

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI  
Prof.Dr. Necla ÇEVİK

KONJUGE HAEMOPHILUS INFLUENZAE TİP B AŞISI (PRP - T)  
VE İMMUNGLOBULİN A NEFROPATİSİ

49368

UZMANLIK TEZİ  
Dr.Alper SOYLU

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ  
Doç.Dr. Salih KAVUKÇU

İzmir - 1996

## TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim süresince deneyim ve bilgilerini aktararak yetiŐmemde büyük emeği olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Necla ÇEVİK ve tüm öğretim üyelerine, tez konumun seçiminde ve çalışmalarımın yürütülmesinde katkı ve yardımlarını esirgemeyen, tez danışmanım Doç.Dr. Salih KAVUKÇU'ya, laboratuvar aşamasında katkı ve özverili yardımlarından dolayı Yrd.Doç.Dr. Sölen SARIOĞLU, Vet.Dr. Çetin PEKÇETİN ve Yrd.Doç.Dr. Mehmet TÖRKMEN'e sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Dr.Alper SOYLU

## KISALTMALAR

- **GN** : Glomerulonefrit
- **IgAN** : İmmunglobulin A nefropatisi
- **ESRD** : Son evre böbrek yetmezliği (end stage renal disease)
- **GBM** : Glomerüler bazal membran
- **IC** : İmmun kompleks
- **İg** : İmmunglobulin
- **HLA** : Human lökosit antijenleri
- **MHC** : Major histokompatibilite kompleksi (major histocompatibility complex)
- **SLE** : Sistemik lupus eritematozus
- **RES** : Retikuloendotelial sistem
- **Hib** : Haemophilus influenzae tip b
- **PRP** : Haemophilus influenzae tip b'nin kapsüler polisakkaridi (poliribozil ribitol fosfat)
- **PRP-T** : Tetanoz proteinine kovalent olarak bağlanmış Hib kapsüler polisakkaridi
- **HD** : İnsan dozu (human dose)

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GLOMERÜL YAPISI.....	3
GLOMERÜLER HASARIN PATOGENEZİ.....	6
GLOMERÜLER HASARIN İMMUNOLOJİK MEKANİZMALARI.....	7
GLOMERÜLER HASTALIKLARIN PATOLOJİSİ.....	13
İMMUNGLOBULİNLER VE IgA.....	14
IgA Sistemi.....	15
IgA NEFROPATİSİ.....	17
IgA Nefropatisinin Patogenezi.....	25
HAEMOPHİLUS İNFLUENZAE.....	27
HAEMOPHİLUS İNFLUENZAE'YA KARŞI BAĞIŞIKLIK.....	33
HAEMOPHİLUS İNFLUENZAE TİP B AŞILARI.....	35
GEREÇ ve YÖNTEM.....	39
Deney Hayvanları, Aşı ve İdrar İncelenmesi.....	39
Yöntem.....	39
Histopatolojik Değerlendirme.....	40
İstatistiksel Değerlendirme.....	41
BULGULAR.....	42
Birinci Grup.....	42
İkinci Grup.....	44
Üçüncü Grup.....	45
TARTIŞMA.....	48
SONUÇLAR.....	54
ÖZET.....	55
KAYNAKLAR.....	57

## GİRİŞ ve AMAÇ

İmmunglobulin A nefropatisi (IgAN) tüm dünyada en yaygın primer glomerüler hastalık olarak tanımlanmaktadır (1,2). Son evre böbrek yetmezliğinin (ESRD) başlıca nedenlerindedir (3). IgAN'nin kesin tanısı histopatolojik olarak konulabilir; mezangiumda yaygın IgA depolanması yanında, buna eşlik eden değişik derecelerde fokal veya yaygın mezangial proliferasyon ile karakterizedir. IgA dışında, daha az sıklık ve yoğunlukta IgG, IgM, C3 ve terminal kompleman komponentleri de mezangiumda birikebilir (1,2).

IgAN primer (Berger hastalığı) ve diğer nedenlere sekonder olarak gelişebilir. Sekonder IgAN nedenleri içinde bağ dokusu (ankilozan spondilit, romatoid artrit), intestinal (celiac hastalığı, ülseratif kolit, Crohn hastalığı), dermatolojik (dermatitis herpetiformis), neoplastik (karsinomlar, IgA gammopatisi, non-Hodgkin lenfoma), hematolojik (siklik nötropeni, polisitemi, immuntrombositopeni), enfeksiyöz hastalıklar (toksoplazmozis, lepra, HIV ve mikoplazma enfeksiyonları), ve diğer nedenler (sarkoidoz, amiloidoz, myastenia gravis, idiopatik pulmoner hemosiderozis) bildirilmiştir (1,2).

IgAN'nin patogenezi açık olarak bilinmemesine karşın, mukozal yüzeylerdeki enfeksiyon veya antijenik uyarılarla klinik bulgular arasında kısa bir süre olması, hastalığın enfeksiyonlarla ilişkili bir glomerulonefrit (GN) olduğunu düşündürmektedir. Glomerüler zedelenmenin, nefritojenik antijen-IgA antikor komplekslerinin oluşmasına bağlı olarak meydana gelebileceği bildirilmiştir. IgAN'li hastaların glomerüllerinde sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüsü, hepatit B virüsü, adenovirüs, herpes simpleks virüsü, Escherichia coli O ve K antijenleri, gluten, kazein ve soya fasülyesine ait antijenler gösterilmiştir. Bu nedenlerle IgAN'nin, konağın kronik olarak karşılaştığı çevresel antijenlere karşı, iyi kontrol edilemeyen mukozal immun yanıtın kaynaklandığı düşünülmektedir. Antijenlerle uyarılan mukozal ve periferik kan lenfositlerinde, IgA antikor ve polimerlerinin sentezinin arttığı öne sürülmektedir (4,5). IgAN olduğu bilinen hastalar tetanoz toksoidi ile immunize edildiklerinde, anti-tetanoz toksoid IgA antikorlarında abartılı bir artış olduğu gözlenmiştir (6).

Haemophilus influenzae da dahil olmak üzere, Gram-negatif bakterilerin veya onların hücre duvarı komponentlerinin intraperitoneal olarak enjeksiyonlarını takiben, farelerde glomerüler mezangiumda IgA ve C3 depolandığı görülmüştür (5). Öte yandan, farinks mukozasında Haemophilus parainfluenzae kolonizasyonu bulunan çocuklarda, IgAN'nin sık görüldüğü öne sürülmektedir (4).

Çocuklarda aşılama programına alınan konjuge Haemophilus influenzae tip b aşısının içeriği, Haemophilus influenzae tip b'nin kapsüler polisakkaridi (poliribozil ribitol fosfat: PRP) ve bunun bağlandığı değişik proteinlerden oluşmaktadır. Bu aşının rutin uygulamada ilk 12-15 ay içinde üç-dört doz şeklinde yapılması önerilmektedir (7).

Bu çalışmada, tetanoz proteinine (T) bağlanmış Haemophilus influenzae tip b'nin kapsüler polisakkaridini içeren "konjuge Haemophilus influenzae tip b aşısı" nın (PRP-T) farelerde sekonder IgAN oluşturma riski araştırılmıştır.

## GENEL BİLGİLER

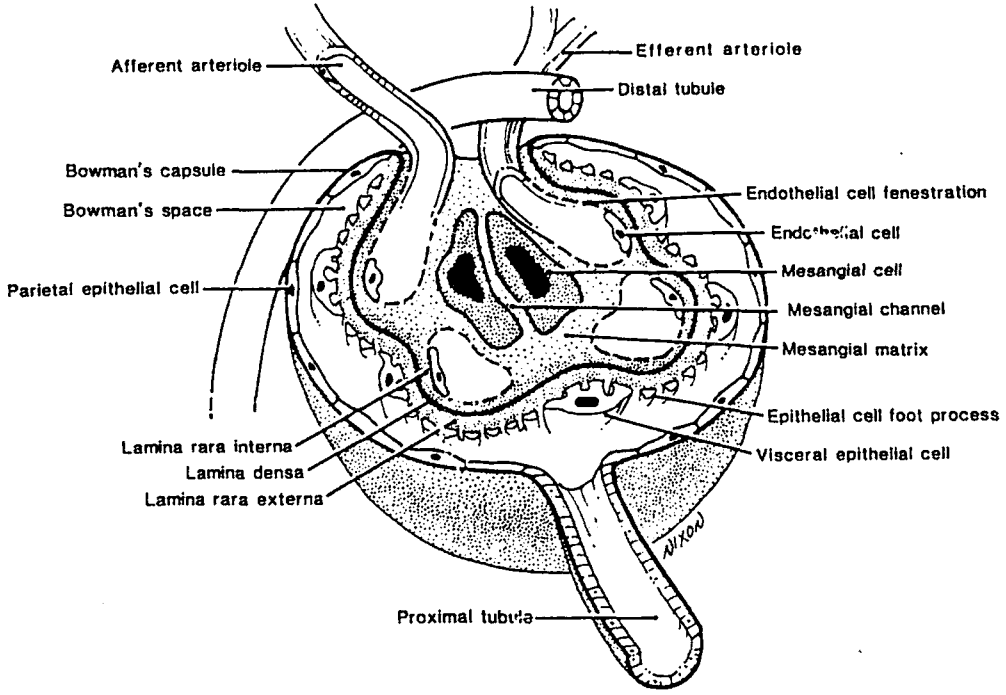
### *GLOMERÜL YAPISI*

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

Her bir glomerülden, afferent arteriolün girip, efferent arteriolün terkettiği bir "vasküler kutup" ve proksimal kıvrımlı tübülün başladığı bir "üriner kutup" bulunur (8) (Şekil 1). Afferent arteriol glomerüle girdikten sonra, her biri ayrı bir kapiller yumak oluşturan, 2-5 ana dala ayrılır.

Kapiller damarların duvarını çevreleyen "endotel hücreleri" birbirinden fenestralar ile ayrılırlar. Bu kendine özgü yapı, kan kaynaklı faktörlerin bazal membran ile direkt temasını sağlar (9). Bu hücrelerin gözenekleri de diğer organların fenestralı kapillerlerinden farklı olarak hem sayıca daha fazladır, hem de daha büyüktür ve ince zarlar ile örtülü değildir (8). Endotel hücreleri çeşitli koagülasyon proteinleri, büyüme faktörleri, sitokinler, ekstraselüler matriks proteinleri, vazoaaktif aminler ve reaktif oksijen metabolitleri sentezlemelerinin yanısıra, kan hücreleri ile ilişkilerini kolaylaştıracak immun bağlanma moleküllerini taşırlar ve potansiyel antijen sunucu hücreler olarak görev yaparlar (9,10).

"Glomerüler bazal membran (GBM)" internal olarak endotel hücreleri ve eksternal olarak visseral epitel hücreleri ile çevrilmiş, özelleşmiş bir ekstraselüler matrikstir. Kapiller damarlardaki kanı Bowman aralığından ayıran tek devamlı yapıdır ve elektron mikroskopik incelemede merkezde yoğun, her iki yanda ise gevşek tabakalardan oluştuğu gösterilmiştir. Çoğunlukla tip IV kollajenden oluşan merkezdeki yoğun tabaka fiziksel bir filtre görevi taşımakta ve albuminden daha büyük moleküllerin filtrasyonunu hemen hemen tamamen önlemektedir. Daha çok iç ve dıştaki gevşek tabakalarda bulunan ve büyük çoğunlukla heparan sülfattan oluşan glikozaminoglikanlar ise elektriksel filtre görevi yaparlar. Tablo I'de glomerüler matriksin yapısında bulunan moleküller gösterilmiştir (8,9).



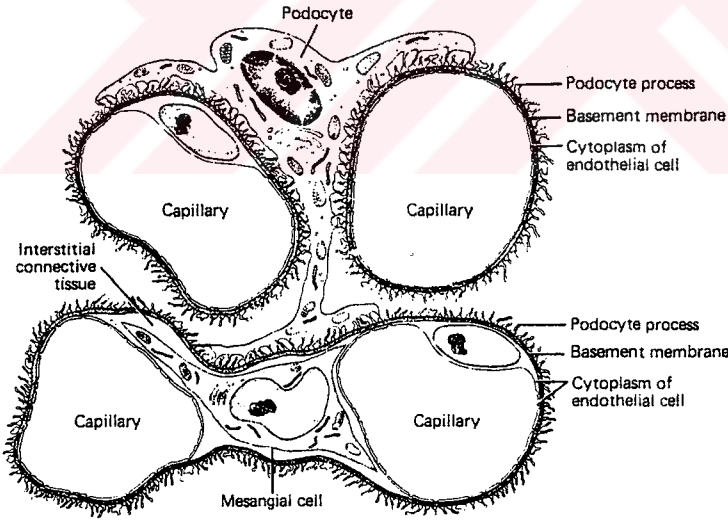
**Şekil 1:** Glomerül ve çevre yapıların şematik gösterimi (Kaynak 13'ten alınmıştır).

**Tablo I:** Glomerüler matriks yapısında bulunan moleküller

Yapı	MA (kDa)	GBM	Mezangial matriks
Kollajen Tip IV	550	+	+
Goodpasture antijeni [ $\alpha 3$ (IV) kollajen]	25	+	-
Alport antijeni [ $\alpha 5$ (IV) kollajen]	28	+	-
Kollajen V	450	+	+
Fibronektin	500	+	+
Laminin	1000	+	+
Entactin/nidogen	150	+	+
Heparan sulfat proteoglikon			
- Yüksek dansiteli	130	+	+
- Düşük dansiteli	550		
Kondroitin sülfat	130	-	+
Amyloid P	240	+	+



Glomerüler epitel hücreleri parietal ve visseral olarak iki değişik hücre tipine farklılaşmışlardır. Parietal epitel, basit-yassı hücrelerden oluşur. Visseral epitel ise "podosit" denilen, primer uzantılarından çıkan sayısız sekonder uzantılarıyla glomerüler kapiller damarları saran ve temel görevi filtrasyon sırasında bazal membran üzerindeki hidrostatik basıncı dengelemek olan hücrelerden meydana gelmiştir (8) (Şekil 2). Bu hücrelerin diğer görevleri arasında GBM'dan sızan proteinlerin pinositozu, GBM'nın sentezinin büyük bölümünün üstlenilmesi, sekonder uzantılar arasında yer alan yarıklardaki diyaframlar aracılığı ile proteinlerin geçişinin kısıtlanması; siklooksijenaz ve lipooksijenaz ürünlerinin, ürokinaz tipi plazminojen aktivatörünün, plazminojen aktivatör inhibitörü 1'in, antioksidan enzimlerin ve mezangial hücre büyümesinin-heparin benzeri inhibitörünün sentezlenmesi sayılabilir. Visseral epitel hücrelerinin fagositik özellikleri de bulunmaktadır. Ayrıca bu hücreler, taşıdıkları Fc ve C3b reseptörleri aracılığı ile immun komplekslerin işlenmesinde rol aldıkları gibi, antijen - sunucu hücre görevi de oynamaktadırlar (9, 11).



**Şekil 2:** Glomerüler kapiller ağı ve glomerüler hücrelerin şematik gösterimi  
(Kaynak 8'den alınmıştır).

Perimezangial bazal membran ile mezangial hücreler arasındaki sentrolobüler bölgede yer alan "mezangium", içerik olarak, aynıysa olmasa da GBM'a benzer yapıdadır. (Tablo I) (12). Bir kısım plazma normal şartlarda endotel fenestralarından geçerek, mezangial kanallar içinde süzülür; bu sırada büyük moleküller mezangiumda tutulabilir. Özellikle dolaşan immun kompleksler (IC) sıklıkla bu bölgede depolanır (9).

"Mezangial Hücreler", GBM'nın iki veya daha fazla kapiller etrafında bir kılıf oluşturduğu bölgelerde yer alarak glomerüler kapillerlere bağlanırlar ve bazen endotel hücreleri ile onları çevreleyen bazal membran arasında uzanırlar. Bu hücreler, olasılıkla kapiller damarlar için destek rolü oynarlar (13). Ayrıca düz kas hücrelerine benzer kontraksiyon özellikleri nedeniyle glomerüler filtrasyonu düzenledikleri bildirilmiştir (9). Bunun yanında, bu hücrelerin, plazmanın filtrasyonu sırasında mezangial matriks içinde biriken partiküllerin temizlenmesinde makrofaj benzeri bir görev yaptıkları da gösterilmiştir (8). Mezangial hücre proliferasyonu GN'lerin ortak bir özelliğidir ve kültür ortamındaki mezangial hücrelerde mitojenik etki gösteren ajanlar arasında interleokin-1 (IL-1), tümör nekroz faktörü (TNF), prostaglandin F<sub>2α</sub>, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), insulin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), epidermal büyüme faktörü (EGF) bulunmaktadır (9).

Üzerindeki lökosit ortak antijeni ve majör histokompatibilite kompleksi (MHC) klas II antijenleri aracılığı ile kemik iliği kaynaklı olduğu belirlenmiş bir fagositik hücrenin, kobayların mezangial bölgesindeki glomerüler hücrelerin %1 ile 2'sini oluşturduğu gösterilmekle beraber, bu hücrenin insan mezangiumunda varlığı henüz kesin değildir (9).

### ***GLOMERÜLER HASARIN PATOGENEZİ***

Glomerüler hastalıklar nefrolojideki ana problemlerin bir kesimini oluşturur. Kronik GN insanlarda kronik böbrek yetmezliğinin (KBY) en sık nedenlerinden birisidir. Glomerüler hastalıklar, *primer glomerülonefritler* (böbrek etkilenen tek veya hakim organdır) veya *sekonder glomerülonefritler* (böbrek bir takım sistemik hastalıkların seyri sırasında hasar görür) olarak iki ana kategoriye ayrılır.

Primer GN'ler genellikle immunolojik mekanizmalar sonucu ortaya çıkarken, sekonder GN'lerin patogeneğinde immunolojik (SLE), vasküler (hipertansiyon, poliarteritis nodoza), metabolik (diabetes mellitus, amiloidoz) veya herediter (muhtemelen biyokimyasal kaynaklı olan Alport sendromu ve Fabry hastalığı) bozukluklar yer almaktadır.

Glomerülofritlerin immunolojik hasara bağlı olarak meydana geldiğini düşündüren kanıtlar vardır. Bunlar: 1) deneysel olarak immunolojik mekanizmalarla oluşturulan GN'ler ile morfolojik ve immunopatolojik benzerlik, 2) GN'li hastaların %70'inden fazlasında, glomerüler immun reaktanların (immunglobulin ve kompleman komponentleri) gösterilmesi, 3) bu hastalıkların bazılarında, serum kompleman sisteminde anormallikler olması ve otoantikörlerin varlığı (anti-GBM antikörleri gibi ) (13,14).

### **GLOMERÜLER HASARIN İMMUNOLOJİK MEKANİZMALARI**

İnsanlarda GN'lerin büyük bir kısmı, immun sistemin aktive olmuş komponentleri aracılığı ile ortaya çıkar (15) (Tablo II). İmmunopatojenik mekanizmalar iki temel kategori altında incelenir. *Primer mekanizmalar* glomerüler hasarı başlatan olaylar üzerinde odaklanır. Bu primer olaylar nadiren tek başına önemli hasara yol açar. Her ne kadar hücre sel ve humoral immun sistem birlikte hareket etmekte ve son yıllarda, glomerüler hasarın başlatılmasında T hücre aktivasyonuna dayalı hücre sel immun sistemin de rolü olduğu gündeme gelmiş ise de, glomerülopatilerin patogeneğinde en çok suçlanan B hücre aktivasyonu ve antikör üretimine dayanan humoral immun sistemdir. Olası iki temel mekanizma vardır; 1) antikör, intrinsek (fikse) glomerüler antijenlerle veya glomerüle yerleşmiş moleküllerle in situ reaksiyona girer veya 2) antikör dolaşımdaki serbest antijenlere bağlanır ve bunu takiben oluşan IC glomerüllerde depolanır. Bunlara ek olarak, glomerüler hücre komponentlerine karşı oluşan sitotoksik antikörlere bağlı glomerüler hasar oluşabileceğine yönelik deneysel kanıtlar vardır. *Sekonder mekanizmalar* ise

primer glomerüler saldırıyı takiben, renal hasarı devam ettirmek için oluşan enflamatuvar mediatör sistemini içerir. Bu mediatörlerin bazıları gerçekten önemli bir rol oynarken, diğerleri glomerüler lezyonun gelişimini hızlandırabilir, ancak katılımları mutlaka gerekli değildir. Kritik rol oynayan mediatörler içinde lenfematopoetik hücreler (polimorfonükleer lökositler, monositler ve trombositler) ve kompleman kaskadının aktive komponentleri vardır. Sekonder mediatörler içinde ise lenfematopoetik ve glomerüler hücrelerin ürünleri [sitokinler, büyüme faktörleri, reaktif oksijen metabolitleri, bioaktif lipidler (trombosit aktive edici faktör, eikozanoidler), proteazlar ve vazoaktif maddeler (endotelin ve endotel türevi gevşetici faktör)] bulunmaktadır (9,14).

