T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PRİMER İMMÜNOGLOBULİN-A NEFROPATİLİ HASTALARDA HİSTOPATOLOJİK BULGULARIN BAŞVURU SEMPTOMLARI, DEMOGRAFİK VE KLİNİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Dr. Nur Beyza EMİRALİ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2019

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PRİMER İMMÜNOGLOBULİN-A NEFROPATİLİ HASTALARDA HİSTOPATOLOJİK BULGULARIN BAŞVURU SEMPTOMLARI, DEMOGRAFİK VE KLİNİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Dr. Nur Beyza EMİRALİ

Tez Danışmanları:
Doç. Dr. Savaş ÖZTÜRK
Doç. Dr. Sami UZUN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2019

TEŞEKKÜR

Tez döneminde danışmanlığımı üstlenen, ilgiyleyardımcı olan, klinik bilgi, tecrübe ve fikirleriyle desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Doç.Dr. Savaş Öztürk' e ve Doç. Dr. Sami Uzun' a,

Asistanlık dönemim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma imkanı bulduğum, gerek mesleki deneyim gerekse manevi olarak desteklerini esirgemeyen 2. Dahiliye Kliniği Eğitim Sorumlusu kıymetli hocalarım Uzm. Dr. Namık Yiğit 'e ve Uzm. Dr. Hikmet Feyizoğlu'na,

Bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yardımcı olan, her birinden ayrı ayrı çok şey öğrendiğim değerli hocalarım İç Hastalıkları Kliniği Eğitim Sorumluları Doç. Dr. Zeynep Karaali' ye, Doç. Dr. Taner Alioğlu' na, Doç. Dr. Esra Ataoğlu' na, Nefroloji Kliniği' nden Uzm. Dr. Egemen Cebeci' ye, Uzm. Dr. Tuba Elif Şenel' e, Gastroenteroloji Kliniği'nden Doç. Dr. Şule Poturoğlu' na, Hematoloji Doç. Dr. Mesut Ayer' e ve tüm İç Hastalıkları uzman hekim abi ve ablalarıma,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım eşkıdemlerime, tüm asistan arkadaşlarıma ve tüm mesai arkadaşlarıma,

Tezimin yazım süresince desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, asistanlığımın son yıllarında samimiyetiyle hep yanımda olan sevgili arkadaşım Dr. Melike Doğruel Yılmaz'a,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, sevgi ve sabırla her daim yanımda olan anneme, babama ve kardeşlerime,

Hayatı paylaşmaktan mutluluk duyduğum, bilgisi, desteği ve sevgisiyle yanımda duran sevgili eşim Ensar Emirali' ye

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nur Beyza Emirali

İstanbul / 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iv
TABLOLAR LİSTESİ v
ŞEKİLLER LİSTESİ v
ÖZET vi
ABSTRACT viii
1.GİRİŞ ve AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 3
2.1. İmmunoglobulin A Nefropatisi 3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe 3
2.1.2. Epidemiyoloji 3
2.1.3. Genetik 4
2.2. Patogenez 4
2.3. Klinik Prezentasyon 6
2.4.Tedavi Yaklaşımı 8
2.4.1. Anjiotensin İnhibisyonu 9
2.4.2. Glukokortikoid Kullanımı 9
2.4.3. Kombine İmmunsupresif Tedaviler 10
2.5. Prognoz 11
3.GEREÇ ve YÖNTEM 14
3.1.Araştırmanın Türü 14
3.2.Katılımcı Seçimi 14
3.2.1.Dahil Etme Kriterleri 14
3.2.2. Dışlama Kriterleri 14
3.3. Araştırma Materyelleri ve Populasyonu 14
3.4.İstatiksel Metot 15
4.BULGULAR 17
5.TARTIŞMA 33
6.SONUÇ 40

7. KAYNAKLAR 41
8. EKLER 44
9. ÖZGEÇMİŞ 45

KISALTMALAR

ACE-İ : Anjitotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

ALT : Alanin aminotransferaz

ARB : Anjiyotensin reseptör blokeri

AST : Aspartat aminotransferaz

BB : Beta bloker

DM : Diyabetes mellitus

tGFH / eGFR : Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

GN : Glomerülonefrit

HDL : High Density Lipoprotein

HT : Hipertansiyon

IgAN : Ig A nefropatisi

İFTA : İnterstisyel fibrozis/tubuler atrofi

KKB : Kalsiyum kanal bloker

KBH : Kronik böbrek hastalığı

KBY : Kronik böbrek yetmezliği

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes

KKY : Konjestif kalp yetmezliği

KOAH : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LDL : Low density lipoprotein

RAAS : Renin-angiotensin-aldosteron sistem

RRT : Renal replasman tedavisi

SDBY : Son dönem böbrek yetmezliği

ÜSYE : Üst solunum yolu enfeksiyonu

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: IgA Nefropatisi'nin Sekonder Nedenleri 8
Tablo 2: Hastaların başvuru anı şikayetleri 17
Tablo 3: Hastaların başvuru anı ek hastalık varlığı 18
Tablo 4: Hastaların başvuru anı proteinüri ve hematüri dağılımları 18
Tablo 5: Hastaların başvuru anı laboratuvar bulguları 19
Tablo 6: Hastaların başvuru anı biyopsi ışık mikroskobi bulguları 19
Tablo 7: Hastaların başvuru anı immunfloresan boyanma bulguları 20
Tablo 8: Hastaların biyopsi anında kullandıkları antihipertansif ilaçlar 20
Tablo 9: Hastaların kullandıkları immunosüpresif ilaç süreleri ve yan etkileri 21
Tablo 10: İmmunosupresif tedavi alan hastaların remisyon durumları ile başvuru parametrelerinin değerlendirilmesi 22
Tablo 11: Tedavi sonrası remisyon durumunu belirleyen faktörlerin cox regresyon analizi 23
Tablo 12: Hastaların renal sonlanımları 23
Tablo 13: Takipleri esnasında tGFH %50'den fazla azalma ve / veya renal replasman tedavisi ihtiyacı olan hastaların başvuru değerleri ile diğer hastaların karşılaştırılması 24
Tablo 14: Sağlam glomerül oranlarına göre hastaların başvuru özelliklerinin ve histopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması 26
Tablo 15: Sağlam glomerül oranlarına göre hastaların başvuru laboratuvar değerlerinin ve sonlanım özelliklerinin karşılaştırılması 27
Tablo 16: Başlangıç tGFH değerlerine göre hastaların başvuru özelliklerinin ve histopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması 30
Tablo 17: Başlangıç tGFH değerlerine göre hastaların başvuru laboratuvar değerlerinin ve sonlanım özelliklerinin karşılaştırılması 31
Tablo 18: Renal sağkalımı belirleyen faktörlerin Cox regresyon analizi 32

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: İmmünosüpresif kullanan ile kullanmayan hastaların renal sağkalım grafiği 32
Şekil 2: Tüm hastaların renal sağ kalım grafiği 32

ÖZET

Amaç: IgA nefropatisi, primer glomerüler hastalıklar içerisinde görülme sıklığı açısından ilk sırada yer almasına rağmen, halen bu hasta grubunun tedavi ve izlem kriterlerinin ne olduğu tartışma konusudur. Kimi klinik bulgular ve laboratuvar parametreleri tedavi başlama, izlem ve prognoz açısından yardımcı olmaktadır. Genel olarak IgAN çalışmalarında histopatolojik anormalliklere odaklanmış olan biyopsi bazlı araştırmalardan farklı olarak değişik böbrek hastalıklarında mevcut hasarın etkilerine maruz kalmamış sağlam ünitelerin miktar/oranının da faydalı prognostik bilgiler sunabileceği teorileri gündeme gelmeye başlamıştır. Çalışmamızda IgAN hasta grubunda klasik prognoz göstergeleriyle birlikte tanı böbrek biyopsisindeki sklerotik veya sağlam glomerül oranlarının birçok klinik ve laboratuvar parametre ile birlikte renal sonlanımlar açısından prognostik değerini test etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği'nde 2008 yılından Haziran 2019 tarihine kadar takip edilen 120 IgAN hastası dahil edildi. Başvuru demografik, klinik, laboratuvar ve biyopsi bulguları kaydedildi. Ayrıca diğer histopatolojik bulgularla birlikte sağlam glomerül sayısı, toplam glomerül sayısına oranları ve global sklerotik glomerül sayısı/oranı belirlendi. Hastaların takibi süresince tGFR'de %50 ve üzeri azalma, RRT ihtiyacı ve tedaviye yanıtları belirlendi. Sağlam glomerül oranlarına ve tGFR'deki azalma oranlarına göre hastalar gruplara ayrılıp, karşılaştırıldı. Renal sağkalımı etkileyen faktörler incelendi.

Bulgular: Tanı yaşı 40,1±13,9 yıl, takip süresi 45±37,5 ay olan 72'si (%60) erkek 48'i (%40) kadın olan 120 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 72'sine (%60) immunosüpresif tedavi(kortikosteroid) başlanmıştı. Bu hastaların 28'inde (%23,5) tGFH'de %25'ten fazla azalma, 16'sında (%13,4) tGFH'de %50'den fazla azalma izlenmişti. Hastaların 14'ünün (%11,7) RRT ihtiyacı olmuştu. Hastalar sağlam glomerül oranlarına göre üç gruba ayrıldığında, takip sürecinin sonunda ulaşılan kreatinin, albumin, proteinüri düzeyi ve RRT ihtiyacı gibi önemli prognostik parametreler ile ilişkili saptanmamıştır. Başvuru tGFH'lerine göre üç gruba ayrıldığında, RRT ihtiyacı ve tGFH'de %50'den fazla azalma düşük tGFH'li grupta belirgin şekilde fazlaydı ($p<0,05$). Takip sürecinin sonunda serum albumin ve

proteinüri miktarı tüm gruplarda benzerlik göstermekteydi. İmmunosüpresif tedaviye yanıtı belirleyen değişkenlerin çoklu regresyon analizinde yaş, cinsiyet, hipertansiyon ve başvuru kreatinin/tGFR'si anlamlı ilişkili saptandı. Renal sağkalımı belirleyen faktörlerin Cox regresyon analizi için oluşturulan modelde; başvuru kreatinini/tGFR, serum albumin, hemoglobin düzeyi, global sklerotik glomerül oranı ve başvuruda makroskopik hematüri varlığı en kuvvetli parametreler olarak saptandı (sırayla, p=0,006, p=0,024, p=0,019, p=0,031, p=0,023).

Tartışma-Sonuç: Çalışmamızda sağlam glomerül oranının makroskopik hematüri ile pozitif korelasyon, hipertansiyon, üre/kreatinin/tGFH, ürik asit, proteinüri düzeyi, total kolesterol, takipte tGFH'de %25'ten daha fazla azalma, global ve segmental sklerotik glomerül sayısı, kresentli glomerül sayısı, immünosüpresif tedavi başlama sıklığı ile anlamlı negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. İmmünosüpresif tedaviye yanıtı belirleyen parametreler içinde sağlam glomerül oranı ve global sklerotik glomerül oranı dahil hiçbir histopatolojik bulgunun yol gösterici olmadığı görülmektedir. Cox regresyon analizinde yaş, cinsiyet, eşlik eden hipertansiyon ve başvuru kreatinin/tGFR'si immunosüpresif tedaviye yanıtı belirleyen önemli parametreler olarak görülmektedir. Renal sağkalımı belirleyen faktörlerin Cox regresyon analizinde başvuru kreatinin/tGFR düzeyi ile renal sonlanımlar arasında kuvvetli ilişki görülmekteydi. Serum albümin düzeyi, makroskopik hematüri varlığı renal sağkalım göstergesi olarak anlamlı saptandı. Çalışmamızın primer hedeflerinden biri sağlam ve global sklerotik glomerül oranlarının klinik parametreler ile ilişkisinin değerlendirilmesi idi. Tek değişkenli analizde sağlam glomerül oranı renal sağkalım ile anlamlı korelasyon gösterirken sklerotik glomerül oranı Cox regresyon analizinde daha güçlü bir prognoz göstergesi olarak görünmekteydi.

IgAN'de böbrek biyopsisinde sağlam ve global sklerotik glomerül oranı renal sonlanımlar ile korelasyon göstermektedir. Özellikle sklerotik glomerül oranı bu hasta grubunun takibinde klinisyenlere yol gösterebilir. Bu ilişkinin tam olarak ortaya konması daha kapsamlı çalışmalar ile mümkün olabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Glomerülonefrit, IgA nefropatisi, İmmunosupresif tedavi, Sağlam glomerül oranı

ABSTRACT

Aim: Ig A nephropathy is the most common primary glomerular disease but even today, the treatment and follows up criteria of the disease still debatable. Clinical and laboratory findings are helpful when to start treatment, how to follow up and to determine prognosis. Lately, it became a current issue that to determine the unaffected healthy unit amount/ratio in a variety of kidney diseases could be useful in prognostic evaluation rather than biopsy based, focused on histopathological anomalies Ig AN studies. In our study, our objective is to show prognostic value in the renal endpoint of unaffected healthy unit ratio in kidney biopsy in addition to classical prognostic indicators in patients with IgAN.

Material and Methods: We included 120 patients with IgAN who have been followed up between 2008 and June 2019 in the Ministry of Health Haseki Education and Research Hospital Nephrology Clinic. We recorded the patient's initial demographic, clinical, laboratory and biopsy findings. We recorded the healthy glomeruli amount and the ratio to total glomeruli amount, global sclerotic glomeruli amount/ratio in addition to other histopathological findings. We determined the number of patients with %50 or more decrease in eGFR and the duration of this process in follow up. We determined the patients who required the need for renal replacement therapy. We recorded the patient's response to treatments. We divided and compared these patients to groups according to their healthy glomeruli ratio and their rate of decrease in the eGFR. We examined the factors which affecting the renal endpoint.

Results: We included 120 patients, 72 were male (%60), 48 were female (%40) and the mean age of the diagnosis was 40,1±13,9 years old. We started immunosuppressive treatment (corticosteroids) in 72 patients (%60). We determined more than %25 decrease in eGFR in 28 patients, more than %50 decrease in eGFR in 16 patients. We performed renal replacement therapy in 14 patients (%11,7). 12 of them needed hemodialysis (%10), 1 of them needed peritoneal dialysis (%0,8) and one patient had renal transplant surgery. We divided the patients into groups according to their healthy glomeruli ratio but at the end of the follow-up, there was no statistical significance between these group about prognostic parameters as kreatinin value, serum albumin value, rate of proteinuria and the need of renal

replacement therapy. We also divided the patients into three groups according to their initial eGFR, the need for renal replacement therapy and the decrease of eGFR more than %50 were statistically significant in low initial eGFR group (p=<0,05). But the prognostic parameters such as serum albumin levels and the rate of proteinuria were similar between all groups at the end of the follow-up. In the multivariate regression analyze wich determines the response to treatment, there was significant relation between age, gender, hypertension status and initial creatinin/eGFR. In the cox regression analyze, the most important prognostic factors affecting renal endpoint were serum kreatinin/eGFR, serum albumin level, hemoglobin level, global sclerotic glomeruli ratio and presence of macroscopic hematüria (p=0,006, p=0,024, p=0,019, p=0,031, p=0,023 respectively).

