büyük destekçilerim olan sevgili kardeşlerim Hande ve Mehmet Akif'e teşekkür ederim.

Dr. Zeynep Saraç

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER……i

İÇİNDEKİLER……..ii

TABLO LİSTESİ……..iii

ŞEKİL LİSTESİ……iv

ÖZET……..v

ABSTRACT……..vii

1. GİRİŞ VE AMAÇ……1

2. GENEL BİLGİLER……3

2.1. IgA Nefropatisi……3

2.1.1. Epidemiyoloji……3

2.1.2. Genetik……..4

2.1.3. Patogenez……..4

2.1.4. Patoloji……..6

2.1.5. Kompleman Sistemi……..8

2.1.6. Klinik ve Prognoz……9

2.1.7. Tedavi……..10

3. GEREÇ VE YÖNTEM……..12

3.1. İstatiksel Analizler……..15

4. BULGULAR……16

5. TARTIŞMA……...28

6. SONUÇ……35

KAYNAKÇA……36

KISALTMALAR

ACE-İ: Anjitotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

ANA: Anti-nükleer antikor

ANCA: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor

APRIL: Proliferasyon indükleyen ligand

ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri

BAFF: B hücre aktive edici faktör

C3: Kompleman 3

C4: Kompleman 4

C1q: Kompleman 1q

CKD-EPİ: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

GN: Glomerülonefrit

HT: Hipertansiyon

IgA: İmmünglobulin A

IgAN: İmmünglobulin A nefropatisi

IgG: İmmünglobulin G

IgM: İmmünglobulin M

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

MBL: Mannoz bağlayıcı lektin

MMF: Mikofenolat Mofetil

PAS: Periyodik asit-Schiff

RASS: Renin-angiotensin-aldosteron sistem

RASB: Renin-angiotensin-aldosteron sistem blokeri

RRT: Renal replasman tedavisi

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1. Sekonder IgAN nedenleri……..6
Tablo 2. Oxford sınıflaması MEST-C kriterleri……...8
Tablo 3. Hastaların demografik ve genel bilgileri……..16
Tablo 4. Hastaların biyopsi sırasındaki ve takipteki laboratuvar sonuçları……17
Tablo 5. Patolojik bulgular……18
Tablo 6. Biyopsi materyallerinin MEST-C skorlaması……..18
Tablo 7. Mesangial C3 birikimi ile ilişkili faktörler……...19
Tablo 8. Serum C3/C4 oranı ile klinik ve patolojik parametrelerin ilişkisi…..……..21
Tablo 9. Serum C3/C4 oranı ile ilişkili faktörlerin lojistik regresyon analizi ……..22
Tablo 10. Serum C3/C4 oranına göre renal hastalıksız sağkalım karşılaştırması……..22
Tablo 11. Renal prognoz üzerine etkili faktörler……..…….23
Tablo 12. Laboratuvar sonuçlarının renal prognoz ile ilişkisi ……..…….24
Tablo 13. Global skleroz, segmental skleroz ve kresent ile renal prognoz ilişkisi…….……24
Tablo 14. İmmünfloresan boyama yoğunluklarının renal prognoz açısından analizi…….25
Tablo 15. MEST-C skorlamasının renal prognoz açısından analizi..…….25
Tablo 16. Renal prognoza etkili faktörler tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri……26
Tablo 17. İmmünsupresif kullanımı ile laboratuvar parametrelerinin ilişkisi……...27

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1. IgAN'nin patogenez modeli……5
Şekil 2. IgAN'deki patoloji bulguları……..7
Şekil 3. Kompleman sistemi……...9
Şekil 4. IgAN'nin bulgulara göre tedavi şeması……11
Şekil 5. Çalışma hastalarını belirleme şeması……12
Şekil 6. Mesangial C3 birikimi açısından hastalıksız sağkalım grafiği…….20
Şekil 7. Renal prognoz için serum C3/C4 oranı ROC eğrisi……...20
Şekil 8. Serum C3/C4 oranına göre renal progresyonsuz sağkalım grafiği……..…….22
Şekil 9. SDBY gelişimi açısından renal progresyonsuz sağkalım grafiği …….27
Şekil 10. SDBY veya GFH'nın>%50 azalması açısından renal progresyonsuz sağkalım grafiği……27

ÖZET

IgA Nefropati Hastalarında Mesangial C3 Birikimi ve Serum C3/C4 Oranının Renal Progresyon ile İlişkisi

Amaç: Nefroloji Kliniği Glomerülonefrit polikliniğinde renal biyopsi ile tanı konulan IgAN'li 141 hastada, mesangial C3 birikimi ve serum C3/C4 oranının biyokimyasal, patolojik faktörler ve renal prognoz ile ilişkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma tek merkezli ve retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaya 16 yaşından büyük ve en az 6 ay takibi olan, serum C3 ve C4 düzeyine ulaşılabilen hastalar dahil edilmiştir. Sekonder IgAN olan, eşlik eden böbrek patolojisi bulunan, tanı anından itibaren son dönem böbrek yetmezliği kabul edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların biyopsi sırasında ve takipteki laboratuvar parametreleri, biyopsi materyallerindeki patolojik bulguları, takip sırasında almış oldukları tedaviler kaydedildi. Primer sonlanım olarak GFR'de başlangıç değerine göre %50 ve üzerinde azalma veya SDBY gelişimi kabul edildi. Hastalar mesangial C3 birikimi <2 ve ≥2 olarak ikiye ayrıldılar. Mesangial C3 birikim <2; 29 (%20,7) hastada, mesangial C3 birikim ≥2 ise 111(%79,2) hastada saptandı Ayrıca serum C3/C4 oranının en düşük olduğu ilk çeyrekliği kesim değeri (3,87) kabul edildi, 35 (%25) hasta birinci gruba (serum C3/C4 <3,87), 106 (%75) hasta 2. gruba (serum C3/C4 <3,87) dahil edilerek iki grup etkili faktörler ve renal prognoz açısından incelendi.

Bulgular: Serum C3/C4 oranının düşük olmasının; MEST-C skorundaki T1-2 (p=0,038), C1 (p=0,026) ve mesangial C3 birikimini (p=0,035) arttırdığını saptadık.) İmmünsupresif tedavi alan hastalarda serum C3/C4 oranının düşük olduğunu saptadık (ort. 5,09±1,7/ 4,53±1,4, p=0,014). Mesangial C3 birikimi ile patolojik bulgular ve renal prognoz ile ilişkisini saptamadık (p>0,05). Primer sonlanıma ulaşan hasta oranı %17,7'dir (n= 25). Proteinüri (HR 1,176, 95% CI 1,061-1,304, p=0,002), hipertansiyon anamnezi (HR 5,510, 95% CI 2,063-14,717, p=0,001) ve T skorunun (HR 38,506, CI 2,156-687,603, p=0,013) renal prognoz açısından bağımsız prediktif faktörler olduğunu saptadık.

Sonuç: Mesangial C3 birikimi ve serum C3/C4 oranının düşüklüğü IgAN'de renal prognozu öngörmede anlamlı bulunmadı. Tedavi kararı öncesinde serum C3/C4 oranı bakılması ve düşük saptanan hastaların immünsupresif tedavi açısından değerlendirilmesi önerilir.

Anahtar Kelimeler: IgA nefropatisi, kompleman C3, immünsupresif tedavi, proteinüri

ABSTRACT

Relationship Between Mesangial C3 Deposition and Serum C3/C4 Ratio with Renal Progression in Patients with IgA Nephropathy

Aim: This study aimed to investigate factors affecting the renal progression of the 141 patients who are under follow-up with a diagnosis of IgA Nephropathy at the Nephrology Clinic. We set out to demonstrate the association between mesangial C3 deposition and serum C3/C4 ratio with biochemical and pathological factors as well as renal prognosis.

Materials and Methods: The study was conducted as a single-center retrospective study. Patients aged 16 and older with diagnosis of IgAN who were under follow up for at least 6 months at our Glomerulonephritis outpatient department were enrolled in the study. Patients with secondary IgAN, concomitant kidney pathology and those considered to have end stage renal failure from time of diagnosis were excluded from the study. Laboratory parameters during biopsy and follow up, pathological findings in biopsy materials and treatments received during the follow up of the patients were recorded. The primary endpoints defined as a >50% decrease in the GFR or progression to end stage renal disease (ESRD). Patients were divided into two groups based on mesangial C3 accumulation: <2 and ≥2. Twenty-nine (20,7 %) patients were included in the group with <2 accumulation, and 111 (79,2%) patients were included in the group with ≥2 accumulation. Additionally, the lowest value of the serum C3/C4 ratio within the first quartile (3,87) was adopted as the cut-off. Thirty-five (25%) patients were included in the first group (serum C3/C4 <3,87), while 106 (75%) patients were included in the second group (serum C3/C3 ≥3,87). These two groups were examined for effective factors and renal prognosis.

Results: We demonstrated that having a low serum C3/C4 ratio was associated with higher T (p=0,038) and C (p=0,026) scores, as well as mesangial C3 deposition (p=0,035). We showed that patients receiving immunosuppressive treatment had a lower serum C3/C4 ratio (mean 5.09±1.7/ 4.53±1.4, p=0,014). We determined that there was no relationship between mesangial C3 deposition and pathological findings or renal prognosis (p > 0,05). The rate of patients reaching the primary endpoint is 17,7% (n=25). In our study, we found that proteinuria (HR 1,176, 95% CI 1,061-1,304, p=0,002), a history of hypertension (HR 5,510, 95% CI 2,063-14,717 p=0,001) and T score (HR 38,506, CI 2,156-687,603, p=0,013) were independent predictive factors for renal prognosis.

Conclusion: Mesangial C3 deposition and low serum C3/C4 ratio were not found to be significant in predicting renal prognosis in IgAN. Prior to making treatment decisions, it is recommended to assess the serum C3/C4 ratio, and patients with low ratios should be consider for immunosuppressive treatment.

Keywords: IgA Glomerulonephritis, complement C3, immunosuppression therapy, proteinuria

1GİRİŞ VE AMAÇ

İmmünglobulin A nefropatisi (IgAN) dünya üzerinde en sık rastlanan ve renal biyopsi ile tanı konulabilen glomerülonefrittir. İlk olarak 1968 yılında Berger ve Hinglais tarafından glomerüler İmmünglobulin A (IgA) depositleri ile tanımlandı. IgAN dünyada olduğu gibi Türkiye'de de en sık görülen primer glomerülonefrittir ve sıklığı artış göstermektedir (1). Ülkemizde dahil olmak üzere tüm dünyada biyopsi uygulama kolaylığının ve endikasyonlarının artması nedeniyle IgAN tanısı konulan hasta sayısı yıldan yıla artmaktadır.

IgAN seyri asemptomatik kronik mikroskopik hematüriden son dönem böbrek yetmezliği gelişimine kadar değişken şekillerde olabilmektedir. Bu sebeple hastalığın tanı anında ve takip sırasında prognozu öngörmeye yardımcı parametreler önem arz etmektedir. Proteinüri, kan basıncı, tanı anındaki glomerüler filtrasyon hızı (GFH) prognostik olarak anlamlı gözükmektedir. Patolojik olarak Güncel Oxford IgAN sınıflaması böbrekteki prognozu öngörmede öne çıkmaktadır. Sınıflama bağımsız patolojik değişkenler olarak a) mesangial hiperselülarite b) segmental glomerüloskleroz c) endokapiller hiperselülarite ve d) tübüler atrofi-interstisyel fibrozisin önemini göstermektedir (2).

IgAN' de hastalık seyrinin farklılık göstermesi, hastalığın prognozunu başlangıç safhasında öngörmenin önemini ortaya çıkarmaktadır. En yüksek progresyon riskine sahip hastaların seçilerek kortikosteroid ve çeşitli immünsupresif ilaçlar (siklofosfamid, azatiyopirin, mikofenolat mofetil (MMF), siklosporin) açısından değerlendirilmesi esastır (2). Progresyon riskini öngörmek IgAN'li hastaların takibinde önem arz etmektedir, yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinin yanısıra progresyonu öngören çalışmalar bu hasta grubunda ön plana çıkmaktadır.

Çalışmalar IgAN'nin patogenezinde kompleman sisteminin aktivitesinde artış olduğunu, Mannoz bağlayıcı lektin (MBL) ve alternatif yolağın bu aktivasyonda önemli rol oynadığını ortaya koymuştur (3). Kompleman sistemi aktivasyon markerlarının hastalığın ciddiyetini göstermek için kullanılması amaçlanmaktadır. Düşük serum kompleman 3 (C3) seviyesi ve artmış serum kompleman 4 (C4) seviyesi kötü prognostik faktör olarak öne çıkmaktadır (4). Mesangial C3 birikimi renal sağkalım açısından proteinüriye kıyasla daha iyi bir prediktif faktör olarak gözükmektedir (5). Düşük serum C3/C4 değeri kötü renal prognoz ile ilişkili saptanmış ve bu hastaların immünsupresif tedavi ile takip edilmesinin daha faydalı olacağını düşünülmektedir (6). Ancak tüm bu çalışmalar daha çok sayıda ve daha kapsamlı çalışmalarla desteklenmeye ihtiyaç duymaktadır.

Çalışmamızda serum C3/C4 oranı ve mesangial C3 birikiminin renal prognoz ile ilişkisini, patolojik ve klinik faktörlere etkisini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. IgA Nefropatisi

Primer IgAN, diffüz yaygın mesangial IgA birikimi ile karakterize mesangio-proliferatif glomerülonefrit (GN) tir. İmmünglobulin A nefropatisi (IgAN), ilk kez 1968 yılında Dr. Jean Berger tarafından tanımlanmıştır. Berger, Fransa'da böbrek biyopsileri üzerinde yaptığı çalışmalarda, glomerüllerde IgA birikimini ve inflamasyonu gözlemlemiştir. 1970'li yıllarda yapılan araştırmalarla hastalığın en sık rastlanan primer glomerülonefrit olduğu kabul edilmiştir. Daha sonraki yıllarda hastalığın patogenezi ve etiyolojisi ile ilgili çalışmalar yapılmış. 2000'li yıllarda böbrek biyopsisinde IgA birikimi ve oluşan diğer lezyonlar üzerine çalışılmış ve nihayetinde patolojik bulguları kategorize etmek amacıyla skorlama sistemi geliştirilmiştir. Günümüzde, IgAN hala aktif bir araştırma alanıdır. Çalışmalar hastalığın prognostik faktörleri ve yeni tedavi seçenekleri geliştirme üzerine yoğunluk kazanmıştır. Hastalığın tam patogenez ve risk faktörleri tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, tanı ve tedavi yöntemleri üzerinde ilerlemeler kaydedilmiştir. IgAN'nin daha iyi anlaşılması ve yönetimi için çalışmalar devam etmektedir.

Klinik seyri, asemptomatik hastalıktan ciddi nefrotik veya nefritik sendroma dek değişebilir (5,6). Genellikle iyi huylu bir seyir gösterse de hastaların %10- 40'ı 10 ile 20 yılda son dönem böbrek yetmezliğine ilerler. IgAN tanısı için böbrek biyopsisi yapılması zorunludur ve bazı histopatolojik bulgular hastalığın progresyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Şu anda sınırlı tedavi seçeneği olmasına rağmen yeni tedavi çalışmaları devam etmektedir (7). Bu nedenle hastalığın seyrini önceden belirleyebilecek klinik ve patolojik verilerin ortaya konması önemlidir.

2.1.1. Epidemiyoloji

IgAN, böbrek biyopsileri yapılan hastalar arasında en sık görülen primer glomerülonefrit formudur (8). Ülkeler arasında ve etnik gruplar arasında önemli farklılıklar gösterebilir. Tüm primer glomerülonefritler dikkate alındığı zaman, IgAN ülkemizde en sık görülen (%25,7) primer glomerülonefrittir (9). Avrupa ve Asya ülkelerinde de benzer şekilde en sık görülen primer glomerülonefrittir. Tahmini sıklığı yetişkinlerde 2.5/100.000 vakadır. IgAN Doğu Asyalılar ve Kafkas ırkında sık görülürken, Afrika kökenli bireylerde nispeten nadirdir. 13.519 böbrek biyopsisi üzerine yapılan bir Çin çalışmasında IgA nefropatisi, tüm primer glomerülonefrit vakalarının yüzde 45'ini oluşturmuştur (10). Çalışmalar, rutin idrar taraması

yapılan Asya ülkelerinde (özellikle Japonya ve Güney Kore) IgAN prevalansının daha yüksek olduğunu göstermektedir.

IgAN her yaşta saptanabilir ancak sıklıkla 40 yaşından önce tanı alır. Erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık iki kat daha sık gözlenmektedir. Türkiye'de yapılan IgAN'li hastaların biyopsi sonuçlarında epidemiyolojik özelliklerinde incelendiği çok merkezli çalışmada 62.7% erkeklerde saptanmıştır (1).

