

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

**ÇOCUKLUK ÇAĞI NEFROPATİLERİNDE  
MEZANGİAL HİPERSELLÜLERİTENİN  
KLİNİK ve LABORATUVAR BULGULARA  
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. FATİH FIRINCI

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2009

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

**ÇOCUKLUK ÇAĞI NEFROPATİLERİNDE  
MEZANGİAL HİPERSELLÜLERİTENİN  
KLİNİK ve LABORATUVAR BULGULARA  
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. FATİH FIRINCI

UZMANLIK TEZİ

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Salih Kavukçu

| <b>İÇİNDEKİLER</b>   | <b>Sayfa</b> |
|--|--------------|
| İçindekiler  | III          |
| Tablolar Dizini  | IV           |
| Şekiller Dizini  | V            |
| Kısaltmalar  | IX           |
| Teşekkür   | X            |
| Türkçe Özet  | 1            |
| İngilizce Özet (Summary)   | 3            |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>  | <b>6</b>     |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>   | <b>7</b>     |
| 2.1. Glomerül yapısı   | 7            |
| 2.2. Glomerüler hastalıklar  | 11           |
| 2.3. Glomerüler hastalıkların patogenezi   | 14           |
| 2.4. Mezangial hipersellüleritenin patogenezi                                    | 15           |
| 2.5. Immünglobulin A nefropatisi   | 18           |
| 2.6. Immnglobulin M nefropatisi ve izole mezangioproliferatif<br>Glomerülonefrit | 27           |
| 2.7. Henoch-Schönlein Purpurası  | 32           |
| 2.8. Henoch-Schönlein Nefriti  | 33           |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>  | <b>37</b>    |
| <b>4. BULGULAR</b>   | <b>41</b>    |
| <b>5. TARTIŞMA</b>   | <b>68</b>    |
| <b>6. SONUÇ</b>  | <b>79</b>    |
| <b>7. KAYNAKLAR</b>  | <b>81</b>    |

## TABLolar DİZİNİ

| No    | Başlık  | Sayfa |
|-------|---|-------|
| I     | Glomerüler matriks yapısında bulunan moleküller   | 10    |
| II    | Glomerüllonefritlerin sınıflandırılması   | 13    |
| III   | Henoch-Schönlein nefriti histopatolojik sınıflandırılması   | 35    |
| IV    | Farklı nefropatili çocuk hastaların klinik özellikleri  | 41    |
| V     | Farklı nefropatili çocuk hastaların başvuru sırasındaki klinik tablosu  | 44    |
| VI    | İmmünglobulin M nefropati alt grupların başvuru özellikleri   | 45    |
| VII   | İzole immünglobulin A nefropati alt grupların başvuru özellikleri   | 45    |
| VIII  | İzole mezangial proliferatif glomerülonefrit alt grupların başvuru özellikleri  | 45    |
| IX    | Henoch-Schönlein nefrit alt grupların başvuru özellikleri   | 45    |
| X     | İzole immünglobulin A ve Henoch-Schönlein nefritli olguların proteinüri ortalamalarının karşılaştırılması                     | 46    |
| XI    | İmmünglobulin M nefropatili hastaların klinik ve laboratuvar bulguları  | 49    |
| XII   | İzole immünglobulin A nefropatili hastaların klinik ve laboratuvar bulguları  | 52    |
| XIII  | İzole mezangioproliferatif glomerülonefritli hastaların özellikleri   | 55    |
| XIV   | Hafif mezangial hipersellüleritesi olan farklı nefropatili olguların özellikleri  | 58    |
| XV    | Şiddetli mezangial hipersellüleritesi olan farklı nefropatili olguların özellikleri   | 59    |
| XVI   | İzole immünglobulin A nefropatili ve Henoch-Schönlein nefritli olguların klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması | 63    |
| XVII  | Henoch-Schönlein nefrit alt gruplarının özellikleri   | 64    |
| XVIII | Şiddetli mezangial hipersellülerite gösteren İmmünglobulin A nefropatili ve Henoch-Schönlein nefritli olguların özellikleri   | 66    |
| XIX   | Hafif mezangial hipersellülerite gösteren İmmünglobulin A nefropatili ve Henoch-Schönlein nefritli olguların özellikleri      | 67    |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| No | Başlık  | Sayfa |
|----|---|-------|
| 1  | Glomerül ve çevre yapıların şematik görünümü                            | 7     |
| 2  | Glomerüler kapiller ağın ve glomerüler hücrelerin şematik görünümü      | 9     |
| 3  | Mezangial hipersellüleritenin patofizyolojisi                           | 16    |
| 4  | Normal glomerül   | 23    |
| 5  | İzole immünglobulin A nefropatili bir hastanın glomerülü                | 23    |
| 6  | İmmünfloresan mikroskopta immünglobulin A birikimi                      | 24    |
| 7  | Elektron mikroskobisinde depozit birikimi (Immünglobilin A'lı bir olgu) | 25    |
| 8  | Immünglobulin M nefropatili bir hastanın glomerülü                      | 28    |
| 9  | İzole mezangial glomerülonefritli bir hastanın glomerülü                | 28    |
| 10 | İmmünfloresan mikroskopta immünglobulin M birikimi                      | 29    |
| 11 | Elektron mikroskobisinde depozit birikimi (Immünglobilin M'li bir olgu) | 30    |
| 12 | Normal glomerül   | 38    |
| 13 | Mezangial hipersellülerite  | 38    |
| 14 | İmmünfloresan mikroskopta immünglobulin A birikimi                      | 39    |
| 15 | İmmünfloresan mikroskopta immünglobulin M birikimi                      | 39    |
| 16 | Olguların cinsiyet dağılımı   | 42    |
| 17 | Grupların tanı ve biyopsi yaş ortalamaları                              | 43    |
| 18 | Grupların tanı yaşı ile biyopsi yaşı arasındaki süre                    | 43    |
| 19 | Grupların başvuru özellikleri   | 44    |
| 20 | Grupların kan üre azotu ortalamaları                                    | 46    |
| 21 | Grupların serum kreatinin ortalamaları                                  | 46    |
| 22 | Grupların serum albümin ortalamaları                                    | 46    |
| 23 | Grupların glomerüler filtrasyon hızı ortalamaları                       | 46    |
| 24 | Grupların proteinüri ortalamaları                                       | 47    |
| 25 | Grupların hematüri özellikleri  | 48    |
| 26 | Immünglobulin M nefropati alt gruplarının                               |       |
|    | a. Cinsiyet dağılımı  | 50    |
|    | b. Tanı ve biyopsi yaş ortalamaları                                     | 50    |
| 27 | Immünglobulin M nefropati alt gruplarının                               |       |
|    | a. Kan üre azotu ortalamaları   | 50    |

|    |  |    |
|----|--|----|
|    | b. Serum kreatinin ortalamaları                            | 50 |
| 28 | İmmünglobulin M nefropati alt gruplarının                  |    |
|    | a. Serum albümin ortalamaları                              | 51 |
|    | b. Glomerüler filtrasyon hızı ortalamaları                 | 51 |
| 29 | İmmünglobulin M nefropati alt gruplarının                  |    |
|    | a. Proteinüri ortalaması                                   | 51 |
|    | b. Hematürili olgu sayıları                                | 51 |
| 30 | İzole immünglobulin A nefropati alt gruplarının            |    |
|    | a. Cinsiyet dağılımı                                       | 53 |
|    | b. Tanı ve biyopsi yaş ortalamaları                        | 53 |
| 31 | İzole immünglobulin A nefropati alt gruplarının            |    |
|    | a. Kan üre azotu ortalamaları                              | 53 |
|    | b. Serum kreatinin ortalamaları                            | 53 |
| 32 | İzole immünglobulin A nefropati alt gruplarının            |    |
|    | a. Glomerüler filtrasyon hızı ortalamaları                 | 54 |
|    | b. Serum albümin ortalamaları                              | 54 |
| 33 | İzole immünglobulin A nefropati alt gruplarının            |    |
|    | a. Proteinüri ortalaması                                   | 54 |
|    | b. Hematürili olgu sayıları                                | 54 |
| 34 | İzole mezangioproliferatif glomerülonefrit alt gruplarının |    |
|    | a. Cinsiyet dağılımı                                       | 56 |
|    | b. Tanı ve biyopsi yaş ortalamaları                        | 56 |
| 35 | İzole mezangioproliferatif glomerülonefrit alt gruplarının |    |
|    | a. Kan üre azotu ortalamaları                              | 56 |
|    | b. Serum kreatinin ortalamaları                            | 56 |
| 36 | İzole mezangioproliferatif glomerülonefrit alt gruplarının |    |
|    | a. Serum albümin ortalamaları                              | 57 |
|    | b. Glomerüler filtrasyon hızı ortalamaları                 | 57 |
| 37 | İzole mezangioproliferatif glomerülonefrit alt gruplarının |    |
|    | a. Proteinüri ortalaması                                   | 57 |
|    | b. Hematürili olgu sayıları                                | 57 |

|    |   |    |
|----|---|----|
| 38 | İzole immünglobulin A nefropatisinde hafif mezangial hipersellülerite                                     | 60 |
| 39 | İzole immünglobulin A nefropatisinde şiddetli mezangial hipersellülerite                                  | 60 |
| 40 | İmmünglobulin M nefropatisinde hafif mezangial hipersellülerite   | 61 |
| 41 | İmmünglobulin M nefropatisinde şiddetli mezangial hipersellülerite  | 61 |
| 42 | İzole mezangial proliferatif glomerülonefritte hafif mezangial hipersellülerite                           | 62 |
| 43 | İzole mezangial proliferatif glomerülonefritte şiddetli mezangial hipersellülerite                        | 62 |
| 44 | Henoch-Schönlein nefritli ve izole IgA nefropatili olguların mezangial hipersellülerite dağılımı          | 65 |
| 45 | Henoch-Schönlein nefritli ve izole IgA nefropatili olguların proteinüri ortalamalarının karşılaştırılması | 65 |
| 46 | Henoch-Schönlein nefrit alt gruplarının proteinüri ortalamaları   | 65 |

## KISALTMALAR

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>ABD</b>      | Amerika Birleşik Devletleri            |
| <b>ACE</b>      | Anjiotensin dönüştürücü enzim          |
| <b>bFGF</b>     | Fibroblast büyüme faktörü              |
| <b>BUN</b>      | Kan üre azotu                          |
| <b>CD4</b>      | Yardımcı T hücreleri                   |
| <b>CD8</b>      | Baskılayıcı T hücreleri                |
| <b>EGF</b>      | Epidermal büyüme faktörü               |
| <b>FSGS</b>     | Fokal segmental glomerüloskleroz       |
| <b>GBM</b>      | Glomerüler bazal membran               |
| <b>GFR</b>      | Glomerüler filtrasyon hızı             |
| <b>GN</b>       | Glomerülonefrit                        |
| <b>HSN</b>      | Henoch-Schölein nefriti                |
| <b>HSP</b>      | Henoch-Schölein purpurası              |
| <b>HGF</b>      | Hepatosit büyüme faktörü               |
| <b>IC</b>       | İmmün kompleks                         |
| <b>IL-1</b>     | İnterlökin-1                           |
| <b>IL-6</b>     | İnterlökin-6                           |
| <b>MzPGN</b>    | Mezangial proliferatif glomerulonefrit |
| <b>PDGF</b>     | Trombosit kökenli büyüme faktörü       |
| <b>TNF</b>      | Tümör nekrotizan faktör                |
| <b>TGF-Beta</b> | Transforme edici büyüme faktörü        |
| <b>VEGF</b>     | Vasküler endotelial büyüme faktörü     |



## **TEŞEKKÜR**

*Bu çalışmada bana çok büyük emeği geçen, her zaman örnek aldığım sevgili danışman hocam  
Sayın Prof. Dr. Salih Kavukçu' ya*

*Eğitimim süresince desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hale Ören ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim  
Dalındaki çok değerli öğretim üyesi hocalarıma,*

*Her zaman yanımda olduğunu bildiklerim Doç.Dr. Alper Soylu, Uzm.Dr. Belde Kasap Demir ve  
Uzm.Dr. Korcan Demir'e*

*Bana güç veren ve her konuda destek olan sevgili aileme,*

*Saygı, sevgi ve teşekkürlerimle...*

*Fatih Fırıncı*

*İzmir, 2009*

## ÖZET

### ÇOCUKLUK ÇAĞI NEFROPATİLERİNDE MEZANGİAL HİPERSELLÜLERİTENİN KLİNİK ve LABORATUVAR BULGULARA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

**Giriş:** Mezangial hücreler mezankimden gelişen, fibroblast ve düz kas hücre özelliğini taşıyan hücrelerdir. Bu hücreler, glomerüler hemodinamik faktörlerin modülasyonundan, kapiller yumağa yapısal destekten ve fagositik fonksiyondan sorumludurlar. “Mezangial hipersellürite” bir mezangial alanda üçten fazla mezangial hücre bulunması ile karakterize nonspesifik bir bulgu olup, böbreği etkileyen sistemik hastalıklarda (Henoch-Schönlein purpurası gibi) veya böbreğe özgü glomerülonefritlerde (IgA nefropatisi, IgM nefropatisi gibi) görülebilir. Öte yandan, bilinen glomerülonefrit formlarından hiçbirine sahip olmayan hastalarda karşımıza çıkan mezangial hipersellürite “mezangial proliferatif glomerülonefrit” olarak tanımlanmaktadır.

**Amaç:** Çocukluk çağındaki farklı nefropatilerde [IgA nefropatileri (izole IgA nefropatisi ve Henoch-Schönlein nefriti), IgM nefropatisi ve izole mezangial proliferatif glomerülonefrit] mezangial hipersellüriterinin klinik ve laboratuvar parametreler ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı’nda 1993–2007 yılları arasında yapılan böbrek biyopsilerinin raporları retrospektif olarak değerlendirildi. Bu biyopsilerden histopatolojik tanısı IgA nefropatisi (izole IgA nefropatisi ve Henoch-Schönlein nefriti), IgM nefropatisi ya da izole mezangial proliferatif glomerülonefrit olan hastalar seçildi. Daha sonra her nefropati grubu mezangial sellüriterinin şiddetine göre “hafif” (bir mezangial alanda 4-6 mezangial hücre) ve “şiddetli” (bir mezangial alanda 6’dan fazla mezangial hücre) olarak iki alt gruba ayrıldı. Olguların biyokimyasal verileri (kan üre azotu, serum kreatinin ve albumin düzeyleri, glomerül filtrasyon hızı, proteinüri değerleri, hematüri varlığı) ve histopatolojik bulgular (mezangial sellürite ve matriks artışının şiddeti, immünglobülin birikim varlığı) kaydedildi. Glomerüloskleroz ve/veya glomerüler nekroz bulguları olan olgular çalışmaya alınmadı. Henoch-Schönlein nefritli olgular, Henoch-Schönlein nefritinin sistemik bir hastalık olması ve biyopsi bulgularında IgA nefropatisi ile benzer bulgular göstermesinden dolayı, sadece izole IgA nefropatisi olan olgular ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** İncelenen toplam 160 böbrek biyopsi raporundan çalışma kriterlerine uyan 75 olgu (15 IgA nefropatisi, 17 IgM nefropatisi, 26 izole mezangial proliferatif glomerulonefriti, 17 Henoch-Schönlein nefriti) çalışmaya alındı. Mezangial hipersellülerite şiddeti bakımından gruplar arasında fark saptanmadı (IgA nefropatisi 10 hafif, 5 şiddetli; IgM nefropatisi 10 hafif, 7 şiddetli; izole mezangial proliferatif glomerulonefriti de 22 hafif, 4 şiddetli  $p=0.159$ ). Gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında IgA nefropatili olguların diğer olgulara göre daha sık hematüri ( $p=0.043$ ), IgM nefropatili olguların ise diğer olgulara göre daha sık nefrotik sendrom ile başvurdukları saptandı ( $p=0.01$ ). Öte yandan her grup kendi içinde değerlendirildiğinde mezangial sellülerite şiddetleri ile klinik ve laboratuvar bulgular arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Henoch-Schönlein nefritli olgulara, diğer gruptaki olgulara göre daha erken sürede biyopsi yapıldığı saptandı ( $p=0.004$ ). Henoch-Schönlein nefriti grubunda izole IgA nefropati grubuna göre şiddetli mezangial hipersellüleriteli olgu sayısının daha fazla ( $p=0.002$ ) ve bu olguların proteinüri değerlerinin yüksek olduğu saptandı ( $p=0.013$ ). Ayrıca Henoch-Schönlein nefritli olgular kendi içinde değerlendirildiğinde, mezangial hipersellüleritesi şiddetli olan olgularda, proteinüri değerinin hafif mezangial hipersellüleritesi olanlara göre daha yüksek olduğu belirlendi ( $p=0.002$ ). Hafif mezangial hipersellüleritesi olan izole IgA nefropatili olgularla, hafif mezangial hipersellüleritesi olan Henoch-Schönlein nefritli olgular arasında klinik ve laboratuvar değerleri açısından fark yoktu. Benzer şekilde her iki grupta ağır mezangial hipersellüleritesi olan olgular arasında da klinik ve laboratuvar değerleri açısından fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Çocuk yaş grubundaki IgA nefropatisi, IgM nefropatisi ve izole mezangial proliferatif glomerulonefritli olgularda mezangial hipersellülerite şiddetinin klinik ve laboratuvar bulguları ile doğrudan ilişkisi olmadığı gözlemlendi. Ancak Henoch-Schönlein nefriti ile IgA nefropatisi karşılaştırıldığında, Henoch-Schönlein nefritli olgularda şiddetli mezangial hipersellüleriteli olgu sayısının daha fazla olduğu ve bu olgularda proteinüri değerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Mezangial hipersellülerite derecesi aynı düzeyde olduğunda ise proteinüri, glomeruler filtrasyon hızı ve biyokimyasal değerlerde farklılık saptanmadı.

**Anahtar kelimeler:** Mezangial hipersellülerite, IgA nefropatisi, IgM nefropatisi, İzole mezangial proliferatif glomerülonefrit, Henoch-Schönlein nefriti

**SUMMARY**  
**ASSESSMENT OF THE EFFECT OF MESANGIAL HYPERCELLULARITY IN**  
**CHILDHOOD NEPHROPATHIES TO THE CLINICAL AND LABORATORY**  
**FINDINGS**

**Introduction:** Mesangial cells develop from the mesenchyme and have characteristics of fibroblast and smooth muscle cells. These cells are responsible for modulation of glomerular hemodynamic factors, structural reinforcement, and phagocytosis. “Mesangial hypercellularity”, which is a nonspecific sign indicated by presence of more than three mesangial cells in a mesangial area, might be observed in systemic diseases affecting kidneys (e.g. Henoch-Schonlein purpura) and renal glomerulonephritides (e.g. IgA and IgM nephropathies). On the other hand, the mesangial hypercellularity without any accompanying known glomerulonephritis has been defined as “mesangial proliferative glomerulonephritis”

**Purpose:** The relationship between the mesangial hypercellularity in various childhood nephropathies [IgA nephropathies (isolated IgA nephropathy and Henoch-Schonlein nephritis), IgM nephropathy, and isolated mesangial proliferative glomerulonephritis] and clinical and laboratory parameters is aimed to be assessed.

**Method:** The reports of the renal biopsies, which had been performed in the Department of Pediatric Nephrology, Dokuz Eylul University between 1993 and 2007, were evaluated retrospectively. The patients with the diagnosis of IgA nephropathy (isolated and Henoch-Schonlein nephritis), IgM nephropathies, or isolated mesangial proliferative glomerulonephritis were included. Afterwards, each nephropathy group was divided into two subgroups according to the severity of mesangial hypercellularity as “mild” (4-6 mesangial cells in one mesangial area) and “severe” (more than 6 mesangial cells in one mesangial area). The biochemical data (blood urea nitrogen, creatinine, albumin level, glomerular filtration rate, and proteinuria and presence of hematuria) and histopathologic findings of the patients (mesangial hypercellularity, the severity of increment of the matrix and the aggregation of immunoglobulins) were recorded. Cases with glomerulosclerosis and/or glomerular necrosis findings were excluded. The patients with Henoch-Schonlein nephritis were compared only

with those having isolated IgA nephropathy since Henoch-Schonlein nephritis is a systemic disease and share similar biopsy findings with IgA nephropathy.

**Results:** Among the evaluated 160 renal biopsy reports, 75 patients (15 IgA nephropathies, 17 Henoch-Schonlein nephritides, 17 IgM nephropathies and 26 isolated mezangial proliferative glomerulonephritides), who met the inclusion criteria of the study, were enrolled. No difference was detected between the groups regarding the severity of mesangial hypercellularity (IgA nephropathies, 10 mild and 5 severe; IgM nephropathies, 10 mild and 7 severe; and isolated mezangial proliferative glomerulonephritis, 22 mild and 4 severe;  $p=0.159$ ). When the groups are compared, it was found that the patients with IgA nephropathy had hematuria ( $p=0.043$ ) and the patients with IgM nephropathies had nephrotic syndrome more frequently than the other patients ( $p=0.01$ ). On the other hand, when the groups were evaluated within themselves, no significant association was detected between the severity of mesangial hypercellularity and clinical and laboratory parameters.

It was determined that the renal biopsy was performed earlier in the patients with Henoch-Schonlein nephritis compared to the other cases ( $p=0.004$ ). Compared to the isolated IgA nephropathy group, it was found that the number of cases with severe mesangial hypercellularity was higher ( $p=0.002$ ) in Henoch-Schonlein nephritis group and the level of proteinuria was more prominent in those cases ( $p=0.013$ ). Additionally, when the Henoch-Schonlein nephritis patients were evaluated, the degree of proteinuria was found to be higher in patients with severe mesangial hypercellularity compared to those of showing mild mesangial hypercellularity ( $p=0.002$ ). There was no difference regarding clinical and laboratory data between the patients with mild mesangial hypercellularity associated with isolated IgA nephropathy and Henoch-Schonlein nephritis. Similarly, no difference was detected regarding clinical and laboratory data between the cases with severe mesangial hypercellularity from these two groups.

**Conclusion:** It was observed that there is no direct relation between the severity of mesangial hypercellularity and clinical and laboratory findings in pediatric cases with IgA nephropathy, IgM nephropathy, or isolated mezangial proliferative glomerulonephritis. However, when Henoch-Schonlein nephritis is compared with IgA nephropathy, it was found

that the number of patients with severe mesangial hypercellularity was higher in cases with Henoch-Schonlein nephritis and the level of proteinuria was more prominent in those cases. However, no difference was detected in glomerular filtration rates and biochemical data when the levels of the mesangial hypercellularity were adjusted.

**Key words:** Mesangial hypercellularity, IgA nephropathy, Isolated mesangial proliferative glomerulonephritis, Henoch-Schonlein nephritis

## **1.GİRİS VE AMAC:**

Renal glomerüler hastalıklar, klinikte böbrek fonksiyon bozukluklarının en sık nedenidir. Genellikle protein kaybı ve böbrek fonksiyonlarının yitilmesi ile karakterizedir. Böbrekte glomerülonefrit iki fazda gelişir. Birinci faz akut veya erken fazdır. Bu fazda, glomerülde immün komplekslerin depolanması veya non immün kompleks yapıların hasarı söz konusudur. İkinci faz, kronik veya geç faz olarak da adlandırılır. Bu fazda proteinürinin artışına eşlik eden glomerüler hiperfiltrasyon meydana gelir (1, 2, 3, 4).

Çocukluk çağında mortalite ve morbiditeye sebep olan nefropatilerden en sık IgA nefropatisi, IgM nefropatisi, izole mezangial proliferatif glomerulonefrit (MzPGN) ve Henoch-Schönlein nefriti (HSN) görülmektedir (3).

Klinik ve laboratuvar patolojik bulguları zaman zaman birbiri ile karışabilen IgA nefropati, IgM nefropati ve izole MzPGN'li olguların histopatolojik bulguları ve HSN'nin histopatolojik bulguları beraber değerlendirildiğinde, bütün nefropati gruplarında ortak olan mezangial hücre ve matriks artımı olduğu dikkati çekmiştir (2).

Mezangial hipersellülerite, mezangial alanda üçten fazla mezangial hücrenin bulunması olarak yorumlanmaktadır. Akut ve progresif glomerüler hastalıkların birçoğunda ortak histopatolojik özellik olarak mezangial hücre hasarı gözlemlenir. Mezangial hücre zedelenmesi, bu hücrenin proliferasyonuna neden olur. (2).

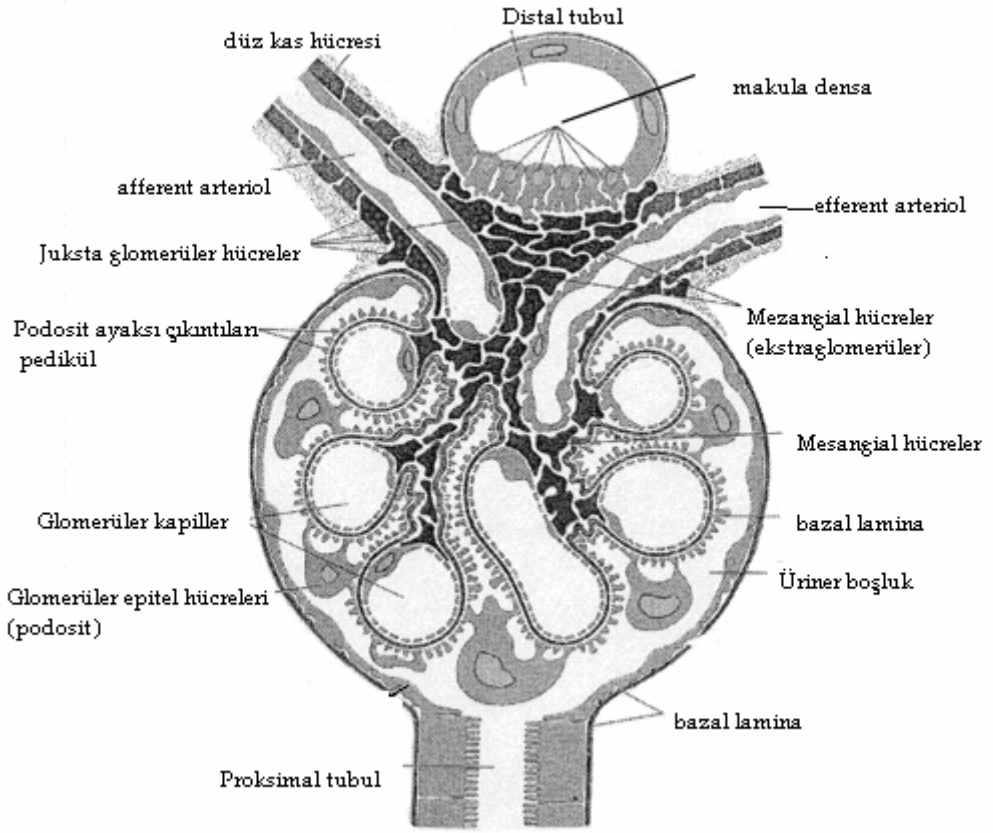
Bu bilgiler ışığında çocukluk çağı farklı nefropatilerinde [IgA nefropatisi (izole ve HSN), IgM nefropatisi ve izole MzPGN] görülen ve histopatolojik bir bulgu olan mezangial hipersellüleritenin, klinik ve laboratuvar bulgulara etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER:

### **2.1. Glomerül Yapısı:**

Böbrekte idrar oluşumunu sağlayan en küçük fonksiyonel ve anatomik birim nefrondur. Her bir böbrekte idrar yapabilme fonksiyonu olan yaklaşık bir milyon nefron bulunur. Her nefron renal korpüskül, proksimal kıvrımlı tubulus, henle kulpu ve distal kıvrımlı tubulustan oluşur (1).

Her renal korpüskülde, afferent arteriollerin girdiği ve efferent arteriollerin çıktığı bir damar kutbu (vascular pole), proksimal kıvrımlı tubulusların başladığı noktada ise bir idrar kutbu (urinary pole) bulunur (1) (şekil 1).



**Şekil 1.** Glomerül ve çevre yapıların şematik görünümü (4 nolu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır).

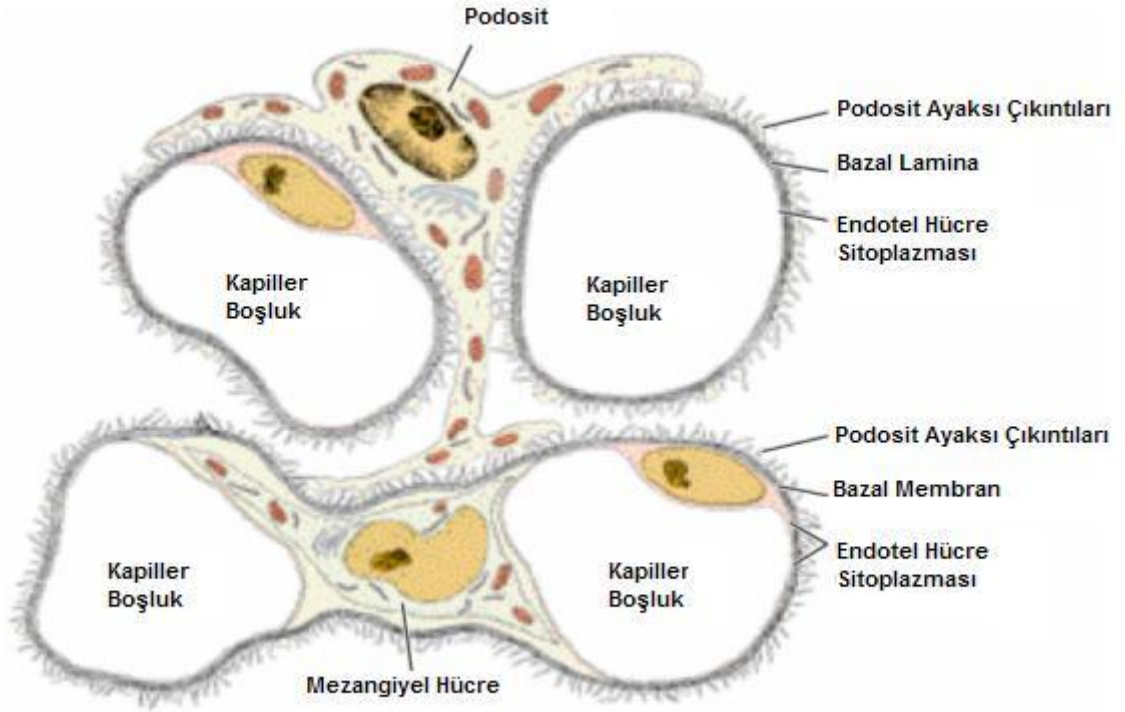


Renal korpüskül, kapiller bir yumak olan glomerülden meydana gelir. Glomerül, Bowman kapsülü olarak adlandırılan iki tabakalı epitelyal bir kapsülle sarılmış durumdadır. Kapsülün iç tabakası (visseral tabaka) glomerülün kapillerlerini örter. Dış tabaka (parietal tabaka) renal korpüskülün dış sınırını oluşturur. Bowman kapsülünün iki tabakası arasında, kapiller duvardan ve visseral tabakadan süzülen sıvının toplandığı idrar boşluğu bulunur. Glomerül kapiller duvarı süzücü bir tabakadır. Bu tabaka pencereci endotel hücreleri, glomerüler bazal membran ve podositlerden oluşur. Glomerül kapiller yumağının arasında ona destek sağlayan mezangium yer alır (1).

Endotel hücreleri tek tabaka halinde bulunur ve fenestra olarak adlandırılan 70–100 nm çapında pencereler içerir. Bu pencereler su, üre, glukoz ve küçük proteinlerin geçişine izin verir. Endotel hücre yüzeyi büyük anyonik protein geçişini engelleyen negatif yüklü glikoproteinlerle örtülüdür (1).

Glomerül bazal membranı (GBM); lamina densa, lamina rara interna ve lamina rara externadan oluşur. GBM tip IV kollajen, polianyonik proteoglikan, laminin, fibronektin ve diğer birçok glikoproteinleri içerir. Podositler bazal membranın lamina rara externası içerisinde ve yakınına gömülmüş, birbiri ile anastamoz yapan uzantılara sahip hücrelerdir. Bu hücreler glomerüldeki en büyük hücrelerdir (2).