Conclusion: Our study showed that healthy glomeruli ratio is positively correlated with macroscopic hematuria but negatively correlated with hypertension, urea, kreatinin, eGFH, uric acid, rate of proteinuria, total cholesterol, the %25 decrease of eGFR in follow up, global and segmental sclerotic glomeruli amount, crescent glomeruli amount, the rate of needing immunosuppressive treatment. There was no histopatological finding guiding to determine immunosuppresive response including healthy glomeruli ratio and global sclerotic glomeruli ratio. In cox regression analysis to determine the factors affecting renal endpoint, we showed that there is a strong relation between initial kreatinin level/eGFR (as a conventional prognostic parameter) and renal endpoint. It is also showed that initial serum albumin levels and presence of macroscopic hematüria were related to the renal endpoint. In univariate analyze, we showed that a healthy glomeruli ratio is correlated with the renal endpoint. In the cox regression analyze it is seen as a more strong prognostic parameter.

In IgAN, healthy glomeruli ratio and global sclerotic glomeruli ratio is correlated with renal endpoints. Especially, sclerotic glomeruli ratio could be useful in follow up for clinicians. Further studies are needed to enlight this relationship.

Keywords: glomerulonephritis, IgA nephropathy, immunosuppressive treatment, healthy glomeruli ratio

1.GİRİŞ ve AMAÇ

İmmünglobulin A nefropatisi (IgAN) veya Berger Hastalığı dünya çapında primer glomerülonefritlerin en yaygın tipidir. Her ne kadar iyi huylu kabul edilsede çok sayıda vaka böbrek yetmezliğine ilerliyor (1).

IgA nefropatisi minimal proteinüri ile asemptomatik hematüri (0,5 g/d) yoluyla tespit edilebilir. Ancak varlığı renal biyopsi ile doğrulanır (2). İmmünfloresan boyama ile mesengial proliferasyona sahip karakteristik IgA birikintilerini gösteren renal biyopsi tanıda altın standarttır (3).

Klinik olarak mikroskopik hematüriden, kresentik glomerülonefrite kadar geniş bir spektrumda izlenmesi, farklı patogenetik mekanizmaların hastalığın klinik seyriyle direk ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Tetiklenen immunolojik basamaklar, renal parankimde olan hasarın nedeni ve boyutu yeni çalışmalara zemin hazırlamıştır. Tanı alan hastalarda, hastalığa ait risk faktörleri iyi tanımlanmalı (proteinüri derecesi, hipertansiyon, demografik özellikler, böbrek fonksiyonları ve patoloji) ve takip edilmelidir (4). Son on yıldaki birçok çalışma klinik, laboratuvar ve patolojik özelliklerin ilerleyici böbrek hasarını öngördüğünü göstermiştir. Hipertansiyon, yüksek glomerül histopatolojik skoru, persistan mikroskopik hematüri, 1 gr/24 saat ten fazla proteinüri, tanı anında böbrek fonksiyon bozukluğu kötü prognozun güçlü göstergeleridir. Hastaların çoğunda prognostik faktörler zayıf durumdadır. Böbrek yetmezliğine ilerlemeyi yavaşlatmak veya durdurmak, hangi hastaların en fazla risk altında olduğunu belirlemek, tedavi ve izlem kararı için klinikopatolojik özelliklerin bir profili oluşturulmuştur (5). Patolojik bulgular, sadece IgAN'nin histolojik tanısını sağlamaz, aynı zamanda klinik sonuçların tahmin edilmesine de yardımcı olur. 2009 yılında, IgAN patogenezinin temelini oluşturan, karakteristik bulgulara dayanan ve parametreler ile ilişkisini doğrulayan IgAN'nın Oxford Mest sınıflandırması yayımlandı. Bu sınıflama mesangiyal hipersellülerite, endokapiller hipersellülerite, segmental glomerüloskleroz ve tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis olmak üzere dört ana bulguyu içermektedir. Son zamanlarda, kresent oluşumunun rolünün de önemli olduğu gösterilmiştir. Oxford skorunun, IgAN sonucunun zamanında ve doğru bir tahminini sağladığı gösterilmiş olup, uygulanabilirliği birçok büyük çalışmada onaylandı (3).

Son dönemde özellikle vaskülit ile ilişkili glomerülonefritlerde hasar saptanmayan normal glomerül oranını esas alan skorlamanın renal sağkalımı daha iyi öngördüğüne dair çalışma sonuçları paylaşılmaktadır.

Bizde hastanemiz Nefroloji Kliniği'nde biyopsi ile kanıtlı IgAN tanısı olan hastaların başvuru semptomları, eşlik eden komorbiditelerin, demografik özelliklerin histopatolojik prezentasyonla ilişkisini, hem rutin uygulanan MEST skoru hem de normal glomerül sayısı/oranı ile klinik parametreler arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. İmmunoglobulin A Nefropatisi

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

IgA nefropatisi (IgAN) ilk olarak 1968 yılında Berger ve Hinglais tarafından tanımlanmıştır. Şu an primer glomerülonefritlerin (GN) dünya çapında en sık nedeni olarak bilinmektedir. IgA nefropatisi çeşitli histopatolojik lezyonlar eşliğinde glomerüllerde diffüz mezengial IgA birikintilerinin varlığı ile tanımlanan immünkompleks aracılı glorülonefrittir (5, 6).

IgAN tipik olarak genç erişkinleri etkiler, ancak çocuklar ve yaşlılarda da ortaya çıkabilir (7). Persistan mikroskopik hematüri, makroskopik hematüri atakları, bazısında boğaz ağrısınında eşlik ettiği ılımlı veya ciddi proteinüriye kadar değişen proteinürinin saptandığı ve genelde normal renal fonksiyonun eşlik ettiği hastalık vakaları bildirilmiştir (8). Aynı zamanda renal replasman tedavisi gerektiren son dönem böbrek yetmezliğinin de önemli nedenlerinden biri IgA nefropatisidir (9, 10).

2.1.2. Epidemiyoloji

Ig A nefropatisi popülasyonda her yaştaki bireylerde görülebilir, fakat en sık ikinci ve üçüncü dekatta yaygındır ve hastaların % 80'i 16 ile 35 yaşları arasındadır. Ortalama yaş 35,9 ± 12,9 olarak belirlenmiştir (11). Literatürde çalışmalara bakıldığında IgA nefropatisi erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir ki, birçok çalışmada erkek/kadın oranı 2/1 olsada 6/1 olduğu çalışmalar da bulunmaktadır (12).

IgAN tüm etnik gruplarda yaygın olmasına rağmen, farklı coğrafi bölgelerde prevelans oranı değişebilir. Beyaz ırk ve Asya'lılarda, Güney Afrika ve Amerikalı siyah ırktan daha sık görülmektedir (5). Asya'da tüm primer glomerüler hastalıkların %30-35'i iken bu oran %45'e kadar çıkabilir. Avrupa'da bu oran %30-%40 civarındadır. Yakın zamanda IgAN, Amerika'da genç erişkin beyaz ırkta en sık görülen primer glomerüler hastalık olarak raporlanmıştır (13). Türkiye'de 1274 kişi üzerinden yapılan çalışmada immunoglobulin A nefropatisi primer glomeruler hastalıkların %17,2'sini oluşturmaktadır (14). Çin'de yapılan 13.519 renal biyopsi çalışmasında ise IgAN, primer glomerülonefrit vakalarının %45'ini oluşturmuştur (15).

Hastalık prevalansındaki farklılıklar, böbrek hastalığı ve böbrek biyopsi uygulamaları için taramadaki bölgesel farklılıkları yansıtabilir. IgAN olan birçok hasta rutin idrar taramasında tespit edilir, çünkü tek klinik belirtileri asemptomatik hematüri ve/veya proteinüridir. Bu nedenle yaygınlık, aktif idrar test programı olan ülkelerde ve testlerin okullarda ve işyerinde rutin olarak uygulandığı Japonya ve Kore gibi izole asemptomatik hematüri hastalarında renal biyopsi performansı için düşük eşik değeri olan ülkelerde daha yüksek görülebilir (5, 15). Bütün bu bilgiler doğrultusunda genel popülasyona bakıldığında IgAN prevelansı 100,000'de 25-50 vaka olarak tespit edilmiştir.

2.1.3. Genetik

IgA nefropatisi sporadik bir hastalık olarak kabul edilmesine rağmen, bazı aileler arasındaki varlığı genetik yatkınlık olabileceğini düşündürmektedir (16).

Yapılan bazı çalışmalarda insan lökosit antijenleri (Human leukocyte antigens (HLA)) suçlanmış, bu antijenlerin hastalığın meydana gelmesi ve progresyonunda etkili olduğu gösterilmiştir (5).

Çoğu durumda, kalıtım, değişken penetrasyon ile otozomal dominant paterni gösterir; bununla birlikte, daha karmaşık diğer genetik modeller de olasıdır. IgAN'den etkilenen hastaların akrabalarında da idrar anormallikleri ve IgA1 galaktoz eksikliği riski daha yüksek görülmüştür. IgAN ailelerine yapılan genom analiz çalışmalarında otozomal dominant kalıtım altında 6p22-23 kromozomu üzerindeki önemli bağlantı tepe noktasını belirlenmiş ve bu bölgenin hastalık ile yakın ilişkisi olduğu tanımlamıştır (7).

Ailevi IgAN'ın gerçek sıklığı hala belirsizdir. Çünkü henüz bir serolojik belirteç mevcut olmayıp tanı böbrek histopatolojisine bağlıdır (17).

2.2. Patogenez

IgA nefropatisinin patogenezinde başlangıç olayı, IgA1 alt sınıfının (polimerik IgA1 içeren J zinciri) ağırlıklı olarak polimerik IgA'sı olan IgA'nın mesengial birikimidir. İmmünoglobulin G (IgG) ve kompleman (C3, ancak genellikle C1q olmayan) depositleri de yaygın olarak görülür ve hastalık şiddetine katkıda bulunabilir. Sekretuar IgA'nın mesengial birikimi de bildirilmiştir, ancak bunun patojenik önemi belirsizdir (18). Patogenezi basamaklarla incelersek;

1.Aşama

Uyarılma sonrası IgA üreten B lenfositler mukozadan sistemik dolaşıma geçer. Bu hücreler tarafından üretilen IgA moleküllerinin menteşe bölgelerinde galaktozilasyon eksikliği, polimerizasyon varlığı gibi yapısal kusurları vardır (19). IgAN hastalarının kan değerlerinde %25 galaktose-eksik IgA1 artış görülür (2). Bununla beraber tonsillit gibi klinik tabloların nefritojenik IgA1 molekülünün oluşumuna sebep olduğunu düşündüren şüpheler de vardır (20). IgA yapılarındaki galaktozilasyon kusuru bu moleküllere karşı otoantikor gelişmesine böylelikle immün komplekslerin daha yoğun ve daha kolay oluşmasına yol açar (21).

2.Aşama

IgAN olan hastaların dolaşımında artmış olan kötü galaktozile IgA1 O glikoformları tek başına IgA nefropatisi oluşturmak için yeterli değildir. Bu IgA1 moleküllerine karşı glikan spesifik IgG ve IgA antikorlarıda gelişir (21).

3.Aşama

Anormal IgA molekülleri ile bunlara karşı gelişmiş otoantikorların birleşmesiyle immünkompleks oluşur (22).

4.Aşama

Renal tübüler epitelyal hücreler ve podositlerin hasarlanmasına sebep olan bu immün kompleksler mezengiumda birikir. Bu birikim IgA nefropatisinin oluşumunda anahtar olaylardan biridir (23).

5.Aşama

Nefrojenik immün komplekslere bağlı olarak direk glomerülde enflamasyon ve mezangial hücrelerde proliferasyon görülür (2)**.** Mezengiyal hücrelerin patojenik IgA1'e bağlanması sonrası mezengiyal hücreler anjiotensin 2 ve proinflamatuar sitokinler salıvermektedir ve inflamatuar hücreler tübülointertisyumu infiltre etmektedir. Tübüler epitelyal hücreler, lökositlerden salınan mediyatörlerle aktive olur ve bu durum inflamatuar yolağı başlatır (24). Bölgesel ve sistemik renin-anjiotensin yolağının aktive olması, kompleman aktivasyonu tübülo-interstisyel ve glomerüloskleroz nefrit yaparak böbrek fonksiyon kaybına neden olur (2). IgA nefropatili hastalardan izole edilen polimerik IgA1 aracılı mezengiyal hücrelerde aldosteron sentezi artırmakta ve tübüler epitelyal hücrelerde mineralokortikoid reseptörler açığa çıkmaktadır. Anjiotensin 2 ve aldosteron renal tübüler epitelyal hücrelerde birlikte apoptozu arttırmaktadır (21).

Proteinüri de kemotaksis ve bağışıklık hücrelerinin migrasyonunu arttırmaktadır. Ancak proteinüri, IgA nefropatisi patogenezinde önemli rol oynamaz; çünkü ağır proteinüri IgA nefropatisinde nadirdir (25). Sigara ve hipertansiyon mikrovasküler hasara yol açması nedenli hastalık progresyonunu artırırlar (2).

2.3. Klinik Prezentasyon

IgA nefropatili hastalar tipik olarak üç klinik tablosu vardır; göreceli sıklık kısmen tarama uygulamalarına (bu da asemptomatik vakaların keşfedilmesine neden olacaktır) ve değerlendirilen belirli popülasyona bağlıdır (5, 17).

1) Yaklaşık %40 ile 50'si genellikle bir üst solunum yolu enfeksiyonuna eşlik eden bir kez veya tekrarlayan gözle görünür hematüri atağı ile karşımıza çıkar. Bu ataklar bakteriyel tonsillit veya viral üst solunum yolu enfeksiyonları ile tetiklenebilir (26). Farenjit ve makroskopik hematürinin bu senkron birlikteliği sinofaringik nefrit olarak adlandırılmıştır. Gross hematüri genellikle aynı anda veya enfeksiyon başlangıcından sonraki ilk 48-72 saat içinde görülür; 3 günden az devam eder (27). Henüz kanıtlanmasada ilk atağın hastalığın başlangıcını temsil ettiği kabul edilir. Hastalar, genellikle akut ataklar sırasında renal kapsüler gerilmesine bağlı yan ağrılarından şikayet edebilirler. Düşük derece ateş görülebilir. Bu özellikler idrar yolu enfeksiyonu ve ürolitiazisi taklit edebilir. Hastaların çoğu sadece birkaç görünür hematüri atağı geçirir ve ataklar genellikle en çok birkaç yıl boyunca tekrarlar. 40 yaş ve üzerinde ilk hematüri atağı nadiren IgAN düşündürür ve diğer tanılar değerlendirilmedir.
2) %30 ila 40'ında mikroskobik hematüri ve genellikle hafif proteinüri vardır. Rutin bir incelemede veya kronik böbrek hastalığı için tanısal bir değerlendirme sırasında tesadüfen saptanır. Bu hastalarda hastalığın seyri belirsizdir. Sonunda % 20 ile 25'inde gross hematüri ortaya çıkar.
3) %10'undan azında hematüri, ödem, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği ile karakterize akut hızlı ilerleyen glomerülonefrit veya nefrotik sendrom görülür. Nadiren, IgAN malign hipertansiyon ile ortaya çıkabilir. Genelde, bu hastaların gross hematüri atağı geçirmemiş ya da rutin idrar tetkiki yaptırmamış, daha önce tespit edilmeyen uzun süredir devam eden bir hastalığa sahip oldukları varsayılmaktadır (26).