2.1.2. Genetik

IgAN'nin patogenezinde genetik faktörlerin rol aldığı kabul edilmektedir. Ancak genetik mekanizma hala tam olarak anlaşılamamıştır. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), IgAN ile ilişkili bir dizi genetik varyasyonu (polimorfizm) tanımlamıştır. GWAS çalışmalarında ortak olarak güçlü ilişkili olarak saptanan gen kromozom 6p21' in HLA bölgesindeki çok sayıda aleldir. Buna ek olarak farklı çalışmalarda ortak olarak saptanan diğer bir alel ise kromozom 1q32 üzerindedir ve kompleman regülatör proteinleri kodlar (11).

Ailesel IgAN açısından araştırmalar devam etmektedir. Amerika, İtalya, Kanada ve Lübnan'dan bildirilen dört araştırma IgAN'nin Mendelian kalıtıldığına kanıt sunmaktadır. Dört çalışmada inkomplet penetrans gösteren otozomal dominant kalıtımı ortaya koymuştur (11).

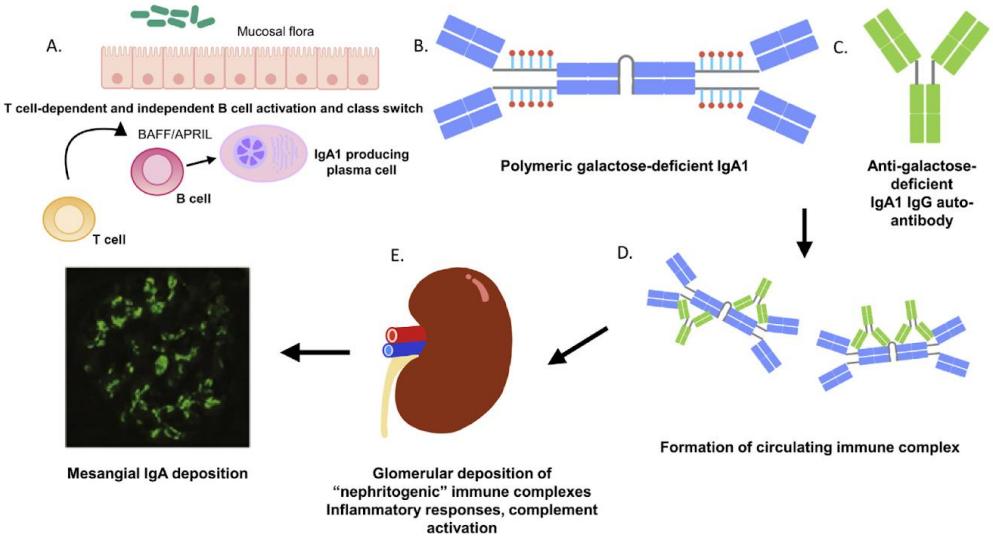
2.1.3. Patogenez

IgAN'nin patolojisinde ön planda kabul edilen mekanizma dört vuruş modeli ile açıklanmaktadır. Şekil-1 de patogenez mekanizması özetlenmiştir.

1.AŞAMA: IgAN'nin temel patolojisinde IgA1'in glikolizasyonundaki eksiklik yatar. Mukozal (Çoğunlukla nazofarenks veya bağırsak mukozası) bakteri maruziyeti sonrası BAFF (B hücre aktive edici faktör) ve APRIL (Proliferasyon indükleyen ligand) sitokinlerinin uyarısı ile mukozal B hücreleri anormal IgA1 üreten plazma hücrelerine dönüşür. IgA1'in ağır zincirinde menteşe bölgesinde galaktoz eksikliği anormal IgA1 oluşumuna sebep olur. Anormal IgA1 üreten hücreler incelendiğinde glikotransferaz enziminin ekspresyonunda ve aktivitesinde anormallikler tespit edildiği gibi IgA1'in posttranslasyonel modifikasyonunda da anormallikler olduğu görülmüştür (12). Bu da hastalığın kompleks patolojik mekanizmasının kanıtı olarak düşünülmektedir. Anormal IgA1 sadece IgAN hastalarında görülmemiştir. Yapılan çalışmalarda sağlıklı kontrol hasta grubunda da serumda anormal IgA1 saptanmıştır (13). IgAN'li hastalarda serum galaktoz-eksik IgA1 seviyesi sağlıklı kontrollere göre 90 persentilin üzerinde artmış olarak saptanmıştır (14).

IgAN'li hastalarda, galaktoz eksikliği olan IgA1'i salgılayan hücrelerin nereden kaynaklandığı belirsizliğini korumaktadır. IgA1 genel olarak kemik iliğinden üretilir ancak galaktoz eksik IgA1 mukozal enfeksiyonlara yanıt olarak oluşmuş olabilir. Ancak anormal IgA1 üretimin tetikleyen faktör, üretim yeri ve kaynağı araştırılan bir konu olmaya devam etmektedir.

2.AŞAMA: Anormal IgA1'e karşı immünglobulin G (IgG) yapıda otoantikorlar gelişir. Çalışmalarda IgG antikorlarının, IgA1'in galaktoz eksikliği olan menteşe bölgesi O-glikanları üzerindeki N-asetilglukozamin (GalNAc) içeren epitopları tanıdığını gösterilmiştir. Bu bulgu hastalığın otoimmün bir bileşeni olduğunu da düşündürmektedir (12).



Şekil 1. IgAN'nin patogenez modeli (A) Mukoza ilişkili lenf dokusunda bulunan plazma hücrelerini patojenik IgA'nın kaynağı olduğu tahmin edilmektedir. B hücreleri T hücre bağımlı ve T hücre bağımsız olarak plazma hücresine dönüşüm gerçekleştirir. (B) IgAN hastalarında sistemik dolaşımda polimerik galaktoz-eksik IgA1 düzeyi artar. (C-D) Anormal IgA'ya karşı IgG otoantikorları gelişir ve immünkompleks oluşur. (E) Oluşan immünkompleksler mesangiumda birikir, kompleman sistemini aktive eder ve glomerüler inflamasyonu tetikler (15).

3.AŞAMA: Anormal glikozillenmiş IgA1'lerin neredeyse hepsi kanda IgG otoantikorlarına bağlı immünkompleksler halinde bulunur. Kanda dolaşan IgA1 normalde Disse aralığından hepatositlere ulaşarak katabolize edilir. Patojenik IgA1-IgG immünkompleksleri görece büyük (>800 kD) olması nedeniyle Disse aralığına giremez ve katabolize olamaz. Sonuç olarak immünkompleksler böbrek dolaşımına giriş yapar.

4.AŞAMA: Mesangial hücrelerin aktivasyon mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Mesangiumda, galaktoz-eksik IgA1 içeren immünkompleksler

ekstraselüler matriks elemanları olan fibronektin ve tip 4 kolajene yüksek afinite göstermektedir. İmmünkomplekslerin mesangial hücrelerde hangi reseptörlere bağlandığı henüz anlaşılamamıştır. Ancak immünkomplekslerin mesangial hücrelere bağlanarak patolojiyi başlattığı düşünülmektedir.

Galaktoz-eksik IgA1-IgG immünkompleksleri mesangiumda birikir. Bu kompleksler lokal inflamasyon oluşturur, inflamatuar ve selüler proliferasyonu uyarır, mesangial matriks oluşumunu arttırır ve mesangial hücre profilerasyonuna neden olur. İmmünkompleksler alternatif ve lektin yolunu kullanarak kompleman sistemini aktive eder. Artan inflamasyonun sonucunda glomerüler ve interstisyel fibrozis oluşur.

Tablo 1. Sekonder IgAN nedenleri

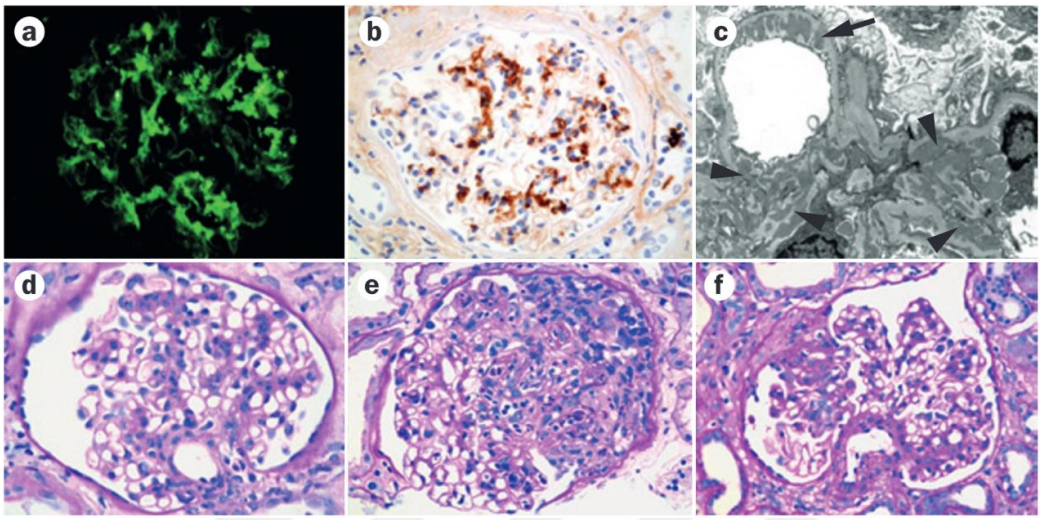
GRUP	HASTALIK
Gastrointestinal ve Karaciğer Hastalıkları	İnflamatuar Barsak Hastalıkları (Crohn, Ülseratif Kolit, Çölyak Hastalığı, Siroz)
Enfeksiyon	HBV, HCV, HIV, Tüberküloz, Lepra
Otoimmün Hastalıklar	Ankilozan Spondilit, Romatoid Artrit, Sjögren Sendromu
Maligniteler	Akciğer Kanseri, Renal Hücreli Karsinom, Non-Hodgkin Lenfoma, Hodgkin Lenfoma, IgA Myelomu
Deri	Psöriazis, Dermatitis Herpetiformis
Solunum Yolu Hastalıkları	Sarkoidoz, Bronşiolitis Obliterans, Pulmoner Hemosiderozis, Kistik Fibroz

Bazı sistemik hastalıkların sekonder IgAN gelişimi ilişkili olduğu saptanmıştır. Sirotik hastalarda anormal IgA1'in hepatik klirensinin azalması nedeniyle hastalığın oluştuğu düşünülmektedir. İnflamatuar barsak hastalıkları ve Çölyak hastalığında artmış IgAN sıklığı ise artmış mukozal inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir. Kronik enfeksiyonlarda patojenlerin direkt olarak anormal IgA oluşuma sebep olduğu düşünülmektedir. Malignitelere bağlı IgAN'nin patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte malign hücrelere saldıran plazma hücrelerinin anormal IgA üretmesi sonucu oluşabileceği düşünülmüştür. Otoimmün hastalıklarda artan inflamasyon ile reseptör aracılı IgA'nın klirensinin azalması sonucu hastalığın oluştuğu teorisi mevcuttur (16). Sekonder IgA'ya sebep olan hastalıklar IgAN oluşturduğu aşamada klinik olarak aşikâr gözükür.

2.1.4. Patoloji

IgAN glomerüler IgA birikimi ile tanımlanır (Şekil 2). Glomerüler patoloji minimal değişikliklerden kresentik glomerülonefrite kadar farklı formlarda olabilir. Patolojideki bu

değişkenlikler hastalığın klinik bulgularının değişkenliğine de sebep olarak düşünülür. Glomerüler IgA birikimi tipik olarak diffüz görülür. Hastalığın erken evrelerinde fokal depositler halinde IgA birikimi görülebilir ancak hastalık bu aşamada nadiren tespit edilebilir. Fokal depositler halinde birikim daha sık olarak transplantasyon sonrası rekürrens görülen hastalarda rastlanır.



Şekil 2. IgAN'deki patoloji bulguları A) Mesangial IgA birikiminin immünfloresan mikroskopi görünümü B) Mesangial IgA birikiminin immünoperoksidaz boyama görüntüsü C) Elektron mikroskobisinde mesangial ve subendotelial birikimler Periyodik asit-Schiff (PAS) boyama görüntüleri D) Mesangial hiperselülarite E) Segmental endokapiller hiperselülarite ve Kresent F) Segmental skleroz (17)

IgA birikiminin mesangiumda görülmesi hastalığı tanımlar ancak hastaların üçte birinde kapiller duvarda da birikim görülür. IgA özelikle IgA1 alt sınıfıdır ve polimerik formda görülür. Mesangiumda IgA birikimi tipik olarak paramesangial alanda görülür. Mesangium, matriks artışı ve mesangial hücrelerin çoğalması nedeniyle genişler. Kapiller IgA birikimi subendotelial alanda görülür, mesangial ve endokapiller hiperselülarite ile ilişkilidir. Hastaların yaklaşık dörtte üçünde IgG ve IgM birikimi de gözlenir. Lambda zincir boyama genelde kappa zincirinden daha yoğun saptanır.

Günümüzde hastalığın patolojik sınıflaması yapılırken Oxford sınıflaması kullanılmaktadır. İlk olarak 2009 yılında yayımlanan sınıflamada Mesangial Hiperselülarite (M), Endokapiller Hiperselülarite (E), Segmental Skleroz (S), Tübüler Atrofi/ İnterstisyel Fibrosis (T) lezyonlarına bakılmıştır. (18) 2016 yılında yapılan güncellemede Kresent (C) varlığının prognoz açısından önemli olması nedeniyle sınıflamaya eklenmesi önerilmiştir (19). Tablo 2'de sınıflamanın puanlaması özetlenmiştir. Sınıflamada kullanılan mesangial

hiperselülarite, segmental skeroz ve tübüler atrofi/interstisyel fibrozis renal prognozu öngörmede bağımsız kriterler olarak saptanmıştır. Endokapiller hiperselülarite ve kresent ise hastanın immünsupresif tedaviden fayda göreceğine işaret etmektedir.

Tablo 2. Oxford sınıflaması MEST-C kriterleri

PATOLOJİK DEĞİŞİKLİK	TANIMLAMA	SKOR
Mesangial Hiperselülarite	Glomerülün herhangi bir mesangial bölgesinde 4 ve daha fazla mesangial hücre varlığı	M0 (Glomerülün %50'den azında mesangial hiperselülarite) M1 (Glomerülün %50'den fazlasında mesangial hiperselülarite)
Endokapiller Proliferasyon	Glomerüler kapiller alanda hücre sayısında artış	E0 (Endokapiller hiperselülarite yok) E1 (Endokapiller hipersülelarite var)
Segmental Skleroz	Glomerülün tamamında değil, bir kısmında adhezyon veya skleroz varlığı	S0 (Yok) S1 (Var)
Tübüler Atrofi/ İnterstisyel Fibrozis	Tübüler atrofi veya interstisyel fibrozis görülen kortikal alan yüzdesi, hangisinin yüzdesi daha büyükse o dikkate alınır	T0 (%0-25) T1 (%26-50) T2(> %50)
Kresent	Kresent Varlığı	C0 (Kresent içeren glomerül yok) C1 (En az bir glomerülde kresent var) C2 (Glomerülün %25'inden fazlasında kresent var)

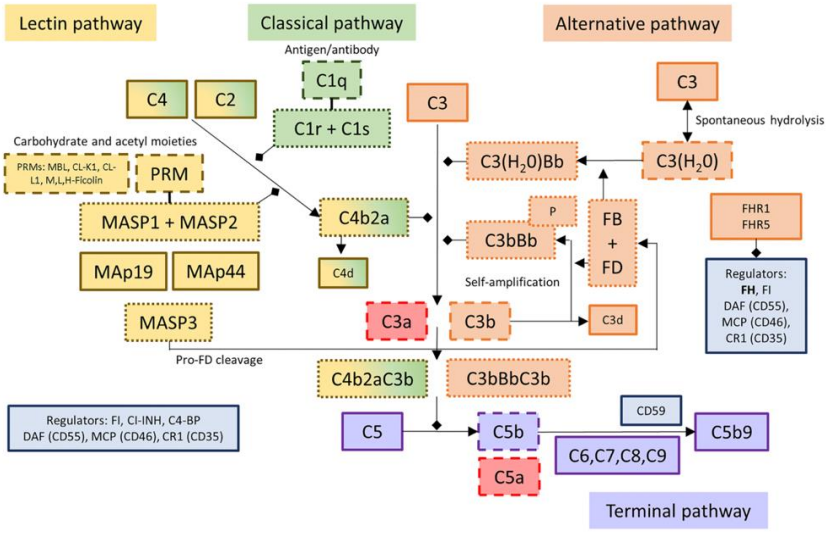
2.1.5. Kompleman sistemi

Kompleman sistemi klasik, alternatif ve lektin yolu olmak üzere üç farklı yoldan aktive olabilmektedir. (Şekil 3) IgAN hastalarının biyopsilerinde C3, C4d, MBL birikimi olması alternatif ve lektin yolunun aktive olduğunun göstergeleridir. IgAN'li hastaların patolojilerinde C3 birikimi %90'ın üzerinde saptanır. Mesangial ve kapiller C3 birikiminin miktarıyla hastalığın ciddiyeti arasında ilişkili saptanmıştır. Kore'de yapılan bir çalışmada glomerüler C3 birikimi mesangial hiperselülarite, segmental skleroz ve kresent varlığı ile ilişkili saptanmıştır (4). Tüm bu bulgular alternatif yolun aktivitesinin glomerüler hasarı oluşturduğuna kanıt olarak düşünülür. Mesangial C3 birikiminin miktarı prognostik olarak anlamlı olabilir. Yapılan bir çalışmada mesangial C3 birikimi fazla olan hastalarda renal prognozun daha kötü olduğu gösterilmiştir (4). Alternatif kompleman yolağının diğer bileşenlerine de sıklıkla rastlanır.

