

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**OXFORD SINIFLANDIRMA SİSTEMİ IŞIĞINDA
İMMUNGLOBULİN A NEFROPATİSİ TANILI
HASTALARIN KLİNİK VE PATOLOJİK
ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ÖMÜR GÖKMEN SEVİNDİK

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. CANER ÇAVDAR**

İZMİR-2010 YILI

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**OXFORD SINIFLANDIRMA SİSTEMİ İŞİĞİNDA
İMMUNGLOBULİN A NEFROPATİSİ TANILI
HASTALARIN KLİNİK VE PATOLOJİK
ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ÖMÜR GÖKMEN SEVİNDİK

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. CANER ÇAVDAR**

İZMİR-2010 YILI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	ii
KISALTMALAR	iii
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1 İmmunglobulinA Nefropatisi, Tanımı	7
2.2 Epidemiyoloji	7
2.3 Klinik Özellikler	9
2.4 IgA Nefropatisi ile İlişkili Hastalıklar.....	12
2.5 Patogenez	13
2.6 Histopatoloji.....	15
2.7 Tanısal Yaklaşım.....	18
2.8 Prognoz ve Klinik, Histopatolojik Öngördürücüleri.....	19
2.9 Oxford Sınıflandırma Sistemi	20
2.10 Tedavi	23
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	24
3.1 Hastalar ve Çalışma İzlem Protokolü	24
3.2 İstatistiksel Analizler	25
4. BULGULAR.....	26
4.1 Başlangıçtaki Demografik ve Klinik Özellikler.....	26
4.2 Biyopsi Nedenleri	27
4.3 Biyopsi Örneklerinde Patolojik Özelliklerin Sıklığı	28

4.4	Klinik İzlem Özellikleri.....	29
4.5	Başlangıç ve Klinik İzlem Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	30
4.6	Klinik Özellikler Arasındaki İlişkiler	31
4.7	Patolojik Özellikler ve Başlangıç Demografik Özellikler.....	32
4.8	Patolojik Özellikler ve Başlangıç Klinik Özellikler	33
4.9	Patolojik Özellikler ve Klinik İzlem Özellikler	34
4.10	Patolojik Özellikler ve Başlangıç, İzlem Sırasında ve Sonunda Glomerüler Filtrasyon Hızları: Genel Bakış.....	35
4.11	Patolojik Özellikler ve Başlangıç, İzlem Sırasında ve Sonunda Proteinüri: Genel Bakış	36
4.12	Patolojik Özellikler ve İmmünyüpresif Tedavi İhtiyacı.....	37
4.13	Steroid ve Diğer İmmünyüpresif Tedavi İhtiyacı ile Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması	38
4.14	İlaç Kullanımı ve Başlangıç, İzlem Sırasında ve Sonunda Glomerüler Filtrasyon Hızları: Genel Bakış.....	39
4.15	İlaç Kullanımı ve Başlangıç, İzlem Sırasında ve Sonunda Proteinüri: Genel Bakış	40
4.16	Patolojik Özelliklerin Varlığının Klinik Gidişi Öngördürücülüğü (Tek Değişkenli Analizler).....	41
4.17	Patolojik Özelliklerin Varlığının Klinik Gidişi Öngördürücülüğü (Çok Değişkenli Analizler).....	42
4.18	Patolojik Özelliklerin İmmünyüpresif Kullanımını Öngördürücülüğü	43
5.	TARTIŞMA	45
5.1	Çalışmanın Kısıtlılıkları.....	50
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	51
7.	KAYNAKLAR.....	52

TEŞEKKÜR

Başta İç Hastalıkları uzmanlık tezimi hazırlamamda ve tüm eğitim sürecimde kıymetli katkı, yardım ve görüşlerini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Caner Çavdar'a ve tez projesinin hazırlanması, yapım ve yazım aşamasındaki desteklerinden dolayı Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Sülen Sarıoğlu, Nefroloji Bilim Dalı öğretim görevlileri Sayın Uzm. Dr. Sibel Ersan ve Sayın Uzm. Dr. Mehmet Sert'e teşekkürlerimi sunarım.

İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimim süresince değerli destek ve katkılarını esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. İlkey Şimşek nezdinde bütün Saygıdeğer İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri'ne teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca beni destekleyen, deneyimleri ile hayatıma yön veren, sevgilerini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, sevgili babam Ayhan Sevindik, sevgili annem Nejla Sevindik ve sevgili kardeşlerim Dr. Handan Sevindik ve M. Gökhan Sevindik'e teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim sürecim boyunca yanımda olan, her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen ve bu süreci anlamlandıran başta Dr. Senem Ertlav, Dr. Oktay Olmuşçelik ve Dr. Ali İhsan Gemici olmak üzere bütün asistan arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Hayatımı anlamlandıran ve her anımda yanımda olan, desteğini esirgemeyen, zorları kolaylaştıran sevgili eşim Dyt. Ayşe Uslu Sevindik'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak da ifadesi güç bir sevgiyle bağlı olduğumuz, varlığı ve sevgisi ile hayatımı aydınlatan canım oğlum Deniz Sevindik'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ömür Gökmen Sevindik
İzmir, Temmuz 2010

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

- Tablo 1** Baskın Mezangial IgA Birikimi ile İlişkili Hastalıklar
- Tablo 2** IgA Nefropatisinde Prognostik Belirteçler
- Tablo 3** İlerleyici Böbrek Hastalığı Açısından Histopatolojik Risk Faktörleri
- Tablo 4** Oxford Sınıflandırma Sistemi Patolojik Tanımlar ve Skorlar
- Tablo 5** Başlangıçtaki Demografik ve Klinik Özellikler
- Tablo 6** Patolojik Özellikler
- Tablo 7** Klinik İzlem Özellikleri
- Tablo 8** Başlangıç ve İzlem Klinik Verilerinin Karşılaştırılması
- Tablo 9** Klinik Özellikler Arasındaki İlişkiler
- Tablo 10** Patolojik Özellikler ve Başlangıç Demografik Özellikler
- Tablo 11** Patolojik Özellikler ve Başlangıç Klinik Özellikler
- Tablo 12** Patolojik Özellikler ve Klinik İzlem Özellikleri
- Tablo 13** Patolojik Özellikler ve İmmünyüpresif İhtiyacı
- Tablo 14** Steroid ve Diğer İmmünyüpresif İlaç İhtiyacı ile Klinik Özellikler
- Tablo 15** Patolojik Özelliklerin Varlığının Klinik Gidişi Öngördürücülüğü (Tek Değişkenli Analiz)
- Tablo 16** Patolojik Özelliklerin Varlığının Klinik Gidişi Öngördürücülüğü (Çok Değişkenli Analiz)
- Tablo 17** Patolojik Özelliklerin İmmünyüpresif Kullanımını Öngördürücülüğü
- Şekil 1** IgA Nefropatisi Prevalansının Coğrafi Değişkenliği
- Şekil 2** Klinik Başvurunun Yaşlara Göre Değişimi
- Şekil 3** IgA Nefropatisi Patogenezi
- Şekil 4** Mezangial IgA Birikimi (**A, B**)
- Şekil 5** Normal Glomerül ve IgA Nefropatisinde Görülebilen Patolojik Bulgular
- Şekil 6** Klinik ve Histopatolojik Bulguların Çeşitliliği
- Şekil 7** Böbrek Biyopsisi Nedenleri
- Şekil 8** Patolojik Özellikler ve Başlangıç, İzlem Sırasında ve Sonunda eGFR
- Şekil 9** Patolojik Özellikler ve Başlangıç, İzlem Sırasında ve Sonunda Proteinüri
- Şekil 10** İlaç Kullanımı ve Başlangıç, İzlem Sırasında ve Sonunda eGFR
- Şekil 11** İlaç Kullanımı ve Başlangıç, İzlem Sırasında ve Sonunda Proteinüri
- Şekil 12** Kresent Varlığı ve İmmünyüpresif Kullanımı Açısından Sağkalım Eğrileri

KISALTMALAR

IgA: İmmunglobulin A

eGFR: Tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızı

MAP: Mean arterial pressure, Ortalama arteriyal basınç

HSP: Henoch Schönlein Purpurası

mIgA: Monomerik immunglobulin A

pIgA: Polimerik immunglobulin A

C3: Kompleman 3

IgG: İmmunglobulin G

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease Study

ACE: Angiotensin converting enzyme, Anjiyotensin dönüştürücü enzim

ARB: Angiotensin receptor blocker, Anjiyotensin reseptör blokeri

RAS: Renin anjiyotensin sistemi

M0: Mezangial hiperselülarite skoru 0,5 ve altında

M1: Mezangial hiperselülarite skoru 0,5'in üzerinde

E0: Endokapiller hiperselülarite yok

E1: Endokapiller hiperselülarite var

S0: Segmental glomerüloskleroz yok

S1: Segmental glomerüloskleroz var

TAIF0 (T0): Tübüler atrofi – interstisyel fibroz skoru % 25 ve altında

TAIF1 (T1): Tübüler atrofi – interstisyel fibroz skoru % 26 – 50 arasında

TAIF2 (T2): Tübüler atrofi – interstisyel fibroz skoru % 50'nin üzerinde

C0: Kresent oluşumu yok

C1: Kresent oluşumu var

N0: Nekroz yok

N1: Nekroz var

HR: Hazard ratio, Hazard oranı

CI: Confidence interval, Güven aralığı

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

ABY: Akut böbrek yetmezliği

ÖZET

GİRİŞ: İmmunglobulin A (IgA) nefropatisinde sınıflandırma sistemlerinin hiçbirisi, klinisyen ve patoloğlar tarafından geniş kabul görmemiş ve uygulanmamıştır. Bu ihtiyacı gidermek için 2009 yılı içerisinde yüksek tekrarlanabilir ve klinik gidişi öngördürür nitelikte olduğu savunulan “Oxford Sınıflandırma Sistemi” geliştirilmiştir. Biz de çalışmamızda kendi kliniğimiz takibindeki IgA nefropatisi tanılı hastalarımızın klinik ve patolojik özelliklerini mevcut sınıflandırma ışığında ve bu sınıflandırma içerisinde yer bulamamış yarımay oluşumları (kresent) gibi diğer patolojik parametreleri de ekleyerek inceledik. Ayrıca Oxford Sınıflandırma Sistemi'nin tekrarlanabilirliği ve geçerliliğini araştırdık.

GEREÇLER VE YÖNTEM: Çalışmaya yaşları 18 – 79 arası değişen, kliniğimiz izlemlerinde böbrek biyopsisi ile birincil IgA nefropatisi tanısı kesinleştirilmiş 40 hasta dâhil edildi. Hastaların başvuru ve takip bilgileri eldeki kayıtlardan geriye dönük olarak incelendi ve patoloji preparatları da Oxford Sınıflandırma Sistemi doğrultusunda tekrar değerlendirildi. Ek olarak preparatlarda kresent oluşumu varlığı da not edildi.

BULGULAR: Başlangıç glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), proteinüri ve ortalama arteriyel basınç (MAP) açısından değerlendirildiğinde kresent varlığı da dâhil bütün histopatolojik ve klinik parametreler arasında prognoz açısından kötü yönde anlamlı ilişki saptandı. Yine ortalama izlem eGFR'si, proteinürisi ve yeni hipertansiyon gelişimi açısından değerlendirildiğinde histopatolojik parametreler varlığı ile prognoz açısından kötü yönde anlamlı ilişki belirgindi. İzlemde, histopatolojik parametrelerin varlığında anlamlı oranda yüksek immunsupresif ilaç kullanımı ihtiyacı saptandı ve bu doğrultuda kresent varlığının kendi hasta grubumuzda bağımsız öngördürücü olduğu belirlendi.

SONUÇ VE ÖNERİLER: IgA nefropatisi için geliştirilen Oxford Sınıflandırma Sistemi'nin tekrarlanabilirliği ve geçerliliği incelenmiş; kendi hasta grubumuzda da histopatolojik ve klinik bulgular yönünden benzer ilişkiler ortaya konmuştur. Çalışmamız erişkin hasta grubunda Oxford Sınıflandırma Sistemi'nin tekrarlanabilirliğini araştıran ilk çalışmalardan biridir. Bunun yanında Oxford Sınıflandırma Sistemi'ne dâhil edilmemiş olan kresent oluşumlarının, hem başlangıç özellikleri ve klinik gidiş hem de immunsupresif tedavi ihtiyacını belirlemedeki önemi göz önüne alındığında bu sınıflandırma sistemine daha geniş hasta grupları üzerinde yapılacak çalışmalar doğrultusunda kresent özelliğinin de eklenebileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Glomerülonefrit, IgA Nefropatisi, Oxford Klasifikasyonu.

ABSTRACT

INTRODUCTION: None of the recently developed classification systems of IgA nephropathy has gained general acceptance and practice. In order to fill this gap, the clinicians and the pathologists developed the Oxford Classification System in 2009, which showed high reproducibility for prediction of renal prognosis. We have tried to evaluate the clinical and histopathologic features of our patients and to determine the effects of some other ignored histopathologic features like crescent formations.