Nadiren hastalarda oligürik ya da nonoligürik akut böbrek hasarı gelişir. Bu durum ağır glomerüler hematüriye bağlı tübüler tıkanmaya ya da kresentik IgA nefropatisi gelişimine bağlıdır. Tübüler tıkanma genelde geri dönüşümlüdür, ancak renal fonksiyonlarda tam düzelme olmayabilir. Kresentik glomerülonefrit olduğu zaman idrar analizinde dismorfik eritrositler izlenecektir ve tipik olarak mevcut eritrositlerin %50'sinden fazlasını bu dismorfik eritrositler oluşturacaktır (28). Bu hastalık yavaş progresyon gösteren ve kısmen benign bir bozukluk olmasına rağmen, hastaların %15-25'inde hastalığın gidişatında renal transplantasyon gerekmektedir (11, 29).

Yapılan bir çalışmada 20 yıllık süreçte hastaların %40'ında son dönem böbrek yetmezliğine gidiş izlenmiştir. Az sayıda vakada hızlı gelişen kresentik glomerülonefrit görülmüştür (30). Klinik gidişattaki bu değişkenlik IgAN'deki kötü prognozu öngörebilmek için klinik ve histolojik özellikleri tanıma girişimlerinin gerekliliğini ortaya koymaktadır (11).

Klinik başvurularda izole idrar anomalileri (hematüri ve/veya proteinüri) ve normal renal fonksiyon, renal biyopsiye yol açan (hastaların %58'inde) en sık klinik presentasyondur (31).

IgA nefropatili hastalarda tanı anında görülen bazı laboratuar ve klinik bulgular progressif hastalığa ilerlemede öngördürücü olabilir. Bunlar; serum kreatinin yüksekliği, HT (>140/90 mm/Hg), 6 aydan uzun süredir var olan persistan >1000mg/gün proteinüri olarak tanımlanmıştır. 1 gr/dl'den az proteinürisi olan hastalarda progresyon oranı düşük iken, 3,5 gr/dl'den fazla olan hastalarda yüksektir. Tanı anında ya da ilerleyen dönemde eGFR'deki azalma serum kreatinin değerlerindeki yükseklikle kendini gösterebilir ve bu durum kötü renal prognoz ile ilişkilendirilmiştir.

Bunun yanında IgA nefropatisi başka hastalıklar ve sendromlarla beraber görülebilmekdir. Bu sekonder nedenler tablo-1 de özetlenmiştir.

Tablo 1: IgA Nefropatisi'nin Sekonder Nedenleri

Crohn Hastalığı, Ulseratif Kolit
Çölyak Hastalığı
Alkolik siroz, Non Alkolik Steatohepatit
HIV, HBV, HCV, CMV, Toxoplasmosis
Ankilozan Spondilit, Romatoid Artrit
Sistemik Lupus Eritematozus, Sjögren Sendromu
Dermatitis Herpetiformis
Seronegatif Spondiloartropati
Karaciğer hastalığı
Gluten Enteropatisi
Neoplaziler; Mikozis fungoides, Akciğer karsinomu, Müsin üreten karsinomlar

2.4.Tedavi Yaklaşımı

IgA nefropatisinin tedavisine en uygun yaklaşım belirsizdir. Bunun birkaç önemli nedeni vardır. İlk olarak, IgAN'nın patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Potansiyel olarak patojenik anormallikler, hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Diğer bir neden IgAN hastalarının sunum ve seyrinin aşırı değişkenliğidir. Bazı hastalar yıllarca sadece izole idrar bulgularını korurken, diğer hastalar son dönem böbrek yetmezliğine ilerliyor (32). IgA nefropatisinin tedavisi glomerül ve tubuler interstisyumdaki inflamatuar ve immün sürecin kontrol edilmesine odaklanır. Bu nedenle mevcut tedavi stratejilerinin çoğu, renin-anjiyotensin sistem blokajı, proteinürinin azaltılması ve kan basıncı kontrolünü hedefler (33). IgAN'li hastalarda tedavi; renin anjiotensin aldosteron blokajı, oral ve/veya intravenöz glukokortikoid tedavisi, kombine immunsupresif tedaviler olarak sınıflandırılabilir.

2.4.1. Anjiotensin İnhibisyonu

Günlük 1 gr üzeri proteinürisi olanlarda uzun süreli anjitotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ) ya da anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) tedavisi başlanmalıdır. Kan basıncı takiplerine göre doz ayarlaması yapılmalıdır.

Yapılan bir çalışmada proteinürisi ≥0,5 g/gün ve bazal kreatinin değeri ≤1,5 mg/dl olan hastalarda hedef kan basıncı 140/90 mmHg den az olacak şekilde ACEİ/ARB dışı antihipertansif ajanlar ile enalapril tedavileri rastgele verildi. Çalışma boyunca kan basıncı kontrolü iki grupta benzerdi. İzlemde bazal serum kreatininindeki %50'lik artışa, enalapril ile tedavi edilen hastaların sadece % 13'ünde, alternatif ilaçlarla tedavi edilen hastaların % 57'sinde ulaşıldı**.** Enalapril grubunda proteinüride anlamlı azalma izlendi (32).

Literatür incelendiğinde ACEİ veya ARB'nin kombine kullanımı ile ilgili çalışmalar da mevcuttur. IgA nefropatisi olan hastalarda bir ACE inhibitörüne bir ARB ilavesi, kısa süreli çalışmalarda bir başka antiproteinürik etki üretir. Yapılan bir çalışmada kombine ACEİ ve ARB tedavisinin monoterapiye kıyasla proteinüride yüzde 18 ila 25 oranında daha fazla bir azalma yaptığı gösterilmiştir (34).

2.4.2. Glukokortikoid Kullanımı

Kidney Disease Global Outcomes (KDIGO) grubu, 2012 Glomerulonefrit Klinik Uygulama Kılavuzu, tGFH >50 ml/dk/1.73m^2 olan ve 3-6 ay boyunca ACEİ ve ARB ile kan basıncı kontrolü için uygulanan destek tedavilere rağmen kalıcı proteinürisi (≥1 g/gün) olan hastalara 6 aylık kortikosteroid tedavi uygulanmasını önermektedir (13)**.**

IgAN için kortikosteroidler (antienflamatuar ajanlar olarak) 1980'lerde orta şiddetli son 3 aydır devam eden persistan proteinürili (0,5-1,0 gr/gün<) hastalar için kullanılmaya başlandı (35). IgAN'de glukokortikoid tedavisinin potansiyel yararları, kısmen korunmuş böbrek fonksiyonu olan ve proteinürisi (1 g/gün üzeri) olan 536 hastanın incelendiği, dokuz randomize çalışmanın meta-analizinde incelenmiştir. Çalışmaya bağlı olarak analizin sonlanım noktası serum kreatinin düzeyinin iki katına çıkması, eGFR'de %50 artış veya son dönem böbrek yetmezliğiydi. Dokuz çalışma glukokortikoid rejimine (örn: Yüksek dozda düşük doz, kısa süreli uzun süreli), takip süresine (6 aydan 10 yıla kadar), plasebo kontrolüne göre heterojendir

ve ACE inhibitörleri ile eşzamanlı tedavi yer almaktadır. Bu çalışmaya göre glukokortikoid tedavisi alanlar, kontrol gruba kıyasla böbrek olaylarının görülme sıklığını önemli ölçüde azaltmıştır. Glukokortikoidler, sadece son dönem böbrek hastalığı olayları göz önüne alındığında da faydalı olmuştur. ACE inhibitörleriyle kombine edilen glukokortikoid alanların sadece ACE inhibitörleri alanlarla karşılaştırıldığı iki çalışmada, ACE inhibitörlerine glukokortikoidlerin eklenmesinin yararlı olabileceği görüldü. Yüksek doz glukokortikoid kullanan çalışmalarda ve glukokortikoidlerle yapılan tedavi 12 aydan kısa sürdüğünde, tedavinin yararı daha büyüktü. Buna karşılık, bazal renal fonksiyon (serum kreatinin <1,1 mg/dL) ve bazal proteinüri (2g/gün altında veya üstünde) olan hastalarda glukokortikoid tedavisinin faydalı olup olmadığı üzerinde belirgin bir sonuç yoktu (36).

Japon Nefroloji Derneği bugüne kadar ki çalışmalarda steroid tedavisine bağlı yüksek oranda ciddi yan etki görülmediğini belirtmektedir. Ancak, steroid tedavisi alan IgA nefropatisi hastalarında risk faktörlerinin iyi analiz edilmesi ve steroid tedavisine başlamadan önce mevcut risk faktörleri açısından önlemler alınması önerilmiştir (37).

2.4.3. Kombine İmmunsupresif Tedaviler

Hızla kötüleşen böbrek fonksiyonu ve kresentik IgAN olmadığı sürece IgAN hastalarının tedavisinde siklofosfamid veya azatioprinin kortikosteroidlerle kombine edilmesi önerilmemektedir. Aynı şekilde böbrek fonksiyonlarının hızla bozulduğu kresentik IgAN olmadığı takdirde, tGFH<30 ml/dk/1.73m^2 olan hastalarda immünsüpresif tedavinin kullanılmaması önerilmektedir (13).

Serum kreatinin ≤2mg/dL ve >1 g/gün protein atılımı olan 207 hastanın glukokortikoidlerle (aylar içinde üç günlük bir ‘pulse’ metilprednizolon) tedavi edildiği çok merkezli randomize bir çalışmada, tedaviye azatioprin eklenmesinin, tek başına glukokortikoid ile karşılaştırıldığında daha fazla fayda sağlamadığı gösterilmiştir. Ortalama 4,9 yıllık takip süresinde, başlangıçta plazma kreatinininde yüzde 50'lik bir artışa kadar geçen süre olarak tanımlanan renal sağkalım süresinde bir fark gösterilememiştir. Protein atılımı, her iki grupta, takibin ilk yılında 2 ila 1,3 g/gün arasında bir düşüş görülmüş, ama gruplar arasında fark görülmemiştir. Major yan etkiler ise azatioprin alanlarda almayanlara göre daha sık görülmüştür (38).

2.5. Prognoz

Ig A nefropatisi genelde benign bir seyir göstermektedir, ancak hastaların %30 kadarında ilerleyen dönemde son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir (11).

Proteinüri az veya hiç olmayan (500 ila 1000 mg / günden az) IgAN olan hastalar genelde düşük ilerleme riski taşırlar. Bununla birlikte, progresif proteinüri ve böbrek yetmezliği, uzun vadede hastaların önemli bir bölümünde gelişir (39). Aşırı proteinüri ve/veya yüksek serum kreatinin konsantrasyonu gelişen hastalar arasında SDBY'ye ilerleme, 10 yılda yaklaşık %15 ile 25 ve 20 yılda %20 ile 30'dur (40). Proteinüri olmadan rekürren gross hematüri atakları olan hastalar, sürekli mikroskopik hematüri ve proteinüri bulunan hastalara kıyasla progresif böbrek hastalığı açısından düşük risk altındadır (41). Progresyon hızı tipik olarak, kısa vadede serum kreatinin konsantrasyonundaki bir yükselmeyle ilişkili olmadan glomerüler filtrasyon hızında (eGFR) yılda 1 ila 3 ml/dk kadar düşerek yavaşlar. Bu nedenle, normal bir serum kreatinin konsantrasyonu, mutlak stabil bir hastalığı göstermez (42). Tanı anında hipertansiyon daha kötü bir sonucun göstergesidir. Bu etkinin büyüklüğü, IgAN olan 332 hastanın prospektif bir çalışmasında gösterilmiştir (43). Progresyon açısından değiştirilebilir diğer risk faktörleri de obezite, hipertriglisiredemi, hiperürisemi ve sigara kullanımıdır.

2009 yılında yayımlanan Oxford Sınıflaması klinik sonucun bağımsız belirleyicisi olan dört histolojik özelliği içermektedir (44). IgAN Sınıflandırması Çalışma Grubu, MEST-C skorunu oluşturmak için Oxford Sınıflamasına kresent oluşumunu ilave etti (45). MEST-C skorunun özellikleri aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- M-Mesangial hiperselüllarite: Bir glomerülün herhangi bir mesangial bölgesinde dört mesangial hücreden daha fazlasının görülmesi olarak tanımlanır. M0, glomerüllerin %50'sinden daha azında mesangial hiperselüleritedir. M1 %50' sinden daha fazlasında mesangial hiperselüleritedir.
- E-Endokapiller hiperselülarite: Glomerüler kapiller lümeni içinde hücre artışı ve buna bağlı lümen daralmasıdır. E0, hipersellüleritenin yokluğu; E1 herhangi bir glomerülde hipersellülaritedir.
- S-Segmental skleroz: Glomerüler yumağın herhangi bir kısmında skleroz olması, fakat global skleroz ile adezyon

değerlendirilmemelidir. S0, segmental glomerulosklerozun yokluğu, S1 herhangi bir glomerulusda segmental glomerülosklerozun varlığıdır.

- T-İnterstisyel fibrozis, Tübüler atrofi: Tübüler atrofi ya da interstisyel fibrozdan ön planda olanın etkilediği kortikal doku oranıdır. T0% 0-25; T1% 25-50'dir; T2% 50'dir.
- C-Kresent: C0 kresent olmaması, C1 glomerulun dörtte birinden daha azında kresent olması, C2 glomerulun dörtte birinden daha fazlasında kresent olması olarak tanımlanmıştır.

Kidney Disease Global Outcomes (KDIGO) grubu, 2012 Glomerulonefrit Klinik Uygulama Kılavuzu, IgAN'de proteinürinin en güçlü prognostik faktör olduğunu ve birçok büyük gözlemsel çalışmada ve beraberinde prospektif çalışmalarda diğer risk faktörlerinden bağımsız olan doz bağımlı bir etkisi olduğunu ifade etmektedir (46).

Başvuru sırasında yüksek serum kreatinin düzeyi (> 1,2mg/dl) diyastolik tansiyonun 95 mm Hg üstünde olması veya antihipertansif tedavi ihtiyacının olması, böbrek biyopsisinde geniş interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi bulunması, biyopside C4d boyanma kötü renal sonlanımın diğer belirleyicileridir (47).

Bu klinik ve laboratuvar prognostik parametrelerin dışında renal sonlanımlarla birlikte tedaviden fayda görecek hasta popülasyonunun belirlenmesindeki karmaşanın giderilmesi, tedaviye yanıtın öngörülmesi gibi hedeflere yönelik kullanışlı göstergeler saptama çabası devam etmektedir. Genel olarak IgAN çalışmalarında histopatolojik anormalliklere odaklanmış olan biyopsi bazlı araştırmalardan farklı olarak değişik böbrek hastalıklarında mevcut hasarın etkilerine maruz kalmamış sağlam ünitelerin miktar/oranının da faydalı prognostik bilgiler sunabileceği teorileri son dönemde gündeme gelmeye başlamıştır. IgAN gibi nefritik sendrom karekteristiğine sahip ANCA ilişkili renal vaskülit vakalarında ilk defa uygulanan ve faydalı sonuçlar alınan sağlam glomerül oranını ve değişik tGFR seviyelerini temel alan çalışmalar nedeniyle IgAN hasta grubunda da klasik prognoz göstergeleriyle birlikte tanı böbrek biyopsisindeki sağlam glomerül sayısı/oranı ve IgA nefropatisinin histopatolojik değerlendirmesinde rutin skorlama sistemlerinin bir parametresi olmayan global sklerotik glomerül sayısı/oranının birçok klinik ve

laboratuvar parametre ile birlikte renal sonlanımlar açısından prognostik değerini test etmeyi amaçladık.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Türü

Tek merkezli, retrospektif çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nden tez onamı alınarak başlanmıştır.