Klasik yolun aktivasyonu C1q varlığı ile anlaşılabilmektedir. IgAN hastalarının patolojilerinde C1q olmaması klasik yolun aktive olmadığına kanıt olarak sunulur ve IgAN'yi Lupus nefritinden ayırt etmede faydalı bir kriterdir. C4 molekülü hem klasik yolda hem de

lektin yolunda aktivatör olarak rol alır. C1q birikimi yokken C4d birikimi görülmesi lektin yolunun aktive olduğunu gösterir. C4d'ye hastaların yaklaşık üçte birinde rastlanır.

Düşük serum C3 değeri artmış mesangial C3 birikimi ile ilişkili saptanmıştır. Serum C3 seviyesinin kompleman aktivitesini gösteren bir marker olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Başka bir çalışmada serum C3/C4 oranının renal sağkalım açısından bağımsız bir faktör olduğu saptanmıştır (6).



Şekil 3. Kompleman Sistemi (20)

2.1.6. Klinik ve Prognoz

IgAN'li hastaların en sık başvuru şekli proteinürinin eşlik ettiği asemptomatik hematüridir. Proteinüri değişkendir ancak sıklıkla 1 g/günden daha azdır. Rutin üriner tarama yapılan ülkelerde (Japonya, Güney Kore, Tayvan gibi) hastalığın daha erken yaşlarda tespiti mümkün olmaktadır. Diğer sık başlangıç ise bir üst solunum yolu enfeksiyonu veya daha nadiren bir gastroenterite eşlik eden makroskobik hematüridir. Hematüri tipik olarak enfeksiyon ile aynı anda görülür. Hematüri birkaç saatten birkaç güne kadar sürebilir.

Nefrotik sendrom IgA'nin nadir görülen bir belirtisidir. Böbrek biyopsisinde mimimal değişim hastalığına benzer değişiklikler eşlik eder.

Hastalık bazen hızlı ilerleyen glomerülonefrit şeklinde görülebilir. Hızlı ilerleyen glomerülonefrit 3 aydan az sürede GFH'nin %50'den fazla azalması olarak tanımlanır. Patolojik olarak genellikle glomerüllerin %50'den fazlasında kresent ile birliktelik gösterir. Hastalığın hızlı ilerleyen glomerülonefrit ile başlaması kötü böbrek sağkalımı ile ilişkilidir.

IgAN'nde böbrek fonksiyonlarında düşüş yıllar içinde ve progresif olarak gerçekleşir. Akut böbrek yetmezliği görülmesi durumunda hızlı ilerleyen glomerülonefrit veya akut tübüler nekroz açısından dikkatli olmak gerekir. Makroskopik hematüri ile başvuran hastalarda

hematüri kaybolduktan 1-2 hafta sonra böbrek fonksiyonlarında iyileşme beklenir. Eğer iyileşme gerçekleşmezse hızlı ilerleyen glomerülonefrit ve akut tübüler nekroz açısından değerlendirilmelidir.

IgAN'nde en güçlü prognostik faktör proteinüridir. Tedavide amaç proteinüriyi 1 g/günün altında tutmaktır. Takipte hipertansiyon daha yüksek proteinüri ile birliktelik gösterir. Patolojik özellikler böbrek fonksiyonun prognozunu öngörmede mutlaka dikkate alınır. Başlangıç sırasındaki GFH son dönem böbrek yetmezliği gelişimi riski ile ilişkilidir.

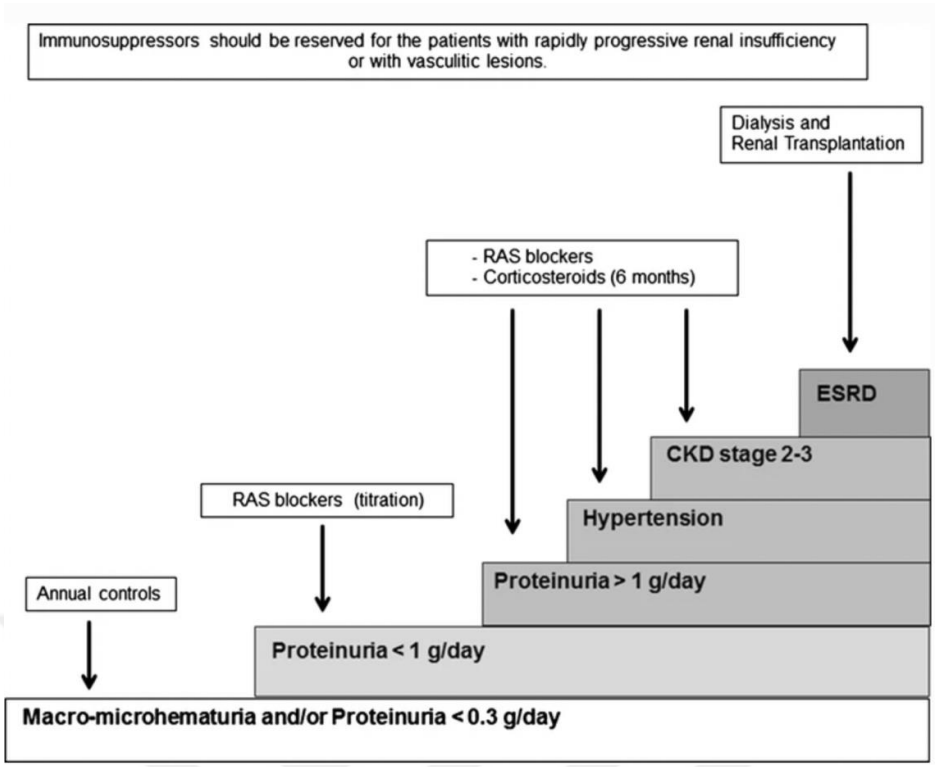
Hastaların biyopsi materyallerinde saptanan bulguların prognoz ile ilişkisi önemli bir araştırma konusudur. Oxford grubu tarafından tanımlanan MEST-C skorlaması birçok çalışmada prognozu gösteren bir marker olarak saptanmıştır (21–24). Özellikle M, S ve T skorları prognoz tayininde önemli olarak kabul edilirken, E ve C skorları hastaların immünsupresif tedaviden fayda göreceğini ortaya koymuştur.

2.1.7. Tedavi

IgAN'nin tedavisinde temel amaç tansiyonu düşürmek ve proteinüriyi azaltmak şeklinde özetlenebilir. Hastalara ilk olarak yaşam tarzı değişikliği önerilerinde bulunulur. Bunlar kilo verme, sigarayı bırakma, düşük hayvansal protein içeren diyet ve tuz kısıtlamasıdır.

Yapılan çalışmalar IgAN tanısı almış hastalarda anjiotensin inhibisyonun faydasını ortaya koymuştur. KDIGO kanıt 1B olarak proteinüri 1 g/gün'den fazla olduğunda uzun süreli ACE-i ya da ARB tedavisini kan basıncına bağlı olarak doz artışıyla birlikte tavsiye etmektedir (2). ACE-i veya ARB tedavisinde amaç proteinüriyi 1 g/günün altına indirmektir. Bu amaçla hastaların tolere edebileceği düzeye kadar doz arttırılarak ACE-i veya ARB tedavisi uygulanır. KDIGO proteinürisi 0.5 ile 1 g/gün arasında olan hastalarda da kanıt 2D düzeyinde ACE-i ya da ARB tedavisini önermektedir (2). Hastaların kan basıncı tedavi hedefi proteinürisi <1 g/gün olan hastalarda <130/80 mmHg; protenürisi >1 g/gün olanlarda ise <125/75 mmHg'dır (2).

KDIGO kanıt 2C düzeyinde ACE-i veya ARB'ler ile kan basıncı kontrolünün sağlanmasına rağmen 1 g/gün'den fazla proteinürisi olan ve GFH >50 ml/dk/1.73m^2 olan hastalara 6 aylık kortikosteroid tedavi uygulanmasını önermektedir (2). Kortikosteroid tedavisinde yaygın olarak kullanılan yöntem Pozzi protokolüdür. Protokol 1. 3. ve 5. aylarda 3 gün boyunca 1 g i.v. bolus metilprednizolon, ardından günaşırı 0.5 mg/kg oral prednizonla devam eden toplam 6 aylık bir tedaviyi içermektedir (25). Hastalığın klinik bulgularına göre tedavi önerileri Şekil 4 'te özetlenmiştir.



Şekil 4. IgAN'nin bulgulara göre tedavi şeması (26)

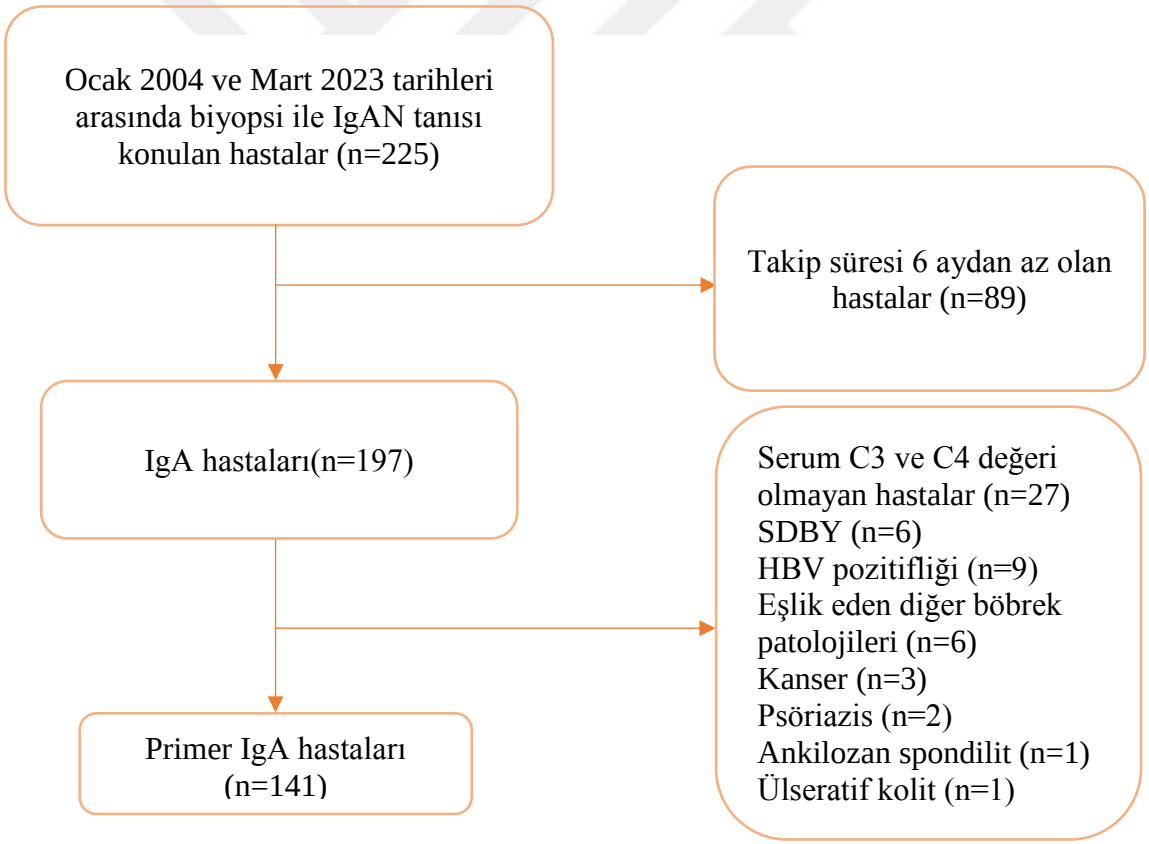
Tolere edilebilen en yüksek doz ACE-i veya ARB'ye ek olarak steroid verilen ancak tedaviye yanıt alınamayan hastalarda yaklaşım bilinmemektedir. Klinik bazlı olarak tedavi yöntemleri denenebilir. Bu hastalarda steroid tedavisini tekrarlamak veya immünsupresif tedavi eklemek düşünülebilir. Ancak bu tedavilerin faydasını gösteren yeterli çalışma bulunmamaktadır. IgAN hastalarında kullanılabilecek immünsupresif ilaçlar siklofosfamid ve azatiyoprindir.

Kresentik IgAN hastalarında tedaviye immünsupresif ilaçlar eklenebilir. KDIGO kanıt 2c düzeyinde GFH 30 ml/dk/1.73m^2 'nın altında olan hastalarda immünsupresif tedavi kullanılmasını önermemektedir (2). Ancak kresentik IgAN hastaları GFH 30 ml/dk/1.73m^2 'nın altında olsa bile immünsupresif tedavi açısından değerlendirilebilir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız IgAN'li hastaların renal biyopsilerinde mesangial C3 birikiminin ve tanı sırasındaki serum C3/C4 oranının renal prognoz üzerindeki etkisini inceleyen retrospektif bir çalışma olarak planlanmıştır. Çalışmaya 01.01.2004-01.03.2023 tarihleri arasında hastanemizde renal biyopsi yapılarak IgAN tanısı konulan 225 hasta alınmıştır. Tanı konulan hastalar içinde 16 yaş üzerinde olan, serum C3 ve serum C4 sonucuna ulaşılabilen ve en az 6 ay takibi olan 141 hasta dahil edilmiştir.

Sekonder IgAN olan (9 hasta hepatit B pozitifliği, 1 hasta romatoid artrit, 1 hasta ankilozan spondilit, 3 hasta kanser, 1 hasta ülseratif kolit, 2 hasta psöriazis), eşlik eden böbrek patolojisi bulunan (6 hasta Pauci-immün glomerülonefrit, Lupus ve amiloidoz), tanı anından itibaren son dönem böbrek yetmezliği kabul edilen (6 hasta) ve 16 yaş altındaki hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hasta seçimi Şekil 5'te özetlenmiştir.



Şekil 5. Çalışma hastalarını belirleme şeması

Hastaların Şişli Hamidiye Etfal EAH Glomerülonefrit polikliniği arşivinde bulanan dosyaları incelenmiştir. Demografik olarak yaş, cinsiyet ve takip süresi değerlendirilmiştir. Biyopsi sırasında nefrotik/nefritik düzeyde proteinüri varlığı kaydedilmiştir. Proteinüri miktarı

hastaların 24 saatlik idrarlarında bakılmıştır ve g/gün cinsinde kaydedilmiştir. 3,5 g/gün ve üzerinde proteinüri varlığı nefrotik düzeyde proteinüri, 3,5 g/gün altındaki proteinüri varlığı nefritik düzeyde proteinüri olarak kabul edilmiştir. Biyopsi öncesi tam idrar tetkikinde 2+ ve daha fazla eritrosit varlığı hematüri olarak kabul edilmiştir. Hastaların eşlik eden hastalıkları not edilmiş, diyabet ve hipertansiyon varlığı kayıt altına alınmıştır. Tedavisinde oral antidiyabetik ilaç ve/veya insülin bulunan veya HbA1c 6,5 ve üzerinde olan veya açlık kan şekeri 126 ve üzerinde olan hastalar diabetes mellitus olarak tanımlanmıştır. Tedavisinde antihipertansif ilaç bulunan ve/veya 140/90 ve üzerinde tansiyon ölçümü bulunan hastalar hipertansiyon tanılı kabul edilmiştir. Göz dibi muayenesinde hipertansif retinopati ve diyabetik retinopati varlığı kaydedilmiş, diyabetik retinopatisi olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Hastaların tanı anındaki serum C3 ve serum C4 değerleri, Anti-nükleer antikor (ANA) ve Anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) değerlendirilmiştir. Tanı anında ve takipte serum kreatinin, serum albümin, serum total protein, serum ürik asit, glomerüler filtrasyon hızı ve 24 saatlik idrarda protein düzeyi değerlendirilmiştir. Hastaların takip süresince renin-anjiotensin sistem blokeri kullanımı ve immünsupresif tedavi alma durumları kaydedilmiştir. İmmünsupresif tedavi almış hastalarda bu tedavilerin süresi kaydedilmiştir. İmmünsupresif tedavi verilen hastalara ilk olarak steroid tedavisi verildi. 4-6 haftalık steroid tedavisine rağmen remisyona girmeyen (proteinüride %50 ve üzerinde azalma olmayan) ve Kresentik GN olan hastalara steroide ek olarak siklofosfamid,MMF veya azatiyoprin tedaviye eklendi. Hastalara ait veriler tek bir hekim tarafından kaydedilmiştir.