METHOD: We have evaluated the clinical and histopathologic features of 40 patients, aged 18-79, with biopsy proven primary IgA nephropathy. All of the patients were diagnosed and followed up in our center. The onset and follow up data were collected retrospectively. The pathologic specimens were re-examined and the presence of crescent formation was noted.

RESULTS: Considering the onset eGFR, proteinuria and mean arterial pressure, there were significant adverse relationship between the clinical and histopathologic features including the presence of crescents. There were also obvious significant adverse relationship between mean follow up eGFR, proteinuria and newly diagnosed hypertension and histopathologic features. Immunosuppressive drugs were more commonly used in the patients with positive pathologic features. When multivariate regression analysis was performed it was seen that the crescent presence was an independent predictor of immunosuppressive requirement.

CONCLUSION: In this study the reproducibility and validity of Oxford Classification was tested. Similar results were obtained as the reference study of classification system. This study was one of the first to test the validity of this novel classification system in an adult patient population. The crescent presence was significantly related with worse onset and follow up clinical features and was an independent predictor of immunosuppressive drug requirement. Thus it was thought that with the future supporting data this feature can be added to the classification system.

Keywords: Glomerulonephritis, IgA Nephropathy, Oxford Classification.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İmmunglobulin A (IgA) nefropatisi, tüm dünyada en yaygın glomerüler hastalıktır [1-3]. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilse de tepe insidansını 20 - 30'lu yaşlarda yapar. Klinik seyri, asemptomatik hastalıktan ciddi nefrotik veya nefritik sendroma dek değişebilir [4, 5]. Genellikle iyi huylu bir seyir gösterse de, hastaların % 10 - 40'ı 10 ile 20 yılda son dönem böbrek yetmezliğine ilerler [6]. Bu nedenle hastalığın seyrini önceden belirleyebilecek klinik ve patolojik verilerin ortaya konması önemlidir. Yapılan çalışmalarda hipertansiyon, proteinüri ve düşük başlangıç glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) gibi klinik bulguların bağımsız olarak prognozu etkiledikleri görülmüştür [7-9].

IgA nefropatisi, patolojik olarak immunfloresan mikroskop altında glomerüler mezangiumda globüler IgA birikimleri ile karakterizedir. Işık mikroskopu altında ise histolojik özellikleri minimal lezyondan diffüz proliferatif glomerülonefrite kadar geniş bir çeşitlilik sergileyebilir [10]. Bazı histopatolojik özelliklerin hasta izleminde klinik gidişi öngördürebildiği daha önceki çalışmalarla ortaya konmuş ve bu çalışmalar ışığında pek çok histopatolojik sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir [11-13]. Sınıflandırma sistemlerinin yegâne amacı prognozu belirleyebilmek olmamış, aynı zamanda patolog ve klinisyenler arasında hastalığın tarifi açısından ortak bir dil geliştirilmesine de hizmet etmişlerdir [14]. Bu bağlamda günümüze dek geniş kabul görmüş sınıflandırma sistemleri, Lee, Haas ve arkadaşlarının geliştirdikleri sistemler ve Dünya Sağlık Örgütü'nün lupus nefriti için geliştirdiği sınıflandırma sistemidir [11, 12]. Ancak bütün bu sınıflandırma sistemleri zayıf tekrarlanabilirlik nitelikleri ve klinik gidiş ile olan ilişkilerinin güçlü olmaması nedeniyle hem nefrologlar hem de patologlar tarafından yoğun ve ortak bir kullanım alanı bulamamıştır [14].

Klinisyenler ve patologlar, IgA nefritinin histopatolojik değerlendirmesinde, hem tekrarlanabilir özelliği olan, hem de klinik gidiş ile ilişkisi net ortaya konabilecek bir sınıflandırma sisteminin gerekliliği konusunda hem fikir olduklarından; geniş katılımlı bir çalışma düzenlemiş ve bu çalışma ışığında yeni bir sınıflandırma sistemi oluşturma çabasına girmişlerdir [15]. Kanıta dayalı bir sistem geliştirmek isteyen

Uluslararası IgA Nefropatisi ağı üyesi klinisyenler, 15 merkezden 265 hastanın verilerini patolojilerle birlikte değerlendirmiş ve sonuçta, klinik gidiş ile ilişkisi gösterilmiş, yüksek düzeyde tekrarlanabilir patolojik parametreler ile “Oxford Sınıflandırma Sistemi”ni oluşturmuşlardır. Sınıflandırma sistemine mezangial hiperselülarite (M), endokapiller proliferasyon (E), segmental skleroz (S) ve tübüler atrofi - interstisyel fibroz (T) dâhil edilmiş ve klinik gidiş ile ilişkilerine göre “M E S T” skora sistemi geliştirilmiştir. Tekrarlanabilir niteliği olmasına rağmen mevcut kohortta düşük sıklıkta görüldüklerinden, yarımay (kresent) oluşumları ve nekroz gibi daha önceki çalışmalarda klinik gidiş ile ilişkileri net ortaya konmuş parametreler sınıflandırma sistemine dâhil edilmemişlerdir [15].

Sunulan bu çalışma ile henüz çeşitli hasta gruplarında tekrarlanabilir özelliği test edilmemiş bu sınıflandırma sistemi ışığında; hastalarımızın klinik ve patolojik özelliklerinin incelenmesi ve sınıflandırma sistemi dışı tutulmuş bazı önemli patolojik özelliklerin de sınıflandırmaya dahil edilmesi ile sınıflandırmanın öngördürücü özelliğinin güçlendirilip, güçlendirilemeyeceğinin incelenmesi amaçlanmıştır; elde edilecek verilerin IgA nefropatisi tanılı hastaların izlemi ve yönetimi açısından literatüre katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İmmunglobulinA Nefropatisi, Tanımı

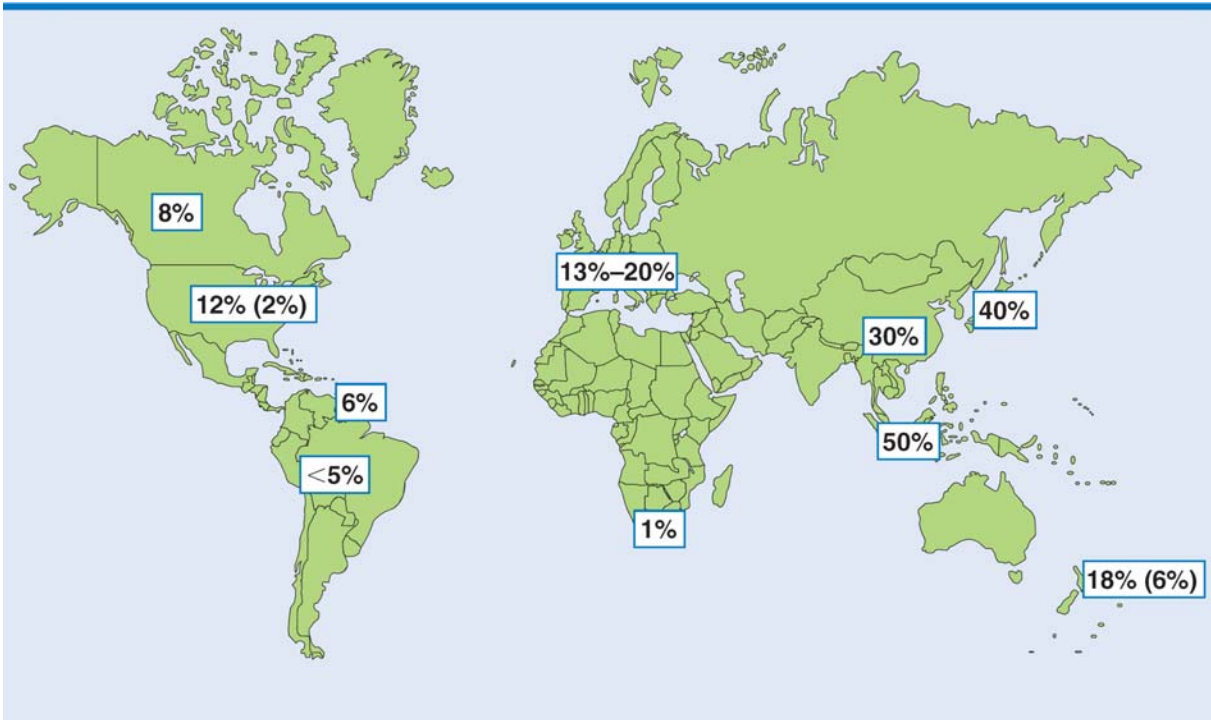
İmmunglobulinA (IgA) nefropatisi, ilk olarak Berger ve Hinglais tarafından 1968'de tanımlanmıştır ve glomerüler mezangiumda baskın globüler IgA birikimi ile karakterizedir. Klinikte asemptomatik hematüriden, hızlı ilerleyen glomerülonefrite kadar geniş çeşitlilik gözlenebilir [16, 17]. Hiçbir klinik özellik özgül değildir ve tanısı mutlak histopatolojiye dayanır. Uzun dönem çalışmalar IgA nefropatisi tanısı ile izlenen bazı hastalarda son dönem böbrek yetmezliği gelişebildiğini göstermiştir. Yine uzun dönem tecrübeler "idyopatik" formu dışında çeşitli hastalıklara ikincil gelişebilen "sekonder" formunun varlığını da ortaya koymuştur. İdyopatik IgA nefropatisi, halen tüm birincil glomerülonefritlerin en sık nedeni olarak görülmektedir [2, 3, 16, 17].

2.2 Epidemiyoloji

IgA nefropatisi her yaş grubunda görülebilmekle beraber tepe insidansını 20-30 yaş grubunda yapar [10]. Genel popülasyondaki prevalansı 100.000'de 25-50 vaka olarak öngörülmektedir. Her ırkta görülebilmekle beraber Asya ve Kafkas ırkları gibi bazı topluluklarda daha sık görülmektedir (Şekil 1). Siyah ırkta ise bunun tersine sıklığı daha azdır [3, 18]. Çin topluluğunu içeren bir çalışmada IgA nefropatisinin tüm birincil glomerülonefritlerin % 45'ini oluşturduğu görülmüştür. Kuzey Amerika'da bu oran % 10 Avrupa'da ise % 20'dir. Singapur, Japonya, Avustralya, Hong Kong, Finlandiya ve Güney Avrupa sık prevalans hızlarının görüldüğü ülkeler iken; İngiltere, Kanada ve Amerika daha az prevalans hızlarının görüldüğü ülkelerdir. Bu farklılığı doğuran faktörler arasında ülkelerin farklı tarama programları ve nefrologların farklı biyopsi uygulamaları gösterilebilir [1]. Çoğu Asya ülkelerinde rutin idrar taramaları yapılmakta ve bu nedenle hastalığın saptanma olasılığı artmaktadır. Örneğin Japonya'da, okullarda ve iş yerlerinde rutin tarama programları uygulanmakta ve izole asemptomatik hematürili hastalara böbrek biyopsisi uygulanmaktadır. Aksine

Kuzey Amerika'da izole hematüri veya hafif proteinürili hastalara nadiren böbrek biyopsisi yapılmaktadır. Görünürde her hangi bir sağlık sorunu olmayan bireylerde mezangial IgA birikimi oranı %3 ile %16 arasında değişmektedir. Bu da toplumda henüz tanı almamış "latent" IgA nefropatili büyük bir kesimin olduğunu düşündürmektedir [19, 20]. IgA nefropatisi ile ilgili yapılan bütün çalışmalar en az 2:1 oranında erkek baskınlığını ortaya koymaktadır. Bu oran Kuzey Avrupa ve Amerika'da 6:1'e kadar yükselebilmektedir [21, 22]. Her yaş grubunu etkilese de tanı anında hastaların %80'i 16-35 yaşları arasındadır. 10 yaşın altındaki çocuklarda nadiren görülmektedir [4-7]. Literatürde ülkemizdeki durumu yansıtır geniş çaplı çalışmaya rastlanamıştır.