**Tablo II.** Glomerüler hasarın immun mekanizmaları (Kaynak 14'ten alınmıştır).

I. Antikor aracılığı ile oluşan hasar.

A. In situ immun kompleks depolanması

1- Fikse intrensek doku antijenleri

- a) Goodpasture antijeni (anti-GBM nefriti)
- b) Heymann antijeni (membranöz GN)
- c) Mezangial antijenler
- d) Diğerleri

2. Glomerülde tutulmuş antijenler

- a) Eksojen (ilaçlar, lektinler, enfeksiyöz ajanlar)
- b) Endojen (DNA, immunglobulinler, immun kompleksler, IgA)

B. Dolaşan immun komplekslerin depolanması

- 1- Endojen antijenler (DNA, tümör antijenleri)
- 2- Eksojen antijenler (enfeksiyöz ürünler)

C. Sitotoksik antikorlar

II. Hücresel immun sistemin yol açtığı hasar

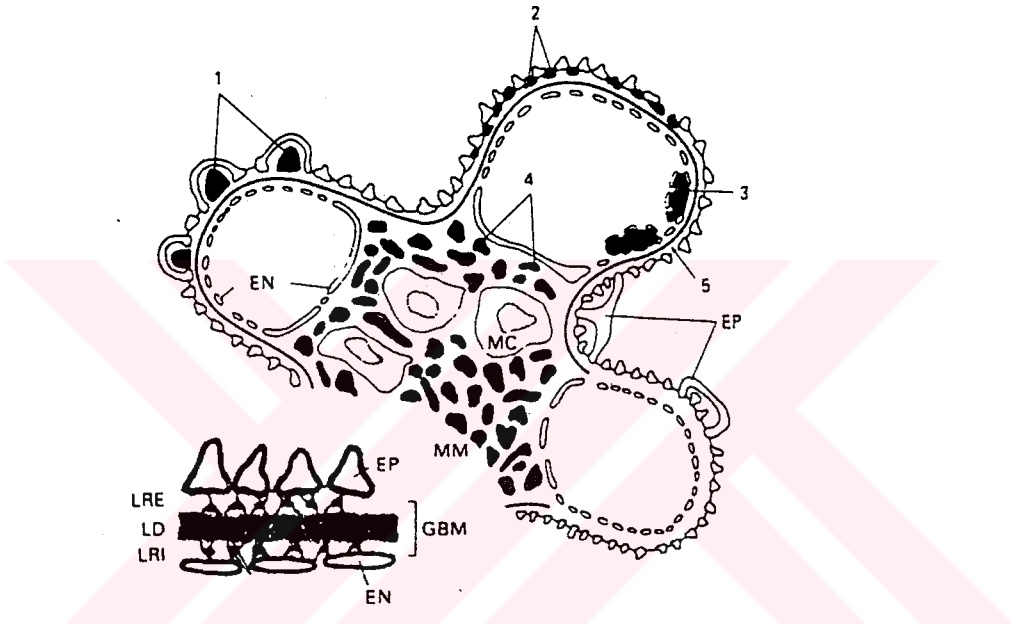
III. Alternatif kompleman kaskadının aktivasyonu.

*In situ* IC oluşumunda rol oynayan antijen, glomerülün normal bir komponenti olabilir. Bunun en bilinen örneği, insan glomerulonefritlerinin % 5 kadarını oluşturan anti glomerüler bazal membran nefritine yol açtığı varsayılan Goodpasture antijenidir. Bu antijen, GBM'ın fonksiyonu için kritik önem taşıyan tip IV kollajenin  $\alpha 3$  zincirinin non-kollajenöz (NC-1) bölgesidir (14). IgA nefropatisi olan bir hastanın serum ve böbrek dokusundan elde edilen antimezangial antikorlar, mezangial matris antijenlerinin de immunolojik saldırının hedefi olabileceğini göstermektedir (16). Normal glomerül komponentleri yanında, viral, bakteriyel, parazitik ürünler ve ilaçlar gibi glomerülde tutulmuş antijenler de *in situ* immun kompleks oluşumunda yer alabilirler. İmmünpatolojik incelemeler, immunglobulin ve kompleman komponentlerinin GBM üzerinde homojen, yaygın ve lineer depolanmasını gösterir (9).

*Dolaşan IC hastalığında*, antikor genellikle böbrekle ilişkisi olmayan bir antijene karşı üretilir ve ona bağlanır. Bu antijenler, sistemik lupus eritematozus (SLE)'de olduğu gibi endojen kaynaklı veya bazı enfeksiyonları takiben ortaya çıkan GN'lerde olduğu gibi eksojen kaynaklı olabilir. Suçlanan antijenler içinde bakteriyel ürünler (streptokoklar gibi), HBsAg (17,18), HCV RNA (19), çeşitli tümoral antijenler, Treponema pallidum, Plasmodium falciparum, HIV (20) ve diğer bir takım virüsler (21) bulunmaktadır. Dolaşımda oluşan antijen-antikor kompleksleri glomerüllerde birikir ve kompleman sistemini aktive ederek immunolojik hasara yol açar.

Dolaşımdaki antijen miktarı antikorlardan fazla olduğunda, oluşan kompleksler küçüktür, dolaşımda çözülebilir olarak kalır ve glomerüllerde birikir. Antikorların glomerüler yapılara immunolojik spesifitesi yoktur; kompleksler kendi fizikokimyasal özellikleri ve glomerüle özgü hemodinamik faktörlerin etkisiyle glomerül içinde lokalize olurlar. Çok büyük kompleksler genellikle nefritojenik olamazlar, çünkü GBM'ı geçemezler ve retikuloendotelial sistem (RES) hücreleri tarafından temizlenirler. Çok küçük olanlar ise GBM'ı serbestçe geçer ve burada tutulamazlar. Asıl sorun yaratan orta boyutta olanlardır. Kompleksin elektriksel yükü de önemlidir; anyonik olanlar subendotelial alanda birikip ve nefritojenik olamazken, katyonik olanlar GBM'ı aşip subepitelial bölgede ve nötral olanlar

mezangiumda birikirler. Glomerülün özellikleri (mezangial yakalama, negatif yüklü kapiller duvar, yük seçici bariyerin bütünlüğü), hidrodinamik güçler ve çeşitli mediatörlerin (anjiotensin II, prostaglandinler gibi) de immun komplekslerin glomerüler yerleşiminde önemli rolleri vardır. Immunfloresan mikroskopide, glomerüler kapiller duvarda immunglobulin ve kompleman içeren granüler depozitlerin varlığı dikkati çeker. Elektron mikroskobik çalışmalarda ise, bu depozitlerin çoğunlukla mezangial ve subepitelial, daha az sıklıkla da subendotelial bölgede yerleştikleri gösterilmiştir (Şekil 3) (9,13,14).



**Şekil 3:** Glomerülde immun komplekslerin lokalizasyonu: (1) Subepitelial tümsekler (Akut GN); (2) epimembranöz birikimler (membranöz ve Heymann GN); (3) subendotelial birikimler (SLE, membranoproliferatif GN); (4) mezangial birikimler (IgA nefropatisi); (5) bazal membran. LRE: Lamina rara eksterna; LRI: lamina rara interna; LD: Lamina densa. (Kaynak 14'ten alınmıştır).

İmmun komplekslerin glomerülde depolanmasını izleyen günlerde, eğer antijen yüklenmesi devam etmiyorsa, dolaşıma yeni antikolar girdikçe antijenemi kaybolur ve GN geriler. Çünkü, böbrekte depolanmış IC'ler, çoğunlukla böbreği

infiltrate eden monositler ve mezangial hücreler tarafından yıkılırlar. Bu tür bir klinik gidiş, olayı başlatan antijen ile karşılaşma süresi kısa ve antijen miktarı sınırlı ise ortaya çıkar (poststreptokoksik GN'te olduğu gibi). Ancak, eğer sürekli bir antijen yüklenmesi sağlanırsa, tekrarlayan IC oluşumu, depolanması ve glomerüler hasar döngüsü ortaya çıkar ve ilerleyici GN gelişir (9,13,14).

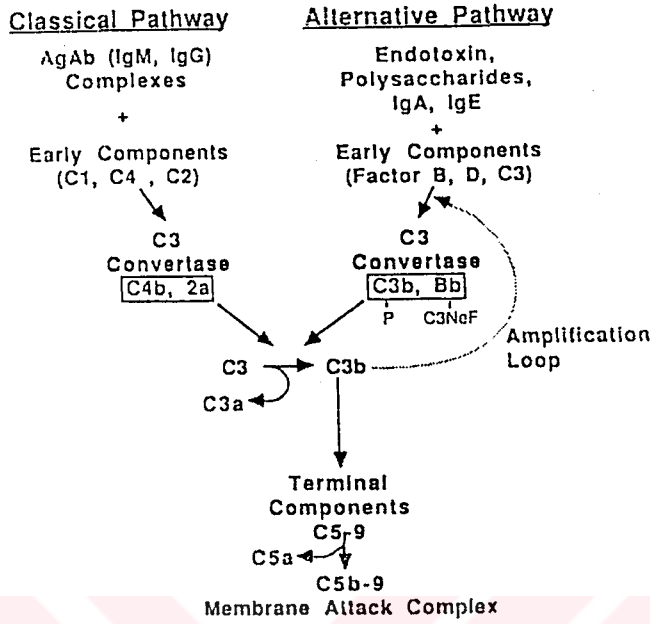
Glomerüler hücre antijenlerine karşı üretilen antikorlar, sıklıkla glomerüler depozit oluşumuna yol açmaksızın, doğrudan hücre hasarına yol açabilirler (*sitotoksik antikorlar*). Bu mekanizma, gösterilebilir immun depozitlerin olmadığı bazı insan GN'lerinde bir rol oynayabilir (9,14).

*Hücrel immun reaksiyonların*, uyarılmış T lenfositleri aracılığı ile, glomerüler hasara yol açabileceğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Bu aslında oldukça ilgi çeken bir savdır, çünkü immun depozitlerin gösterilemediği veya glomerüler hasarın ağırlığı ile depozitler arasında uyum olmayan ilerleyici GN'ler için açıklama getirebilir. Böyle bir mekanizmanın varlığına işaret eden ipuçları arasında, bazı insan ve deneysel GN türlerinde makrofajların ve T hücrelerinin varlığı; ilerleyici insan GN'lerinde değişime uğramış GBM antijenleri ile in vitro karşılaştırıldığında lenfosit reaktivitesinin gösterilmesi; ve deneysel GN'lerde lenfositler aracılığı ile hafif glomerüler histolojik değişikliklerin transfer edilebilmesi sayılabilir (14). Ayrıca, IgAN olgularında, akut glomerüler inflamasyon sırasında, makrofajların glomerülleri infiltrate ettiği, mezangial proliferasyon ve ekstrakapiller lezyonların gelişiminde yer aldığı ve nefropatinin ilerlemesini hızlandığı bildirilmiştir (3).

*Alternatif kompleman kaskadının aktivasyonu* membranoproliferatif GN (MPGN) ve bazı proliferatif GN türlerinde (IgAN gibi) meydana gelmektedir (13,14,22).

İmmunolojik hasarı izleyen enflamatuvar reaksiyon, bir veya daha fazla biyokimyasal mediatör sisteminin aktivasyonundan kaynaklanır. Bunların en önemlisi kompleman sistemidir. *Kompleman sistemi* iki farklı şekilde aktive olabilir: 1) antijen-antikor IC'leri ile aktive olan klasik kaskad, 2) mikroorganizmaların polisakkaritleri, endotoksinler, IgA ve IgE ile aktive olan alternatif veya properdin kaskadı. Her iki kaskad C3 komponentinde birleşir ve

bu noktadan sonra oluşan membran atak kompleksi ile hücre membranının harabiyeti sağlanır (Şekil 4) (9).



**Şekil 4:** Kompleman kaskadı (Kaynak 24'ten alınmıştır).

Kompleman aktivasyonunun oluşturduğu başlıca etkili ürünler, C3'ün aktivasyonunu takiben açığa çıkan anafilatoksinler (vasküler duvardaki kontraktil proteinleri uyarır ve vasküler permeabiliteyi artırırlar) ile kemotaktik faktörlerdir (C5a ve C3b; nötrofil ve makrofajları kompleman aktivasyon bölgesine çekerler).

*Koagülasyon sistemi* de GN'lerin patogenezinde yer almaktadır. Koagülasyon sistemi, trombojenik subendotelial tabakanın açığa çıkmasına neden olan endotel hücre hasarını takiben doğrudan aktive olabileceği gibi, kompleman sisteminin uyarılmasına bağlı olarak dolaylı yoldan da aktive olabilir. Bunun sonucunda glomerüler kapiller damarlar içinde veya Bowman aralığında, kresentler içinde fibrin depozitleri oluşabilir. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu, kinin sistemini uyararak, kemotaktik ve anafilatoksin benzeri faktörlerin üretimine yol açar (9,13,14).



## **GLOMERÜLER HASTALIKLARIN PATOLOJİSİ**

Glomerüler hasar bir çok mekanizma ile meydana getirilebilir, ancak glomerülde oluşan histopatolojik değişiklikler sınırlı sayıdadır ve dört temel doku reaksiyonundan bir veya daha fazlası ile karakterizedir.

*Glomerüler hiperselülerite* mezangial, endotelial ve parietal hücrelerin proliferasyonuna ; nötrofil, monosit ve lenfositlerin infiltrasyonuna; veya bunların her ikisine bağlı olarak ortaya çıkar. Bu bulgu glomerüllerin tümünde (yaygın) veya sadece bir kısmında (fokal) olabileceği gibi, glomerülün tümü (diffüz) veya yalnız bir bölümü (segmental) de etkilenebilir. Proliferasyon genellikle mezangial matriks artışı ile birlikte. İmmunfloresan ve elektron mikroskopik çalışmalar proliferasyonun mezangiumda IC birikimine bağlı olduğunu göstermektedir (13,14,23).

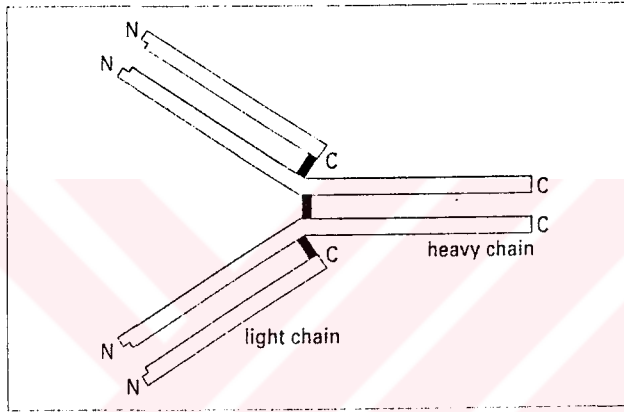
*Bazal membran kalınlaşması* membranın genişliğinde gerçek bir artış (membranöz GN veya diabetik nefropatide olduğu gibi), membrana benzer boyanma özellikleri gösteren IC'lerin endotelial veya epitelial yüzeyde birikimi (SLE'de olduğu gibi) veya mezangial hücrelerin ve matriksin endotel ile membran arasına interpoze olması (tip I MPGN'de olduğu gibi) nedeniyle meydana gelebilir (13,14,23).

*Bowman aralığında kresent oluşumu* parietal epitelial hücrelerin proliferasyonu sonucunda meydana gelir ve bu bölgede biriken fibrine karşı bir reaksiyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. Yeni oluşmuş kresent içinde fibrin, proliferen olan epitel hücreleri, bu hücrelerin salgıladığı bazal membran benzeri materyal ve glomerüler hasarın oluşumunda rol oynadığı düşünülen makrofajlar bulunur; zamanla bağ dokusunun bu yapının içine girmesi (fibroepitelial kresent) ile ışık mikroskopisinde homojen ve eozinofilik bir görünüm alır (*hyalinizasyon*). Bu evrede glomerüler yumağın yapısal detayları silinir (*skleroz*). Skleroz, çeşitli nedenlerle ortaya çıkan glomerüler hasarın son evresidir (13,14).

## İMMUNGLOBULİNLER VE IgA

İmmunglobulinler (Ig), tüm memelilerin serum ve doku sıvılarında bulunan bir grup glikoprotein yapısında moleküllerdir. T-hücre antijen reseptörleri (TCR) ile birlikte, spesifik immun yanıtın temelini oluşturan yabancı antijenin tanınması işleminde görev alırlar. Bir kısmı, spesifik antijenler için reseptör olarak görev yapmak üzere, B hücrelerinin yüzeyinde taşınırlar. Diğerleri (antikorlar) kan ve lenf sıvısında serbest olarak bulunurlar.

Tüm Ig moleküllerinin temel yapısı disülfid bağları ile bir araya gelmiş iki eş, hafif polipeptid zinciri ve iki eş, ağır polipeptid zincirinden oluşur. (Şekil 5) (24).



**Şekil 5:** İmmunglobulinlerin temel zincir yapısı (Kaynak 24'ten alınmıştır).

Çoğu yüksek memelilerde belirlenen beş farklı Ig sınıfı (IgG, IgA, IgM, IgD ve IgE) ve bunların alt sınıfları (IgG<sub>1-4</sub>, IgA<sub>1,2</sub>, IgM<sub>1,2</sub>), molekülün yapısındaki ağır zincirin tipine göre belirlenir. Her bir Ig molekülü bifonksiyoneldir. Molekülün bir bölgesi antijenin bağlanmasından sorumlu iken, diğer bir bölge efektör fonksiyonlar olarak bilinen görevlerin yerine getirilmesinden sorumludur (24). İmmunglobulinlerin özellikleri Tablo III'de gösterilmiştir (25).

**Tablo III:** İmmunglobulinlerin özellikleri (Kaynak 25'ten alınmıştır).

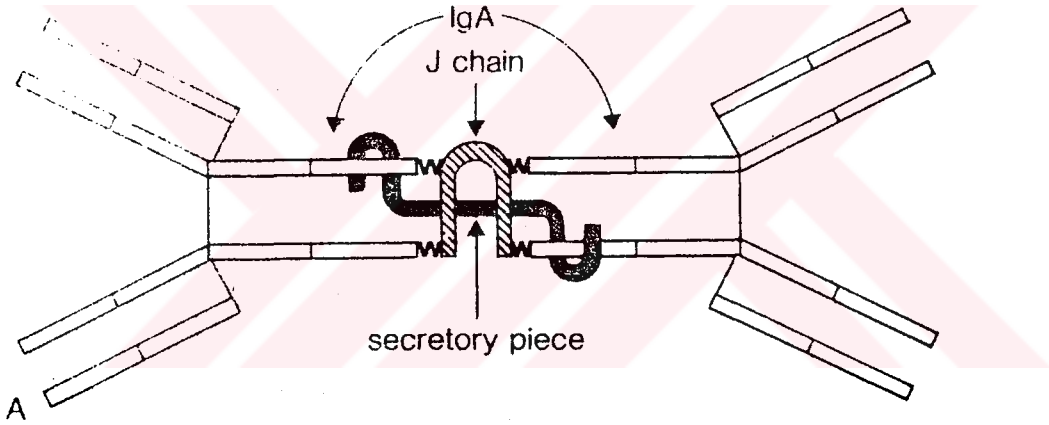
Özellik	IgM	IgG	IgA	IgD	IgE
Altsınıf	2	4	2	-	-
Molekül ağırlığı (kilodalton)	950	150	150-300	185	190
Ağır zincir	$\mu$	$\gamma$	$\alpha$	$\delta$	$\epsilon$
Hafif zincir	K. $\lambda$	K. $\lambda$	K. $\lambda$	K. $\lambda$	K. $\lambda$
Karbonhidrat yüzdesi	10-12	4	10	12	12
Yarı ömür (t1/2 gün)	5	21	6	3.0	2.0
Kompleman fiksasyonu					
- Klasik	+++	+	-	-	-
- Alternatif	-	-	+	+	+
Plasentadan geçiş	-	+	-	-	-
Dış salgılar	+	+	+++	-	+
Hücre bağlantıları					
- Makrofajlar	$\pm$	+++	-	-	-
- Mast hücreleri	-	$\pm$	-	-	+++
Serum konsantrasyonu (g/L)	1.5	11.0	2.4	0.03	<0.005
Total Ig'lerin yüzdesi	5	80	15	-	-

### IgA Sistemi

IgA sınıfı antikorlar iki ayrı Ig sistemine ayrılabilirler. Sistemlerden birisi dolaşıma ve gözün aköz humoru, serebrospinal, sinovial, amniotik, plevral ve peritoneal sıvılar gibi iç salgılara IgA antikorları sağlar. Bu IgA antikorları muhtemelen nonmukozal lenfoid dokular tarafından sentezlenirler. Diğer IgA antikor sistemi tükürük, göz yaşı, safra ve kolostrum gibi dış salgılarda olduğu kadar, solunum sistemi, gastrointestinal sistem, seminal veziküller, serviks ve idrar yollarında da bulunurlar (sekretuar IgA). Dış salgılardaki IgA kandan değil, çoğunlukla epitelial mukoza yakınındaki plazma hücrelerinden lokal olarak sentezlenir. Her ne kadar, az miktarda IgG ve IgM bulunsa da, dış salgılardaki hakim Ig'ler IgA sınıfındadırlar (25).