Hastaların glomerüler filtrasyon hızları CKD-EPI formülü kullanılarak hesaplanmıştır. (GFH = 141 × min $(S_{cr}/\kappa, 1)^{\alpha}$ × max$(S_{cr}/\kappa, 1)^{-1.209}$ × $0.993^{Yaş}$ × 1.018 [kadınsa] × 1.159[zencilerde]) , (GFH: ml/dakika/1.73 m^2 [Scr]: serum kreatinin düzeyi, mg/dl; κ: Kadınlarda 0.7, erkeklerde 0.9; α: Kadınlarda -0.329, erkeklerde -0.411; Min: S_{cr}/κ minimum değeri veya 1; Max: S_{cr}/κ maximum değeri veya 1)

Patolojik analiz: Patoloji preparatlarının analizi hastanemiz Patoloji Kliniği tarafından gerçekleştirildi. Hastaların biyopsi sonuçlarında toplam glomerül sayısı, global sklerotik glomerül sayısı, segmental sklerotik glomerül sayısı, kresentik glomerül sayısı, mesangial hiperselülarite, endokapiller proliferasyon, tübüler atrofi ve yaygınlığı, interstisyel fibrozis varlığı ve şiddeti, damarsal değişiklikler kaydedilmiştir. Bir glomerülde kapiller yumağın %50'sini aşan skleroz varlığında global skleroz, %50'sinden azında skleroz varlığında ise segmental skleroz kabul edildi. Kapiller yumağın periferik segmentlerinde 4 ve daha fazla

mesangial hücre nükleusu varlığı artmış mesangial matriks olarak değerlendirildi. Glomerüler kapiller lümeni daraltan hücrelerin varlığı endokapiller hiperselülarite kabul edildi. Tübül çaplarında daralma ve bazal membranlarında kalınlaşma, kıvrımlanma tübüler atrofi olarak kabul edildi. Tübüler artofinin kortekste tutulum yüzdesi belirtildi. Tübülleri birbirinden ayrıştıran interstisyel ekstraselüler kollajen matriks artışı interstisyel fibrozis olarak değerlendirildi. Kresent formasyonu ise Bowman boşluğunda 2 hücre tabakasından fazla ekstrakapiller hücre proliferasyonu olarak tanımlandı. Kresent içeren glomerül sayısı toplam glomerül sayısının %50'sinden fazlasında saptanıyorsa kresentik glomerülonefrit olarak kabul edildi.

İmmünfloresan (IF) mikroskop için ayrılan kesitler, FITC işaretli antikorlar kullanılarak boyandı ve IF mikroskobu altında incelendi. Kullanılan antikorlar şunlardır: Anti- IgA, IgG, IgM, C3, C1q, fibrinojen, kappa ve lambda. İmmün birikimler eğer saptanmışsa, lokalizasyonları ve yoğunlukları (0-4 arasında değişen bir ölçek üzerinde) kaydedildi. MEST-C skorlaması IgAN Sınıflandırma Çalışma Grubunun önerdiği gibi yapıldı (19).

Çalışmanın primer sonlanım kriterleri GFH'nda %50'den fazla azalma ve/veya son dönem böbrek yetmezliği gelişimi (GFH<15 ml/dakika/1.73 m^2 olması ve/veya renal replasman tedavisi) olarak tanımlanmıştır. Renal sağkalım takip süresince primer sonlanımdan sağkalım olarak kabul edildi.

Biyokimyasal analiz: Hastaların biyopsi yapılmak üzere servisimize yatışı sırasında ve daha sonra poliklinik takiplerinde tetkikleri istendi. Jaffe alkalin pikrat yöntemi ile kreatinin, üreaz yöntemi ile üre; immünoturbidimetrik yöntem ile albümin ve total protein, kolorimetrik enzim yöntemi ile ürik asit ve total kolesterol, turbidimetrik yöntem ile 24 saatlik idrar proteini Cobas 8000 (Roche, Basel, İsviçre) cihazında ölçüldü. Ölçülen değerlerin referans aralığı, üre için 17,12-49,22 mg/dL, kreatinin için 0,7-1,2 mg/dL, total kolesterol için 0-200 mg/dL, ürik asit için 2,4- 5,7mg/dL albümin için 3,5-5,2 g/dL, total protein için 6,6-8,3 g/dL, 24 saatlik idrar proteini için 0-140 mg/gündür. Serum C3 ve serum C4 türbidimetrik yöntemi ile ölçüldü. Serum C3 için referans aralığı 90-180 mg/dL, serum C4 için referans aralığı 10-40 mg/dL'dir. Serum C3/C4 oranı ise hesaplandı. Hastaları serum C3/C4 oranının çeyrek persentillerine göre ayırdık. Oranın en düşük olduğu ilk çeyrekliği kesim değeri olarak kabul ederek iki grup oluşturduk. Kesim değeri 3,87 olarak saptandı. Birinci grup serum C3/C4 oranı <3,87 olan, ikinci grup serum C3/C4 oranı ≥3,87 olan hastalar olarak oluşturuldu.

3.1 İstatiksel analizler

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minumum, maksimum olarak verildi. Gruplarda oranlar Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkenlerin bağımsız iki grup karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında Student t Test ile koşul sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. Risk faktörleri Cox Regresyon Analizi ile incelendi. Alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya toplam 141 hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı 37,2±12,0 yıl (16-72), 61'i kadın (%43,3) ve ortalama takip süresi 68,7±44,9 ay olarak saptandı. Hastaların 15'inde (%10,6) diabetes mellitus, 58'inde (%41,1) hipertansiyon tanısı mevcuttu. Hastaların 31'i (%22) nefrotik düzeyde proteinüri, 110'u (%78) nefritik düzeyde proteinüri ve 103'ü (%73) makroskopik hematüri ile başvurdu (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların demografik ve genel bilgileri

N=141		n (%)
Yaş (Tanıda) Ort.±SD (Min-Maks)		37,2±12,0 (16-72)
Cinsiyet	Erkek	80 (56,7)
	Kadın	61 (43,3)
Ek Hastalık	DM	15 (10,6)
	HT	58 (41,1)
	Diğer	49 (34,8)
Proteinüri (g/gün)	Nefrotik	31(22,0)
	Nefritik	110(78,0)
Makroskopik Hematüri	Yok	38(27,0)
	Var	103(73,0)

Hastaların 26'sında (%18,4) ANA pozitif, 1'inde (%0,7) ANCA pozitif ve serum C3/C4 oranı ortalama 4,69±1,53 olarak saptandı. Tablo 4'te biyopsi sırasındaki ve takipteki biyokimyasal tetkik sonuçları verilmiştir.

Biyopsilerde ortalama glomerül sayısı 18,3±9,0 olarak saptandı. Patoloji bilgileri Tablo 5'te ve MEST-C skorları Tablo 6'de verilmiştir.

Hastaların 123'ü (%87,2) renin anjiotensin sistem blokeri (RASB), 100'ü (%70,9) immünsupresif tedavi almıştı. İmmünsupresif tedavi alan tüm hastalara ilk basamakta steroid tedavisi verilmişti. Prednol 1 mg/kg oral veya Pozzi protokolüne göre tedavi verildi. Hastaların 22'sinde (%15,6) (Kresentik IgAN veya steroide dirençli IgAN hasta grubunda) steroid tedavisine ilave olarak diğer immünsupresif tedavi (Siklofosfamid, MMF veya azatiyoprin) verildi.

Tablo 4. Hastaların biyopsi sırasındaki ve takipteki laboratuvar sonuçları

					n (%)			
ANA	Negatif				103 (73,0)			
	Pozitif				26(18,4)			
ANCA	Negatif				134 (99,3)			
	Pozitif				1 (0,7)			
			Ort.	±	SD	Min	-	Maks
Serum C3/C4		141	4,69	±	1,53	2,1	-	13,4
GFH	0	141	75,7	±	36,5	4,3	-	142,5
(ml/dk/1.73m2)	6 ay	134	80,7	±	32,9	20,1	-	137,6
	12 ay	129	80,3	±	33,3	9,7	-	141,0
	24 ay	116	80,1	±	33,5	13,2	-	141,7
	36 ay	108	80,9	±	33,2	14,1	-	139,3
	60 ay	74	71,7	±	32,2	14,4	-	136,8
	120 ay	14	52,2	±	29,2	19,1	-	113,4
	180 ay	5	68,0	±	23,7	31,6	-	96,9
Kreatinin	0	141	1,56	±	1,35	0,4	-	9,5
(mg/dL)	6 ay	134	1,25	±	0,62	0,5	-	3,4
	12 ay	129	1,29	±	0,82	0,44	-	7,3
	24 ay	116	1,28	±	0,76	0,42	-	4,41
	36 ay	108	1,24	±	0,70	0,44	-	4,7
	60 ay	74	1,37	±	0,78	0,45	-	4,98
	120 ay	14	1,75	±	0,88	0,73	-	3,74
	180 ay	5	1,18	±	0,46	0,75	-	1,93
Üre	0	141	47,0	±	33,9	14	-	250
(mg/dL)	6 ay	134	44,2	±	23,7	11	-	144
	12 ay	129	42,0	±	28,3	13	-	252
	24 ay	115	43,2	±	24,8	11	-	164
	36 ay	108	39,1	±	25,7	7,7	-	218
	60 ay	74	44,0	±	23,1	12	-	135
	120 ay	14	68,0	±	40,4	25	-	164
	180 ay	5	52,0	±	29,9	30	-	104
Albümin	0	139	3,88	±	0,53	1,5	-	5,1
(mg/dL)	6 ay	126	4,16	±	0,38	2,66	-	5,2
	12 ay	124	4,23	±	0,43	1,9	-	5,1
	24 ay	107	4,25	±	0,41	2,1	-	5,1
	36 ay	102	4,24	±	0,38	2,8	-	5,1
	60 ay	72	4,18	±	0,38	2,9	-	5,1
	120 ay	12	4,38	±	0,32	4	-	5,1
	180 ay	4	4,18	±	0,26	3,8	-	4,4
Ürik Asit	0	138	6,46	±	1,87	2,3	-	13
(mg/dL)	6 ay	128	6,42	±	1,84	2,2	-	13,7
	12 ay	121	6,30	±	1,80	2,5	-	11,6
	24 ay	111	6,21	±	1,62	3,2	-	10
	36 ay	104	6,09	±	1,60	2,7	-	10,2
	60 ay	69	6,24	±	1,65	2,6	-	9,8
	120 ay	14	6,75	±	2,03	3,7	-	10,3
	180 ay	5	6,62	±	1,96	3,9	-	9
24 Saatlik Protein	0	138	2,63	±	2,47	0,2	-	16,07
(g/gün)	6 ay	127	1,21	±	1,36	0,07	-	6,7
	12 ay	121	1,05	±	1,24	0,07	-	8,33
	24 ay	105	0,93	±	1,19	0,016	-	7,26
	36 ay	92	1,07	±	1,18	0,08	-	7,29
	60 ay	66	1,04	±	1,32	0,01	-	7,98
	120 ay	12	0,82	±	0,85	0,04	-	3,06
	180 ay	4	0,84	±	0,86	0,06	-	1,88
Total Kolesterol 0 ay	(mg/dL)	140	215,6	±	60,7	94	-	518

Tablo 5. Patolojik bulgular

N=141	Ort. ±	SD	Min -	Maks
Glomerül	18,3 ±	9,0	3 -	50
Global Skleroz	4,14 ±	3,56	0 -	18
Global Skleroz %	24,5 ±	18,2	0 -	80
Segmental Skleroz	1,47 ±	1,62	0 -	7
Segmental Skleroz %	8,38 ±	8,90	0 -	41,7
Kresent	0,78 ±	1,99	0 -	18
Kresent %	4,28 ±	9,86	0 -	72

Tablo 6. Biyopsi materyallerinin MEST-C skorlaması

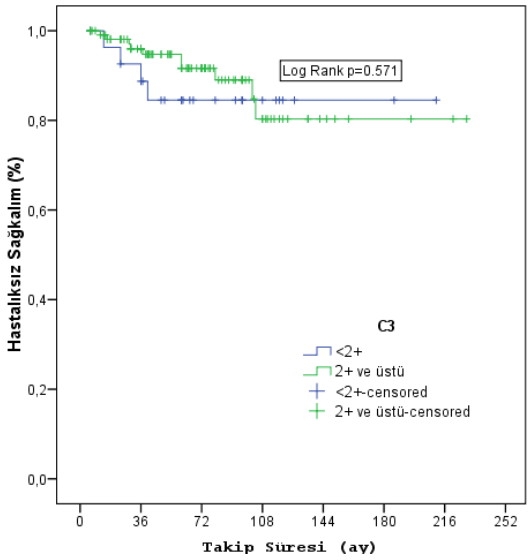
		n	%
M skoru	M0	19	14,5
	M1	112	85,5
E skoru	E0	100	76,3
	E1	31	23,7
S skoru	S0	46	35,1
	S1	85	64,9
T skoru	T0	86	61,0
	T1	45	31,9
	T2	10	7,1
C skoru	C0	92	70,2
	C1	34	26
	C2	5	3,8

Hastalar mesangial C3 birikimi <2 ve mesangial C3 birikim ≥2 olarak ikiye ayrıldılar. Mesangial C3 birikim <2 29 (%20,7) hastada, mesangial C3 birikim ≥2 ise 111(%79,2) hastada saptandı. Mesangial C3 birikimi ≥2 olan hasta grubunda ortalama serum C3 düzeyi daha düşük olmasına rağmen (120 mg/dL-132 mg/dL) iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Birikim ile ilişkili diğer faktörler Tablo 7'de gösterilmiştir. Değerlendirilen parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 7. Mesangial C3 birikimi ile ilişkili faktörler

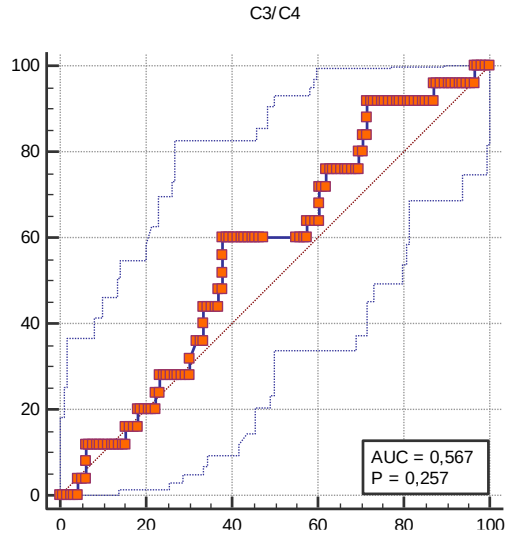
		Mesangial C3 birikim <2 (n=29)	Mesangial C3 birikim ≥2 (n=111)	p
Yaş (yıl) Median (IQR)		35 (27-46)	38 (27-45)	0,544
Cinsiyet n (%)	**Erkek**	15 (51,7)	65 (58,6)	0,508
	Kadın	14 (48,3)	46 (41,4)	
Serum C3 (mg/dL) Median (IQR)		132 (117,5-148,5)	120 (105-141)	0,094
Serum C3/C4 Median (IQR)		4,52 (3,93-5,25)	4,38 (3,73-5,22)	0,400
Serum C3/C4 n (%)	**<3,87**	5 (17,2)	29 (26,1)	0,320
	≥3,87	24 (82,8)	82 (73,9)	
GFH (0. ay) (ml/dk/1.73m^2) Median (IQR)		73,4 (46,8-103,6)	88,2 (57,8-116,4)	0,953
Kreatinin (0.ay) (mg/dL) Median (IQR)		1,21 (0,83-1,755)	1,03 (0,82-1,6)	0,827
Proteinüri (0.ay) (g/gün) Median (IQR)		1,665 (1,245-3,5)	1,9 (1,06-2,89)	0,580
Albümin (0.ay) (mg/dL) Median (IQR)		3,9 (3,6-4,2)	3,8 (3,6-4,2)	0,827
Ürik asit (0.ay) (mg/dL) Median (IQR)		6,3 (5,25-7,925)	6,3 (4,9-7,4)	0,097
Kolesterol (mg/dL) Median (IQR)		210 (175,25-238,75)	210 (170-256)	0,602
M Skoru n (%)	M0	4 (16,0)	15 (14,3)	0,761
	M1	21 (84,0)	90 (85,7)	
E Skoru n (%)		4 (16,0)	27 (25,7)	0,306
S Skoru n (%)		14 (56,0)	71 (67,6)	0,272
T Skoru n (%)	T0	20 (69,0)	66 (59,5)	0,546
	T1	8 (27,6)	36 (32,4)	
	T2	1 (3,4)	9 (8,1)	
C Skoru n (%)		5 (20,0)	32 (30,8)	0,285
İmmünsupresif Tedavi n (%)		21 (72,4)	78 (70,3)	0,821
SDBY n (%)		4 (13,8)	10 (9,0)	0,488
SDBY veya GFH>%50 Azalan n (%)		7 (21,1)	18 (16,2)	0,321
Takip Süresi Median (IQR)		60 (36-96)	60 (34-98)	0,552

Mesangial C3 birikimi <2 olan grupta 7 hasta (%21,1) ve mesangial C3 birikim ≥2 olan grupta 18 hasta (%16,2) primer sonlanıma ulaştı. Primer sonlanım yönünden istatiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,321). İki grubun renal hastalıksız sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Log Rank p=0,521). (Şekil 6)



Şekil 6. Mesangial C3 birikimi açısından hastalıksız sağkalım grafiği

Serum C3/C4 oranının renal prognoza etkisini göstermek amacıyla ROC eğrisi oluşturuldu ancak anlamlı kesim değeri saptanmadı (Şekil 7). Bu sebeple serum C3/C4 oranını göre çeyrek persentillerine ayırdık. Kesim değeri 3,87 olarak saptandı. Otuz beş (%25) hasta birinci gruba (serum C3/C4 <3,87), 106 (%75) hasta 2. gruba (serum C3/C4 <3,87) dahil edildi.