Şekil 1 IgA nefropatisi prevalansının coğrafi değişkenliği*

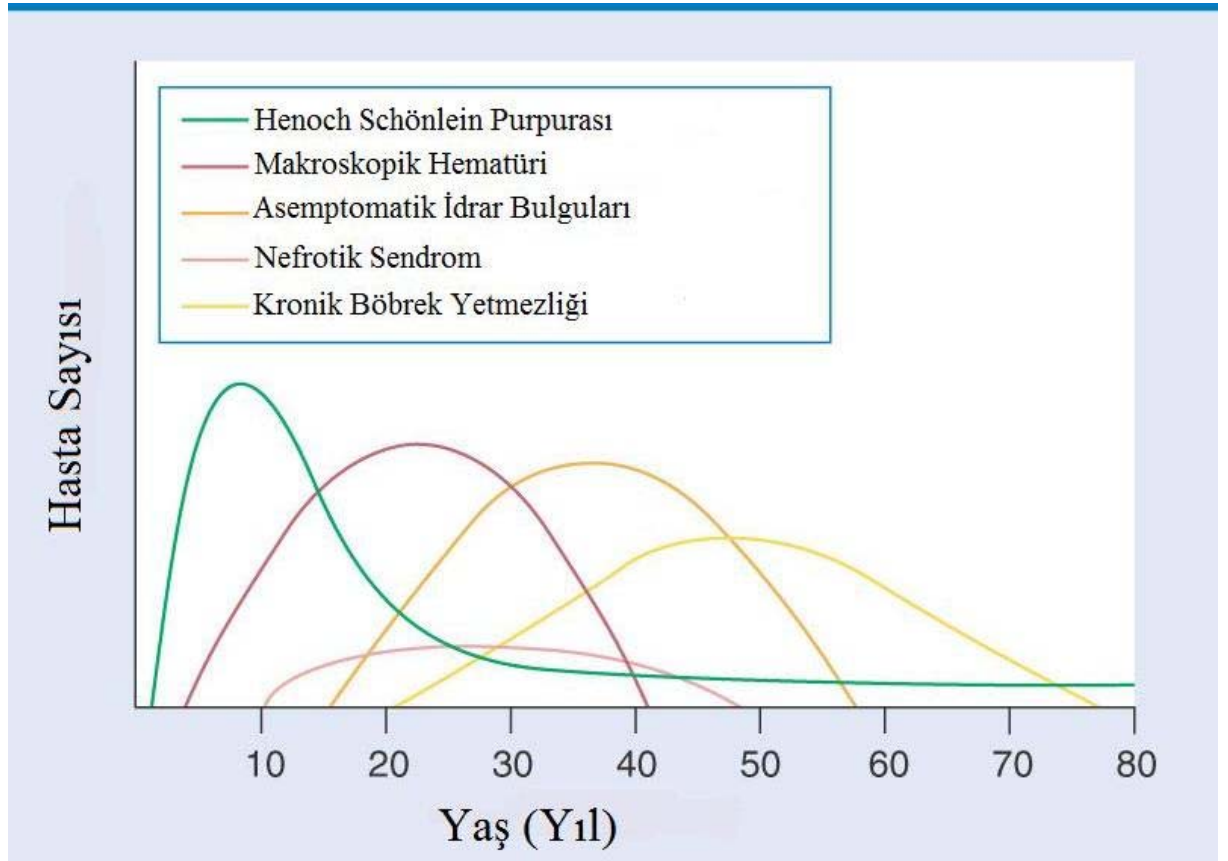


Glomerüler hastalıklardaki IgA nefropatisi yüzdesi; (Parantez içerisindeki veriler küçük ırksal gruplara aittir; Amerika'da Afro-Amerikanlar, Yeni Zelanda'da Polinezyanlar)
*Feehally, J.

2.3 Klinik Özellikler

IgA nefropatisi daha önce de belirtildiği gibi, klinikte asemptomatik hematüriden hızlı ilerleyen glomerülonefrite dek geniş çeşitlilik gösterebilir; bu çeşitlilik yaş ile de değişebilmektedir (Şekil 2). Klinik formlar rastlanma sıklığına göre detaylandırılmıştır.

Şekil 2 Klinik başvurunun yaşlara göre değişimi*



* Feehally, J.

- **Makroskopik Hematüri**

Hastaların % 40 - 50'sinde başvuru şekli, ataklar halindeki makroskopik hematüridir. Bu başvuru şekline daha çok 20-30 yaşlarındaki hastalarda rastlanmaktadır. Ataklar sırasında idrar rengi koyulaşmakta, çoğu zaman kahverengiye (çay rengi) çalmaktadır. Kırmızı renkte idrar ve idrarda pıhtı rastlanan

şikâyetler değildir. Atak esnasında böbrek kapsül gerilimine bağlı yan ağrısı görülebilir. Hematüri atakları genellikle tonsillit ve farenjit gibi üst solunum yolları enfeksiyonlarını takip ettiğinden bu durum “sinfarenjitik” nefrit olarak da adlandırılmaktadır. Daha az sıklıkla idrar yolları enfeksiyonları veya gastroenterit gibi diğer sistemleri etkileyen enfeksiyonlardan sonra da ataklar ortaya çıkabilmektedir. Hematüri, enfeksiyon bulgularının başlangıcını izleyen ilk 24 saatte belirginleşmekte ve genellikle 3-4 günden kısa sürede kaybolmaktadır. Atak sıklığı yaş ilerledikçe azalmaktadır. Her ne kadar kanıtlanamamış olsa da ilk atağın hastalığın başlangıcı olduğu düşünülmektedir. Ataklar arasında mikroskopik hematüri kalıcı olmaktadır, bazen mikroskopik hematüriye proteinüri de eşlik edebilmektedir. Nadiren atak sırasında akut böbrek yetmezliği de gelişebilir. [10, 21, 23-26]

- **Asemptomatik Hematüri ve Proteinüri**

Hastaların yaklaşık % 30 - 40'ında asemptomatik hematüri veya eşlik eden proteinüri görülmektedir. Belirgin klinik semptomu olmayan bu hastalar; genellikle rutin tarama programları veya başka nedenler için yapılan rutin idrar analizleri ile tanınırlar. Proteinüri 2 g/gün'ün altındadır. Bu hastaların tespitinde ulusal tarama programları ve biyopsi yönelimleri belirleyici olmaktadır. Asemptomatik hematürisi olan hastaların yaklaşık % 25'inde ilerleyen dönemlerde makroskopik hematüri atakları da gelişebilmektedir. [5, 27, 28]

- **Proteinüri ve Nefrotik Sendrom**

Hastaların yaklaşık % 5 - 10'unda nefrotik düzeyde proteinüri veya nefrotik sendrom görülmektedir. Nefrotik sendrom hastalığın erken safhalarında minimal glomerüler değişiklikler veya aktif mezangial proliferatif glomerülo nefrit şeklinde gelişebilmekte; geç safhalarda ise kronik glomerüler sklerozun bir sonucu olarak ortaya çıkabilmektedir. Nefrotik sendrom veya IgA nefropatisinin bir diğer seyir şekli

olan hızlı ilerleyen glomerülo nefritte ödem, hipertansiyon, hematüri ve böbrek yetmezliği saptanabilmektedir [5, 25].

- **Akut Böbrek Yetmezliği**

Özellikle yaşlı popülasyonları irdeleyen serilerde, sıklığı % 27'ye dek varabilse de akut böbrek yetmezliği IgA nefropatisi başlangıcı ve seyrinde nadiren görülmektedir. Geniş çalışmalarda IgA nefropatisinde akut böbrek yetmezliği sıklığı % 5'in altındadır. Akut böbrek yetmezliği gelişiminde sürecin başında veya gebelikte olduğu gibi takipte ortaya çıkabilen, nekrotizan veya kresentik değişiklikler sorumlu tutulmaktadır. Bazen ağır hematürik dönemlerde kırmızı kan hücrelerinin tübüllerde yarattığı tıkanıklık da kliniğe akut böbrek yetmezliği olarak yansiyabilmektedir [5, 29, 30].

- **Kronik Böbrek Yetmezliği**

Bazı hastalarda tanı anında, hali hazırda, değişik derecelerde böbrek yetmezliği mevcuttur. Geniş çaplı çalışmalarda IgA nefropatili hastaların başvuru anında yaklaşık % 10 ile % 20'sinde kronik böbrek yetmezliği saptanmıştır. Bu hastaların çoğu ileri yaş gruplarında bulunduğu için, ön planda hastalarda uzun süreli IgA nefropatisi bulunduğu, fakat geç tespit edilebildiği düşünülmektedir [5, 31].

2.4 IgA Nefropatisi ile İlişkili Hastalıklar

Mezangial IgA birikimleri “idyopatik” (birincil) form haricinde pek çok diğer hastalıkta da rastlanabilen bir patolojik bulgudur. Sıkça birlikteliği bildirilmiş çeşitli hastalıklar “ikincil” IgA nefropatisi başlığı altında incelenmektedir (Tablo 1).

Tablo 1 Baskın mezangial IgA birikimi ile ilişkili hastalıklar*

Birincil Nedenler
IgA Nefropatisi (İdyopatik)
Henoch-Schönlein Nefropatisi
İkincil Nedenler
Karaciğer Hastalıkları: Alkolik, primer biliyer veya kriptojenik siroz, hepatit B, kronik şistosomiyaz
Gastrointestinal Hastalıklar: Çölyak hastalığı, ülseratif kolit, Crohn hastalığı
Cilt Hastalıkları: Dermatit herpetiformis, psoriyazis
Solunum Hastalıkları: Sarkoidoz, idyopatik pulmoner hemosideroz, kistik fibroz
Neoplaziler: Akciğer, larenks ve pankreas kanserleri, mikozis fungoides
Diğer Sistemik veya İmmunolojik Hastalıklar: Sistemik lupus eritematoz, romatoid artrit, kriyoimmunglobulinemi, psoriyatik artrit, ankilozan spondilit, Sjogren sendromu, Behçet hastalığı, Reiter sendromu, ailesel immun trombositopeni, otoantikör ilişkili Goodpasture sendromu
Enfeksiyonlar: İnsan immun yetmezlik virüsü (HIV), lepra
Rastlantısal Birliktelik: ANCA ilişkili vaskülit, diyabetik nefropati, membranöz nefropati, Wegener granülomatozu

* Donadio, J.V.

Kronik karaciğer hastalığı olan kişilerin otopsilerinde mezangial IgA birikimi sık rastlanan bir bulgudur. Bu durumun kuppfer hücreleri tarafından IgA içeren komplekslerin uzaklaştırılmasındaki sorundan kaynaklandığı düşünülmektedir. IgA birikimi sıklığı artsa da kronik karaciğer hastalarında IgA nefropatisinin klinik bulguları nadir görülür [32, 33]. Diğer hastalıklarla birlikteliği daha nadirdir.

Henoch Schönlein Purpurası (HSP) ise özellikle çocukluk yaş grubunda görülen, böbrek dışı bulguların da eşlik ettiği sistemik bir hastalıktır. Klinikte purpura, artrit ve kanlı ishal gibi gastrointestinal semptomlar söz konusudur. Böbrek tutulumu

IgA nefropatisinden farksızdır. HSP'de böbrek tutulumu genellikle geçicidir, nadiren nefrotik sendrom ve kresentik glomerülonefrite ikincil akut böbrek yetmezliği de gelişebilir [25, 34].

2.5 Patogenez

Tanımlanması üzerinden 30 yılı aşkın süre geçse de, IgA nefropatisi gelişimi süreci halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Patogenez, IgA ilişkili immün yollarla ilişkilendirilmiştir [35, 36].

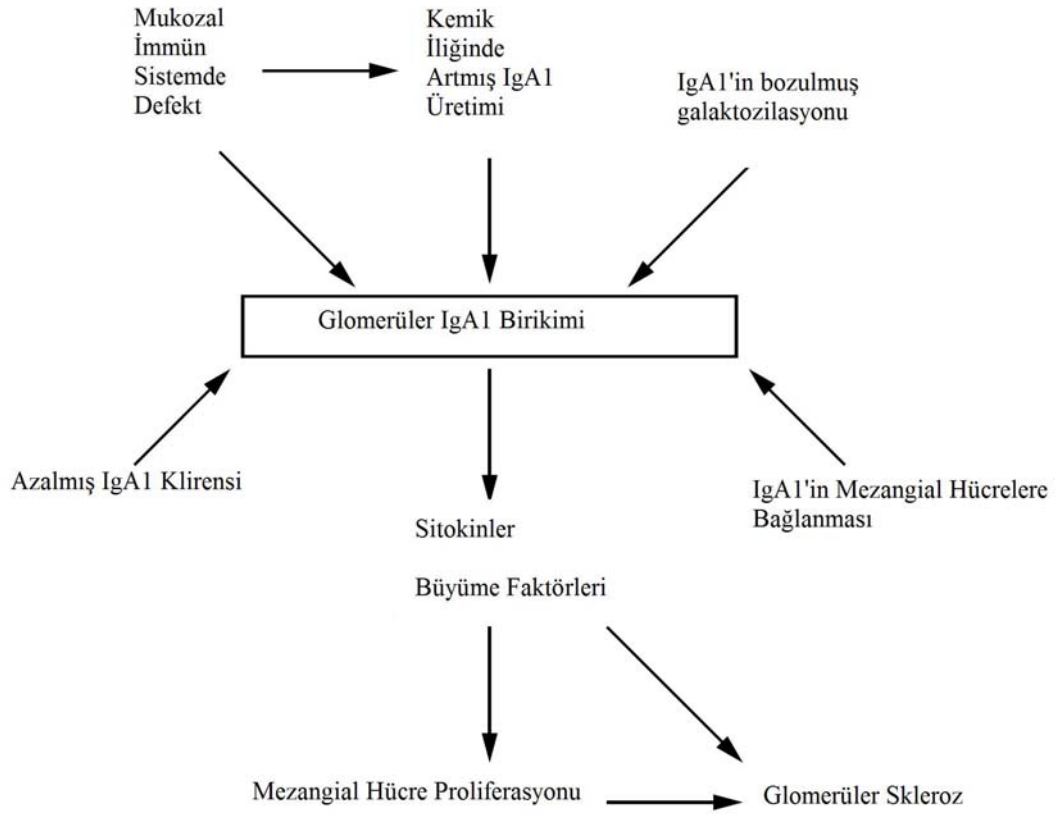
IgA, insan vücudunda en yoğun bulunan immünglobulindir ve esas olarak mukozal savunmada görev almaktadır. IgA'nın iki alt tipi bulunmaktadır; bunlar IgA1 ve IgA2 olarak adlandırılmıştır. Her ikisi de hem monomerik (mIgA) hem de polimerik (pIgA) şekilde bulunabilir [37]. Mukozal antijen sunumu sonucunda, mukoza ilişkili lenfoid doku plazma hücreleri, polimerik IgA üretir ve üretilen bu polimerik IgA epitelden mukozal sıvılara geçer. Dolaşımdaki IgA ise çoğunlukla kemik iliği kaynaklı monomerik IgA1'dir ve fonksiyonu net olarak bilinmemektedir. Dolaşımdaki IgA1 karaciğerde hepatosit asialoglikoprotein ve kuppfer hücre Fcα reseptörleri vasıtası ile temizlenir [36].