Mezangium, mezangial hücreler ve mezangial matriksten oluşur. Mezangial hücreler, ultrastrüktürel olarak düzensiz şekilli ve uzantılı sitoplazmalı olup, endotel ve bazal membran arasında uzanabilir (Şekil 2). Kapiller içi basınçla ters yönde etkileşerek yapısal bütünlüğün korunmasına yardım eder. Bu hücreler kasılma, fagositoz ve proliferasyon yeteneğine sahiptir (3).



**Şekil 2.** Glomerüler kapiller ağın ve glomerüler hücrelerin şematik gösterimi (3 nolu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır).

Mezangial hücreler; oksidan ürünler, bazal membranı yıkan proteinazlar, prostoglandinler, interlökin 1 (IL-1), tümör nekrotizan faktör (TNF), interlökin-6 (IL-6), trombosit kökenli büyüme faktörü “platelet derived growth factor” (PDGF), transforme edici büyüme faktörü “transforming growth factor” (TGF- $\beta$ ) gibi faktörler salgılayabilirler. Son zamanlarda bulunan ve megsin (serin proteaz inhibitörü) adı verilen bir madde mezangial proliferasyonu artırır ve matriks ekspansiyonunu sağlar (4, 5, 6). Mezangial hücreler morfolojik olarak kültürde düz kas hücrelerine benzer ve kasılabilirler. Böylece glomerül yüzey alanını kontrol ederek glomerül hemodinamiğini düzenleyebilirler. Mezangial matriks, glomerül bazal membranına benzer, fakat aynısı değildir (7). Yapılan immünohistokimyasal ve biyokimyasal çalışmalar sonucunda normal durumda mezangial matriksin yapısında bulunan moleküller tablo I de gösterilmiştir (1, 4).

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

| Yapı                        | MA <sup>1</sup> (kDa) | GBM <sup>2</sup> | Mezangial Matriks |
|-----------------------------|-----------------------|------------------|-------------------|
| Kollajen Tip IV             | 550                   | +                | +                 |
| Goodpasture antijeni        | 25                    | +                | -                 |
| Alport antijeni             | 28                    | +                | -                 |
| Kollajen V                  | 450                   | +                | +                 |
| Fibronektin                 | 500                   | +                | +                 |
| Laminin                     | 1000                  | +                | +                 |
| Entactin/nidogen            | 150                   | +                | +                 |
| Heparan sulfat proteoglikan |                       |                  |                   |
| -yüksek dansiteli           | 130                   | +                | +                 |
| -düşük dansiteli            | 550                   | -                | -                 |
| Kondroitin sülfat           | 130                   | -                | +                 |
| Amyloid P                   | 240                   | +                | +                 |

1 Molekül ağırlığı

2 Glomerüler bazal membran

Normal glomerülde tip I ve tip III kollajen bulunmaz iken, patolojik durumlarda artabilir. Mezangium aynı zamanda değişen sayıda monosit içerir (2).

Proksimal kıvrımlı tubuluslar tek katlı kübik ya da tek katlı silindirik epitelle örtülüdür. Bu epiteldeki hücreler, içerdikleri çok sayıda uzamış mitokondri nedeniyle asidofilik sitoplazmaya sahiptir. Hücrenin apikalinde çok sayıda mikrovilluslar bulunur (1).

Henle kulpu, proksimal kıvrımlı tubuluslara yapıca çok benzeyen bir kalın inen kol; ince inen bir kısım; çıkan bir ince kısım ve yapısal olarak distal kıvrımlı tubuluslarla aynı olan kalın bir çıkan koldan oluşan U şeklinde bir yapıdır (1).

Distal tubulusların lümenleri daha geniştir ve buradaki hücreler proksimal tubuluslarda bulunan hücrelerden daha yassı ve küçük olduğu için, aynı histolojik kesitte distal tubulus duvarlarında daha çok sayıda hücre görülür (1).

### **2.1.1. Renal interstisyum**

Böbrekte interstisyel doku tubuluslar arasında damarların dışında kalan alandır. Renal interstisyum; hücreler, ekstrasellüler fibriler yapılar, proteoglikanlar, glikoproteinler ve interstisyel sıvıdan oluşur. Tubuler ve vasküler bazal membranlar ile sınırlıdır. Renal interstisyel alan, pasif bir kompartman değildir. Tubuller ve vasküler alanlar arasındaki değişimi sağlar. Tubuloglomerüler feedback yolu ile glomerüler filtrasyona etki eder. İnterstisyel hücreler lokal ve sistemik hormon salınımından sorumludur. İnterstisyumdaki değişiklikler renal hastalıklarda klinik gidişi değiştirir (8).

### **2.1.2. Renal interstisyumda hücresel elemanlar**

Fibroblast benzeri hücreler, uzantılı sitoplazmalı, belirgin kaba endoplazmik retikulum içeren hücrelerdir. Fibroblastik hücreler, genellikle uniform morfolojiye sahip oldukları düşünülse de, çeşitli fonksiyonel özelliklere sahiptir.

Bu hücreler ekstrasellüler bağ dokusu komponentlerinin sentez ve düzenlenmesinde, yara iyileşmesinde ve fibrozis patogeneğinde önemli rol oynar. İn vivo ve in vitro koşullarda çeşitli kollajen moleküllerini, hyaluronik asit, kondroidin sülfat, heparan sülfat, dermatan sülfat gibi proteoglikanları, intersellüler adhezyonda rol oynayan çeşitli makromolekülleri; birçok dokunun organizasyonunda rol oynayan fibronektin, kollajenaz gibi proteazları üretir. İmmün sistemdeki birçok sitokine cevap vermekle kalmayıp bizzat kendi büyüme faktörlerini salgılayarak pleotropik etkide bulunur (9).

Fibroblastlar fizyolojik ve patolojik durumlarda kas diferansiyasyonu gösterirler. Bu fenotipik değişikliklerin sebebi bilinmemekle birlikte büyüme faktörleri, sitokinler ve ekstrasellüler matriks komponentlerinin rol oynadığı düşünülmektedir. Lipidle yüklü interstisyel hücreler, iç medullanın baskın hücre tipidir. İnterstisyel dendritik hücreleri, fuziform fibroblast benzeri hücrelerden ayırmak zordur. Makrofajlar, böbreğin tüm alanlarında bulunan yuvarlak hücrelerdir. Plazma hücresi ve mast hücresi gibi diğer lökositler interstisyumda sınırlı sayıda bulunurlar. Perivasküler hücrelerin (perisitler) fibroblastlar ile düz kas hücreleri arasında değişici hücreler oldukları düşünülmektedir (8).

### **2.1.3. Renal interstisyumda ekstrasellüler komponentler**

Fibriler retikülinden oluşan bir ara madde proteoglikanları, glikoproteinleri ve interstisyel sıvıyı içerir. Tip I, III ve IV kollajen, interstisyel matrikste izole lifler halinde bulunur. Tip III kollajen retiküler liflere karşılık gelir ve gümüşleme ile tubuluslar çevresinde gösterilebilir. Tip IV ve V kollajen bazal membranlarda bulunur.

Glikozaminoglikanlar ve interstisyel sıvı matriksin jelatinöz karakterinden sorumludurlar. Böbreğin çeşitli kompartmanlarında farklı oranlarda bulunur. Hyalüronik asit, heparan dermatan sülfat, kondroidin sülfat başlıcalarıdır. Fibronektin, laminin gibi çeşitli glikoproteinler bazal membranları hücre membranlarına fibriler yapılara ve glikozaminoglikanlara bağlarlar (8).

### **2.2. Glomerüler Hastalıklar**

Renal glomerüler hastalıklar klinikte böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir. Genellikle protein kaybı ve böbrek fonksiyonlarının yok olması ile karakterizedir (10). Glomerüler hastalıklar, primer glomerülonefritler (böbrek etkilenen tek veya hakim organdır) ve sekonder glomerülonefritler (böbrek bir takım sistemik hastalıkların seyri sırasında hasar görür) olarak iki ana kategoriye ayrılır (Tablo II ).

Primer glomerülonefritler (GN) genellikle immunolojik mekanizmalar sonucu ortaya çıkarken, sekonder GN lerin patogenezinde immunolojik (sistemik lupus eritematozus), vasküler (hipertansiyon ve poliarteritis nodoza), metabolik (diabetes mellitus, amiloidoz), herediter (Alport sendromu ve Fabry hastalığı) bozukluklar yer almaktadır. Olaya hücreyel yangısal komponent eşlik etmiyorsa glomerülopatiden söz edilir (2).

Böbrekte glomerülonefrit iki fazda gelişir. Birinci faz akut veya erken fazdır ve bu fazda, glomerülde immün komplekslerin depolanması ve immün kompleks dışındaki yapıların hasarı söz konusudur. İkinci faz, kronik veya geç faz olarak da adlandırılır. Bu fazda proteinürinin artışına eşlik eden glomerüler hiperfiltrasyon meydana gelir (10).

## **Tablo II. Glomerülonefritlerin sınıflandırılması**

### *A. Primer Glomerülonefritler*

1. Fokal ve segmental glomerülonefritler
2. Diffüz glomerülonefritler
  - a. Membranöz glomerülonefritler
  - b. Proliferatif glomerülonefritler
    - i. Mezangial proliferatif glomerülonefritler
    - ii. Endokapiller proliferatif glomerülonefritler
    - iii. Mezangiokapiller glomerülonefritler
    - iv. Yoğun birikimli glomerülonefritler
    - v. Kresentik glomerülonefritler
  - c. Sklerotik glomerülonefritler

### *B. Sekonder Glomerülonefritler*

1. Sistemik lupus eritematozus
2. Henoch-Schölein purpurası
3. Wegener granülamatozis
4. Poliarteritis nodosa
5. Goodpasture sendromu
6. Amiloidoz
7. Bakteriyel endokardit

### *C. Kalıtsal Hastalıklar*

1. Alport sendromu
2. Fabry hastalığı

### 2.3.Glomerüler Hastalıkların Patogenezi

Glomerüler hasar birçok mekanizma ile oluşabilir. Glomerülde oluşan histopatolojik değişiklikler sınırlı sayıdadır ve dört temel doku reaksiyonundan bir veya daha fazlası ile karakterizedir.

Glomerülonefritlerin 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 immün reaktanların (immunoglobulin ve kompleman komponentleri) gösterilmesi 3) Bu hastalıkların bazılarında serum kompleman sisteminde anormallikler olması ve otoantikörlerin varlığı ( anti-GBM antikörleri gibi) (2, 3).

Glomerüler hiperselülarite 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 dir. İmmunfloresan ve elektron mikroskopik çalışmalar proliferasyonun mezangiumda immun kompleks birikimine bağlı olduğunu göstermektedir (2, 3).

Bazal membran kalınlaşması membranın genişliğinde gerçek bir artış (membranöz GN veya diabetik nefropati), membrana benzer boyanma özellikleri gösteren immun komplekslerin endotelial veya epitelial yüzeyde birikimi (sistemik lupus eritematosus) veya mezangial hücrelerin ve matriksin endotel ile membran arasına interpoze olması (tip I membranoproliferatif GN) nedeniyle meydana gelebilir (2, 3).

Bowman aralığında kresent oluşumu parietal epitelial hücrelerin proliferasyonunun sonucunda meydana gelir ve bu bölgede biriken fibrine karşı bir reaksiyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. Yeni oluşmuş kresent içinde fibrin, proliferen olan epitel hücreleri, bu hücrenin 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 (2, 3).

#### **2.4. Mezangial Hipersellüeritenin Patogenezi:**

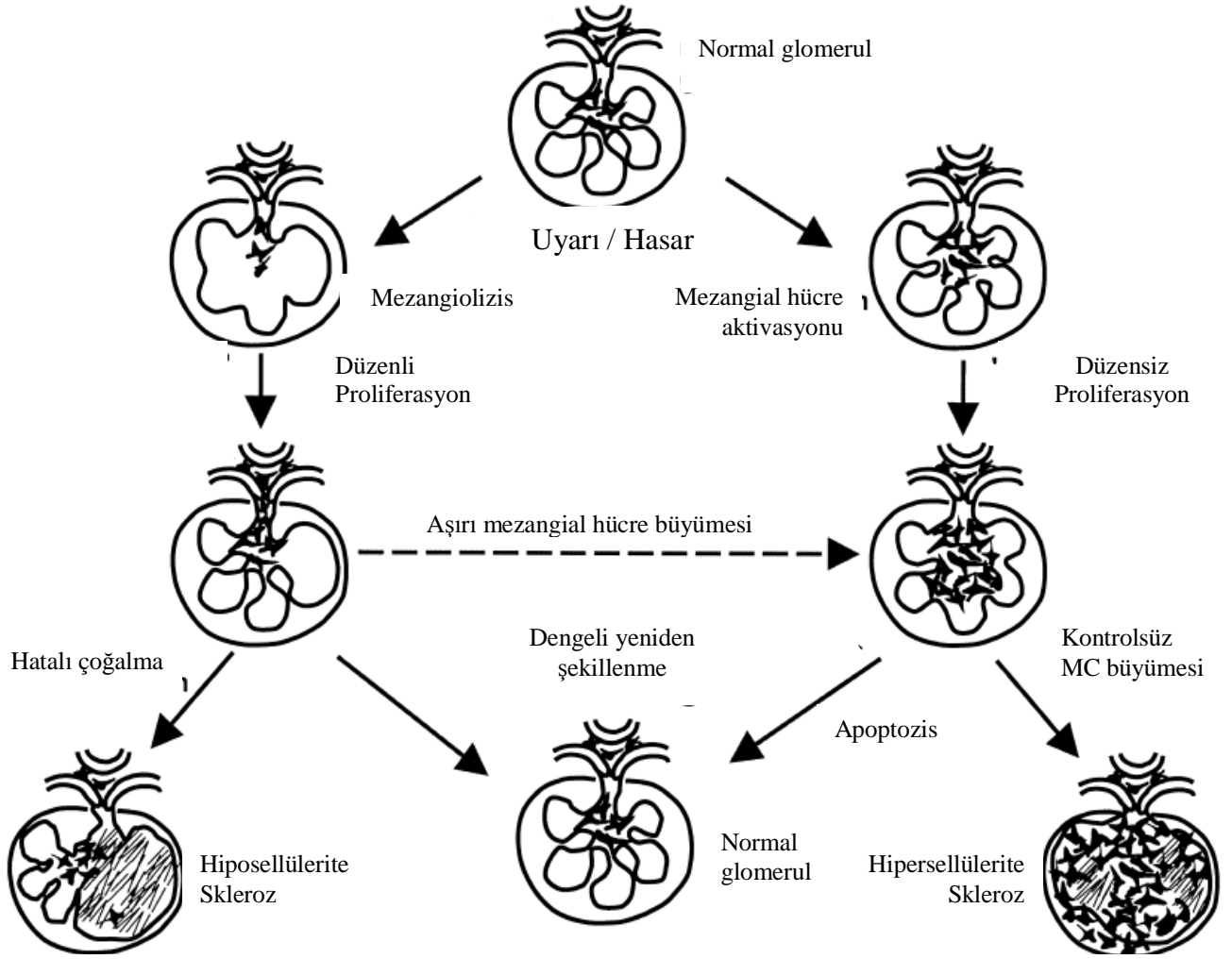
Mezangial hücreler; mezenşimden gelişen, fibroblast ve düz kas hücre özelliği taşıyan, böbrekte makromoleküler ve immün kompleksin hareketine izin veren, fagositoz, glomeruler hemodinamiklerin düzenlenmesi ve kapiller yumağın yapısal desteği gibi birçok fonksiyonu yerine getiren hücrelerdir. Akut ve progresif glomerüler hastalıkların birçoğunda ortak histopatolojik özellik olarak mezangial hücre hasarı gözlemlenmektedir (8, 11, 12). Mezangial hücre zedelenmesi, hücrenin proliferasyonu ile sonuçlanmaktadır (Şekil 3) (13, 14) .

Mezangial hücre sayısının artışı IgA nefropatisi, IgM nefropatisi, mezangioproliferatif glomerulonefrit, kresentrik glomerülonefrit, membranoproliferatif glomerülonefrit, lupus nefriti ve diabetik nefropati gibi glomerüler hastalıkların önemli bir özelliğidir (2).

Mezangial proliferasyonu göstermek amaçlı deneysel olarak hayvanlarda oluşturulan glomerulonefrit modelleri arasında, anti-Thy-1.1 modeli oldukça sık kullanılmış ve sıçanlarda anti-Thy-1.1 antijen indüksiyonu ile insandaki GN'e benzer GN oluşturulmuştur (11).Thy-1 antijen, glikozil-fosfatidil-inositole bağlanan bir membran proteinidir ve sıçanlarda mezangial hücre yüzeyinde ekspresyonu izlenmektedir (11).

Anti-Thy-1.1 antikorun enjeksiyonu ile oluşan GN'in; böbrekte mezangiölizisi takip eden mezangial hücre proliferasyonu, mezangial matriks artışı ve rezolusyonu ile normal histolojiye dönüşle karakterize olduğu bildirilmektedir (11).





**Şekil 3.** Mezangial hipersellülerite patogenezi (14 nolu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır).

Enjeksiyon sonrasında; mezangial hücre yüzeyinde kompleman bağımlı ilk hasar oluşmaktadır. 1–48 saat arasında mezangial matriks çözülmesini takip eden mezangial hücre popülasyonunda büyük bir kayıp meydana gelmektedir. Bunu takiben 5. günde glomerüler kapiller yumakta mikroanevrizmal şişlikler ve glomerüler kapillerlerde genişleme en yüksek düzeye ulaşmaktadır. İlk hücre ölümü apoptozisle olmaktadır. Kompleman aktivasyonu ilk hücre hasarında en önemli rolü oynamaktadır. Bunun yanı sıra ilk hücre hasarına aracılık eden nitrik oksit, reaktif oksijen türleri, fibroblast büyüme faktörü “basic fibroblast growth factor” (bFGF), nötrofil ve makrofaj infiltrasyonu gibi çeşitli mediatörler de önemli rol oynamaktadır (11, 15, 16).

Mezangial hücre sayısında azalmayı takiben; mezangial hücreler, hilar bölge mikroanevrizmal alan ve jukstaglomerüler bölümden göç eden ekstraplomerüler mezangial hücrelerle yer değiştirmektedir. Aktive mezangial hücrelerin  $\alpha$ -SMA taşıdıkları bilinmektedir (11, 13).

Göç sonrasında mezangial hücrelerin ilk proliferasyonu en erken 2. günde izlenmektedir. Mezangial hücre sayısı normalin 2-3 katı olacak şekilde en yüksek değerine 5. günde ulaşmaktadır. 14. günde ise glomerüler hücre sayısının normale döndüğü bildirilmektedir (11). Mezangial hücre sayısının artışında kimyasal araçlar rol oynamaktadır. İlk mezangial hücre proliferasyonuna trombositler aracılık etmekte ve zedelenen mezangial hücrelerden bFGF salınımı söz konusu olmaktadır. Trombositlerin mezangial hücre proliferasyonuna aracılık etme mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte hücre aktivasyonu sonrası salınan PDGF, bFGF, TGF- $\beta$ , epidermal büyüme faktörü “epidermal growth factor” (EGF), hepatosit büyüme faktörü “hepatocyte growth factor” (HGF), insülin benzeri büyüme faktörü “vascular endothelial growth factor” (VEGF) gibi büyüme faktörlerini taşıdıkları bilinmektedir (11).

Geç faz mezangial hücre proliferasyonuna PDGF aracılık eder. PDGF trombosit ve makrofajların yanı sıra mezangial hücrelerden de salınmaktadır. Endotelin-1 de mezangial hücre proliferasyonunda aracılık yapmaktadır (17). Mezangial hücre proliferasyonunda sitokinlerin rolü daha azdır (11, 18)

İnsanda mezangial hücre proliferasyonuna çoğunlukla mezangial matriks artışı eşlik etmektedir (19, 20, 21). Bu artış kalıcı mezangial sklerozise ve dolayısıyla renal fonksiyon bozukluklarına neden olabilmektedir. Matriks artışı genellikle tip IV kollajen, laminin, fibronektin gibi normal matriks komponentlerin ve normalde glomerüllerde bulunmayan tip I ve III kollajen artışı sonucunda görülmektedir. Matriks birikiminde temel rolü TGF- $\beta$  oynamakta, TGF- $\beta$  matriks komponentlerinin sentezini artırırken, matriks yıkımında rol oynayan proteaz yapımını azaltmaktadır (22, 23).

Bu modelde glomerül hücre sayısının normale dönmesinde ana mekanizma apoptozistir. Glomerüller apoptozis 7. günde artış göstermeye başlamakta, 10-14. günde en yüksek düzeye ulaşmakta ve 28. günde normal hücre sayısına ulaşmaktadır. Ekstrasellüler matriksin birikimi 6-8 haftada çözülmekte ve normal mezangial volüme dönmektedir. Mezangial matriksin yenilenmesinde artan kollajenaz ve diğer proteazların etkisi bulunmaktadır (23). Mezangiölizis, insan glomerülonefritlerinde, diabetik nefropati, malign nefroskleroz ve trombotik mikroanjyopati gibi birçok hastalıkta görülmektedir (11).

“Mezangial hücreler” GBM’nin iki veya daha fazla kapiller etrafında bir kılıf oluşturduğu bölgelerde yer alarak glomerüller kapillerlere bağlanırlar ve bazen endotel hücreleri ile onları çevreleyen bazal membran arasında uzanırlar. Bu hücreler, olasılıkla kapiller damarlar için destek rolü oynarlar (3). Ayrıca düz kas hücrelerine benzer kontraksiyon özellikleri nedeniyle glomerüller filtrasyonu düzenledikleri, hasarlandıkları zaman bu fonksiyonlarını kaybettikleri bildirilmiştir (4). Bunun yanında, bu hücrelerin plazmanın filtrasyonu sırasında mezangial matriks içinde biriken partiküllerin temizlenmesinde makrofaj benzeri bir görev yaptıkları da gösterilmiştir (1). Yine IgA, IgM ve IgG’ nin Fc reseptör fragmanını eksprese ederler ve bu nedenle antikorla oluşan glomerüller hasardan sorumludurlar. Mezangial hücre proliferasyonu GN’lerin ortak bir özelliğidir. Bir hasar oluştuğunda önce mezangiölizis ardından proliferasyon olur. Kültür ortamındaki mezangial hücrelerde mitojenik etki gösteren ajanlar arasında IL-1, TNF, prostaglandin-F2 $\alpha$ , PDGF, IGF-1, epidermal büyüme faktörü, TGF $\alpha$ , TGF $\beta$ , fibroblast büyüme faktörü (FGF), insülin, serotonin, bradikinin, vazopresin, trombin ve fibronektin bulunmaktadır (4, 24, 25). Üretimdeki bu artışla beraber profibrotik maddeler de artar ve fibrozis gelişir. Çoğalan mezangial hücreler çeşitli moleküller salgılar. Bunlardan son zamanlarda bulunan ve megsin (serin proteaz inhibitörü) adı verilen bir madde mezangial proliferasyonu artırır ve matriks ekspansiyonunu sağlar (4, 5, 6).

### **2.5. IgA Nefropatisi:**

IgA nefropatisi, bütün dünyada en sık görülen glomerulonefrittir. Bununla beraber prevalansı bir ülkeden diğerine farklılık gösterir. Pasifik ülkelerinde tüm glomerüller hastalıkların yarısını, Avrupa da %20 ile 30 unu oluşturduğu, buna karşılık Amerika Birleşik Devletleri (ABD), İngiltere ve Kanada da yalnızca %2 ile 10 arasında görüldüğü bildirilmiştir.

Bu farklılığın nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, ülkeler arasındaki renal biyopsi endikasyonlarının ve sağlık tarama yöntemlerinin farklılık göstermesine, genetik ve çevresel etkilere bağlı olabileceği ileri sürülmektedir (26). Renal biyopsinin izole makroskopik hematürili hastalara önerildiği çalışmalar, tüm yaş gruplarında böyle hastaların yarısının IgA nefropatisi tanısı alacağını, kalanının ise ince bazal membran hastalığı veya normal biyopsi sonuçları vereceğini göstermiştir (27, 28).

Bütün çalışmalarda, IgA nefropatisinin erkeklerde iki kat fazla görüldüğü gösterilmiştir (26, 29). Hastalığın ailesel ve bölgesel kümelenmeler gösterdiği gözlemlenmiştir. Ancak tanı histopatolojik olduğu ve serolojik bir belirleyici bulunmadığı için gerçek ailesel sıklık bilinmemektedir (26). Mezangiumda IgA birikiminin prevalansı için en iyi tahminler postmortem ve renal allograft çalışmalarından elde edilmiştir. Buna göre mezangial IgA birikimi seçilmemiş gruplarda %3 ile 30 arasındadır. IgA nefropatisinde pek çok gözlem önemli bir genetik yatkınlık olduğuna işaret etmektedir. Avusturalya, ABD ve İtalya da çok sayıda bireyin etkilendiği aileler vardır ve bu otozomal dominant geçişle uyumludur. İkinci olarak IgA nefropatili hastaların akrabalarında idrar anormallikleri ve dolaşımdaki IgA miktarında artış saptanmıştır. Bu gözlemler birleştirildiğinde IgA nefropatisi için bir genetik yatkınlık olduğunu ortaya koyar. Diğer poligenik durumlarda olduğu gibi çevresel etkileşimler, epigenetik mekanizmalar ve genler arasındaki epistatik etkileşimler hastalığa duyarlılığı artırır (30).

IgA nefropatisine genetik yatkınlığın incelendiği çalışmalarda ilk araştırılan aday lokus HLA antijenleri olmuş, fakat HLA ile hastalık arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (31, 32). Yine uteroglobin geni üzerine yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar saptanmıştır. Ghavari ve arkadaşları 6q22-23 kromozomu üzerinde IGAN-1 adı verilen otozomal dominant karakterde kalıtılan, hastalığın gelişimini etkileyen bir loküs bulmuş ve ilk kez IgA nefropatisi gelişiminde genetik faktörlerin rol kanıtlamışlardır (33). Ancak gelecekteki çalışmaların IGAN-1 adlı lokuste yatan esas sorumlu gene odaklanması gerekmektedir (34). Li ve arkadaşları megsin proteinindeki genetik varyasyonun IgA nefropatisiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (30, 35). Son olarak IgA nefropatili hastalarda, anjiyotensinojen ve anjiyotensin döndürücü enzim (ACE) gen loküslerindeki polimorfizmin böbrek yetmezliğine ilerlemeyi öngörmede önemli olduğu gösterilmiştir (36).

Berger'in hematüriye eşlik eden mezangial IgA-IgG depolanmasını tanımlamasından bu yana, IgA immunkompleksleri, glomerüler hasara yol açan IgA depolanması ve IgA nefropatisinin hayvan modelleri üzerine birçok klinik ve patolojik çalışma yapılmıştır. IgA nefropatisinin etyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemesine karşın bir immün kompleks hastalığı olduğunu düşündüren kanıtlar vardır (26). IgA nefropatisi gelişimine üç anahtar eleman katkıda bulunur ve her biri IgA nefropatisinin bireysel prognozunu, seyrini ve şiddetini belirleyebilir: 1) Polimerik IgA1'in (pIgA1) sentezi, salınımı ve dolaşımında sürekli bulunması ile ilişkili mezangial IgA depolanması 2) Glomerüler mezangiumun bu depolanmaya karşı gösterdiği reaksiyon (enflamatuvar yanıtı düzenleme kapasitesi), 3) İmmunolojik ve enflamatuvar hasarın böbrekte interstisiyel fibroz, tubuler atrofi ve glomerüler skleroz gelişimi yönünde ilerlemesi veya bu aşamadan önce enflamasyonun gerileme eğilimi (29).

Patogenezi açıklamak için çeşitli teoriler ileri sürülmüştür: 1) Çeşitli antijen(ler)in mukozadan geçme özelliklerinin olması, 2) mukozal bariyerde daha yaygın bir hasarın varlığı, 3) IgA'nın yapısal bozukluğu veya 4) otoimmünite olasılığını da içeren bir immün regülasyon bozukluğu (37).

IgA nefropatisindeki hematüri atağının farenjit, bronşit veya gastroenterit ile beraber ortaya çıkması ve IgA nefropatisi ile enflamatuvar bağırsak hastalıkları arasındaki yakın ilişki, ilk iki teoriyi akla getirmektedir (37). Ancak IgA nefropatisinin patogenezinde mukozal IgA sistemi rol oynamış olsa idi, serum IgA2 düzeylerinde artış olması ve mezangiumda IgA2 hakimiyeti beklenirdi. Oysa çoğu araştırmacı, IgA1'in glomerüllerdeki hakim IgA alt sınıfı olduğunu, dolaşımdaki IgA antikör düzeylerindeki artışın hem total IgA1, hem de IgA1 içeren immün komplekslerdeki artışı yansıttığını, kemik iliğinde IgA1 üreten plazma hücrelerinde artış olduğunu ve çoğunlukla IgA multimerlerini ürettiklerini, tüm bunlara karşılık mukozal sistemin bir salgısı olan tükrükteki IgA1 ve IgA2 üretiminin normal kontrollerden farklı olmadığını göstermişlerdir (26, 37).

IgA nefropatisinin mukozal immün sistemin hiperaktivitesi sonucu olduğu ileri sürülmektedir. Bununla uyumlu olarak, IgA nefropatili hastalarının ince bağırsak mukozalarında enflamatuvar hücrelerin sayısında artış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca intestinal

immün sistemin aktivasyonunu gösteren HLA sınıf II DR antijeninde artış da tanımlanmış ve bu temelde IgA nefropatili hastalarda değişen derecelerde sürekli bir intestinal enflamasyon olduğu sonucu doğrulanmıştır. Bununla birlikte IgA nefropatisinde duodenal J zinciri üreten plazma hücrelerinin sayısındaki belirgin düşüş, glomerüllerdeki IgA birikiminin kaynağının ince bağırsak mukozası olmasıyla çelişmektedir (38). Son zamanlarda IgA nefropatisi olan bir hastanın böbreğinden elde edilen glomerüllerde güçlü bir sIgA birikimi görüldüğü, serum sIgA konsantrasyonu yüksek olan hastalarda hematürinin daha belirgin olduğu ve sIgA'nın mezangial hücrelere güçlü bir bağlanma sergilediği saptanmıştır (39).

Mezangial depozitlerin immünokimyasal yapısı, mukoza kaynaklı antijenler için multispesifik olan ve çoğunlukla A1 alt sınıfından polimerik IgA antikorlarını içeren antijen-IgA komplekslerinden oluşmaktadır. IgA nefropatili hastalarda serum IgA1'lerin galaktozilasyonunda defekt olduğu gösterilmiştir (26).

IgA nefropatisinin patogenezinde antijenin niteliğinin önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir. Yalnız başına IgA birikiminin renal hasar oluşturmadığı gösterilmiştir. IgA-immün komplekslerinin nefritojenik potansiyeli, IgG-immün komplekslerinde olduğu gibi antijen/antikor oranı ile değil, kompleksin boyutu ile artış göstermektedir (4). Alternatif kompleman yolağının IgA nefropatisinin patogenezinde 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 (26, 37). Öte yandan, böbrekte kompleman aktivasyonu için IgG-IgM immün komplekslerinin varlığının gerektiği ifade edilmiştir. Ancak IgG ve IgM depozitlerinin olmadığı durumlarda da mezangial C3 birikimi olduğu bildirilmiştir (37).

IgA nefropatisinde hücrel immün sistem aktivitesinde anormallikler olduğu belirlenmiştir. Hastalığın alevlenme dönemlerinde yardımcı T hücrelerinde (CD4) artış ve baskılayıcı T hücrelerinde (CD8) azalma olduğu ileri sürülmüştür. Spesifik olarak IgM'den IgA sentezine geçiş kapasitesi olan T<sub>H</sub>4 hücreleri artmıştır. Yine IgA sentezine geçisi kolaylaştıran TGF- $\beta$ , IL-5 ve IL-4 düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir (26, 37). In vitro çalışmalarda T hücrelerinden izole ortamlarda, B hücrelerinin IgG, IgA ve/veya IgM üretiminde artış olduğu gösterilmiştir. Tüm bu veriler IgA üretimindeki artışta hem T hem de

B hücrelerinin rolü olduğunu göstermektedir. Ancak tek başına IgA üretimindeki artış mezangial depolanmayı açıklamamaktadır, çünkü IgA salgılayan myelomlarda nadiren dokuda IgA birikimi olur. Dolayısıyla mezangial IgA depolanmasının olası sebebi IgA nefropatisi olan hastaların ürettiği IgA'nın yapısal, immünolojik veya fizikokimyasal anormalliği olabilir (37).