Serumdaki IgA moleküllerinin %85'i 170.000 dalton molekül ağırlığındaki (sedimentasyon katsayısı 7S) monomerlerdir. Geri kalanı ise sedimentasyon katsayıları 9S, 11S ve 13S olan polimerlerden oluşur. Yaklaşık %1'i ise sekretuar IgA olmakla beraber, bu oran çeşitli mukozal enflamatuvar hastalıklarla ilişkili olarak artabilir. *Monomerik IgA* iki ağır  $\alpha$  ve iki hafif zincirden oluşmuştur. Ağır zincir üzerindeki antijenik farklılıklara dayanılarak, IgA iki alt

sınıfa ayrılabilir: IgA<sub>1</sub> (%93) ve IgA<sub>2</sub> (%7). Belirli bakteriyel proteazlar IgA<sub>1</sub> molekülünü parçalarken, IgA<sub>2</sub> molekülü bunlardan etkilenmez (24,25). *Sekretuvar IgA* 400.000 dalton ağırlığında büyük bir moleküldür. Yapısında iki IgA molekülünden oluşan bir dimer yanısıra sekretuvar komponent (SC) ve J zinciri olarak bilinen iki farklı, Ig olmayan molekül de içerir. SC plazma hücrelerince değil, epitelial hücreler tarafından sentezlenir ve yalnız polimerik IgA moleküllerini bağlayarak, onların mukozayı aşip salgılara ulaşmalarını sağlar. IgA molekülünün SC ile kovalent bağlarla bağlanması, kendisini barsaklardaki veya diğer bölgelerdeki proteolitik yıkımdan korumaktadır. J zinciri ise plazma hücreleri tarafından sentezlenir ve iki tane monomerik IgA molekülünü, birbirlerinin C - ucunda uç uca bağlar (Şekil 6) (25).



**Şekil 6:** Sekretuvar IgA molekülünün yapısı (Kaynak 24'ten alınmıştır).

Sekretuvar IgA'nın çeşitli virüs ve bakterilere karşı aktivitesi olduğuna yönelik yayınlar olmakla birlikte, bu antiviral veya antimikrobiyal etkinin mekanizması bilinmemektedir. Her ne kadar IgA komplemanı bağlayamaz ve opsonin gibi etki gösteremez ise de, sekretuvar IgA, kompleman ve lizozim varlığında, E.coli bakterilerini öldürebilmektedir. Diğer yandan, sekretuvar IgA klasik yoldan komplemanı aktive edememesine karşın, kimyasal olarak bir araya getirilen IgA moleküllerinin alternatif kompleman kaskadını aktive ettiği

gösterilmiştir. Diğer Ig'ler gibi sekretuar IgA da mukozal yüzeylere bakteriyel yapışmayı bloke ederek, kolonizasyonu önler. Aynı zamanda, mukozal yüzeylerdeki reagenik reaksiyonlar için blokan antikör görevini üstlendiği ve barsak lümeninden antijenik moleküllerin absorpsiyonunu önlediği de bilinmektedir. IgA molekülünün antijenlerin kandan mukozal bölgelere taşınmasında rol oynadığı ileri sürülmüştür. IgA'nın mukozal bölgelerde sentezlenmesi, barsaklardan emilen diyetle bulunan ve mikroorganizmalara ait antijenlerin uzaklaştırılmasında, sekretuar IgA'nın uygun bir aracı olmasını kolaylaştırmaktadır. Yakın zamanlarda, alveolar ve periferik makrofajlarda, lenfositlerde ve nötrofillerde, IgA molekülünün Fc bölgesi için reseptörler olduğu belirlenmiştir. Bu reseptörler aracılığı ile, IgA molekülünün antikora bağımlı hücrel sitotoksikite reaksiyonlarında rol oynadığı ileri sürülmektedir (25).

### ***IgA NEFROPATİSİ***

IgA nefropatisi, bütün dünyada en sık görülen glomerulonefrittir (1,2,14). Bununla beraber, prevalansı bir ülkeden diğerine farklılık gösterir. Japonya, Avustralya, Fransa ve İtalya'da tüm glomerüler hastalıkların %18 ile 40'ını oluşturduğu, buna karşılık Amerika Birleşik Devletleri (ABD), İngiltere ve Kanada'da yalnızca %2 ile 10 arasında görüldüğü bildirilmiştir (2). Bu farklılığın nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, ülkeler arasındaki renal biyopsi indikasyonlarının ve sağlık tarama yöntemlerinin farklılık göstermesine, genetik ve çevresel etkilere bağlı olabileceği ileri sürülmektedir (26). Bütün çalışmalarda, IgAN'nin erkeklerde iki kat fazla görüldüğü gösterilmiştir (2). ABD ve Afrika'daki siyah ırkta, IgAN ve Henoch Schönlein purpura nadir görülmektedir (27). Hastalığın ailesel ve bölgesel kümelenmeler gösterdiği gözlemlenmiştir. Ancak tanı histopatolojik olduğu ve serolojik bir belirleyici bulunmadığı için gerçek ailesel sıklık bilinmemektedir. Ayrıca, her ne kadar çeşitli HLA antijenleri ile IgAN arasında ilişki kurulmaya çalışılmışsa da, bugün için bu antijenlerle IgAN tanısı arasında pozitif veya negatif bir ilişki kurulamayacağı ifade edilmektedir (1).

IgAN her yaşta görülebilmesine karşın, en sık olarak yaşamın ikinci ve üçüncü on yılında görülür. IgAN başlangıçtaki bulgulara göre beş farklı klinik

sendrom şeklinde karşımıza gelebilir: 1) Makroskobik hematüri, 2) Asemptomatik mikroskobik hematüri ve proteinüri, 3) Hipertansiyon ve/veya renal yetmezlik ile beraber akut nefritik sendrom, 4) Nefrotik sendrom, 5) Karma nefritik-nefrotik sendrom (2).

Tipik olarak IgAN, sıklıkla enfeksiyöz hastalıklar sırasında, ağrısız makroskobik hematüri ile ortaya çıkar. Sözü edilen enfeksiyöz hastalıklar sıklıkla faranjit veya tonsillit, daha az olarak da pnömoni, gastroenterit veya idrar yolu enfeksiyondur (1). Bu tip bir klinik başlangıç, çocukluk çağındaki IgAN vakalarının %80'inden fazlasında görülmektedir ve geleneksel olarak, tekrarlayan makroskobik hematüri, IgAN'nin ayırt edici özelliği olarak bilinmektedir. Ancak Japonya'da yapılan çalışmalarda, hastaların yalnız %26'sının makroskobik hematüri ile ortaya çıktığı, bunun da bu ülkedeki yaygın okul tarama programı sonucunda, hastaların henüz asemptomatik mikroskobik hematüri evresinde tanı almasına bağlı olduğu ileri sürülmektedir (2). Makroskobik hematüri, çocukluk yaş grubunda daha sıktır ve ilerleyen yaş ile beraber sıklığı azalır. Nadiren karın ağrısı veya yan ağrısı hematüriye eşlik edebilir. Makroskobik hematüri kısa bir süre (yaklaşık 24 saat) sürmekle beraber, bazen bir haftaya kadar uzayabilir (1,2).

Genellikle proteinüri ile beraber seyreden mikroskobik hematüri ise diğer sık klinik başlangıcı oluşturur ve hastaların %30-40'ında görülür. Aslında, asemptomatik hastalarda persistan mikroskobik hematürinin hemen her zaman var olduğu ve bu hastaların %20-25 kadarında her hangi bir dönemde, makroskobik hematürinin ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Yukarıda sözü edilen bu iki sık klinik tabloda, hastaların kan basıncı ve böbrek fonksiyonları normaldir (1,2).

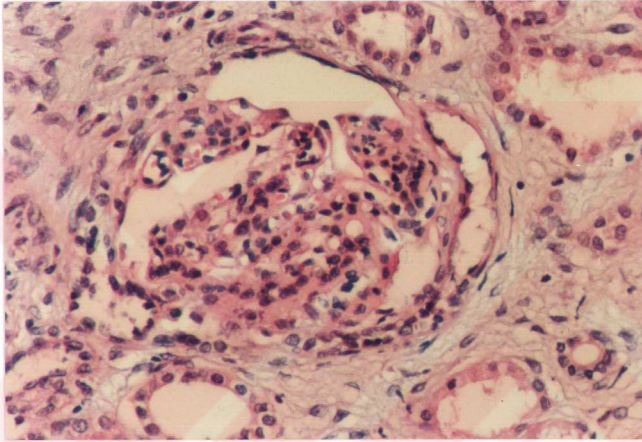
Ödem, hipertansiyon ve oligüri ile ortaya çıkan akut böbrek yetmezliği tablosu hastaların %10'undan azında görülmektedir. Hipertansiyon sıklıkla hafif-orta derecededir. Hastaların %20-25'i diyalize ihtiyaç gösterebilir ve bunların az bir bölümünde, hızlı ilerleyen ve kresent formasyonu ile karakterize GN olduğu bildirilmiştir. Nefrotik sendrom nadir bir tablo olup tüm hastaların %5'inde görülür, fakat çocuk ve adölesan yaş grubunda daha sıktır (1,2).

IgAN'nin tanısı sadece böbrek biyopsisi ile konulabilir (1). Tanısal immunopatolojik bulgu, IgA'nın tek veya hakim Ig olarak glomerüler mezangiumda varlığının gösterilmesidir (2). Işık mikroskopik inceleme ile hastalığın varlığı düşünülebilir, ancak tanı yalnızca immunositokimyasal tekniklerle konulabilir (14).

Işık mikroskopik bulgular hafif mezangial değişikliklerden, fokal ve yaygın proliferasyona ve kresentik glomerulonefrite kadar olan bir spektrumda bulunabilir (1). En karakteristik anormallik hiperselülerite ve matriks artışının değişik kombinasyonlarının meydana getirdiği mezangial büyümedir (Şekil 7) (2). Biyopsi örnekleri, Dünya Sağlık Organizasyonu'nun kriterlerine dayanılarak, mezangial hücre proliferasyonunun miktarına göre derecelendirilebilir (28). Glomerüler değişikliklere ek olarak değişik boyutlarda tübüler atrofi, interstisyel fibroz ve interstisyel lenfosit infiltrasyonu da bulunabilir. Selüler ve fibroselüler kresentler, mezangial proliferasyonun fokal veya yaygın olmasına göre, tüm glomerüllerin sırasıyla %20 ve %50'sine kadarını etkileyebilir (2). IgAN'li çocuklarda üç tip mezangial değişiklik belirlenmiştir (29): 1- Mezangial hiperselülerite matriks artışından daha belirgindir. 2- Mezangial hiperselülerite ve matriks artışı dereceleri eşittir. 3- Matriksteki artış mezangial selüleriteden daha belirgindir. Birinci tip lezyonlarla hastalığın başlangıcından kısa süre sonra yapılan biyopsi örneklerinde karşılaşılrken, matriks artışının hakim olduğu lezyonlar, hastalık başlangıcı ile biyopsi arasında uzun bir aralık olan ve glomerüler sklerozun yüksek oranda bulunduğu vakalarda görülmektedir. Bu bulgular, IgAN'nin ilerlemesi ile mezangial hiperselüleritede tedrici rezolüsyon, buna karşılık mezangial matriks artışı ve glomerüler sklerozun meydana geldiğini düşündürmektedir (2). Arteriyel ve arteriolar skleroz gibi vasküler değişiklikler IgAN'li çocuklarda oldukça nadir görülür (30).

İmmunohistoloji, tanı için dönüm noktasıdır ve IgA'nın dominant veya kodominant olarak mezangiumda depolanması olmazsa olmaz koşuldur (1). Hem IgA<sub>1</sub>, hem de IgA<sub>2</sub>'nin depozitlerde bulunmasına karşın, çoğu araştırmacı IgA<sub>1</sub>'in daha fazla bulunduğunu bildirmişlerdir (2). Her ne kadar sekretuar komponent genellikle depozitlerde yoksa da, in vitro koşullarda depozitlere bağlandığı gösterilmiştir. Depozitlerde J zinciri de bulunmaktadır (2). Ayrıca IgG ve/veya IgM

depozitleri de, genellikle daha az sıklık ve yoğunlukta olmak üzere, IgA ile benzer dağılımda bulunabilir (1). Bir seride, IgA depozitlerine hastaların %32'sinde IgG'nin, %8'inde IgM'nin ve %11'inde her ikisinin eşlik ettiği gösterilmiştir (2). Her ne kadar bazı araştırmacılar C3 ve terminal kompleman komponentlerinin hemen hemen her zaman IgA'ya eşlik ettiğini bildirmekteyse de (1), yukarıda sözü edilen seride vakaların sadece %64'ünde ve daha düşük yoğunlukta olmak üzere C3 birikimi olduğu gösterilmiştir (2). Erken klasik kompleman komponentleri (C4 ve C1q) ise genellikle yoktur (1,2).



**Şekil 7:** IgA nefropatili bir hastanın glomerülü (DEÜTF pediatrik nefroloji kliniğinde izlenen hastalardan; hematoxylen-eosin, x 200).

Elektron mikroskopik anormallikler başlıca mezangiumda gözlenir; mezangiumdaki elektron-yoğun depozitler en sabit ve belirgin özelliştir ve hemen tüm hastalarda görülür. Daha az sıklıkta subepitelial veya subendotelial birikimler de olabilir. Dahası, glomerüler bazal membranın lizisi çocuklarda nispeten sık görülen bir bulgudur (2).



İdrar ve serum testleri, genellikle iki klinik soruyu yanıtlayabilmek için geliştirilmişlerdir; renal lezyonun tanısı ve ağırlığının belirlenmesi. Ancak, bu amaçlar için spesifik ve duyarlı testler henüz yoktur (1). Serum total IgA düzeyleri yetişkin hastaların %30-50'sinde, çocukların ise %8-16'sında artmıştır (2). Seri ölçümler, hastalığın aktivitesi veya ağırlığı ile paralellik göstermediğini ortaya koymuştur. Dolayısıyla, bu test ne hastalığın tanısının konulmasında ne de takibinde bir yer alamaz. İdrar immun globulin düzeyleri de IgAN'de bir özellik göstermez. Her ne kadar, glomerülde alternatif kompleman komponentlerinin varlığı patogeneizde kompleman aktivasyonunun rol oynadığını düşündürse de, IgAN'li hastalarda serum kompleman komponentleri normaldir. Ancak, bazı kompleman komponentlerinin eksikliği (tam C3 eksikliği gibi) hem IgAN hem de HSP ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle, kompleman komponentlerinin belirlenmesi familial IgAN'nde yararlı bilgiler verebilir, ancak tanı ve aktivitenin belirlenmesinde yardımcı olmaz. Serumda IgA-fibronektin kümelerinin veya IgA romatoid faktörünün varlığının gösterilmesi de, tanı ve takip için böbrek biyopsisinin gerekliliğini ortadan kaldıracabilecek değerde değildir. IgAN ve HSP'da ciltteki kan damarlarında IgA depozitlerinin varlığı gösterilmiş olmakla beraber, bu testin duyarlılığı ve spesifitesi düşüktür (1).

IgAN'nin tanısı glomerüler mezangiumda belirgin IgA birikiminin gösterilmesine dayanmakla beraber, yaygın mezangial IgA birikimi bir takım diğer hastalıklarda da görülür (Sekonder IgAN, Tablo IV) (1,2,3).

IgAN ile HSP arasındaki benzerlikler, bunların aslında aynı hastalığın iki farklı klinik tablosu olduklarını düşündürmektedir (31). En çarpıcı benzerlik, mezangial proliferasyon fokal bile olsa, her iki hastalıkta da yaygın mezangial IgA birikimi olmasıdır. Dahası, ışık ve elektron mikroskopisi düzeyinde de renal patoloji her iki hastalıkta benzer özellikler gösterir. Ayrıca, bu hastaların sağlıklı görünen derilerindeki kapiller duvarlarında da IgA ve C3 birikimi bildirilmiştir. Öte yandan, serum IgA düzeylerinin yüksek olması, IgA içeren dolaşan IC'lerin varlığı, siyah ırkta az görülmesi, ailesel dağılımın varlığı, aynı ailenin farklı bireylerinde bir arada bildirilmeleri (33), aynı bireyi değişik zamanlarda etkilemeleri (34,35), MHC BW 35 - DR4 ve C4A - C4B fenotipleri ile olan ortak ilişkileri de bu görüşü

desteklemektedir. Bu benzerliklere karşın, IgAN ve HSP klinik olarak farklıdır. HSP yetişkinlerde nadir görülürken, IgAN çoğunlukla genç yetişkinleri ve büyük çocukları etkiler. IgAN'deki erkek hakimiyeti belirgindir. HSP akut bir GN olup, prognoz büyük ölçüde başlangıçtaki histolojik ve klinik bulguların ağırlığına bağlıdır. IgAN ise kronik bir hastalıktır ve prognoz ile başlangıçtaki klinik veya histopatolojik bulgular arasında güvenilebilir bir ilişki kurulamaz (32).

**Tablo IV.** Yaygın mezangial IgA birikiminin görüldüğü hastalıklar (Kaynak 2'den alınmıştır).

I. Primer

IgA nefropatisi (Berger hastalığı)

II. Sekonder

A. Multisistem hastalıklar

- Henoch-Schönlein sendromu
- Sistemik lupus eritematozus
- Kistik fibrozis
- Celiac hastalığı
- Crohn hastalığı
- Dermatitis herpetiformis
- Ankilozan spondilit

B. Neoplastik hastalıklar

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

C. Enfeksiyöz hastalıklar

- Mycoplasma enfeksiyonları
- Lepre
- Toksoplazmozis

D. Diğerleri

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

Bir çok kronik karaciğer hastalığında, glomerüler anormallikler olduğu gösterilmiştir. En sık görülen bulgular mezangial proliferasyon ve IgA birikimidir (%5-60) ve primer IgAN'li hastalardakine benzer mikroskopik özellikler gösterir. Bu vakaların çoğunda renal hastalık asemptomatiktir. En sık saptanan klinik bulgu mikroskopik hematüri ve hafif proteinüridir. Makroskopik hematüri, nefrotik sendrom veya renal fonksiyon bozukluğu nadir görülür. Bu hastalardaki mezangial IgA depolanmasının patojenik mekanizması tam olarak bilinmemesine karşın, serum polimerik ve monomerik IgA düzeylerinde saptanan anlamlı artış, IgA'nın hepatik klirensinde bozulma, IgA metabolizması bozuklukları ile antijen ve IC'lerin portosistemik şantının bu depolanmada etken olabileceği bildirilmektedir (2).