Şekil 7. Renal prognoz için serum C3/C4 oranı ROC eğrisi

Her iki grubu klinik ve patolojik parametreler ile ilişkisi açısından karşılaştırdığımızda birinci grupta T1-2, C skoru ve mesangial C3 birikimi anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla p=0,038, 0,026, 0,035). Diğer laboratuvar ve patoloji faktörleri arasında fark saptanmadı (p>0.05). Birinci grupta 7 hasta (%20), diğer grupta 18 hasta (%17) primer sonlanıma ulaştı. Gruplar arasında primer sonlanım yönünden istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,685). (Tablo 8)

Tablo 8. Serum C3/C4 oranı ile klinik ve patolojik parametrelerin ilişkisi

		1.Grup n=35	2.Grup n=106	P
Yaş (yıl) Median (IQR)		33 (27-44)	37,5 (27-46)	0,502
Cinsiyet n (%)	**Erkek**	23 (65,7)	57 (53,8)	0,243
	Kadın	12 (34,3)	49 (46,2)	
GFH (0. ay) (ml/dk/1.73m2) Median (IQR)		70,4 (32,8-101,4)	77,7 (49,4-107,4)	0,186
Kreatinin (0.ay) (mg/dL) Median (IQR)		1,34 (0,92-2)	1,19 (0,79-1,62)	0,072
Proteinüri (0.ay) (g/gün) Median (IQR)		1,88 (1,19-3,22)	1,63 (1,21-3,27)	0,838
Albümin (0.ay) (mg/dL) Median (IQR)		3,9 (3,7-4,2)	3,9 (3,6-4,2)	0,695
Ürik asit (0.ay) (mg/dL) Median (IQR)		6,7 (5,8-7,6)	6,2 (4,9-7,9)	0,177
Kolesterol (mg/dL) Median (IQR)		217 (176,8-257)	209,5 (174,8-239)	0,487
Global skleroz % Median (IQR)		28,6 (20-36,4)	20 (7,9-35,7)	0,063
Segmental skleroz% Median (IQR)		8(0-12,5)	6,25(0-14,3)	0,476
M Skoru n (%)	M1	7 (20,0)	12 (12,5)	0,281
	M0	28 (80,0)	84 (87,5)	
E Skoru E1 n (%)		8 (22,9)	23 (24,0)	0,896
S Skoru S1 n (%)		25 (71,4)	60 (62,5)	0,343
T Skoru	T0	15 (42,9)	71 (67,0)	**0,038**
	T1	16 (45,7)	29 (27,4)	
	T2	4 (11,4)	6 (5,7)	
C Skoru C1 n (%)		15 (44,1)	23 (24,0)	**0,026**
Mesangial C3 birikimi n (%)	0	0 (0,0)	16 (15,1)	**0,035**
	1+	5 (14,7)	8 (7,5)	
	2+	9 (26,5)	26 (24,5)	
	3+	9 (26,5)	36 (34,0)	
	4+	11 (32,4)	20 (18,9)	
Mesangial C3 Birikimi n (%)	<2+	5 (14,7)	24 (22,6)	0,320
	≥2	29 (85,3)	82 (77,4)	
IG A n (%)	1+	0 (0,0)	1 (0,9)	0,712
	2+	4 (12,1)	15 (14,2)	
	3+	10 (30,3)	40 (37,7)	
	4+	19 (57,6)	50 (47,2)	
İmmünsupresif Tedavi n (%)		29 (82,9)	71 (67,0)	0,073
SDBY n (%)		5 (14,3)	9 (8,5)	0,336
SDBY veya GFH>%50 azalan n (%)		7 (20,0)	18 (17,0)	0,685
Takip Süresi Median (IQR)		60 (24-98)	60,5 (38,5-96)	0,328

Serum C3/C4 oranın düşük olması üzerine etkili faktörleri saptamak için yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizinde T1 ve C1 skorunun oran üzerinde etkili olduğu saptandı. Çok değişkenli analizde ise bu etki saptanmamıştır. (Tablo 9)

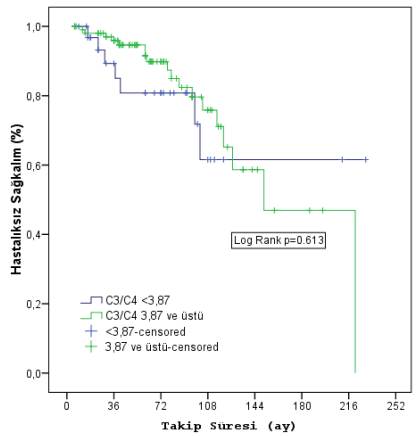
Tablo 9. Serum C3/C4 oranı ile ilişkili faktörlerin lojistik regresyon analizi

	Tek Değişkenli			Çok Değişkenli		
	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI
Proteinüri 0.ay (g/gün)	0,586	0,953	0,800-1,134	0,207	0,844	0,649-1,098
GFH 0.ay (ml/dk/1.73m2)	0,186	0,993	0,982-1,003	0,624	1,004	0,987-1,021
Ürik asit 0.ay (mg/dL)	0,333	1,106	0,902-1,358	0,289	1,186	0,865-1,627
İmmünsupresif tedavi	0,079	2,383	0,905-6,271	0,165	2,266	0,713-7,198
Hipertansiyon	0,526	1,283	0,594-2,773	0,955	0,972	0,362-2,606
M skoru	0,285	0,571	0,205-1,594	0,283	0,484	0,129-1,822
E skoru	0,896	0,940	0,376-2,354	0,499	0,668	0,207-2,156
S skoru	0,345	1,500	0,646-3,481	0,620	1,418	0,356-5,642
T skoru **T0**	0,043			0,220		
T1	**0,023**	2,611	1,143-5,967	0,147	2,313	0,745-7,180
T2	0,103	3,156	0,792-12,572	0,750	0,705	0,082-6,048
C skoru	**0,029**	2,506	1,100-5,708	0,060	2,842	0,958-8,432
Segmental Skleroz %	0,807	1,005	0,963-1,049	0,876	0,994	0,918-1,075
Global Skleroz %	0,175	1,014	0,994-1,036	0,398	1,015	0,980-1,052
Mesangial C3 Birikimi	0,324	0,589	0,206-1,688	0,537	0,676	0,195-2,347

Serum C3/C4 oranı düşük ve yüksek olan gruplarda renal prognoz hastalıksız sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Log Rank p=0,613). (Şekil 8)

Tablo 10. Serum C3/C4 oranına göre renal hastalıksız sağkalım karşılaştırması

Renal Prognoz hastalıksız sağkalım	1.Grup	2.Grup
1 yıllık	100%	%99,0 (SE: %1,0)
3 yıllık	%89,3 (SE: %5,9)	%95,9 (SE: %2,0)
5 yıllık	%80,8 (SE: %7,8)	%91,6 (SE: %3,1)
7 yıllık	%80,8 (SE: %7,8)	%85,0 (SE: %4,7)
10 yıllık	%61,6 (SE: %13,3)	%65,2 (SE: %9,1)



Şekil 8. Serum C3/C4 oranına göre renal progresyonsuz sağkalım grafiği

Primer sonlanıma ulaşan hasta sayısı 25 (%17,7) olarak saptandı (16 hasta SDBY gelişti, 11 hastada ise GFH %50'den fazla düşüş görüldü). Renal prognoz üzerine etkili faktörler; HT anemnezi (p<0,001), başlangıçta nefrotik düzeyde proteinüri (p=0,016), serum total kolesterol düzeyi yüksekliği (p=0,008), 0, 6, 12, 24, 36 ve 60. aylarda GFH düşüklüğü (sırasıyla p=0,002, <0,001, <0,001, <0,001, <0,001, <0,001), 0, 6, 12, 24, 36 ve 60. aylarda serum kreatinin yüksekliği (sırasıyla p=0,001, <0,001, <0,001, <0,001, <0,001, <0,001), 0, 6, 12, 24 ve 36. aylarda serum ürik asit yüksekliği (sırasıyla p=0,029, 0,005, 0,001, 0,002, 0,003) ve 0, 6, 12, 24, 36 ve 60. aylarda 24 saatlik idrarda protein yüksekliği (sırasıyla p=0,001, 0,002, 0,017, 0,012, 0,005, 0,100) olarak saptandı. Serum albümin düzeyi tüm takip aylarında ortalama olarak daha düşük saptanırken 6, 24, 36 ve 60. aylarda anlamlı olarak düşük saptandı (sırasıyla p=0,020, 0,033, 0,005, 0,047). (Tablo 12)

Patolojik bulgularda; global skleroz görülen glomerül yüzdesi (p=0,005) ve segmental skleroz görülen glomerül yüzdesi (p=0,002) yüksekti (Tablo 13). İmmünfloresan boyama yoğunluklarından IgA 4+ boyanması (p=0,048) ve Kappa negatif boyanması (p=0,013) renal prognoz üzerine etkili olarak saptandı. Diğer antikorların boyama yoğunluğu ile renal prognoz arasında ilişki saptanmadı (Tablo 14). MEST-C skorlamasında; S skoru (p=0,041) ve T skorunda anlamlı fark saptandı (p<0,001) (Tablo 15).

Renal patoloji saptanan hastaların steroid dışı immünsupresif kullanım oranı patoloji saptanmayan hastalara göre yüksekti (p=0,001). Renal patoloji saptanan hastaların steroid başlama ayı erken, kullanım süresi ise daha uzundu (sırasıyla p=0,004 p=0,021).

Tablo 11. Renal prognoz üzerine etkili faktörler

Renal Prognoz		**Takip**	**Sonlanım**	P
Yaş (Tanıda) Ort.±SD (Min-Maks)		37,5±12,4 (16-72)	35,0±7,7 (26-46)	
Cinsiyet	Erkek	63 (54,3)	17 (68,0)	0,210
	Kadın	53 (45,7)	8 (32,0)	
Hastalıklar	DM	12 (10,3)	3 (12,0)	0,730
	HT	38 (32,8)	20 (80,0)	**<0,001**
Proteinüri	Nefrotik	21 (18,1)	10 (40,0)	**0,016**
	Nefritik	95 (81,9)	15 (60,0)	**0,016**

Tablo 12. Laboratuvar sonuçlarının renal prognoz ile ilişkisi

		Renal Prognoz												
		Takip							Sonlanım					
		N	Ort.	±	SD	Min	-	Maks	Ort.	±	SD	Min	-	Maks	P
Serum C3/ C4		141	4,75	±	1,61	2,1	-	13,4	4,40	±	1,04	2,75	-	7,8	0,295
Total Kolesterol (0)		140	208,7	±	54,8	94	-	469,0	247,5	±	75,9	140	-	518	**0,008**
GFH (ml/dk/1.73m2)	0	141	80,1	±	36,6	4,3	-	142,5	55,3	±	28,4	16,1	-	131,7	**0,002**
	6 ay	134	86,8	±	31,2	23,3	-	137,6	53,0	±	25,7	20,1	-	131,7	**<0,001**
	12 ay	129	87,0	±	30,8	20,8	-	141,0	49,5	±	26,8	9,7	-	126,1	**<0,001**
	24 ay	116	86,6	±	30,3	19,9	-	135,6	47,0	±	29,7	13,2	-	141,7	**<0,001**
	36 ay	108	87,5	±	30,2	24,6	-	139,3	47,5	±	27,2	14,1	-	129,3	**<0,001**
	60 ay	74	77,8	±	29,5	29,7	-	136,8	45,5	±	30,8	14,4	-	123,0	**<0,001**
	120 ay	14	52,0	±	23,9	22,5	-	91,9	52,9	±	44,6	19,1	-	113,4	0,959
Kreatinin (mg/dL)	0	141	1,51	±	1,44	0,4	-	9,5	1,80	±	0,82	0,6	-	4,36	**0,001**
	6 ay	134	1,13	±	0,51	0,5	-	3,25	1,83	±	0,77	0,6	-	3,4	**<0,001**
	12 ay	129	1,11	±	0,50	0,44	-	3,55	2,11	±	1,35	0,7	-	7,3	**<0,001**
	24 ay	116	1,11	±	0,51	0,56	-	3,66	2,17	±	1,15	0,42	-	4,41	**<0,001**
	36 ay	108	1,07	±	0,44	0,44	-	2,35	2,10	±	1,07	0,6	-	4,7	**<0,001**
	60 ay	74	1,16	±	0,43	0,45	-	2,25	2,28	±	1,22	0,7	-	4,98	**<0,001**
	120 ay	14	1,59	±	0,64	0,83	-	2,91	2,17	±	1,35	0,73	-	3,74	0,287
Albümin (mg/dL)	0	139	3,90	±	0,54	1,5	-	5,1	3,75	±	0,46	2,2	-	4,4	0,200
	6 ay	126	4,20	±	0,36	2,7	-	5,2	3,99	±	0,42	2,66	-	4,6	**0,020**
	12 ay	124	4,26	±	0,39	3,4	-	5,1	4,07	±	0,58	1,9	-	4,5	0,274
	24 ay	107	4,30	±	0,37	3,3	-	5,1	4,04	±	0,53	2,1	-	4,5	**0,033**
	36 ay	102	4,29	±	0,34	3,4	-	5,1	4,01	±	0,45	2,8	-	4,8	**0,005**
	60 ay	72	4,23	±	0,35	2,9	-	5,1	4,00	±	0,47	3,2	-	4,8	**0,047**
	120 ay	12	4,41	±	0,36	4	-	5,1	4,33	±	0,29	4	-	4,7	0,681
Ürik Asit (mg/dL)	0	138	6,30	±	1,80	2,3	-	12,5	7,20	±	2,01	3	-	13	**0,029**
	6 ay	128	6,21	±	1,77	2,2	-	13,7	7,41	±	1,92	3,4	-	12,6	**0,005**
	12 ay	121	6,05	±	1,67	2,5	-	9,6	7,42	±	1,97	3,3	-	11,6	**0,001**
	24 ay	111	5,99	±	1,54	3,3	-	10	7,24	±	1,63	3,2	-	9,7	**0,002**
	36 ay	104	5,88	±	1,51	2,7	-	9,4	7,08	±	1,68	2,9	-	10,2	**0,003**
	60 ay	69	6,20	±	1,64	2,6	-	9,8	6,43	±	1,72	3,5	-	8,4	0,689
	120 ay	14	6,61	±	1,98	4,4	-	10,3	7,10	±	2,42	3,7	-	9,4	0,700
Proteinüri (g/gün)	0	138	2,40	±	2,47	0,2	-	16,07	3,75	±	2,23	1	-	9,7	**0,001**
	6 ay	127	0,96	±	0,94	0,07	-	4,64	2,37	±	2,22	0,08	-	6,7	**0,002**
	12 ay	121	0,83	±	0,70	0,07	-	3,54	2,09	±	2,33	0,15	-	8,33	**0,017**
	24 ay	105	0,77	±	0,92	0,016	-	7,26	1,85	±	1,92	0,11	-	7,19	**0,012**
	36 ay	92	0,91	±	1,07	0,08	-	7,29	1,88	±	1,44	0,3	-	4,27	**0,005**
	60 ay	66	0,82	±	0,79	0,06	-	3,6	1,95	±	2,38	0,01	-	7,98	**0,100**
	120 ay	12	0,94	±	0,88	0,20	-	3,06	0,22	±	0,25	0,04	-	0,4	0,197