IgA nefropatisinde mezangiumda biriken ve patogenezden sorumlu IgA, pIgA1'dir. Eşlik eden IgG ve C3 birikimleri de görülmekte; bu birikimlerin de hastalık patogenezini ve şiddetini ile ilişkili olduğu düşünülmektedir; fakat glomerülonefrit gelişiminde tetikleyici faktörün, diğer birikimlerden ziyade mezangial pIgA1 birikimi olduğu çeşitli hayvan ve insan çalışmaları ile ortaya konmuştur [36, 38].

Patogenezden sorumlu tutulan ana mekanizmalar IgA sentezinin patojenik pIgA1 ve mIgA1 lehine bozulması, anormal galaktozilasyon gibi yapısal IgA bozuklukları, retikuloendotelial sistem ve mezangium tarafından patojenik IgA uzaklaştırımının zaafiyete uğraması ve patojen IgA molekül ve komplekslerinin lokal olarak mezangial inflamasyonu; özellikle de mannoz bağlayıcı lektin yolu ile kompleman aktivasyonunu uyarması olarak sıralanabilir (Şekil 3) [25, 36, 39, 40].

Mannoz bağlayıcı lektin yolağının genetik polimorfizmleri ile glomerüler IgA birikim paternleri arasında ilişki olduğu da gösterilmiştir [41]. Serum IgA düzeyi hastaların yaklaşık % 35'inde yüksek saptanır; fakat bu yüksekliğin hastalık patogenezi ile herhangi bir ilişkisi gösterilememiştir [25, 36].

Şekil 3 IgA nefropatisi patogenezi*

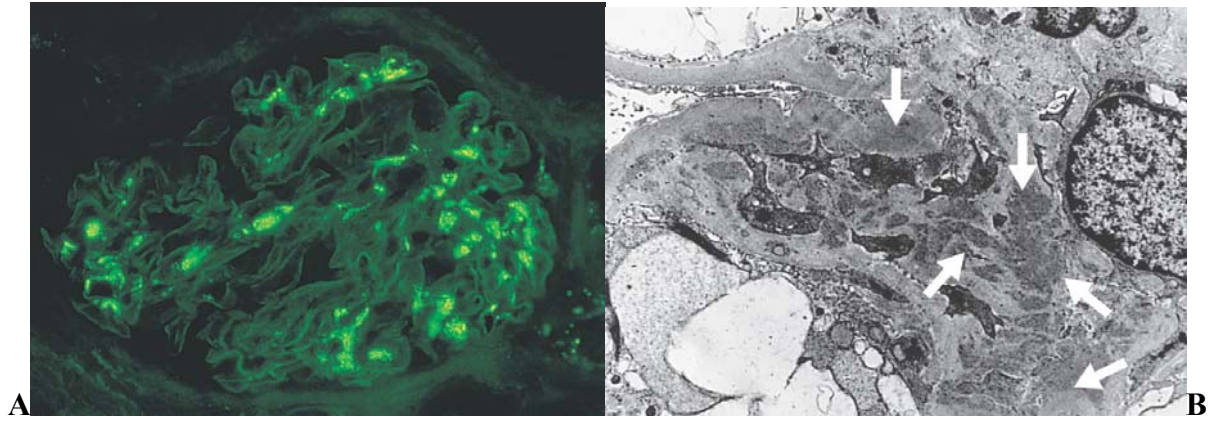


* Donadio, JV

2.6 Histopatoloji

IgA nefropatisinin varlığı, ancak böbrek biyopsisi ile kesinleştirilebilir. Patognomonik histopatolojik bulgu, immunfloresan mikroskopisi altında mezangiumda ve daha az sıklıkla glomerüler kapiller duvar boyunca; belirgin ve baskın globüler IgA birikimidir. IgA birikimine sıklıkla C3 ve IgG birikimi de eşlik eder, fakat her durumda baskın olan IgA'dır (Şekil 4 A, B) [1, 10].

Şekil 4 Mezangial IgA Birikimi (A, B)*



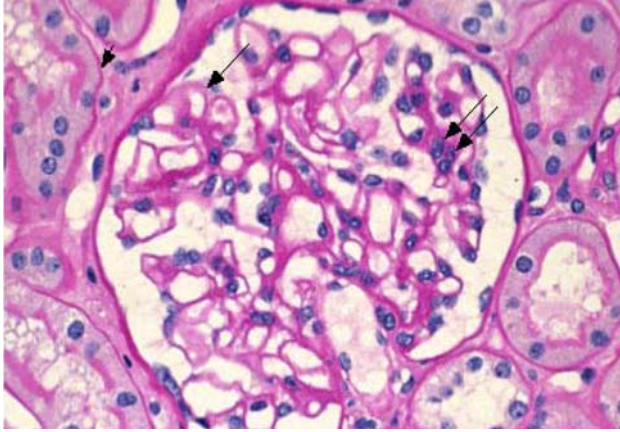
A* Yaygın mezangial IgA birikimi (İmmunfloresan Mikroskopisi) * Feehally, J

B* Mezangial elektron yoğun birikimler (Elektron Mikroskopisi). * Furness, P

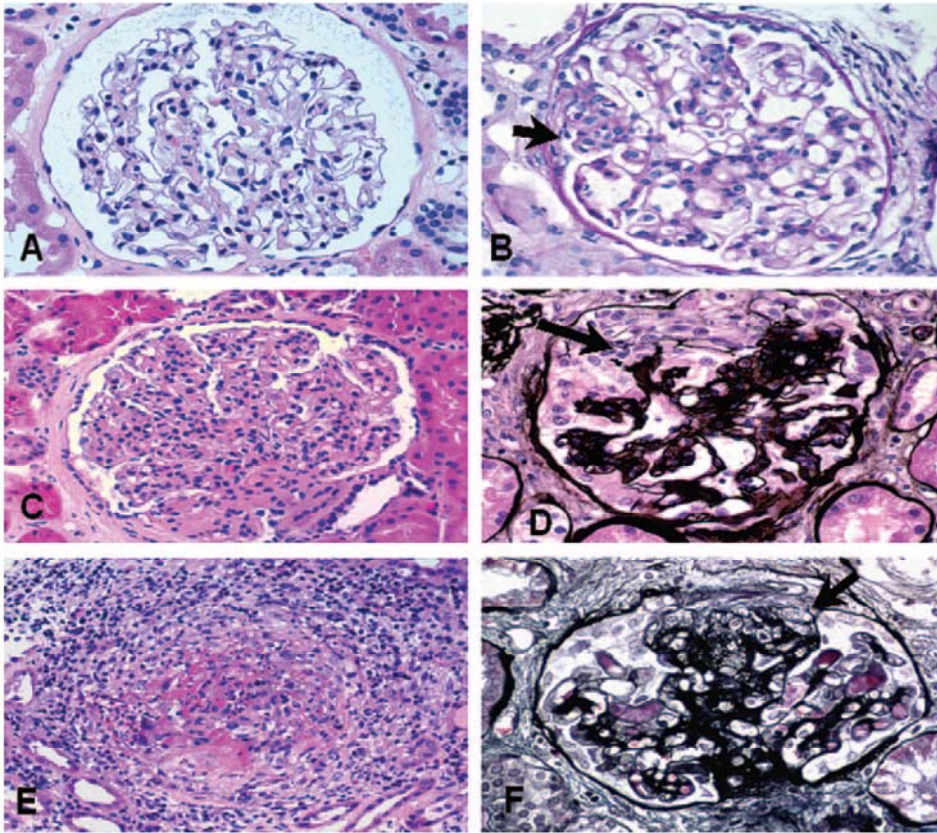
Işık Mikroskopisi Bulguları

IgA nefropatisinin ışık mikroskopisi bulguları geniş çeşitlilik göstermektedir. Neredeyse normal glomerüler yapı veya diffüz mezangioproliferatif glomerülonefritten, fokal segmental glomerülonefrit veya nadiren ekstrakapiller proliferasyonun da eşlik ettiği fokal segmental nekrotizan glomerülonefrite dek değişik aşamada patolojik bulgular saptanabilir (Şekil 5). Fokal segmental veya global glomerüler skleroz, tübüler atrofi ve interstisyel fibroz, hastalığın uzun süreli varlığını gösteren bulgulardır [10, 21, 25].

Şekil 5 Normal Glomerül ve IgA Nefropatisinde görülebilen patolojik bulgular*



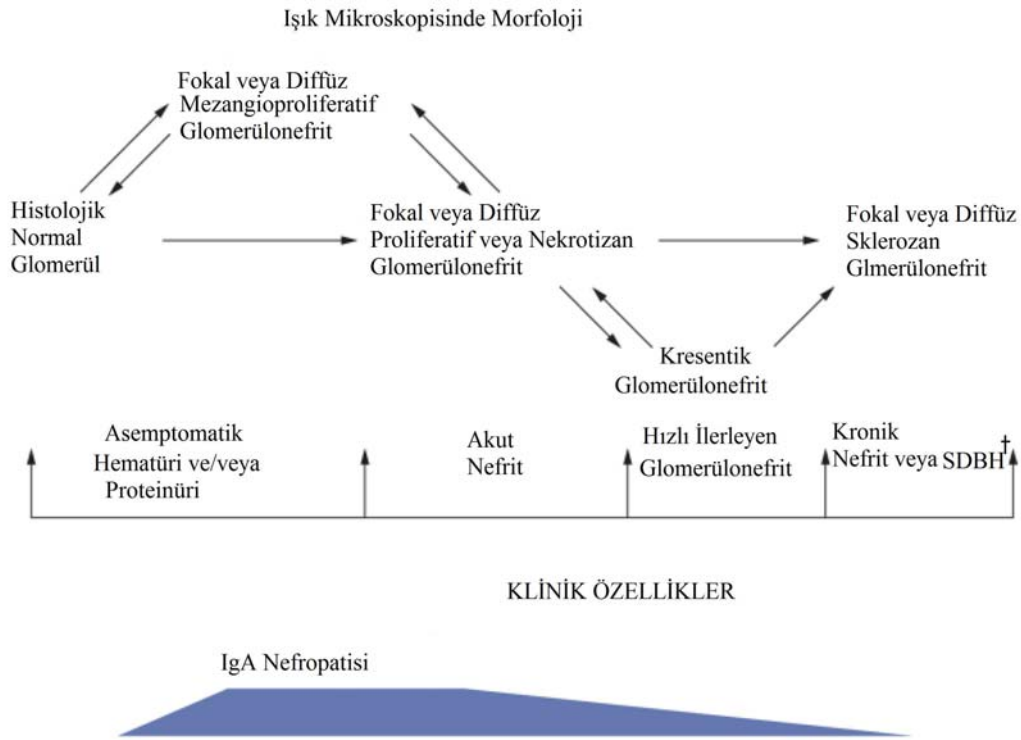
Normal Glomerül: (Işık Mikroskopisi)
Her kapiller öbekte bir veya iki hücre mevcut ve kapiller lümenler açık. Glomerüler kapiller duvar kalınlığı (uzun ok) tübüler bazal membran (kısa ok) kalınlığına yakın. Mezangial hücreler ve mezangial matriks öbeğin merkez veya sap (stalk) bölgesinde yerleşmiştir.



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

Işık mikroskopisi bulgularının toplam IgA tanısı içerisindeki payları da değişkenlik göstermektedir, nefrologlar arası çeşitli biyopsi uygulama algoritmalarının da bu değişkenlikte önemli rolü söz konusudur (Şekil 6). Işık mikroskopisi bulgularına göre yıllar içerisinde pek çok histopatolojik sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir ve bu sınıflandırma sistemlerinin hastalık prognozu üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bu sistemler izleyen bölümlerde detaylı açıklanacaktır.