SLE'li hastalarda da mezangial IgA birikimi saptanabilir. Ancak, SLE'nin klinik ve serolojik özellikleri, IgAN'nden ayırımını sağlamaya yeter. Ayrıca, immunohistolojik düzeyde de 2+ veya daha yoğun mezangial C1q depolanması lupus nefriti lehine olup IgAN'nden ayırımında kolaylık sağlar (1).

Glutene duyarlı enteropati ve dermatitis herpetiformis (DH) ile IgAN arasında oldukça sık görülen bir bağlantı vardır. Dahası, glutene duyarlı enteropatili hastaların %10 kadarında DH de saptanmıştır. Diğer yandan, DH vakalarında, deride IgA depolanması ve genellikle asemptomatik glutene duyarlı enteropati mevcuttur. Dolayısıyla bu iki hastalık klinik olarak bağlantılıdır ve mezangiumda IgA depolanması, bunların ortak patogenezinin bir parçası olabilir. Başka bir yaklaşımla, glutene duyarlı enteropati ve DH IgA metabolizmasının, daha çok IgAN veya HSP olarak bulgu veren bir bozukluğunun farklı klinik bulguları olabilirler (1).

Yetişkin hastaların, uzun süreli izlem ile, tanıdan sonraki 20 yıl içinde %20 ile 30'unda ilerleyici böbrek yetmezliği gelişmektedir. Çocukluk yaş grubunda ise 5 yıllık izlemde %5, 10 yıl sonunda % 6 ve 15 yıl sonunda %11 oranında kronik böbrek yetmezliği geliştiği bildirilmiştir. Spontan remisyon yetişkinlerde %4'ten daha az oranda görülürken, çocuklarda karakteristik olarak daha sıktır (2).

Hastalığın başlangıcında hastanın yaşça büyük olması, makroskobik hematürinin olmaması, ağır proteinüri (>1.5 g/gün) ve GFR'nin düşük olması klinik açıdan kötü prognostik faktörler olarak bildirilmiştir (10).

Patolojik açıdan bakıldığında ise yaygın mezangial proliferasyon; skleroz veya kresent görülen glomerüllerin yüksek oranda olması; orta veya ağır derecede tübulointerstisyel değişiklikler; subepitelial elektron-yoğun depozitler; ve GBM'nin lizisi kötü prognostik bulgulardır (30).

Her ne kadar IgAN renal allograftlarda tekrarlırsa da, klinik rekürren hastalık hafiftir ve graft fonksiyonu nadiren bozulur. Dolayısıyla, IgA depolanmasının yüksek sıklıkta (%50) tekrarlaması renal transplantasyon için engel teşkil etmez (2).

Günümüzde IgAN'nde gerçekten iyi sonuç veren bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Her ne kadar bazı tedavi rejimleri ileri sürülmüş ve denenmiş ise de, sonuçlar çelişkilidir. Bu rejimler üç ana gruba ayrılabilir: a) Mikrobial antijenlerin vücuda girişini önlemek için tonsillektomi yapılması ve profilaktik antibiyotik verilmesi, b) anormal immun yanıtı düzenlemek için glukokortikoidler, immunosupresif ilaçlar, fenitoin veya danazol kullanılması ve c) dolaşan IgA içeren IC'lerin vücuttan uzaklaştırılması için plazma değişimidir (2).

Kortikosteroidler ile yapılan çalışmalar, proteinüride hafif bir düzelme dışında faydalı olmadıklarını göstermiştir (36). Buna tek istisna, minimal lezyon nefrotik sendrom zemininde IgA depolanmasının bulunduğu çocuklarda görülen, proteinürideki hızlı ve tam düzelmedir (37).

Tonsillektominin, tekrarlayan enfeksiyonları olan IgAN'li 34 hastada serum total IgA konsantrasyonunu, hematüriyi ve proteinüriyi azalttığı, GFR üzerinde ters etki yapmadığı ve bu nedenle tekrarlayan enfeksiyonları alan hastalarda endike olabileceği bildirilmiştir (1).

IgAN olan hastalarda, yalnız IgA sisteminde değil, jeneralize Ig yapımında bozukluklar olduğunu gösteren çalışmalar temel alınarak, yüksek doz Ig ile uzun süreli tedavi denenmiştir. Hematüri ve proteinüri azalırken, GFR'deki ilerleyici düşme önlenmiş, ancak tedavinin bırakılması ile hemen relaps olduğu saptanmıştır (1,38).

Hipertansiyon ve proteinürinin tedavisinde anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin diğer antihipertansiflere üstün olduğu gösterilmiştir. Ancak ACE inhibitörleri ile normotansif-proteinürik hastalarda yararlı sonuçlar elde edilemeyeceği bilinmemektedir (1).

Özet olarak, hızla bozulan renal fonksiyon söz konusu olduğunda (GFR'de > 2 ml/dk/ay azalma) Ig tedavisi düşünülmelidir; hipertansiyon tercihen ACE inhibitörleri ile tedavi edilmeli; ve yalnız proteinüri varsa (> 1g/gün), gün aşırı kortikosteroid tedavisi denenmelidir (1).

### **IgA Nefropatisinin Patogenezi**

Berger'in hematüriye eşlik eden mezangial IgA-IgG depolanmasını tanımlamasından bu yana, IgA IC'leri, glomerüler hasara yol açan IgA depolanması ve IgAN'nin hayvan modelleri üzerine bir çok klinik ve patolojik çalışma yapılmıştır. Bu yüzyılın son çeyreğinde, IgAN'ndekine benzer glomerüler değişiklikler başka bir takım hastalıklarda da (SLE, HSP, karaciğer sirozu ve akciğerin kronik enflamatuvar hastalıkları gibi) gözlenmiştir. Bu bulgular "IgAN sendromu" düşüncesini ortaya çıkarmıştır (39).

IgAN'nin etiyojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemesine karşın, bir IC hastalığı olduğunu düşündüren kanıtlar vardır (2). Patogenezi açıklamak için çeşitli teoriler ileri sürülmüştür: 1) Çeşitli antijen(ler)in mukozadan geçme özelliklerinin olması, 2) mukozal bariyerde daha yaygın bir hasarın varlığı, 3) IgA'nin yapısal bozukluğu veya 4) otoimmünite olasılığını da içeren bir immun regülasyon bozukluğu (1).

IgAN'ndeki hematüri atağının faranjit, bronşit veya gastroenterit ile beraber ortaya çıkması ve IgAN ile enflamatuvar barsak hastalıkları arasındaki yakın ilişki, ilk iki teoriyi akla getirmektedir (1). Ancak, IgAN'nin patogenezinde mukozal IgA sistemi rol oynamış olsa idi, serum IgA<sub>2</sub> düzeylerinde artış olması ve mezangiumda IgA<sub>2</sub> hakimiyeti beklenirdi. Oysa çoğu araştırmacı, IgA<sub>1</sub>'in glomerüllerdeki hakim IgA alt sınıfı olduğunu, dolaşımdaki IgA antikor düzeylerindeki artışın hem total IgA<sub>1</sub>, hem de IgA<sub>1</sub> içeren IC'lerdeki artışı yansıttığını, kemik iliğinde IgA<sub>1</sub> üreten plazma hücrelerinde artış olduğunu ve

çoğunlukla IgA multimerlerini ürettiklerini, tüm bunlara karşılık mukozal sistemin bir salgısı olan tükrükteki IgA<sub>1</sub> ve IgA<sub>2</sub> üretiminin normal kontrollerden farklı olmadığını göstermişlerdir (1,2). Bununla beraber, aynı araştırmacılar tetanoz toksoidi ile immunizasyonu takiben, IgAN olan vakalarda tükrükteki IgA üretiminin arttığını, kontrol vakalarında ise artış olmadığını saptamışlar ve IgAN'nde mukozal sistemin de anormal olduğunu ileri sürmüşlerdir (1). Diğer yandan, glomerüllerde IgA<sub>1</sub>'e ilaveten J zincirinin de depolandığı ve renal biyopsi örneklerinde bulunmamasına karşın, sekretuar komponentin in vitro olarak mezangial bölgeye bağlanabildiği belirlenmiştir (1). Mezangial IgA'nın antijen spesifitesi ve mezangiumda biriken antijenlerin belirlenmesine yönelik bir çok çalışma yapılmış ve herpes simpleks virüsü, sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüs nükleer antijeni, adenovirüs, süt antijeni gibi bir çok değişik antijenin glomerüllerde depolandığı gösterilmiştir. Bu gözlemler IgAN'ndeki antijenik materyallerin heterojen olabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, mezangial depozitlerin immunokimyasal yapısı, mukoza kaynaklı antijenler için multispesifik olan ve çoğunlukla A<sub>1</sub> alt sınıfından polimerik IgA antikörlerini içeren antijen-IgA komplekslerinden oluşmaktadır (2).

IgAN'nin patogeneğinde antijenin niteliğinin önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir. Yalnız başına IgA birikiminin renal hasar oluşturmadığı gösterilmiştir. IgA-immun komplekslerinin nefritojenik potansiyeli, IgG-immun komplekslerinde olduğu gibi antijen / antikor oranı ile değil, kompleksin boyutu ile artış göstermektedir (9).

Alternatif kompleman kaskadının IgAN'nin patogeneğinde rol oynadığını düşündüren bulgular vardır. IgA güçlü bir kompleman aktivatörü değildir, ancak alternatif kompleman komponentleri (C3 ve properdin) sıklıkla IgA'ninkine benzer bir dağılımda glomerüllerde gösterilmiştir (1,2). Komplemanın membran atak kompleksinin belirlenmesi, hastalığın patogeneğinde kompleman aktivasyonunun rolü olduğu düşüncesini desteklemektedir (22). Alternatif kaskadı aktive etmelerine karşın, IgA IC'lerinin C3b'yi zayıf bağlaması ve C3b'nin de eritrositler üzerindeki kompleman reseptörünün (CR1) doğal ligandı olması nedeni ile, IgA IC'lerinin dolaşımdan yeterince temizlenemediği ve böbrek üzerinde daha

patojenik olabilecekleri ileri sürülmüştür (1). Öte yandan, böbrekte kompleman aktivasyonu için IgG-IgM IC'lerinin varlığının gerektiği öne sürülmüştür. Ancak, IgG ve IgM depozitlerinin olmadığı durumlarda da mezangial C3 birikimi olduğu bildirilmiştir (1).

IgAN'nde hücresele immun sistem aktivitesinde anormallikler olduğu belirlenmiştir. Hastalığın, alevlenme dönemlerinde yardımcı T hücrelerinde (CD4) artış ve baskılayıcı T hücrelerinde (CD8) azalma olduğu ileri sürülmüştür. Spesifik olarak, IgM'den IgA sentezine geçiş kapasitesi olan T $\alpha$ 4 hücreleri artmıştır. Yine IgA sentezine geçişi kolaylaştıran dönüştürücü büyüme faktörü  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), IL5 ve IL-4 düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir (1,2). In vitro çalışmalarda, T hücrelerinden izole ortamlarda, B hücrelerinin IgG, IgA ve/veya IgM üretiminde artış olduğu gösterilmiştir (40). Tüm bu veriler, IgA üretimindeki artışta hem T hem de B hücrelerinin rolü olduğunu düşündürmektedir. Ancak, tek başına IgA üretimindeki artış mezangial depolanmayı açıklamamaktadır, çünkü IgA salgılayan myelomlarda nadiren dokuda IgA birikimi olur. Dolayısıyla, mezangial IgA depolanmasının olası sebebi IgAN olan hastaların ürettiği IgA'nın yapısal, immunolojik veya fizikokimyasal anormalliği olabilir (1).

### ***HAEMOPHILUS INFLUENZAE***

Haemophilus influenzae (H. influenzae) küçük, pleomorfik, hareketsiz, spor oluşturmeyen, gram negatif bir bakteridir. Sadece insanlarda bulunur; başka bir doğal konağı yoktur (41,42). Farinkste ve daha az sıklıkta olmak üzere konjunktiva ve genital mukozadaki normal flora bakterileri arasında yer alır. Doğumdan hemen sonra H. influenzae ile karşılaşılır ve dolayısıyla süt çocukluğu döneminden başlayarak, bir veya daha fazla H. influenzae türünün günler veya aylarca taşınması sıktır. Bu organizmalar antibiyotik tedavisi ile de sıklıkla ortadan kaldırılamazlar. Araştırmalar, insanların %80 kadarının taşıyıcı olduğunu göstermiştir. Bu nedenle üst solunum yollarından elde edilen kültürlerde H. influenzae'nin varlığı normal bir bulgudur. Alt solunum yolları için benzer özellikler söz konusu değildir. Genel olarak taşıyıcıların çoğunluğu sağlıklıdır, nadiren hasta olabilirler (42).

H. influenzae bakterileri, kapsüllü (tiplendirilebilen) ve kapsülsüz (tiplendirilemeyen) olmak üzere iki gruba ayrılabilir (41). Bir virulans faktörü olduğundan, kapsül yapımı klinisyenler için önem taşıyan özelliğidir. Kapsüllü H. influenzae bakterileri, antijenik olarak altı farklı tipe ayrılırlar. Bunlar a, b, c, d, e, f olarak isimlendirilmiştir. Tablo V'de H. influenzae bakterilerine ait taşıyıcılık ve temel hastalık bulguları gösterilmiştir (42).

**Tablo V.** Haemophilus influenzae taşıyıcılığı ve patojenitesi ( Kaynak 41'den alınmıştır).

Suşlar	Üst solunum yolu taşıyıcılık oranları (%)	Patojenitelerinin temel bulguları
Kapsülsüz	50-80	Kronik bronşitin alevlenmeleri, otitis media, sinüzit, konjunktivit. Bakteriyemik enfeksiyonlar nadirdir; sıklıkla prematürelere ve immun sistemi baskılanmış yetişkinlerde görülür.
Kapsüllü, tip b	2-4	Menenjit, epiglottit, pnömoni ve ampiyem, septik artrit, selülit, osteomyelit, perikardit, bakteriyemi. Daha az görülen bulgular içinde glossit, tenosinovit, peritonit, endokardit, enfekte şantlara bağlı ventrikülit sayılabilir.
Kapsüllü, tip a, c-f	1-2	Nadiren patojen olarak suçlanırlar.

H. influenzae bakterilerinin yol açtığı en önemli hastalıklar invazif olanlardır. Bunlar menenjit, epiglottit, septik artrit, bakteriyemi eşliğinde selülit olarak sıralanabilir. Bu enfeksiyonların etkeni sıklıkla kapsüllü bakterilerdir (çoğunlukla tip b suşları) ve küçük çocuklarda görülürler (42). Ancak kapsüllü olmayan H. influenzae bakterileri de özellikle yaşlılarda, immun sistemi baskılanmış olanlarda, malnütrisyonlularda veya prematürelere invazif hastalığa yol açabilirler (41). H. influenzae tip b (Hib) ile oluşan hastalıklar kalabalık ortamlarda (bakım evleri gibi) daha sık olmaktadır. Genetik ve çevresel etkenler de hastalığın görülme sıklığını etkileyebilmektedir; örneğin Eskimolarda ve siyah Amerikalılarda atak oranı daha fazla olarak bildirilmiştir. Hastalığın görülme sıklığının yüksek olduğu topluluklarda ortalama yaşın daha küçük (6 ay) ve



epiglottitin daha az bulunduğu; bunun aksine, sıklığın az olduğu topluluklarda invazif hastalık yaşının daha büyük (18 aydan sonra ) olduğu ve epiglottitin daha sık görüldüğu bildirilmiştir. Hib enfeksiyonlarının dağılımında epiglottit ve pnömoni dışında, cinsiyet farkı görülmemekle beraber, söz konusu iki hastalık erkeklerde 1.5-2 kat daha sıktır. Hib hastalığı epidemiler yapmamakla birlikte, mevsimsel değişkenlik gösterir. Yaz aylarında en düşük, kiş aylarında en yüksek görölme oranları bildirilmiştir (41,42).

H. influenzae bakterileri ile ilişkili ikinci hastalık kategorisinde otitis media, sinüzit, konjunktivit veya bronkopnömoni gibi, bakterinin solunum yollarında yayılması ile ortaya çıkan daha hafif, ancak daha sık görülen enfeksiyonlar bulunur. Bu enfeksiyonlar her zaman değilse bile, sıklıkla kapsülsüz H. influenzae türleri tarafından oluşturulurlar ve genellikle solunum yollarını steril tutmaya yarayan mekanizmaların hasarı ile ortaya çıkarlar (42) Öte yandan, kapsülsüz bakterilerin de yenidoğan sepsisi, invazif alt solunum yolu enfeksiyonları ve büyük yaş gruplarında gözlenen menejitlere yol açabildiği bildirilmiştir (43).

Enfeksiyon oranı konağın duyarlılığına, enfeksiyöz ajanla karşı karşıya gelme olasılığına ve ajanın patojenitesine bağlıdır (41). Yaşamın ilk aylarında Hib ile hastalık oluşmasına karşı yeterli korunmayı anneden geöen antikorlar sağlar; bundan sonraki dönemlerde hastalık riski yüksektir. Sekonder olgular sıklıkla aile bireyleri arasından çıkar ve normal popölasyona oranla risk 500 kat daha fazladır. En büyük risk grubunu hasta veya taşıyıcı ile temas eden 2 yaşın altındaki grup oluştururken, 6 veya üstündeki yaşlarda sekonder olgu bildirilmemiştir (44). Kalabalık ortamların da benzer şekilde Hib hastalığının riskini arttırdığı gösterilmiştir (45). Anne sütünün koruma sağladığı açıktır, ancak anne sütü ile beslenen bebeklerin, diğer çocukların bulunduğu çevreyle karşılaşma olasılığının daha az olduğu da unutulmamalıdır (41). Konağın bilinmeyen bazı genetik özelliklerinin de Hib hastalığı riskini arttırdığı, örneğin Eskimolarda, Avustralya yerlilerinde, Amerikan Kızılderililerinde yüksek oranda görüldüğu ileri sürülmüştür (41). İnfluenza ve diğer virüslerle daha önceden meydana gelen nazofaringeal enfeksiyonların Hib enfeksiyonunu kolaylaştırdığı deneysel olarak gösterilmiştir (42). Mikroorganizmaya ait faktörler içinde yüzey adezyon elementleri (fimbrialar),

IgA<sub>1</sub> proteazları (46), insan epitel hücrelerindeki silier aktiviteyi inhibe eden faktörler (lipopolisakkarit veya glikopeptid yapısında) yanısıra tip b türlerinin oluşturduğu ve yapısında tekrarlayan ribozil-ribitol fosfatların (poliribozil ribitol fosfat, PRP) bulunduğu kapsüller polisakkaritler (47) yer almaktadır. Hib menenjitinin, kompleman komponentlerinin azalması veya splenektomi gibi intravasküler bakteri klirensinin etkinliğini azaltan durumlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir (42).

Hib'in yol açtığı en ciddi akut sistemik enfeksiyon menenjitidir (42). Gelişmiş ülkelerde 3 ay ile 3 yaş grubundaki çocuklarda menenjitin en sık etkenidir (41). Amerika Birleşik Devletleri'nde aşılama programı öncesinde Hib menenjitinin insidansı yılda 1.24/100 000 veya 8000 olarak hesaplanmıştır. Buna karşılık Neisseria meningitidis ve Streptococcus pneumoniae'ye bağlı menenjit insidansları sırasıyla 0.72 ve 0.30/100 000 olarak bulunmuştur. Ancak 2 ay kadar küçük çocuklarda da Hib aşılmasına geçilmesiyle, bu bakteriye bağlı menenjit vakalarının azalacağı ileri sürülmüştür (48). Diğer ülkelerde de bu görüşü destekleyen çalışmalar bildirilmiştir (49,50). Uygun tedavi ile Hib menenjitine bağlı mortalitenin %5'ten az olduğu bildirilmekle birlikte (42), hayatta kalanların çoğunda kalıcı sekeller meydana geldiği bildirilmiştir (51). Subdural efüzyon, işitme kaybı (%5 ile 15 vakada) ve entellektüel fonksiyon bozukluğu (%5-20 vakada) en sık gözlenen komplikasyon ve sekellerdir. Ayrıca, hafif entellektüel problemlerin hayatta kalan hastaların %40 kadar yüksek oranında görülebildiğini ileri sürenler de vardır (52).