Julian ve arkadaşlarına göre, ailesel ve sporadik IgA nefropatisi klinik özellikleri açısından birbirinden ayırt edilemez (40). Fakat son olarak Schene ve arkadaşları ailesel IgA nefropatisinin sporadik IgA nefropatisine göre daha ılımlı seyrettiğini belirlemişlerdir (41).

IgA nefropatisi her yaşta görülebilmesine karşın, en sık olarak yaşamın ikinci ve üçüncü on yılında görülür. IgA nefropatisi 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) nefritik-nefrotik sendrom (26).

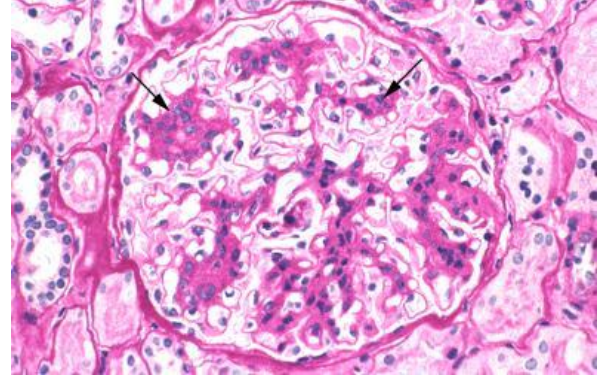
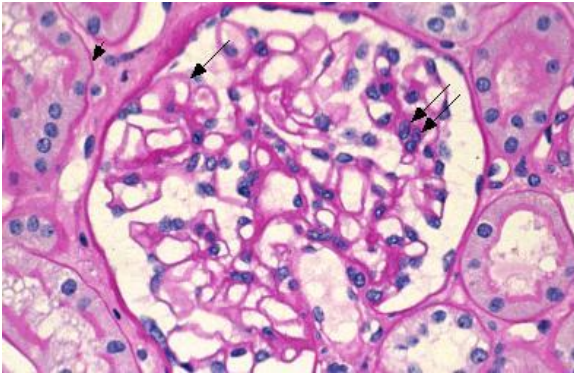
Tipik olarak IgA nefropatisi, sıklıkla enfeksiyöz hastalıklar sırasında, ağrısız makroskobik hematüri ile ortaya çıkar. Sözü edilen enfeksiyöz hastalıklar sıklıkla farenjit veya tonsilit, daha az olarak da pnömoni, gastroenterit veya idrar yolu enfeksiyonudur (37). Bu tip bir klinik başlangıç, çocukluk çağındaki IgA nefropatisi vakalarının %80 inden fazlasında görülmektedir ve geleneksel olarak, tekrarlayan makroskobik hematüri IgA nefropatisinin 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 neticesinde, hastaların henüz asemptomatik mikroskobik hematüri evresinde tanı almasına bağlı olduğu ileri sürülmektedir (26). 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 (26, 37).

Genellikle proteinüri ile beraber seyreden mikroskobik hematüri ise diğer klinik başlangıcı oluşturur ve hastaların %30 ile %40'ında görülür. Aslında asemptomatik hastalarda persistan mikroskobik hematürinin hemen her zaman var olduğu ve bu hastaların %20-25

kadarında herhangi bir dönemde, makroskopik hematürinin ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Yukarıda sözü edilen bu iki klinik tabloda, hastaların kan basıncı ve böbrek fonksiyonları normaldir (26, 37).

Ödem, hipertansiyon ve oligüri ile ortaya çıkan akut böbrek yetmezliği tablosu hastaların %10'undan azında görülmektedir. Hipertansiyon sıklıkla hafif-orta derecedir. Hastaların %20-25'i diyalize ihtiyaç gösterebilir ve bunların az bir bölümünde, hızlı ilerleyen ve kresent oluşumu ile karakterize GN olduğu bildirilmiştir. Nefrotik sendrom nadir bir tablo olup tüm hastaların %10 unda görülür, fakat çocuk ve adölesan yaş grubunda daha sıktır (26, 37)

IgA nefropatisinin tanısı sadece böbrek biyopsisi ile konulabilir (26, 29, 37). Tanısal immünopatolojik bulgu, IgA'nın tek veya hakim immunoglobulin olarak glomerüler mezangiumda gösterilmesidir (26). Işık mikroskopundaki bulgular hafif mezangial değişikliğinden, fokal ve yaygın proliferasyona, kresentik glomerulonefrite kadar değişen spekturumda olabilir (26, 37). En karakteristik anormallik hipersellülarite ve matriks artışının değişik kombinasyonlarının meydana getirdiği mezangial genişlemedir (şekil 5) (26).



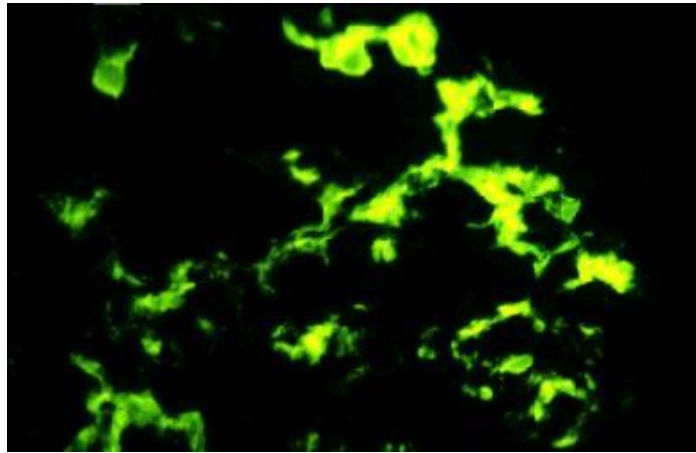
**Şekil 4.** Bir olgumuzun normal glomerülü      **Şekil 5.** IgA nefropatili bir olgumuzun glomerülü

Biyopsi örnekleri, dünya sağlık örgütü kriterlerine dayanılarak, mezangial hücre proliferasyonunun miktarına göre derecelendirilebilir (26, 42). Glomerüler değişikliklere ek olarak değişik şiddette tübüler atrofi, interstisyel fibrozis ve interstisyel lenfosit infiltrasyonu da bulunabilir. Hücresel ve fibrosellüler kresentler, mezangial proliferasyonun fokal veya yaygın olmasına göre, tüm glomerüllerin sırasıyla %20 ve %50 si kadarını etkileyebilir (26). IgA nefropatili çocuklarda üç tip mezangial değişiklik belirlenmiştir: 1)Mezangial



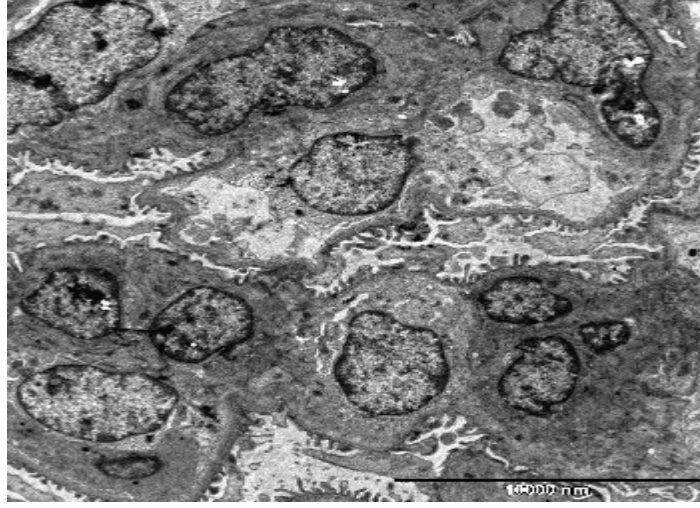
hipersellülarite matriks artışından daha belirgindir, 2) mezangial hipersellülarite ve matriks artışı dereceleri eşittir, 3) matriksteki artış mezangial sellülariteden daha belirgindir (43). Birinci tip lezyonlarda hastalığın başlangıcından kısa süre sonra yapılan biyopsi örneklerinde karşılaştırırken, matriks artışının hakim olduğu lezyonlar, hastalık başlangıcı ile biyopsi arasında uzun bir aralık olan ve glomerüler sklerozun yüksek oranda bulunduğu vakalarda görülmektedir. Bu bulgular, IgA nefropatisinin ilerlemesi ile mezangial hipersellülaritede tedrici rezolüsyon, buna karşılık mezangial matriks artışı ve glomerüler sklerozun meydana geldiğini düşündürmektedir (26). Arteriel ve arteriolar skleroz gibi vasküler değişiklikler IgA nefropatili çocuklarda oldukça nadir görülür. (44).

İmmünohistoloji tanı için dönüm noktasıdır ve IgA'nın dominant veya kodominant olarak mezangiumda depolanması kesin koşuldur (26, 37). Ayrıca IgG ve veya IgM depozitleri de, genellikle daha az sıklık ve yoğunlukta olmak üzere, IgA ile benzer dağılımda bulunabilir (37). Bir seride IgA depozitlerine hastaların %32'sinde IgG'nin, %8'inde IgM'nin ve %11'inde her ikisinin eşlik ettiği gösterilmiştir (26). Her ne kadar bazı araştırmacılar C3 ve terminal kompleman komponentlerinin hemen her zaman IgA'ya eşlik ettiğini bildirmekteyse de (37, 45), yukarıda sözü edilen seride vakaların sadece %64'ünde ve daha düşük yoğunlukta olmak üzere C3 birikimi olduğu gösterilmiştir (26). Erken klasik kompleman komponentleri (C4 ve C1q) ise genellikle yoktur (26, 37).



**Şekil 6.** IgA nefropatili bir olgumuzda immünofloresan mikroskopta IgA birikimi

Elektron mikroskopik anormallikler başlıca mezangiumda gözlenir. Mezangiumdaki elektron-yoğun depozitler en sabit ve belirgin özelliştir ve tüm hastalarda görülür. Daha az sıklıkta subepitelial veya subendotelial birikimler de olabilir. Ayrıca glomerüler bazal membranın lizisi çocuklarda nispeten sık görülen bir bulgudur (26).



**Şekil 7.** Bir IgA nefropatili olgumuzda elektron mikroskopta depozit birikimi

Renal lezyonun tanısı ve ağırlığının belirlenmesi amaçlı özgül ve duyarlı idrar ve serum testleri henüz mevcut değildir (37). Serum total IgA düzeyleri yetişkin hastaların %30-50 sinde, çocukların ise %8-16 sında artmıştır (26). Seri ölçümler, hastalığın aktivitesi veya ağırlığı ile paralellik göstermediğini ortaya koymuştur. Dolayısıyla, bu test ne hastalığın tanısının konulmasında ne de izleminde yer alamaz. IgA nefropatisi ve HSP'de ciltteki kan damarlarında IgA depozitlerinin varlığı gösterilmiş olmakla beraber, bu testin duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür (37).

IgA nefropatisinin tanısı glomerüler mezangiumda belirgin IgA birikiminin gösterilmesine dayanmakla beraber, yaygın mezangial IgA birikimi bir takım sistemik hastalıklarda görülebilir (26, 37).

Uzun süreli izlemler yetişkin hastalarda tanıdan sonraki 20 yıl içinde %30-35 oranında ilerleyici böbrek yetmezliği geliştiğini göstermiştir. Çocukluk yaş grubunda ise 10 yıllık izlem sonunda %9 oranında kronik böbrek yetmezliği geliştiği bildirilmiştir. Spontan remisyon yetişkinlerde %54 ten daha az oranda görülürken, çocuklarda karakteristik olarak daha siktir (26).

Hastalığın başlangıcında hastanın yaşça büyük olması, makroskopik hematürinin olmaması, ağır proteinüri(>1.5 g gün) ve glomerül filtrasyon hızının düşük olması klinik açıdan kötü prognoz faktörleri olarak bildirilmiştir (44).

Patoloji açısından bakıldığında ise yaygın mezangial proliferasyon, skleroz veya kresent görülen glomerullerin yüksek oranda olması, orta veya ağır derecede tubulointerstisyel değişiklikler, subepitelial elektron-yoğun depozitler ve GBM nin lizisi kötü prognostik bulgulardır (26, 44).

Günümüzde IgA nefropatisinde 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: 1) Mikrobial antijenlerin vücuda girişini önlemek için tonsillektomi yapılması ve profilaktik antibiyotik verilmesi, 2) anormal immün yanıtı düzenlemek için glukokortikoidler, immünosupresif ilaçlar, fenitoin veya danazol kullanılması ve 3) dolaşan IgA içeren immün komplekslerin vücuttan uzaklaştırılması için plazma değişimi (26).

Kortikosteroidler ile yapılan çalışmalar, proteinüride hafif bir düzelme dışında faydalı olmadıklarını göstermiştir (46). Buna tek istisna, minimal lezyon nefrotik sendrom zemininde IgA depolanmasının bulunduğu çocuklarda görülen proteinürideki hızlı ve tam düzelmedir (47). Ancak optimal kan basıncı kontrolü ve maksimum renin anjiyotensin sistem blokajına rağmen proteinürinin >1 g gün üzerinde seyrettiği vakalarda kortikosteroid öneren gruplar da mevcuttur (29).

Tonsillektominin, tekrarlayan enfeksiyonları olan IgA nefropatili hastalarda serum total IgA konsantrasyonunu, hematüriyi ve proteinüriyi azalttığı, glomerül filtrasyon hızı üzerinde olumsuz etki yapmadığı, dolayısı ile bu tür hastalarda uygulanabileceği bildirilmiştir (29, 37).

IgA nefropatisi olan hastalarda, yalnız IgA sisteminde değil, jeneralize immunglobulin yapımında bozukluklar olduğunu gösteren çalışmalar temel alınarak, yüksek doz immunglobulin ile uzun süreli tedavi denenmiştir. Hematüri ve proteinüri azalırken glomerül

filtrasyon hızındaki ilerleyici düşme önlenmiş, ancak tedavinin bırakılması ile hemen relaps olduğu saptanmıştır (37, 48).

Hipertansiyon ve proteinürinin tedavisinde ACE inhibitörlerinin diğer antihipertansiflere üstün olduğu gösterilmiştir. Ancak ACE inhibitörleri ile normotansif-proteinürik hastalarda yararlı sonuçlar elde edilip edilemeyeceği bilinmemektedir (37).

Özet olarak, hızla bozulan renal fonksiyon söz konusu olduğunda (glomerül filtrasyon hızında  $>2\text{ml/dakika/ay}$  azalma) immunglobulin tedavisi düşünülmelidir; hipertansiyon tercihen ACE inhibitörleri ile tedavi edilmeli; yalnız proteinüri varsa ( $>1\text{g gün}$ ) gün aşırı kortikosteroid tedavisi denenmelidir (29, 37).

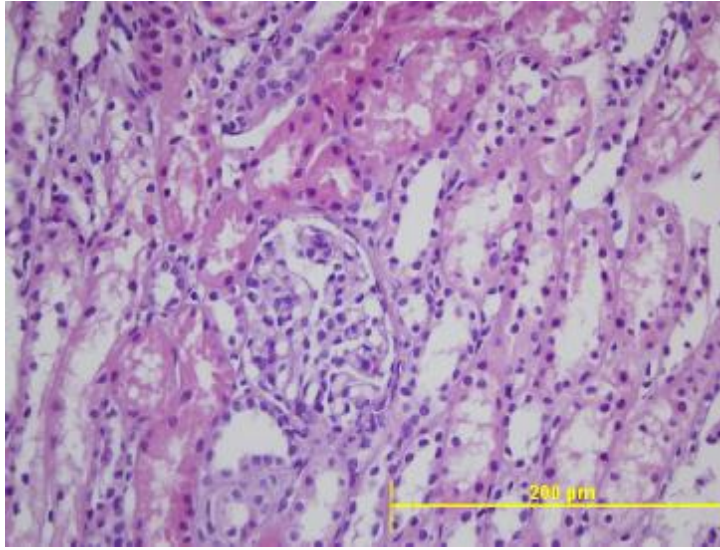
## **2.6. IgM Nefropatisi ve İzole Mezengioproliferatif Glomerülonefrit:**

Bu iki böbrek patolojisi kesin sınırlarla birbirinden ayrılmamakla beraber; IgM nefropatisi, ışık mikroskobu ile incelemede glomerüllerin normal ya da orta derecede mezangial hücre artışı gösterdiği ve tüm glomerüllerin mezangial bölgelerinde diffüz karakterde mutlaka IgM birikiminin gözlendiği, immunopatolojik bir lezyondur. İzole mezangial proliferatif glomerülonefritte (izole MzPGN) ise ışık mikroskop bulgularına ek, herhangi bir immünfloresan birikim yoktur (49). Her iki antitede de mezangial hipersellülarite gözlenmektedir.

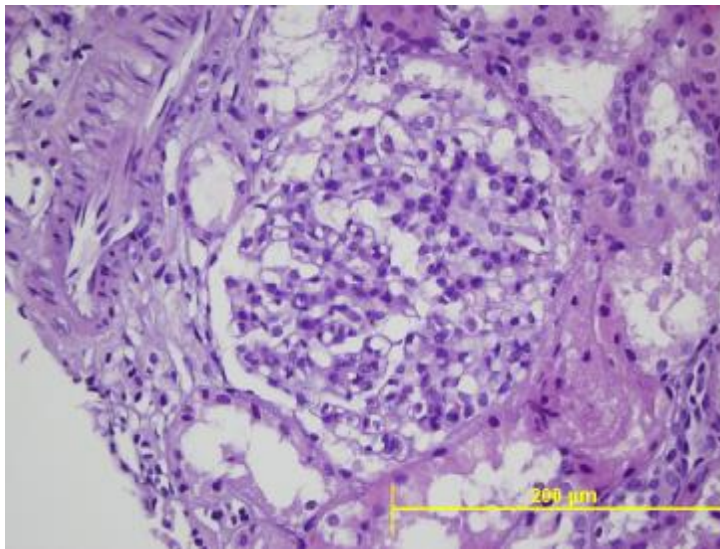
Putte ve arkadaşları 1974 yılında yineleyen veya kalıcı hematürisi olan hastalarda sıklıkla IgM varlığına dikkati çekmişlerdir (49, 50). Daha sonra özellikle minimal lezyonlu hastalar olmak üzere nefrotik sendromlu hastalarda IgM ve bazen de C3'ün glomerüler mezangial birikimi 1978 yılında Cohen ve Bhasin tarafından ayrı ayrı bildirilmiştir (51, 52). Cohen ve Bhasin'in hastaları genellikle çocuk yada genç olup, genellikle nefrotik sendrom ya da komplike hematürisi olan hastalardan oluşmakta idi. Orta ile ağır derecede mezangial hücre artışı bulunan hastalarda mezangiumda, bazen kapiller duvar boyunca diffüz patternde, C3 ile birlikte veya tek başına IgM birikimi saptanmış. Bazı hastalarda mezangiumda elektron yoğun birikimler de görülmüştür (50). Bu bulguları Cohen 1977 de Uluslararası Patoloji Akademisinde ilk kez bildirmiş. Bunun üzerine Rosen, Cohen'in biyopsi kesitlerine

düşmediği için atlamış oldukları fokal segmental glomeruloskleroza (FSGS), IgM nefropatisi olarak değerlendirmiş olabileceği yorumunda bulunmuştur (53). Daha sonraki yıllarda böbrek biyopsi örneklerindeki IgM pozitifliğinin hastalığın patogenezi ve kliniği göz önünde tutularak minimal lezyon hastalığı veya FSGS'den ayrı bir antite olup olmadığı tartışılmaya başlanmıştır.

Hem IgM nefropatisinde hem izole MzPGN'te, ışık mikroskopisinde genellikle orta veya ağır şiddette olabilen mezangial hipersellülarite ile görülen mezangial matriks artışı bildirilmektedir (2, 3).

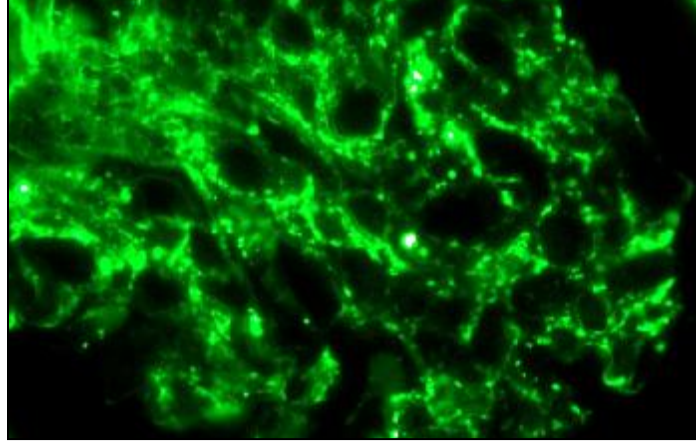


**Şekil 8.** IgM nefropatili bir olgumuzun glomerülü



**Şekil 9.** İzole mezangial glomerülonefritli bir olgumuzun glomerülü

İmmunfloresan mikroskopla görülen esas immunoreaktan IgM olmasına karşın IgG, C3 ve daha az sıklıkta da IgA, C1q, C4 ve fibrinojen de görülebilir (2, 3). Depolanma genellikle mezangial yerleşimli, diffüz ve global özellikte olmaktadır, buna karşın glomerüler kapiller duvar birikimi de saptanabilir.

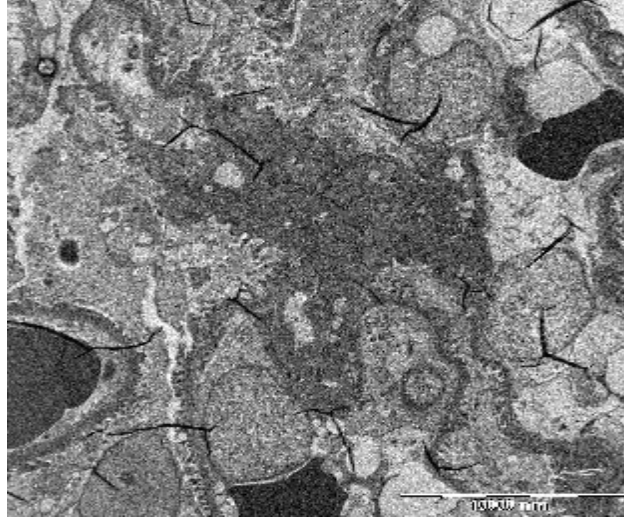


**Şekil 10.** IgM nefropatili olgumuzda immunfloresan mikroskopta IgM birikimi

Maalesef IgM mezangial nefropatisi tanısında değişik araştırmacılar tarafından değişik kriterler kullanılmaktadır. Bazıları sadece fokal segmental mezangial IgM'i kabul ederlerken, bazıları diffüz ve yoğun boyanmayı kabul etmektedirler (53, 54, 55). Mezangial proliferatif glomerulonefritlerdeki immun birikim değerlendirildiğinde; mezangial IgM ve C3 birikimi, IgM, IgG ve C3 birikimi veya IgM, IgA ve C3 birikimi şeklinde değişik kombinasyonlar olduğu, ama hepsinde de IgM in mutlaka bulunduğu görülmüştür (2, 4). Mezangial IgM birikimi normal böbreklerde de oluşabilmektedir. Bloom ve arkadaşları normal böbreklerde %50 oranında IgM birikimi saptamışlardır (56). Diğer araştırmacılar ise IgM pozitifliğini %0 ile %2,4 saptayarak bu sıklığın daha gerçekçi olduğunu ifade etmişlerdir. Minimal lezyon hastalığında da IgM pozitifliği çok değişik oranlarda bulunmuştur. Bunun sebebi olarak minimal lezyon hastalığında steroide yanıt vermeyen farklı bir gruba biyopsi yapılması neden olarak gösterilmiştir. Putte, IgM sıklığı ve yoğunluğu ile mezangial hücre artımı arasında korelasyon kurarken, diğer çalışmalarda böyle bir ilişki gösterilememiştir (50).

İmmunfloresan mikroskopla mezangial IgM birikimi gösteren biyopsi örneklerinin %50 sinde elektron mikroskopisinde de yoğun birikimler görülmüştür. (2, 4). Elektron yoğun depositlere IgA nefropatisinde olduğu gibi, mutlaka her olguda rastlanmamaktadır. Gerek

Cohen gerekse Bhasin'in olgularında genellikle mezangial hücre artışı hakimse de daha az sıklıkta elektron-yoğun birikimler saptamışlar ve böyle hastalarda prognozun daha kötü olduğunu ileri sürmüşlerdir (50).



**Şekil 11.** IgM nefropatili bir olgumuzun elektron mikroskopta depozit birikimi

IgM nefropatisi klinik olarak

-nefrotik sendrom

-izole proteinüri veya izole hematüri

-proteinüri ile beraber makroskopik ve/veya mikroskopik hematüri gibi değişik şekillerde ortaya çıkabilir. (4, 50, 53).

Bazı çalışmalarda IgM nefropatisinde izole hematüri iyi bir prognostik faktör olarak tanımlanmakta iken diğer çalışmalarda kötü prognoz olarak tanımlanmıştır (51, 57). Bunun nedeni olarak serilerindeki fokal global skleroz, segmental skleroz ve kresent varlığı gösterilebilir. IgM nefropatisi, makroskopik hematüri atakları veya sürekli mikroskopik hematüri ile de gözlenebilir. Aynı patolojik durumun bir yandan proteinüri, diğer yandan hematüri gibi farklı klinik tablolara eşlik etmesi ise gerçekten paradoksal bir durum oluşturmaktadır (50).

IgM nefropatili hastalarda yüksek bulunan serum IgM düzeyleri B lenfositlerin IgM den IgG ye dönüşümünde olabilecek bir bozukluğa bağlanmıştır. Ancak nefrotik sendromun başka tiplerinde de IgM yüksekliğine rastlanabilmektedir.

Birbirini izleyen kontrol biyopsileri ile minimal lezyon hastalığının IgM nefropatisine ve IgM nefropatisinde FSGS'ye dönüşebileceği gösterilmiştir. Fokal skleroza dönüşen bazı örneklerde IgM kaybolmuştur. Mustonen ve arkadaşları hastalarında eşit yoğunlukta IgA ve IgM birikimlerine rastlamışlar ve bunları IgA-IgM nefropatisi olarak tanımlamışlardır (58). IgM nefropatisinin hayvan modelinde mezangial genişleme, mezangial IgM birikimi ve tubulointerstisyel bozuklukla oluşan ve yavaş olarak ilerleyen glomerüler hastalık kabul edilmektedir (53).

IgM birikimi gösteren nefrotik sendromda prognozu araştıran değişik çalışmalar incelendiğinde Lawyer ve arkadaşları 23 olgunun 4'ünde son dönem böbrek yetmezliği, 5'inde böbrek yetersizliği; Cohen ve arkadaşları 29 olgunun 6'sında böbrek yetersizliği; Pardo ve arkadaşları 35 olgunun birinde kronik böbrek yetmezliği; Tejani ve Nicastri ise 25 olgunun ikisinde kronik böbrek yetmezliği saptadıkları görülmüştür (49, 51, 59, 60).

IgM pozitif bulunan nefrotik sendromda böbrek yetmezliğine gidiş yönünden olduğu gibi steroide yanıt yönünden de merkezden merkeze değişen sonuçlar elde edilmiştir. IgM nefropatili hastaların %20-50 si steroide dirençli, %25-50 si steroide bağımlı bulunmuştur (49). Prognozdeki merkezler arasındaki farkların, farklı hasta popülasyonu ve coğrafi özelliklerin etkisi ile olduğu düşünülmektedir. IgM nefropatisini ayrı bir antite olarak gösteren araştırmacılar buna neden olarak mezangial IgM birikimi gösteren hastaların steroide daha az yanıt verdiğini ve daha kötü prognoza sahip olduklarını vurgulamışlardır. Ancak bazı çalışmalarda IgM nefropatisi içine normal glomerüller yanı sıra minimal değişiklik, fokal global skleroz ve fokal segmental glomerüloskleroz gibi heterojen bir patoloji dahil edilmiştir. Diğer yandan IgM nefropatisinin FSGS ye dönüşme hızı %33-100 olarak belirlenmiştir (53).

IgM nefropatisini ayrı bir antite olarak kabul edenler, bu hastaların kortikosteroide iyi yanıt göstermediğini, IgM negatif olan minimal lezyon hastalığına göre prognoz daha kötü olduğunu savunmaktadırlar. Diğer yandan Pardo ve arkadaşları IgM birikimi ile prognoz arasında ilişki gösteremediklerini bildirmişlerdir (60).



Günümüzde henüz, IgM nefropatisi ve izole MzPGN'in ayrı birer hastalık mı yoksa minimal lezyon hastalığı veya FSGS nin birer alt grubu mu olduğu konusu açıklığa kavuşmamıştır.

## **2.7. Henoch-Schönlein Purpurası**

Anafilaktoid purpura olarak da bilinen henoch-schönlein purpurası (HSP), küçük damarların vaskülitidir. Çocuklarda en sık nontrombositopenik purpura nedeni olup etyolojisi net bilinmemektedir. Tipik olarak bir üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben gelişir. HSP'nin insidansı 9/100 binde olup, çocuklarda erişkinlerden daha sık görülür. Sıklıkla 2-8 yaş arasında ve kış aylarında görülür. Erkekler kızlardan iki kat daha fazla bu hastalığa yakalanır (61, 62).

HSP'nin patogenezi tam olarak bilinmemektedir, ancak HSP'li olgularda daha fazla HLA-DRB1\*01 taşıdığı gösterilmiştir (63). Yine aktif hastalıkta TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi sitokinlerin salınımının arttığı saptanmıştır. Serum IgA düzeyinin vakaların yarısında erken dönemde yükselmesi, dolaşımında IgA içeren immün komplekslerin ve IgA romatoid faktörün varlığı, ciltte ve glomerüllerde vasküler IgA depolanması, immün-ilişkili bir hastalık olduğunu desteklemektedir. Ayrıca anormal IgA1-glikolizasyonu gösterilmiştir. (64, 65).

HSP genellikle akut başlamaktadır. Hafif ateş ve halsizlik, etkilenen çocukların yarısından fazlasında görülür. Hastaların en belirgin özelliği basmakla solan pembemsi makülopapüler şeklinde başlayıp klinik olarak palpabl purpura ile karakterize olan peteşi ve purpuraya doğru ilerleyen ve zamanla solmadan önce kırmızı mordan kahverengiye dönüşen döküntülerdir. Lezyonlar grup halinde olma eğiliminde olup 3-10 gün kadar sürer. Çocukların %10dan azında döküntünün rekürrensi bir yıla kadar sürebilir ve seyrek olarak ilk ataktan sonra birkaç yıl boyunca zaman zaman nüks eder (66).

HSPlı çocukların üçte ikisinde bulunan artrit genelde dizler ve dirseklere lokalizedir ve ödemle eşzamanlı olarak belirir. Efüzyonlar hemorajik olmayıp seröz karakterdedir. Rezidüel defeormite ve eklem hasarı oluşturmaksızın birkaç gün sonra geriler (66).

Gastrointestinal sistemde ödem ve damar yapısında hasarlanma sıklıkla kolik tarzda intermitan karın ağrısına neden olmaktadır. Hastaların yarısından fazlasında gaitada gizli kan pozitiftir. İntusepsiyon gelişebilir, bu tabloyu tam obstruksiyon ve barsak perforasyonu ile birlikte infarkt izler (66, 67).

Basıya maruz kalan alanlarda benzer özellikle palpabl purpurik lezyon kümelerinin görülmesi HSP tanısı için karakteristiktir. Ayırıcı tanıda meningokoksemi zemininde Faktör V Leiden, protein C veya protein S eksikliği gibi koagülasyon bozuklukları, sistemik başlangıçlı juvenil romatoid artrit ayırt edilmelidir (66).