Tablo 13. Global skleroz, segmental skleroz ve kresent ile renal prognoz ilişkisi

	Renal Prognoz							
	Takip				Sonlanım			
	Ort.	± SD	Min	- Maks	Ort.	± SD	Min	- Maks	P
Glomerül	18,82	± 9,13	3	- 50	15,88	± 7,98	3	- 35	0,191
Global Skleroz	4,00	± 3,65	0	- 18	4,80	± 3,04	1	- 13,0	0,106
Global Skleroz %	22,48	± 17,6	0	- 80	33,79	± 17,94	5	- 66,7	**0,005**
Segmental Skleroz	1,36	± 1,60	0	- 7	1,96	± 1,65	0	- 6	0,052
Segmental Skleroz %	7,37	± 8,54	0	- 41,7	13,10	± 9,23	0	- 30	**0,002**
Kresent	0,70	± 1,42	0	- 8	1,16	± 3,65	0	- 18	0,609
Kresent %	4,04	± 8,26	0	- 44,4	5,42	± 15,43	0	- 72	0,568

Tablo 14. İmmünfloresan boyama yoğunluklarının renal prognoz açısından analizi

		Renal Prognoz				
		Takip		Sonlanım		
		n	%	N	%	p
IG A	1+	1	0,9	0	0,0	**0,048**
	2+	13	11,4	6	24,0	
	3+	46	40,4	4	16,0	
	4+	54	47,4	15	60,0	
IG G	0	102	88,7	24	96,0	0,670
	1+	2	1,7	1	4,0	
	2+	4	3,5	0	0,0	
	3+	5	4,3	0	0,0	
	4+	2	1,7	0	0,0	
IG M	0	78	67,8	19	76,0	0,317
	1+	17	14,8	4	16,0	
	2+	13	11,3	0	0,0	
	3+	7	6,1	2	8,0	
C3	0	12	10,4	4	16,0	0,780
	1+	10	8,7	3	12,0	
	2+	29	25,2	6	24,0	
	3+	39	33,9	6	24,0	
	4+	25	21,7	6	24,0	
C3	<2+	22	19,1	7	28,0	0,321
	≥2	93	80,9	18	72,0	
C1Q	0	113	97,4	25	100	1,000
	1+	1	0,9	0	0,0	
	2+	2	1,7	0	0,0	
Fibrinojen	0	115	99,1	25	100	1,000
	2+	1	0,9	0	0,0	
Lambda	0	16	14,5	4	16,7	0,201
	1+	13	11,8	6	25,0	
	2+	28	25,5	4	16,7	
	3+	27	24,5	8	33,3	
	4+	26	23,6	2	8,3	
Kappa	0	41	37,3	17	70,8	**0,013**
	1+	24	21,8	2	8,3	
	2+	27	24,5	4	16,7	
	3+	16	14,5	0	0,0	
	4+	2	1,8	1	4,2	

Tablo 15. MEST-C skorlamasının renal prognoz açısından analizi

		Renal Prognoz				
		Takip		Sonlanım		
		n	%	n	%	P
M skoru	M0	14	12,6	5	25,0	0,169
	M1	97	87,4	15	75,0	
E skoru	E1	26	23,4	5	25,0	1,000
S skoru	S1	68	61,3	17	85,0	**0,041**
T skoru	T0	79	68,1	7	28,0	**<0,001**
	T1	32	27,6	13	52,0	
	T2	5	4,3	5	20,0	
C skoru	C1	33	29,7	5	26,3	0,762

Renal prognoza etkili faktörlerin tek değişkenli Cox Regresyon Analizi ile incelenmesinde başlangıç 24 saatlik idrar proteini düzeyi bir birim artışı 1,176 kat, başlangıç ürik asit bir birim artışı 1,362 kat, hipertansiyon varlığı 5,510 kat, S1 skoru 8,107 kat, T0'a göre T1 olması 5,342 kat, T2 olması 12,314 kat, segmental skleroz yüzdesi bir birim artışı 1,083 kat, global skleroz yüzdesi bir birim artışı 1,035 kat risk faktörleri, başlangıç GFH'nın artışı 0,985 kat koruyucu faktör olarak saptandı. (Sırası ile p=0,002 p=0,007 p=0,001 p=0,007 p=0,001 p<0,001 p<0,001 p=0,004 p=0,007). (Tablo 16)

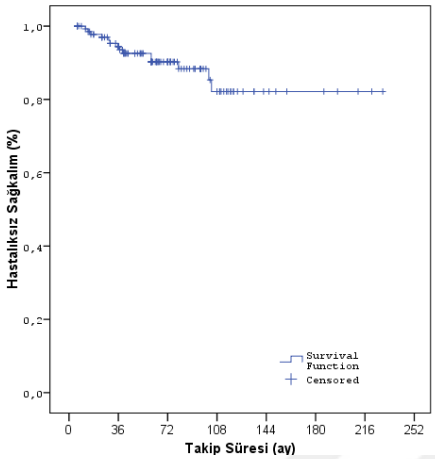
Çok değişkenli tüm faktörlerin birlikte değerlendirildiği modelde başlangıç 24 saatlik idrar proteini düzeyi bir birim artışı 1,323 kat, hipertansiyon varlığı 9,211 kat, T1 skoru 11,380 kat, T2 skoru 38,506 kat istatistiksel anlamlı faktörler olarak saptandı (sırasıyla p=0,006 p=0,005 p=0,026 p=0,013).

Mesangial C3 birikimi ve serum C3/C4 oranının renal prognoza etkisi saptanmamıştır (HR 1,334, %95 CI 0,552-3,223, p=0,523; HR 1,255, %95 CI 0,519-3,035, p=0,614).

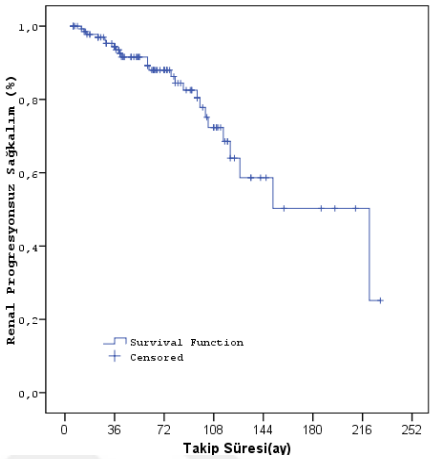
Tablo 16. Renal prognoza etkili faktörler tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri

	Tek Değişkenli			**Çok Değişkenli**		
	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI
Proteinüri 0.ay (mg/dL)	**0,002**	1,176	1,061-1,304	**0,006**	1,323	1,084-1,616
GFH 0.ay (ml/dk/1.73m2)	**0,008**	0,985	0,974-0,996	0,917	1,002	0,973-1,030
Ürik asit 0.ay (mg/dL)	**0,007**	1,362	1,086-1,708	0,641	0,867	0,477-1,578
İmmünsupresif	0,062	3,973	0,931-16,951	0,130	6,787	0,568-81,101
HT	**0,001**	5,510	2,063-14,717	**0,005**	9,211	1,932-43,909
M skoru	0,079	0,396	0,141-1,115	0,929	1,080	0,201-5,794
E skoru	0,513	1,409	0,505-3,927	0,135	3,378	0,684-16,684
S skoru	**0,007**	8,107	1,772-37,082	0,951	0,917	0,059-14,336
T skoru T0	**<0,001**			0,038		
T1	**0,001**	5,342	1,901-15,010	**0,026**	11,380	1,330-97,400
T2	**<0,001**	12,314	3,513-43,161	**0,013**	38,506	2,156-687,603
C skoru	0,550	0,711	0,233-2,176	0,536	1,670	0,329-8,476
Segmental Skleroz %	**<0,001**	1,083	1,040-1,127	0,174	1,100	0,959-1,263
Global Skleroz %	**0,004**	1,035	1,011-1,059	0,257	0,974	0,931-1,019
Mesangial C3 Birikimi	0,523	1,334	0,552-3,223	0,337	2,106	0,461-9,618
Serum C3/C4 oranı	0,614	1,255	0,519-3,035	0,694	1,378	0,279-6,810

Çalışmamızda sağkalım analizi SDBY ve primer sonlanım noktası olan SDBY veya GFH'da %50'den fazla düşüş olarak ayrı ayrı çalışılmıştır. SDBY ile renal sağkalım 1 yıllık %99,3, 5 yıllık %90,2, 10 yıllık %82,2 olarak saptanmıştır. Primer sonlanım noktası (SDBY veya GFH'nın >%50 azalması) ile sağkalım 1 yıllık %99,3, 5 yıllık %89,3, 10 yıllık %64,0 olarak saptandı. Şekil 9'da SDBY gelişimi açısından, Şekil 10'da primer sonlanım açısından renal progresyonsuz sağkalım grafiği gösterilmiştir. Tablo 17'de immünsupresif kullanımı ile ilişkili faktörlerin analizi gösterilmiştir.



Şekil 9. SDBY gelişimi açısından renal progresyonsuz sağkalım grafiği



Şekil 10. SDBY veya GFH'nın >%50 azalması açısından renal progresyonsuz sağkalım grafiği

Tablo 17. İmmünsupresif kullanımı ile laboratuvar parametrelerinin ilişkisi

		İmmünsupresif Kullanımı												
		Yok							Var					
		N	Ort.	±	SD	Min	-	Maks	Ort.	±	SD	Min	-	Maks	P
Serum C3/ C4 Oranı		141	5,09	±	1,7	2,2	-	13,4	4,53	±	1,4	2,1	-	11,9	**0,014**
GFH (ml/dk/1.73m2)	0	141	89,6	±	32,1	19,1	-	140,4	70,0	±	36,8	4,3	-	142,5	**0,003**
	6 ay	134	89,8	±	31,2	23,3	-	137,6	77,4	±	33,0	20,1	-	136,4	0,052
	12 ay	129	88,9	±	30,4	20,8	-	141,0	76,9	±	33,9	9,7	-	140,4	0,066
Kreatinin (mg/dL)	0	141	1,11	±	0,67	0,4	-	3,62	1,75	±	1,51	0,47	-	9,5	**0,001**
	6 ay	134	1,07	±	0,53	0,5	-	3,25	1,32	±	0,64	0,54	-	3,4	**0,015**
	12 ay	129	1,07	±	0,54	0,44	-	3,55	1,37	±	0,89	0,49	-	7,3	**0,019**
Ürik Asit (mg/dL)	0	138	5,72	±	1,64	2,3	-	10,7	6,77	±	1,88	2,3	-	13	**0,003**
	6 ay	128	5,94	±	1,99	2,2	-	13,7	6,59	±	1,77	2,7	-	12,6	**0,040**
	12 ay	121	5,73	±	1,58	3,5	-	9,4	6,52	±	1,84	2,5	-	11,6	**0,031**
Proteinüri (mg/dL)	0	138	2,08	±	1,95	0,3	-	11,93	2,86	±	2,63	0,2	-	16,07	0,120
	6 ay	127	0,88	±	0,80	0,1	-	4,51	1,33	±	1,50	0,07	-	6,7	0,370
	12 ay	121	0,92	±	0,78	0,08	-	3,1	1,10	±	1,38	0,07	-	8,33	0,824
	36 ay	92	0,57	±	0,47	0,08	-	2,15	1,23	±	1,29	0,09	-	7,29	**0,011**
	60 ay	66	0,50	±	0,35	0,06	-	1,3	1,23	±	1,48	0,01	-	7,98	**0,030**
	120 ay	12	0,17	±	0,12	0,04	-	0,27	1,04	±	0,88	0,21	-	3,06	**0,021**
Glomerül			17,0	±	7,7	5	-	41	18,8	±	9,4	3	-	50	0,397
Kresent			0,22	±	0,52	0	-	2	1,01	±	2,31	0	-	18	**0,019**
Kresent %			1,56	±	3,88	0	-	16,7	5,40	±	11,27	0	-	72	**0,030**
Takip Süresi (Ay)			63,1	±	44,5	6	-	211	71	±	45,2	6		229	0,246
Primer sonlanım	n (%)			2	(4,9)						23(23)				**0,011**
GFH>%50 artış	n (%)			2	(4,9)						9(9)				0,510

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda, Serum C3/C4 oranı düşüklüğü ile T1-2 ve C1 MEST-C skoru ve mesangial C3 birikimi arasında ilişki saptandı, mesangial C3 birikimi ile MEST-C skoru arasında ilişki saptanmadı. Mesangial C3 birikimi ve serum C3/C4 oranının düşüklüğü IgAN'de renal prognozu öngörmede anlamlı bulunmadı. İmmünsupresif tedavi alan hasta grubunda serum C3/C4 oranının daha düşük olduğunu saptandı. Pan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum C3/C4 oranı düşük olduğu grupta immünsupresif tedavinin faydalı olduğu gösterilmiştir (6). Hastalar immünsupresif tedavi açısından değerlendirildiğinde tedavi öncesinde serum C3/C4 oranı bakılması ve düşük saptanan hastalarda immünsupresif tedavi başlanması uygun olabilir.

Çalışmaya katılan hastaların 61'i kadındı (%43,3). Okonogi ve arkadaşlarının Japonya'da yaptığı çalışmada %50 erkek olarak saptanmış (27). Nam ve arkadaşlarının Kore'de yaptığı çalışmada 380 hastanın %43,2'si erkek olarak görülmüş (28). Maixnerova ve arkadaşlarının Çek Cumhuriyeti'nde yaptığı çalışmada 520 hastanın %68,8'i erkek olarak görülmüş (29). Coppo ve arkadaşlarının yaptığı VALIGA çalışmasında 1147 hastanın %73'ü erkek olarak görülmüş (30). Çalışkan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 111 hastanın %62,2'si erkek olarak saptanmış (5). Hastalık Asya ülkelerinde kadın/erkek oranı 1:1 olarak görülürken; Avrupa ve Amerika' da belirgin olarak erkek baskın olarak görülmektedir (31). Çalışmamızda oran Avrupa ülkelerine göre daha düşük olup, primer sonlanım açısından cinsiyet ilişkili fark saptanmadı. Literatüre bakıldığında Doğu Asya ülkelerinde erkeklerde hastalığın daha kötü seyrettiği görülürken, Türkiye ve Avrupa'da yapılan çalışmalarda renal sağkalım açısından cinsiyet ilişkili fark saptanmamıştır (27,29,32).

Çalışmamızda ortalama biyopsi yaşı 37,2±12,0 yıl olarak saptandı. Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama tanı yaşı 34,7 ± 9,46 yıl (33), Pan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama biyopsi yaşı 37,1± 11,8 yıl olarak saptandı (34). Çalışmamız tanı yaşı açısından literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak saptandı.

Çalışmamızda biyopsi sırasındaki GFH 75,7 ml/dk/1,73 m2 olarak hesaplandı. Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada başlangıç GFH ortalama 81 ml/dk/1,73 m2 olarak saptanmış (35). Bu çalışmada başlangıç GFH 30 ml/dk/1,73 m2'ın altında olan hastalar çalışma dışı bırakıldığı için çalışmamıza göre daha yüksek başlangıç GFH saptandığı düşünüldü. Moriyama ve arkadaşlarının Japonya'da yaptığı çalışmada çalışmamıza benzer şekilde biyopsi sırasında ortalama GFH 78.5 ml/dk/1,73 m2 olarak saptanmış (36). Avrupa'da farklı ülkelerden çok

merkezli olarak yapılan VALIGA çalışmasında ortalama başlangıç GFH 73 ml/dk/1,73 m2 olarak saptanmış (30). Çalışmamız bu açıdan literatür ile benzerlik göstermektedir.

Biyopsi sırasındaki proteinüri miktarı 2,63 ± 2,47 g/gün olarak saptandı. Maixnerova ve arkadaşlarının Çek Cumhuriyeti'nde yaptığı çalışmada başlangıç proteinüri miktarı ortalama 2.51 ± 2.86 g/gün olarak saptanmış (29). Reich ve arkadaşlarının Kanada'da yaptığı çalışmada başlangıç proteinürisi 2,37 ± 2,5 g/gün olarak saptanmış (37). Çalışmamız başlangıç proteinüri düzeyi açısından Avrupa ve Amerika'da yapılan çalışmalara benzerlik göstermektedir. Ancak Doğu Asya ülkelerinde erken yaşta rutin idrar taraması yapılması sebebiyle hastalara daha erken evrelerde renal biyopsi yapılmaktadır. Bu nedenle bu ülkelerde yapılan çalışmalarda başlangıç idrar proteini daha düşük saptanmaktadır (27,34,38).