Subglottik dokuların selülitine bağlı olarak akut solunum yolu tıkanıklığı ile karakterize olan epiglottit, Hib ile meydana gelen diğer enfeksiyonlardan farklı olarak, genellikle daha geç yaşlarda (2-7 yaş) ortaya çıkar. Fakat, yetişkinlerde de görüldüğü bildirilmiştir (42). Tedavi edilmediği takdirde akut solunum yolu obstrüksiyonu veya sepsis toksemisi ile ilişkili kollapsa bağlı ani ölümle sonuçlanabilir. Küçük çocuklardaki epiglottit vakalarının hemen tümünün Hib'e bağlı olduğunu destekleyen bulgular vardır. Bir çalışmada, epiglottitli vakaların %93'ünün kan kültürlerinde Hib ürediği gösterilmiştir (53).

Hib'in yol açtığı primer akciğer enfeksiyonlarının sıklığı kesin olarak belirlenemese de, muhtemelen bütün çocukluk çağı pnömonilerinin %2'sinden azını oluşturmaktadır. Genellikle (%43'e ulaşan oranlarda) diğer dokulardaki enfeksiyonlarla birlikte dir. Perikardit nadir, ancak önemli bir komplikasyonudur. Hastaların %90'ında plevral reaksiyon ve efüzyon görülmekle beraber; plevral sıvının genellikle steril olduğu bildirilmektedir (41,42).

Hib orbital, periorbital ve bukkal selülitin en sık etkeni olarak bildirilmektedir (kültür pozitif vakaların %54'ü). Ancak konjuge Hib aşısının 1990'da uygulamaya girmesinden sonra %90 oranında invazif hastalığın etkeni olmaktan çıktığı ileri sürülmektedir (54). Genellikle 18 ay altındaki çocuklarda görülür. Bukkal selülitin biberonla beslenenlerde sık görüldüğü ileri sürülmektedir (41,42).

Hib iki yaş altındaki çocuklarda septik artritin en sık nedenidir. Başta kalça olmak üzere, ağırlık taşıyan büyük eklemler etkilenir. Çok küçük çocuklarda osteomyelit ile beraber olabilir. Rezidüel eklem fonksiyon bozukluğu çocukların önemli bir kısmında görülür (41,42). Hib büyük çocuklarda da (4 yaşına kadar) osteomyelit en sık etkenlerinden biri olarak tanımlanmakta, ancak Hib aşılması ile belirgin bir düşüş olduğu ileri sürülmektedir (55).

Özellikle 6-36 ay arasındaki yaş grubunda, lokal hastalık bulguları olmaksızın bakteriyemi olabilir. Bu klinik sendromun, S. pneumoniae'den sonra ikinci en sık etkenidir. Özellikle orak hücreli anemisi olan veya önceden splenektomi yapılan hastalar risk altındadırlar. Bu çocuklarda Hib sepsisi normal popülasyondan 2-4 kat fazla olarak bildirilmektedir (42).

Hib enfeksiyonlarının tanısında öykü ve klinik bulguların yanında, mikrobiyolojik çalışmalar gereklidir. Taşıyıcılık oranı sağlıklı kişilerde de yüksek olduğu için, nazofaringeal kültür yardımcı değildir. Steril vücut sıvılarından elde edilen kültürler tanı koydurucudur. İnflamasyon varlığında epiglottisten elde edilen kültür olumlu sonuç vermekle beraber, havayolunun açıklığı garanti altında değilse yapılmamalıdır. Kültür için alınan örneklerden gram boyama da yapılmalıdır. Kapsüler antijenin (PRP) kan, serebrospinal, perikardiyal, plevral, sinovial sıvılar ve idrarda çeşitli yöntemlerle gösterilmesi (lateks agglutinasyon,

immunelektroforez, ELISA gibi) tanısal değer taşıyabileceği gibi, bu sıvılardaki PRP konsantrasyonu ve sebat etme süresi prognoz açısından bilgilendirici olabilir (41,42).

Tedavi edilmediği durumlarda Hib enfeksiyonları, özellikle menejit ve epiglottit, hızlı bir şekilde ölüme sonuçlanabilir. Ampisilinin geliştirilmesinden önce kloramfenikol rutin olarak tedavide kullanılmıştır. Ampisiline dirençli ilk Hib suşlarının 1973'te Amerika Birleşik Devletleri'nde ortaya çıkarılmasından sonra, dirençlilik oranı giderek yükselmiş, bazı ülkelerde %15-20'den %50'ye varan değerler bildirilmiştir. Ampisiline dirençli Hib suşlarının hemen hepsinde direnç  $\beta$ -laktamaz üretimine bağlıdır (1,2). Söz konusu direnç oranları göz önüne alınarak kloramfenikol yeniden sık kullanılmaya başlanmıştır. Bununla beraber hem kloramfenikole de dirençli suşların gösterilmesi (kloramfenikol asetiltransferaz üretimine bağlı), hem de bu ilacın kemik iliği üzerine toksik etkilerinin olması ve dolayısıyla kan ilaç düzeyi belirlemesinin zorunluluğu nedeniyle, bugün için antibiyotik duyarlılığı saptanıncaya kadar, Hib enfeksiyonundan şüphe edildiğinde ilk tercih üçüncü kuşak sefalosporinler (sefotaksim veya seftriakson) olarak bildirilmektedir (41,42,56,57,58). Tedavi süresi bakteriyemi ve menenjit için ortalama 7-10 gün (41,42,56,59); endoftalmit, endokardit, perikardit veya osteomyelit için ise 3-6 hafta (42,55) olarak önerilmektedir.

Hib sepsisi veya menenjit bulaşıcı olarak kabul edilmelidir. Duyarlı yaş grubundaki aşılanmamış çocuklarda, sekonder olgular 1/23 gibi yüksek oranlarda görülebilir (56). Bu nedenle duyarlı popülasyon için kemoprofilaksi önerilmektedir. Primer olgu ile temas eden 4 yaşından küçük bireylerin varlığında ev halkına, 60 gün içerisinde iki veya daha fazla olgunun tanımlanması durumunda veya 2 yaşından küçük çocukların varlığında tek bir vaka bile tanımlandığında kreşlerdeki çocuk ve personele kemoprofilaksi uygulanması önerilmektedir (60). Yetişkinlerde, tam immunize olmuş 4 yaş altındaki çocuklarda ve hastayla temas eden tıbbi personelde kemoprofilaksiye gerek yoktur (61). Kemoprofilaksi için rifampin 20mg/kg/gün (maksimum 600 mg/gün) tek dozda, 4 gün süreyle önerilmektedir. Bir aydan küçük bebeklerde kesin bir doz belirlenmemiş ise de 10 mg /kg/gün olarak kullanılmaktadır (60,61). Rifampin Hib taşıyıcılarının yaklaşık

%95'inde nazofaringeal taşıyıcılığı ortadan kaldırır (41,62). Kemoprofilaksiste rifampinin alternatifi olmadığı için, rifampin alamayan hastaların yakın takibi gerekir (61). Eğer primer olgu ile temas eden duyarlı çocuklar aşılanmamış ise, kemoprofilaksiye ek olarak, konjuge Hib aşısı ile immunizasyon da profilaksi amacıyla uygulanmalıdır (56,61).

### **HAEMOPHILUS INFLUENZAE'YA KARŞI BAĞIŞIKLIK**

Haemophilus influenzae'nin nazofaringeal kolonizasyonunda rol oynayan faktörler tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak, influenza veya diğer virüslerin yol açtığı nazofaringeal enfeksiyonu takiben Hib enfeksiyonunun daha kolay geliştiği gösterilmiştir (42). Mikroorganizmaya ait faktörler içinde mukozaya tutunmayı sağlayan pili, biyolojik önemi spekülatif olan IgA<sub>1</sub> proteazları (46), epitel hücrelerinde silier aktiviteyi inhibe eden lipopolisakkarit ve glikopeptid yapısında iki farklı molekülün varlığı bildirilmiştir (42).

Poliribosil ribitol fosfat yapısındaki Hib kapsülünün invazif hastalığın patogenezinde çok önemli bir yer tuttuğu sıçanlarda gerçekleştirilen bakteriyemi ve menenjit modelinde gösterilmiştir (47). Bu çalışmada intranazal inokülasyonu takiben Hib'in submukozayı hızla aşarak kan dolaşımına girdiği belirlenmiştir. Organizmanın, bu kapsülün antifagositik rolü yardımıyla, dolaşıma girip yayıldığı ileri sürülmektedir (63). Menenjit gelişimi ise bakteriyeminin süresine ve yoğunluğuna bağlıdır. İntravasküler klirensin etkinliği azaltıldığında (splenektomi, kompleman komponentlerinin inaktive edilmesi gibi) menenjit insidansı artmaktadır (42).

Poliribozil ribitol fosfata karşı oluşan antikörlerin koruyucu rolü ilk kez 1933'de Fothergill ve Wright tarafından gösterilmiştir (41,42). Bu yazarlar, 3 ay ile 3 yaş arasındaki çocukların kanının Hib'e karşı bakterisidal etki göstermediğini, buna karşılık yenidoğanların çoğunda, büyük çocuklarda ve yetişkinlerde bakterisidal etki görüldüğünü bildirmişlerdir. Alexander ve ark. ise yüksek titrede anti-PRP antikörleri verildiğinde, Hib menenjiti olan olguların serebrospinal sıvılarında bulunan organizmaların fagositozunda dramatik bir artış olduğunu göstermişlerdir (42). Anti-PRP antikörlerinin koruyucu bağışıklığın

sağlanmasındaki bu rolü, daha sonraki çalışmalarla açıkça ortaya çıkarılmıştır (64). Serum anti-PRP antikörlerinin kompleman aracılığı ile bakterisidal ve opsonik etki gösterdiği ve insanlarda sistemik enfeksiyonlara karşı koruyucu bağışıklığı sağladığı belirlenmiştir (44).

Hib enfeksiyonu sırasında serumda anti-PRP antikoru yoktur veya düzeyi düşüktür. Küçük çocuklarda, özellikle 12 ay altındakilerde, konvalesan dönemde de antikör düzeyleri düşük seyrederek. Bunun sonucu olarak, nadir de olsa aynı çocukta ikinci ve üçüncü Hib enfeksiyonu tarif edilmiştir. Serumda anti-PRP antikörlerinin yapılamamasının nedeni, insanlarda lipopolisakkaritler ve diğer T hücrelerinden bağımsız antijenlere karşı immün yanıtın oluşmasındaki gecikmedir (41,42). Hib hastalığına karşı korunmayı sağlayacak anti-PRP antikör düzeyi 0.04 ile 1.00 µg/mL olarak belirlenmiştir (65). Ancak anti-PRP antikör düzeyleri bireyler arasında büyük değişiklikler gösterir. Bir çok yetişkinde belirlenebilir düzeylerde anti-PRP antikoru bulunmadığı halde Hib'e karşı önemli derecede serum bakterisidal ve opsonin aktivitesi bulunmaktadır. Dolayısıyla, her ne kadar anti-PRP antikörleri dikkatleri üzerinde toplamış ve gerçekten önemi ortaya konmuşsa da, Hib hastalığına karşı elde edilen doğal immunitede hem kapsüller hem de hücre zarı antijenlerine karşı yönelmiş antikörlerin rolü de vardır (42).

Hib'e karşı lokal (mukozal) immunitenin rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Sekretuar antikörlerin, Hib'in solunum yolu mukozasına bağlanmasını önlediği ileri sürülmektedir (66). Bunun aksine, söz konusu IgA antikörlerinin, mukozada lokal olarak veya dolaşıma girdikten sonra, diğer antikörlerin aktivitesini bloke ederek enfeksiyona duyarlılığı arttırdığı da ileri sürülmektedir (65).

Konağın Hib'e karşı korunmasında kompleman sisteminin önemli bir görevi vardır. Fothergill ve Wright 1933 yılında yayınladıkları çalışmalarında, insan serumunun Hib'e karşı olan bakterisidal etkisinin, 56<sup>0</sup> C'de ısıtılmakla ortadan kalktığını göstermişlerdir. In vitro koşullarda, kapsüllü ve kapsülsüz H. Influenzae türlerinin hem klasik hem de alternatif kompleman sistemlerini aktive ettiği gösterilmiştir. Kompleman sisteminin önemini ortaya koyan diğer kanıtlar arasında, spesifik konjenital kompleman komponent eksikliği olan hastalarda,

Hib'in de aralarında bulunduğu, piyojenik enfeksiyonlara olan yatkınlık bulunmaktadır (C2,C3, C3b-inaktivatör eksikliği gibi) (42).

Hücrel sindirme veya bakterisidal etki yoluyla mikroorganizmaların yok edilmesi için serum komponentleri (antikor ve kompleman) ile ya mononükleer-fagositik sistem hücreleri veya polimorfonükleer lökositler (PMN) arasında kooperasyon olması gereklidir. İn vitro koşullarda, tipe özgü antikorları içeren serum varlığında inkübe edildiklerinde, PMN hücreler dakikalar içinde H. influenzae bakterilerini öldürürler. Bununla beraber, mononükleer fagositik sistem hücrelerince gerçekleştirilen klirens, kan dolaşımının temizlenmesinde rol oynayan ana faktördür. Nitekim dalağı olmayan bireylerde Hib sepsisi ve menenjitine olan yatkınlığın arttığı gösterilmiştir (42).

İnvazif Hib enfeksiyonu geçirmediği halde, birçok büyük çocuk ve yetişkinde önemli ölçüde anti-PRP antikorlarının bulunduğu saptanmıştır (64). Bu doğal immunité özellikle kreşlerdeki çocuklarda gerçekleşen geçici kolonizasyondan (67) ve Escherichia coli gibi gastrointestinal sistemi kolonize eden bir çok bakteri türü ile Hib arasındaki antijenik çapraz-reaksiyondan kaynaklanabilir (64).

### **HAEMOPHILUS INFLUENZAE TİP B AŞILARI**

Hib enfeksiyonlarından, özellikle de menenjitten, korunmayı sağlamak amacıyla aşı geliştirilmesine çalışılmasının bir çok nedeni vardır. Öncelikle Hib üç ay ile beş yaş arasındaki çocuklarda görülen ciddi bakteriyel enfeksiyonların en sık etkenidir (41,42,67). Menenjitte bağlı mortalite gelişmiş ülkelerde %5 civarındadır ve son 20 yıldır değişmemiştir; bu oran gelişmekte olan ülkelerde çok daha yüksektir (yaklaşık %40) (68). Hayatta kalan bireylerde ise ciddi ve kalıcı nörolojik anormallikler bulunabilmektedir (51,52). Etkin tedavinin yapılmasını engelleyen bir diğer faktör de antibiyotiklere dirençli Hib suşlarının giderek artmasıdır (56).

Hib enfeksiyonlarından korunmak amacıyla kullanılan tüm aşılar, organizmanın kapsüler polisakkaritine (PRP) karşı antikor oluşumunu uyarmak için geliştirilmişlerdir. Ancak PRP, çoğu polisakkaritler gibi T-hücrelerinden

bağımsız antijen olarak etki yaptığından, zayıf bir immunojendir ve iki yaş altındaki çocuklarda bu tür antijenlere karşı immun yanıt yeterli değildir (41,42,69). Aslında, invazif Hib hastalığı geçiren çocuklarda bile, eğer 18 aydan küçük iseler, Hib'e karşı sıklıkla yeterli düzeyde serum antikor gelişmemektedir (69).

Hib enfeksiyonlarını önlemek için geliştirilen ilk aşı saf PRP içermekte idi (birinci kuşak aşilar) (70). Ancak, iki yaş ve üstündeki çocuklarda, aşılama sonrası %90 oranında  $\geq 1.0 \mu\text{g/mL}$  anti-PRP antikorları oluşmasına karşın, iki yaş altındaki çocukların yalnız çok az bir kısmında yeterli antikor yanıtı elde edilmişti. (71).

Bu nedenle bu aşının iki yaşındaki tüm çocuklara ve 60 aya kadar olan daha büyük çocuklara uygulanması önerilmişti (72). Ancak, aşının uygulamaya alınmasını takiben, yetersizliği konusunda bildirimler olmuştur (73). Finlandiya'da yapılan çalışmalarda aşının koruyucu etkinliğinin %80 ve ABD'de yapılan çalışmalarda ise %45-88 arasında olduğu gösterilmiştir (69).

Saf PRP aşılarının hem 2 yaş altındaki çocuklarda (Hib enfeksiyonlarının %75'inin görüldüğü yaş grubu) immunojenik olmaması, hem de daha büyük çocuklara uygulandığında bile istenen düzeyde koruyuculuk sağlamaması nedeni ile daha etkin aşı geliştirme çabaları başlamıştır (74).

Zayıf immunojenik haptenlerin, örneğin polisakkarit antijenlerin, protein taşıyıcılara bağlanması ile haptenin immunojenitesinin büyük ölçüde arttığı 1920'lerden beri bilinmektedir (69). PRP çeşitli proteinlere bağlandığında T-hücre bağımlı antijen olmakta ve kendisine karşı oluşan immun yanıt değişmektedir (75). Bu tür konjuge aşilar kullanıldığında, tüm yaş gruplarından insanlarda daha yüksek konsantrasyonda anti-PRP antikorları oluşmaktadır. Bu aşilar küçük çocuklarda da immunojeniktirler ve antijen ile tekrar karşılaşıldığında anamnestic yanıt uyarılmaktadır.

Bu şekilde elde edilen aşılara konjuge Hib aşiları (ikinci kuşak Hib aşiları) denilmektedir. Halen dört çeşit konjuge aşının kullanım lisansı bulunmaktadır (Tablo VI) (42). Konjuge aşilar ile immunizasyondan sonra oluşan spesifik antikor miktarı, konjugasyon yöntemine ve çocuğun yaşına bağlıdır. Hib



enfeksiyonlarından korunmayı sağlamak için T-hücre bağımlı aşılara karşı 1.0 µg/mL düzeyinde anti-PRP antikorunun gerekli olup olmadığı tartışmalıdır. Çünkü, daha düşük titreler de, ikinci bir kez aşı veya doğal enfeksiyon ile karşılaşıldığında, anamnestic yanıt gelişmesi nedeni ile koruyucu olabilir (41).

PRP-D en az immunojenik olan konjuge aşıdır (42). Özellikle küçük çocuklarda oluşan antikor, primer olarak IgM grubu olup kısa ömürlüdür. Bu nedenle, süt çocukluğu döneminde primer immunizasyon serisinde kullanılmak için uygun bulunmamıştır (41,69,76). PRP-D halen ABD, Avustralya ve bazı Avrupa ülkelerinde, 18-24 ay grubundaki çocuklarda kullanılmak üzere lisans almıştır (41).

PRP-OC ABD'de 2 aylık çocuklarda kullanılmak üzere lisans alan ilk aşıdır (41). Altı ayın altındaki çocuklarda, ilk doz aşı sonrası oluşan antikor yanıtı zayıf olmasına karşın, sonraki dozlar anamnestic antikor yanıtı oluşturmaktadır (75).

PRP-OMP ilk dozda bile oldukça immunojeniktir. Diğer konjuge aşılardan farklı olarak anamnestic yanıt oluşturma etkisi düşüktür (41,76). Ancak, primer immunizasyon programı içerisinde, iki aylık çocuklarda kullanılmak üzere lisans almıştır (41). İkinci ve dördüncü aylarda PRP-OMP ile aşılanan çocukların, diğer aşılarından farklı olarak, altı aylık iken üçüncü doza ihtiyaç göstermediği bildirilmiştir (7).

PRP-T tetanoz proteinine bağlanmış saf Hib kapsüller polisakkaritinden oluşmuştur. 18-23 ay yaş grubuna uygulandığında, tek bir dozla bile mükemmel antikor yanıtı oluşturduğu gösterilmiştir (77). Üç aylık çocuklarda kullanıldığında ise, ilk doz sonrası zayıf bir antikor yanıtı oluşturduğu, fakat bunu izleyen dozlarda anamnestic yanıt uyardığı belirlenmiştir (76,78). Bu aşı da Amerikan Pediatri Akademisi tarafından primer immunizasyon programına alınmıştır. Bu programa göre, 2,4 ve 6. aylarda yapılacak 3 dozu takiben, 12 ile 15. ay arasında booster doz önerilmektedir (7).

Konjuge Hib aşılarının rutin immunizasyon programına dahil edilmesi ile invazif Hib hastalığının küçük çocuklarda büyük ölçüde ortadan kalktığı bildirilmektedir (49,50,79,80). Yine şaşırtıcı olmakla beraber, önemli bir başka

bulgu da konjuge aşıların, Hib ile olan üst solunum yollarındaki kolonizasyonu azaltmasıdır (81).