HSP'de laboratuvar testleri tanısız ve spesifik değildir. Orta düzeyde trombositoz ve lökositoz, eritrosit sedimantasyon hızında artış görülebilir. Hastaların yarısında IgA ve IgM kontrasyonları artmıştır, ancak antinükleer antikorlar, anti nükleer sitoplazmik antikorlar ve romatoid faktör negatiftir. Kesin tanı tutulan deri bölgesinden alınan biyopside lökositoklastik anjitisin görülmesi ile doğrulanır (68).

Ateş, halsizlik, ödem ve artrit gibi kendini sınırlayan semptomlarda yeterli hidrasyon, diyet, elevasyon, soğuk pansuman ve asetaminofen ile ağrı kontrolü gibi semptomatik tedavi yeterlidir. İntestinal komplikasyonlar yaşamı tehdit edebilir. Oral veya intravenöz kortikosteroid hem gastrointestinal hem de üç yıl kadar rekürrens gösterebilen santral sinir sistemi komplikasyonlarında düzelme sağlar. Gerekirse intusepsiyonun redüksiyonu veya rezeksiyonu yapılabilir (66).

## **.2.8. Henoch-Schönlein nefriti**

Böbrek tutulumu, HSP'de önemli bulgulardan biridir. Böbrek tutulumunun sıklığı çalışmanın yapıldığı merkezlere bağlı olarak değişmekle birlikte ortalama %20-50 civarındadır (65, 69).

Böbrek tutulumunun spektrumu izole mikroskopik hematüriden böbrek yetersizliğine kadar değişebilir. HSP'sı temelde bir vaskülit olduğu için böbrek tutulumu genellikle glomerülonefrit şeklindedir. İdrar anormalliği olan çocukların %80'i ilk 4 hafta içinde, kalanların çoğu da sonraki 8 hafta içinde tanınırlar. Fakat küçük bir grup hasta diğer belirtiler

kaybolduktan aylar hatta yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle tüm HSP'li hastaların idrar bulguları açısından ilk 6 ay haftada bir, sonraki 3 yıl süresince de ayda bir takip edilerek böbrek tutulumu açısından gözlem altına alınmalıdırlar (62). Hastalığın ilk ayında anormal idrar bulguları olan hastaların %50'sinde 3 ay sonunda, %10-20'sinde 2 yıl sonunda anormallik devam etmektedir. Ek olarak ilk ay idrar bulguları normal olan hastaların %2-5'inin 2 yıl sonunda idrar bulgularında patoloji saptanabilir (70). Böbrek tutulumunun özgün bulgusu mikroskopik hematüridir ve böbrek tutulumu olan hastaların çoğunda gözlenir. Gros hematüri ise nefritli hastaların yaklaşık %40'ında mevcuttur. Hematüri geçici, kalıcı ve tekrarlayıcı olabilir. Purpura nökslerine eşlik edebilir veya bir üst solunum yolu infeksiyonunu izleyerek ortaya çıkabilir. Proteinüri sıklıkla hematüriye eşlik eder( 71).

HSP'de nefrit klinik olarak MEADOW klasifikasyonuna göre sınıflandırılır (72).

- 1- Mikroskopik hematüri
- 2- Hematüri + Proteinüri (<1gr/gün)
- 3- Proteinüri (<1gr/gün) + Akut nefritik sendrom
- 4- Makroskopik hematüri + Nefrotik sendrom
- 5- Nefrotik sendrom + Akut nefritik sendrom

Henoch-Schönlein nefritinde (HSN) mikroskopik hematüri birkaç günde kaybolabilir veya birkaç hafta sürebilir. İzole hematürisi ve 1gr/günden az proteinürisi olan HSP olgularının çoğu tam iyileşme gösterir. Başlangıçta hematüri, plazma kreatinin düzeyinin yükselmesiyle ve hipertansiyonla birlikte olabilir (akut nefritik sendrom). En sık karşılaşılan durum ise hem nefritik hem nefrotik sendromun birlikte bulunduğu hematüri, hipertansiyon, proteinüri ve böbrek fonksiyonlarında bozulma ile giden en ağır klinik tablodur. En hafif formda böbrek yetersizliği gelişme riski %5'in altında iken en ağır formda %50'nin üstündedir (67).

Böbrekteki histopatolojik değişiklikler fokal segmental tutulumdan yaygın kresentrik tutulumuna kadar farklılık gösterebilir (73, 74). Böbrekte oluşan temel lezyon, endokapiller proliferatif glomerülonefrit olup mezengial hücre artışı da eşlik etmektedir. İnterstisyel alanda da belirgin enflamasyon bulguları mevcuttur. Çoğunlukla hipersellülarite, segmental skleroz, fibrozis ve mononükleer hücre infiltrasyonu görülür. Işık mikroskobu bulguları aynı hastada

hastalığın gidişi boyunca veya hastalar arasında önemli değişiklikler gösterebilir. Elektron mikroskopunda en sık mezengial ve daha seyrek olarak da subendoteliyal ve subepiteliyal çökelti gözlenir. İmmüno Floresan mikroskopide ise diffüz mezengiyal IgA birikimi izlenir. Özgün ve tanısal bulgu, mezengiyumda granüler IgA ve buna eşlik edebilen C3, fibrinojen ve properdin çökeltileridir (65, 66, 69). Mezangial proliferasyon ve ekstrakapiller proliferasyon varlığına ve ağırlığına göre “International Study of Kidney Disease Childhood (ISKDC)”, HSN’ni sınıflandırmıştır (Tablo III) (72).

### **Tablo III. Henoch-Schönlein nefriti histopatolojik sınıflandırılması**

- 
- I. Minimal glomerüler değişiklikler
  - II. Kresent olmaksızın mezangial proliferasyon
    - a) fokal
    - b) diffüz
  - III. Mezangial proliferatif glomerülonefrit ve <%50 kresent
    - a) fokal
    - b) diffüz
  - IV. Mezangial proliferatif glomerülonefrit ve %50-75 kresent
    - a) fokal
    - b) diffüz
  - V. Mezangial proliferatif glomerülonefrit ve >%75 kresent
    - a) fokal
    - b) diffüz
  - VI. Pseudomezangiokapiller glomerülonefrit
- 

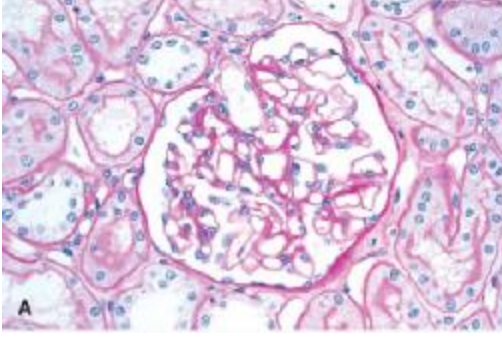
Yapılan çalışmalar patolojik sürecin hastalığın en önemli prognostik göstergesi olduğunu göstermiştir. Son dönem böbrek yetmezliği gelişme riski, renal histopatolojide yarım ay (kresent) oluşumu gösteren glomerüllerin sayısı ile orantılıdır. Yapılan biopsilerde %50’den daha fazla glomerülde yarım ay oluşumu gösteren olguların %55’inde prognozun kötü olduğu ve bunların %36’sında son dönem böbrek yetmezliği geliştiği bildirilmiştir. Nefrotik sendrom ve büyük oranda kresent oluşumu görülen akut GN’li olgularda da kötü prognoz saptanmıştır. Yine literatürde yapılan bir çalışmada fibröz kresent gösteren olguların prognozunun, fibroselüler kresent gösterenlere göre daha kötü olduğu bulunmuştur (75, 76,

77). HSP'de renal tutulumu olan hastalarda prognoz oldukça değişkendir. HSP'de mortalitenin en önemli nedeni renal tutulumdur ve mortalite oranı %1'in altındadır. HSP'li olgularının %1-2'si inatçı ve ilerleyici böbrek hastalığına sahiptir. (65, 76).

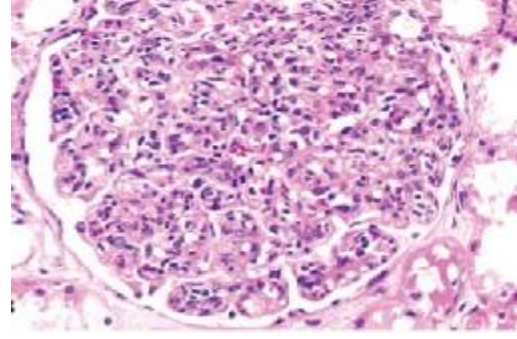
### **3.GEREC VE YÖNTEM:**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda 1993–2007 yılları arasında yapılan böbrek biyopsilerinin raporları retrospektif olarak değerlendirildi. Bu biyopsilerden patolojik tanısı IgA nefropatisi (izole IgA nefropatisi ve HSN), IgM nefropatisi, izole MzPGN'i olan hastalara ait klinik bilgi, laboratuvar verileri, biyopsi yapılma nedeni, mezangial sellülerite ve matriks artışının şiddeti, immün birikim varlığı ve patolojik tanı kaydedildi.

Yukarıdaki patolojik tanıları alan hastalara böbrek biyopsisi yapılma nedenleri postural olmayan persistan nonnefrotik proteinüri, tekrarlayan makroskobik veya persistan mikroskopik hematüri veya steroide dirençli nefrotik sendrom idi. Steroide dirençli nefrotik sendrom, iki ay süre ile yüksek doz (2mg/kg/g) steroid almasına rağmen idrar dipstik bakısında proteinürinin devam etmesi; persistan mikroskobik hematüri, en az altı ay süre ile bakılan idrar mikroskobisinde 40X büyütmede her alanda beşten fazla eritrosit gözlenmesi; persistan nonnefrotik proteinüri, en az altı ay süre ile nonnefrotik düzeyde (4-40 mg/kg/g) proteinürinin bulunması olarak yorumlandı (3, 4). Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), Schwartz formülü kullanılarak hesaplandı. Tüm olguların kan basıncı değerleri yaşına uygun sınırlarda olmasından dolayı çalışmada ayrı bir parametre olarak ele alınmadı. Çocuk nefrolojisi bilim dalı hekimleri tarafından böbrek biyopsileri ultrasonografi eşliğinde perkütan yoldan 14 G tru-cut biyopsi iğnesi kullanılarak yapıldı. Tüm olguların biyopsi örnekleri Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirildi. Elde edilen böbrek dokuları ışık mikroskopisinde hematoksilen-eosin, periodik asit-Schiff, masson's trikrom, methenamin gümüş boyaları ile hazırlanmış 3 mikron metrelilik kesitlerde değerlendirildi. İmmunfloresan inceleme ise monospesifik insan IgG, IgA, IgM, C3, C1q, fibrinojen ve albümin antikorları kullanılarak yapıldı. Mezangial hipersellülerite, mezangial alanda üçten fazla hücre olması olarak tanımlandı (2) (Şekil 13).



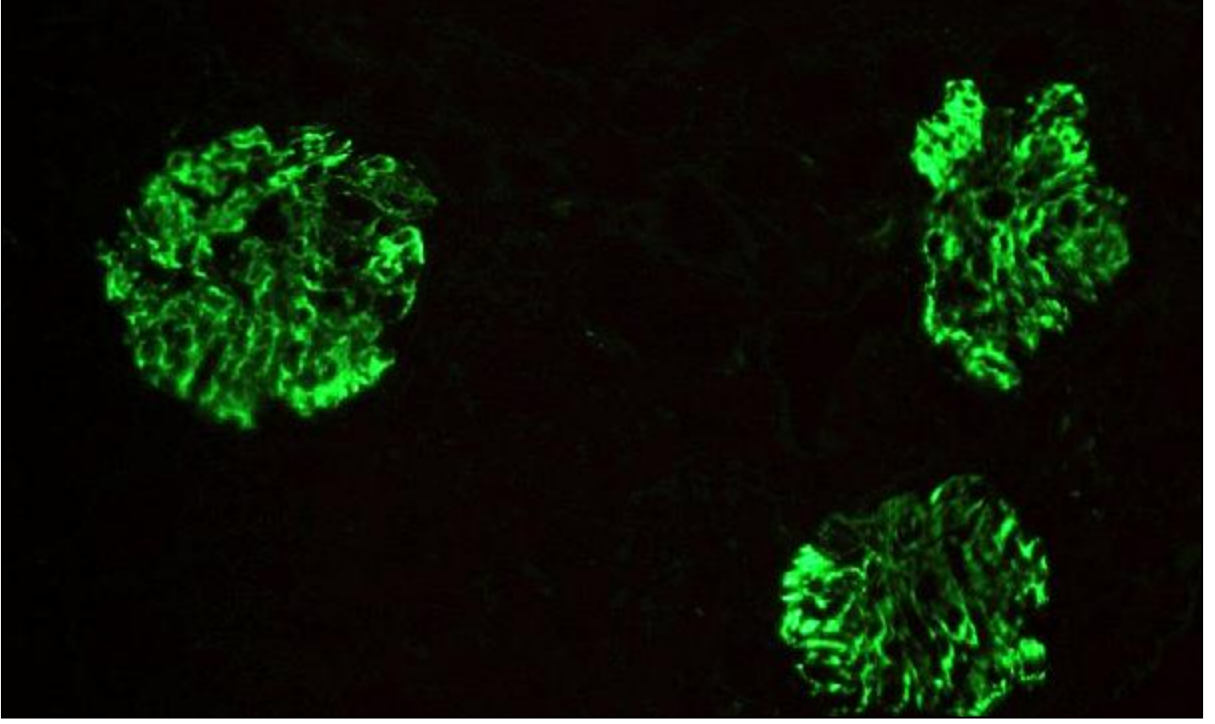
Şekil 12. Normal Glomerül



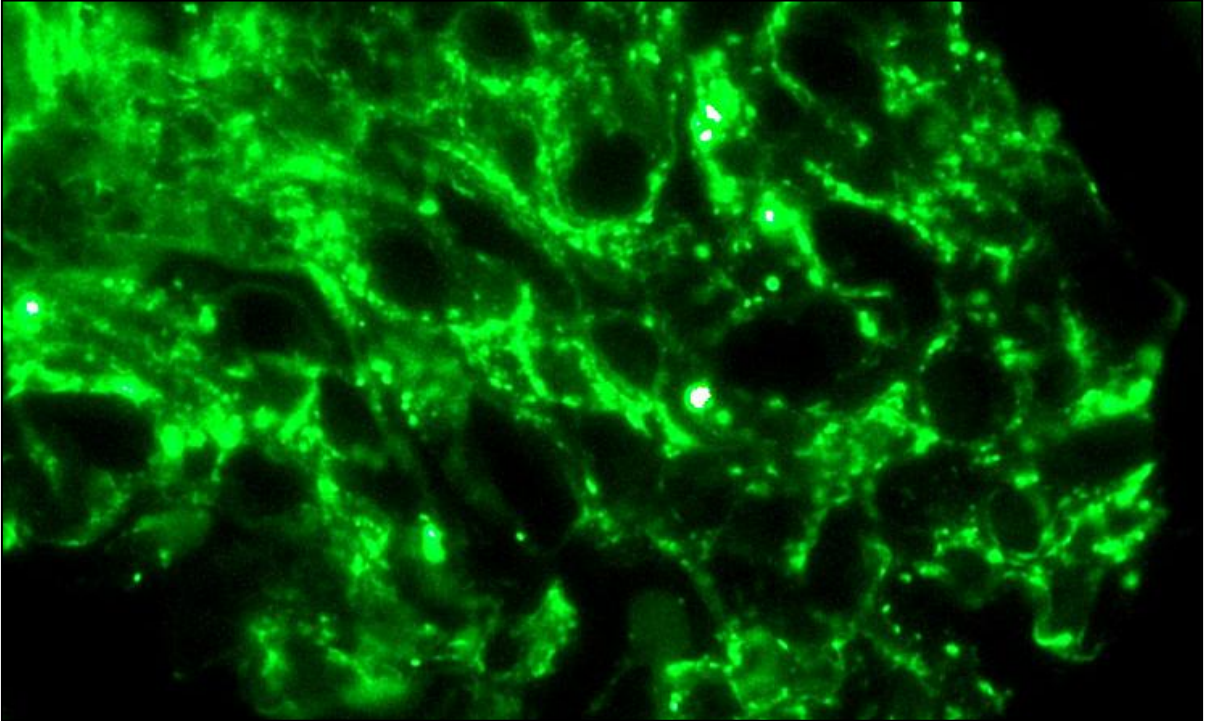
Şekil 13. Mezangial hipersellüleriteli bir olgumuz

Hastalar böbrek biyopsilerinin ışık mikroskopik ve immunfloresan mikroskopi bulgularına göre izole IgA nefropatisi, IgM nefropatisi ve izole MzPGN olarak tanımlandı. Henoch-Schönlein purpurası kliniği gösteren ve idrar bulguları olmasından dolayı biyopsi yapılan HSN’li olgularda olduğu gibi diğer gruplarda da elde edilen biyopsi bilgilerinden kresenti, sklerozu ve endoproliferasyonu olanlar çalışmadan çıkarıldı, sadece mezangial proliferasyonu bulunanlar çalışmaya alındı. İzole IgA nefropatisi ve IgM nefropatisi tanıları sırası ile ışık mikroskopide mezangial hücre ve matriks artımına immunfloresan mikroskopide eşlik eden dominant olarak IgA ve IgM birikiminin gösterilmesi ile konuldu (2, 3) (Şekil 14-15). İzole MzPGN tanısı ise ışık mikroskopunda mezangial hücre ve matriks artımına herhangi bir immun birikimin eşlik etmemesi ile konuldu (2). Öte yandan her bir patolojik tanı grubu kendi içerisinde mezangial sellüleritenin şiddetine göre “hafif” (bir mezangial alanda 4-6 mezangial hücre) ve “şiddetli”(bir mezangial alanda 6’dan fazla mezangial hücre) olarak iki alt gruba ayrıldı (2).

Hastaların cinsiyet dağılımı, başvuru anındaki kan üre azotu (BUN), serum kreatinin ve albumin düzeyleri, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), proteinüri değerleri (24 saatlik idrarda), makroskopik veya mikroskopik hematüri varlığı ve prognozları (izlemde atak olup olmaması) hem farklı glomerülo nefrit grupları arasında hem de her gruptaki alt gruplar arasında karşılaştırıldı. HSN’i ise sistemik bir hastalık olması, böbrek biyopsi bulgularında IgA nefropatisi ile benzer özellik göstermesinden dolayı kendi içinde ve sadece izole IgA nefropatisi ile karşılaştırıldı.



Şekil 14. Bir olgumuzda immunfloresan mikroskopta IgA birikimi



Şekil 15. Bir olgumuzda immunfloresan mikroskopta IgM birikimi



### 3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Veri analizleri SPSS Windows Versiyon 11.0 istatistik paket programından faydalanılarak yapıldı. Gruplar arasında dağılımın normal olduğu görüldü. İzole IgA nefropatisi, IgM nefropatisi, izole MzPGN ve HSN'li olgulardan oluşan gruplar arasında bakılan klinik ve laboratuvar değerlerin parametrik olanlar oneway ANOVA testi ile nonparametrik değerler ise Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. Mezengial hipersellüleritenin hafif ve şiddetli olarak sınıflandırıldığı alt gruplar arasındaki karşılaştırmalarda parametrik koşullar sağlanamadığında Mann Whitney U testi ile nonparametrik değerler ise ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık  $p<0.05$  olarak kabul edildi.

#### **4.BULGULAR**

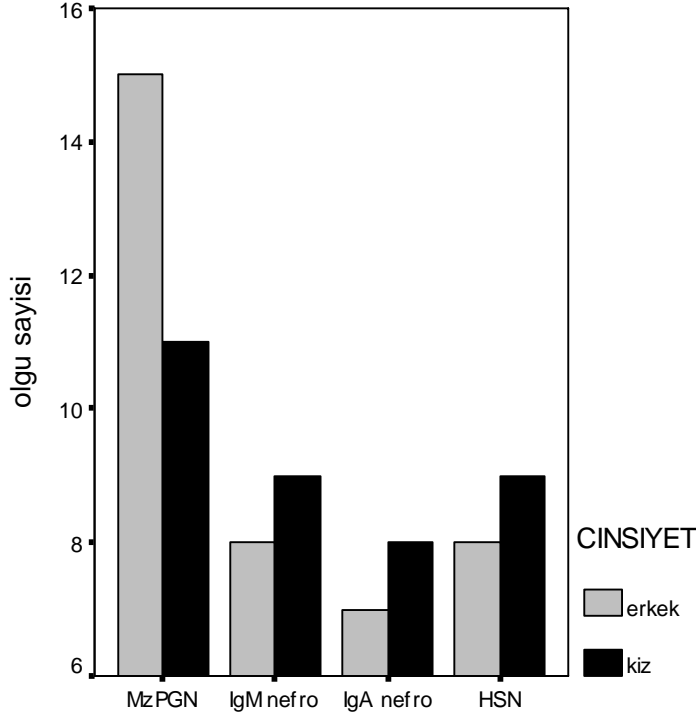
İncelenen toplam 160 tane böbrek biyopsi raporundan çalışma kriterlerine uyan 81 olgu (19 IgM nefropatisi, 27 izole MzPGN, 17 izole IgA nefropatisi ve 18 HSN) seçildi. Bunlardan ikisi izole IgA nefropatisi, ikisi IgM nefropatisi, biri izole MzPGN ve biri HSN grubundan olmak üzere toplam altı hastanın yeterli dosya verilerine ulaşılamadığından çalışma dışı bırakıldı. Böylece çalışmaya toplam 75 olgu (17 IgM nefropatisi, , 26 izole MzPGN, 15 IgA nefropatisi ve 17 HSN) alındı. Grupların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo IV’de özetlenmiştir.

**Tablo IV.** Farklı nefropatili çocuk hastaların klinik özellikleri

|   | <b>İzole IgA<br/>nefropatisi<br/>(n:15)</b> | <b>Ig M<br/>nefropatisi<br/>(n:17)</b> | <b>İzole MzPGN<br/>(n:26)</b> | <b>HSN<br/>(n:17)</b>        |
|---|---|--|-------------------------------|------------------------------|
| Cins (E/K)                                | 7/8   | 8/9                                    | 15/11                         | 8/9                          |
| Yaş (ay)                                  | 125.8 ± 45.6<br>(68-197)                    | 97.8 ± 62.0<br>(13-198)                | 90.3 ± 49.8<br>(12-168)       | 105.2 ± 38.9<br>(34-156)     |
| Biyopsi Yaşı (ay)                         | 128.5 ± 43.7<br>(69-197)                    | 105.0 ± 61.4<br>(14-199)               | 99.9 ± 51.9<br>(13-186)       | 105.7 ± 39.2<br>(34-158)     |
| BUN (mg/dL)                               | 19.6 ± 10.1<br>(7-47)                       | 18.1 ± 8.9<br>(8-39)                   | 14.5 ± 9.9<br>(2.7-52)        | 15.7 ± 8.9<br>(7-47)         |
| Kreatinin (mg/dL)                         | 0.77 ± 0.47<br>(0.2-2.3)                    | 0.78 ± 0.41<br>(0.3-1.8)               | 0.60 ± 0.22<br>(0.2-1.3)      | 0.71 ± 0.42<br>(0.4-2.3)     |
| Albümin (g/dL)                            | 4.2 ± 0.4<br>(3.4-4.8)                      | 3.6 ± 1.0<br>(1.8-5.0)                 | 3.3 ± 1.3<br>(1.0-5.0)        | 4.0 ± 0.4<br>(3.0-4.8)       |
| GFR (ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )           | 124.7 ± 57.9<br>(35.3-280.5)                | 103.0 ± 29.2<br>(45-135.7)             | 129.5 ± 42.8<br>(75.4-247.5)  | 116.4 ± 34.7<br>(35.9-200.8) |
| Proteinüri (mg/m <sup>2</sup> / sa)       | 21.0 ± 33.5<br>(0.8-124)                    | 30.6 ± 34.0<br>(2.2-132)               | 46.9 ± 56.7<br>(2.0-203)      | 58.6 ± 54.2<br>(3.6-162.5)   |
| Hematüri (var/yok)                        | 14/1  | 10/7                                   | 15/11                         | 12/5                         |
| Prognoz (atak yok/var)                    | 11/4  | 7/10                                   | 11/15                         | 9/8                          |
| Mezangial sellülerite<br>(hafif/şiddetli) | 10/5  | 10/7                                   | 22/4                          | 5/12                         |

### a) Cinsiyet

İncelediğimiz dört hastalık grubundaki hastaların 38’u erkek, 37’si kız olmak üzere erkek/kız oranı yaklaşık 1.0 olarak bulunmuştur. Bu oran izole MzPGN grubunda 1.3, IgM ve IgA nefropatisi grubunda 0.8, HSN grubunda ise 0.9 olarak saptanmıştır (Şekil 16). Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

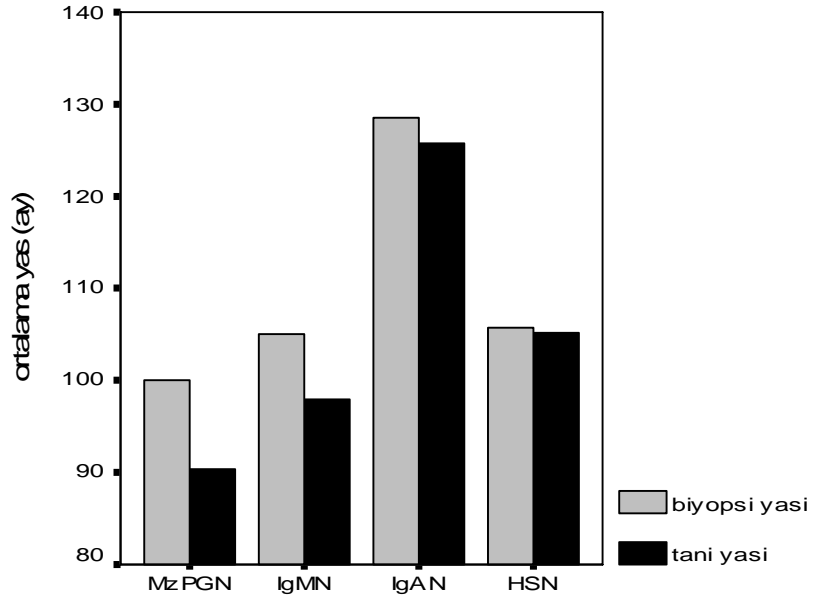


Şekil 16. Olguların cinsiyet dağılımı

### b) Tanı yaşı ve biyopsi yaşı

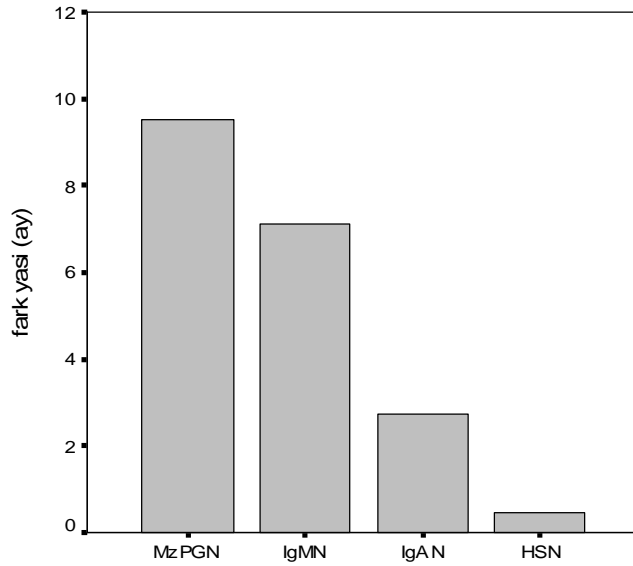
Hastaların tanı yaşları 12 ila 198 ay arasında değişmekte olup, ortalama tanı yaşı  $102.5 \pm 50.6$  ay olarak saptanmıştır.

Ortalama tanı ve biyopsi yaşları sırası ile izole IgA nefropatili hastalarda  $125.8 \pm 45.6$  ve  $128.5 \pm 43.7$  ay, IgM nefropatili hastalarda  $97.8 \pm 62.0$  ve  $105.0 \pm 61.4$  ay, izole MzPGN’li hastalarda  $90.3 \pm 49.8$  ve  $99.9 \pm 51.9$  ay, HSN’li olgularda  $105.2 \pm 38.9$  ve  $105.7 \pm 39.2$  ay olarak bulunmuştur (Şekil 17). Gruplar arasında tanı ve biyopsi yaşı açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).



Şekil 17. Grupların tanı yaşı ve biyopsi yaşı ortalamaları

Olgulara tanı konulduğu ve biyopsi yapıldığı zaman arasındaki süre karşılaştırıldı. İzole MzPGN grubunda 9.5 ay, IgM nefropati grubunda 7.1 ay, izole IgA nefropati grubunda 2.7 ay, HSN grubunda 0.5 ay olarak saptandı (Şekil 18). Gruplar arasında anlamlı fark bulundu ( $p=0.004$ ) ve bu farkın HSN grubundan kaynaklandığı belirlendi.



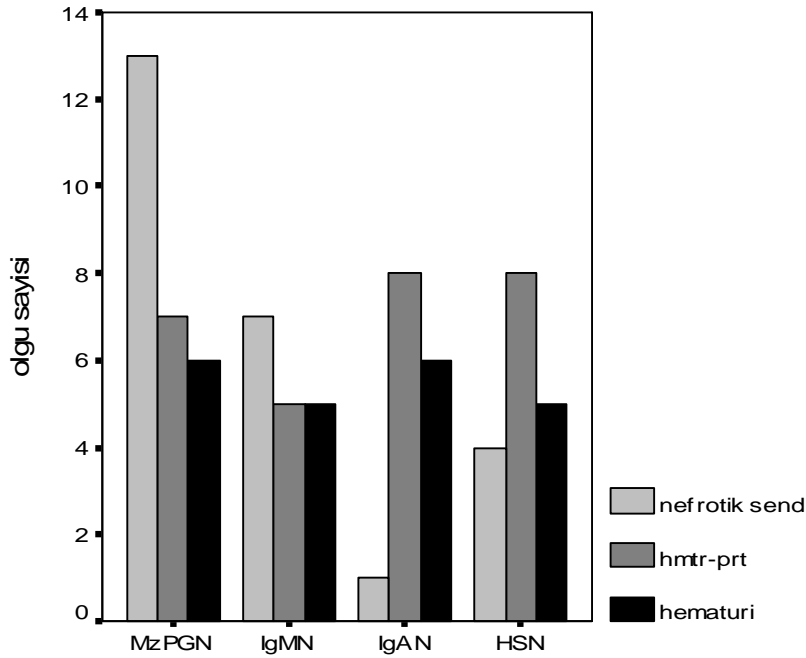
Şekil 18. Grupların tanı yaşı ile biyopsi yaşı arasındaki süre

### c) Başvuru sırasında klinik tablo

Olguların başvuru anındaki kliniklerine bakıldığında, izole MzPGN'li olguların diğer gruptaki olgulara göre daha sık nefrotik sendrom ile başvurduğu saptandı (p=0.010). Diğer gruplar karşılaştırıldığında anlamlı bir farka rastlanmadı (Tablo V) (Şekil 19).

**Tablo V.** Farklı nefropatili çocuk hastaların başvuru sırasındaki klinik tablo özellikleri

|                            | Hematüri  | Hematüri + Proteinüri | Nefrotik sendrom | Toplam    |
|----------------------------|-----------|-----------------------|------------------|-----------|
| <b>IgM nefropati</b>       | 5 (%29,4) | 5 (%29,4)             | 7 (%41,2)        | 17        |
| <b>İzole IgA nefropati</b> | 8 (%53,3) | 6 (%40,0)             | 1 (%6,7)         | 15        |
| <b>İzole MzPGN</b>         | 7 (%26,9) | 6 (%23,1)             | 13 (%50,0)       | 26        |
| <b>HSN</b>                 | 4 (%23,5) | 8 (%47,0)             | 5 (%29,5)        | 17        |
| <b>Toplam</b>              | <b>24</b> | <b>25</b>             | <b>26</b>        | <b>75</b> |



**Şekil 19.** Çocukluk çağı nefropatilerinin başvuru kliniklerinin özellikleri

Öte yandan gruplar kendi içinde hafif ve şiddetli mezangial hipersellülerite olarak ayrılan alt gruplarda, başvuru sırasındaki klinik tablolar değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılığa rastlanmadı (Tablo VI-VIII).