Çalışmamızda hastalar mesangial C3 birikim yoğunluğuna göre iki gruba ayırıldılar. Mesangial C3 birikimi ≥2 olan hasta grubu ile <2 olan grup karşılaştırıldığında ortalama serum C3 düzeyi ve serum C3/C4 oranı arasında fark saptanmadı. Çalışmamız serum C3/C4 oranı ile mesangial C3 birikimi arasındaki ilişkiyi inceleyen tek çalışmadır. Komatsu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum C3 düzeyi ortalama olarak hesaplanarak analiz yapılmıştır. Bu çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde mesangial C3 birikimi ile serum C3 seviyesi arasında ilişki saptanmamıştır (39). IgAN'nde sistemik ve lokal kompleman sisteminin aktivasyonun birlikte veya bağımsız olarak gerçekleştiği bilinmemektedir (4). Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum C3 düzeyinin mesangial C3 birikimi ile korele olduğu gösterilmesine rağmen çoklu regresyon analizinde mesangial C3 birikimi ile serum C3 düzeyi arasında bağlantı bulunmamıştır, bu sebeple iki sistemin birbirinden bağımsız olarak renal sağkalımı etkilediği düşünülmüştür (4) .

Caliskan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mesangial C3 birikimi serum C3 düzeyi dışındaki patolojik ve laboratuvar markerlar arasında ilişki saptanmamıştır (5). Bu çalışmada proteinüri IgAN progresyonu ile ilişkili saptanmamıştır. Buna neden olarak proteinürisi daha fazla olan hastaların immünsupresif tedavi almış olmasını düşünmüşlerdir. Yeter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da mesangial C3 birikimi ile renal prognoz arasında ilişki saptanamamıştır (32). Hotta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada immünsupresif tedavi alan hastalarda tekrarlayan biyopside mesangial C3 birikiminin tamamen ortadan kalktığı saptanmıştır (40). Çalışmamızda mesangial C3 birikimi ile diğer patolojik ve laboratuvar parametreler ve primer sonlanım arasında ilişki saptanmadı. İmmünsupresif tedavinin mesangial C3 birikimine etkisini gösteren randomize kontrollü bir ilaç çalışması henüz yapılmamıştır. Meta analizde steroid/immünsupresif tedavi ile patolojik özelliklerin prediktif değerinin azalacağı öne sürülmüştür (41). Katafuchi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada

mesangial C3 birikimi ile renal prognoz arasında ilişki saptanmamış. Çalışmalarında mesangial C3 birikiminin aktif lezyon olduğu bu sebeple birikim yoğunluğunun fazla olduğu hastalarda steroid tedavisinin daha faydalı olacağını öne sürmüşlerdir. Hasta grubunun %32'sinin steroid tedavi alması mesangial C3 birikiminin prognoz üzerindeki etkisini azaltmıştır (42). Çalışmamızda bu çalışmaya benzer şekilde hasta grubunu çoğunluğunun (%70,9) immünsupresif tedavi alması nedeniyle mesangial C3 birikiminin renal sağkalıma etkisini görmediğimizi düşündük.

Mesangial C3 birikiminin renal prognoz ile ilişkisini gösteren çalışmalarda sonlanım olarak böbrek yetmezliğinin daha erken aşamaları ele alınmıştır. Kawasaki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GFH 30 ml/dk/1,73 m2 ve üzerindeki hastalarda mesangial C3 birikimi ile renal sağkalım arasında ilişki mevcutken GFH 30 ml/dk/1,73 m2'nin altındaki hastalarda ilişki saptanmamıştır (43). Park ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sonlanım noktası GFH'da %30'dan fazla düşüş veya proteinürinin >3,5 g/gün olması kabul edilmiştir (22). Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SDBY gelişimi ile mesangial C3 birikimi arasında ilişki saptanmazken kreatinin iki katına çıkması sonlanım noktası kabul edildiğinde mesangial C3 birikimi ile renal prognoz arasında ilişki saptanmış (4). Bu çalışmalar mesangial C3 birikiminin etkisinin hastalığın daha erken aşamalarında olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda renal prognoz ile mesangial C3 birikimi arasında ilişki bulamamızın sebebi sonlanım noktasının SDBY gelişimi veya GFH'da %50'den fazla düşüş olarak kabul edilmesi olabilir.

Literatürde mesangial C3 birikiminin renal prognoz ile ilişkisini gösteren çalışmalar irdelendiğinde mesangial C3 birikiminin tek başına karşılaştırılmadığı görülmüştür. Kawasaki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalar serum IgA/C3 oranı ve mesangial C3 birikimlerine göre birlikte ele alınarak dört grup oluşturularak karşılaştırılmıştır (43). Wu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mesangial C3 birikimi ve serum C3 düzeyi birlikte değerlendirilerek analiz yapılmıştır (44). Çalışmamız ve diğer birçok çalışma mesangial C3 birikiminin tek başına hastalığın prognozunu ve biyopsi sırasındaki hastalık aktivitesini göstermede güvenilir bir parametre olmadığını ve kompleman sisteminin aktivitesini gösteren diğer parametreler ile renal prognoza etkisini incelemenin daha doğru olacağını ortaya koymuştur. Ancak mesangial C3 birikiminin renal prognozla ve diğer faktörler ile ilişkisini açıklamak için daha fazla ve geniş araştırmalara ihtiyaç olduğu gözükmektedir.

IgAN serum kompleman seviyesini düşüren bir GN olarak kabul edilmez. Plazmada C3 yıkım ürünlerinin miktarında belirgin artış olması ve glomerül mesangiumunda C3 aktivasyonu görülmesine rağmen serum C3 düzeyi genellikle normal veya hafif yüksek olarak saptanır (39). IgAN hastalığının kronik seyri nedeniyle diğer kronik inflamasyonlarda olduğu gibi

kompleman üretiminin arttığı düşünülmektedir (45). Serum C3 düzeyinin hastalığın progresyonu öngörmede tek başına yararlı olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (34,44–46). Pan ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada serum C4 düzeyi ile başlangıç ve sonlanım GFH değerleri arasında ilişki saptanmasına rağmen serum C3 düzeyi ile ilişki saptanamamıştır (34). Ancak serum C3 düzeyinde azalmanın ve serum C4 düzeyinde artışın bu iki faktörle korele olarak serum C3/C4 oranının azalmasının kötü prognoz ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (6,38). Pan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum C3/C4 oranının, tek başına serum C3 ve serum C4 düzeylerine göre renal prognoz açısından prediktif değerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (6). Bu sebeple çalışmamızda serum C3/C4 oranı ile analiz yapılmasının kompleman sisteminin etkisi göstermede daha doğru olacağına karar verdik. Biyopsi sırasında ortalama serum C3/C4 oranı 4,69±1,5 olarak tespit edilmiştir. Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kesim değeri 3,6 olarak saptanırken Pan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 3,5 olarak saptanmış (6,38). Bizim çalışmamızda; serum C3/C4 oranı kesim değerini 3,87 olarak belirledik.

Pan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum C3/C4 oranının düşük olduğu grupta sonlanıma ulaşan hasta oranı daha fazla saptanmıştır (6). Aynı çalışmada immünsupresif tedavinin serum C3/C4 oranı yüksek olan hastalarda faydası yokken, düşük olan hasta grubunda faydalı olduğu gösterilmiştir (6). Çalışmamızda iki grup karşılaştırıldığında oranın renal prognoz açısından prediktif değeri saptanmamıştır. İmmünsupresif tedavi alan hasta grubunda; serum C3/C4 oranı daha düşük ve primer sonlanıma ulaşan hasta oranının daha fazla olduğunu saptadık. Serum C3/C4 oranın renal prognoz açısından değeri olmamasına rağmen oranın düşük olduğu hasta grubuna immünsupresif tedavi verilmesi yararlı olabilir.

Pan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada oranın düşük olduğu grupta M1 ve T2 skor görülme oranı daha fazla saptanmış (6). Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında ise oranın düşük olduğu grupta T1 ve T2 skoru oranı T0'a göre daha fazla saptanmış (38). Çalışmamızda oranın düşük olduğu grupta T1-2, C1 MEST-C skorları ve mesangial C3 birikimi anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Serum C3/C4 oranının düşük olması üzerine etkili faktörlerin tespiti için yapılan lojistik regresyon analizinde T1 ve C1 MEST-C skorunun oranın düşük olma riskini arttırdığı saptandı. Çalışmalarda ortak bulgu T skorunun serum C3/C4 oranı düşük olan hastalarda daha yüksek saptandığıdır. Çalışmamızda T skorunun primer sonlanım açısından bağımsız prediktif bir faktör olduğu saptandı. T skoru hastalığın kronik hasarını ifade etmektedir (23). Serum C3/C4 oranının T skoru ile ilişkili bulunması oranın IgAN'de kronik renal hasarı gösterdiğine kanıt olabilir (38). Çalışmamızda immünsupresif tedavi alan hasta grubunda serum C3/C4 oranı düşük bulunmuştur. C skoru yüksek hastaların immünsupresif

tedaviden fayda göreceği düşünüldüğünden, genel eğilim bu hastaları immünsupresif tedavi ile takip etmek şeklindedir. Oranın immünsupresif tedavi ile olan ilişkisi C1 skoru olan hastaların bu grupta daha fazla olmasıyla ilişkili olabilir. Serum C3/C4 oranını inceleyen iki çalışmaya kıyasla çalışmamız oranın C skoru ile ilişkisini gösteren tek çalışmadır. Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kresent formasyonu ile kompleman sistem aktivasyonu arasında ilişki saptanmıştır (47). Aynı şekilde Itami ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kresent görülen hastalarda daha yüksek seviyede kompleman sistemi belirteçleri görülmüştür (48). Çalışmamız bu açıdan hem kresent ve oran arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur hem de serum C3/C4 oranının kompleman sistemi aktivitesini göstermek için doğru bir marker olduğunu düşündürmektedir.

IgAN'nin prognozunda etkili faktörler yıllardır araştırma konusu olmaktadır (49–53). Çalışmamızda IgAN'nin prognozunda etkili olabilecek diğer faktörleri de inceledik. Primer sonlanım üzerine etkili faktörler hipertansiyon anamnezi, proteinüri ve T1-2 MEST-C skoru olarak tespit edildi. Meta analizde hipertansiyonun progresyon için güçlü bir risk faktörü olduğu ve tespit edildiğinde tedavi edilmesi gerektiği ifade edilmektedir (54). Hipertansiyon IgAN tedavisinde öncelikli olarak kontrol altına alınması gereken bir faktör olarak gözükmektedir. Çalışmamızda başlangıçta nefrotik sendrom ile başvuran hastaların daha kötü prognoza sahip olduğu ve proteinürinin primer sonlanım açısından bağımsız prediktif değeri olan tek biyokimyasal parametre olarak tespit edildi. Literatüre göre IgAN'de proteinüri en güçlü prognostik faktördür (2). T skoru hastalığın kronik ve daha ileri seviyesini yansıtmaktadır (23). Meta analizde T skorunun renal prognoz ilişkisi en çok gösterilen MEST-C skoru olduğu, biyopsi sırasında hastalığın geç evresini ifade ettiğini bu sebeple SDBY gelişiminin daha kısa süreceğini gösterdiği ifade edilmiştir (55). T skorunun çalışmamızda analiz edilen tüm patolojik faktörler arasında bağımsız prediktif değeri olan tek parametre olması dikkati çekmektedir.

Literatürde başlangıç GFH, kreatinin ve albümin düzeyinin renal prognoz üzerinde etkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (27,52,53,56,57). Çalışmamızda başlangıç GFH tek değişkenli regresyon analizinde primer sonlanım üzerine etkili görülürken, çok değişkenli analizde bu etkinin ortadan kalktığı saptandı. Çalışmamız ve literatür bilgisi takipte en değerli biyokimyasal parametrenin proteinüri olduğunu göstermektedir. Bu parametrelere takipte dikkat edilmesi uygundur ancak prognoz tayini açısından sadece proteinürinin dikkate alınmasını önermekteyiz.

Çalışmalarda hiperüriseminin renal sağkalım açısından risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (5,6,58,59). Çalışmamızda ürik asit düzeyi renal patoloji gelişen hastalarda tüm takip aylarında istatiksel olarak yüksek saptandı. Tek değişkenli regresyon analizinde başlangıç ürik

asit düzeyinin renal patoloji gelişmesi açısından bir risk faktörü olduğu saptandı ancak bu etki çok değişkenli analizde ortadan kalktı. IgAN hastalarında ürik asit düzeyinin düzenli olarak takibi önerilir ve gereğinde ürik asit düşürücü tedavi verilmektedir.

Hiperkolesteroleminin IgAN'de prognozu etkileyen bir faktör olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (60,61). Çalışmamızda izlemde renal patoloji saptanan hastaların biyopsi sırasındaki total kolesterol düzeyi patoloji saptanmayan hastalara göre anlamlı yüksekti. Çalışmamız literatür ile benzer olarak hiperkolesteroleminin IgAN hastalarında dikkat edilmesi gereken bir durum olduğunu ortaya koymuştur.

Çalışmamızda S1 MEST-C skoru, segmental skleroz yüzdesi ve global skleroz yüzdesi tek değişkenli regresyon analizinde primer sonlanım üzerine etkili olarak tespit edildi ancak çok değişkenli regresyon analizinde bu etki görülmedi. M, E ve C skorunun regresyon analizinde etkisi görülmedi. Katafuchi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sadece T skorunun SDBY açısından prediktif bir marker olduğu saptanmış (62). Kang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada M, E, S ve T skorlarının hastalık aktivitesi ile ilişkisi ortaya konmuş, ancak sadece S ve T skorlarının hastalığın kronik seyrine etkisi olduğu gösterilmiştir (23). VALIGA çalışması ve Kore'de yapılan bir kohortta MEST-C skorunun immünsupresif tedavi alan hastalarda renal prognoz ile ilişkisi gösterilememiştir (30,63). Çalışmamıza dahil edilen 141 hastadan 100'ünün immünsupresif tedavi alması M, E, S ve C skorlarının primer sonlanım ile ilişkili bulunmamasının bir sebebi olarak düşünüldü. MEST-C skorunun prediktif değeri açısından çalışmalar değişkenlik göstermesine rağmen çalışmaların ortak noktası T skorunun en güçlü ve en önemlisi olduğu aynı zamanda E skorunun prediktif değeri olmadığı yönündedir. Global sklerozun hastalığın progresyonunda etkili bir faktör olduğunu bu sebeple risk hesabına dahil edilmesi gerektiğini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (64). Ancak Oxford sınıflama grubu tarafından skorlamaya dahil edilmemiştir. Çalışmamız global sklerozun etkisinin kısıtlı olduğunu ortaya koymuştur.

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar mevcuttur. Retrospektif yapılmış olması, hasta sayısının görece az olması ve takip sırasında hastaların yaşam tarzı değişikliklerinin objektif olarak dokümante edilmemiş olması en önemli kısıtlamalardır. Çalışmamızın retrospektif dizaynı dolayısıyla hipertansiyonun kontrolü ve makroskopik hematürinin prognoz üzerindeki etkisi gösterilememiştir. Serum C3/C4 oranı sadece biyopsi sırasında bakılmıştır, bu değerlerin takip sırasında kontrolü hastaların tedavi ile değişen inflamatuar durumlarının renal prognoza etkisini göstermede daha faydalı olabilir. Aynı şekilde hastalara biyopsi sadece tanı sırasında yapılmıştır, tedavi sonrası biyopsi tekrarı yapılması tedavi ile değişen patolojik faktörlerin ortaya konmasını ve bu faktörlerin etkisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir.

Sonuç olarak IgAN'nin prognozunu öngörmede proteinüri ve Oxford sınıflaması T skoru en güvenilir parametreler olarak gözükmektedir. Biyopsi materyallerinde mesangial C3 birikiminin tek başına etkisinin olmadığı, biyopsi sırasında ölçülen serum C3/C4 oranının dikkate alınması gerektiği ancak tek başına prediktif bir değeri olmadığı saptanmıştır. Çalışmamızda MBL, C4d ve C3c birikimleri rutin patoloji incelemesinde bakılmaması nedeniyle incelenmemiştir. Bu birikimlerin C3 birikimine alternatif olarak hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (65,66). Bu birikimlerin birlikte incelenmesi kompleman sisteminin hastalık aktivitesi üzerine etkisi göstermekte daha faydalı olabilir.

Çalışmamız, IgAN'nin mesangial C3 birikimi ve serum C3/C4 oranı açısından Türkiye'de yapılan tek çalışmadır. Primer sonlanıma ulaşan hasta oranı %17,7'dir (n= 25). IgAN'nin prognozunda en önemli faktörler hastanın hipertansiyon anamnezi, proteinüri düzeyi ve T1-2 MEST-C skorudur. İmmünsupresif tedavi alan hasta grubunda serum C3/C4 oranının daha düşük olduğu saptanmıştır, immünsupresif tedavi açısından değerlendirildiğinde tedavi öncesinde serum C3/C4 oranı bakılması ve düşük saptanan hastalarda immünsupresif tedavi başlanması uygun olabilir.