**Tablo VI.** Konjuge Haemophilus İnfluenzae Tip b Aşıları (Kaynak 42'den alınmıştır).

Bilimsel adı	Karbonhidrat	Protein taşıyıcı
PRP-T	Doğal PRP	Tetanoz toksoidi
HbOC	Oligosakkarit	CRM <sub>197</sub> <sup>a</sup>
PRP-OMP	Doğal PRP	OMPC <sup>b</sup>
PRP-D	Kısaltılmış PRP	Difteri toksoidi

**a** Mutant difteri toksin proteini

**b** Neisseria meningitidis'in B serogrubundan elde edilen dış membran protein kompleksi.

Aşıların uygulamasına tek kontraindikasyonun, aşı içeriğine, özellikle de tetanoz toksodine karşı gelişen hipersensitivite reaksiyonu olduğu bildirilmektedir (82). Bunun dışında spesifik bir kontraendikasyon ifade edilmemiştir (42).

Konjuge Hib aşılarının son derece güvenli olduğu, hafif lokal reaksiyonlar (kızarıklık, şişlik) ve düşük derecede ateş dışında önemli yan etkilerinin olmadığı bildirilmektedir (82,83,84,85,86). PRP-D uygulanan bir kaç çocukta Guillain-Barre' sendromu geliştiği yolunda bir yayın varsa da (87) bunun bir sebep-sonuç ilişkisi mi, yoksa bir rastlantı mı olduğu kesin değildir. Aşılarla bağlı minimal erken hipersensitivite reaksiyonları dışında, Arthus reaksiyonu veya gecikmiş hipersensitivite reaksiyonlarının oluşmadığı deneysel olarak gösterilmiştir (82,83,84). Konjuge Hib aşılarının böbrek dokusu üzerinde immunolojik veya başka mekanizmalar ile toksik etki gösterdiğine yönelik klinik bir gözlem veya deneysel bir çalışma literatürde bildirilmemiştir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### *Deney Hayvanları, Aşı ve İdrar İncelemesi*

Altı haftalık, erkek, Swiss albino fareleri Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı (DEÜTFDHAL)'ndan elde edildi. Hayvanlar %25 protein içerikli özel pelet fare yemi ile beslendi. Çalışma süresince uygun laboratuvar koşullarının sağlanmasına (oda sıcaklığının  $20 \pm 2$  °C'de tutulmasına ve hayvanların 12 saat gündüz ışığında, 12 saat gece karınlığında bakımına) dikkat edildi. Haemophilus influenzae tip b aşısı "Pasteur Merieux Serums and Vaccins" kurumu tarafından sağlandı (Act-HIB<sup>R</sup>: Haemophilus influenzae type b polysaccharide conjugated to tetanus protein). Farelerden analiz için idrar toplanmasında, DEÜTFDHAL'dan elde edilen özel fare metabolizma kafesleri kullanıldı. İdrarlar Combur<sup>10</sup>-Test<sup>R</sup> M idrar analiz şeritleri (Boehringer Mannheim) ve ışık mikroskopisinde değerlendirildi.

### *Yöntem*

Fareler 2,4 ve 6 doz aşı yapılmak üzere 3 gruba ayrıldı. Her bir grup kendi içinde 7 kontrol ve 7 çalışma faresi içermekte idi (Tablo VII). Aşılar çalışma gruplarındaki farelere 2 hafta aralıklarla, abdominal bölgeye, subkütan (SC) olarak 1/4 insan dozu (HD= 0.5mL) olacak şekilde uygulandı (82,83,84). Kontrol gruplarındaki farelere de aynı dönemlerde, eşit miktarda (0.125 mL) %0.9'luk steril NaCl solüsyonu benzer yöntemle SC verildi. Çalışma başlangıcında ve daha sonra haftada bir kez olmak üzere, tüm farelerin idrarları proteinüri ve hematüri açısından incelendi. Her bir gruptaki fareler son aşı veya plasebo dozlarından 2 hafta sonra eter anestezisi altında feda edilip, böbrekler, karaciğer ve akciğer histopatolojik inceleme amacıyla disseke edildi. Böbreklerde ışık mikroskopisi ve direkt immunfloresan çalışma yapılırken, diğer organlar sadece ışık mikroskopisi düzeyinde değerlendirildi.

**Tablo VII.** Tedavi ve kontrol gruplarındaki fare sayıları ve aşılama programı.

	Fare Sayısı	
	Tedavi Grubu (PRP-T)*	Kontrol grubu (Plasebo)†
Grup I (iki enjeksiyon)	7	7
Grup II (dört enjeksiyon)	7	7
Grup III (altı enjeksiyon)	7	7

\* 1/4 insan dozu (0.125 mL)

† İzotonik salin solüsyonu (0.125 mL)

### ***Histopatolojik Değerlendirme***

Her bir gruptaki fareler feda edildikleri dönemde, iki patolog tarafından, birbirlerinden habersiz olarak, ayrı ayrı değerlendirildi. Deney hayvanlarının feda edilmesinden hemen sonra, böbrek dokuları fosfatla tamponlanmış solüsyona (PBS), akciğer ve karaciğer dokuları da formaline alındı. Aynı gün, her iki böbrekten birer ince kesit direkt immunfloresan değerlendirme için ayrıldı, geriye kalan böbrek dokuları formelinde tespit edildi.

Formalinle tespit edilmiş akciğer, karaciğer ve böbrek dokularından rutin histoteknik işlemler sonrası parafin bloklar hazırlandı. Böbrek dokularından üç mikronluk kesitler hazırlanıp, Hematoxylen-Eosin, Masson Trikrom, periodik asit-Schiff (PAS) boyamaları yapıldı. Preparatlar ışık mikroskopisinde değerlendirildi.

Direkt immunfloresan için ayrılan dokular kriostat mounting medium (Shandon) ile örtülüp, sıvı karbondioksit jet (Shandon) ile -70°C'de donduruldu. Dokulardan elde edilen 4 mikronluk kesitler poly-L-lysine (Sigma) ile örtülü

lamalara alınıp, bir gece bekletildikten sonra, 5 dakika süreyle +4°C asetonda fiksasyon ve arkasından 5 dakika PBS ile hidrasyon uygulandı. Kesitler, florescein-isothiocyande (FITC) ile konjuge edilmiş IgG, IgA, IgM ve C3 antikorları (DAKO; 1/100, 1/50, 1/100, 1/100 dilüsyonlarda) ile oda sıcaklığında 10 dakika süre ile muamele edilip, arkasından PBS ile 5 dakika yıkandı ve gliserjel aköz mounting medium (Sigma) içeren lamellerle kapatıldı. IgG, IgA ve IgM için tonsil dokusu pozitif kontrol olarak kullanılırken, C3 için daha önce pozitif olduğu saptanan bir böbrek doku kesiti kullanıldı. Değerlendirmede immunfloresan mikroskobundan yararlanılarak, preparatlar biriken immun komplekslerin yerleşimi ve miktarı yönünden incelendi.

### ***İstatistiksel Değerlendirme***

Çalışma ve kontrol grupları arasındaki farklılıkların istatistiksel anlamını belirlemek için Fisher ki-kare testi kullanılırken, çalışma gruplarının birbirleri ile karşılaştırılmasında Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı.

## BULGULAR

### **Birinci Grup**

a) *İdrar incelemesi:* Çalışma ve kontrol gruplarında, çalışma öncesinde ve çalışma süresince hematüri veya proteinüri saptanmadı.

b) *Işık mikroskopik değerlendirme:* Çalışma grubundaki farelerin %85'inde (6/7) her iki böbrekte (+/++) mezangial hücre artışı izlenirken (Şekil 8), mezangial matriks, membranöz yapılar, tübülointerstisyel ve vasküler oluşumlar normal olarak değerlendirildi. Ancak, bir olguda tek bir böbrekte fokal tübüler atrofi vardı. Kontrol grubundaki farelerde histopatolojik bulgu saptanmazken (Şekil 9), aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.0047$ ) (Tablo VIII).

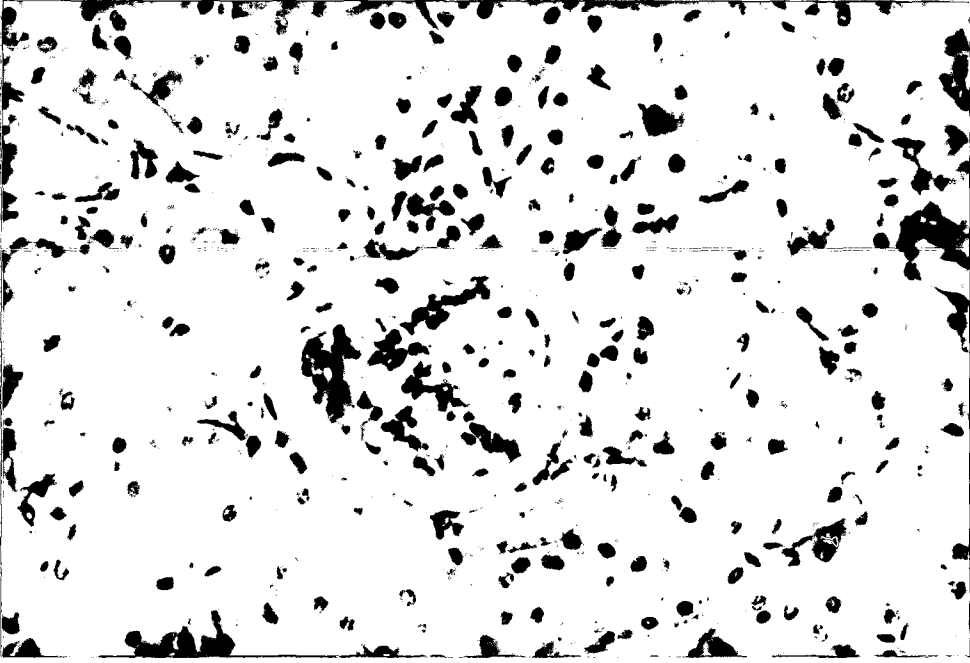
**Tablo VIII.** Birinci çalışma grubundaki farelerin ışık mikroskopundaki renal histopatoloji bulguları

Fare No.	Mezangial hücre proliferasyonu *		Mezangial matriks artışı		Fokal tübüler atrofi	
	Sağ böbrek	Sol böbrek	Sağ böbrek	Sol böbrek	Sağ böbrek	Sol böbrek
1	D+	D+	-	-	-	-
2	-	-	-	-	+	-
3	D+	D+	-	-	-	-
4	D++	D++	-	-	-	-
5	D+	D+	-	-	-	-
6	D+	D+	-	-	-	-
7	D++	D++	-	-	-	-

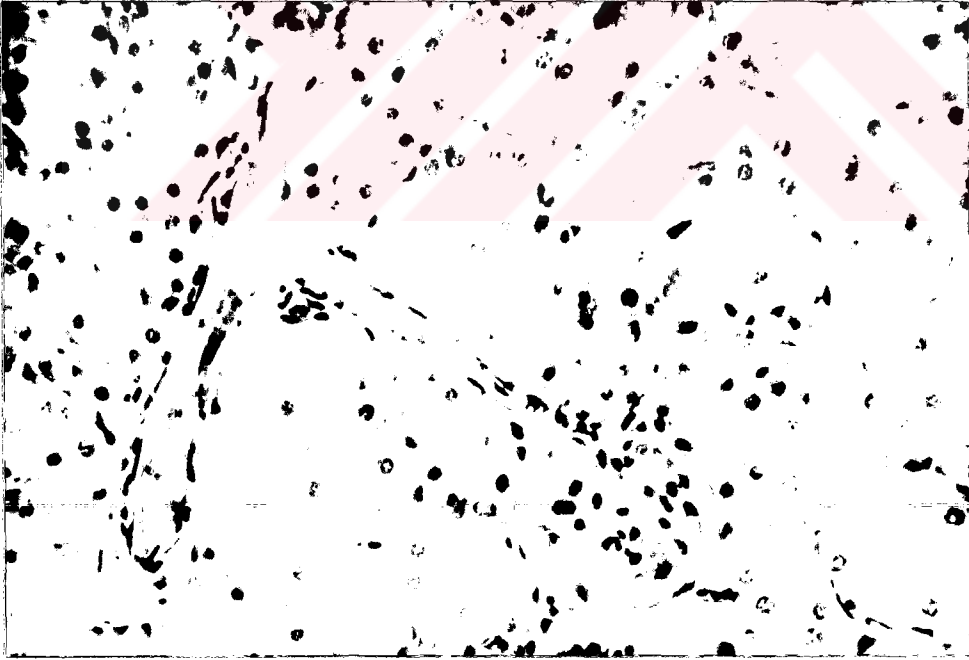
\* Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında,  $p= 0.0047$

D: Diffüz

c) *İmmüno Floresan değerlendirme:* Bu gruptaki farelerin hiç birinde immün birikim izlenmedi.



**Şekil 8:** Mezangial proliferasyon ve hafif düzeyde mezangial matriks artışı izlenen bir glomerül (birinci çalışma grubu farelerinden, H-E; x 200).



**Şekil 9:** Normal sınırlardaki bir glomerül (birinci kontrol grubu farelerinden, H-E; x 100).

## İkinci Grup

a) *İdrar incelemesi*: Bu gruptaki farelerde de çalışma öncesi ve çalışma süresince hematüri veya proteinüri belirlenmedi.

b) *Işık mikroskopik değerlendirme*: Çalışma grubundaki farelerin %43'ünde (3/7) fokal, %28'inde (2/7) yaygın (+) mezangial proliferasyon; %28'inde (2/7) fokal, %72'sinde (5/7) yaygın (+/++) mezangial matriks artışı saptanırken, bu patolojilerin izlenmediği kontrol grubundan anlamlı derecede farklı oldukları belirlendi (p=0.021 ve p=0.001). Vasküler ve interstisyel yapılar doğaldı. Fokal tübüler atrofi sadece iki olguda izlendi (Tablo IX).

**Tablo IX.** İkinci çalışma grubundaki farelerin ışık mikroskopundaki renal histopatoloji bulguları.

Fare No.	Mezangial hücre proliferasyonu *		Mezangial matriks artışı <sup>†</sup>		Fokal tübüler atrofi	
	Sağ böbrek	Sol böbrek	Sağ böbrek	Sol böbrek	Sağ böbrek	Sol böbrek
1	F+	F+	F+	F+	-	-
2	F+	F+	D+	D+	-	-
3	F+	F+	D+	D+	+	+
4	-	-	F+	F+	+	+
5	D+	D+	D+	D+	-	-
6	-	-	D++	D++	-	-
7	D+	D+	D+	D+	-	-

\* Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, p= 0.021

† Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, p= 0.001

D: Diffüz

F: Fokal

c) *İmmünfloresan değerlendirme*: Bu gruptaki farelerde de immün birikim izlenmedi.



### Üçüncü Grup

a) *İdrar incelemesi*: Kontrol grubundaki farelerde hematüri ve proteinüri belirlenemezken, çalışma grubunda da sadece 4 numaralı farede deney sonunda (altıncı doz aşından 2 hafta sonra) mikroskobik hematüri saptandı. Gruplar arasında hematüri yönünden anlamlı fark yoktu ( $p > 0.95$ ).

b) *Işık mikroskobik değerlendirme*: Çalışma grubundaki farelerin %72'sinde (5/7) fokal, %28'inde (2/7) yaygın (+) mezangial hücre proliferasyonu; %42'sinde (3/7) (+), %58'inde (4/7) (++) yaygın mezangial matriks artışı belirlenirken membranöz, tübülointerstisyel ve vasküler yapılar doğal sınırlarda idi. Kontrol grubundaki farelerde histopatolojik bulgu saptanmadı (Tablo X). Mezangial hücre proliferasyonu ve matriks artışı bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $p = 0.001$ ).

**Tablo X.** Üçüncü çalışma grubundaki farelerin ışık mikroskobundaki renal histopatoloji bulguları

Fare No.	Mezangial hücre proliferasyonu *		Mezangial matriks artışı *		Fokal tübüler atrofi	
	Sağ böbrek	Sol böbrek	Sağ böbrek	Sol böbrek	Sağ böbrek	Sol böbrek
1	F+	F+	D+	D+	-	-
2	D+	D+	D++	D++	-	-
3	F+	F+	D+	D+	-	-
4	F+	F+	D+	D+	-	-
5	D+	D+	D++	D++	-	-
6	F+	F+	D++	D++	-	-
7	F+	F+	D++	D++	-	-

\* Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında,  $p = 0.001$

D: Diffüz

F: Fokal

c) *İmmunfloresan değerlendirme*: Kontrol grubundaki hiç bir farede immün depolanma gözlenmezken, çalışma grubundaki tüm farelerde (+) ve (++) düzeylerde, yaygın IgA birikimi izlendi (Şekil 10). Farelerin %28'inde (2/7) sayılan

50 glomerülün tümünde depolanma saptanırken, diğer olgularda (%72) 2 ile 44 arasında değişen sayıda glomerülde depolanma gözlemlendi (Tablo XI). IgG ve IgM depolanması tüm farelerde negatifken, C3 birikimi 3 farede, 50 glomerülün 3 ile 14'ünde (+) olarak belirlendi. (Şekil 11). C3 depolanması 6 numaralı farede yalnız bir böbrekte izlenirken, diğer iki farede her iki böbrekte gözlemlendi (Tablo XI). Çalışma grubu, IgA birikimi göz önüne alındığında, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olmasına karşın ( $p= 0.001$ ), C3 birikimi açısından iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ( $p= 0.192$ ).

Çalışma grupları arasında ışık mikroskopisi düzeyinde, mezangial proliferasyon ve/veya matriks artışı bulunan fare sayıları birbirleri ile karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.329$ ,  $SD=2$ ,  $KW= 2.222$ ).

**Tablo XI.** Üçüncü çalışma grubundaki farelerin DIF mikroskopisindeki renal histopatoloji bulguları

Fare No.	IgA* (a/b)		IgG (a/b)		IgM (a/b)		C3 <sup>†</sup> (a/b)	
	Sağ böbrek	Sol böbrek	Sağ böbrek	Sol böbrek	Sağ böbrek	Sol böbrek	Sağ böbrek	Sol böbrek
1	30/50 (+)	28/50 (+)	-	-	-	-	8/50 (+)	8/50 (+)
2	44/50 (+)	35/50 (+)	-	-	-	-	14/50 (+)	9/50 (+)
3	15/50 (+)	18/50 (+)	-	-	-	-	-	-
4	2-3/50 (+)	4/50 (+)	-	-	-	-	-	-
5	30/50 (+)	29/50 (+)	-	-	-	-	-	-
6	50/50 (+)	50/50 (+)	-	-	-	-	3/50 (+)	-
7	50/50 (+)	50/50 (+)	-	-	-	-	-	-

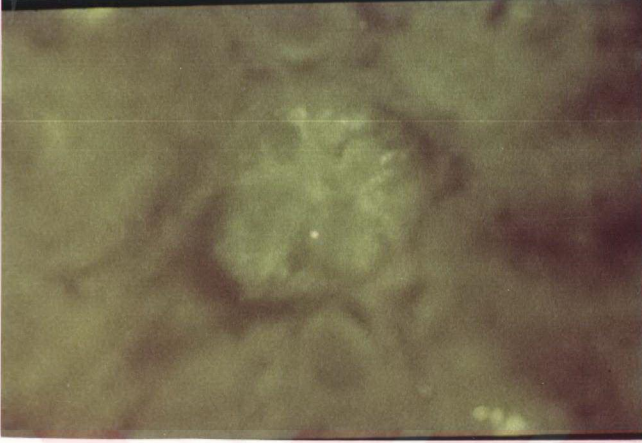
\* Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında,  $P= 0.001$

† Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında  $P= 0.192$

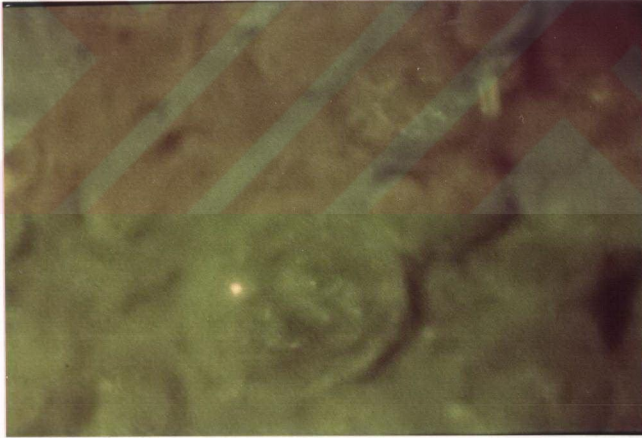
a: İmmun depolanmanın saptandığı glomerül sayısı

b: İncelenen glomerül sayısı

Akciğer ve karaciğer dokularının rutin histopatolojik yöntemlerle incelenmesi sonucu elde edilen bulgular tüm gruplarda doğal sınırlardaydı.