**Tablo VI. IgM nefropatisi alt grupların, başvuru sırasında klinik tablo özellikleri**

| <i>IgM Nefropatisi</i> |   |   |
|------------------------|---|---|
|                        | Hafif mezangial hipersellülerite (n:10) | Şiddetli mezangial hipersellülerite (n:7) |
| Nefrotik sendrom       | 4                                       | 3   |
| Hematüri + proteinüri  | 3                                       | 2   |
| Hematüri               | 4                                       | 2   |

**Tablo VII. IgA nefropatisi alt gruplarının, başvuru sırasında klinik tablo özellikleri**

| <i>İzole IgA Nefropatisi</i> |   |   |
|------------------------------|---|---|
|                              | Hafif mezangial hipersellülerite (n:10) | Şiddetli mezangial hipersellülerite (n:5) |
| Nefrotik sendrom             | -                                       | 1   |
| Hematüri + proteinüri        | 6                                       | 2   |
| Hematüri                     | 4                                       | 2   |

**Tablo VIII. İzole MzPGN alt gruplarının, başvuru sırasında klinik tablo özellikleri**

| <i>İzole mezangial proliferatif glomerülonefrit</i> |   |   |
|---|---|---|
|   | Hafif mezangial hipersellülerite (n:22) | Şiddetli mezangial hipersellülerite (n:4) |
| Nefrotik sendrom                                    | 12                                      | 1   |
| Hematüri + proteinüri                               | 5                                       | 2   |
| Hematüri  | 5                                       | 1   |

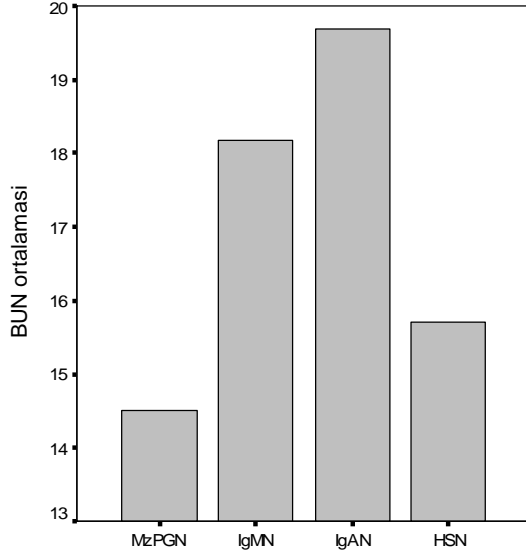
**Tablo IX. Henoch-Schönlein nefrit alt grupların başvuru sırasında klinik özellikleri**

| <i>Henoch-Schönlein nefriti</i> |  |  |
|---------------------------------|--|--|
|                                 | Hafif mezangial hipersellülerite (n:5) | Şiddetli mezangial hipersellülerite (n:12) |
| Nefrotik sendrom                | 1                                      | 4  |
| Hematüri + proteinüri           | 3                                      | 5  |
| Hematüri                        | 1                                      | 3  |

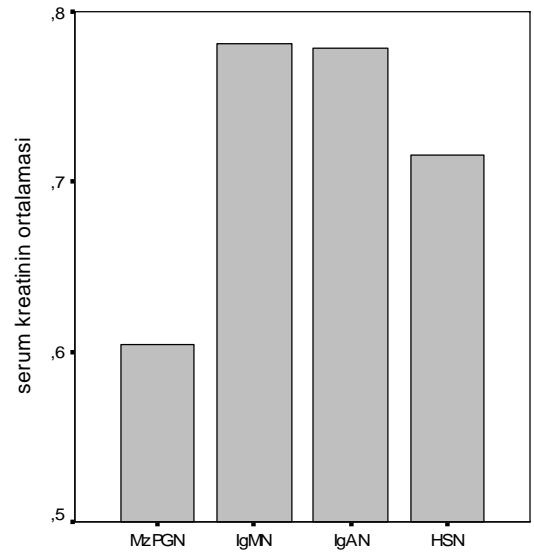
## d) Biyokimyasal veriler

### a. Kan parametreleri

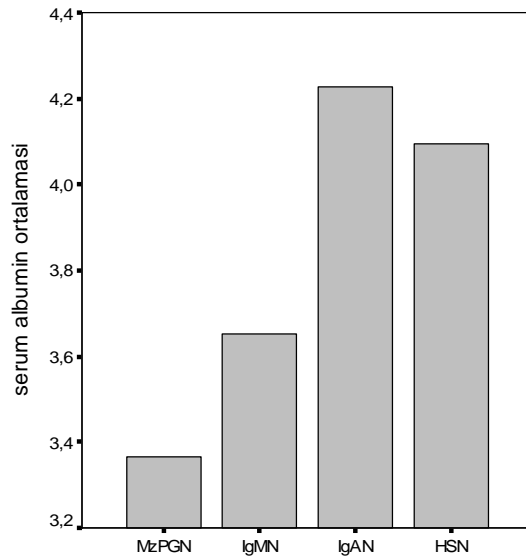
Gruplar arasında BUN, kreatinin, albumin ve GFR değerleri bakımından anlamlı fark saptanmadı (Tablo III, Şekil 20-23).



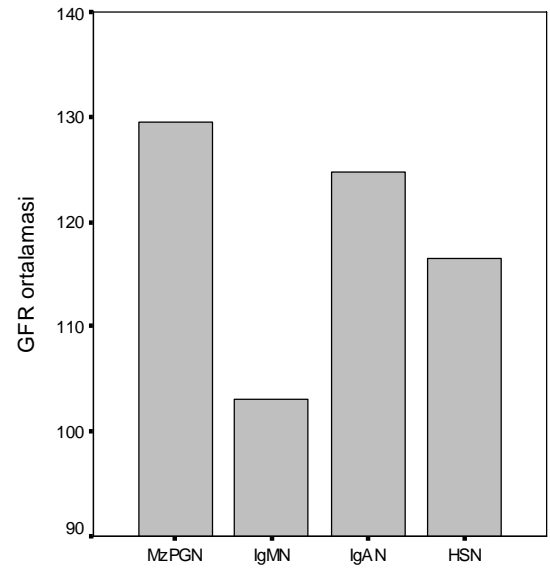
Şekil 20. Grupların BUN ortalamaları



Şekil 21. Grupların kreatinin ortalamaları



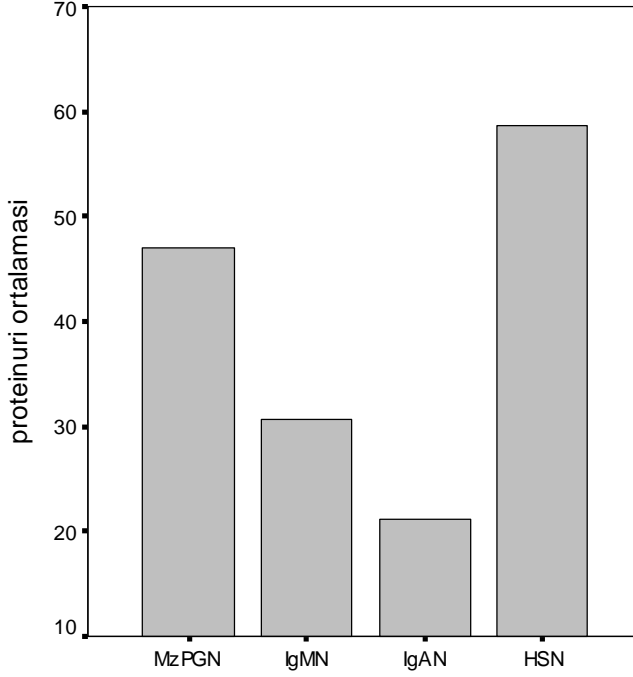
Şekil 22. Grupların albümin ortalamaları



Şekil 23. Grupların GFR ortalamaları

## e) İdrar verileri

### 1. Proteinüri



Şekil 24. Grupların proteinüri ortalamaları

İzole MzPGN grubunda proteinüri ortalaması  $46.9 \pm 56.7$  mg/m<sup>2</sup>/gün iken, IgM nefropati grubunda  $30.6 \pm 34.0$  mg/m<sup>2</sup>/gün, izole IgA nefropati grubunda da  $21.0 \pm 33.5$  mg/m<sup>2</sup>/gün oranında saptandı (Şekil 24). Üç grup arasında proteinüri açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0.199).

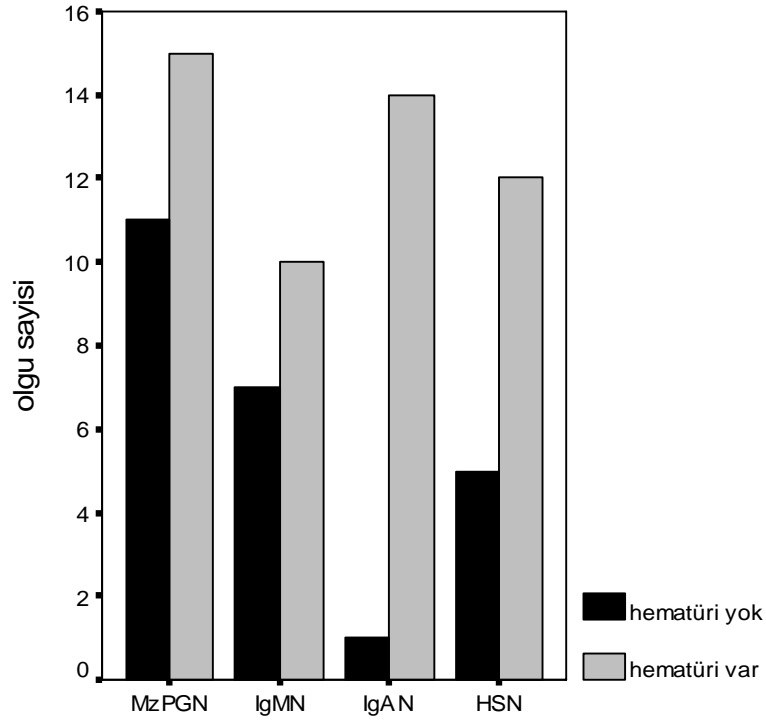
HSN ile izole IgA nefropatisi karşılaştırıldığında proteinüri değerinin anlamlı olarak HSN’li olgularda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (p=0.013) (Tablo X)

**Tablo X:** IgA nefropatisi ile HSN’i arasında proteinüri değerlerinin karşılaştırılması

|                                     | İzole IgA nefropatisi<br>(n:15) | HSN<br>(n:17)              | P     |
|-------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|-------|
| Proteinüri (mg/m <sup>2</sup> / sa) | 21.0 ± 33.5<br>(0.8-124)        | 58.6 ± 54.2<br>(3.6-162.5) | 0.013 |



## 2. Hematüri



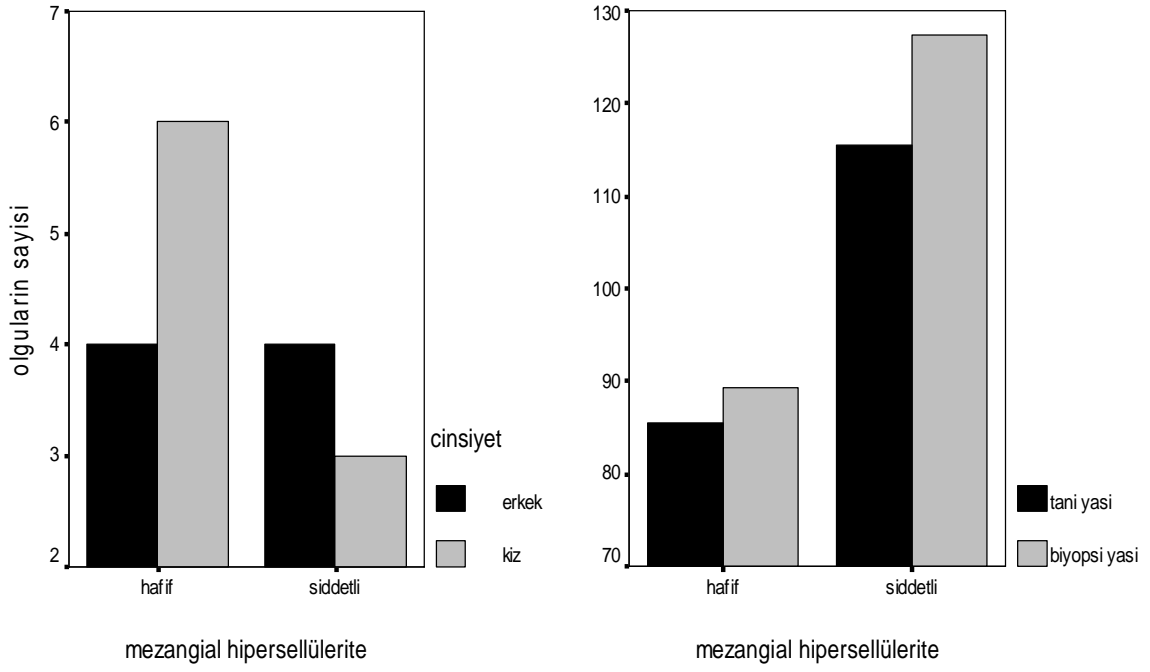
Şekil 25. Grupların hematüri özellikleri

Hastaların başvuru esnasında bulunan makroskopik ve/veya mikroskopik hematürileri açısından karşılaştırma yapıldığında sırasıyla izole MzPGN grubunda, IgM nefropati grubunda ve izole IgA nefropati grubunda 15, 10, 14 hastada hematüri bulunurken, yine sırasıyla 11, 7 ve 1 hastada hematüri saptanmadı (Şekil 25). İstatiksel olarak karşılaştırıldığında izole IgA nefropati grubunda hastaların diğer gruplara göre anlamlı olarak hematüri ile başvurdukları gözlemlendi ( $p=0,043$ ). İzole IgA nefropatisi ile HSN’i hematüri açısından karşılaştırıldığında ise herhangi bir farka rastlanmadı ( $p>0.05$ ).

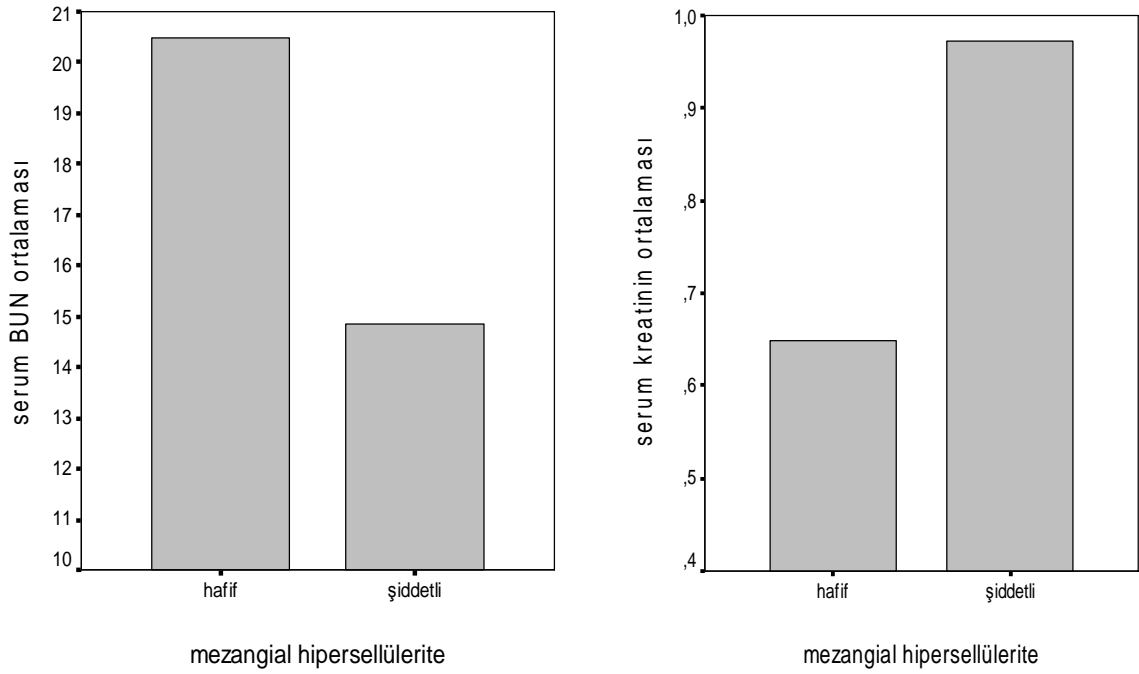
IgM nefropatisinin alt grupları arasında tanı ve biyopsi yaşı, BUN, serum kreatinin ve albümin değeri, GFR hızı, proteinüri değeri, hematüri varlığı ve prognoz açısından anlamlı farka rastlanmadı (Tablo XI, Şekil 26-29).

**Tablo XI.** IgM nefropatili hastaların klinik ve laboratuvar bulguları

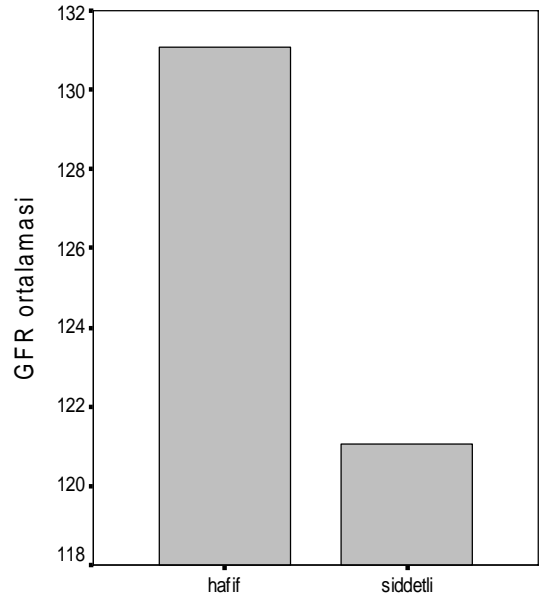
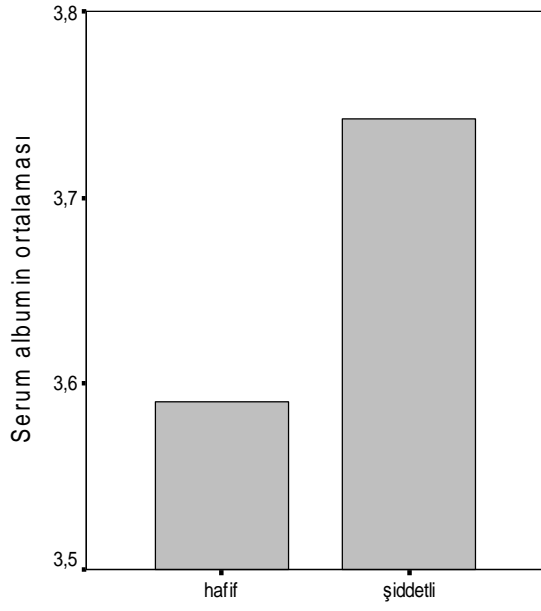
| <i>IgM Nefropatisi</i>              |   |   |       |
|-------------------------------------|---|---|-------|
|                                     | Hafif mezangial<br>hipersellülerite<br>(n:10) | Şiddetli mezangial<br>hipersellülerite<br>(n:7) | p     |
| Cins (E/K)                          | 4/6   | 4/3   | 0.637 |
| Yaş (ay)                            | 85.5 ± 68.4<br>(13-198)                       | 115.5 ± 51.1<br>(13-162)                        | 0.354 |
| Biyopsi Yaşı (ay)                   | 89.3 ± 66.0<br>(14-199)                       | 127.4 ± 50.3<br>(32-182)                        | 0.283 |
| BUN (mg/dL)                         | 20.4 ± 9.8<br>(9.8-39)                        | 14.8 ± 6.6<br>(8-27)                            | 0.204 |
| Kreatinin (mg/dL)                   | 0.64 ± 0.24<br>(0.3-1.2)                      | 0.97 ± 0.54<br>(0.5-1.8)                        | 0.168 |
| Albümin (g/dL)                      | 3.5 ± 1.0<br>(2.3-5.0)                        | 3.7 ± 1.1<br>(1.8-5.0)                          | 0.591 |
| GFR (ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )     | 108.7 ± 27.8<br>(50.4-135.7)                  | 94.8 ± 31.2<br>(45.9-131.2)                     | 0.712 |
| Proteinüri (mg/m <sup>2</sup> / sa) | 32.1 ± 41.5<br>(2.9-132)                      | 28.4 ± 22.4<br>(2.2-65)                         | 1.000 |
| Hematüri (var/yok)                  | 6/4   | 4/3   | 1.000 |
| Prognoz (atak yok/ atak var)        | 5/5   | 2/5   | 0.622 |



Şekil 26. IgM nefropati alt gruplarının cinsiyet (a), tanı ve biyopsi yaş ortalamaları (b)



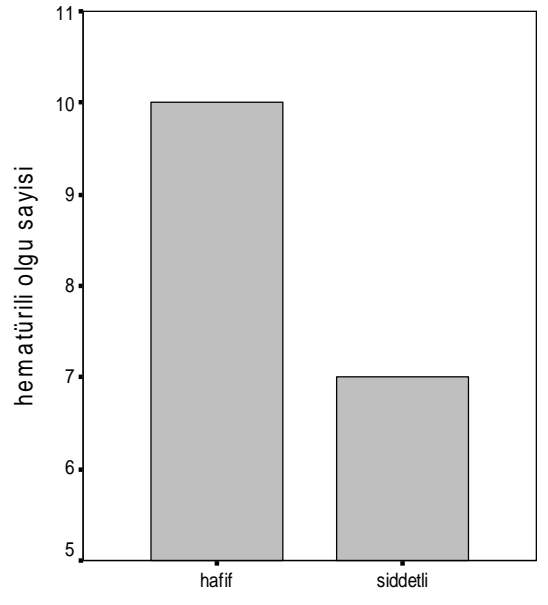
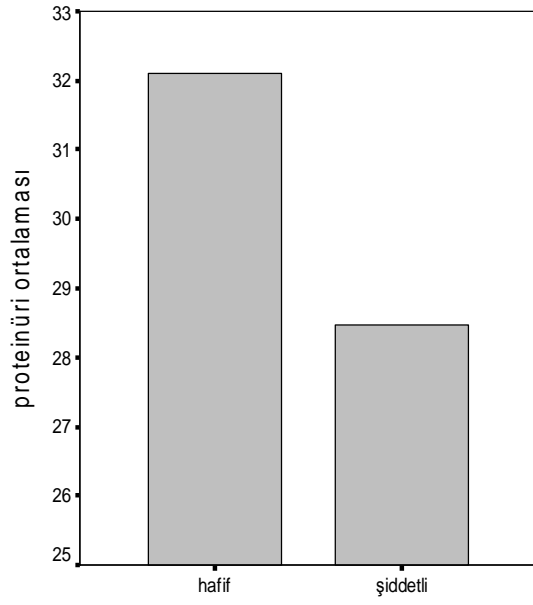
Şekil 27. IgM nefropati alt gruplarının serum BUN (a) ve serum kreatinin ortalamaları (b)



Mezangial hipersellülerite

Mezangial hipersellülerite

**Şekil 28.** IgM nefropati alt gruplarının serum albümin (a), GFR ortalamaları (b)



Mezangial hipersellülerite

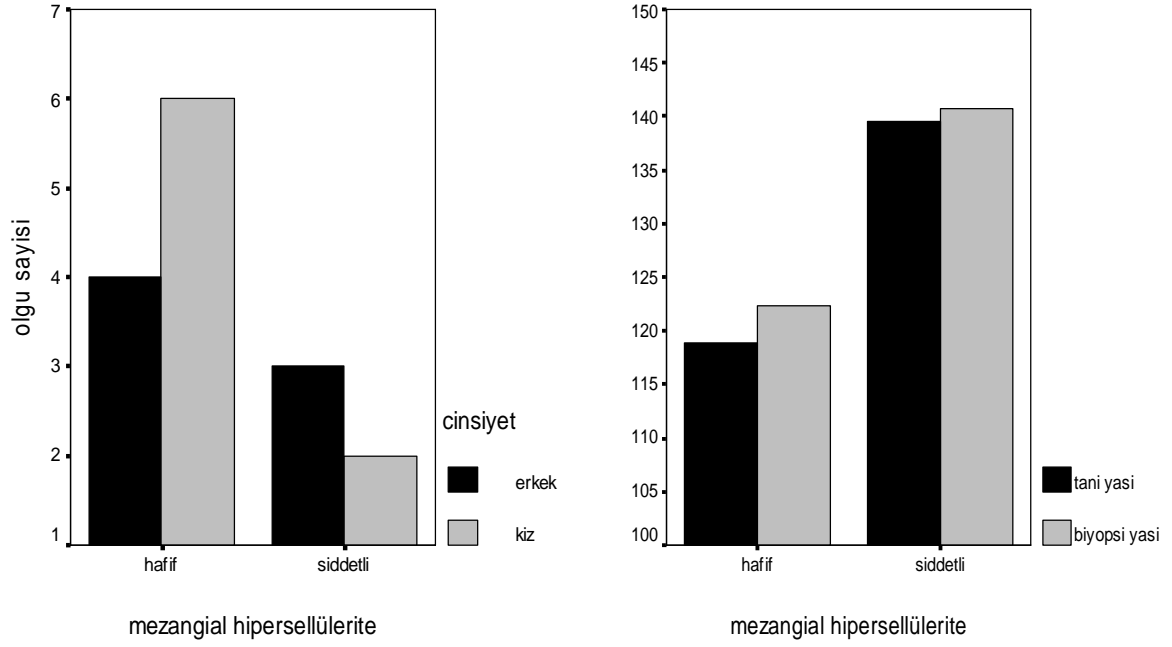
mezangial hipersellülerite

**Şekil 29.** IgM nefropati alt gruplarının proteinürü ortalamaları (a), hematürili olgu sayıları (b)

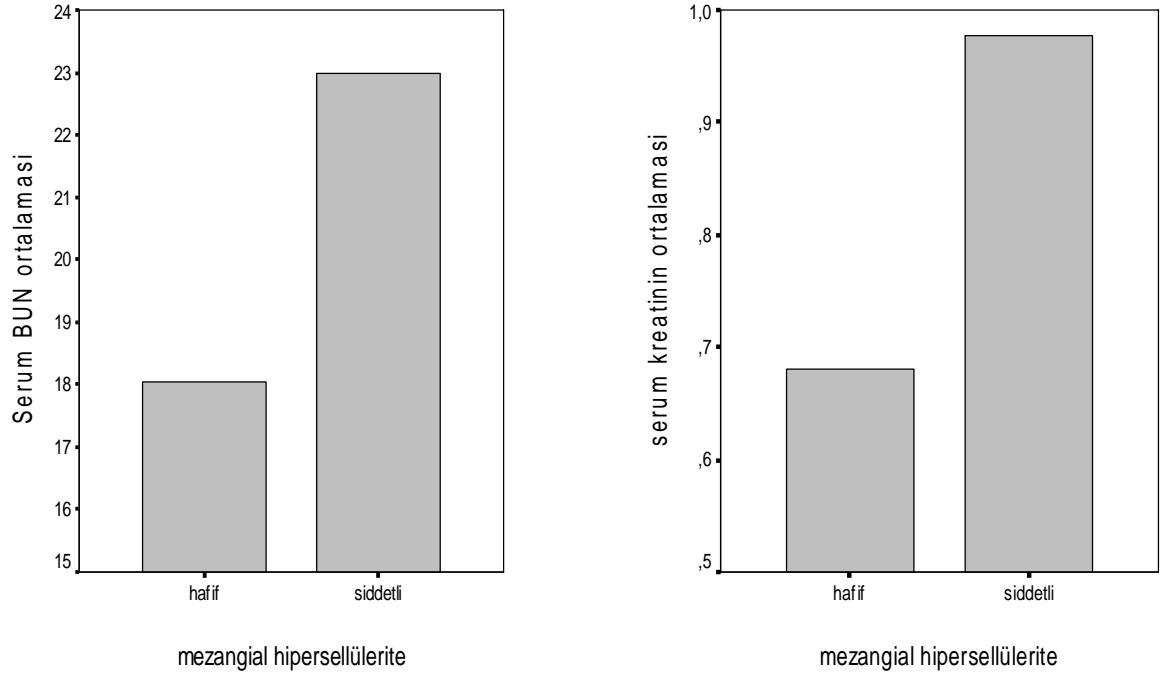
İzole IgA nefropatisinin alt grupları arasında tanı ve biyopsi yaşı, BUN, serum kreatinin ve albümin değeri, GFR hızı, proteinüri değeri, hematüri varlığı ve prognoz açısından anlamlı farka rastlanmadı (Tablo XII, Şekil 30-33).