Şekil 6 Klinik ve histopatolojik bulguların çeşitliliği*



† Son Dönem Böbrek Hastalığı

*Jennette, JC

2.7 Tanısal Yaklaşım

Tanı, çoğu hastalıkta olduğu gibi öykü, fizik muayene ve laboratuvar verilere dayanır; fakat kesinleştirilmesi ancak böbrek biyopsisi ile mümkün olmaktadır. Hastalar, özellikle makroskopik hematüri atakları ve bu atakların enfeksiyöz durumlarla olan ilişkisi açısından detaylı sorgulanmalıdır. Mutlaka dikkatli bir şekilde idrar analizi yapılmalıdır. İdrar örneği, sabah ilk idrardan elde olunmalı ve sediment, olası glomerüler problemi işaret edebilecek eritrosit silendirleri, eritrosit kaskları ve dismorfik eritrositler açısından dikkatle incelenmelidir. İdrar protein atılımı, ya 24 saatlik idrar ya da spot idrar protein / kreatinin oranı yöntemleri kullanılarak hesaplanmalıdır. Bir diğer önemli husus da serum kreatinin ölçümü kullanılarak hastaların glomerüler filtrasyon hızlarının belirlenmesidir. Bütün bu ölçümler tanıda yardımcı olduğu gibi prognozu ön görmede de önemlidir. Serum IgA düzeyi, C3 fragmanları, IgA-fibronektin agregatları, dolaşımdaki IgA içeren immun kompleksler gibi pek çok laboratuvar inceleme yöntemi geliştirilmiş, fakat hiçbirisi kesin tanının oluşmasında böbrek biyopsisinin yerini alamamıştır [21, 24, 42].

İyi bir laboratuvar inceleme ardından biyopsi gerekliliğine karar verilmelidir. Yalnızca hematürisi olan hastalarda, klinik iyi seyirli olacağından biyopsi, 0,5-1 gram/gün'ün üzerinde proteinüri, artmış plazma kreatinin konsantrasyonu veya hipertansiyon gibi klinik seyrin kötü olabileceğini düşündüren bulguların eşliğinde uygulanmalıdır. Biyopsi uygulanmayan hastalar da yıllık kontrollerle takip edilmelidir [5, 28, 43].

2.8 Prognoz ve Klinik, Histopatolojik Öngördürücüleri

IgA nefropatisinin prognozu, uzun süreli takip çalışmaları ile net bir şekilde aydınlatılmıştır. Hastaların ancak % 10'unda idrar bulgularında gerileme olmaktadır. Değişik serilerde tüm hastaların % 10 - 40'ının son dönem böbrek yetmezliğine ilerlediği gösterilmiştir. Son dönem böbrek yetmezliği genellikle tanıdan sonraki 10 ile 20 yıl içerisinde gerçekleşmekte, hastaların büyük bir kısmında hemodiyaliz veya böbrek nakli gibi böbrek yerine koyma tedavileri gerekmektedir. İlk semptomlar başladıktan sonra her yıl hastaların yaklaşık % 1,5'inde son dönem böbrek yetmezliği gelişeceği öngörülmektedir [2, 6].

Tanımlandığı günden beri, klinik gidişi önceden ön gördürebilecek ve ağır seyirli hastalara erken müdahale edebilme imkânını tanıyacak, klinik ve histopatolojik özellikler pek çok çalışmaya konu olmuş ve bu özelliklerle kötü klinik gidiş arasındaki ilişkiler net olarak ortaya konmuştur (Tablo 2) [1, 2, 44].

Tablo 2 IgA Nefropatisinde Prognostik Belirteçler*

Klinik Belirteçler	Histopatolojik Belirteçler
Kötü Prognoz	Kötü Prognoz
İleri Yaş	Işık Mikroskopisi
Semptomların varoluş süresi	Kapsüler yapışıklıklar ve kresentler
Proteinürinin şiddeti	Glomerüler skleroz
Hipertansiyon	Tübüler atrofi
Böbrek fonksiyon bozukluğu	İnterstisyel fibroz
Yüksek beden kitle indeksi	Damar duvarı kalınlık artışı
İyi Prognoz	İmmunfloresan Mikroskopi
Tekrarlayan makroskopik hematüri	Kapiller yumak IgA birikimleri
Prognozu Etkilemeyen	Elektron Mikroskopisi
Cinsiyet	Mezangioliz
Etnisite	Glomerüler bazal membran defektleri
Serum IgA düzeyi	İyi Prognoz
	Işık mikroskopisinde minimal değişiklikler
	Prognozu Etkilemeyen
	IgA birikim yoğunluğu
	Eşlik eden mezangial IgG, IgM ve C3 birikimleri

* Barratt, J

2.9 Oxford Sınıflandırma Sistemi

IgA nefropatisinde klinik gidişi, kanıta dayalı bir şekilde öngördürebilecek, patolog ve klinisyenler tarafından kolaylıkla tekrarlanabilecek ve gelecekteki çalışmalarda ortak bir dil oluşmasını sağlayabilecek histopatolojik sınıflandırma sistemleri geliştirilmeye çalışılmış; bu doğrultuda kısmen amaçları yerine getirebilmiş pek çok sistem yayınlanmıştır. Ne yazık ki bütün bu sınıflandırma sistemleri tekrarlanabilir niteliklerinin zayıflığı, klinik gidiş ile uyumsuzlukları, yeterli kanıt düzeylerine sahip olamamaları veya geçerlilik çalışmalarının başarısızlıkları nedeni ile genel kabul görmemişlerdir [12, 14].

Pek çok çalışmada değişik patolojik özelliklerin klinik gidiş ile bağımsız ilişkileri gösterilmiştir (Tablo 3) [14].

Tablo 3 İlerleyici Böbrek Hastalığı Açısından Histolojik Risk Faktörleri*

Referans	Mezangial Selülarite	Endokapiller Proliferasyon	Kresent	Kapiller Duvar IgA	Fokal Segmental Skleroz	Glomerüloskleroz	İnterstisyel fibroz - Tübüler Atrofi
Nozawa ve ark. [45]							X
Ballardie ve ark. [46]	X						
To ve ark. [47]						X	
Mera ve ark. [48]							X
Daniel ve ark. [49]							X
Vleming ve ark. [50]							X
Freese ve ark. [51]			X	X			X
Hogg ve ark. [52]			X			X	
Katafuchi ve ark. [53]					X		X
Ibels ve ark. [23]					X	X	
Okada ve ark. [54]						X	X
Bogenschutz ve ark. [55]							X
Rekola ve ark. [56]	X						
D'Amico ve ark. [57]		X		X		X	
Boyce ve ark. [58]			X				

X Klinik sonuç ile istatistiksel olarak anlamlı bağımsız ilişki

* Roberts, I.S.

Klinik gidiş ile ilişkili bütün bu patolojik özelliklerin çeşitli kombinasyonları ile pek çok sınıflandırma sistemleri geliştirilmiş, patoloji örneklerinin bu sistemler doğrultusunda incelenmesi önerilmiştir. Bugüne kadar en çok kullanılan sistemler Haas [11] ve Lee ve arkadaşlarının [59] geliştirdikleri sınıflandırma sistemleri olmuştur. Klinik gidiş ile kısmen uyum gösteren, geniş kohortlarda yapılan çalışmalarla oluşturulmuş bu sınıflandırmalar dahi, patolojik özelliklerin tanımı doğrultusunda net tekrarlanabilir niteliklerinin bulunmaması ve yetersiz geçerlilik çalışmaları nedeni ile geniş kullanım alanı bulamamıştır [14].

Uluslararası IgA Nefropatisi Ağı üyesi klinisyen ve patologlar mevcut bu boşluğu giderebilmek, geçerli ve tekrarlanabilir bir sınıflandırma sistemi gerçekleştirebilmek amacı ile 2007 yılında “Oxford Sınıflandırma Sistemi” çalışmasını başlatmışlardır. Bu çalışmaya dört kıtadaki değişik ülkelerden biyopsi ile birincil IgA nefropatisi tanısı almış, 24 saatlik idrar protein atılımı 500 mg ve üzerinde olan, başlangıç glomerüler filtrasyon hızları 30 ml/dk/1,73m²'nin üzerinde, en az 12 aylık takip verileri bulunan; özellikle takiplerinin 5 yılı içerisinde belirgin klirens kaybı olmuş toplam 206 erişkin ve 59 çocuk hasta dâhil edilmiş; hastaların klinik ve patolojik özellikleri geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastaların patolojik özellikleri bağımsız patologlar tarafından kör bir sistem ile değerlendirilmiş ve farklı patologların değerlendirmeleri arasındaki uyum incelenmiştir. Patologlar arasında belli bir ilişki katsayısı elde edemeyen ($r > 0,8$) histopatolojik özellikler sınıflandırma sistemi dışında tutulmuştur [15].

Çalışma 2009 yılında tamamlanmış ve yayınlanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre sınıflandırma sisteminin geliştirilmesinde patologlar arasında daha önce belirtilen tekrarlanabilir nitelik kazanan özellikler, klinik gidiş ile olan ilişkileri açısından da analizlere tabi tutulmuştur. Bu özellikler sırası ile mezangial hiperselülarite skoru, segmental glomerüloskleroz veya yapışıklıklar, endokapiller hiperselülarite, kresent oluşumları, tübüler atrofi/interstisyel fibroz ve arter skorudur [15].

Klinik sonlanım açısından öncelikle tek değişkenli, peşisıra başlangıç ve izlem klinik özelliklerinin de modellere eklendiği çok değişkenli istatistikî analizler uygulandığında, patolojik özelliklerden endokapiller hiperselülarite, kresent

oluşumları ve arter skoru özellikleri dışındakilerin böbrek fonksiyon kaybı ile ilişkili oldukları gösterilmiştir. Endokapiller hiperselülarite özelliği de immunsupresif ilaç kullanımından yüksek faydalanım ile ilişkili olduğundan sınıflandırma sistemine dâhil edilmiş ve sistem mezangial hiperselülarite skoru (M), endokapiller hiperselülarite (E), segmental glomerüloskleroz (S) ve tübüler atrofi – interstisyel fibroz skoru (T) özelliklerini içermiştir [15] (Tablo 4).

Tablo 4 Oxford Sınıflandırma Sistemi Patolojik Tanımlar ve Skorlar

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

Daha önceki çalışmalarda, klinik gidiş ile ilişkisi net olarak gösterilmiş kresent oluşumlarının bu çalışma sonucu oluşturulan sistemde yer alamamasını, yazarlar, en az bir yıllık takip süresi kriterinin daha fazla kresent oluşumu ile birlikte seyredebilecek akut seyirli hastaların çalışma dışında tutulmasına neden olmuş olabileceğine bağlamış, bu hastaların da dâhil edileceği gelecekteki çalışmaların

kresentlerin önemini daha iyi yansıtabileceğini belirtmişler ve bu durumu çalışmalarının kısıtlılıklarından birisi olarak ortaya koymuşlardır.

Çalışmanın geriye dönük olması ve verilerin tek bir merkezden elde edilmemesi nedeni ile ölçüm yöntemleri arasında da farklılıklar olabileceği çalışmanın diğer bir kısıtlılığı olarak gösterilmiştir.

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

Sınıflandırma sistemi henüz farklı bir kohortta geçerlilik ve tekrarlanabilirlik açısından değerlendirilmemiştir. Sistemi oluşturan yazarlar gelecekte yapılacak özellikle ileriye dönük çalışmaların sınıflandırma sistemine ışık tutacağını ve daha da geliştirilmesinde yardımcı olacağını belirtmişlerdir [15].

2.10 Tedavi

IgA nefropatisinin hastalığa özgü her hangi bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Bazı tedavi yöntemlerinin son dönem böbrek yetmezliğine gidişi yavaşlatabildiği gösterilmiştir. Hipertansiyonu veya 1 gr/ gün'ün altında proteinürisi olan hastalarda tek başına veya kombine RAS blokerleri kullanımı ile tansiyon arteryalin hedef değer olan 125/75'in altına, protein atılımının da 1 g/gün'ün altına çekilmesine çalışılmalıdır. Yetersiz yanıt durumunda öncelikle steroid ve sonrasında diğer immunsupresif ilaçlar kullanılabilir.

Nefrotik düzeyde proteinürisi olan veya akut hızlı ilerleyen glomerülo nefriti olan hastalarda steroidlerle birlikte çeşitli diğer immunsupresif tedaviler uygulanmalıdır. IgA nefropatisinin tedavisinde sık kullanılan immunsupresifler, siklofosfamid, azatiopurin, mikofenolat mofetil ve siklosporin olarak sıralanabilir [25].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Retrospektif dosya tarama ve patolojik verilerin yeniden incelenmesi şeklinde düzenlen çalışma için öncelikle Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel (İnvaziv) Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'ndan 46-İOÇ/2010 protokol numaralı karar ile etik kurul onayı alınmıştır.

3.1 Hastalar ve Çalışma İzlem Protokolü

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları Nefroloji Bilim Dalı'nca düzenli takip ve tedavileri sürdürülen, biyopsi ile IgA nefropatisi tanısı kesinleştirilmiş ve olası ikincil nedenler elenmiş, en az 6 aylık izlem verisi bulunan, 40 erişkin hasta dâhil edildi. Hastaların başvuru ve düzenli üçer ay aralıklı takip verileri çalışma formu kullanılarak kaydedildi. Hastaların böbrek biyopsi örnekleri uzman nefro-patolog tarafından "Oxford Sınıflandırma Sistemi" kriterleri (Tablo 4) kullanılarak yeniden değerlendirildi ve sınıflandırmaya uygun bir şekilde kaydedildi. Biyopsi örneklemelerinde kresent oluşumu veya nekroz varlığı da kayıtlara eklendi. Kresent varlığı glomerüllerin % 50'sinden fazlasında kresent oluşumlarının bulunması olarak tanımlandı.