**Şekil 10:** Mezangial alanda granüler IgA birikimi (üçüncü çalışma grubu olgularından, DIF IgA antikor; x400).



**Şekil 11:** Mezangial alanda granüler C3 birikimi (üçüncü çalışma grubu farelerinden, DIF C3 antikor; x200).

## TARTIŞMA

Deneyisel IgAN oluşturma amacı ile günümüze dek bir çok çalışma gerçekleştirilmiştir. Bunlar içinde farelere intraperitoneal dextran veya apoferritin enjeksiyonu, intravenöz IgA-dinitrofenil immun komplekslerinin enjeksiyonu, heterolog antijenlerin oral yoldan verilmesi, safra kanallarının bağlanması, deneyisel siroz oluşturulması, alkol ile entoksikasyon ve oral gluten verilmesi göze çarpmaktadır (5). Benzer amaçla, pasif IgAN modeli geliştirmek üzere, pnömokokal C polisakaridi veya fosforilkolini antijen, fare plazmositoma proteini de antikor olarak kullanılmıştır. Uygulanan intraperitoneal enjeksiyon sonucunda, farelerde IgA ve C3'ün glomerüllerde depolandığı görülmüştür. Buradaki glomerüler hasarın patogenezinde IgA'dan çok, antijenin C3'ü aktive ederek önemli rol oynadığı bildirilmiştir (88). Endo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, aralarında Haemophilus influenzae'nin da bulunduğu, Gram-negatif bakteri türlerinin intraperitoneal olarak verilmesi ile farelerde glomerüler IgA ve C3 birikiminin oluştuğu saptanmıştır. Aynı bakterilerin oral uygulamasında immun birikimin daha az olduğu öne sürülmüştür. İmmun depolanmada lipopolisakaritlerden çok, diğer hücre duvarı komponentlerinin daha önemli rol oynadığı belirtilmektedir (5).

Bu çalışma, Haemophilus influenzae tip b aşısının SC uygulaması ile Swiss albino türü farelerde IgA ve C3'ün glomerüllerde birikiminin indüklenebileceğini göstermektedir. Ayrıca, IgAN'nin patogenezinde, Haemophilus influenzae tip b mikroorganizmasının bir bütün olarak bulunmasının gerekli olmadığı, hücre duvarı komponentlerinin tek başına bu depolanmaya yol açabileceği de anlaşılmaktadır. Nitekim bu sonuç daha önceki literatür verileri ile uyumludur (5).

IgAN olan hastalarda, özellikle çocuklarda, plazma total IgA antikor düzeylerinin genellikle yüksek bulunmadığı, ayrıca belirlenen düzey ile hastalığın aktivitesi arasında ilişki görülmediği, bu nedenlerle serum total IgA antikor tayininin tanı ve tedavinin izleminde yerinin olmadığı bildirilmiştir (1, 2). Bu

nedenle, bu çalışmada plazma total IgA antikor düzeyinin belirlenmesine gerek duyulmamıştır.

Öte yandan, çalışmada farelerin plazma ve glomerüllerinde, aşının PRP ve T komponentlerine karşı oluşmuş spesifik IgA antikoruna da bakılmamıştır. Ancak, Gram-negatif bakterilerin intraperitoneal enjeksiyonu yolu ile farelerin glomerüllerinde oluşturulan IgA ve C3 birikiminin yoğunluğunun, söz konusu Gram-negatif bakteriler için spesifik serum IgA antikor düzeyindeki artışla bağlantılı olduğu önceki çalışmada ortaya konulmuştur (5). Diğer yandan, bugüne kadar ne tetanoz aşısına sekonder deneysel IgAN modeli, ne de uzun zamandan beri rutin uygulamada olan bu aşıya bağlı klinik IgAN oluşumu bildirilmemiştir. Her ne kadar, yedi yaşında geçirilmiş nefrit öyküsü bulunan 37 yaşında bir erkek hastada tetanoz toksoidini de içeren bir aşı uygulaması sonrası (DTTAB; difteri-tetanoz-tifo-paratifo A ve B) IgAN ortaya çıktığı bildirilmiş ise de, söz konusu aşının uzun süreden beri sessiz seyreden IgAN'nin alevlenmesine yol açmış olabileceği ifade edilmiştir (89). Bir başka yayında ise, 33 yaşında bir hemşirede, dört yıl boyunca iki ayda bir 2 mL DTP aşısını kendisine enjekte etmesine bağlı olarak ortaya çıkan, hipokomplementemi ve kryoglobulinemi ile karakterize ağır diffüz proliferatif glomerulonefrit bildirilmiştir (90). Bu hastanın glomerüllerinde lineer C3 depolanması gösterilmekle beraber, hiç bir immunglobulin birikimi saptanmadığı ifade edilmiştir. Yukarıdaki iki vakada suçlanan aşılardan yalnız tetanoz proteinini değil, difteri toksoidi ve Gram-negatif bakterileri de içerdiği görülmektedir. Ayrıca, PRP-T uygulaması ile hayvanlarda oluşan anti-T antikor yanıtının, DTP uygulaması ile elde edilenden düşük düzeyde olduğu bildirilmiştir (82). Yukarıdaki veriler, spesifik plazma anti-T IgA antikor düzeyi tayininin, çalışmanın sonuçlarının yorumlanmasında öncelik taşımadığına işaret etmektedir.

Araştırmada elektron mikroskopik değerlendirme yapılmamış olmasına karşın, ışık mikroskopisi ve immunfloresan teknikle elde edilen renal histopatolojik bulgular IgA nefropatisi tanısını koymak için yeterli olmuştur (1).

IgA antikorunun glomerüler mezangiumda tek veya hakim immunglobulin olması, IgAN'nin tanı koydurucu immunopatolojik bulgusudur (2). Üçüncü çalışma grubunda tüm farelerde IgA depolanmasının varlığına karşın, yalnız üç farede C3

depolandığı saptanmıştır. IgAN'nde C3 depolanması sıklıkla IgA depolanmasına eşlik eder. Ancak IgA varlığında C3 depolanmasının olmaması, IgAN tanısını red ettirmez (1,2). Bu bilgiler ışığında, üçüncü çalışma grubu farelerinin tümü IgAN tanımına uymaktadır.

Işık mikroskobundaki değerlendirmeler sırasında, birinci çalışma grubundan bir farede ve ikinci çalışma grubundan iki farede fokal tübüler atrofi belirlenmiştir. Bu bulgu, IgAN'nde glomerüller değişikliklere ilave olarak değişik boyutlarda tübüler atrofi olabileceği yolundaki literatür bilgisi ile uyumludur (2).

Hematüri ve proteinüri yönünden fareler değerlendirildiğinde, sadece üçüncü çalışma grubundan bir farede hematüri belirlenmiştir. Diğer farelerde hematüri ve/veya proteinüri saptanmamıştır. Sözü edilen bulgu rastlantı olarak yorumlanabilir.

Işık mikroskobunda elde ettiğimiz histopatolojik bulguların ağırlığı (+) ve (++) şeklinde, göreceli olarak derecelendirilmiştir. Bu verilerle sağlıklı bir istatistiksel yorum yapılamayacağından, lezyonların ağırlığı ile doz sayısı arasındaki ilişki istatistiksel olarak karşılaştırılamamıştır.

Aşılama yaşının farelerin antikor yanıtını önemli ölçüde etkilediği, 6 haftanın üzerindeki yaşlarda bu yanıtta belirgin artış olduğu gösterilmiştir (84). Öte yandan, bir çok fare türünde, glomerüllerde spontan immunglobulin ve kompleman komponentleri birikimi olabileceği bildirilmiştir (5). Araştırmamızda, kontrol farelerinde çalışma süresi boyunca herhangi bir immun depolanma saptanmamıştır. Ayrıca, özellikle yaşlı farelerde, latent viral enfeksiyonlara bağlı glomerüller değişikliklerin olabileceği ve 30 haftanın üzerindeki yaşlarda, glomerüllerde spontan IgA depolanmasının görülebileceği öne sürülmektedir (5). Bu nedenle, deneye 6 haftalık fareler seçilerek başlanmış ve en yaşlı fareler 18 haftalık iken araştırma tamamlanmıştır.

Farelerdeki aşı dozu ve aşılama aralıkları belirlenirken daha önceki deneysel çalışmalarda tanımlanan dozlar ve intervaller kullanılmıştır. İki hafta arayla, 1/4 insan dozundaki konjuge Haemophilus influenzae tip b aşısının iki kez uygulanması halinde, farelerde koruyucu düzeyde antikor oluşumunun sağlandığı belirtilmektedir. Ayrıca, antikor yanıtının aşının verililiş yolu ile değişiklik

göstermediği (subkütan veya intramusküler) bildirilmiştir (82,83,84). Bu nedenlerle, aşılama sonrasında koruyucu antikor düzeylerinin ölçülmesine gerek duyulmamıştır.

Birinci ve ikinci çalışma gruplarındaki farelerde, aşılama sonrasında IgA birikimi olmaksızın, sadece mezangial hücre ve/veya mezangial matriks artışı bulunmuştur. İmmun komplekslerin klirensinden sorumlu olan mekanizmalar içinde, mezangial hücreler önemli bir yere sahiptir (14). Nefrotoksik bir antikorun enjeksiyonu ile deneysel olarak oluşturulan glomerüler hasar, tek bir dozdan sonra tam olarak düzelebilir. Ancak, birden fazla enjeksiyon uygulandığında, ilerleyici tarzda mezangial hücre proliferasyonu, matriks artışı ve sonunda glomeruloskleroz geliştiği bildirilmiştir (91). Birinci çalışma grubu farelerinde mezangial matriks artışı olmaksızın mezangial proliferasyon, ikinci grupta mezangial matriks artışı ile birlikte mezangial proliferasyon bulunması, antijenik uyarının artması ile mezangial matriks artışının ilişkili olduğunu göstermektedir. Birinci ve ikinci gruplardaki farelerde, glomerüllerde IgA ve C3'ün bulunmaması, bu dönemde mezangial hücreler tarafından söz konusu immün komplekslerin yeterince temizlenmesi ile açıklanabilir. Bu farelerde immün depolanma olmamasına karşın, mezangial proliferasyon ve matriks artışının ortaya çıkması, artmış klirens aktivitesinin sonucu olarak yorumlanabilir. Nitekim, aşılama işleminin sürdürülmesi ile artan antijen-antikor yüküne sekonder olarak, glomerüllerdeki immün kompleks birikiminin mezangial hücrelerin klirens kapasitesini aştığı ve böylece IgA akümüülasyonun görülebilir hale geldiği düşünülebilir.

Sekonder IgAN'ne yol açan çeşitli patolojiler tanımlandığından (1,2) araştırmadaki farelerde böbrek dışı organlardan karaciğer ve akciğer dokuları histolojik olarak değerlendirilmiş ve bu organlarda böbrek dokusundaki değişikliklere yol açabilecek veya beraberinde ortaya çıkabilecek herhangi bir patoloji ayırt edilmemiştir.

Literatürde IgAN'li hastalarda, influenza aşısı (92, 93, 94) ve tetanoz toksoidi (95, 96, 97) ile aşılama sonrasında, kontrol olgulara oranla sistemik ve/veya mukozal IgA yapımının arttığını ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır.

Bununla beraber, aşılar ile glomerulonefrit oluşumu arasında bağlantı olabileceğine yönelik çok az yayın bulunmaktadır. Bildirilen vakaların çoğunluğu da IgAN dışındaki glomerulonefritler ile ilişkilidir. Suçlanan aşılar arasında kuduz aşısı (98), DTP aşısı (90), pertussis aşısı (99) ve pnömokok aşısı (100) bulunmaktadır. Yayınlanmış yalnız iki tane aşılama ile bağlantılı IgAN vakası bulunmaktadır. Bunlardan birisi DTTAB, diğeri ise tifo aşısına sekonder olarak ortaya çıkmıştır (89). Ancak, her iki olgu da, daha önce var olan IgAN'nin aşılamaya bağlı alevlenmesi olarak kabul edilmiştir.

Deney hayvanlarında aşı ile ilişkili IgAN oluşumunun bildirildiği yalnız bir rapor elde edilmiştir (101). Bu modelde, farelere Sendai virüsü ile (kemirgenlerde hasatalık yapan bir parainfluenza virüs türü), doğal enfeksiyon veya kronik mukozal immunizasyonu takiben, intravenöz yol ile viral yüklemeye yapılmış sonucunda, hayvanlarda şiddetli bir serum IgA ve IgG anti-viral yanıt oluşmuştur. Buna eşlik eden glomerüller IgA, IgG, IgM ve antijen depolanması olduğu gösterilmiştir. Bu farelerde, önemli derecede proteinüri ve hematüri olduğu da bildirilmiştir. Ayrıca, bu raporda glomerüllerde önemli derecede C3 birikimi olmadığı ve bunun glomerüller hasar oluşumu için gerekli olmadığı da vurgulanmıştır.

Hayvanlarda deneysel olarak IgAN oluşturulmasına yönelik çok sayıda araştırma olmakla birlikte, "konjuge Hib aşısı" ile ilişkili IgAN literatürde henüz bildirilmemiştir. Çocuklarda, aşının rutin uygulaması sırasında, bu konu ile ilişkili herhangi bir komplikasyon da henüz rapor edilmemiştir. Bununla beraber, farinks mukozasında Haemophilus parainfluenzae kolonizasyonu bulunan çocuklarda, IgAN'nin sık görüldüğü bildirilmiştir (4).

Farelerde, koruyucu antikor düzeyinin, iki hafta aralıkla yapılan iki doz aşı ile sağlandığı bildirilmiş olup (82,83,84), çalışmamızda bu dönemde IgAN saptanmazken, altıncı dozdan sonra tüm farelerde IgAN'nin geliştiği gözlenmiştir. İnsan ve Swiss albino fare organizmaları birbirinden farklı olup, uygulanan antijen dozu ile IgAN gelişme potansiyeli de değişiklik gösterebilir. Çocuklarda rutin "Haemophilus influenzae tip b aşısı" uygulaması sırasında, ilk 12-15 ayda, 3-4 doz önerilmektedir (7). Aşının %100 koruyuculuğu, bu üç-dört dozun



uygulanmasından sonra gerçekleşmektedir (69). Ancak, çocuk bu dönem içinde, çevresindeki doğal ortamda Haemophilus influenzae tip b bakterileri ile karşılaşabilir. Başka bir deyimle, 15 aya ulaşıncaya dek çocuğun üç-dört kezden fazla Haemophilus influenzae tip b antijenleri ile karşılaşma riski vardır.

Sonuç olarak, konjuge Hib aşısı iki haftalık aralıklarla yapılan, 6 dozluk uygulamadan sonra, farelerde sekonder IgAN'ne yol açmıştır. İki ve dört dozluk uygulamalardan sonra immun depolanma olmaksızın, mezangial proliferasyon ve/veya matris artışı ortaya çıktığı saptanmıştır. Bu bulgu, söz edilen dönemde oluşan antijen-antikor komplekslerinin böbrekten uzaklaştırılırken uyardığı yanıtta kaynaklanabilir. Antijen yüklenmesinin sürmesi halinde, immun depolanma immunfloresan mikroskopide görülebilir düzeye ulaşmaktadır.

Aşı dozları ve türler arasındaki fark, insanlar üzerinde bir yorumda bulunmayı güçleştirmektedir. Ancak, bu çalışmanın sonuçları yeni bir tartışmayı başlatabilir:

\* Rutin aşılama süresi içinde, Hib'e karşı tam bağışıklık gelişmeden, çocukların bu mikroorganizma ile karşılaşması durumunda, IgAN oluşma riskinin var olup olmadığı incelenmelidir.

\* Hib'e karşı bağışıklığı sağlamak için uygulamada olan aşılardaki antijenik yükün çocuklarda IgAN oluşumunda etken olup olmayacağı belirlenmelidir.

## SONUÇLAR

Haemophilus influenzae tip b (Hib) mikroorganizmasının kapsüler polisakkaridinin (PRP) tetanoz proteinine (T) konjugasyonu yolu ile elde edilen ve oldukça immunojenik olduğu için iki aylıktan itibaren çocuklarda rutin aşılama programına dahil edilen konjuge Hib aşısının (PRP-T), tekrarlanan dozlarda, Swiss albino türü farelerde sekonder immunglobulin A nefropatisi (IgAN) oluşturma potansiyelinin araştırıldığı bu çalışmada şu sonuçlar elde edilmiştir:

1) PRP-T'nin 6 doz halinde uygulanması durumunda farelerin böbrek dokularında, immunfloresan mikroskopi yardımı ile, IgAN oluştuğu belirlenmiştir.

2) Aşının 2 dozluk uygulaması ile böbrek dokusunda mezangial hücre proliferasyonu meydana gelirken, 4 dozluk uygulamada ise buna mezangial matriks artışı eşlik etmiş, ancak immun depolanma saptanmamıştır. Bu sonuç, verilen antijen yükü ile ilişkili olarak, antijenin klirensi sırasında ortaya çıkan bulgular olarak yorumlanabilir.

3) Hib kapsüler polisakkaridini içeren aşı ile IgAN oluşturulması, sekonder IgAN oluşumuna yol açmak için mikroorganizmanın bütününe gerekli olmadığını göstermiştir.

4) Rutin aşılama süresi içinde, Hib'e karşı tam bağıışıklık gelişmeden bu mikroorganizma ile karşılaşılması durumunda, çocuklarda IgAN oluşma riskinin araştırılması gereği gündeme gelebilir.

## ÖZET

Çocuklarda aşılama programına alınan "konjuge Haemophilus influenzae tip b aşısı"nın (konjuge Hib aşısı) içeriği Haemophilus influenzae tip b'nin kapsüler polisakkaridi (PRP) ve bunun bağlandığı değişik proteinlerden oluşmaktadır. Haemophilus influenzae tip b de dahil olmak üzere, gram negatif bakterilerin intraperitoneal olarak enjeksiyonunu takiben, deney hayvanlarında glomerüler mezangiumda immunglobulin A (IgA) ve kompleman 3 (C3) depolanarak IgA nefropatisi (IgAN) oluştuğu öne sürülmüştür.

Bu çalışmada, tetanoz proteinine (T) bağlanmış Haemophilus influenzae tip b'nin kapsüler polisakkaridini (PRP-T) içeren konjuge Hib aşısının farelerde sekonder IgAN oluşturma riski araştırılmıştır.

Altı haftalık, erkek Swiss albino fareler, her bir grupta 7 adet olacak şekilde ele alınmış, gruplara sırası ile iki, dört ve altı doz aşı uygulanmıştır. Aşılama işlemi, iki haftalık aralarla, abdominal bölgeye, 1/4 insan dozunda, subkütan yapılmıştır. Benzer sayıda fare içeren kontrol grupları oluşturulmuş ve bunlara da %0.9 steril NaCl solüsyonu aynı şekilde verilmiştir. Son aşılarından iki hafta sonra tüm fareler feda edilerek, akciğer ve karaciğer dokuları ışık mikroskopunda, böbrek dokuları ışık ve immunfloresan mikroskopide değerlendirilmiştir. Aşı uygulamaları sırasında tüm farelerin idrarları, proteinüri ve hematüri yönünden haftalık periodlarla izlenmiştir.

İki doz aşı uygulanan birinci grupta böbrek dokusunda mezangial proliferasyon (6/7; %85), dört doz uygulanan ikinci grupta mezangial proliferasyon (5/7; %72) ve matriks artışı (7/7; %100), altı doz uygulanan üçüncü grupta ise mezangial proliferasyon (7/7; %100) ve matriks artışına (7/7; %100) ek olarak mezangiumda IgA (7/7; %100) ve C3 (3/7; %42) depolanması saptanmıştır. Kontrol gruplarındaki tüm farelerde böbrek dokusu doğal özelliklerini korumuştur.