**Tablo XII:** İzole IgA nefropatili hastaların klinik ve laboratuvar bulguları

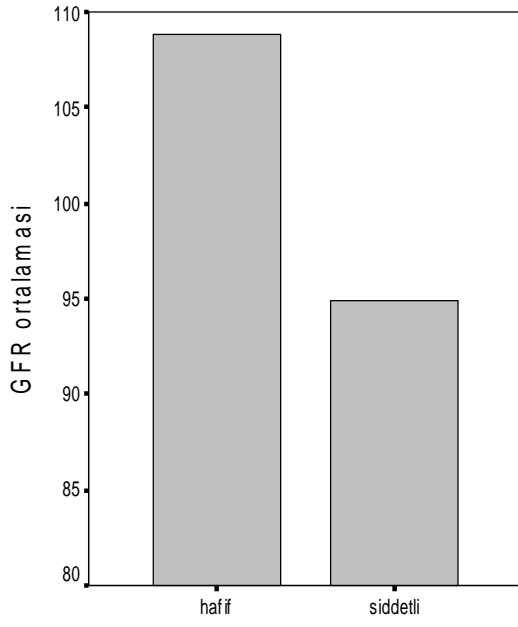
| <i>İzole IgA Nefropatisi</i>        |   |   |       |
|-------------------------------------|---|---|-------|
|                                     | Hafif mezangial<br>hipersellülerite<br>(n:10) | Şiddetli mezangial<br>hipersellülerite<br>(n:5) | p     |
| Cins (E/K)                          | 4/6   | 3/2   | 0.608 |
| Yaş (ay)                            | 118.9 ± 48.7<br>(68-197)                      | 139.6 ± 39.8<br>(87-194)                        | 0.391 |
| Biyopsi Yaşı (ay)                   | 122.4 ± 46.9<br>(69-197)                      | 140.8 ± 38.1<br>(92-194)                        | 0.462 |
| BUN (mg/dL)                         | 18.0 ± 7.3<br>(7-31)                          | 23.0 ± 14.8<br>(7-47)                           | 0.538 |
| Kreatinin (mg/dL)                   | 0.68 ± 0.20<br>(0.2-1.0)                      | 0.97 ± 0.78<br>(0.4-2.3)                        | 0.901 |
| Albümin (g/dL)                      | 4.1 ± 0.4<br>(3.4-4.8)                        | 4.4 ± 0.42<br>(3.8-4.8)                         | 0.240 |
| GFR (ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )     | 125.9 ± 57.3<br>(86.9-280.5)                  | 122.2 ± 65.9<br>(35.3-200.8)                    | 0.452 |
| Proteinüri (mg/m <sup>2</sup> / sa) | 14.8 ± 21.3<br>(0.8-62.4)                     | 33.6 ± 51.1<br>(2.2-124)                        | 0.391 |
| Hematüri (var/yok)                  | 10/0  | 4/1   | 0.333 |
| Prognoz (atak yok/atak var)         | 8/2   | 3/2   | 0.560 |



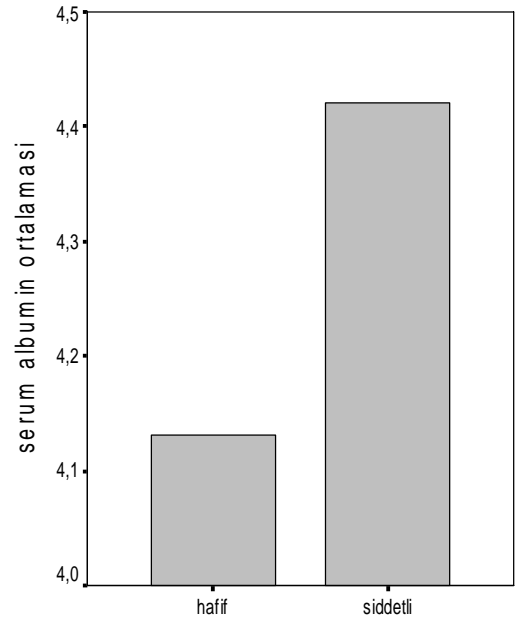
Şekil 30. İzole IgA nefropati alt gruplarının cinsiyet (a), tanı ve biyopsi yaş ortalamaları (b),



Şekil 31. İzole IgA nefropati alt gruplarının serum BUN (a) ve serum kreatinin ortalamaları (b),

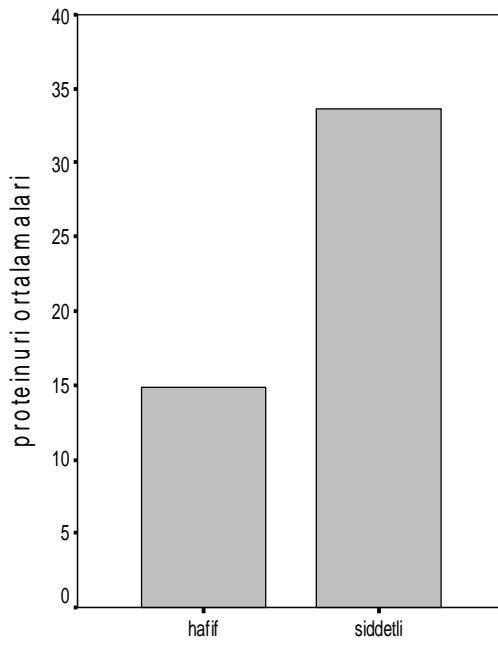


mezangial hipersellüerite

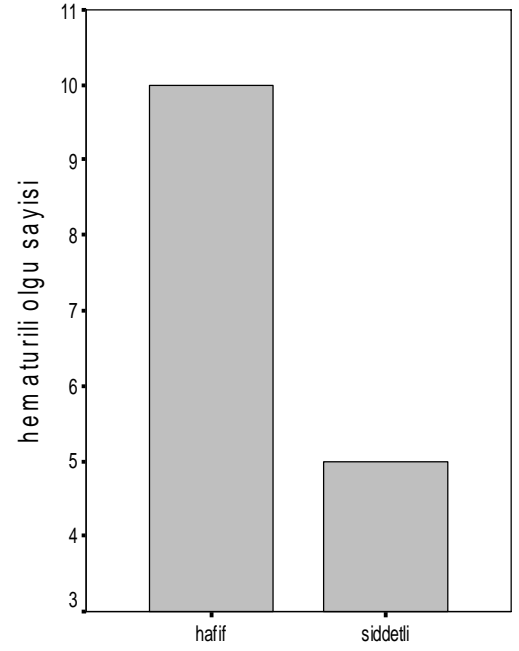


mezangial hipersellüerite

**Şekil 32.** İzole IgA nefropati alt gruplarının GFR (a), serum albümin ortalamaları (b),



mezangial hipersellüerite



mezangial hipersellüerite

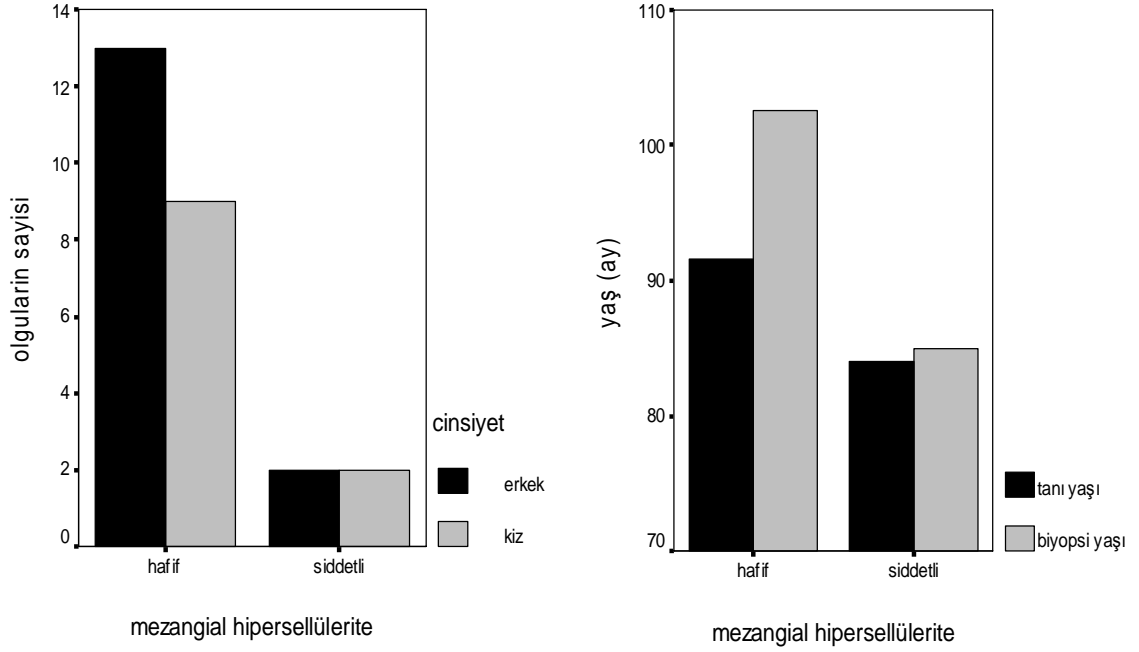
**Şekil 33.** İzole IgA nefropati alt gruplarının proteinüri ortalaması (a), hematurili olgu sayıları (b)

İzole MzPGN alt grupları arasında da tanı ve biyopsi yaşı, BUN, serum kreatinin ve albümin değeri, GFR hızı, proteinüri değeri, hematüri varlığı ve prognoz açısından anlamlı farka rastlanmadı (Tablo XIII, Şekil 34-37).

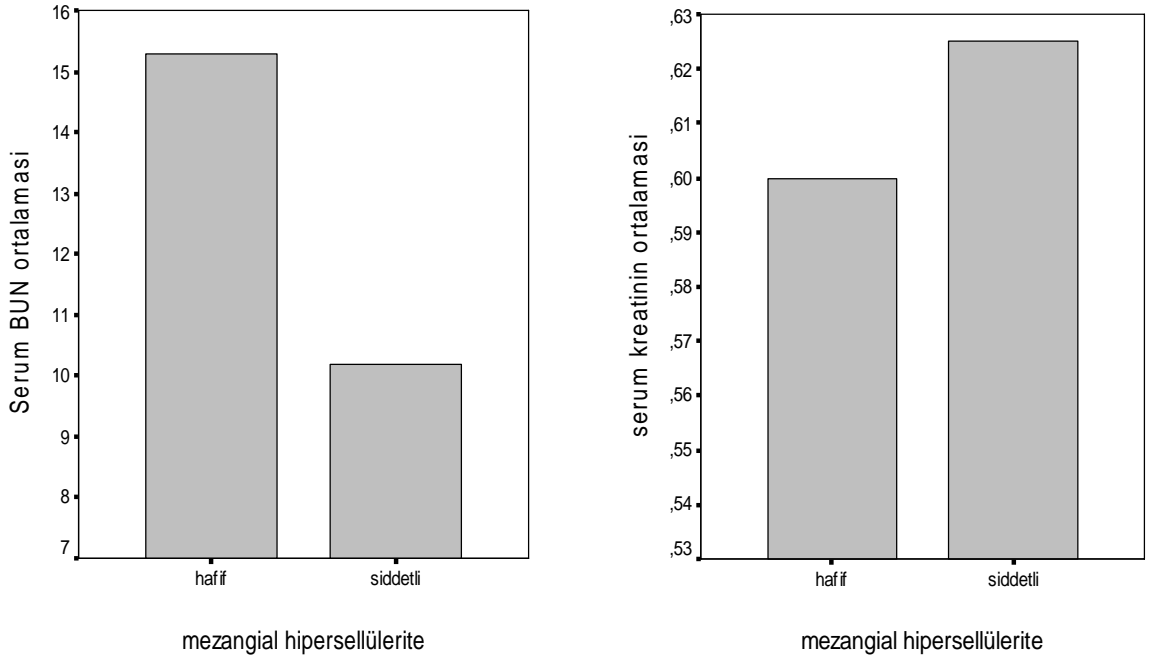
**Tablo XIII:** İzole mezangial proliferatif GN'li olguların klinik ve laboratuvar bulguları

| <i>İzole Mezangial Proliferatif Glomerülonefrit</i> |   |   |       |
|---|---|---|-------|
|   | Hafif mezangial<br>hipersellülerite<br>(n:22) | Şiddetli mezangial<br>hipersellülerite<br>(n:4) | p     |
| Cins (E/K)  | 13/9  | 2/2   | 1.000 |
| Yaş (ay)  | 91.5 ± 46.8<br>(24-156)                       | 84.0 ± 72.6<br>(12-168)                         | 0.749 |
| Biyopsi Yaşı (ay)                                   | 102.6 ± 48.8<br>(31-186)                      | 85.0 ± 73.4<br>(13-171)                         | 0.522 |
| BUN (mg/dL)   | 15.2 ± 10.6<br>(2.7-52.0)                     | 10.1 ± 3.4<br>(7.0-13.7)                        | 0.320 |
| Kreatinin (mg/dL)                                   | 0.60 ± 0.24<br>(0.2-1.3)                      | 0.62 ± 0.5<br>(0.6-0.7)                         | 0.404 |
| Albümin (g/dL)                                      | 3.3 ± 1.4<br>(1.0-5.0)                        | 3.5 ± 0.7<br>(2.9-4.6)                          | 0.972 |
| GFR (ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )                     | 131.0 ± 44.2<br>(75.4-247.5)                  | 121.0 ± 38.8<br>(85.2-168.0)                    | 0.771 |
| Proteinüri (mg/m <sup>2</sup> / sa)                 | 49.2 ± 59.3<br>(2.0-203)                      | 34.2 ± 43.6<br>(3.1-96.0)                       | 0.499 |
| Hematüri (var/yok)                                  | 12/10   | 3/1   | 0.614 |
| Prognoz (atak yok/ atak var)                        | 9/13  | 2/2   | 1.000 |

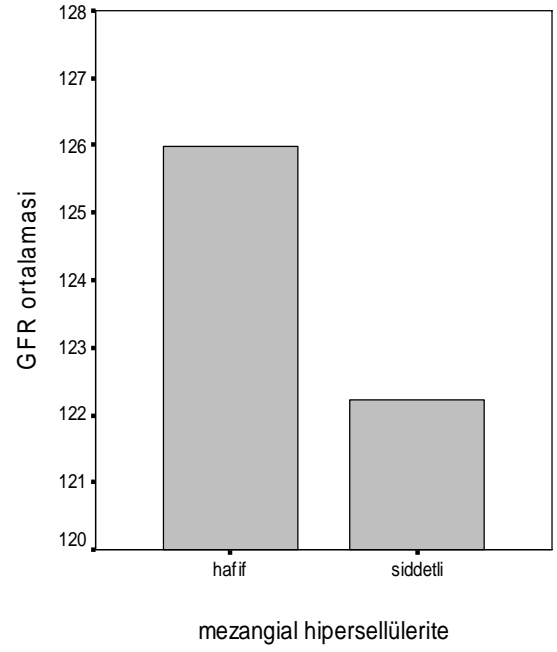
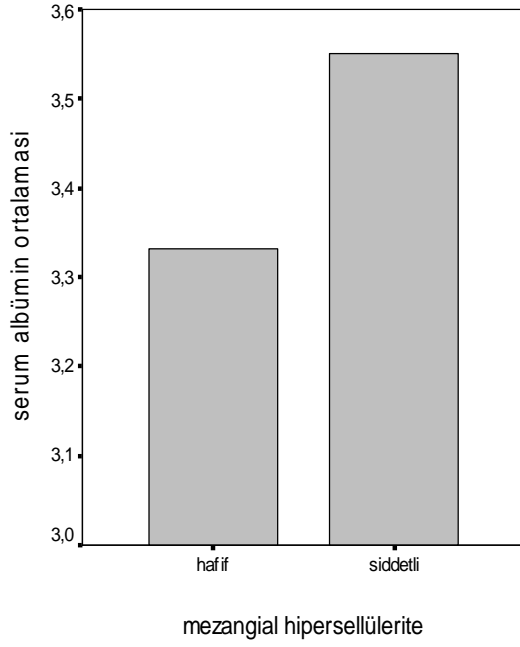




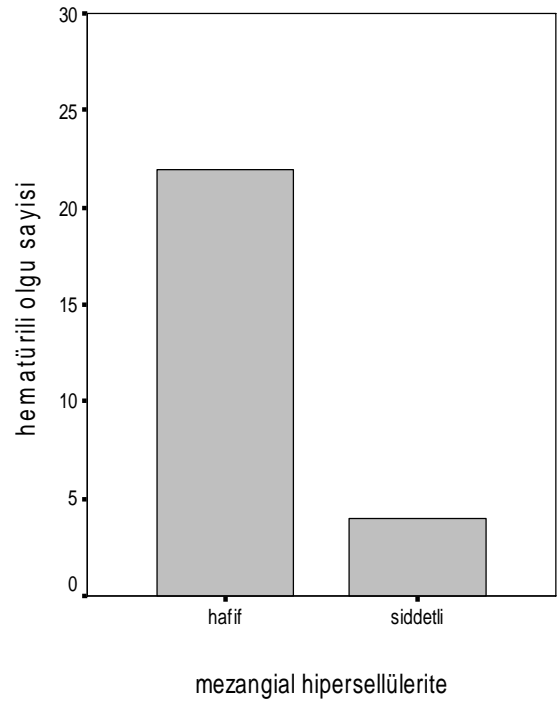
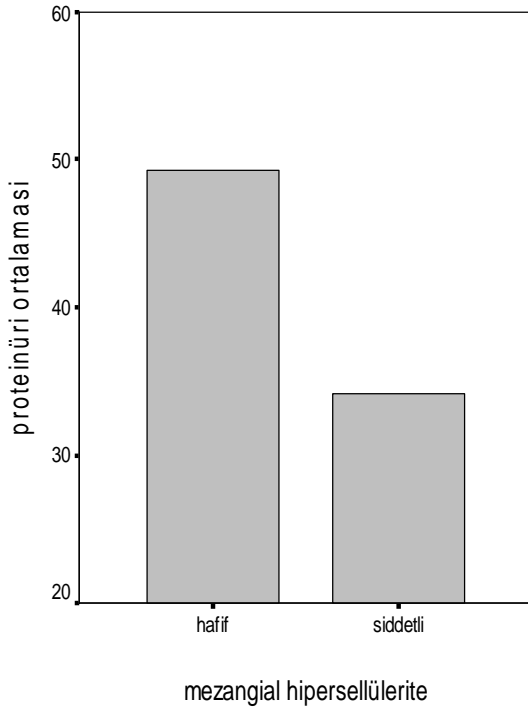
**Şekil 34.** İzole MzPGN alt gruplarında cinsiyet (a), tanı ve biyopsi yaşları ortalamaları (b)



**Şekil 35.** İzole MzPGN alt gruplarında BUN (a), serum kreatinin ortalamaları (b)



**Şekil 36.** İzole MzPGN alt gruplarında serum albümin (a), GFR ortalaması (b)



**Şekil 37.** İzole MzPGN alt gruplarında proteinüri ortalaması (a) ve hematüri olgu sayısı (b)

İzole IgA nefropati, IgM nefropati ve izole MzPGN grupların hafif mezangial hipersellülerite gösteren alt grupları arasında hematüri (İzole IgA nefropatili grupta daha sık, p=0.035) dışındaki parametreler açısından fark olmadığı saptandı (Tablo XIV).

**Tablo XIV:** Farklı nefropatilerdeki hafif mezangial hipersellüleritesi olan olguların özellikleri

|                                     | <b>İzole Ig A<br/>Nefropati (n:15)</b> | <b>Ig M Nefropati<br/>(n:17)</b> | <b>İzole Mezangial<br/>GN (n:26)</b> | <b>P</b>     |
|-------------------------------------|--|----------------------------------|--------------------------------------|--------------|
| Hafif mezangial<br>hipersellülerite | n:10                                   | n:10                             | n:22                                 |              |
| Cins (E/K)                          | 4/6                                    | 4/6                              | 13/9                                 | 0.486        |
| Yaş (ay)                            | 118.9 ± 48.7<br>(68-197)               | 85.5 ± 68.4<br>(13-198)          | 91.5 ± 46.8<br>(24-156)              | 0.312        |
| Biyopsi Yaşı (ay)                   | 122.4 ± 46.9<br>(69-197)               | 89.3 ± 66.0<br>(14-199)          | 102.6 ± 48.8<br>(31-186)             | 0.378        |
| BUN (mg/dL)                         | 18.0 ± 7.3<br>(7-31)                   | 20.4 ± 9.8<br>(9.8-39)           | 15.2 ± 10.6<br>(2.7-52.0)            | 0.370        |
| Kreatinin (mg/dL)                   | 0.68 ± 0.20<br>(0.2-1.0)               | 0.64 ± 0.24<br>(0.3-1.2)         | 0.60 ± 0.24<br>(0.2-1.3)             | 0.660        |
| Albümin (g/dL)                      | 4.1 ± 0.4<br>(3.4-4.8)                 | 3.5 ± 1.0<br>(2.3-5.0)           | 3.3 ± 1.4<br>(1.0-5.0)               | 0.217        |
| GFR (ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )     | 125.9 ± 57.3<br>(86.9-280.5)           | 108.7 ± 27.8<br>(50.4-135.7)     | 131.0 ± 44.2<br>(75.4-247.5)         | 0.430        |
| Proteinüri (mg/m <sup>2</sup> / sa) | 14.8 ± 21.3<br>(0.8-62.4)              | 32.1 ± 41.5<br>(2.9-132)         | 49.2 ± 59.3<br>(2.0-203)             | 0.184        |
| Hematüri (var/yok)                  | 10/0                                   | 6/4                              | 12/10                                | <b>0.035</b> |
| Prognoz (atak yok/var)              | 8/2                                    | 5/5                              | 9/13                                 | 0.260        |

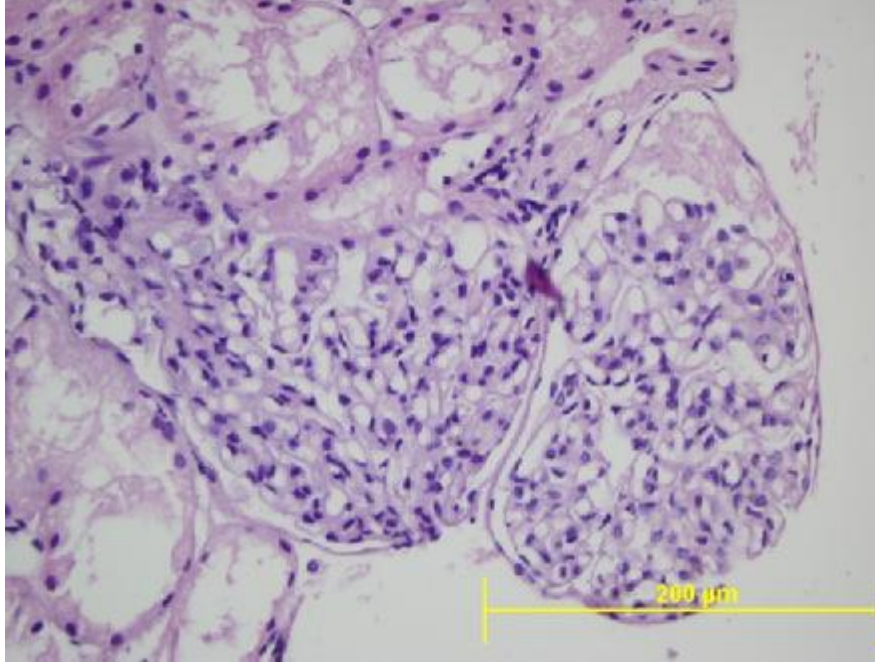
Yine her üç nefropati grubunun şiddetli mezangial hipersellülerite gösteren alt grupları arasında da incelenen parametreler açısından anlamlı farka rastlanmadı (Tablo XV) ( $p>0.05$ ).

**Tablo XV.** Farklı nefropatilerde şiddetli mezangial hipersellüleritesi olan olguların özellikleri

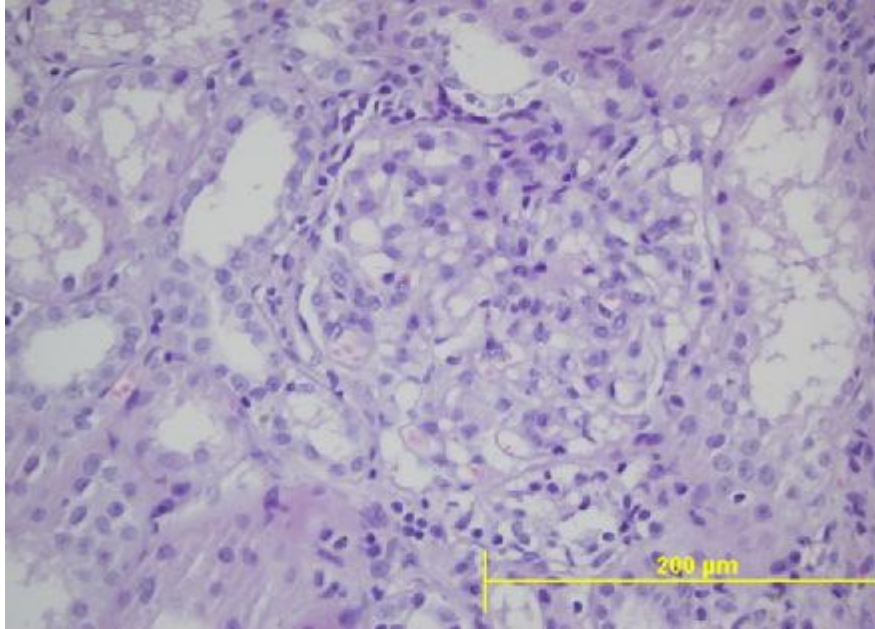
|  | <b>İzole Ig A<br/>Nefropati (n:15)</b> | <b>Ig M Nefropati<br/>(n:17)</b> | <b>İzole Mezangial<br/>GN (n:26)</b> | <b>P</b> |
|--|--|----------------------------------|--------------------------------------|----------|
| Şiddetli mezangial<br>hipersellülerite | n:5                                    | N:7                              | n:4                                  |          |
| Cins (E/K)                             | 3/2                                    | 4/3                              | 2/2                                  | 0.962    |
| Yaş (ay)                               | 139.6 ± 39.8<br>(87-194)               | 115.5 ± 51.1<br>(13-162)         | 84.0 ± 72.6<br>(12-168)              | 0.339    |
| Biyopsi Yaşı (ay)                      | 140.8 ± 38.1<br>(92-194)               | 127.4 ± 50.3<br>(32-182)         | 85.0 ± 73.4<br>(13-171)              | 0.307    |
| BUN (mg/dL)                            | 23.0 ± 14.8<br>(7-47)                  | 14.8 ± 6.6<br>(8-27)             | 10.1 ± 3.4<br>(7.0-13.7)             | 0.158    |
| Kreatinin (mg/dL)                      | 0.97 ± 0.78<br>(0.4-2.3)               | 0.97 ± 0.54<br>(0.5-1.8)         | 0.62 ± 0.5<br>(0.6-0.7)              | 0.584    |
| Albümin (g/dL)                         | 4.4 ± 0.42<br>(3.8-4.8)                | 3.7 ± 1.1<br>(1.8-5.0)           | 3.5 ± 0.7<br>(2.9-4.6)               | 0.300    |
| GFR (ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )        | 122.2 ± 65.9<br>(35.3-200.8)           | 94.8 ± 31.2<br>(45.9-131.2)      | 121.0 ± 38.8<br>(85.2-168.0)         | 0.532    |
| Proteinüri (mg/m <sup>2</sup> / sa)    | 33.6 ± 51.1<br>(2.2-124)               | 28.4 ± 22.4<br>(2.2-65)          | 34.2 ± 43.6<br>(3.1-96.0)            | 0.961    |
| Hematüri (var/yok)                     | 4/1                                    | 4/3                              | 3/1                                  | 0.715    |
| Prognoz (atak yok/var)                 | 3/2                                    | 2/5                              | 2/2                                  | 0.562    |

**f) Histopatoloji bulguları:**

İzole IgA nefropatisi, IgM nefropatisi, izole MzPGN'li olguların böbrek biyopsisindeki mezangial sellülerite şiddeti açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farka rastlanmadı ( $p=0.159$ ). İzole IgA nefropatisi olan olguların 10'unda hafif mezangial hipersellülerite, 5'inde şiddetli mezangial hipersellülerite saptandı (Şekil 38, 39)

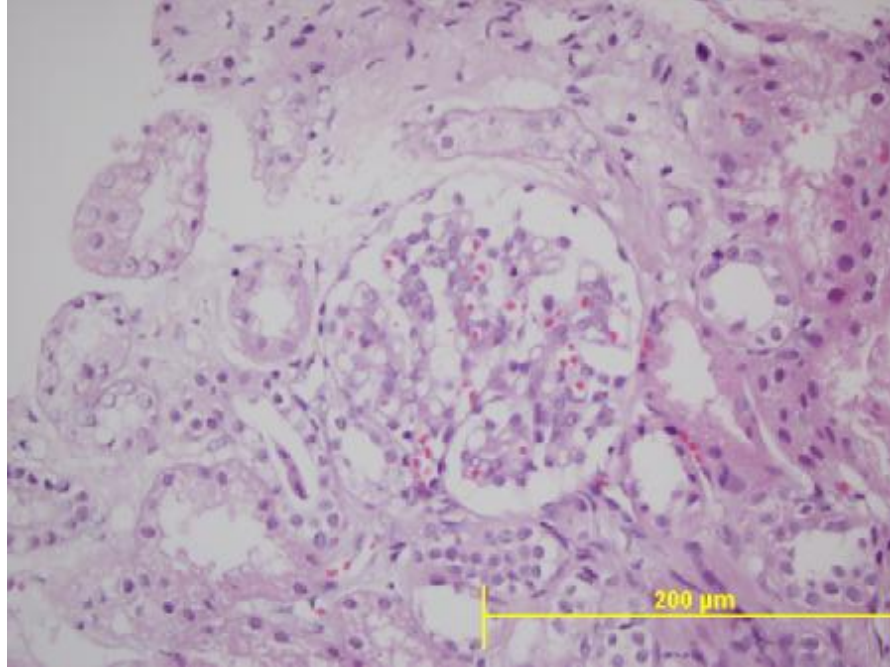


**Şekil 38.** İzole IgA nefropatisinde hafif mezangial hipersellülerite

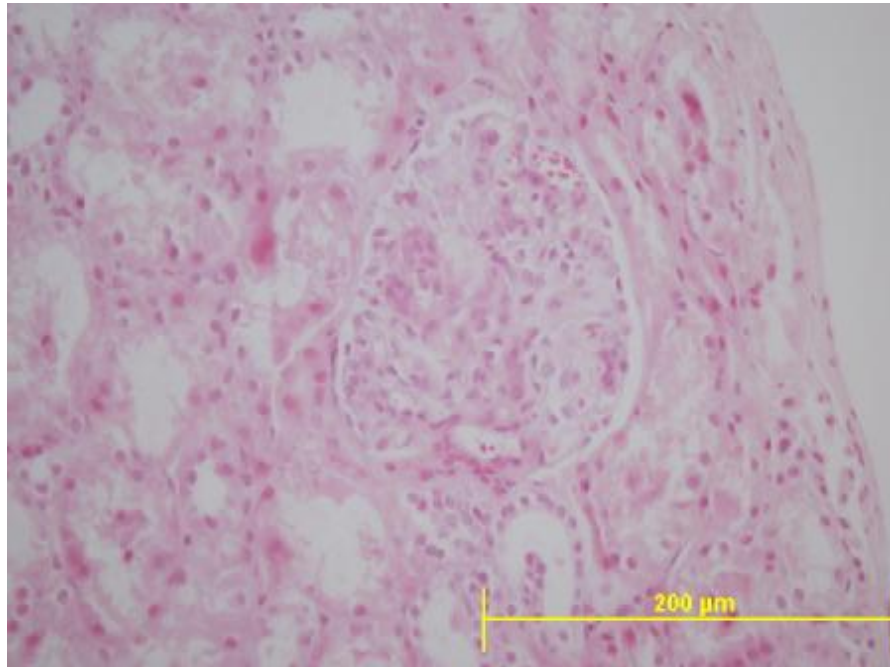


**Şekil 39.** İzole IgA nefropatisinde şiddetli mezangial hipersellülerite

IgM nefropatisi olan olguların 10'unda hafif mezangial hipersellülerite, 7'sinde şiddetli mezangial hipersellülerite saptandı (Şekil 40, 41).

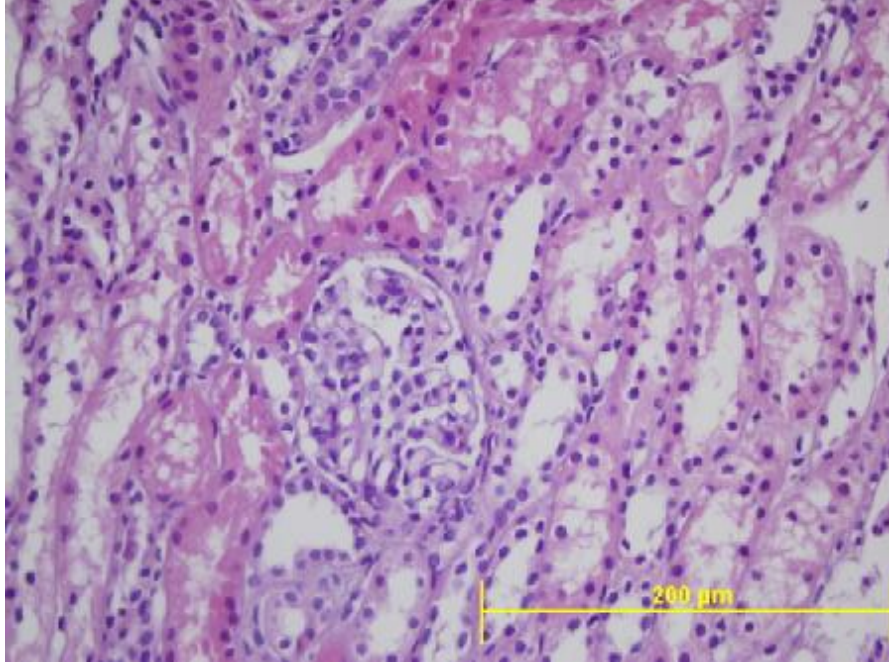


**Şekil 40.** IgM nefropatisinde hafif mezangial hipersellülerite

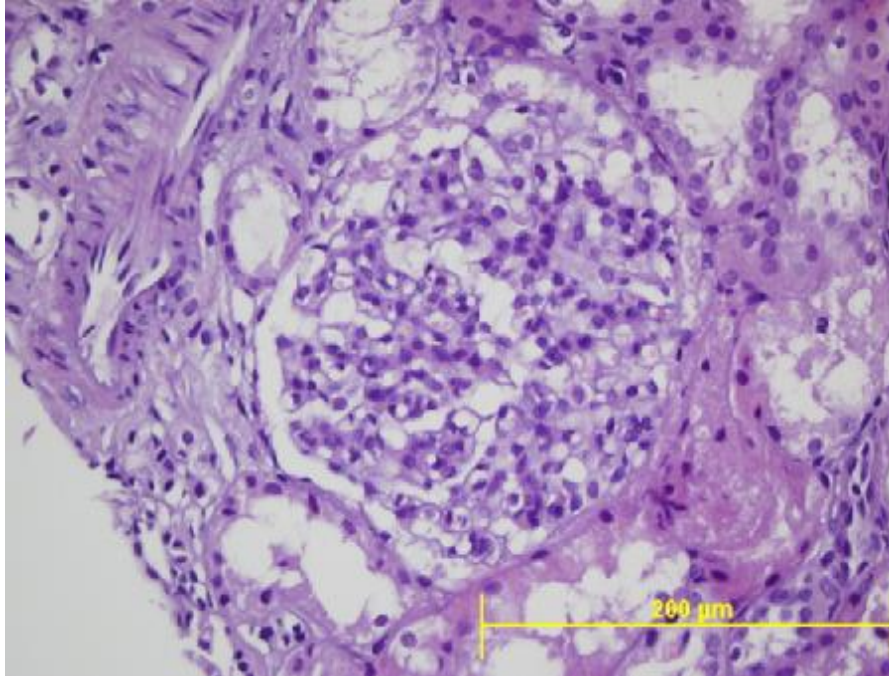


**Şekil 41.** IgM nefropatisinde şiddetli mezangial hipersellülerite

İzole MzPGN olan olguların 22'inde hafif mezangial hipersellülerite, 4'ünde şiddetli mezangial hipersellülerite saptandı (Şekil 42, 43).