3.2.Katılımcı Seçimi

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği'nde 2008 yılından Haziran 2019 tarihine kadar takip edilen 120 IgAN hastası dahil edildi.

3.2.1.Dahil Etme Kriterleri

- Böbrek biyopsisi ile kanıtlı IgA nefropatili tüm hastalar
- 18 yaş üzeri hastalar
- Dosya verileri yeterli olanlar

3.2.2. Dışlama Kriterleri

- Eşlik eden böbrek hastalığı olanlar
- Şiddetli sistemik hastalığı olanlar (ileri KKY, kronik karaciğer hastalığı, KOAH)
- Malignensi tanısı olanlar

3.3. Araştırma Materyelleri ve Populasyonu

Gözlemsel retrospektif çalışmamıza hastanemiz nefroloji polikliniğinde 2008 yılından beri takip edilmekte olan, 18 yaş üstü, biyopsi ile kanıtlı IgA nefropatili hastalar dahil edildi. Hastaların dosyalarından cinsiyet, yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi [kilo/boy^2 (kg/m^2)], komorbid hastalıkları, eğitim düzeyi, sigara kullanımı, medeni hali, ilk başvuru semptomları (makroskopik hematüri, asemptomatik mikroskopik hematüri, asemptomatik idrar bulguları, yan ağrısı, nefrotik sendrom, nefritik sendrom), semptomların başlama tarihi, yakın zamanda enfeksiyon geçirme hikayesi, ilk başvuruda bakılmış olan laboratuvar değerleri [üre, kreatinin, CKD-EPI eGFR (The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration estimated glomerular filtration rate), ürik asit, albümin, AST, ALT, hemoglobin, LDL, HDL, total kolesterol, trigliserit, Creaktif protein, spot idrar protein/kreatinin oranı] kayıt

altına alındı. Biyopsi tarihi ve hastalık yaşı kaydedildi. Tüm hastaların böbrek biyopsisindeki tüm histopatolojik bulgular (glomerüler mesengial ve endokapiller proliferasyon, glomerüler skleroz, kresent formasyonu, kresentli glomerül sayısı ve tüm glomerül sayısına oranı, sağlam glomerül sayısı ve oranı, global sklerotk glomerül sayısı ve oranı, tubuler atrofi, intersitisyel fibrozis, bildirilmiş olan hastalarda MEST skorları, immun floresan mikroskopide IgA ve C3'ün birikim paternleri) kaydedildi. Ayrıca hasarsız olan glomerül sayısı ve toplam glomerül sayısına oranları belirlendi. Hastaların takibi süresince eGFR'de %50 ve üzeri azalma olan hastaların sayısı ve süresi belirlendi. Renalreplasman tedavisi ihtiyacı gelişen hastalar belirlendi. Hastaların tedaviye yanıtları belirlenerek kaydedildi. Hastaların kullandıkları anti-hipertansifler, antidiyabetikler, diğer medikasyonlar ve özellikle immunsüpresif ilaç kullanımı kaydedildi.

İmmunosüpresif ilaç verilen hastaların tedaviye yanıt özellikleri belirlendi. Tam iyileşme kriteri olarak, serum kreatinin düzeyinde düşme veya stabilleşme, proteinürinin ardışık en az iki kontrolde 500 mg/gün'ün altına inmesi(spot idrarda protein/kreatinin) ve hematürinin büyük büyütme ile her alanda <5 olması kabul edildi. Kısmi yanıt: kreatinin düzeyinde stabilleşme ile birlikte proteinüride %50 veya daha fazla azalma (ardışık değerlendirmede en az iki kez). Bunların dışındaki hastalar yanıtsız kabul edildi.

Çalışmamızda birincil sonlanım noktası olarak başvuru semptomlarının histopatolojik bulgular ile ilişkisi, demografik özelliklerin ve eşlik eden komorbiditelerin histopatolojik özelliklere etkisi araştırıldı. İkincil sonlanım noktası olarak böbrek biyopsisinde normal glomerül sayısı/oranının ve global sklerotik glomerül sayısı/oranının immunosüpresif tedaviye yanıt, diğer klinik sonuçlar ve renal sağkalım ile ilişkisi, araştırıldı.

3.4.İstatiksel Metot

İstatistiksel analiz için SPSS 22.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Bağımsız üç grup arası karşılaştırmalar sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağlamadığında Kruskal Wallis testi (farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamada Mann Whitney U testi yapılacak) ile sağladığında ANOVA testi (post hoc analizi Tukey

testi ile yapılacak) ile yapıldı. Bağımsız üç grup arası karşılaştırmalar sayısal olamayan değişkenler Chi squre testi ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmadığında Spearman, sağlanması halinde Pearson korelasyon analizi ile test edildi. İmmunosüpresif tedaviye yanıtı ve renal sağkalımı etkileyen parametrelerin çok değişkenli analizi Cox regresyon analizi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

IgAN tanısı olan 120 hastanın ortalama tanı yaşı 40,1±13,9 yıl idi ve 72'si (%60) erkek 48'i (%40) kadındı. Hastaların 25'i (%20,8) sigara kullanmakta iken, 6'sı (%5) alkol kullanmaktaydı ve biri (%0,8) madde kullanıyordu. Hastaların 4'ünün (%3,3) ailesinde IgAN öyküsü mevcuttu.

Başvuru anında hastaların 21'inde makroskobik hematüri, 13'ünde yan ağrısı, 5'inde üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) şikayetleri mevcuttu. 43 hasta ise asemptomatik şekilde başvurdu.

Tablo 2: Hastaların başvuru anı şikayetleri

Başvuru şikayeti	
Asemptomatik, N(%)	43(%36,1)
Diğer, N(%)	37(%31,1)
Makroskopik hematüri, N(%)	21(%17,6)
Yan ağrısı, N(%)	13(%10,9)
ÜSYE, N(%)	5(%4,2)

Hastaların ortalama sistolik kan basıncı 134,7±26,1 mmHg, ortalama diyastolik tansiyonu 82,3±14,2 ve ortalama arteryel basınçları 99,7±17,3 mmHg idi. Hastaların ortalama kiloları 79,20±15,4 kg ve boyları 167,88±8,2 cm idi. Ortalama vücut kütle indeksleri 28,10±5 kg/m^2 ve hastaların 31'i (%37,8) obez idi. Fizik muayenede ödemi olan hasta sayısı da 30'du (%25,2).

Başvuru anında hastaların 48'inin (%41,7) hipertansiyonu, 11'inin (%9,2) diyabetes mellitusu, 1'inin (%0,8) periferik arter hastalığı, 4'ünün (%3,3) iskemik kalp hastalığı, 5'inin (%4,2) kronik hepatit B enfeksiyonu ve 2'sinin (%1,7) seronegatif artriti mevcutken, hastaların hiç birinde serebrovasküler hastalık, inflamatuvar barsak hastalığı, çölyak, kronik karaciğer hastalığı, siroz, dermatitis herpetiformis, bronşiyolitis obliterans, dissemine tüberküloz, hepatit C, lenfoma ve edinsel immun yetmezlik sendromu yoktu. Tanı öncesi tonsillektomi hikayesi olan hasta yoktu.

Tablo 3: Hastaların başvuru anı ek hastalık varlığı

Başvuru anı ek hastalık varlığı	
Hipertansiyon, N(%)	48(%41,7)
Diyabetes Mellitüs , N(%)	11(%9,2)
Perieferik Arter Hastalığı, N(%)	1(%0,8)
İskemik Kalp Hastalığı, N(%)	4(%3,3)
Kronik HBV Enfeksiyonu, N(%)	5(%4,2)

Hastaların başvuru anında 77'sinin (%64,7) mikroskopik hematürisi, 22'sinin (%18,5) makroskopik hematürisi, 15'inin (%12,7) piyürisi ve 22'sinin (%19) nefrotik düzeyde proteinürisi vardı. Başvuru anı serum kreatinin ortalamaları 1,4±0,7 mg/dl ve tGFH ortalamaları 70±36,1 ml/dk/1.73m^2 idi.

Tablo 4: Hastaların başvuru anı proteinüri ve hematüri dağılımları

Başvuru anında	
Piyüri, N(%)	15(%12,7)
Mikroskopik hematüri, N(%)	77(%64,7)
Makroskopik hematüri, N(%)	22(%18,5)
<1 gr/gün proteinüri, N(%)	22(%19)
1-3,5 gr/gün proteinüri, N(%)	72(%62,1)
3,5< gr/gün proteinüri, N(%)	22(%19)
Pretibial ödem, N(%)	30(%25,2)

Hastaların başvuru anında üre ortalamaları 49,4±30,5 mg/dl, kreatinin ortalamaları 1,4±0,7 mg/dl, tGFH ortalamaları 70±36,1 ml/dk/1,73m^2, proteinüri ortalamaları 2297±1808 mg/gün, albümin ortalamaları 3,8±0,5 gr/dl idi. Hastaların başvuru laboratuvar değerleri tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5: Hastaların başvuru anı laboratuvar bulguları (n:120)

Başvuru değerleri			
Hemoglobin (gr/dL)	12,8±2,1	Potasyum (mmol/L)	4,5±0,4
Hematokrit (%)	38,5±5,3	Kalsiyum (mg/dL)	9,2±0,5
Üre (mg/dl)	49,4±30,5	Proteinüri (mg/gün)	2297±1808
Ürik asit (mg/dl)	7,0±2,0	ALT (IU/L)	21,4±18,5
Kreatinin (mg/dl)	1,4±0,7	AST (IU/L)	23,1±15,5
tGFH(ml/dk/1.73m^2)	70±36,1	Total Kolesterol (mg/dl)	216±64
Total Protein (gr/dL)	6,8±0,8	LDL (mg/dl)	135,7±53,3
Albumin (gr/dL)	3,8±0,5	HDL (mg/dl)	47,9±16,2
Sodyum (mmol/L)	137,2±3,2	Trigliserid (mg/dl)	182±134

tGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, HDL: High Density Lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein

Hastaların böbrek biyopsi sonuçları değerlendirildiğinde biyopsi esnasında segmental sklerotik glomerül yüzdesi %8,8±11,5 ve ortalama global sklerotik glomerül yüzdesi oranı %26,6±20,3 idi. Biyopsi anında kresent içeren glomerül hastaların %47'sinde mevcuttu ancak kresentli glomerül yüzdesi %9,1±15 idi. Biyopsi sırasında Oxford sınıflaması 48 hastaya (%41) yapılmıştı. Bu hastaların Oxford sınıflama sonuçlarına bakıldığında %47,9'unda segmental glomerüloskleroz, %47,9'unda mezengial hipersellülarite, %46,5'inde tubuler atrofi/intertisyel fibrozis, %5'inde endokapiller proliferasyon saptanmıştı. Aşağıdaki tablo 6-7 de tüm hastaların başvuru anı biyopsi ışık mikroskopi ve immunfloresan boyanma bulgularıverilmiştir.

Tablo 6: Hastaların başvuru anı biyopsi ışık mikroskopi bulguları

Toplam Glomerul Sayısı (ortalama±Std)	17,4±8,7
Global Sklerotik Glomerül Sayısı (ortalama±Std)	4,55±3,8
Segmental Sklerotik Glomerül Sayısı (ortalama±Std)	1,6±2
Kresentik Glomerül Sayısı (ortalama±Std)	1,5±3
Mezengial matriks artışı (n, %)	120, %100
Mezengial hücre artışı (n, %)	96, %80,7
Tubuler atrofi/İntertisyel Fibrozis	
Hafif	%65,8
Orta	%18,3
Ağır	%1,7

Tablo 7: Hastaların başvuru anı immunfloresan boyanma bulguları

IgA Boyanma (mezengial granüler)		
	2+	%31,7
	3+	%66,7
	4+	%0,8
IgA Boyanma (kapiller)		
	1+	%15
	3+	%0,8
IgG Boyanma		
	1+	%17,6
	2+	%5,9
IgM Boyanma		
	1+	%27,7
	2+	%3,4
	3+	%0,8
C3 Boyanma		
	1+	%30
	2+	%32,5
	3+	%29,2
	4+	%0,8

Hastaların 96'sı (%80) renin anjiotensin aldosteron blokeri, 56'sı (%47,1) kalsiyum kanal blokeri, 33'ü (%27,5) beta bloker, 24'ü (%20,2) diüretik, 14'üde (%11,8) diğer antihipertansif ajanları kullanmakta idi (Tablo 8).

Tablo 8: Hastaların biyopsi anında kullandıkları antihipertansif ilaçlar n(%)

ACE/ARB	96(%80)
KKB	56(%47,1)
BB	33(%27,5)
DİÜRETİK	24(%20,2)
DİĞER	14(%11,8)

ACE/ARB: Anjiotensin Konverting Enzim İnhibitörü/Anjiotensin Reseptör Blokeri, KKB: Kalsiyum Kanal Blokeri, BB: Beta Bloker

Hastalar takiplerinde %17,5'i antiagregan, %31,7'si balık yağı, %61,7'si Dvitamini, %62,5'i proton pompa inhibitörü ve %58,3'ü kalsiyum ve %60'ı immunosüpresif ilaç kullanmıştı. İmmunosüpresif kullanan 72 (%60) hastanın tümü kortikosteroid tedavisi almıştı. Ortalama 4,3±5 ay kortikosteroid tedavisi kullanılmıştı. 72 hastadan 14'ü (%11,7) diğer immunosupresif tedavileri de almıştı. İmmunosüpresif tedavi alan 72 hastanın %3,3'ü azatioprin, %4,2'si siklofosfamid, %3,3'ü mikofenolat mofetil ve %2,5'i siklosporin kullanmıştı. Bir hasta siklofosfamid ile azatiyopürini ve bir hastada siklosporin ile mikofenolat mofetili birlikte kullanmıştı. Kortikosteroid kullanan hastaların 45'inde (%62,5), mikofenolat kullananların 1'inde (%25), siklosporin kullananların 2'sinde (%66,6) yan etki görülmüş olup siklofosfomid ve azatioprine bağlı yan etki hiçbir hastada görülmemiştir (Tablo 9).

Tablo 9: Hastaların kullandıkları immunosüpresif ilaç süreleri ve yan etkileri

	Hasta Sayısı (n)	Minimum-Maxiumum (ay)	Yan Etki n(%)
Kortikosteroid	72	1-28	45(%62,5)
Siklofosfomid	5	2-9	0
Azatioprin	4	17-33	0
Mikofenolat Mofetil	4	3-34	1(%25)
Siklosporin	3	5-20	2(%66)

İmmünosupresif kullanan 72 hastayı kendi arasında tedaviye verdiği yanıt açısından tam remisyon, kısmi remisyon, yanıtsız şeklinde değerlendirdik. Tedavi sonrası hastaların 29'unda (%40,3) tam remisyon, 24'ünde (%33,3) kısmi remisyon izlenmiş olup, 15'inde (%20,8) tedaviye yanıt izlenmemiştir. 4 (%5,6) hasta ise tedavi sonrası takibi bıraktıkları için tedavi yanıtları değerlendirilememiştir. Yine hastaların takiplerinde 7 (%10) hastada remisyon sonrası nüks izlenmiştir. İmmünosupresif tedavi başlanan hastalarda tedaviye yanıtı etkileyen parametleri değerlendirmek amacıyla tam remisyon ve kısmi remisyon sağlanan hastaları bir grup, yanıt alınamayan hastaları bir grup olacak şekilde iki gruba ayırarak inceledik (Tablo 10).