Çalışma grupları kendi kontrol grupları ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, ışık mikroskobisi düzeyinde birinci gruptaki mezangial proliferasyon ( $p= 0.0047$ ), ikinci gruptaki mezangial proliferasyon ( $p= 0.021$ ) ve

matriks artışı ( $p= 0.001$ ) ile üçüncü gruptaki mezangial proliferasyon ( $p= 0.001$ ) ve matriks artışı ( $p= 0.021$ ) anlamlı olacak şekilde farklı bulunmuştur.

Çalışma gruplarının bulguları kendi kontrol fareleri ile immunfloresan mikroskopide düzeyinde karşılaştırıldığında, sadece üçüncü grupta IgA birikimi kontrol grubundan farklı olup ( $p= 0.001$ ), 3/7 olguda C3 birikimi oluşmasına karşın, kontrol grubu ile arada fark bulunmamıştır ( $p= 0.192$ ). Ancak, her üç kontrol grubundaki farelerden hiç birinde, herhangi bir immun depolanma saptanmamıştır. Çalışma ve kontrol gruplarındaki farelerin akciğer ve karaciğer dokularında patoloji ayırt edilmemiştir. Üçüncü çalışma grubundaki bir fare dışında, diğer farelerde hematüri ve proteinüriye rastlanmamıştır. Öte yandan, doz sayısı ile ışık mikroskopisindeki histopatolojik bulgular arasında ilişki saptanmamıştır ( $p= 0.329$ ,  $SD=2$ ,  $KW= 2.222$ ).

Sonuç olarak, konjuge Hib aşısı iki haftalık aralıklarla yapılan, 6 dozluk uygulamadan sonra, farelerde sekonder IgAN'ne yol açmıştır. İki ve dört dozluk uygulamalardan sonra immun depolanma olmaksızın mezangial proliferasyon ve/veya matriks artışının ortaya çıktığı saptanmıştır. Bu bulgu, söz edilen dönemde oluşan antijen-antikor komplekslerinin, böbrekten uzaklaştırılırken uyardığı yanıtın kaynaklanabilir. Antijen yüklenmesinin sürmesi halinde, immun depolanma immunfloresan mikroskopide görülebilir düzeye ulaşmaktadır. Konjuge Hib aşısının rutin olarak ilk 12-15 ay içinde üç-dört dozda uygulanması, bu çalışmanın sonuçları dikkate alındığında, çocuklarda sekonder IgAN oluşma riskini gündeme getirebilir.

## KAYNAKLAR

1. Gala JH. IgA nephropathy. *Kidney Int* 1995; 47: 377-387.
2. Yoshikawa H, White RHR. IgA Nephropathy. In *Pediatric Nephrology* (5th ed), edited by Holliday MA, Barrat TM, Avner ED. Maryland, Williams and Wilkins 1994, pp: 719-728.
3. Nagata M, Akioka Y, Tsunoda Y, et al. Macrophages in childhood IgA nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48: 527-535.
4. Suzuki S, Nakatomi Y, Sato H, Tsukada H, Arakawa M. Haemophilus parainfluenzae antigen and antibody in renal biopsy samples and serum of patients with IgA nephropathy. *Lancet* 1994; 343: 12-16.
5. Endo Y, Kanbayashi H, Hara M. Experimental immunoglobulin A nephropathy induced by gram negative bacteria. *Nephron* 1993; 65: 196-205.
6. Falk MC, Gwen NG, Zhang GY, et al. Infiltration of the kidney by  $\alpha\beta$  and  $\gamma\delta$  T cells: Effect on progression in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1995; 47: 177-185.
7. Hall CB. The recommended childhood immunization schedule of the United States. *Pediatrics* 1995; 95: 135 -137.
8. Urinary System. In *Basic Histology* (4 th ed), edited by Junquera LC, Carneiro J. California, Lange 1983, pp: 397-416.
9. Eddy AA. Immune mechanisms of glomerular injury. In *Pediatric Nephrology* (5 th ed), edited by Holliday MA, Barrat TM, Avner ED. Maryland, Williams and Wilkins 1994, pp: 672-696.
10. Vane JR, Ånggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Eng J Med* 1990; 323: 27-36.
11. Mendrick DL, Kelly DM, Rennke HG. Antigen processing and presentation by glomerular visceral epithelium in vitro. *Kidney Int* 1991; 39: 71-78.
12. Kriz W, Elger M, Lemley K, Sakai T. Structure of the glomerular mesangium: a biochemical interpretation. *Kidney Int* 1990; 38: S-2-S-9.
13. Bergstein JM. Structure and function of the kidney. In *Nelson Textbook of Pediatrics* (15th ed), edited by Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. Philadelphia, W.B. Saunders 1996, pp: 1480-1483.

14. Glomerular Diseases. In Robbins Pathologic Basis of Disease (5 th ed), edited by Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Philadelphia, W.B. Saunders 1994, pp: 938-964.
15. Couser WG. Pathogenesis of glomerulonephritis. *Kidney Int* 1993; 44: 519 - 530.
16. O' Donoghue DJ, Darvill A, Ballardie FW. Mesangial cell autoantibodies in immunoglobulin A nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *J Clin Invest* 1991; 88: 1522-1530.
17. Lin CY. Clinical features and natural course of HBV related glomerulopathy in children. *Kidney Int* 1991; 40 (Suppl 35): 46-53.
18. Takekoshi Y, Tochimara H, Nagata Y, Itami N. Immunopathogenetic mechanisms of hepatitis B virus related glomerulopathy. *Kidney Int* 1991; 40 (Suppl 35): 34-39.
19. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 465-470.
20. Haller JO, Cohen HL. Pediatric HIV infection: An imaging update. *Pediatr Radiol* 1994; 24: 224-230.
21. Glasscock RJ. Immune complex-mediated glomerular injury in viral diseases: An overview. *Kidney Int* 1991; 40 (Suppl 35): 5-7.
22. Rauterberg EW, Lieberknecht HM, Wingen AM, Ritz E. Complement membrane attack (MAC) in idiopathic IgA-glomerulonephritis. *Kidney Int* 1987; 31: 820-829.
23. Rennke HG. Secondary membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995; 47: 643-656.
24. Antibodies and their receptors. In *Immunology* (4 th ed), edited by Roitt I, Brostoff J, Male D. Mosby 1996, pp:4: 1 - 12.
25. Paraskevas F, Foerster J. Cell interactions in the immune system. In *Wintrobe's Clinical Hematology* (9th ed), edited by Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. Philadelphia, Lea and Febiger, 1993, pp: 431-483.

26. Rodicio JL. Idiopathic IgA nephropathy. *Kidney Int* 1984; 25: 717-729.
27. Jennette JC, Wall SD, Wilkman AS. Low incidence of IgA nephropathy in blacks. *Kidney Int* 1985; 28: 944-950.
28. Churg J, Sobin LH, with pathologists and nephrologists in 14 countries, eds. World Health Organization Monograph: renal diseases: classification and atlas of glomerular diseases. Tokyo and New York: Igakushoin Medical Publishers, 1982.
29. Yoshikawa N, Iijima K, Maehara K, et al. Mesangial changes in IgA nephropathy in children. *Kidney Int* 1987; 32: 585-589.
30. Yoshikawa N, Ito H, Nakamura H. Prognostic factors in childhood IgA nephropathy. *Nephron* 1992; 60: 60-67.
31. Meadow SR, Scott DG. Berger disease: Henoch-Schönlein syndrome without the rash. *J pediatr* 1985; 106: 27-32.
32. White RHR, Yoshikawa N. Henoch-Schönlein Nephritis. In *Pediatric Nephrology* (5th ed), edited by Holliday MA, Barrat TM, Avner ED. Maryland, Williams and Wilkins 1994, pp: 729-738.
33. Levy M. Do genetic factors play a role in Berger's disease? *Pediatr Nephrol* 1987; 1: 447-454.
34. Koneko K, Suzuki Y, Kiya K, Fukuyada Y, Yabuta K. A case report suggesting a common pathogenesis for IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 750-751.
35. Silverstein DM, Greifer I, Folkert V, Bennett B, Corey HE, Spitzer A. Sequential occurrence of IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura: support for a common pathogenesis. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 752-753.
36. Schena FR, Montenegro M, Scivottaro V. Meta-analysis of randomized controlled trials in patients with IgA nephropathy (Berger's disease). *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5 (Suppl 1): 47-52.
37. Hogg RJ, Savino DA. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in a patient with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 36-38.

38. Rostoker G, Desvaux-Belghiti D, Pilatte Y, et al. Immunomodulation with low dose immunoglobulins for moderate IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura: Preliminary results of a prospective uncontrolled trial. *Nephron* 1995; 69: 327-334.
39. Endo Y, Kanbayashi H. Etiology of IgA nephropathy syndrome. *Pathol Int* 1994; 44: 1-13.
40. Hale GM, McIntosh SL, Hiki Y, Clarkson AR, Woodroffe AJ. Evidence for IgA specific B cell hyperactivity in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 1986; 29: 718-724.
41. Clements DA. Haemophilus influenzae Type B. In *infectious Diseases of Children* (9th ed), edited by Krugman S, Katz SL, Gershon AA, Wilfert CM. Missouri, Mosby Year Book, 1992, pp: 127-142.
42. Moxon ER. Haemophilus influenzae. In *Principles and Practice of Infectious Diseases* (4th ed), edited by Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. New York, Churchill Livingstone, 1995, pp: 2039-2045.
43. Shann F, Gratten M, Germer S, et al. Aetiology of pneumonia in children in Goroka hospital, Papua, New Guinea. *Lancet* 1984; 2: 537-541.
44. Eskola J, Peltola H, Takala AK, et al. Efficacy of Haemophilus influenzae type b polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine in infancy. *N Engl J Med* 1987; 317: 717-722.
45. Istre CR, Conner JS, Broome CV, et al. Risk factors for primary invasive Haemophilus influenzae disease: increased risk from day care attendance and school age household members. *J Pediatr* 1985; 106: 185-190.
46. Mulks MH, Kornfield SJ, Plaut AG. Specific proteolysis of human IgA by Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae. *J Infect Dis* 1980; 141: 450-456.
47. Moxon ER, Deich RA, Connely CJ. Cloning of chromosomal DNA from Haemophilus influenzae: Its use for studying the expression of type b capsule and virulence. *J Clin Invest* 1984; 73: 298-306.



48. Wenger JD, Hightower AW, Facklam RR, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1986: report of a multistate surveillance study. *J Infect Dis* 1990; 162: 1316-1323.
49. Trollfors B. Cost-benefit analysis of general vaccination against *Haemophilus influenzae* type b in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1994; 26: 611-614.
50. Urwin G, Yuan MF, Feldman RA. Prospective study of bacterial meningitis in North East Thames region, 1991-3, during introduction of *Haemophilus influenzae* vaccine. *BMJ* 1994; 309: 1412-1414.
51. Taylor HG, Mills EL, Ciampi A, et al. The sequelae of *Haemophilus influenzae* meningitis in school-aged children. *N Engl J Med* 1990; 323: 1657-1663.
52. Sell SH. *Haemophilus influenzae* type b meningitis: manifestations and long term sequelae. *Pediatr Infect Dis* 1987; 6: 775-778.
53. Gilbert GL, Clements DA, Broughton S. *Haemophilus influenzae* type b infections in Victoria, Australia, 1985-87. A population based study to determine the need for immunization. *Pediatr Infect Dis* 1990; 9: 252-257.
54. Powell KR. Orbital and periorbital cellulitis. *Pediatrics in Review* 1995; 16: 163-167.
55. Roy DR. Osteomyelitis. *Pediatrics in Review* 1995; 16: 380-385.
56. Smith AL. Bacterial meningitis. *Pediatrics in Review* 1993; 14: 11-18.
57. Darville T, Yamauchi T. The cephalosporin antibiotics. *Pediatrics in Review* 1994; 15: 54-62.
58. Klass PK, Klein JO. Therapy of bacterial sepsis and meningitis in infants and children: 1992 poll of directors of programs in pediatric infectious diseases. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 702-709.
59. O'Neill P. Meningitis: How long to treat bacterial meningitis. *Lancet* 1993; 341: 350.
60. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Haemophilus influenzae* Infections. Report of the Committee on Infectious Diseases, 23rd ed. Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics: 1994: 203-216.

61. Schutze GE, Jacobs RF. Antimicrobial prophylaxis. *Pediatrics in Review* 1994; 15: 377-383.
62. Fennely GJ. Rifampin prophylaxis. *Pediatrics in Review* 1992; 13: 354.
63. Gaur S, Kesarwala H, Gavai M, Gupta M, Williams PW, Frenkel LD. Clinical immunology and infectious diseases. *Pediatr Clin N Am* 1994; 41: 745-780.
64. Santosham M, Reid R, Ambrosino DM, et al. Prevention of Haemophilus influenzae type b infections in high risk infants treated with bacterial polysaccharide immune globulin. *N Engl J Med* 1987; 317: 923.
65. Kayhty H, Peltola H, Karanko V, et al. The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of Haemophilus influenzae type b. *J Infect Dis* 1983; 147: 1100-1105.
66. Pichichero ME, Insel RA. Relationship between naturally occurring human mucosal and serum antibody to the capsular polysaccharide of Haemophilus influenzae type b. *J Infect Dis* 1983; 146: 243-248.
67. Broome CV. Epidemiology of Haemophilus influenzae type b infections in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 779 - 782.
68. Feigin RD, Stechenberg BW, Chang MJ. Prospective evaluation of treatment of Haemophilus influenzae meningitis. *J Pediatr* 1976; 88: 542-548.
69. Shapiro ED. New Vaccines against Haemophilus influenzae type b. *Pediatr Clin N Am* 1990; 37: 567-583.
70. Rodrigues LP, Schneerson A, Robbins JB. Immunity to disease caused by H. influenzae type b: The isolation and some physicochemical, serologic and biologic properties of the capsular polysaccharide of Haemophilus influenzae type b. *J Immunol* 1971; 107: 1071-1078.
71. Peltola H, Kayhty H, Virtanen M, et al. Prevention of Haemophilus influenzae type b bacteremic infections with the capsular polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1984; 310: 1561-1566.
72. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases: Haemophilus influenzae type b vaccine. *Pediatrics* 1985; 76: 322.

73. Granoff DM, Shackelford PG, Suarez KB, et al. Haemophilus influenzae type b disease in children vaccinated with type b polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1986; 315: 1584-1588.
74. Granoff DM, Chacko A, Lottenbach KR, et al. Immunogenicity of Haemophilus influenzae type b polysaccharide outer membrane protein conjugate vaccine in patients who acquired Haemophilus disease despite previous vaccination with type b polysaccharide vaccine. *J Pediatr* 1989; 114: 925-930.
75. Weinberg GA, Granoff DM. Polysaccharide-protein conjugate vaccines for the prevention of Haemophilus influenzae type b disease. *J Pediatr* 1988; 113: 621-625.
76. Decker MD, Edwards KM, Bradley R, Palmer P. Comparative trial in infants of four conjugate Haemophilus influenzae type b vaccines. *J Pediatr* 1992; 120: 184-189.
77. Claesson BA, Trollfors B, Lagergard T, et al. Clinical and immunologic responses to the capsular polysaccharide of Haemophilus influenzae type b alone or conjugated to tetanus toxoid in 18-to 23-month-old children. *J Pediatr* 1988; 112: 695-699.
78. Claesson BA, Schneerson R, Robbins JB, et al. Protective levels of serum antibodies stimulated in infants by two injections of Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate. *J Pediatr* 1989; 114: 97 - 102.
79. Adams G, Deaver KA, Cochi SL, et al. Decline of childhood Haemophilus influenzae type b (Hib) disease in the Hib vaccine era. *JAMA* 1993; 269: 221-226.
80. Nokleby H, Sandbu S, Kayhty H, Olander RM, Heilmann C. Vaccine against Haemophilus influenzae type b: antibody response and adverse effects. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1995; 115: 1604-1606.
81. Murphy TV, Pastor P, Medley F, Osterholm MT, Granoff DM. Decreased Haemophilus colonization in children vaccinated with Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. *J Pediatr* 1993; 122: 517-523.

82. Robbins JB, Schneerson R. Polysaccharide protein conjugates: A new generation of vaccines. *J Infect Dis* 1990; 161: 821-832.
83. Chu C, Schneerson R, Robbins JB, Rastogi SC. Further studies of the immunogenicity of Haemophilus influenzae type b and Pneumococcal type 6A polysaccharide protein conjugates. *Infect Immun* 1983; 40: 245 - 256.
84. Schneerson R, Barrera O, Suttan A, Robbins JB. Preparation, characterisation and immunogenicity of Haemophilus influenzae type b polysaccharide protein conjugates. *J Exp Med* 1980; 152: 361 - 376.
85. Anderson EL, Decker MD, Englund JA, et al. Interchangeability of conjugated Haemophilus influenzae type b vaccines in infants. *JAMA* 1995; 237: 849-853.
86. Peltola H, Kayhty H, Sivonen A, et al. Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide vaccine in children: A double-blind field study of 100.000 vaccinees 3 months to 5 years of age in Finland. *Pediatrics* 1977; 60: 730-738.
87. D'Cruz OF, Shapiro ED, Spiegelman KH, et al. Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Guillain-Barre' syndrome) after immunization with Haemophilus influenzae type b (PRP-D) conjugate vaccine. *J Pediatr* 1989; 115: 743-747.
88. Potter M, Leon MA, Three IgA myeloma immunoglobulins from the BALB/c mouse: Precipitation with pneumococcal C polysaccharide. *Science* 1968; 162: 369-371.
89. Owda AK, Turner JH. Typhoid vaccination and IgA nephropathy (letter). *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1477-1478.
90. Boulton-Jones JM, Sissons JGP, Naish PF, Evans DJ, Peters DK. Self induced glomerulonephritis. *Br Med J* 1994; 3: 387- 390.
91. Border WA, Noble NA, Yamamoto T, Tomooka S, Kagami S. Antagonists of transforming growth factor  $\beta$ : a novel approach to treatment of glomerulonephritis and prevention of glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1992; 41: 566-570.
92. Radl J, Hoogeveen CM, van-den Wall Bake AW, Mestecky J. Clonal antibody dominance after influenza vaccination in IgA nephropathy. *Adv Exp Med Biol* 1995; 371B: 829-834.

93. Kashem A, Endoh M, Yano N, Yamauchi F, Nomoto Y, Sakai H. In vivo antibody response to mucosal (nasal) and subcutaneous stimulation of influenza virus in patients with IgA nephropathy. *Tokai J Exp Clin Med* 1992; 17: 23-28.
94. van den Wall Bake AW, Beyer WE, Evers Schouten JH, et al. Humoral immune response to influenza vaccination in patients with primary immunoglobulin A nephropathy. An analysis of isotope distribution and size of the influenza-specific antibodies. *J Clin Invest* 1989; 84: 1070-1075.
95. Layward L, Allen AC, Harper SJ, Feehally J. Response to mucosal antigen challenge in IgA nephropathy. *Exp Nephrol* 1995; 3: 300-307.
96. Layward L, Allen AC, Harper SJ, Hattersley JM, Feehally J. Deficiency of IgG subclass antibody response to tetanus toxoid associated with high serum IgA levels in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1993; 40: 131-136.
97. Layward L, Finnemore AM, Allen AC, Harper SJ, Feehally J. Systemic and mucosal IgA responses to systemic antigen challenge in IgA nephropathy. *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 69: 306-313.
98. Singhal PC, Gupta PK, Nampoory MR, Lazar AI, Chugh KS. Case report: glomerulonephritis after immunization with antirabies vaccine. *Ann Allergy* 1981; 46: 98-99.
99. Bishop WB, Carlton RE, Sanders LL. Diffuse vasculites and death after hyperimmunization with pertussis vaccine. *N Engl J Med* 1966; 274: 616-619.
100. Tan SY, Cumming AD. Vaccine related glomerulonephritis. *Br Med J* 1993; 306: 248.
101. Jessen RH, Emancipator SN, Jacobs GH, Nedrud JG. Experimental IgA-IgG nephropathy induced by a viral respiratory pathogen. Dependence on antigen form and immune status. *Lab Invest* 1992; 67: 379-386.

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