Hastaların başvuru ve biyopsi esnasında elde edilmiş olan verilerinden; cinsiyetleri, yaşları, biyopsi tarihleri, biyopsi endikasyonları, MDRD [60] formülüne göre hesaplanmış tahmini glomerüler filtrasyon hızları (eGFR), mikroskopik veya makroskopik hematüri varlığı, 24 saatlik idrarda günlük protein atılım miktarları (g/gün), sistolik ve diyastolik kan basınçları, diastolik kan basıncı + (sistolik kan basıncı – diyastolik kan basıncı) / 3 formülü ile hesaplanan ortalama arteryal kan basınçları, hipertansiyon varlığı (Ölçülen tansiyon arteryal değeri'nin 140/90'ın üzerinde olması), hâlihazırda antihipertansif veya immunsupresif ilaç kullanıp kullanmadıkları, eğer kullanıyor iseler bu ilaçların isimleri ve başvuru anında akut veya kronik böbrek yetmezliklerinin olup olmadığı, eğer kronik böbrek yetmezlikleri var ise derecesi [61] kaydedildi.

Hastaların üçer aylık düzenli takip ziyaretlerinde elde edilmiş verilerinden; MDRD [60] formülüne göre hesaplanmış tahmini glomerüler filtrasyon hızları, 24 saat idrarda günlük protein atılım miktarları (g/gün), sistolik ve diyastolik kan basınçları, ve diyastolik kan basıncı + (sistolik kan basıncı – diyastolik kan basıncı) / 3 formülü ile hesaplanan ortalama arteriyel kan basınçları, yeni gelişen hipertansiyon varlığı, kullanılmak durumunda kalınan antihipertansif veya immunsupresif ilaçlar ve isimleri kaydedildi.

Elde edilen tüm bu verilerden yola çıkarak son glomerüler filtrasyon hızı, ortalama izlem glomerüler filtrasyon hızı, ilk ve son ölçülen glomerüler filtrasyon hızları arasındaki farklar ve immunsupresif kullanma ihtiyacı gibi sonlanım noktaları oluşturuldu. Sonlanım noktalarına klinik ve histopatolojik verilerin etkileri istatistiksel yöntemler ile incelendi.

3.2 İstatistiksel Analizler

Değişken dağılımları Shapiro Wilk normalite testleri ve Q-Q plotlar kullanılarak değerlendirildi. Örneklem büyüklükleri ve değişken dağılımları göz önünde bulundurularak gruplar arası karşılaştırmalarda Student t testi, ANOVA testi, Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi kullanıldı, eşlenik gruplar arası farklar ise Paired Samples T test ve Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırıldı. Post Hoc test olarak Bonferroni testi kullanıldı. Parametrik değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson; non parametrik veya ordinal değişkenler arası ilişkiler ise Spearman Korelasyon analizleri ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler ise Ki Kare testi ve Fisher's exact test kullanılarak analiz edildi. Sonlanım noktası ile ilişkilerin saptanması amacı ile sürekli bağımlı değişkenlerde Lineer Regresyon Analizi, kategorik bağımlı değişkenlerde Logistik ve Cox Regresyon analizleri kullanıldı. İlişkili saptanan ögelerin bağımsız öngördürücülüklerini değerlendirebilmek için çok değişkenli Lineer, Lojistik ve Cox Regresyon analizleri uygulandı. Parametrik veriler, ortalama ± standart sapma, non parametrik veriler ortanca (minimum-maksimum) ve kategorik veriler de yüzde olarak sunuldu.

İstatistiksel analizler SPSS programının 11.0 versiyonu ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Başlangıçtaki Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmaya dâhil edilen 40 hastanın; % 42,5'i kadın, % 57,5'i erkekti. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması $39,45 \pm 12,07$ idi. Tanı anında ortalama glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) $79,49 \pm 31,22$ ml/dk/1,73m² olarak hesaplandı. Tanı anında dört hastada akut böbrek yetmezliği kliniği mevcuttu. 40 hastanın 12'sinde hipertansiyon tanısı vardı ve bu hastaların 6 tanesi düzenli antihipertansif kullanmaktaydı (3'ü ACE inhibitörü, 3'ü ARB). Başlangıçta steroid veya her hangi bir diğer immunsupresif ilaç kullanan hasta yoktu. Hastaların 24 saatlik idrar protein atılım ortancası 1,12 g/gün, en düşük atılım 0,13 g/gün, en yüksek atılım 9,9 g/gündü. Ortalama arteriyel basınç (MAP) ortalaması ise $92,74 \pm 13,85$ mmHg olarak hesaplandı.

Toplam takip süresi göz önüne alındığında izlem süresi ortancası 40,93, en kısa izlem süresi 6 ay, en uzun izlem süresi ise 201 ay olarak gerçekleşti (Tablo 5).

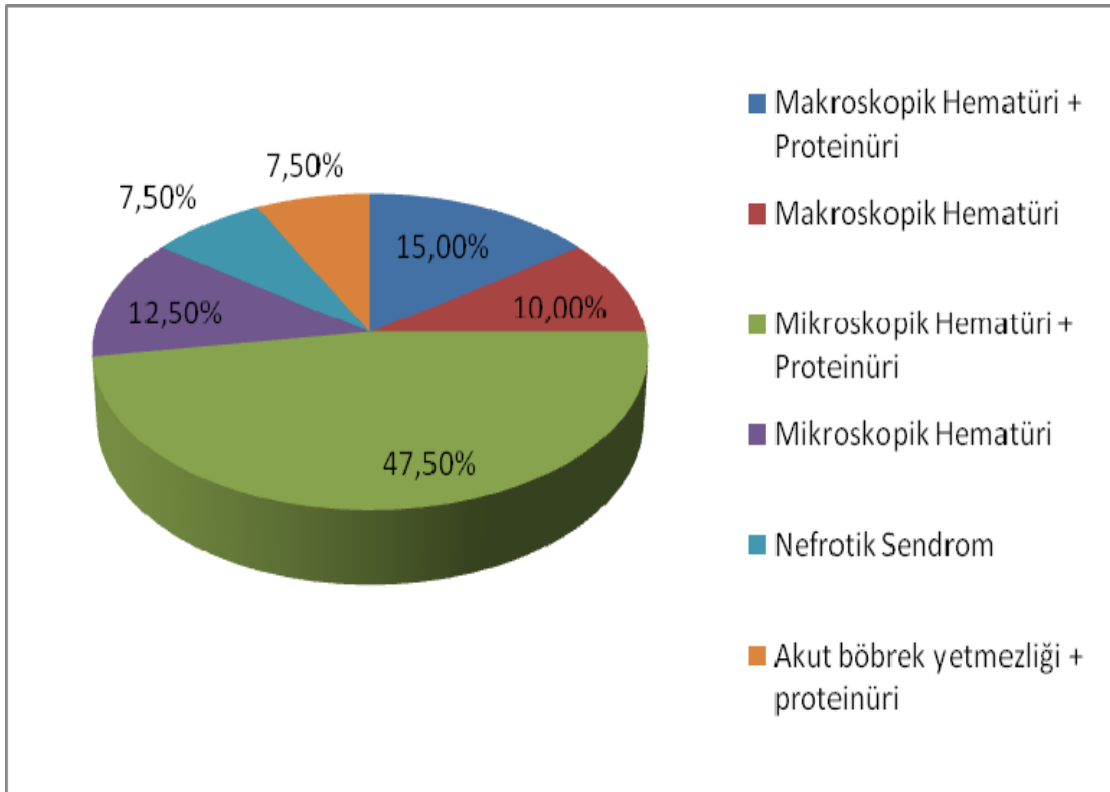
Tablo 5 Başlangıçtaki Demografik ve Klinik Özellikler

Tanı Anındaki Yaş	39,45±12,07	Başvuru eGFR (ml/dk/1,73m²)	79,49±31,22
Cinsiyet		Başvuru Proteinüri (g/gün)	1,12 (0,13-9,9)
Erkek	23 (%57,5)		
Kadın	17 (%42,5)	Ortalama Arteriyel Basınç (mmHg)	92,74±13,85
Başlangıç KBY Evresi		Beden Kitle İndeksi	26,45±3,75
Evre 1 (eGFR≥90)	3 (%7,5)		
Evre 2 (eGFR 89-60)	11 (%27,5)	Takip Süresi (ay)	40,93 (6-201)
Evre 3 (eGFR 59-30)	13 (%32,5)		
Evre 4 (eGFR 29-15)	3 (%7,5)		
Başlangıç ABY	4 (%10)		
Hipertansiyon	12 (%30)		
ACE inhibitörü	3 (%7,5)		
ARB inhibitörü	3 (%7,5)		
Steroid	Yok		
İmmunsupresif	Yok		

4.2 Biyopsi Nedenleri

Hastaların % 25'inde makroskopik hematüri vardı. En sık biyopsi nedeni ise % 60 ile mikroskopik hematüriydi. Nefrotik sendrom kliniği hastaların % 7,5'inde, akut böbrek yetmezliği kliniği ise yine % 7,5'inde mevcuttu. Hastaların % 15'inde makroskopik hematüriye, % 47,5'inde ise mikroskopik hematüriye proteinüri de eşlik etmekteydi. Toplamda hastaların % 77,5'inde patolojik düzeyde proteinüri mevcuttu (Şekil 7).

Şekil 7 Böbrek biyopsisi nedenleri



4.3 Biyopsi Örneklerinde Patolojik Özelliklerin Sıklığı

Hastaların biyopsi örnekleri ayrı ayrı incelendiğinde; % 77,5'inde mezangial hiperselülaritenin, % 30'unda endokapiller proliferasyonun, % 67,5'inde segmental sklerozun, % 50'sinde değişik derecelerde tübüler atrofi ve interstisyel fibrozun, % 25'inde kresent oluşumlarının ve % 17,5'inde de nekrozun bulunduğu görüldü (Tablo 6).

Tablo 6 Patolojik Özellikler

Mezangial Hiperselülarite Skoru	Sıklık (n=40)	Kresent Oluşumu	Sıklık
M 0 ($\leq 0,5$)	9 (% 22,5)	Yok	30 (%75)
M 1 ($> 0,5$)	31 (% 77,5)	Var	10 (%25)
Endokapiller Hiperselülarite		Nekroz	
E 0 (Yok)	28 (% 70)	Yok	33 (%82,5)
E 1 (Var)	12 (% 30)	Var	7 (%17,5)
Segmental Glomerüloskleroz			
S 0 (Yok)	13 (% 32,5)		
S 1 (Var)	27 (% 67,5)		
Tübüler Atrofi – İnterstisyel Fibroz			
TAIF 0 (% 0 – 25)	20 (% 50)		
TAIF 1 (% 26 – 50)	14 (% 35)		
TAIF 2 ($> % 50$)	6 (% 15)		

4.4 Klinik İzlem Özellikleri

Hastaların izlem verileri ele alındığında; % 35 hastada yeni hipertansiyon gelişimi olduğu, grup içerisinde toplam hipertansif hasta oranının % 65 olarak gerçekleştiği görüldü. İzlemde hastaların % 92,5'i renin anjiyotensin sistemi blokeri kullanmıştı. Hastaların % 75'inde kortikosteroid ve % 40'ında da diğer bir immunsupresif ajan kullanılması gerekmişti (% 15'inde siklofosfamid, % 12,5'inde mikofenolik asit, % 17,5'inde azatiopurin, % 2,5'inde siklosporin). Hastaların % 60'ında ACE (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim) inhibitörleri ve % 72,5'inde ARB (Anjiyotensin Reseptör Blokeri) kullanılmış, % 40 hastada ise hem ACE inhibitörü hem ARB belli dönemlerde birlikte kullanılmıştı.

Hastaların son eGFR ortalamaları $86,51 \pm 40,95$ ml/dk/1,73m²; izlem ortalama (tüm takip eGFR'lerinin ortalamaları) eGFR'si $82,33 \pm 36,27$ ml/dk/1,73m² olarak hesaplandı. İzlem sonu protein atılımı ortancası 0,23 g/gün (minimum 0,05, maksimum 4,20); izlem ortalama (tüm takip protein atılımlarının ortalaması) protein atılımı ortancası 0,58 g/gün (minimum 0,05, maksimum 4,20) olarak ölçüldü. İzlem ortalama arteriyel basıncı $99,36 \pm 15,79$ mmHg idi (Tablo 7).