Tablo 10: İmmunosupresif tedavi alan hastaların remisyon durumları ile başvuru parametrelerinin değerlendirilmesi

	Remisyon yok N=19	Remisyon var N=53
Erkek Cinsiyet,N	9	34
Kadın Cinsiyet,N	10	19
Yaş(yıl)	39±14	41±13
Diyabetes Mellitus Varlığı,N	2	2
Hipertansiyon Varlığı,N	6	19
Sistolik Tansiyon	102,4±16,5	99,8±14,8
Diyastolik Tansiyon	86±15	82±12
Hemoglobin(g/dl)	12,5±1,8	12,9±2
Üre (mg/dl)*	**75±55**	**46±19**
Ürik Asit(mg/dl)	7,6±2,3	7,0±2
tGFR(ml/dk/1.73m^2)	61±43	67±31
Kreatinin(mg/dl)*	**1,9±,2**	**1,3±0,5**
Albumin (g/dl)*	**3,3±0,6**	**3,9±0,5**
Total Protein (g/dl)*	**6,1±0,9**	**6,9±0,9**
Sodyum (mmol/L)	139±3,3	138±2,5
Potasyum (mmol/L)	4,6±0,5	4,5±0,4
Kalsiyum (mg/dl)*	**8,8±0,5**	**9,3±0,5**
Başvuru Proteinüri (mg/gün)*	**4087±2470**	**2159±1613**
Mikroskopik Hematüri Varlığı,N	11	34
Global Sklerotik Oranı(ortalama±Std)	30,6±20,5	27,1±20,4
Segmental Sklerotik Oranı(ortalama±Std)	10,2±9,8	10,7±13,8
Kresentik Glomerül Oranı(ortalama±Std)	16,5±20,07	11±16,3
Sağlam Glomerül Oranı(ortalama±Std)	43,0±30,1	50,5±26

***P=< 0,05 olup anlamlı farklılık saptanan parametreler**

İncelenen parametrelerde remisyon olmayan grupta başvuru üre, kreatinin ve proteinüri anlamlı şekilde daha yüksek bulunup, albumin, total protein ve kalsiyum ise anlamlı şekilde daha düşük bulundu. Daha sonra bu parametreleri Cox regresyon analizinde incelediğimizde tanı yaşı, cinsiyet, başvuruda hipertansiyon varlığı ve başvuru eGFR olmak üzere dört parametrede p değerlerinde anlamlılık saptandı (sırayla, p<0,003, p=0.007, p=0,039, p=0,046) (Tablo 11).

Tablo 11: Tedavi sonrası remisyon durumunu belirleyen faktörlerin cox regresyon analizi

	E	SE	P	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
					Lower	Upper
Tanı Yaşı	0,045	0,015	0,003	1,046	1,015	1,078
Cinsiyet	-1,020	0,380	0,007	0,361	0,171	0,759
Hipertansiyon Varlığı	-0,761	0,368	0,039	0,467	0,227	0,962
Başvuru eGFR	0,014	0,007	0,046	1,014	1,000	1,028

IgAN'li hastalar hastanemiz nefroloji kliniğinde ortalama 45±37,5 ay takip edilmiştir. Takiplerinde 19 (%15,8) hastanın yatarak tedavı ihtiyacı olmuş olup, hastaların hiçbiri exitus olmamıştır. Takiplerde 66 (%55,5) hastada tGFH değerlerında azalma izlenmiştir. Bu hastaların 28'inde (%23,5) tGFH'de %25'ten fazla azalma, 16'sında (%13,4) tGFH'de %50'den fazla azalma izlenmiştir. Hastaların takiplerinde 14'ünün (%11,7) renal replasman ihtiyacı olmuş olup, bunlardan 12'si (%10) hemodiyaliz, 1'i (%0,8) periton diyalizi ve 1'i (%0,8) renal transplantasyon tedavisi almıştır (Tablo 12).

Tablo 12: Hastaların renal sonlanımları n(%)

tGFH %25'ten Fazla Azalma	28(%23,5)
tGFH %50'den Fazla Azalma	16(%13,4)
Renal Replasman İhtiyacı	14(%11,7)
Hemodiyaliz Tedavisi	12(%10)
Periton Diyaliz Tedavisi	1(%0,8)
Renal Transplantasyon Tedavisi	1(%0,8)

Hastaların 20'sinde takipleri esnasında tGFH %50'den fazla azalma ve / veya renal replasman tedavisi ihtiyacı olmuştu. Renal sonlanım açısından diğer 100 hasta ile karşılaştırıldığında başvuru diyabetes mellitus, üre, kreatinin, tGFH, proteinüri, total protein, ürik asit, hemoglobin, global sklerotik glomerül oranı, sağlam glomerül oranıile tubüler atrofi / intertisyel fibrozis her iki grupta istatistiksel olarak farklı saptandı. Grupların verileri tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13: Takipleri esnasında tGFH %50'den fazla azalma ve / veya renal replasman tedavisi ihtiyacı olan hastaların başvuru değerleri ile diğer hastaların karşılaştırılması

	tGFR'de %50'den fazla Azalma veya RRT İhtiyacı (N=20)	tGFR stabil veya %50'den az azalma (N=100)	P
Yaş(Yıl)	43,3±12,4	39,4±14,1	0,252
Erkek Cinsiyet, N(%)	14 (%70)	58 (%58)	0,317
Vücut Kütle İndeksi (kg/m^2)	26,5±4,4	28,5±5	0,262
Kilo(kg)	74±10	80±16	0,155
Diyabetes Mellitus,N(%)	6 (%54,5)	5 (%45,5)	**0,048**
Hipertansiyon, N(%)	11 (%25,6)	32 (%74,4)	0,510
Hemoglobin (gr/dL)	11,8±3	13±1,8	**0,023**
Hematokrit (%)	37±5,4	38±5,2	0,192
Üre (mg/dl)	78±49	43±20	**<0,001**
Ürik asit (mg/dl)	8,5±1,5	6,7±2	**<0,001**
Kreatinin (mg/dl)	2,2±1	1,2±0,5	**<0,001**
tGFH (ml/dk/1.73m^2)	42±30	75±34	**<0,001**
Total Protein (g/dL)	6,4±0,8	6,9±0,8	**0,034**
Albumin (g/dL)	3,69±0,57	3,86±0,55	0,231
AST (IU/L)	19±5	24±17	0,298
ALT (IU/L)	17±10	22±19	0,284
Sodyum (mmol/L)	139±2,5	138±3,4	0,313
Potasyum (mmol/L)	4,7±0,58	4,5±0,45	0,131
Kalsiyum (mg/dl)	9,1±0,46	9,2±0,5	0,623
Total Kolesterol (mg/dl)	215±17	216±67	0,937
LDL (mg/dl)	135±29	135±56	0,999
HDL (mg/dl)	46±12	48±16	0,632

Trigliserid (mg/dl)	167±101	185±140	0,591
Proteinüri (mg/gün)	3081±1790	2143±1780	**0,038**
Pyüri, N(%)	3 (%20)	12 (%80)	0,192
Makroskobik Hematüri, N(%)	3 (%13,6)	19 (%86,4)	0,986
Mikroskobik Hematüri, N(%)	11 (%14,3)	66 (%85,7)	0,408
Toplam Glomerul Sayısı (ortalama±Std)	14,85±6,3	17,6±9,1	0,202
Global Sklerotik Glomerül Sayısı (ortalama±Std)	5,95±3,9	4,2±3,7	0,075
Segmental Sklerotik Glomerül Sayısı (ortalama±Std)	1,5±1,6	1,6,±2,1	0,879
Kresentik Glomerül Sayısı (ortalama±Std)	1,8±3,1	1,4±2,9	0,646
Global Sklerotik Glomerül Oranı (%)	37,2±20,8	24,4±19,6	**0,010**
Segmental Sklerotik Glomerül Oranı (%)	9±9	9,8±12,3	0,786
Kresentik Glomerül Oranı (%)	10,6±16,7	8,8±14,7	0,644
Sağlam Glomerül Oranı (%)	43,5±27,8	56,8±27,0	**0,047**
İntertisyel Fibrozis/Tubuler Atrofi			
Yok/Hafif	7	89	**<0,001**
Orta/Ağır	13	11	**<0,001**

Sağlam glomerül oranı fazla olan hastaların takiplerinde tGFH'ında %50 ve daha fazla azalma ve / veya renal replasman tedavisi ihtiyacı anlamlı olarak daha az bulundu (0,047). Sağlam glomerül oranının, IgA hastalarının başvuru özellikleri ve progresyonuna etkisini ayrıntılı incelemek için sağlam glomerül oranını <%40, %40-65, %65< 'ten büyük olacak şekilde 3 gruba ayırarak inceledik (Tablo 14-15).

Tablo 14: Sağlam glomerül oranlarına göre hastaların başvuru özelliklerinin ve histopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması

	Sağlam glomerul oranı <%40 (n:37)	Sağlam glomerul oranı %40-%65 arası (n:40)	Sağlam glomerul oranı %65< (n:43)	P
Yaş(Yıl)	40±12	43±13	36±14	Anlamlı Değil
Erkek Cinsiyet,N(%)	23 (%31,9)	24 (%33,3)	25 (%34,7)	Anlamlı Değil
Kadın Cinsiyet, N(%)	14 (%29,2)	16 (%33,3)	18 (%37,5)	Anlamlı Değil
Obezite,N(%)	10 (%32,3)	8 (%25,8)	13 (%41,9)	Anlamlı Değil
Sigara, N(%)	10 (%40)	5 (%20)	10 (%40)	Anlamlı Değil
Hipertansiyon varlığı, N(%)*	20 (%41,7) a	18 (%37,5) ab	10 (%20,8) b	**<0,05**
Diyabetes Mellitus Varlığı, N(%)	3 (%27,3)	4 (%36,4)	4 (%36,4)	Anlamlı Değil
Başvuru Şikayeti				
ÜSYE, N(%)	1(%20)	3(%60)	1(%20)	Anlamlı Değil
Hematüri, N(%)*	5(%23,8) ab	1(%4,8) a	15(%71,4) b	**<0,05**
Yan Ağrısı, N(%)	4(%30,8)	5(%38,5)	4(%30,8)	Anlamlı Değil
Global Sklerotik Glomerül Sayısı (ortalama±Std)*	7±4 a	5±3 a	2±2 b	**<0,05**
Global Sklerotik Glomerül Oranı (%)*	42,3±21,2 a	30±13,1 b	9,8±10,4 c	**<0,05**
Segmental Sklerotik Glomerül Sayısı	2±3 a	2±2 a	1±1 b	**<0,05**

(ortalama±Std)*				
Kresentik Glomerül Sayısı (ortalama±Std)*	3±5 a	1±1 b	1±1 b	**<0,05**
Kresentik Glomerül Oranı (%)*	21,3±21,1 a	5,1±7 b	2,5±4,6 b	**<0,05**
İFTA*				
Yok/Hafif	18(%22) a	25(%30) ab	39(%47) b	**<0,05**
Orta/Ağır	14(%70) a	5(%25) ab	1(%5) b	

İFTA:İnterstisyel fibrozis/tübüler atrofi

* Farklı harf ile ifade edilen parametreler arasında istatiksel olarak anlamlı fark vardır

Sağlam glomerül oranlarına göre hipertansiyon varlığı, hematüri şikayeti ile başvurma, global sklerotik oranı ve sayısı, segmental sklerotik glomerül sayısı, kresentik glomerül sayısı ve oranı, intertisyel fibrozis / tübüler atrofi özelliklerinde anlamlı farklılıklar saptandı (p=<0,05). Sağlam glomerül oranı %65' ten fazla olan hastalarda başvuru anında hipertansiyon varlığı daha az izlendi. Yine sağlam glomerül oranı fazla olan hasta grubunda global sklerotik sayı ve oranı, kresentik glomerül sayı ve oranı daha düşük izlendi.

Tablo 15: Sağlam glomerül oranlarına göre hastaların başvuru laboratuvar değerlerinin ve sonlanım özelliklerinin karşılaştırılması

	Sağlam glomerul oranı <%40 (n:37)	Sağlam glomerul oranı %40-%65 arası (n:40)	Sağlam glomerul oranı %65< (n:43)	P
Hemoglobin (g/dL)	12,7±2,1	12,6±2,5	13,1±1,8	Anlamlı Değil
Üre (mg/dl)*	63±36 a	50±30 ab	38±21 b	**<0,05**
Ürik asit (mg/dl)*	7,6±2,2	7,4±2	6,3±1,7	**<0,05**

	a	a	b	
Kreatinin (mg/dl)*	1,8±0,9 a	1,3±0,6 b	1,1±0,5 b	**<0,05**
tGFH (ml/dk/1.73m^2)*	51±29 a	68±32 a	88±37 b	**<0,05**
Total Protein (g/dL)	6,6±0,9	7±0,7	7±0,9	Anlamlı Değil
Albumin (g/dL)	3,7±0,6	3,8±0,5	4±0,6	Anlamlı Değil
Sodyum (mmol/L)	138±4,3	138±3,3	139±1,9	Anlamlı Değil
Potasyum (mmol/L)*	4,7±0,5 a	4,6±0,4 a	4,3±0,5 b	**<0,05**
Kalsiyum (mg/dl)	9,2±0,5	9,1±0,5	9,4±0,6	Anlamlı Değil
Total Kolesterol (mg/dl)*	237±64 a	219±62 ab	196±63 b	**<0,05**
LDL (mg/dl)	148±46	138±57	123±54	Anlamlı Değil
HDL (mg/dl)	50±12	45±17	48±18	Anlamlı Değil
Trigliserid (mg/dl)	173±109	214±152	159±134	Anlamlı Değil
Proteinüri (mg/gün)*	2845±2129 a	2301±1424 ab	1837±1749 b	**<0,05**
Pyüri, N(%)	5(%33,3)	4(%26,7)	6(%40)	Anlamlı Değil
Makroskobik Hematüri, N(%)*	7(%31,8) ab	2(%9,1) a	13(%59,1) b	**<0,05**
Mikroskobik Hematüri, N(%)	25(%32,5)	21(%27,3)	31(%40,3)	Anlamlı Değil
Takipte GFR de %25'ten fazla azalma, N(%)*	16(%57,1) a	7(%25) b	5(%17,9) b	**<0,05**

Takipte GFR de %50'den fazla azalma,N(%)	8(%50)	5(%31,3)	3(%18,8)	Anlamlı Değil
İmmünosüpresif Tedavi ,N(%)*	30(%41,7) a	23(%31,9) ab	19(%26,4) b	**<0,05**
Renal Replasman Tedavi İhtiyacı, N(%)	8(%57,1)	4(%28,6)	2(%14,3)	Anlamlı Değil
Son Kontrol Kreatinin (mg/dl)	2,5±2,1	1,9±1,6	4±1,7	Anlamlı Değil
Son Kontrol Üre (mg/dl)*	71±38 a	65±48 ab	45±37 b	**<0,05**
Son Kontrol Albumin (g/dL)	4	4,1	4,2	Anlamlı Değil
Son Kontrol Proteinüri (mg/gün)	1747±2208	1564±1752	821±991	Anlamlı Değil

* Farklı harf ile ifade edilen parametreler arasında istatiksel olarak anlamlı fark vardır

Sağlam glomerül oranlarına başvuru üre, ürik asit, kreatinin, tGFH, potasyum, total kolesterol, proteinüri, makroskopik hematüri, immünsüpresif tedavi ihtiyacında anlamlı farklılıklar saptandı.