**Şekil 42.** İzole MzPGN'de hafif mezangial hipersellülerite



**Şekil 43.** İzole MzPGN'de şiddetli mezangial hipersellülerite

**g) HSN'li ve izole IgA nefropatili olguların klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması**

HSN'i ile izole IgA nefropatisi karşılaştırıldığında HSN'li olguların daha yüksek proteinüri değeri (p=0.013) ve şiddetli mezangial hipersellüleriteli olgu sayısının daha fazla olduğu anlamlı olarak saptandı (p:0.002) (Tablo XVI, Şekil 44, 45).

**Tablo XVI.** İzole IgA nefropatili ve HSN'li olguların klinik - laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

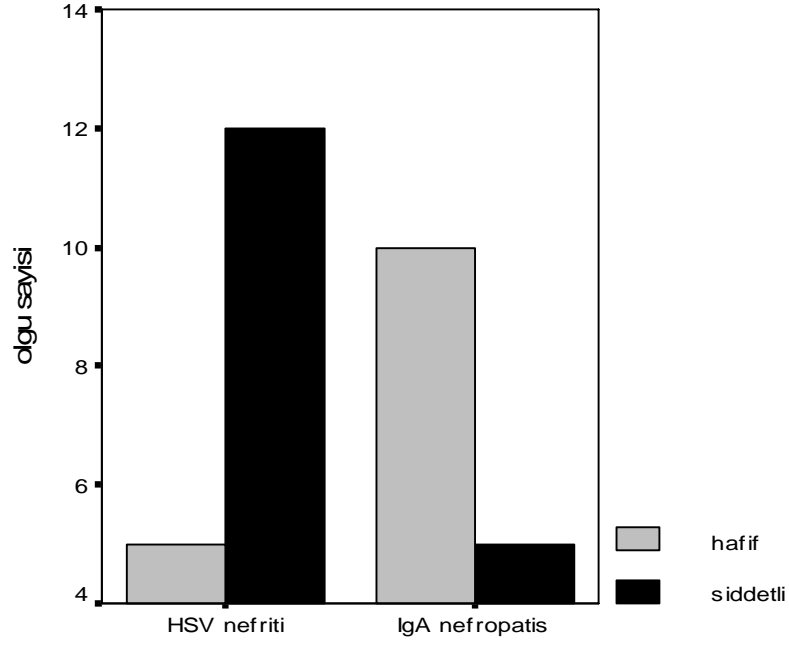
|   | <b>İzole IgA nefropatisi<br/>(n:15)</b> | <b>HSN<br/>(n:17)</b>        | P            |
|---|---|------------------------------|--------------|
| Cins (E/K)                                | 7/8                                     | 8/9                          | 0.982        |
| Yaş (ay)                                  | 125.8 ± 45.6<br>(68-197)                | 105.2 ± 38.9<br>(34-156)     | 0.411        |
| Biyopsi Yaşı (ay)                         | 128.5 ± 43.7<br>(69-197)                | 105.7 ± 39.2<br>(34-158)     | 0.278        |
| BUN (mg/dL)                               | 19.6 ± 10.1<br>(7-47)                   | 15.7 ± 8.9<br>(7-47)         | 0.165        |
| Kreatinin (mg/dL)                         | 0.77 ± 0.47<br>(0.2-2.3)                | 0.71 ± 0.42<br>(0.4-2.3)     | 0.390        |
| Albümin (g/dL)                            | 4.2 ± 0.4<br>(3.4-4.8)                  | 4.0 ± 0.4<br>(3.0-4.8)       | 0.551        |
| GFR (ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )           | 124.7 ± 57.9<br>(35.3-280.5)            | 116.4 ± 34.7<br>(35.9-200.8) | 0.532        |
| Proteinüri (mg/m <sup>2</sup> / sa)       | 21.0 ± 33.5<br>(0.8-124)                | 58.6 ± 54.2<br>(3.6-162.5)   | <b>0.013</b> |
| Hematüri (var/yok)                        | 14/1                                    | 12/5                         | 0.100        |
| Prognoz (atak yok/var)                    | 11/4                                    | 9/8                          | 0.234        |
| Mezangial sellülerite<br>(hafif/şiddetli) | 10/5                                    | 5/12                         | <b>0.002</b> |



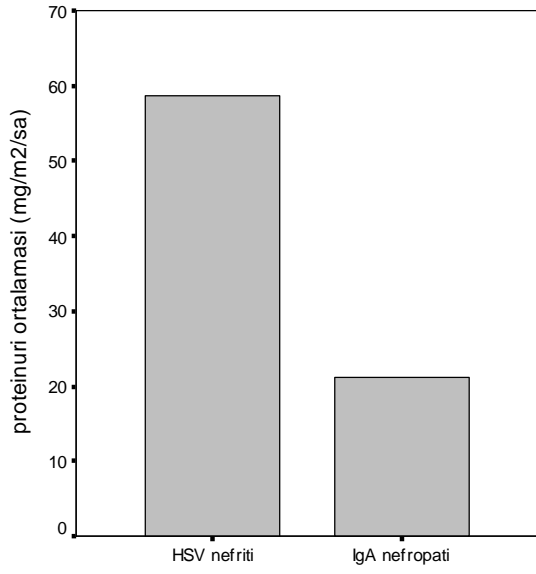
HSN'li olgular mezangial sellüleritenin şiddetine göre ikiye ayrıldığında; şiddetli mezangial hipersellüleriteli olgularda proteinüri değerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (p:0.002) (Tablo XVII, Şekil 46).

**Tablo XVII.** HSN alt gruplarının klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

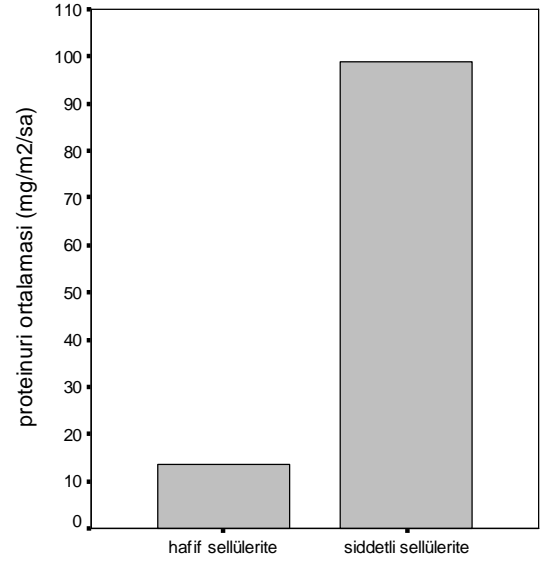
|                                     | <i>HSN</i>                             |  | P            |
|-------------------------------------|--|--|--------------|
|                                     | Hafif mezangial hipersellülerite (n:5) | Şiddetli mezangial hipersellülerite (n:12) |              |
| Cins (E/K)                          | 2/3                                    | 6/6  | 0.707        |
| Yaş (ay)                            | 109.4 ± 30.7<br>(72-156)               | 103.5 ± 42.9<br>(34-156)                   | 0.916        |
| Biyopsi Yaşı (ay)                   | 110 ± 31.5<br>(72-158)                 | 103.9 ± 43.1<br>(34-156)                   | 0.578        |
| BUN (mg/dL)                         | 13.2 ± 4.3<br>(9-19)                   | 16.7 ± 10.2<br>(7-47)                      | 0.559        |
| Kreatinin (mg/dL)                   | 0.66 ± 0.04<br>(0.6-0.7)               | 0.7 ± 0.5<br>(0.4-2.3)                     | 0.307        |
| Albümin (g/dL)                      | 4.2 ± 0.58<br>(3.3-4.8)                | 4.0 ± 0.4<br>(3.0-4.7)                     | 0.291        |
| GFR (ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )     | 115.4 ± 26.9<br>(88.8-156.8)           | 116.8 ± 38.6<br>(35.9-200.8)               | 0.851        |
| Proteinüri (mg/m <sup>2</sup> / sa) | 4.3 ± 0.69<br>(3.6- 5.2)               | 81.3 ± 48.6<br>(9.8-162.5)                 | <b>0.002</b> |
| Hematüri (var/yok)                  | 5/0                                    | 12/0                                       | 0.707        |
| Prognoz (atak yok/ atak var)        | 6/2                                    | 3/6  | 0.086        |



**Şekil 44.** HSN'li ve izole IgA nefropatili olgularda mezangial hipersellülerite dağılımı



**Şekil 45.** HSN'li ve IgA nefropatili olguların proteinüri ortalamaları



**Şekil 46.** HSN alt gruplarında proteinüri ortalaması

İzole IgA nefropatili ve HSN'li olguların şiddetli mezangial hipersellülerite gösterenleri karşılaştırıldığında bakılan parametreler açısından fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo XVIII).

**Tablo XVIII.** Şiddetli mezangial hipersellülerite gösteren izole IgA nefropatili ve HSN'li olguların özellikleri

| <i>Şiddetli Mezangial Hipersellülerite</i> |                                |                              |       |
|--|--------------------------------|------------------------------|-------|
|  | İzole IgA Nefropatisi<br>(n:5) | HSN<br>(n:12)                | P     |
| Cins (E/K)                                 | 3/2                            | 6/6                          | 0.707 |
| Yaş (ay)                                   | 139.6 ± 39.8<br>(87-194)       | 103.5 ± 42.9<br>(34-156)     | 0.670 |
| Biyopsi Yaşı (ay)                          | 140.8 ± 38.1<br>(92-194)       | 103.9 ± 43.1<br>(34-156)     | 0.671 |
| BUN (mg/dL)                                | 23.0 ± 14.8<br>(7-47)          | 16.7 ± 10.2<br>(7-47)        | 0.059 |
| Kreatinin (mg/dL)                          | 0.97 ± 0.78<br>(0.4-2.3)       | 0.7 ± 0.5<br>(0.4-2.3)       | 0.851 |
| Albümin (g/dL)                             | 4.4 ± 0.42<br>(3.8-4.8)        | 4.0 ± 0.4<br>(3-4.7)         | 0.202 |
| GFR (ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )            | 122.2 ± 65.9<br>(35.3-200.8)   | 116.8 ± 38.6<br>(35.9-200.8) | 0.752 |
| Proteinüri (mg/m <sup>2</sup> / sa)        | 33.6 ± 51.1<br>(2.2-124)       | 81.3 ± 48.6<br>(9.8-162.5)   | 0.089 |
| Hematüri (var/yok)                         | 4/1                            | 8/4                          | 0.582 |
| Prognoz (atak yok/ atak var)               | 3/2                            | 4/8                          | 0.309 |

İzole IgA nefropatili ve HSN'li olguların hafif mezangial hipersellülerite gösterenleri karşılaştırıldığında, bakılan parametreler açısından fark saptanmadı (Tablo XIX) ( $p>0.05$ ).

**Tablo XIX.** Hafif mezangial hipersellülerite gösteren izole IgA nefropatili ve HSN'li olguların özellikleri

| <i>Hafif Mezangial Hipersellülerite</i> |                                 |                              |       |
|---|---------------------------------|------------------------------|-------|
|   | İzole IgA Nefropatisi<br>(n:10) | HSN<br>(n:5)                 | P     |
| Cins (E/K)                              | 4/6                             | 2/3                          | 1.000 |
| Yaş (ay)                                | 118.9 ± 48.7<br>(68-197)        | 109.4 ± 30.7<br>(72-156)     | 0.670 |
| Biyopsi Yaşı (ay)                       | 122.4 ± 46.9<br>(69-197)        | 110.0 ± 31.5<br>(72-158)     | 0.671 |
| BUN (mg/dL)                             | 18.0 ± 7.3<br>(7-31)            | 13.2 ± 4.3<br>(9.0-19.0)     | 0.059 |
| Kreatinin (mg/dL)                       | 0.68 ± 0.20<br>(0.2-1.0)        | 0.6 ± 0.4<br>(0.6-0.7)       | 0.851 |
| Albümin (g/dL)                          | 4.1 ± 0.4<br>(3.4-4.8)          | 4.2 ± 0.5<br>(3.3-4.8)       | 0.202 |
| GFR (ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )         | 125.9 ± 57.3<br>(86.9-280.5)    | 115.4 ± 26.9<br>(88.8-156.8) | 0.854 |
| Proteinüri (mg/m <sup>2</sup> / sa)     | 14.8 ± 21.3<br>(0.8-62.4)       | 4.3 ± 0.69<br>(3.6-5.2)      | 0.089 |
| Hematüri (var/yok)                      | 10/0                            | 1/4                          | 0.143 |
| Prognoz (atak yok/ atak var)            | 8/2                             | 5/0                          | 0.283 |

## **5.TARTISMA**

Renal glomerüler hastalıklar klinikte böbrek fonksiyon bozukluklarının en sık nedenidir. Genellikle protein kaybı ve böbrek fonksiyonlarının yitilmesi ile ortaya çıkar. Glomerülonefritlerde, glomerül içinde immün komplekslerin depolanması, non immün kompleks yapıların hasarı, proteinürinin artışına eşlik eden glomerüler hiperfiltrasyon meydana gelmektedir (1, 2, 3).

Çocukluk çağında bu nefropatilerden sıklıkla IgA nefropati (izole IgA nefropati ve HSN), IgM nefropati ve izole MzPGN görülmektedir. IgM nefropatisi ilk kez 1978 yılında, izole MzPGN'in de son yıllarda ortaya atılmasından itibaren, bu iki böbrek patolojisi ayrı birer hastalık olarak değerlendirilmiştir. Diğer yandan minimal lezyon veya FSGS'nin içinde tartışılması gerektiği hakkında görüşler de mevcuttur (4, 10, 78). Bu bağlamda günümüze değin IgM nefropatili ve izole MzPGN'li hastalarla ilgili yapılan klinikopatolojik çalışmalar sınırlı sayıdadır. Çocuk ve yetişkin grubunu bir arada inceleyen bu araştırmalarda birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir (53, 59, 60). HSP'da böbrek tutulumu, önemli bulgulardan biridir. Böbrek tutulumunun sıklığı çalışmanın yapıldığı merkezlere bağlı olarak değişmekle birlikte ortalama %20-50 civarındadır (65, 69).

Klinik ve patolojik bulguları zaman zaman birbiri ile karışabilen izole IgA nefropati, IgM nefropati ve izole MzPGN'li olguların histopatolojik bulguları ve HSN'li olguların histopatolojik bulguları beraber değerlendirildiğinde, bütün nefropati gruplarında ortak olan mezangial hücre ve matriks artımının olduğu dikkati çekmiştir (2).

Bu bilgilerden yola çıkarak çocukluk çağı farklı nefropatilerinde [IgA nefropatisi (izole IgA nefropatisi ve HSN), IgM nefropatisi ve izole MzPGN] görülen ve histopatolojik bir tanı olan mezangial hipersellülerite şiddetinin, klinik ve laboratuvar bulgularına etkisi araştırılmış, klinikopatolojik bulguları kendi içlerinde ve birbirleri ile karşılaştırılmıştır.

Gruplar ayrı ayrı ele alındığında; erkek kız oranı, izole IgA nefropatili olgularımızda 1.0, IgM nefropatili olgularımızda 0.8, izole MzPGN'li olgularımızda 1.3, HSN'li olgularımızda 0.9 olarak saptanmıştır.

Literatür incelendiğinde ise, birçok çalışmada izole IgA nefropatisinin erkeklerde kızlara oranla iki kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır (79, 80, 81). Ayrıca yapılan bir meta-analizde sadece Japonya’da izole IgA nefropatisinde erkek cinsiyetin kötü prognoza sahip olduğu saptanmıştır (81, 82). IgM nefropatisi ve izole MzPGN’lerin ise erkeklerde daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (53, 83). IgM nefropatisini ilk kez söz edenlerden Bhasin ve arkadaşları, yaşları 1.8 ile 23 yıl arasında değişen serilerinde E/K oranını 4.5 olarak saptarken, Cavallo ve arkadaşları, yaşları 3-73 yıl arasında değişen serilerinde E/K oranı 0.5, Helin ve arkadaşları, yaşları 2-67 yıl arasında değişen serilerinde E/K oranı 0.86, Scolari ve arkadaşları ise yetişkinleri içine alan IgM nefropatisinde belirgin kız cinsiyeti baskınlığını saptamışlardır. Bu sonuçlar yetişkin yaş grubuna geçtikçe, IgM nefropatisinde erkeklerden kızlara doğru bir dağılım olduğunu göstermiştir (52, 54, 84, 85). HSN ile ilgili çalışmalarda ise erkek cinsiyeti hakimiyeti mevcuttur (86). Türkiye’den yapılan bir çalışmada Erdağ ve arkadaşlarının 101 olgusunda erkek kız oranı eşit olarak saptanmıştır (87).

Çalışmamıza bakıldığında IgM nefropatili ve izole MzPGN’li olguların cinsiyet dağılımı Cavallo ve Helin’in çalışmaları ile HSN’li olguların cinsiyet dağılımı ise Erdağ’ın çalışması ile uyumlu bulunmuştur. İzole IgA nefropatili olgularımızın cinsiyet dağılımı ise literatür ile uyumsuz saptandı. Bu bulgu IgA nefropatisinin coğrafi dağılım özelliğine ve böbrek biyopsi endikasyon kriterlerinin farklı olmasına bağlı olabilir.

İzole IgA nefropatili olgularımızın ortalama tanı yaşı  $125.8 \pm 45.6$  ay, IgM nefropatili olgularımızın  $97.8 \pm 62.0$  ay, izole MzPGN’li olgularımızın  $90.3 \pm 49.8$  ay, HSN’li olgularımızın ise  $105.2 \pm 38.9$  aydır.

İzole IgA nefropatisi her yaşta görülebilmesine karşın en sık olarak yaşamın ikinci ve üçüncü on yılında görülmektedir (88, 89). Ayrıca yapılan bir meta-analizde, Japonya ve Finlandiya’da tanı anında yaşın büyük olması durumunda prognozun kötü seyredeceği belirtilmiştir (82, 90, 91). IgM nefropatisi ve izole MzPGN ile ilgili yapılan çalışmalarda, genellikle çocuk ve yetişkinler bir arada değerlendirildiği ve kaynakların bir kısmında da çoğunlukla ayrı bir hastalık başlığı altında incelenmediği için IgM nefropatisinin ve izole MzPGN’in çocuklarda en sık görüldüğü yaş konusunda kesin bir bilgi literatürde mevcut değildir. HSP’sı ise genellikle 4-5 yaş civarında pik yapmaktadır (86, 92). Ece ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada HSP’lı çocuklarda renal tutulumun, 7 yaş üzerinde daha sık

görüldüğü bildirilmiştir (93). Balmelli ve ark. tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise adolesan dönemdeki çocuklarda renal tutulumun daha sık olduğu vurgulanmıştır (94).

İzole IgA nefropatili ve HSN'li olgularımızın ortalama tanı yaşları literatür ile uyumlu olarak saptanmıştır. IgM ve izole MzPGN ile ilgili literatürde kesin bir bilgi olmamakla birlikte olgularımızın ortalama tanı yaşı 8 yaş idi.

Çalışmamızda ki izole IgA nefropatili olgulara IgM nefropatili olgulara, izole MzPGN'li olgulara, HSN'li olgulara tanı yaşından sırasıyla 2.7, 7.1, 9.5, 0.5 ay sonra biyopsi yapılmıştır (p=0.004). HSN'li olgularda biyopsi yaşı ve tanı yaşı arasındaki sürenin diğer gruplara göre kısa olması klinikte belirgin deri döküntülerine ek böbrek tutulumunu gösteren laboratuvar değerlerinin (hematüri ve/veya proteinüri) mevcut olmasına bağlandı.

Olgularımızın biyokimyasal verileri karşılaştırıldığında; izole IgA nefropatili 15 olgumuzun 6'sında BUN değeri 20 mg/dL'nin üzerinde saptandı. Serum kreatinin değeri sadece bir olgumuzda 2.3 mg/dL iken diğer olgularımızda normal sınırlarda idi. Serum kreatinin değeri yüksek olan ve böbrek fonksiyon bozukluğu tablosunda bulunan olgunun GFR'si 35.3 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olup, diğer olgularımız GFR değerleri normal sınırlar içindeydi. Serum albümin değerlerinde herhangi bir patolojik değere rastlanmadı.

İzole IgA nefropatili hastalar, makroskopik hematüri veya proteinüri ile beraber mikroskopik hematüri ile başvurmaları durumunda böbrek fonksiyonları normaldir. IgA nefropatili hastaların <10'u hipertansiyon, ödem ve oligüri ile başvururlar ve bu olgularda böbrek fonksiyon testleri normal değildir (26, 37).

Bizim de 15 olgumuzdan sadece birinde böbrek fonksiyon bozukluğu ile uyumlu olarak kreatinin değeri yüksek, GFR değeri düşük saptandı. Literatürü destekler tarzda olgularımızın çoğunda böbrek fonksiyon testleri normal aralıkta bulundu.

Çalışmamızda ki 17 IgM nefropatili olgunun 6'sında, 26 izole MzPGN'li olgunun 5'inde BUN değeri  $\geq 20$  mg/dL saptandı. İzole MzPGN'li olgularımızda serum kreatinin ve GFR değerleri normal iken, IgM nefropatili bir olgumuzun serum kreatinin değeri 1.7 mg/dL ve GFR değeri 45.9 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olarak saptandı. Serum albümin değerlerinde ise herhangi bir patolojik değere rastlanmadı.

IgM nefropatili ve izole MzPGN'li olguların %5-10'unda glomerüler filtrasyonda azalma ve böbrek fonksiyon testlerinde anormallikler saptanabilir (52, 54).

İzole MzPGN'li olgularımızın hiçbirinde böbrek fonksiyon testlerinde anormallik izlenmedi, 17 IgM nefropatili olgumuzdan sadece birinde kreatinin değerinde yükseklik, GFR değerinde düşüklük gözlemlendi. Olgularımızın çoğunda böbrek fonksiyon testleri normal aralıkta ve literatür ile uyumlu olarak sonuçlandı.

HSN'li 17 olgumuzun sadece birinde böbrek yetmezliği bulguları bulunup, BUN değeri 20 mg/dL'nin üzerinde (47 mg/dL), serum kreatinin değeri 2.3 mg/dL, GFR değeri 35.9 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> idi. Serum albümin değerleri normal aralıkta saptandı.

HSN'li olgularda böbrek fonksiyon testleri genellikle normal olup nefritin ağırlığına bağlı olarak yükselebilir (95).

HSN'li 17 olgumuzun birinde nefritin şiddetine bağlı olarak böbrek fonksiyon testlerinde anormallikler gözlemlendi. Diğer olgularımızın biyokimyasal verileri normal sınırlar arasında idi.

İzole IgA nefropatili olgularımızın %53,3'ü hematüri, %40'ı hematüri ve proteinüri, %6,7'si nefrotik sendrom ile başvurdu. Onbeş olgunun proteinüri ortalaması 21 ± 33.5 mg/m<sup>2</sup>/sa idi ve olguların 14'ünde hematüri mevcuttu.

İzole IgA nefropatili olgular makroskopik hematüri, asemptomatik mikroskopik hematüri-proteinüri, nefrotik sendrom ve nefritik-nefrotik sendrom gibi başvurabilirler (26). Nozawa ve ark. 181 olguluk serilerinde, olguların % 46'sında izole hematüri, % 42.6'sında hematüri ve proteinüri saptamışlardır (90).

İzole IgA nefropatili olgularımızın %93'ünde hastalığın özelliği olan hematürinin bulunması literatür ile uyumlu bulundu. İzole IgA nefropati grubunda diğer gruplara göre izole hematüri gözlenme oranı anlamlı olarak daha fazla idi (p=0.043). IgA nefropatisinin başlangıçta hematüri ile ortaya çıkıp, ileride proteinüri geliştirebileceğini dikkate alacak olursak daha uzun sürede yapılan biyopsilerde bu parametrelerin ilgili sonuca etkisi farklı olacaktır. Dolayısıyla hematürinin yanına proteinüride eklenecektir. Kliniğimizde altı aylık persistan mikroskopik hematüri nedeni ile izlenen olgulara biyopsi yaptığımız için hematüri oranı diğer gruplara göre anlamlı olarak fazla saptandı.



IgM nefropatili olgularımızın %29,4 hematüri, %29,4 hematüri ve proteinüri, %41,2'si nefrotik sendromla, izole MzPGN olgularımızın; %26,9'u hematüri, %23,1'i hematüri ve proteinüri, % 50'si nefrotik sendrom ile başvurmuştur. Proteinüri ortalaması IgM nefropatili olgularımızda non-nefrotik düzeyde, izole MzPGN'li olgularımızda ise nefrotik düzeyde saptanmıştır. IgM nefropatisinde 10/17 olguda, izole MzPGN'de ise 15/26 olguda mikroskopik ve/veya makroskopik hematüri gözlenmiştir.

IgM nefropatili hastalar makroskopik hematüri, asemptomatik mikroskopik hematüri-proteinüri, nefrotik sendrom ve nefritik-nefrotik sendrom gibi başvurmakla beraber en sık proteinüri ile başvururlar (50, 53). Çocukların ve yetişkinlerin bir arada değerlendirildiği çalışmalarda, IgM nefropatisinin başlangıç bulgusu olarak nefrotik sendrom sırasıyla %23, 51, 81 izole hematüri %23, 20, 9, proteinüri ve hematüri %15, 27, 0 gibi birbirinden farklı oranlarda bildirilmiştir (51, 52, 54).

İzole MzPGN'li olgularımız diğer gruplardaki olgularımıza göre anlamlı olarak daha fazla oranda nefrotik sendrom ile başvurmuşlardır (p=0.01). Bu bulgu Cohen'in (51) yapmış olduğu çalışma ile uyumlu bulundu. Bu sonuç biyopsi endikasyonlarımızdan biri de steroide cevap vermeyen nefrotik sendromun olmasına bağlanabilir. Dolayısıyla bu olgularımızın nefrotik sendromları dirençli idi, nitekim izlem süresince 15/26 olgu, tedavi gerektiren proteinüri atağı geçirmiştir ve bu olgulara sitotoksik tedaviler uygulanmıştır.

HSN'li 17 olgumuzdan 8'inde hematüri ve proteinüri beraber gözlenirken, 4'ünde izole hematüri, 5'inde nefrotik sendrom gözlenmiştir.

HSN'inde klinik bulgular izole mikroskopik hematüriden, ağır hızla ilerleyen glomerülo nefrite kadar uzanır. HSN'i olan çocukların çoğunda hematüri ve proteinüri saptanır. Hipertansiyon ve böbrek yetmezliği daha nadir bulgulardır. Böbrek yetmezliği bulunan olguların %15'inde hematüri ve proteinürinin birlikteliği söz konusudur (96, 97). Erdağ ve arkadaşları HSN'li olgularda proteinüri ve hematüri birlikteliğini %40, izole hematüri oranını ise %45 olarak saptamışlardır (87). Blanco ve ark, 116 çocuk ve 46 erişkin HSP'lı hastayı içeren çalışmalarında, çocuklarda böbrek tutulum oranını %29 (%22 hematüri ve nefrotik olmayan proteinüri, %3 nefrotik sendrom) bulmuşlar ve böbrek yetmezliği saptamamışlardır (98). Garcia ve ark. 73 çocuk ve 31 erişkin hastayı 6 yıl izledikleri çalışmalarında; çocuklarda %45 hematüri ve nonnefrotik proteinüri, %8 nefrotik sendrom ve/veya akut nefritik sendrom bildirmişlerdir (99).

HSN'li 17 olgumuzdan 12'sinde literatür verilerini destekler şekilde hematüri oranı mevcuttu. Yine HSN'li olgularda hematüri proteinüri birlikteliği, Erdağ ve Garcia'nın çalışmalarını destekler şekilde 17 olgumuzun 8'inde saptandı.

Olgularımızın böbrek biyopsileri incelendiğinde; izole IgA nefropatili 15 olgumuzun 10'unda hafif, 5'inde şiddetli; IgM nefropatili 17 olgumuzun 10'unda hafif, 7'sinde şiddetli; izole MzPGN'li 26 olgumuzun 22'sinde hafif, 4'ünde şiddetli düzeyde mezangial hipersellülerite saptandı.

İzole IgA nefropatili hastaların biyopsilerinde en karakteristik anormallik hipersellülerite ve matriks artışının değişik kombinasyonlarının meydana getirdiği mezangial genişlemedir (43, 81). Haas'ın 244 olguluk serisinde, fokal yada segmental glomerüler sklerozun bulunmadığı sadece mezangial hipersellüleritenin bulunduğu %15'lik olgu dilimi bulunmaktadır (100). İzole IgA nefropatili çocuklarda üç tip mezangial değişiklik belirlenmiştir: 1) mezangial hipersellülerite matriks artışından daha belirgindir, 2) mezangial hipersellülerite ve matriks artışı dereceleri eşittir, 3) matriksteki artış mezangial sellüleriteden daha belirgindir (43). Birinci tip lezyonlarda 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, izole IgA nefropatisinin ilerlemesi ile mezangial hipersellüleritede yavaş seyreden bir rezolüsyon, buna karşılık mezangial matriks artışı ve glomerüler sklerozun meydana geldiğini düşündürmektedir (26).

Olgularımızın tümünde (hafif/şiddetli) mezangial hipersellülerite hakim olup mezangial matriks artışı belirgin değildi. Bu durum, olgulara erken aşamada biyopsi yapılmasına bağlanabilir.

IgM nefropatisi ve izole MzPGN histolojisi ile ilgili çalışmalar izole IgA nefropatisi ve HSN'i kadar yeterli değildir ve çoğu araştırmada çocuk ve yetişkinler bir arada değerlendirilmiştir. IgM nefropatisinde, ışık mikroskobunda genellikle orta veya ağır şiddette mezangial hücre ve mezangial matriks artımı olduğu, fakat glomerüllerin normal olabileceği bildirilmektedir (49, 50, 53, 78). Cavallo ve arkadaşları 21 IgM nefropatili olgularında mezangial hücre artışını %33 oranında bulmuşlardır (84). Çeşitli araştırmalarda IgM

nefropatisinde mezangial hücre artımı %50 ile %100 arasında saptanmıştır (51, 52, 54). Olgu serimizde mezangial hipersellüleritenin hafif formunu da çalışmamıza almamızdan dolayı %100 oranında mezangial hipersellülerite gözlendi.

HSN'in de ise histopatolojik değişiklikler minimal lezyon hastalığından yaygın kresentik glomerulonefrite kadar farklılık gösterebilir. Böbrekte oluşan temel lezyon, endokapiller proliferatif glomerulonefrit olup buna mezangial hücre artışı eşlik etmektedir. (65, 73, 74). HSN'de histopatolojik değişiklikler mezangial proliferasyon, kresent oluşumu ve ağırlığına göre ISKDC kriterlerine göre altı grupta sınıflandırılmıştır (72). Kawasaki ve ark. proliferatif glomerulonefrit saptanmasının ve mezangial, supepitelyal ve subendotelyal alanların her üçünde de depolanmanın olmasını kötü prognostik özellik olarak bildirilmiştir (101). HSN'li olgularımızın %70'inde şiddetli düzeyde mezangial hipersellülerite görülmüştür (p=0.002). Bu oranın izole IgA nefropatisinde olmamasının nedeni, HSN'inde organizmada sistemik bir yangının bulunması olabilir, multi-organ tutulumu söz konusudur. Artan metabolizma ve hemodinami şiddetli hipersellüleriteye katkıda bulunabilir (102).