Tablo 7 Klinik İzlem Özellikleri

Yeni Hipertansiyon Gelişimi	14 (% 35)	İzlem İmmunsupresif Kullanımı	16 (% 40)
		Siklofosfamid	6 (% 15)
Toplam Hipertansif Hasta Sayısı	26 (% 65)	Mikofenolik Asit	5 (% 12,5)
		Azatiopurin	7 (% 17,5)
İzlemde RAS Blokeri Kullanımı	37 (% 92,5)	Siklosporin	1 (% 2,5)
İzlemde ACE İnhibitörü Kullanımı	24 (% 60)	Son eGFR (ml/dk/1,73m²)	86,51±40,95
		İzlemde Ortalama eGFR (ml/dk/1,73m²)	82,33±36,27
İzlemde ARB Kullanımı	29 (% 72,5)	Son Proteinüri (g/gün)	0,23 (0,05 – 4,20)
		İzlemde Ortalama Proteinüri (g/gün)	0,58 (1,01 – 5,73)
İzlemde Steroid Kullanımı	30 (% 75)	İzlemde Ortalama Arteriyel Basıncı(mmHg)	99,36±15,79

4.5 Başlangıç ve Klinik İzlem Özelliklerinin Karşılaştırılması

Başlangıçta $79,46 \pm 31,22$ ml/dk/1,73m² olan eGFR ortalaması izlem sonunda istatistiki anlamlı olmamakla birlikte $86,51 \pm 40,95$ ml/dk/1,73m²'ye yükselmişti (p=0,089). Yine izlemde ortalama eGFR anlamlı düzeyde olmasa da başlangıca göre yüksek gerçekleşmişti (p=0,392).

İzlem sonu proteinüri, başlangıç proteinürisinden istatistiki olarak anlamlı düzeyde düşüktü (p<0,001). Yine izlem sırasındaki ortalama proteinüri, başlangıç proteinürisinden anlamlı olarak düşüktü (p<0,001).

İzlem boyunca kaydedilen MAP, başlangıca göre anlamlı yüksekti (p<0,001) (Tablo 8).

Tablo 8 Başlangıç ve İzlem Klinik Verilerinin Karşılaştırılması

		p değeri
Başlangıç eGFR (ml/dk/1,73m²)	Son eGFR (ml/dk/1,73m²)	
79,46±31,22	86,51±40,95	0,089
Başlangıç eGFR (ml/dk/1,73m²)	İzlemde Ortalama eGFR (ml/dk/1,73m²)	
79,46±31,22	82,33±36,27	0,392
Başlangıç Proteinüri (g/gün)	Son Proteinüri (g/gün)	
1,12 (0,13-9,9)	0,23 (0,05-4,20)	<0,001*
Başlangıç Proteinüri (g/gün)	İzlemde Ortalama Proteinüri (g/gün)	
1,12 (0,13 – 9,9)	0,58 (1,01 – 5,73)	<0,001*
Başlangıç Ortalama Arteriyel Basınç (mmHg)	İzlemde Ortalama Arteriyel Basınç (mmHg)	
92,74±13,85	99,36±15,79	<0,001*

*p<0,05

4.6 Klinik Özellikler Arasındaki İlişkiler

Başlangıç ve klinik izlem özellikleri değerlendirildiğinde, başlangıç eGFR ile başlangıç ve izlem proteinürisi arasında negatif yönde istatistiki anlamlı ilişki saptandı ($p=0,005$, $p=0,025$). Yine başlangıç eGFR ile başlangıç ve izlem MAP arasında negatif yönde istatistiki anlamlı ilişki saptandı ($p=0,020$, $p=0,004$).

İzlem sırasında gerçekleşen ortalama eGFR ile de başlangıç ve izlem proteinürisi ($p<0,001$, $p<0,001$) ve başlangıç ve izlem MAP arasında negatif yönde istatistiki anlamlı ilişki saptandı ($p=0,012$, $p=0,003$).

Son kaydedilen eGFR ile başlangıç ve izlem proteinürisi ($p<0,001$, $p<0,001$) ve başlangıç ve izlem MAP arasında negatif yönde istatistiki anlamlı ilişkili saptandı ($p=0,025$, $p=0,016$) (Tablo 9).

Tablo 9 Klinik Özellikler Arasındaki İlişkiler

Başlangıç eGFR	Başlangıç Proteinüri $r=-0,437$ $p=0,005^*$	Başlangıç MAP $r=-0,366$ $p=0,020^*$
Başlangıç eGFR	İzlem Proteinüri $r=-0,331$ $p=0,025^*$	İzlem MAP $r=-0,449$ $p=0,004^*$
İzlem Ortalama eGFR	Başlangıç Proteinüri $r=-0,557$ $p=<0,001^*$	Başlangıç MAP $r=-0,393$ $p=0,012^*$
İzlem Ortalama eGFR	İzlem Proteinüri $r=-0,450$ $p=<0,001^*$	İzlem MAP $r=-0,462$ $p=0,003^*$
Son eGFR	Başlangıç Proteinüri $r=-0,580$ $p=<0,001^*$	Başlangıç MAP $r=-0,354$ $p=0,025^*$
Son eGFR	İzlem Proteinüri $r=-0,546$ $p=<0,001^*$	İzlem MAP $r=-0,380$ $p=0,016^*$

* $p<0,05$

4.7 Patolojik Özellikler ve Başlangıç Demografik Özellikler

Patolojik özellikler açısından hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde özelliklerin varlığı ve yokluğu açısından gruplar arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı fark olmadığı görüldü, tek istisnai durum ise nekroz özelliğinde, nekrozu olan hastalarda olmayan hastalara göre anlamlı oranda yüksek kadın cinsiyet hakimiyeti olması idi (% 85,7 - % 33,3; p=0,011). Her ne kadar hasta grubumuz yaş ve cinsiyet açısından dağınık özellik gösterse de gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 10).

Tablo 10 Patolojik Özellikler ve Başlangıç Demografik Özellikler

	Yaş p değeri	Cinsiyet p değeri	İzlem Süresi p değeri
Mezangial Hiperselülarite			
M0	0,179	0,893	0,330
M1			
Endokapiller Hiperselülarite			
E0	0,345	0,185	0,270
E1			
Segmental Glomerüloskleroz			
S0	0,071	0,720	0,29
S1			
Tübüler Atrofi – İnterstisyel Fibroz			
TAIF0	0,093	0,388	0,342
TAIF1			
TAIF2			
Kresent			
C0	0,522	0,196	0,381
C1			
Nekroz			
N0	0,618	0,029*	0,708
N1			

*p<0,05

4.8 Patolojik Özellikler ve Başlangıç Klinik Özellikler

Patolojik özelliklerin varlığı veya yokluğu açısından başlangıç klinik özellikler değerlendirildiğinde; nekroz varlığı dışında bütün patolojik özelliklerin varlığının, anlamlı düzeyde düşük başlangıç eGFR; anlamlı düzeyde yüksek başlangıç proteinürisi ve yine anlamlı düzeyde yüksek MAP ile ilişkili olduğu görüldü (Tablo 11).

Tablo 11 Patolojik Özellikler ve Başlangıç Klinik Özellikler

	eGFR (ml/dk/1,73m ²)	p değeri	Proteinüri (g/gün)	p değeri	MAP (mmHg)	p değeri
Mezangial Hiperselülarite						
M0	105,55±30,20	0,008*	0,21 (0,13- 0,36)	<0,001*	85,00±8,08	0,043*
M1	71,93±27,58		2,00 (0,21- 9,90)		94,99±14,45	
Endokapiller Hiperselülarite						
E0	89,46±30,51	0,003*	0,71 (0,13- 4,64)	0,002*	88,99±13,60	0,003*
E1	56,24±18,09		2,47 (0,40- 9,90)		101,50±10,33	
Segmental Glomerüloskleroz						
S0	96,28±31,66	0,034*	0,36 (0,13- 9,90)	0,009*	82,92±9,47	0,001*
S1	71,41±28,11		2,00 (0,13- 8,26)		97,47±13,23	
Tübüler Atrofi İnterstiyel Fibroz						
TAIF0	97,74±26,59	<0,001*	0,44 (0,13- 2,80)	<0,001*	87,23±8,87	0,005*
TAIF1	67,09±25,74		1,61 (0,40- 3,18)		95,48±17,08	
TAIF2	47,61±14,39		5,22 (2,20- 9,90)		104,72±11,18	
Kresent						
C0	85,17±31,25	0,045*	0,65 (0,13- 9,90)	<0,001*	89,33±10,73	0,024*
C1	62,46±25,42		2,49 (1,38- 8,26)		102,97±17,49	
Nekroz						
N0	80,52±27,61	0,423	1,00 (0,13- 9,90)	0,067	90,60±12,54	0,058
N1	74,65±47,27		2,46 (0,36- 5,80)		102,86±16,27	

*p<0,05

4.9 Patolojik Özellikler ve Klinik İzlem Özellikleri

Patolojik özelliklerin varlığı veya yokluğu açısından klinik izlem özellikleri değerlendirildiğinde; nekroz varlığı dışında bütün patolojik özelliklerin varlığının, anlamlı düzeyde düşük izlem ortalama ve son eGFR; anlamlı düzeyde yüksek izlem ortalama ve izlem sonu proteinürisi ve yine anlamlı düzeyde yüksek izlem MAP ile ilişkili olduğu görüldü (Tablo 12).

Tablo 12 Patolojik Özellikler ve Klinik İzlem Özellikleri

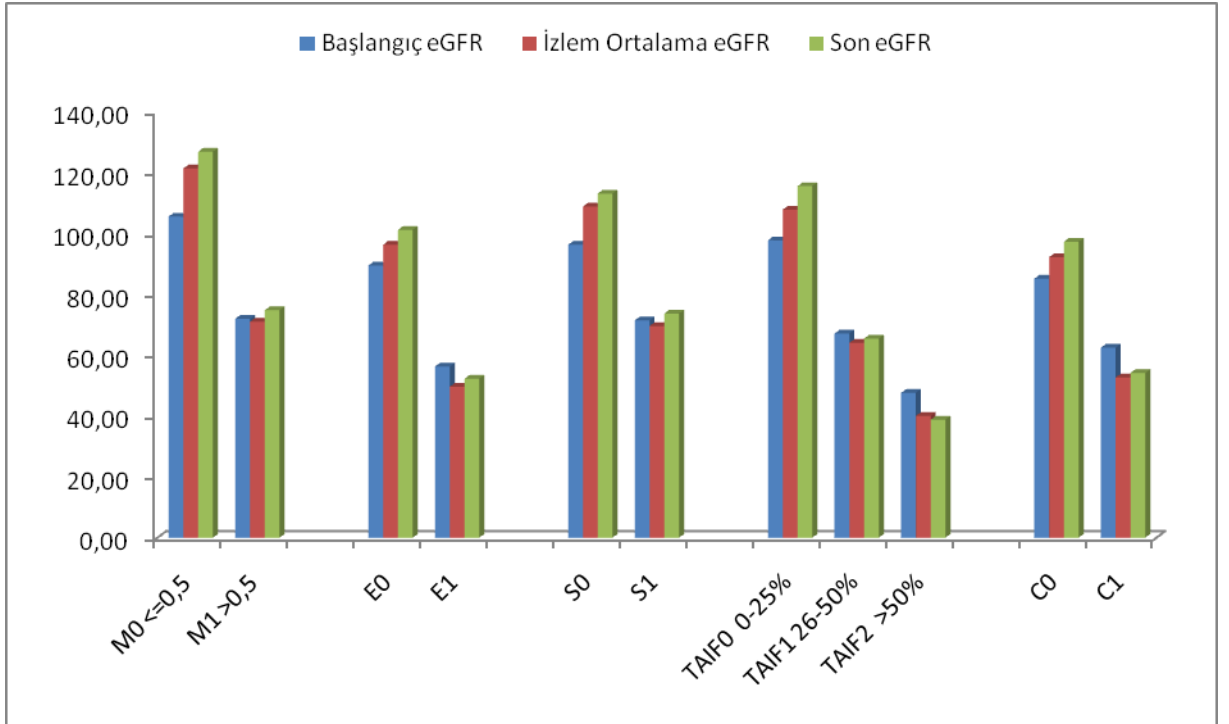
	Ortalama İzlem eGFR (ml/dk/1,73m ²) p değeri	Ortalama İzlem Proteinüri (g/gün) p değeri	Ortalama İzlem MAP (mmHg) p değeri	Son eGFR (ml/dk/1,73m ²) p değeri
Mezangial Hiperselülarite				
M0	121,39±26,14	0,001*	0,18 (0,15-0,32)	<0,001*
M1	70,99±30,61		0,69 (0,10-5,73)	0,002*
Endokapiller Hiperselülarite				
E0	96,34±33,29	<0,001*	0,30 (0,10-3,98)	<0,001*
E1	49,63±16,64		1,14 (0,59-5,73)	0,011*
Segmental glomerüloskleroz				
S0	108,85±36,15	0,002*	0,21 (0,15-5,63)	0,007*
S1	69,55±29,13		0,69 (0,10-5,73)	<0,001*
Tübüler Atrofi İnterstiyel Fibroz				
T0	107,84±29,34	<0,001*	0,24 (0,10-1,41)	<0,001*
T1	64,02±20,94		0,69 (0,29-1,88)	0,007*
T2	40,00±12,63		3,59 (0,59-5,73)	<0,000*
Kresent				
C0	92,22±34,69	0,002*	0,35 (0,10-5,64)	0,017*
C1	52,66±21,38		1,15 (0,29-5,73)	0,004*
Nekroz				
N0	85,41±33,37	0,122	0,44 (0,10-5,73)	0,169
N1	67,78±48,09		0,71 (0,29-1,88)	0,140

*p<0,05

4.10 Patolojik Özellikler ve Başlangıç, İzlem Sırasında ve Sonunda Glomerüler Filtrasyon Hızları: Genel Bakış

Patolojik özelliklerin olmadığı hastalarda takip süresince belirgin glomerüler filtrasyon hızı artışı dikkat çekiciydi. Bütün patolojik özellikler açısından değerlendirildiğinde özelliklerin varlığı; düşük başlangıç, ortalama ve son glomerüler filtrasyon değerleri ile ilişkiliydi. Tübüler atrofi ve interstisyel fibrozun şiddeti arttıkça glomerüler filtrasyon değerleri düşmekteydi. Endokapiller hiperselülarite, tübüler atrofi - interstisyel fibroz ve kresent oluşumları mevcut olan hastalarda takip sonunda değişik derecelerde klirens kaybı kaydedilmişti. Başlangıç glomerüler filtrasyon hızı değeri en düşük grup, şiddetli tübüler atrofi ve interstisyel fibrozu olan hastalardı, bu durum takip ve son glomerüler filtrasyon hızı değerleri için de geçerliydi (Şekil 8).