Sağlam glomerül oranı %65' ten fazla olan hastalarda başvuru ortalama üre, kreatinin, ürik asit ve proteinüri değerleri daha düşükken tGFH değerleri daha yüksek izlendi (p=<0,05). Takiplerinde sağlam glomerül oranı %40'tan az olan hastaların 16' sında (%57,1), %40-65 arası olan hastaların 7' sinde (%25), %65' ten fazla olan hastaların 5' inde (17,9) tGFH' de %25' ten fazla azalma izlenmiştir (p=<0,05). Sağlam glomerül oranı %40' tan az olan hastaların 30'unun (%41,7), %40-65 olanların 23' ünün (%31,99), %65' ten fazla olanların 19' unun (%26,4) takibinde immünsüpresif tedavi ihtiyacı olmuştur (p=<0,05). RRT ihtiyacı sağlam glomerül oranı %40' tan az olanların 8' inde (57,1), %40-65 arası olanların 4'ünde (%28,6), %65' ten fazla olanların 2' sinde (%14,3) izlenmiştir. Hastaların son kontrol değerlerinde üre dışında kreatinin, albumin, proteinüri değerlerinde anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Hastaların başlangıç tGFH değerlerinin başvuru özellikleri ve progresyon ile ilişkisini incelemek için hastaları başvuru tGFH değerlerine göre <46, 46-82 arası, 82< olmak üzere 3 gruba ayırarak karşılaştrdık (Tablo 16-17).

Tablo 16: Başlangıç tGFH değerlerine göre hastaların başvuru özelliklerinin ve histopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması

	tGFH<46 (n:40)	tGFH 46-82 Arası (n:40)	tGFH 82< (n:40)	P
Yaş (Yıl)*	45±13 a	43±11 a	30±12 b	**<0,05**
Erkek Cinsiyet, N(%)	26(%36,1)	24(%33,3)	22(%30,6)	Anlamlı Değil
Kadın Cinsiyet, N(%)	14(%29,2)	16(%33,3)	18(%37,5)	Anlamlı Değil
Obezite, N(%)	8(%25,8)	16(%51,6)	7(%22,6)	Anlamlı Değil
Sigara, N(%)*	12(%48) a	10(%40) ab	3(%12) b	**<0,05**
Hipertansiyon varlığı N(%)*	21(%48,8) a	16(%37,2) a	6(%14) b	**<0,05**
Diyabetes Mellitus Varlığı, N(%)	7(%63,6)	2(%18,2)	2(%18,2)	Anlamlı Değil
Başvuru Şikayeti				
ÜSYE, N(%)	5 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	**<0,05**
Hematüri, N(%)	4 (%19)	5 (%23,8)	12 (%57,1)	Anlamlı Değil
Yan Ağrısı, N(%)	3 (%23,1)	4 (%30,8)	6 (%46,2)	Anlamlı Değil
Global Sklerotik Glomerül Sayısı (ortalama±Std)*	6±4 a	5±4 a	3±4 b	**<0,05**
Global Sklerotik Glomerül Oranı (%)*	35,3±21,0 a	29,2±18,3 a	15,2±16,3 b	**<0,05**
Segmental Sklerotik Glomerül Sayısı (ortalama±Std)	1±2	2±2	2±2	Anlamlı Değil
Kresentik Glomerül Sayısı (ortalama±Std)	2±2	2±4	1±2	Anlamlı Değil
Kresentik Glomerül Oranı (%)*	13,2±17,6 a	10,6±16,7 ab	3,6±7,0 b	**<0,05**
Sağlam Glomerül Oranı (%)*	42,1±27,4 a	49,4±22,5 a	72,2±23,2 b	**<0,05**
İFTA*				
Yok/Hafif	20(%24,4) a	29(%35,4) b	33(%40,2) b	**<0,05**
Orta/Ağır	14(%70) a	5(%25) b	1(%5) b	

İFTA:İnterstisyel fibrozis/tübüler atrofi

* Farklı harf ile ifade edilen parametreler arasında istatiksel olarak anlamlı fark vardır

tGFH >82 olan hasta grubunun yaş ortalaması 30±12, sigara içen sayısı 3(%12), hipertansiyon varlığı 6(%14) olup diğer iki gruba göre anlamlı oranda genç, sigara içme oranı ve hipertansiyon varlığı düşük bulundu (p=<0,05). Histopatolojik bulgular incelendiğinde tGFH >82 olan grupta global sklerotik glomerül sayısı 3±4,

oranı % 15,2±16,3, kresentik glomerül oranı % 3,6±7 olup diğer iki gruba göre anlamlı derecede düşük izlendi (p=<0,05). Yine bu grupta sağlam glomerül oranı % 72,2±23,2 olup, tGFH <82 olan iki gruptan fazla izlendi (p=<0,05). İFTA bulguları tGFH <42 olan grupta diğer iki gruptan fazla izlendi (p=<0,05).

Tablo 17: Başlangıç tGFH değerlerine göre hastaların başvuru laboratuvar değerlerinin ve sonlanım özelliklerinin karşılaştırılması

	tGFH<46 (n:40)	tGFH 46-82 Arası (n:40)	tGFH 82< (n:40)	P
Hemoglobin (g/dL)*	12,2±1,9 a	12,7±2,6 ab	13,4±1,7 b	**<0,05**
Üre (mg/dl)*	73±38 a	42±12 b	33±20 b	**<0,05**
Ürik asit (mg/dl)*	8,1±2,1 a	7,1±1,7 a	5,9±1,7 b	**<0,05**
Kreatinin (mg/dl)*	2,2±0,7 a	1,3±0,2 b	0,7±0,1 c	**<0,05**
Total Protein (g/dL)	6,7±1,0	6,8±0,8	7,1±0,8	Anlamlı Değil
Albumin (g/dL)	3,7±0,6	3,9±0,5	3,9±0,6	Anlamlı Değil
Sodyum (mmol/L)	138±2,8	138±3,9	139±3,1	Anlamlı Değil
Potasyum (mmol/L)*	4,7±0,6 a	4,6±0,4 ab	4,4±0,3 b	**<0,05**
Kalsiyum (mg/dl)	9,2±0,6	9,3±0,5	9,3±0,6	Anlamlı Değil
Total Kolesterol (mg/dl)	220±58	222±68	208±68	Anlamlı Değil
LDL (mg/dl)	144±47	136±53	126±60	Anlamlı Değil
HDL (mg/dl)	46±12	47±15	52±21	Anlamlı Değil
Trigliserid (mg/dl)	181±136	187±125	180±147	Anlamlı Değil
Proteinüri (mg/gün)	2504±1542	2436±1890	1942±1964	Anlamlı Değil
Pyüri, N(%)*	6(%40) ab	8(%53,3) a	1(%6,7) b	**<0,05**
Makroskobik Hematüri, N(%)	7(%31,8)	6(%27,3)	9(%40,9)	Anlamlı Değil
Mikroskobik Hematüri, N(%)	30(%39)	24(%31,2)	23(%29,9)	Anlamlı Değil
Takipte GFH de %25'ten fazla azalma N(%)*	18(%64,3) a	9(%32,1) a	1(%3,6) b	**<0,05**
Takipte GFH de %50'den fazla azalma N(%)*	13(%81,3) a	2(%12,5) b	1(%6,3) b	**<0,05**
İmmünosüpresif Tedavi Alan, N(%)	25(%34,7) a	25(%34,7) ab	22(%30,6) b	Anlamlı Değil
Renal Replasman Tedavi İhtiyacı, N(%)*	12(%85,7) a	1(%7,1) b	1(%7,1) b	**<0,05**
Son Kontrol Kreatinin (mg/dl)	6,1±1,7	1,4±0,8	0,9±0,8	Anlamlı Değil
Son Kontrol Üre (mg/dl)*	91±56 a	54±22 b	34±18 b	**<0,05**
Son Kontrol Albumin (g/dL)	4	4,1	4,1	Anlamlı Değil
Son Kontrol Proteinüri (mg/gün)	1838±2115	1100±1019	1145±1821	Anlamlı Değil

* Farklı harf ile ifade edilen parametreler arasında istatiksel olarak anlamlı fark vardır

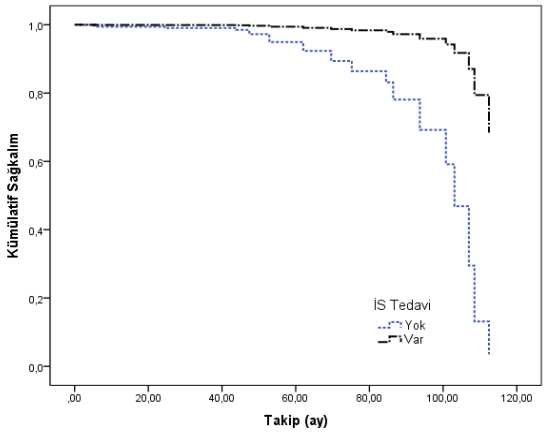
tGFH < 82 olan iki grupta da anlamlı şekilde hemoglobin değerleri daha düşük ve ürik asit değerleri daha yüksek izlendi (p=<0,05). Üre tGFH <46 olan grupta daha yüksek iken, tGFH >46 olan iki grupta benzer çıktı. Üç grupta proteinüri varlığında anlamlı farklılık saptanmadı.

tGFH <46 grubunda tGFH'de %50 den fazla azalma 13 (%81,3) olup diğer iki gruba göre anlamlı oranda fazla izlendi (p=<0,05). Renal replasman ihtiyacı tGFH >46 olan iki grupta benzer olup, tGFH <46 olan gruba göre anlamlı şekilde daha az izlendi (p=<0,05).

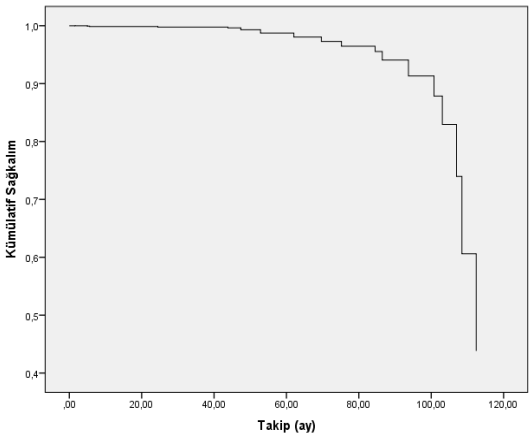
Renal sağkalımı belirleyen faktörlerin Cox regresyon analizinde başvuru albumin, hemoglobin, eGFR, hematüri varlığı ve global sklerotik glomerül oranı anlamlı saptandı (sırayla, p=0,024, p=0,019, p=0,006, p=0,023, p=0,031) (Tablo 18). İmmunosüpresif tedavi alan ve almayan hastaların renal sağkalım grafiği ile tüm hastaların renal sağkalım grafiği Şekil 1ve Şekil 2'de verilmiştir.

Tablo 18: Renal sağkalımı belirleyen faktörlerin Cox regresyon analizi

	P	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
			Lower	Upper
Başvuru Albumin (g/dl)	0,024	0,049	0,004	0,672
Başvuru Hemoglobin (g/dl)	0,019	0,704	0,525	0,944
Başvuru eGFR (ml/dk/1,73m^2)	0,006	0,860	0,773	0,957
Başvuru Hematüri	0,023	0,078	0,009	0,707
Global Sklerotik Glomerül Oranı (%)	0,031	1,064	1,006	1,126



Şekil 1: İmmünosüpresif kullanan ile kullanmayan hastaların renal sağkalım grafiği



Şekil 2: Tüm hastaların renal sağ kalım grafiği

5.TARTIŞMA

Tüm dünyada en sık rastlanan primer glomerüler hastalık olan IgA nefropatisinin tanısının doğrulanmasında böbrek biyopsisi ve immun floresan inceleme olmazsa olmaz bir yere sahiptir. Son yıllarda histopatolojik skorlar ile hastalığın seyrini ve prognozu öngörmeye yönelik birçok çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmaların temel noktası, böbrek dokusundaki mesengial proliferasyon, endokapiller hipersellülarite, skleroz ve interstisyel fibrozis/tubuler atrofi varlığından oluşan bir skorlama sistemi (MEST) ile klinik sonuçları ve prognozu öngörmeye dayanmaktadır (44). Daha sonra bu skorlamaya kresent varlığı da eklendi (45). Validasyon çalışmalarının olumlu sonuçlar vermesi üzerine nefropatologlar tarafından rutin IgA nefropatisi incelemelerinde yeterli doku varlığında MEST-C skoru raporlanmaya başlandı. Çalışmalarda genel olarak daha yüksek skor daha kötü renal sonlanım ile ilişkiliydi. Skorlamanın temel mantığı ne kadar fazla proliferatif lezyon ve doku hasarı bulgusu varsa klinik sonuçların o kadar kötü olması öngörüsü idi. Yine son dönemde Brix ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalarda özellikle ANCA ilişkili vaskülitlerde böbrek biyopsilerinde özellikle sağlam glomerül oranı renal sonuçları öngörmede oldukça başarılı bulunması ve bu temelde oluşturulan skorlama sisteminin klinik sonuçlarla anlamlı korelasyon göstermesi histopatolojik değerlendirmeye farklı bir bakış açısı getirdi (48).

Burada MEST-C skorundan farklı olarak hastalığın böbrek dokusunda oluşturduğu değişiklikler ve hasarın şiddetinin değil, hastalıktan etkilenmemiş glomerül oranının temel alındığı görülmektedir. Böbreğin vaskülitik süreçlerinde olduğu gibi IgA nefropatisinde de çoğunlukla nefritik sendrom tablosunun hakim olması nedeniyle bu hasta grubunda klinik özellikleri, renal sonlanımların böbrek biyopsisindeki sağlam glomerül oranları ile ilişkisini incelemeyi amaçladık. Yine MEST-C skorunun bir parametresi olmayan global olarak skleroza uğramış glomerül sayısı/oranının laboratuvar ve klinik parametreler, tedaviye yanıt ve renal sonlanımlar ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık. Çalışmamıza Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji kliniğinde takip edilmekte olan biyopsi ile kanıtlı IgA nefropatili 120 hasta dahil edildi. Hastaların böbrek biyopsileri incelenerek sağlam glomerül oranları ve global sklerotik glomerül oranı ile birlikte genel hasar bulguları değerlendirildi. Biyopsilerin önemli bir kısmı MEST skorunun rutin değerlendirildiği

dönemden önce yapıldığı için MEST skoru sonuçları ile sağlam glomerül oranı arasındaki konkordansa bakmak mümkün olmadı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri (Tablo-1) literatür verileri ile benzerdi. Hastaların %36'sı başvuru sırasında herhangi bir şikayet olmayıp farklı bir nedenle tetkik edilirken idrar tetkikinden yola çıkılarak tanı konan hastalardı (Tablo-2). Tanı anında hastaların %41,7'sinde hipertansiyon mevcuttu. Bu aynı zamanda eşlik eden en sık komorbidite idi (Tablo-3). Yine tanı sürecinde hastaların %64,7'sinde mikroskopik hematüri var iken makroskopik hematüri oranları da eklendiğinde vakaların %83,2'sinde hematüri mevcuttu. Hastalar ilk başvuruda proteinüri düzeyi açısından değerlendirildiğinde %81,1'inde 1 gramın üzerinde proteinüri vardı. %19'unda ise proteinüri nefrotik düzeydeydi. Ağırlıklı olarak yüksek proteinürili hastalarda olmak üzere vakaların %25'inde aşikar periferik ödem mevcuttu (Tablo-4). Hastaların genel biyokimyasal tetkikleri tablo-5'te verilmiş olup prognostik değeri olan serum albumin düzeyi 3.8 g/dl, kreatinin 1.4 mg/dl ve proteinüri 2297 mg/gün saptandı.