Çalışmamızda toplam iki olguda (bir tane izole IgA nefropatili, bir tane HSN'li olgu) tanı anında böbrek fonksiyon bozukluğu bulguları saptandı. Bu olgularda düşük olan GFR ve yüksek olan kreatinin değerleri tedavi sonrası geriledi.

Mezangial hipersellülerite faktörü ile araştırılan parametreler açısından böbrek fonksiyon testleri ile yakın ilişkisi olan kan basıncı değerleri istatistiksel değerlendirme içerisine konulmadı. Çünkü tüm hastalarda kan basıncı yaş, cins ve boy persentillerine göre 90p altında idi.

İzole IgA nefropatili tüm hastaların %10'undan azının üriner anormallikleri tamamen yok olur. IgA nefropatisi ilerleyici böbrek yetmezliği ve sonunda son dönem böbrek yetmezliği geliştirme potansiyelindedir. Longitudinal çalışmalar hastalığın prezentasyonunun 20-25. yıllarında renal replasman gerektiğini göstermiştir. Bu semptomlardan IgA nefropatili hastaların bir yılda %1.5'nun son dönem böbrek yetmezliğine ilerlediği hesaplanmıştır. Hastalığın gidişinin risk oranı, tanısal yaklaşımdan etkilenecektir çünkü hafif idrar anormallikleri olan hastalar için düşük renal biyopsi eşiğine sahip merkezler, çok sayıda hastaya hafif hastalık ve iyi prognozla tanı koymaktalar ve böylece longitudinal izlenen grupların (kohortun) tam sonucu etkilenmektedir (79, 82).

İzole IgA nefropatili olgularımızın izlemleri, tanı yaşlarının küçük olması ve ileri yaşlarda böbrek yetmezliği beklenmesi nedeni ile literatürü destekler şekilde sonuçlandı.

IgM nefropatisinde ise O'Donoghue ve ark'ları 77 hastalık serilerinde %40 remisyon, %26 son dönem böbrek yetmezliğine gidiş, %15 relaps bildirmişlerdir (57). Diğer yandan Lawler ve arkadaşları 4/23 son dönem böbrek yetmezliği, 5/23 azalmış böbrek fonksiyonu, Cohen ve arkadaşları 6/29 azalmış böbrek fonksiyonu, Tejani ve arkadaşları 2/25 kronik böbrek yetmezliği tanımlamışlardır (49, 51, 59). Bhasin ve arkadaşları ise böbrek yetmezliğine gidiş tanımlamamıştır (52). Hem IgM nefropatili hem de izole MzPGN'li olgularımızın izlem sonrası ulaştığımız sonuçlar açısından değerlendirildiğinde hiçbir olgumuzda böbrek yetmezliği gözlenmemiştir. Bu sonuç Bhasin ve arkadaşlarının sonucuna uymaktadır.

Bhasinin ve bizim serimizdeki yaş ortalamasının diğerlerinden oldukça küçük olması kronik böbrek yetmezliğinin henüz bu olgularda gelişmemiş olabileceğini düşündürmektedir.

HSP'lı çocuklarda renal tutulumun prognozu genellikle iyi olmakla beraber, kalıcı renal fonksiyon bozukluğu ve nadiren son dönem böbrek yetmezliği de gelişebilmektedir (103, 104). Goldstein ve ark. HSN tanısı almış 78 çocuk hastanın ortalama 23.4 yıllık izlemleri sonunda, nefritik sendrom, nefrotik sendrom veya her ikisinin birlikte gelişmiş olduğu hastaların %44'ünde hipertansiyon ve kalıcı böbrek hasarı bildirmektedir. Bu çalışmada proteinüri ile birlikte olsun veya olmasın sadece hematüri gösteren hastaların %82'si ise tamamen iyileşmiştir (105). Ronkainen ve ark. uzun dönem izledikleri 47 olgudan, glomerülonefrit bulguları gösteren hastalarda ileri dönemde %35 oranında kalıcı böbrek hasarı, hafif idrar bulguları gösteren veya hiç idrar bulgusu olmayan hastalarda ise sadece %7 oranında kalıcı böbrek hasarı bildirmektedir (106). Genel olarak değerlendirildiğinde ise HSN'li çocukların %2-5'inde son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir (66).

HSN'li olgularımızın sadece birinde tanı anında böbrek fonksiyon bozukluğu bulgularına rastlandı, izlemde kliniği geriledi. İzlem süresince 17 olgumuzdan 8'inde atak gözlendi. Bu olguların 4'ünde nefrotik sendrom, 2'sinde hematüri ve proteinüri beraberliği, 2'sinde ise izole hematüri saptandı. Olguların atak şekli tanı anındaki klinikleri ile uyumlu idi. Bu sekiz olgunun sadece bir tanesi birden fazla atak geçirmiştir. Bu durum olgularımızın biyopsilerinde sadece mezangial hipersellülerite olması kresent ve skleroz bulunmamasına bağlanabilir.

Grupların kendi aralarında karşılaştırılmasına baktığımızda ise;

İzole IgA nefropati, IgM nefropati ve izole MzPGN'li olguların mezangial hipersellüleritesinin, hafif ve aynı düzeyde olması durumunda sadece izole IgA nefropatili olgularda anlamlı olarak hematüri bulunduğu ( $p=0.035$ ), biyokimyasal değerler ve prognoz açısından diğer gruplardan farkının olmadığı gözlemlendi. Bu durumun özellikle mikroskopik hematüri nedeniyle başvuran hastalarda renal biyopsi endikasyonlarında farklı tutumların sergilenmesi nedeniyle ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. Örneğin sadece altı aylık mikroskopik hematüri izlemi ile biyopsi endikasyonu konulan serilerde, IgA nefropatisi ile karşılaşma oranı yüksektir. Oysa IgA nefropatisinin başlangıçta hematüri ile ortaya çıkıp, ileride proteinüri geliştirebileceğini dikkate alacak olursak daha uzun sürede yapılan biyopsilerde bu parametrelerin ilgili sonuca etkisi farklı olacaktır. Dolayısıyla hematürinin yanına proteinüride eklenecektir. Kliniğimizde altı aylık persistan mikroskopik hematüri nedeni ile izlenen olgulara biyopsi yaptığımız için hematüri oranı diğer gruplara göre anlamlı olarak fazla saptandı.

HSN ve izole IgA nefropatisi birbiri ile ilişkili bozukluklar gibi gözükmemektedir. IgA nefropatisi olan erişkin hastaların %30'unda HSP'na benzeyen döküntü ve eklem belirtileri de görülür. Her iki bozuklukta yüksek IgA seviyeleri ve benzer IgA değişiklikleri (IgA-IC, IgA1-IC) dikkati çeker ve renal biyopsi bulguları aynıdır (82,107). Elektron mikroskopik çalışmalarda sıklıkla subendoteliyal alanlarda ve mezangium içerisinde depozitler gösterilmiştir. İmmunofloresan olarak mezangial IgA birikimine bazı hastalarda IgG, IgM ve C3 ek olarak görülebilmektedir. HSP'sı morfolojik olarak IgA nefropatisine benzemektedir (99). Ancak HSP ve IgA nefropatisinin farklı hastalıklar olduğuna dair bulgular da mevcuttur. Zhou ve ark, 120 HSN'li ve 31 izole IgA nefropatili hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında glomerüler global sklerozu izole IgA nefropatisinde hastalarda %35.5 ve HSP ise sadece %3.1 oranında, belirgin mezangial proliferasyonu izole IgA nefropatisinde %29, HSN'inde ise %65.6 oranında saptamışlardır. Bu çalışmada, ortalama 20 ay süresince izlenen HSN'lilerin %72.5'inin ve ortalama 34 ay izlenen izole IgA nefropatilerin %19.4'ünün tam remisyona girdikleri bildirilmektedir (108).

Çocuk yaş grubunda, IgA nefropatisinde kronik böbrek yetmezliği gözlenmezken ileri yaşlarda gözlenebilir. HSN’inde ise kronik böbrek yetmezliği çocuk yaş grubunda ortaya çıkabilir, ileri yaşlarda nadirdir. IgA nefropatisi başladıktan sonra progresyon gösterirken HSN histopatolojik olarak IgA nefropatisi özelliklerine sahip olsa da ilk ortaya çıkan lezyonlar ile devam eder, progresif bir süreç göstermez, yeni lezyonlar oluşmaz. Bizim vakalarımızın histopatolojilerinde her iki grupta da mezangial hipersellülerite gözlenirken, endokapiller proliferasyon, glomerüler skleroz ve kresent oluşumu yoktu. HSN’inin ekstrarenal tutulum göstermesi ve IgA nefropatisinin sistemik şekli olabileceği öne sürüldüğünden (82, 108), böbrek üzerine olumsuz etkileri rahatlıkla beklenebilir.

Hafif mezangial hipersellülerite gösteren izole IgA nefropatili ve HSN’li olgular araştırdığımız klinik ve laboratuvar parametreler açısından fark göstermiyordu ( $p>0.05$ ). Benzer şekilde şiddetli mezangial hipersellülerite gösteren olgular arasında da araştırılan parametreler açısından fark yoktu ( $p>0.05$ ). Fakat total olarak bakıldığında HSN’li olgularda, şiddetli mezangial hipersellüleriteli olgu sayısının anlamlı olacak şekilde daha fazla ( $p=0.002$ ) olduğu gözlemlendi. Bu sonuç Zhou ve Hamada’nın yapmış oldukları çalışmalar ile de uyumlu bulundu (108, 109). Yine HSN’li olgularda izole IgA nefropatili olgulara göre proteinüri değeri anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p=0.013$ ). Davin ve ark’da HSN ile IgA nefropatili olguları karşılaştırdığında HSN’li olgularda proteinüri değerlerini yüksek saptamışlardır (110). Olgularımızda proteinüri değerinin yüksek çıkması, HSN’inde izole IgA nefropatisine göre şiddetli mezangial hipersellüleriteli olguların fazla olması ile ilişkili olabilir.

IgA nefropati grubunda şiddetli/hafif olgu sayısı oranı yaklaşık 0.5, HSN’de ise 2.2 olarak saptandı. HSN’de IgA nefropatisine göre daha fazla oranda şiddetli mezangial hipersellüleritenin gözlenmesi ( $p=0.002$ ) HSN’deki sistemik yangının renal glomerül üzerine etkisi olarak yorumlanabilir. HSN de non-enfeksiyöz sistemik bir yangı mevcuttur.

Başka bir ifade ile, HSN’li bir olgu proteinüri ile başvurursa ve bu olgunun GFR’si ve kan basıncı normal ise bu olguların böbrek biyopsisinde izole IgA nefropatisine göre daha şiddetli mezangial hipersellülerite olması çoğunlukla beklenir.

Her dört grubu oluşturan hastalarda prognoz açısından fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Prognoz hematüri ve/veya proteinürinin ataklar halinde tekrar karşımıza çıkması olarak tanımlanmıştı. Bu tanıma göre ataklar arasında hastalarda hematüri ve/veya proteinüri olmaması gerekiyordu. Olgularımızın tümünde atak dışında proteinüri ve hematüri mevcut değildi. Hastalar glomerüloskleroz glomerüler nekroz ve/veya endokapiller proliferasyon içermeyen histopatolojik verisi olanlardan seçildiğinden olguların ataklar arasında normal böbrek fonksiyonlarına sahip olması beklenen bir sonuçtu.

## **6. SONUC**

1. İzole IgA nefropatili olgular diğer gruptaki (izole MzPGN ve IgM nefropati) olgulara göre daha sık hematüri ile başvurmaktadır (p=0.043)
2. IgM nefropatili olgular diğer gruptaki (izole MzPGN ve İzole IgA nefropati) olgulara göre daha sık nefrotik sendrom kliniği ile karşımıza çıkmaktadır (p=0.01).
3. Hafif mezangial hipersellüleritesi bulunan izole IgA nefropati, IgM nefropati ve izole MzPGN'li olgular karşılaştırıldığında, izole IgA nefropatili olguların diğer gruplardaki olgulara göre daha sık hematüri ile başvurduğu saptanmıştır (p=0.035).
4. HSN'li olgularda renal biyopsi endikasyonu diğer gruplardan önce ortaya çıkmaktadır (p=0.004).
5. Glomerüloskleroz, glomerül nekrozu ve endokapiller proliferasyonu olmayan HSN'li olgularda benzer özellikteki izole IgA nefropatili olgulara göre mezangial sellülerite şiddeti daha fazla görülmektedir (p=0.002).
6. Mezangial hipersellülerite/matriks artışı dışında histopatolojik bulgusu olmayan HSN'li olgularda aynı özellikteki izole IgA nefropatili olgulara göre proteinüri değeri daha yüksektir (p=0.013).
7. Şiddetli mezangial hipersellüleritesi bulunan HSN'li olguların, hafif mezangial hipersellülerite gösteren HSN'li olgulara göre proteinüri değerleri daha yüksektir (p=0.002).
8. HSN'li bir olgu proteinüri ile başvurursa ve bu olgunun GFR'si ve kan basıncı normal ise bu olguların böbrek biyopsisinde benzer kan basıncı ve GFR'si olan izole IgA nefropatisine göre daha şiddetli mezangial hipersellülerite olması beklenebilir.



9. Hafif mezangial hipersellüleritesi olan izole IgA nefropatili olgularla, hafif mezangial hipersellüleritesi olan HSN'li olgular arasında klinik ve laboratuvar değerleri açısından fark yoktu. Benzer şekilde her iki grupta ağır mezangial hipersellüleritesi olan olgular arasında da klinik ve laboratuvar değerleri açısından fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).
10. IgM nefropati, izole IgA nefropati ve izole MzPGN'li olgular kendi aralarında değerlendirildiğinde mezangial hipersellüleritenin klinik ve laboratuvar parametrelere doğrudan etkisinin olmadığı saptandı ( $p>0.05$ ).

## **KAYNAKLAR**

1. Urinary system. In Basic Histology (10th ed), edited by Junqueira LC, Carneiro J. 2003:383–401
2. The Kidney. In Robbins Pathologic Basis of Disease (7th ed) edited by Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Philadelphia, WB Saunders 2003:927–989.
3. Nephrology. In Nelson Textbook of Pediatrics (17th ed), by Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan III VC. Philadelphia, W.B. Saunders 2004: 1731–1783
4. Immune mechanisms of glomerular injury. In Pediatric Nephrology (5th ed), edited by Holliday MA, Barrat TM, Avner ED. Maryland, Williams and Wilkins 2004:575–600
5. Maeshima Y, Kashihara N, Yasuda T ve ark. Inhibition of mesangial cell proliferation by E2F decoy oligodeoxynucleotide in vitro and in vivo. J Clin Invest 1998; 101:2589–2597.
6. Pipin JW, Qu Q, Meijer L ve ark. Direct in vivo inhibition of the nuclear cell cycle cascade in experimental mesangial proliferative glomerulonephritis with roscovitine, a novel cyclin-dependent kinase antagonist. J Clin Invest 1997; 100:2512–2520.
7. Johnson RJ, Lida H, Alpers CE ve ark. Expression of smooth muscle cell phenotype by rat mesangial cells in immune complex nephritis. J Clin Invest 1991; 87: 847–858.
8. Lemley KV, Kriz W. Anatomy of the renal interstitium. Kidney Int 1991; 39:370-381.
9. Müller GA, Rodeman HP. Characterisation of human renal fibroblasts in health and disease: Immunophenotyping of cultured tubular epithelial cells and fibroblasts derived from kidneys with histologically proven interstitial fibrosis. Am J Kidney Dis XVII: 1991:680–683.
10. Hricik DE, Chung-Park M, Sedor J. Glomerulonephritis. N Engl J Med 1998; 339:888-899.
11. Jefferson JA, Johnson RJ: Experimental mesangial proliferative glomerulonephritis. J Nephrol 1999; 12:297-307.
12. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. N Engl J Med 1998; 12:1448-1454.
13. Daha MR. Mechanism of mesangial injury in glomerular disease. J Nephrol. 2000; 13:89-95.
14. Schöcklmann HO, Lang S, Sterzel RB. Regulatory mechanism in glomerular mesangial cell proliferation Kidney Int 1999; 56:1199-1207.

15. Baker AJ, Mooney A, Hughes J ve ark. Mesangial cell apoptosis: the major mechanism for resolution of glomerular hypercellularity in experimental mesangial proliferative nephritis. *J.Clin. Invest* 1994; 94:2105-2116.
16. Thomas GL, Yang B, Wagner BE ve ark. Cellular apoptosis and proliferation in experimental renal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2216-2226.
17. Fukuda K, Yanagida T, Okuda S ve ark. Role of endothelin a mitogen in experimental glomerulonephritis in rats. *Kidney Int* 1996; 49:1320-1329.
18. Sterzel RB, Schulze EL, Marx M. Cytokines and mesangial cells. *Kidney Int* 1993; 43:26-31.
19. Cortes P, Riser BL, Narins RG. Mechanical strain of glomerular mesangial cells in the pathogenesis of glomerulosclerosis: clinical implications. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1351-1354.
20. Couchman JR, Beavan LA, McCarthy KJ. Glomerular matrix: Synthesis, turnover and role in mesangial expansion. *Kidney Int* 1994; 45:328-335.
21. Rupprecht H, Schöcklmann HO, Sterzel RB. Cell-matrix interactions in glomerular mesangium. *Kidney Int* 1996; 49:1575-1582.
22. Ito Y, Goldschmeding R, Bende RJ ve ark. Kinetics of connective tissue growth factor expression during experimental proliferative glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:472-484.
23. Tomooka S, Border WA, Marshall BC ve ark. Glomerular matrix accumulation is linked to inhibition of the plasmin protease system. *Kidney Int* 1992; 42:1462-1469.
24. Iruela-Arispe L, Gordon K, Hugo C ve ark. Participation of glomerular endothelial cells in the capillary repair of glomerulonephritis *Am J Pathology* 1995; 147:1715-1727
25. Okada S, Languino LC, Ruosiahti E ve ark. Elevated expression of transforming growth factor- beta and proteoglycan production in experimental glomerulonephritis. *J Clin Invest* 1990; 86:453-462.
26. IgA Nephropathy. In *Pediatric Nephrology* (5th ed), edited by Holliday MA, Barrat TM, Avner ED. Maryland, Williams and Wilkins 2004;615-628
27. Hall CL, Bradley R, Kerr A ve ark. Clinical value of renal biopsy in patients with asymptomatic microscopic hematuria with and without low-grade proteinuria. *Clin Nephrol* 2004; 62:267-272.

28. Topham PS, Harper SJ, Furness PN ve ark: Glomerular disease as a cause of isolated microscopic hematuria. *Q J Med* 1994; 87:329-335.
29. Barratt J, Feehally J. IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2088-2097.
30. Maxwell PH, Wang Y. Genetic studies of a IgA nephropathy. *Nephron exp nephrol* 2006; 102:76-80.
31. Schena FP. Immunogenetic aspects of primary IgA nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48:1998-2013.
32. Hsu SI, Ramirez SB, Winn MP ve ark. Evidence for genetic factors in the development and progression of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2000; 57:1818-1835.
33. Ghavari AG, Yan Y, Scolari F. IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. *Nat Genet* 2000; 26:354-357.
34. Scolari F, Civili S. Inherited forms of IgA nephropathy. *J Nephrol* 2003; 16:317-320.
35. Li YJ, Du Y, Li CX ve ark. Family-based association study showing that immunoglobulin A nephropathy is associated with the polymorphism 2093C and 2180T in the 3'untranslated region of the Mesp1 gene. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1739-1743.
36. Pei Y, Sholey J, Thai K ve ark. Association of angiotensinogen gene T235 variant with progression of immunoglobulin A nephropathy in Caucasian patients. *J Clin Invest* 1997; 100:814-820.
37. Gala JH. IgA nephropathy. *Kidney Int* 1995; 47:377-387.
38. Honkanen T, Mustonen J, Kainulainen H ve ark. Small bowel cyclooxygenase 2 (COX-2) expression in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2005;67:2187-2195
39. Oortwijn BD, Van Der Boog PJM, Roos A ve ark. A pathogenic role for secretory IgA in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2006; 69:1131-1138.
40. Julian BA, Woodford SY, Baehler RW ve ark. Familial clustering and immunogenetic aspects of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1988; 12:366-370.
41. Schena FP, Cerullo G, Rossini M ve ark. Increased risk of end-stage renal disease in familial IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:453-460.
42. 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.

43. Yoshikawa N, Iijima K, Maehara K ve ark. Mesangial changes in IgA nephropathy in children. *Kidney Int* 1987; 32:585-589.
44. Yoshikawa N, Ito H, Nakamura H. Prognostic factors in childhood IgA nephropathy. *Nephron* 1992; 60:60-67.
45. Abe K, Miyazaki M, Koji T ve ark. Intraglomerular synthesis of complement C3 and its activation products in IgA nephropathy *Nephron* 2001; 87:231-239.
46. Schena FR, Montenegro M, Scivottaro V. Meta-analysis of randomized controlled trials in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5:47-52.
47. Hogg RJ, Savino DA. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in a patient with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 1990; 4:36-38.
48. Rostoker G, Desvaux-Belghiti D, Pillatte Y ve ark. Immünomodulation with low dose immunoglobulins for moderate IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura: Preliminary results of a prospective uncontrolled trial. *Nephron* 1995; 69:327-334.
49. Tejani A, Nicastrì AD: Mesangial IgM nephropathy. *Nephron* 1983; 35:1-5.
50. Heptinsall RH: Classification of glomerulonephritis: Focal and mesangial proliferative forms. In: *Pathology of the Kidney*. Ed: Heptinsall RH. Little Brown and Company, Boston 1992 pp:278-281.
51. Cohen A, Border W, Fong H: Glomerulonephritis with mesangial IgM deposits *Kidney Int* 1982; 21:147.
52. Bhasin HK, Abuelo JG, Nayak R: Mesangial proliferative glomerulonephritis *Lab Invest* 1978; 39:21-29.
53. Nadasdy T, Silva FG, Hogg RJ. Minimal change nephrotic syndrome- Focal sclerosis complex (Including IgM Nephropathy and Diffuse Mesangial Hypercellularity) In: *Renal Pathology: With clinical and functional correlations*. Ed 2nd . Eds Tisher CC, Brenner BM, J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1994 pp:331-389.
54. Helin H, Mustonen J, Pasternack A ve ark. IgM-associated glomerulonephritis. *Nephron* 1982; 31:11-16.
55. Vilches AR, Turner DR, Cameron JS: Significance of mesangial IgM deposition in minimal change nephrotic syndrome. *Lab Invest* 1982; 46:10-15.
56. Bloom PM, Filo RS, Smith EJ: Immunofluorescent deposits in normal kidneys. *Kidney Int* 1976; 10:1-2.

57. O'Donoghue DJ, Lawler W, Hunt LP et al: IgM-associated primary diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis. *Q J Med* 1991; 79:333-350.
58. Mustonen JT, Rantala IS, Helin HJ. IgA-IgM nephropathy. *AJCP* 1991; 95:863-866.
59. Lawler W, Williams G, Tarpey P ve ark. IgM associated primary diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis. *J Clin Pathol* 1980; 33:1029-1038.
60. Pardo V, Riesgo I, Zileruelo G ve ark. Clinical significance of mesangial IgM deposits in the idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1982; 21:211.
61. Amoroso A, Berrino M, Canale L ve ark. Immunogenetics of Henoch-Schoenlein Disease. *Eur J Immunogenet* 1997; 24:323.
62. Onat T. Henoch-Schönlein Vaskülitisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları cilt II Eksen Yayınları* 1996; 987-989.
63. Amoli MM, Thomson W, Hajeer A ve ark. HLA-DRB1\*01 association with Henoch Schönlein purpura in patients from northwest Spain. *J. Rheumatol* 2001; 28:1266-1270
64. Haycock GB. The nephritis of Henoch-Schönlein purpura. In: Davison AM, Cameron JS, Winearls CG, eds *Oxford Textbook of Nephrology*. 2nd ed. Oxford University Press, 1998: 858-877.
65. Athreya BH. Vasculitis in Children. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42:1239-1261.
66. Henoch-Schönlein Purpura. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*, (17th edition), by Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. WB Saunders Company, Philadelphia 2004; 826-828.
67. Arslan Ş, Saatçi Ü. Henoch-Schönlein Purpurası Katkı *Pediatric Dergisi* 1995; 2:165-174
68. Rostoker G Schönlein-Henoch purpura in children and adults: Diagnosis, pathophysiology and management. *BioDrugs* 2001; 15:99-138.
69. Bagga A, Dillon MJ. Leukocytoclastic vasculitis. In: Cassidy JT, Petty RE (eds). *Textbook of Pediatric Rheumatology*, Philadelphia. WB Saunders Company 2001; 569-579
70. Edekmann CM, Bernstein J, Meadow SR ve ark. Schönlein-Henoch Syndrome. In: *Pediatric Kidney Disease*, (2nd edition), Little, Brown and Company 1992; 1525-1533.
71. Lanzkowsky S, Lanzkowsky L, Lanzkowsky P. Henoch-Schoenlein purpura. *Pediatr Rev* 1992; 13:130-137.

72. White RHR, Yoshikawa N, Feehally J. IgA nephropathy and Henoch Schönlein nephritis: In: Holliday MA, Barrat TM, Avner ED, eds Pediatric Nephrology. 4th ed. Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins, 1999:691-706
73. Austin HA, Balow JE. Henoch-Schonlein purpura nephritis: prognostic features and challenge of therapy. *Am J Kidney Dis* 1983; 2:512-520.
74. Levy M, Broyer M, Arsan A ve ark. Henoch-Schönlein nephritis in childhood: Natural history and immunopathology. *Adv Nephrol* 1976; 6:183-228.
75. Niaudet P, Habib R. Metilprednizolon pulse therapy in the treatment of severe forms of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 1998; 12:238-243.
76. Habib R, Niaudent P, Levy M. Henoch-Schönlen purpura nephritis and IgA nephropaty. In: Tisher CC, Brenner BM (ed). *Renal pathology with clinical and functional correlations*. Philadelphia: Lippincott, 1994, pp 472-523.
77. Jardim HM, Leake J. Crescentic glomerulonephritis in children. *Pediatr Nephrol* 1992; 6:231-235.
78. Mallick NP. Epidemiology and natural course of idiopatic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1991; 35:3-7.
79. Delos Santos NM, Wyatt RJ. Pediatric IgA nephropatihes: clinical aspects and therapeutic approaches. *Semin Nephrol* 2004; 24:269-286.
80. Ariceta G, Gallego N, Lopez-Fernandez Y et a Long term pronosis of childhood IgA nephropathy in adult life *Med Clin* 2001; 116:361-364.
81. Yoshikawa N, Ito H. Nakamura H; IgA nephropathy in children from Japan. Clinical and pathological features. *Child Nephrol Urol* 1988; 9:191-199.
82. Sander JT, Wyatt RJ IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis *Curr Opin Pediatr* 2008; 20:163-170.
83. Petros MZ, Emmanuel K, Lydia N ve ark. Glomerulopathy with mesangial IgM deposits: Long-term follow up of 64 children. *Pediatrics Int.* 2001; 43:287-292.
84. Cavollo T, Johnson MP: Immunpathologic study of minimal change disese with mesangial IgM deposits. *Nephron* 1981; 27:281-284.
85. Scolari F, Scaini P, Savoldi S ve ark. Familial IgM mesangial nephropathy; a morphologic and immunogenetic study of three pedigress. *Am J Nephrol* 1990; 10:261-268.

86. Tizard EJ. Henoch-Schönlein purpura. Arch Dis Child 1999; 89: 380-383. Cassidy JT, Petty RE. Henoch-Schönlein purpura. In: Cassidy JT, Petty RE (ed). Textbook of Pediatric Rheumatology. (3rd ed). Philadelphia: WB Saunders Company. 1995:365-422
87. Erdağ GÇ, Vitrinel A, Yeşiltepe G et al Henoch-Schönlein Purpuralı 101 olgunun retrospektif değerlendirilmesi Bakırköy Tıp Dergisi 2007; 3:10-14.
88. Yoshikawa N, Tanaka R, Lijima K; Pathophysiology and treatment of IgA nephropathy in children Pediatr Nephrol 2001; 16:446-457.
89. Bartosik LP, Sugar, Cattran DC; Predicting progression in IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 2001; 38:728-735
90. Nozawa R, Suzuki J, Takahashi A et al. Clinicopathological features and the prognosis of IgA nephropathy in Japanese children on long-term observation Clin Nephrol 2005; 64:171-179.
91. Ronkainen J Ala-Houhala M, Autio-Harmainen H et al Long-term outcome 19 years after childhood IgA nephritis: a retrospective cohort study. Pediatr Nephrol 2006; 21:1266-1273.
92. Flynn JT, Smoyer WE, Buncham TE, et al. Treatment of Henoch-Schönlein purpura glomerulonephritis in children with high-dose corticosteroids plus oral cyclophosphamide. Am J Nephrol 2001; 21:1218-1233.
93. Ece A, Gürkan F, Haspolat K, Katar S. Henoch-Schönlein Purpuralı çocuklarda renal ve gastrointestinal tutulumla ilişkili klinik ve laboratuvar bulguları. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2000; 43: 36-42.
94. Balmelli C, Laux-end R, Di Rocco D, Carvajal-Busslinger MI, Bianchetti MG. Schönlein- Henoch purpura: course in 139 children. (abstract) Schweiz Med Wochenschr 1996; 126:293-298.
95. Kaku Y, Nohara K, Honda S. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: A multivariate analysis of prognostic factors. Kidney Int 1998; 53:1755-1759.
96. Soylu A, Kavukçu S (editör). Nefroloji ve Romatoloji. Olgu sunumları ile Çocuk Hastalıkları Kitabı. İzmir: Güven Kitabevi, 2005: 684-688.
97. Kasap B, Kundak A, Türkmen M et al. Correlation of IgA accumulation with clinical findings in children with Henoch-Schönlein nephritis Rheumatism 2008; 23:114-117.
98. Blanco R, Martinez- Taboada VM, Rodriguez-Valerde V ve ark. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood. Arth Rheumatol 1997; 5:859-864.



99. Garcia-Porrúa C, Calvino MC, Liorca J ve ark. Henoch-Schönlein purpura in children and adults. *Semin. Arth Rheumatol* 2002; 32:1149-1156.
100. Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis.* 1997; 29:829-842.
101. Kawasaki Y, Suzuki J, Sakai N ve ark. Clinical and pathological features of children with Henoch Schönlein purpura nephritis: Risk factors associated with poor prognosis. *Clin Nephrol* 2003; 60:153-160.
102. Takemura T, Murakami K, Miyazato H ve ark. Expression of Fas antigen and Bcl-2 in human glomerulonephritis *Kidney Int* 1995; 48:1886-1892.
103. Chartapisak W, Opastiraku S, Willis NS, ve ark. Prevention and treatment of renal disease in Henoch-Schönlein purpura: a systematic review. *Arch Dis Child* 2009; 94:132-137.
104. Soylu A.Kavukçu S. Çocuklarda Henoch-Schönlein purpurası, patofizyoloji, tanı ve tedavisi *SSK Tepecik Hst. Derg.* 2004; 14:71-81.
105. Goldstein AR, White RH, Akuse R ve ark. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis *Lancet* 1992; 1;339:280-282.
106. Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schönlein purpura: A retrospective cohort study. *Lancet* 2002;31:360:666-670.
107. Lau KK, Wyatt RJ, Moldoveanu Z ve ark. Serum levels of galactose-deficient IgA in children with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura *Pediatr Nephrol.* 2007; 22:2067-2072.
108. Zhou JH, Huang AX, Liu TL. A clinico-pathological study comparing Henoch-Schönlein purpura nephritis with IgA nephropathy in children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2003; 41:808-812 [abstract]
109. Hamada K. IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis: clinicopathological, histopathological immunohistological, and electronmicroscopical characteristics *Hokkaido Igaku Zasshi.* 1984; 59:456-470 [abstract]
110. Davin JC, Ten Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis? *Kidney Int.* 2001; 59:823-834.