IgAN'nin prognozu üzerine etkili faktörler hastalığın ilk ortaya konulduğu günlerden beri araştırma konusudur. Günümüzde proteinüri bu faktörlerden öne çıkan olarak gözükmektedir. Ancak hastalığın komplike patofizyolojisi ve farklı klinik bulguları nedeniyle prognozun takibinde etkili daha fazla göstergeye ihtiyaç olduğu gözükmektedir. Çalışmamız etkili faktörleri incenlemesi açısından öne çıkmaktadır. Bu konuyla ilgili daha fazla ve daha geniş çapta bilimsel çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6.SONUÇ

IgAN tanılı hastaların %15-40'ında 10-20 yıl içerisinde SDBY gelişmektedir. SDBY gelişme riski olan hastaları erken aşamalarda tespit etmek önem arz etmektedir. Bu nedenle biyokimyasal ve patolojik faktörlerin hastalık üzerine etkilerinin incelenmesi güncel bir araştırma konusudur. Yaptığımız çalışmada mesangial C3 birikiminin tek başına prognoz üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir. Tanı sırasında serum C3/C4 oranının düşük olmasının MEST-C T1-2,C1 skoru ve mesangial C3 birikimi ile ilişkili olduğu, hastalığın seyrinde etkili bir faktör olmadığı ancak bu hastaların immünsupresif tedavi açısından dikkate alınması gerekebileceği gösterilmiştir. IgAN'nin prognozuna etkili olarak kabul görmüş faktörler proteinüri, hipertansiyon anamnezi ve T skoru olarak öne çıkmaktadır. Çalışmamız bu faktörlerin önemini ortaya koymuştur. Ancak hastalığın patolojisinin ve bununla ilişkili olarak klinik prezentasyonun çeşitlilik göstermesi tanı anında ve takipte hastalığın gidişatını öngören ek parametrelere ihtiyaç ortaya çıkarmaktadır. Patolojik parametrelerin prognoz üzerine etkisi güncel bir araştırma konusudur. Henüz patolojik ve klinik faktörleri birlikte ele alarak risk hesabı yapılmasını sağlayacak bir yöntem geliştirilememiştir. Tüm bu bulgular IgAN'nin prognozunu öngörmede birçok faktörün göz önünde bulundurulması gerektiğini ve risk hesabı oluşturabilmek için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

KAYNAKÇA

1. Gül CB, Küçük M, Öztürk S, Demir E, Eren N, Şumnu A, et al. Trends of primary glomerular disease in Turkey: TSN-GOLD registry report. Int Urol Nephrol. 2022;54(9).
2. Disease K, Global Outcomes Glomerular Diseases Work Group I, Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, et al. pages S1-S276 kidney INTERNATIONAL KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases kidney international. Kidney Int
3. Rizk D V., Maillard N, Julian BA, Knoppova B, Green TJ, Novak J, et al. The emerging role of complement proteins as a target for therapy of IgA nephropathy. Vol. 10, Frontiers in Immunology. 2019.
4. Kim SJ, Koo HM, Lim BJ, Oh HJ, Yoo DE, Shin DH, et al. Decreased circulating C3 levels and mesangial C3 deposition predict renal outcome in patients with iga nephropathy. PLoS One. 2012;7(7).
5. Caliskan Y, Ozluk Y, Celik D, Oztop N, Aksoy A, Ucar AS, et al. The Clinical Significance of Uric Acid and Complement Activation in the Progression of IgA Nephropathy. Kidney Blood Press Res 2016;41(2):148–57.
6. Pan M, Zhou QX, Zheng SB, You XH, Li D, Zhang J, et al. Serum C3/C4 ratio is a novel predictor of renal prognosis in patients with IgA nephropathy: a retrospective study. Immunol Res. 2018;66(3).
7. Lunde Haaskjold Y, Gjaerde Lura N, Bjørneklett R, Sigurd Bostad L, Knoop T, Bostad L. Long-term follow-up of IgA nephropathy: clinicopathological features and predictors of outcomes. Clin Kidney J 2023;0(0):1–9.
8. Gharavi AG, Yan Y, Scolari F, Schena FP, Frasca GM, Ghiggeri GM, et al. IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22–23. Nature Genetics 2000;26:3
9. Turkmen A, Sumnu A, Cebeci E, Yazici H, Eren N, Seyahi N, et al. Epidemiological features of primary glomerular disease in Turkey: a multicenter study by the Turkish Society of Nephrology Glomerular Diseases Working Group.
10. Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies. Kidney Int;66(3):920–3.
11. Feehally J, Barratt J. E-Mail IgA Nephropathy: Review The Genetics of IgA Nephropathy: An Overview from Western Countries. Kidney Dis 2015; 1:33–41.

12. Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, Moldoveanu Z, Herr AB, Renfrow MB, et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. Vol. 22, Journal of the American Society of Nephrology. 2011.
13. Tomana M, Novak J, Julian BA, Matousovic K, Konecny K, Mestecky J. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. Journal of Clinical Investigation 1999;104(1):73.
14. Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Lee JY, Tomana M, Julian BA, Mestecky J, et al. Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels. Kidney Int. 2007;71(11).
15. Pattrapornpisut P, Avila-Casado C, Reich HN. IgA Nephropathy: Core Curriculum 2021. Vol. 78, American Journal of Kidney Diseases. W.B. Saunders; 2021. p. 429–41.
16. Pouria S, Barratt J. Secondary IgA Nephropathy. Semin Nephrol. 2008 Jan 1;28(1):27–37.
17. Roberts ISD. Pathology of IgA nephropathy. Nat Rev Nephrol 2014; 10:445–54.
18. Roberts ISD, Cook HT, Troyanov S, Alpers CE, Amore A, Barratt J, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility A Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. Kidney Int 2009;76:546–56.
19. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R, Haas M, et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. Kidney Int. 2017;91(5).
20. Medjeral-Thomas NR, Cook · H Terence, Pickering MC. Complement activation in IgA nephropathy. 1:3.
21. Lv J, Shi S, Xu D, Zhang H, Troyanov S, Cattran DC, et al. Evaluation of the Oxford Classification of IgA Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis. American Journal of Kidney Diseases. 2013 Nov 1;62(5):891–9.
22. Park S, Group on behalf of the KGNS (KoGNET), Kim HW, Group on behalf of the KGNS (KoGNET), Park JT, Group on behalf of the KGNS (KoGNET), et al. Relationship between complement deposition and the Oxford classification score and their combined effects on renal outcome in immunoglobulin A nephropathy. Nephrology Dialysis Transplantation 2020 Dec 4;35(12):2130–7.
23. Kang SH, Choi SR, Park HS, Lee JY, Sun IO, Hwang HS, et al. The Oxford classification as a predictor of prognosis in patients with IgA nephropathy. Nephrology Dialysis Transplantation 2012;27(1):252–8.

24. Coppo R, Tripepi G, Luisa Russo M, Roberts IS, Bellur S, Cattran D, et al. Is there long-term value of pathology scoring in immunoglobu-lin A nephropathy? A validation study of the Oxford Classification for IgA Nephropathy (VALIGA) update. Nephrol Dial Transplant 2020;35:1002–9.
25. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi G, Andrulli S, Altieri P, Ponticelli C, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: A randomised controlled trial. Lancet 1999;353(9156):883–7.
26. Pozzi C. Treatment of IgA nephropathy. J Nephrol 2016 Feb 1;29(1):21–5.
27. Okonogi H, Kawamura T, Joh K, Koike K, Miyazaki Y, Ogura M, et al. A grading system that predicts the risk of dialysis induction in IgA nephropathy patients based on the combination of the clinical and histological severity Yasuhiko Tomino 4 · for The Special IgA Nephropathy Study Group. Clin Exp Nephrol 1234;23:16–25.
28. Nam KH, Joo YS, Lee C, Lee S, Kim J, Yun HR, et al. Predictive value of mesangial C3 and C4d deposition in IgA nephropathy. Clin Immunol 2020 29;211.
29. Maixnerova D, Neprasova M, Skibova J, Mokrisova J, Rysava R, Reiterova J, et al. IgA nephropathy in Czech patients--are we able reliably predict the outcome? Kidney Blood Press Res. 2014 Jan 13];39(6):555–62.
30. Coppo R, Troyanov S, Bellur S, Cattran D, Cook HT, Feehally J, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. Kidney Int 2014;86:828–36.
31. Suzuki Y, Monteiro RC, Coppo R, Suzuki H. The Phenotypic Difference of IgA Nephropathy and its Race/Gender-dependent Molecular Mechanisms. Kidney360 2021 Aug 8];2(8):1339.
32. Yeter HH, Gonul I, Guz G, Helvaci O, Korucu B, Akcay OF, et al. Combining clinical features and MEST-C score in IgA nephropathy may be a better determinant of kidney survival. Rom J Intern Med. 2020 Dec 1;58(4):209–18.
33. Chen D, Liu J, Duan S, Chen P, Tang L, Zhang L, et al. Chen et al.: IgA Nephropathy Patients with Mild Proteinuria Clinicopathological Features to Predict Progression of IgA Nephropathy with Mild Proteinuria. Kidney Blood Press Res 2018;43:318–28.
34. Pan M, Zhang J, Li Z, Jin L, Zheng Y, Zhou Z, et al. Increased C4 and decreased C3 levels are associated with a poor prognosis in patients with immunoglobulin A nephropathy: a retrospective study.
35. Lee K, Shin J, Park J, Hwang S, Jang HR, Huh W, et al. First-year GFR slope and long-term renal outcome in IgA nephropathy. Eur J Clin Invest 2018 12];48(6):e12936.

36. Moriyama T, Tanaka K, Iwasaki C, Oshima Y, Ochi A, Kataoka H, et al. Prognosis in IgA Nephropathy: 30-Year Analysis of 1,012 Patients at a Single Center in Japan. PLoS One [Internet]. 2014 Mar 21;9(3):12.
37. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology [Internet]. 2007 Dec [cited 2023 Jul 31];18(12):3177–83.
38. Zhang Y, Duan SW, Chen P, Yin Z, Wang Y, Cai GY, et al. Relationship between serum C3/C4 ratio and prognosis of immunoglobulin A nephropathy based on propensity score matching. Chin Med J (Engl). 2020;(6).
39. Komatsu H, Fujimoto S, Hara S, Sato Y, Yamada K, Eto T. Relationship between Serum IgA/C3 Ratio and Progression of IgA Nephropathy. Internal Medicine. 2004 Nov;43(11):1023–8.
40. Hotta O, Furuta T, Chiba S, Tomioka S, Taguma Y. Regression of IgA nephropathy: A repeat biopsy study. American Journal of Kidney Diseases. 2002 Mar 1;39(3):493–502.
41. Coppo R. Pediatric IgA Nephropathy in Europe. Kidney Diseases. 2019;5(3).
42. Katafuchi R, Nagae H, Masutani K, Tsuruya K, Mitsuiki K. Comprehensive evaluation of the significance of immunofluorescent findings on clinicopathological features in IgA nephropathy. Clin Exp Nephrol. 2019;23(2).
43. Kawasaki Y, Maeda R, Ohara S, Suyama K, Hosoya M. Serum IgA/C3 and glomerular C3 staining predict severity of IgA nephropathy. Pediatrics International. 2018 Feb 1;60(2):162–7.
44. Wu D, Li X, Yao X, Zhang N, Lei L, Zhang H, et al. Mesangial C3 deposition and serum C3 levels predict renal outcome in IgA nephropathy. Clin Exp Nephrol. 2021;25(6).
45. Onda K, Ohi H, Tamano M, Ohsawa I, Wakabayashi M, Horikoshi S, et al. Hypercomplementemia in Adult Patients With IgA Nephropathy. J Clin Lab Anal 2007 2023 Aug 18;21:77–84.
46. Yang X, Wei RB, Wang Y, Su TY, Li QP, Yang T, et al. Decreased Serum C3 Levels in Immunoglobulin A (IgA) Nephropathy with Chronic Kidney Disease: A Propensity Score Matching Study. Med Sci Monit 2017;23:673.
47. Wang Z, Xie X, Li J, Zhang X, He J, Wang M, et al. Complement Activation Is Associated With Crescents in IgA Nephropathy. Front Immunol. 2021;12.
48. Itami H, Hara S, Samejima K, Tsushima H, Morimoto K, Okamoto K, et al. Complement activation is associated with crescent formation in IgA nephropathy. Virchows Archiv. 2020;477(4).

49. Kobayashi Y, Tateno S, Hiki Y, Shigematsu H. IgA nephropathy: prognostic significance of proteinuria and histological alterations. Nephron 1983 12];34(3):146–53.
50. Alamartine E, Sabatier JC, Guerin C, Berliet JM, Berthoux F. Prognostic Factors in Mesangial IgA Glomerulonephritis: An Extensive Study With Univariate and Multivariate Analyses. American Journal of Kidney Diseases. 1991 Jul 1;18(1):12–9.
51. Radford MG, Donadio J V., Bergstralh EJ, Grande JP. Predicting Renal Outcome in IgA Nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology 1997 Feb;8(2):199–207.
52. Maixnerova D, Reily C, Bian Q, Neprasova M, Novak J, Tesar V. Markers for the progression of IgA nephropathy. J Nephrol. 2016 Aug 1;29(4):535–41.
53. Lv J, Zhang H, Zhou Y, Li G, Zou W, Wang H. Natural history of immunoglobulin A nephropathy and predictive factors of prognosis: A long-term follow up of 204 cases in China. Nephrology. 2008 Apr;13(3):242–6.
54. Coppo R. Clinical and histological risk factors for progression of IgA nephropathy: an update in children, young and adult patients. J Nephrol. 2017 Jun 1;30(3):339–46.
55. Roberts ISD. Oxford classification of immunoglobulin A nephropathy: An update. Curr Opin Nephrol Hypertens 2013 May;22(3):281–6.
56. Shirai S, Yasuda T, Kumagai H, Matsunobu H, Ichikawa D, Shibagaki Y, et al. Prognostic factors of IgA nephropathy presenting with mild proteinuria at the time of diagnosis (a multicenter cohort study). Clin Exp Nephrol 2023 Apr 1;27(4):340–8.
57. Ni Z, Yuan Y, Wang Q, Cao L, Che X, Zhang M, et al. Time-averaged albumin predicts the long-term prognosis of IgA nephropathy patients who achieved remission. J Transl Med 2014 Jul 10;12(1):194.
58. Ruan Y, Hong F, Wu J, Lin M, Wang C, Lian F, et al. Clinicopathological Characteristics, Role of Immunosuppressive Therapy and Progression in IgA Nephropathy with Hyperuricemia. Kidney Blood Press Res 2018 Oct 5;43(4):1131–40.
59. Geng YH, Zhang Z, Zhang JJ, Huang B, Guo ZS, Wang XT, et al. Hyperuricemia aggravates the progression of IgA nephropathy. Int Urol Nephrol 2022 Sep;54(9):2227–37.
60. Zhuang H, Lin Z, Zeng S, Jiang M, Chen L, Jiang X, et al. Dyslipidemia may be a risk factor for progression in children with IgA nephropathy. Pediatric Nephrology. 2022 Dec 1;37(12):3147–56.
61. Syrjänen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant [Internet]. 2000;15(1):34–42.

62. Katafuchi R, Ninomiya T, Nagata M, Mitsuiki K, Hirakata H. Validation Study of Oxford Classification of IgA Nephropathy: The Significance of Extracapillary Proliferation. Clin J Am Soc Nephrol 2011 Dec 1 [cited 2023 Aug 14];6(12):2806.
63. Choi S, Lee D, Jeong KH, Moon JY, Lee SH, Lee TW, et al. Prognostic relevance of clinical and histological features in IgA nephropathy treated with steroid and angiotensin receptor blockers. Clin Nephrol 2009;72(5):353–9.
64. Chen T, Li X, Li Y, Xia E, Qin Y, Liang S, et al. Prediction and Risk Stratification of Kidney Outcomes in IgA Nephropathy. American Journal of Kidney Diseases. 2019 Sep 1;74(3):300–9.
65. Espinosa M, Ortega R, Gómez-Carrasco JM, López-Rubio F, López-Andreu M, López-Oliva MO, et al. Mesangial C4d deposition: a new prognostic factor in IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2009 Mar;24(3):886–91.
66. Nakagawa H, Suzuki S, Haneda M, Gejyo F, Kikkawa R. Significance of glomerular deposition of C3c and C3d in IgA nephropathy. Am J Nephrol 2000;20(2):122–8.