Böbrek biyopsisinde segmental sklerotik glomerül yüzdesi %8,8±11,5 iken global skleroz gelişmiş glomerül oranı daha fazla idi (%26,6±20,3). Biyopsi anında kresent içeren glomerül hastaların %47'sinde mevcuttu ancak kresentli glomerül yüzdesi %9,1 idi. Hastalarımızda kresent görülme oranı oldukça yüksek olmakla birlikte biyopsi başına kresentli glomerül oranı yüksek değildi. Biyopsi sırasında Oxford sınıflaması 48 hastaya (%41) yapılmıştı. Bu hastaların Oxford sınıflama sonuçlarına bakıldığında %47,9'unda segmental glomerüloskleroz, %47,9'unda mezengial hipersellülarite, %46,5'inde tubuler atrofi/intertisyel fibrozis, %5'inde endokapiller proliferasyon saptanmıştı (Tablo 6-7).

Güncel klavuzlar IgA nefropatisinin tedavisinde kanıta dayalı olarak kortikositeroid tedavi önermekte olup, diğer immunosüpresiflerin tek başına ve başlangıç tedavisi için kullanımı için yeterli kanıt yoktur. Glomerülonefrit klavuzları önerileri doğrultusunda, takip süreci değerlendirildiğinde, hastaların 72' sine (%60) immunosüpresif tedavi (kortikosteroid) başlanmıştı. Kortikosteroid tedavisi kullanım süresi ortalama 4,3±5 ay idi. Hastaların bir kısmına Pozzi protokolü uygulanmışken diğerlerine Manno protokolü uygulanmıştı. Kortikosteroid alan 72 hastadan 14'üne (%11,7) şiddetli hastalık veya kortikosteroide yetersiz yanıt/yanıtsızlık nedeniyle

birlikte veya sonra diğer immunosupresif tedaviler de başlanmıştı. Bu 72 hastanın %3,3'ü azatioprin, %4,2'si siklofosfamid, %3,3'ü mikofenolat mofetil ve %2,5'i siklosporin kullanmıştı. Yüksek doz steroid alan her hastaya kalsiyum-D vitamini ve proton pompa inhibitörü de başlanmıştı. Takip sürecinde hastaların %80'ine en az bir RAAS blokeri verilmişti. Hastaların kullanmış olduğu diğer ilaçlar ve immünosüpresif ilaçlarla ilgili bilgiler tablo-8 ve tablo-9'da verilmiştir. Kortikosteroid kullanan hastaların 45'inde (%62,5), mikofenolat kullananların 1'inde (%25), siklosporin kullananların 2'sinde (%66,6) yan etki görülmüş olup siklofosfomid ve azatioprine bağlı yan etki hiçbir hastada görülmemiştir (Tablo-9). Kortikosteroid dışı immünosüpresif ilaç kullanımı oldukça az olduğundan bu ilaçların etkinliğine yönelik istatiksel analiz yapılamamıştır.

Hastaların ortalama takip süresi 45±37,5 aydır. Takiplerinde 19 (%15,8) hastanın yatarak tedavı ihtiyacı olmuş olup, hastaların hiçbiri exitus olmamıştır. Takiplerde 66 (%55,5) hastada tGFH değerlerinde azalma izlenmiştir. Bu hastaların 28'inde (%23,5) tGFH'de %25'ten fazla azalma, 16'sında (%13,4) tGFH'de %50'den fazla azalma izlenmiştir. Hastaların takiplerinde 14'ünün (%11,7) renal replasman ihtiyacı olmuş olup, bunlardan 12'sine (%10) hemodiyaliz, 1'ine (%0,8) periton diyalizi başlanmış ve bir hastaya da renal transplantasyon uygulanmıştır (Tablo-12). Renal sonlanım olarak tGFR'de %50 ve daha fazla azalma ve/veya renal replasman tedavi ihtiyaci gelişmesi alındığında 20 hastada renal sonlanımın gerçekleştiği görülmüştür. Renal sonlanım açısından diğer 100 hasta ile karşılaştırıldığında başvuruda komorbid hastalık olarak diyabetes mellitusa sahip olan hastalarda renal sonlanımın gelişmesi istatiksel olarak anlamlıydı. Yine literatür ile uyumlu olarak laboratuvar parametrelerden üre, kreatinin düzeyi, tGFH, proteinüri miktarı, tubüler atrofi / intertisyel fibrozis varlığı kötü renal sonlanım ile anlamlı ilişkili bulundu. Bu geleneksel göstergeler dışında global sklerotik glomerül oranı fazla olan hastalarda kötü renal sonlanıma erişme oranı anlamlı düzeyde artarken, sağlam glomerül oranı daha fazla olan hastalarda kötü renal sonlanım anlamlı olarak daha düşüktü. Ayrıca kötü renal sonlanım gelişen hastalarda ürik asit düzeyi anlamlı şekilde daha yüksekti. Bu hastalar aynı zamanda daha düşük eGFR düzeylerin sahip olduklarından bu ilişkinin ağırlıklı olarak eGFR kaynaklı olduğunu düşündürdü. Yine kötü renal sonlanıma sahip grupta hemoglobin düzeyinin anlamlı

şekilde daha düşük olması renal anemi ile ilişkilendirildi. Serum albümin düzeyi kötü renal sonlanımlı grupta daha düşük olmakla birlikte istatiksel anlamlılığa ulaşmıyordu. Serum total proteini ise kötü prognozlu grupta daha düşüktü. Renal sonlanıma etki eden parametreler içinde kötü renal sonlanım ile ilişkili en kuvvetli parametreler intersitisyel fibrozis/tubuler atrofi varlığı, yüksek serum üre, kreatinin düzeyi, düşük eGFR ve yüksek ürik asit düzeyi idi ($p<0.001$). Diyabet varlığı, proteinüri düzeyi, serum total protein düzeyi, global sklerotik glomerül oranı ve sağlam glomerül oranında bu prognostik ilişki anlamlı olmakla birlikte daha zayıftı (Tablo-13).

Tanı anı biyopsisindeki sağlam glomerül oranının klinik ve laboratuar parametreler, özellikle de renal sonlanımla ilişkisini değerlendirmek amacıyla hastalar sağlam glomerül oranlarına göre üç gruba ayrıldı. Grup I: sağlam glomerül oranı <%40, Grup II: sağlam glomerül oranı %40-%65, Grup III: sağlam glomerül oranı>%65. Gruplar hasta sayısı, cinsiyet, diyabet varlığı, serum albumin düzeyi açısından benzer özelliklere sahipti. Ancak sağlam glomerül oranı en yüksek olan Grup III'te hipertansiyon sıklığı anlamlı derecede daha düşüktü. Yine aynı grupta başvuruda hematüri varlığı anlamlı şekilde yüksekti. Beklendiği üzere Grup III'te Grup I ve II'ye oranla üre, kreatinin ve ürik asit anlamlı düzeyde düşük iken eGFR yüksekti. Grup III'te proteinüri Grup I'e oranla anlamlı düzeyde daha azdı. Geleneksel bilgilerle uyumlu olarak daha iyi renal fonksiyonlara sahip Grup III'te makroskopik hematüri görülme sıklığı, diğer gruplardan anlamlı şekilde daha fazlaydı. Yine daha iyi fonksiyonlara sahip Grup III'te total kolesterol düzeyi daha düşük saptandı. Sağlam glomerül sayısının diğer histopatolojik bulgular ile korelasyonu değerlendirildiğinde Grup III'te global sklerotik glomerül sayısı diğer iki gruptan belirgin şekilde daha düşüktü. Oransal olarak bakıldığında ise sağlam glomerül sayısı azaldıkça Grup III'ten I'e doğru global sklerotik glomerül oranı artmaktaydı. Kresentli glomerül sayısı ve oranı ise sağlam glomerül oranı %40'ın altına indiğinde anlamlı oranda artmaktaydı. Önemli bir histopatolojik prognoz göstergesi olan İFTA açısından gruplar incelendiğinde hafif İFTA bulguları Grup III'te Grup I'e oranla anlamlı oranda fazla iken orta/ağır İFTA bulguları Grup I'de belirgin şekilde fazlaydı.

Başvuruda sağlam glomerül oranları temelinde yapılan değerlendirmede dikkat çeken önemli bir bulgu ise takip süreci değerlendirildiğinde başvuruda %40' tan az sağlam glomerül oranına sahip grupta eGFR'de %25'ten fazla azalma, diğer iki gruba göre anlamlı oranda daha yüksek bulunmuş, ancak takip sürecinin sonunda ulaşılan kreatinin düzeyi, serum albumin düzeyi, proteinüri düzeyi ve renal replasman ihtiyacı gibi önemli prognostik parametreler ile ilişkili saptanmamıştır.

Bir diğer önemli husus ise sağlam glomerül oranı yüksek olan grupta immünosüpresif ilaç başlama endikasyonları, düşük sağlam glomerül oranlı gruba oranla anlamlı düzeyde daha az gelişmiş yani immunosüpresif ilaç ihtiyacı daha az gözlenmiştir. İlk tanı anında daha dezavantajlı görünen düşük sağlam glomerül oranına sahip hastalarda takip sürecinin sonunda kreatinin düzeyi, serum albumin düzeyi, proteinüri düzeyleri ve renal replasman tedavisi ihtiyacı açısından diğer iki grup ile fark görülmemesi dikkat çekicidir. Histopatolojik olarak daha dezavantajlı olmasına rağmen takibin sonunda risk göstergelerinin büyük oranda eşitlenmesi, bu gruptaki daha yüksek oranda immünosüpresif tedavi görmeleri ve bu tedaviden fayda görerek sonuçların daha avantajlı görünen diğer iki grup ile eşitlenmesine neden olmuş olabilir. Bu hipotezimiz doğru ise o zaman mevcut kriterler doğrultusunda koyduğumuz immünosüpresif ilaç endikasyonları nedeniyle aslında tedaviden fayda görebilecek daha iyi başlangıç parametrelerine sahip hastalar tedaviden mahrum kalıyor olabilirler. Günümüzde bu hasta grubunun optimal tedavi kriterlerinin ne olduğu halen tartışmalı bir konu olup çalışmalar devam etmektedir.

Sağlam glomerül oranı ile benzer şekilde hastalar başvuru anında tGFR değerlerine göre Grup I: tGFR<46 ml/dk, Grup II: tGFR: 46-82 ml/dk, Grup III: tGFR> 82 ml/dk olarak kategorize edildi. Başvuru tGFR düzeyleri ile demografik özellikler, klinik ve laboratuar prognostik parametreler arasındaki korelasyon değerlendirildi. Daha iyi tGFR grubunda olan hastalar (Grup III) anlamlı şekilde diğer iki gruptan genç idiler ve daha az bir kısmı sigara içmekteydiler. Aynı şekilde daha iyi bir hemoglobin ve düşük ürik asit seviyesine sahiptiler. Gruplar histopatolojik parametreler açısından değerlendirildiğinde global sklerotik glomerül sayısı/oranı beklendiği üzere Grup III'te anlamlı düzeyde düşüktü. İlginç olarak segmental sklerotik glomerül sayısı ve kresentik glomerül sayısı tüm gruplarda benzerdi. Oransal olarak değerlendirildiğinde düşük tGFR'li grupta kresentik

glomerül oranı belirgin şekilde daha fazla görüldü. Sağlam glomerül oranı gruplar arasında global sklerotik glomerül oranının tam tersi bir dağılım paternine sahipti. Yine beklentilerle paralel olarak tüm İFTA bulguları Grup I'de diğer iki gruba oranla anlamlı oranda yüksekti. Renal replasman tedavi ihtiyacı ve tGFR'de %50'den fazla azalma düşük tGFR'li grupta diğer iki gruba oranla belirgin şekilde daha fazlaydı.

İmmünosüpresif tedavi uygulanan hasta oranları her üç tGFR grubunda da benzerdi. Ancak takip sürecinin sonunda ulaşılan serum albumin düzeyi ve proteinüri miktarları önemli prognostik göstergeler tüm gruplarda benzerlik göstermekteydi.

İmmünosupresif tedavi verilen 72 hastanın 29'unda (%40,3) tam yanıt, 24'ünde (%33,3) kısmi yanıt izlenirken 15'inde (%20,8) tedaviye yanıt izlenmemiştir. Bu oranlar genel literatür verilerinden farklı değildi. Yanıt alındıktan sonra hastaların takiplerinde 7 (%10) hastada remisyon sonrası nüks izlenmiştir. Yanıt alınmayan veya yanıt alındıktan sonra nüks eden hastalarda Siklofosfamid, Mikofenolat, Azathiopurin ve Siklosporin A ikincil tedavi olarak verilmiştir. Hasta sayılarının az olması nedeniyle ikincil tedaviye yanıt istatiksel olarak değerlendirilememiştir (Tablo 9). İmmünosupresif tedavi başlanan hastalarda tedaviye yanıtı etkileyen parametleri değerlendirilirken tam ve kısmi yanıt alınan hastalar bir grup olarak kabul edildi (Tablo 10). Steroid tedavisine yanıt alınamayan hastaların ortak özellikleri başvuru üre, kreatinin ve proteinürileri anlamlı şekilde daha yüksek bulunup, serum albümin ve total protein düzeyleri anlamlı şekilde daha düşük olan hastalardı. Tedaviye yanıtı etkileyen parametreler Cox regresyon analizinde incelediğimizde tanı yaşı, cinsiyet, başvuruda hipertansiyon varlığı ve başvuru eGFR tedaviye yanıtı belirleyen parametrelerdi (Tablo 11). Bu verilere göre tedaviye yanıt alınamayan hastaların tanı yaşı alınanlara oranla daha düşüktü. Ayrıca kadın olmak da tedaviye yanıtı azaltan bir parametre olarak görülmekteydi. Yine başvuruda hipertansif olan hastalarda da tedaviye yanıt daha kötüydü. Aynı şekilde başvuru tGFR'sinin daha düşük olması da tedaviye yanıtı azaltan önemli bir parametreydi. Serum albümin düzeyi, eşlik eden diğer komorbiditeler, global sklerotik glomerül oranı ve sağlam glomerül oranı dahil diğer tüm histopatolojik bulgular tedaviye yanıtı belirleyen parametrelerden değildi.

Renal sağkalımı belirleyen faktörlerin Cox regresyon analizinde; oluşturulan modellerde başvuru kreatinini/tGFR düzeyi, serum albumin düzeyi, global sklerotik

glomerül oranı ve başvuruda makroskopik hematüri varlığı en kuvvetli parametreler olarak saptandı. Sağlam glomerül oranı renal sağkalım ile ilişkili bulunmakla birlikte modele global sklerotik glomerül oranı dahil edildiğinde anlamlılığını yitirmekteydi. Yine, prognoz ile ilişkili olan başvuru sırasında hipertansiyon ve İFTA bulgularının varlığı, modele global sklerotik glomerül ve sağlam glomerül oranı eklendiğinde anlamlılığını yitirmekteydi. IgA nefropatisinde geleneksel prognoz göstergeleri arasında başvuru kreatinini, protenüri düzeyi, yüksek MEST skoru ve eşlik eden hipertansiyon sayılmaktadır. Çalışmamızda çoklu regresyon analizi sonucunda serum albumin düzeyi ile birlikte MEST skorundan ayrı olarak global sklerotik glomerül oranı bir histopatolojik parametre olarak ortaya konmuştur. Ancak hem sağlam glomerül oranı ve tGFR bazlı grup karşılaştırmalarında hem de çoklu regresyon analizlerinde proteinüri düzeyi ile renal sağkalım arasında bir ilişki gösterilememiştir. Özellikle sağlam glomerül oranı az olan grupta daha fazla hasta immünosüpresif tedavi görürken daha yüksek glomerül oranına sahip grubun belirgin şekilde daha az tedavi edilmesi ve bunun sonucunda takip sonu proteinüri düzeylerinin benzer olması tedavinin proteinüri ve hastalık aktivitesi üzerine olumlu etkisinin bir sonucu olabilir. Literatür ile uyumlu olarak başvuruda makroskopik hematürisi olan grupta renal sürvi anlamlı olarak daha iyiydi. Literatürden farklı olan bir bulgu ise başvuru hemoglobin düzeyi daha düşük olan hastalarda renal sürvinin anlamlı olarak daha kötü olmasıydı. Bu durum özellikle renal disfonksiyonun şiddeti ile ilişkili olmakla birlikte, şiddetli proteinüri, malnütrisyon ve eşlik eden komorbiditelerin daha fazla olmasıyla da ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızın başlıca limitasyonları retrospektif ve tek merkezli olmasıydı. Ayrıca günümüzde rutin histopatolojik skorlama yöntemi olarak kullanılan MEST skorunun hastaların önemli bir kısmında yapılmamış olması teore ettiğimiz veri setinin standart yöntemle mukayese edilmesine imkan vermemiştir.

6.SONUÇ

IgAN'li hastaların böbrek biyopsisi incelemesinde son yıllarda rutin olarak değerlendirmeye giren histopatolojik skorlama indeksi (MEST-C) renal sonlanımlar ve prognoz açısından prediktif potansiyele sahip görünmektedir. Daha çok böbrek dokusundaki proliferatif lezyonların şiddetine ve doku hasarının düzeyini temel alan bu indeksten farklı olarak değişik nefritik tablolarda faydalı olabileceği gösterilmiş olan sağlam ve global sklerotik glomerül sayısı/oranının bu hasta grubunda demografik, laboratuvar ve klinik sonlanımlar ile ilişkisinin değerlendirmesini amaçlayan çalışmamızda, sağlam glomerül oranının makroskopik hematüri ile pozitif korelasyon, hipertansiyon, üre/kreatinin/tGFR, ürik asit, proteinüri düzeyi, total kolesterol, takipte tGFR'de %25'ten daha fazla azalma, global ve segmental sklerotik glomerül sayısı, kresentli glomerül sayısı, immünosüpresif tedavi başlama sıklığı ile anlamlı negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. İmmünosüpresif tedaviye yanıtı belirleyen parametreler içinde sağlam ve global sklerotik glomerül oranı dahil hiçbir histopatolojik bulgunun yol gösterici olmadığı görülmektedir. Yaş, cinsiyet, eşlik eden hipertansiyon ve başvuru kreatinin/tGFR'si tedaviye yanıtı belirleyen önemli parametrelerdir. Renal sağkalımı belirleyen faktörlerin Cox regresyon analizinde geleneksel prognoz göstergelerinden başvuru kreatinin/tGFR düzeyi ile renal sonlanımlar arasında kuvvetli ilişki görülmekteydi. Benzer şekilde başvuru sırasındaki serum albümin düzeyinin de renal sağkalım göstergesi olarak anlamlılığa sahip olduğu gösterildi. Mevcut klavuzların önerileri doğrultusunda immünosüpresif tedavi endikasyonu konarak tedavi uygulanmış hastalarda immünosüpresif almayanlara oranla renal sağkalım anlamlı şekilde daha kötüydü. Bu tedavi başarısızlığından ziyede daha ılımlı hastalığa sahip hastaların immünosüpresif tedavi almamasıyla ilişkiliydi. Tek değişkenli analizde sağlam glomerül oranı renal sağkalım ile anlamlı korelasyon gösterirken sklerotik glomerül oranı Cox regresyon analizinde daha güçlü bir prognoz göstergesi olarak görünmekteydi.

Sonuç olarak IgAN'de böbrek biyopsisinde sağlam glomerül oranı ve global sklerotik glomerül oranı renal sonlanımlar ile korelasyon göstermektedir. Özellikle sklerotik glomerül oranı bu hasta grubunun takibinde klinisyenlere yol gösterebilir. Bu ilişkinin tam olarak ortaya konması daha kapsamlı çalışmalar ile mümkün olabilecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Tan M, Li W, Zou G, Zhang C, Fang J. Clinicopathological features and outcomes of IgA nephropathy with hematuria and/or minimal proteinuria. Kidney and Blood Pressure Research. 2015;40(2):200-6.

2. Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA nephropathy. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2017;12(4):677-86.

3. Wu M-Y, Chen C-S, Yiang G-T, Cheng P-W, Chen Y-L, Chiu H-C, et al. The emerging role of pathogenesis of IgA nephropathy. Journal of clinical medicine. 2018;7(8):225.

4. TURGUT D, DEDE F. IgA Nefropatisinde Patogenez ve Güncel Tedavi Yaklaşımları. Turkiye Klinikleri Nephrology-Special Topics. 2013;6(2):34-9.

5. Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. New England Journal of Medicine. 2002;347(10):738-48.

6. Al-Tu'ma JF, Al-Saegh RM. THE CLINICAL SPECTRUM OF IMMUNOGLOBULIN A NEPHROPATHY.

7. Magistroni R, D'Agati VD, Appel GB, Kiryluk K. New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. Kidney international. 2015;88(5):974-89.

8. Rath A, Tewari R, Mendonca S, Badwal S, Nijhawan VS. Oxford classification of IgA nephropathy and C4d deposition; correlation and its implication. Journal of nephropharmacology. 2016;5(2):75.

9. Briganti EM, Dowling J, Finlay M, Hill PA, Jones CL, Kincaid- Smith PS, et al. The incidence of biopsy- proven glomerulonephritis in Australia. Nephrology Dialysis Transplantation. 2001;16(7):1364-7.

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

11. Karl Skorecki GMC, Philip A. Marsden, Maarten W. Taal, Alan S. L. Yu, Valerie Luyckx. Ig A nephropathy. 2015.

12. Wyatt RJ, Julian BA, Baehler RW, Stafford CC, McMorrow RG, Ferguson T, et al. Epidemiology of IgA nephropathy in central and eastern Kentucky for the period 1975 through 1994. Central Kentucky Region of the Southeastern United States IgA Nephropathy DATABANK Project. Journal of the American Society of Nephrology. 1998;9(5):853-8.

13. Eckardt K-U, Kasiske BL. KDIGO clinical practice guideline for Glomerulonephritis foreword. NATURE PUBLISHING GROUP 75 VARICK ST, 9TH FLR, NEW YORK, NY 10013-1917 USA; 2012.

14. Ozturk S SA, Seyahi N, . Demographic and clinical characteristics of primary glomerular diseases in Turkey. 2014.

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

16. Frimat L, Kessler M. Controversies concerning the importance of genetic polymorphism in IgA nephropathy. Nephrology Dialysis Transplantation. 2002;17(4):542-5.

17. John H Galla. IgA nephropathy. Kıdney International. 1995

18. Oortwijn BD, Rastaldi MP, Roos A, Mattinzoli D, Daha MR, Van Kooten C. Demonstration of secretory IgA in kidneys of patients with IgA nephropathy. Nephrology Dialysis Transplantation. 2007;22(11):3191-5.

19. Barratt J, Feehally J, Smith AC, editors. Pathogenesis of IgA nephropathy. Seminars in nephrology; 2004: Elsevier.

20. Suzuki H, Moldoveanu Z, Hall S, Brown R, Vu HL, Novak L, et al. IgA1-secreting cell lines from patients with IgA nephropathy produce aberrantly glycosylated IgA1. The Journal of clinical investigation. 2008;118(2):629-39.

21. Lai KN. Pathogenesis of IgA nephropathy. Nature reviews Nephrology. 2012;8(5):275.

22. Kokubo T, Hiki Y, Iwase H, Tanaka A, Toma K, Hotta K, et al. Protective role of IgA1 glycans against IgA1 self-aggregation and adhesion to extracellular matrix proteins. Journal of the American Society of Nephrology. 1998;9(11):2048-54.

23. Chan LY, Leung JC, Tsang AW, Tang SC, Lai KN. Activation of tubular epithelial cells by mesangial-derived TNF-α: Glomerulotubular communication in IgA nephropathy. Kidney international. 2005;67(2):602-12.

24. van Kooten C, Daha MR, van Es LA. Tubular epithelial cells: A critical cell type in the regulation of renal inflammatory processes. Nephron Experimental Nephrology. 1999;7(5-6):429-37.

25. Tam KY, Leung JC, Chan LY, Lam MF, Tang SC, Lai KN. In vitro enhanced chemotaxis of CD25+ mononuclear cells in patients with familial IgAN through glomerulotubular interactions. American Journal of Physiology-Renal Physiology. 2010;299(2):F359-F68.

26. Hall C, Bradley R, Kerr A, Attoti R, Peat D. Clinical value of renal biopsy in patients with asymptomatic microscopic hematuria with and without low-grade proteinuria. Clinical nephrology. 2004;62(4):267-72.

27. Mario E. ROFL, R. López, A. López, O. Aljama. Mesangial C4d deposition: a new prognostic factor in IgA nephropathy. 2009.

28. Gutiérrez E, González E, Hernández E, Morales E, Martínez MÁ, Usera G, et al. Factors that determine an incomplete recovery of renal function in macrohematuria-induced acute renal failure of IgA nephropathy. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2007;2(1):51-7.

29. Faria B, Henriques C, Matos A, Daha M, Pestana M, Seelen M. Combined C 4d and CD 3 immunostaining predicts immunoglobulin (Ig) A nephropathy progression. Clinical & Experimental Immunology. 2015;179(2):354-61.

30. Fabiano RC. PS, de Almeida Araújo S., Simões E Silva AC. Immunoglobulin a nephropathy: Pathological markers of renal survival in paediatric patients. 2016.

31. Daha MR vKC. Role of complement in IgA nephropathy. 2016.

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

33. Sohail Abdul Salim M, FASN, FACP Consultant Physician. Ig A Nephropathy. Affiliate Faculty, Department of Internal Medicine, Division of Nephrology. 2018(University of Mississippi Medical Center).

34. Catapano F, Chiodini P, De Nicola L, Minutolo R, Zamboli P, Gallo C, et al. Antiproteinuric response to dual blockade of the renin-angiotensin system in primary glomerulonephritis: meta-analysis and metaregression. American Journal of Kidney Diseases. 2008;52(3):475-85.

35. Lai KN, Tang SC, Schena FP, Novak J, Tomino Y, Fogo AB, et al. IgA nephropathy. Nature Reviews Disease Primers. 2016;2:16001.

36. Lv J, Xu D, Perkovic V, Ma X, Johnson DW, Woodward M, et al. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology. 2012;23(6):1108-16.

37. Yuzawa Y, Yamamoto R, Takahashi K, Katafuchi R, Tomita M, Fujigaki Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for IgA nephropathy 2014. Clinical and experimental nephrology. 2016;20(4):511-35.

38. Pozzi C, Andrulli S, Pani A, Scaini P, Del Vecchio L, Fogazzi G, et al. Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology. 2010;21(10):1783-90.

39. Geddes CC, Rauta V, Gronhagen-Riska C, Bartosik LP, Jardine AG, Ibels LS, et al. A tricontinental view of IgA nephropathy. Nephrology Dialysis Transplantation. 2003;18(8):1541-8.

40. Wakai K, Kawamura T, Endoh M, Kojima M, Tomino Y, Tamakoshi A, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. Nephrology Dialysis Transplantation. 2006;21(10):2800-8.

41. Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. American journal of kidney diseases. 1997;29(6):829-42.

42. Hotta O, Furuta T, Chiba S, Tomioka S, Taguma Y. Regression of IgA nephropathy: a repeat biopsy study. American journal of kidney diseases. 2002;39(3):493-502.

43. Berthoux F, Mohey H, Laurent B, Mariat C, Afiani A, Thibaudin L. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology. 2011;22(4):752-61.

44. Saha MK, Julian BA, Novak J, Rizk DV. Secondary IgA nephropathy. Kidney international. 2018;94(4):674-81.

45. Haas M, Verhave JC, Liu Z-H, Alpers CE, Barratt J, Becker JU, et al. A multicenter study of the predictive value of crescents in IgA nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology. 2017;28(2):691-701.

46. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. 2012.

47. Boyd JK CC, Molyneux K, Feehally J, Barratt J. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. Kidney international. 2012 May:833-43.

48. Brix SR, Noriega M, Tennstedt P, Vettorazzi E, Busch M, Nitschke M, et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. Kidney international. 2018;94(6):1177-88.

8. EKLER

EK 1. TEZ ONAY BELGESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Adı Soyadı	NUR BEYZA EMİRALİ
TC Kimlik No:	
Uzmanlık Dalı(Anadal)	İÇ HASTALIKLARI
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	HASEKİ SUAM

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

Prof.Dr. Abdülbaki KUMBASAR
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Akademik Kurul Karar Tarihi:	19.03.2019
Karar No:	159
Tez Konusu:	(x) Uygundur. ( ) Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur ( ) Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. ( ) Uygun değildir.

Ek:
1-Tez konusu onay formu
2-Tez konusu hakem değerlendirme formu

9. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Nur Beyza Emirali

Doğum Yeri ve Tarihi : Tokat / 25.02.1989

Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti

Medeni Durumu : Evli

İletişim Adresi ve Telefonu : beyzacigdem49@gmail.com / 05465849578

Yabancı Dil : İngilizce

II. Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tokat Anadolu Lisesi

Atatürk İlköğretim Okulu (Tokat)

III. Ünvanları

Asistan Doktor

IV. Mesleki Deneyimi

S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları

V. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI. Bilimsel İlgi Alanları

VII. Bilimsel Etkinlikler

VIII. Diğer Bilgiler