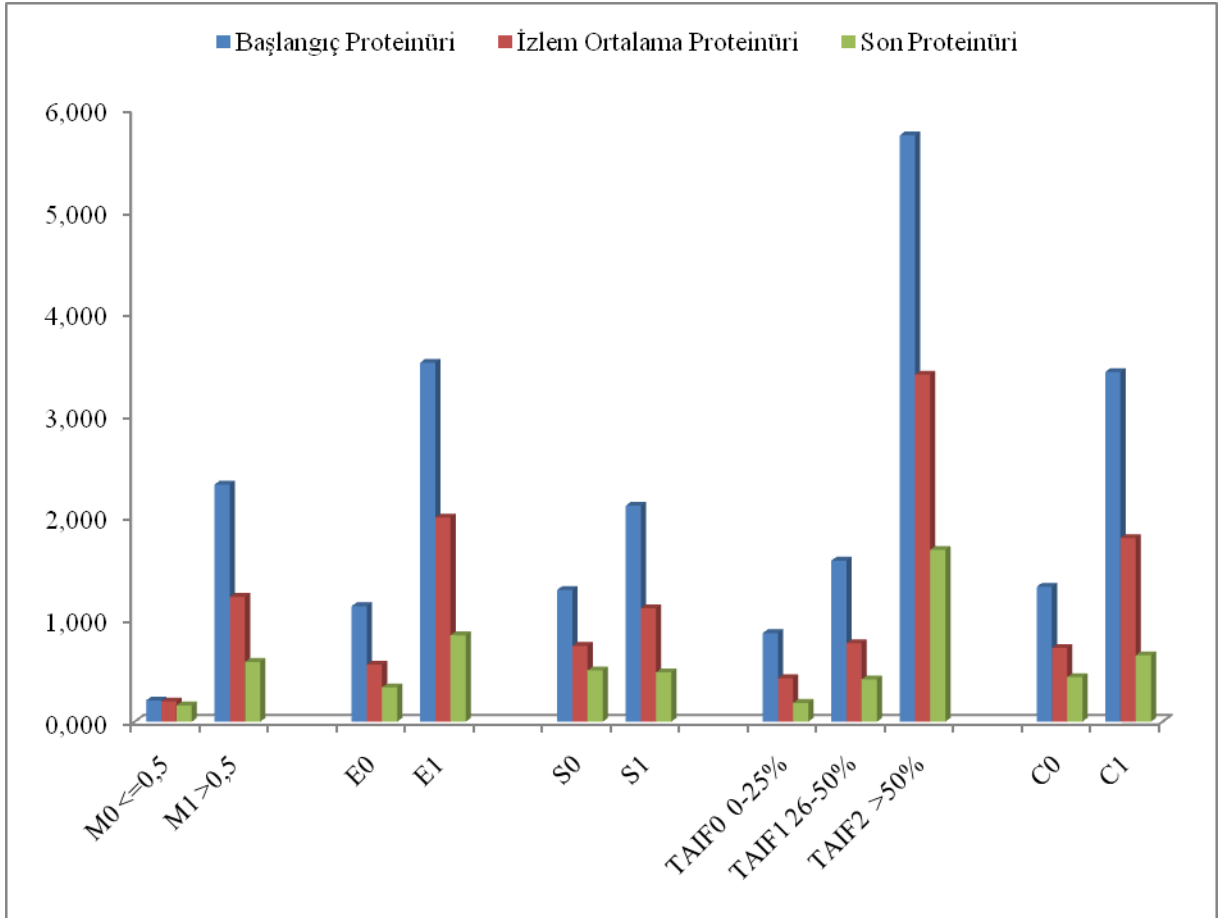
Şekil 8 Patolojik Özellikler ve Başlangıç, İzlem Sırasında ve Sonunda eGFR



4.11 Patolojik Özellikler ve Başlangıç, İzlem Sırasında ve Sonunda Proteinüri: Genel Bakış

Bütün gruplar incelendiğinde izlem sırası ve sonunda proteinüri miktarındaki düşüş dikkat çekiciydi. Şiddetli tübüler atrofi – interstisyel fibrozu olan hastaların başlangıç, izlem ve son proteinüri değerleri diğer bütün gruplardan daha yüksekti. Mezangial hiperselülaritesi olmayan grupta ise en düşük başlangıç, izlem ve son proteinüri değerleri kaydedilmişti. Bütün patolojik özelliklerin varlığı artmış proteinüri değerleri ile ilişkiliydi. Endokapiller hiperselülarite, tübüler atrofi – interstisyel fibroz ve kresent varlığı diğer özelliklerin varlığına oranla daha yüksek proteinüri değerleri ile ilişkiliydi (Şekil 9).

Şekil 9 Patolojik Özellikler ve Başlangıç, İzlem Sırasında ve Sonunda Proteinüri



4.12 Patolojik Özellikler ve İmmünesupresif Tedavi İhtiyacı

Nekroz varlığı dışında diğer bütün patolojik parametrelerin varlığı anlamlı miktarda artmış steroid kullanımı ile ilişkilidir.

Endokapiller hiperselülarite, % 50'nin üzerinde tübüler atrofi – interstisyel fibroz ve kresent varlığı ise istatistiki anlamlı miktarda artmış diğer immünesupresiflerin kullanımı ile ilişkilidir (Tablo 13).

Tablo 13 Patolojik Özellikler ve İmmünesupresif İhtiyacı

	Steroid			Diğer İmmünesupresif Tedaviler		
	Kullanmayan	Kullanan	p değeri	Kullanmayan	Kullanan	p değeri
Mezangial Hiperselülarite						
M0	7 (%77,8)	2 (%22,2)	<0,001*	8 (%88,9)	1 (%11,1)	0,061
M1	3 (%9,7)	28 (%90,3)		16 (%51,6)	15 (%48,4)	
Endokapiller Hiperselülarite						
E0	10 (%35,7)	18 (%64,3)	0,019*	20 (%71,4)	8 (%28,6)	0,037*
E1	0 (%0)	12 (%100)		4 (%33,3)	8 (%64,7)	
Segmental Glomerüloskleroz						
S0	8 (%61,5)	5 (%38,5)	0,001*	10 (%76,9)	3 (%23,1)	0,177
S1	2 (%7,4)	25 (%92,6)		14 (%51,9)	13 (%48,1)	
Tübüler Atrofi – İnterstisyel Fibroz						
TAIF0	9 (%45)	11 (%55)	0,016*	14 (%70)	6 (%30)	0,09
TAIF1	1 (%7,1)	13 (%92,9)		9 (%64,3)	5 (%35,7)	0,333 ^a
TAIF2	0 (%0)	6 (%100)		1 (%16,7)	5 (%83,3)	0,029 ^{b*}
Kresent						
C0	10 (%33,3)	20 (%66,7)	0,043*	22 (%73,3)	8 (%26,7)	0,007*
C1	0 (%0)	10 (%100)		2 (%20)	8 (%80)	
Nekroz						
N0	10 (%30,3)	23 (%69,7)	0,161	22 (%66,7)	11 (%33,3)	0,094
N1	0 (%0)	7 (%100)		2 (%28,6)	5 (%71,4)	

*p<0,05

4.13 Steroid ve Diğer İmmüsupresif Tedavi İhtiyacı ile Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

Steroid ve immüsupresif ilaçları kullanması gereken veya gerekmeyen hastaların başlangıç ve izlem klinik özellikleri değerlendirildiğinde; ilaç kullanması gereken hastaların başlangıç, izlem ve son eGFR değerleri kullanmayan hastalara göre anlamlı düzeyde düşüktü. İlaç kullanması gereken hastaların başlangıç, izlem ve son protein atılımı değerleri de kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksekti (Tablo 14).

Tablo 14 Steroid ve Diğer İmmüsupresif İlaç İhtiyacı ile Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

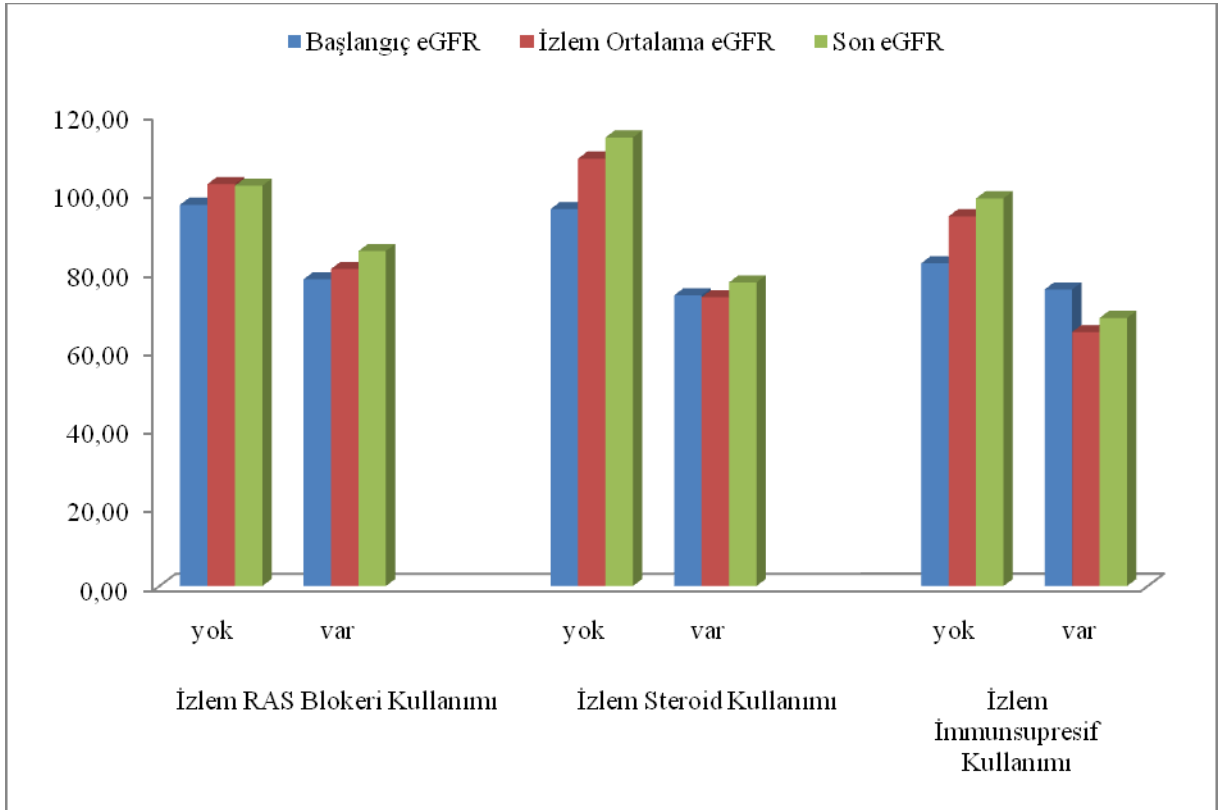
	Başlangıç eGFR (ml/dk/1,73m ²)	Son eGFR (ml/dk/1,73m ²)	Ortalama İzlem eGFR (ml/dk/1,73m ²)
Steroid			
Kullanmayan	95,96±22,62 *	114,18±29,40 *	108,79±26,43 *
Kullanan	74,01±32,05	77,29±40,43	73,50±35,07
Diğer İmmüsupresifleri			
Kullanmayan	82,15±25,38	98,68±35,99 *	94,11±32,04 *
Kullanan	75,50±38,96	68,25±42,19	64,65±35,93
	Başlangıç Proteinüri (g/gün)	Son Proteinüri (g/gün)	Ortalama İzlem Proteinüri (g/gün)
Steroid			
Kullanmayan	0,21 (0,13-0,69) *	0,12 (0,05-0,48) *	0,18 (0,10-0,44) *
Kullanan	2,05 (0,32-9,90)	0,32 (0,05-4,20)	0,70 (0,18-5,73)
Diğer İmmüsupresifleri			
Kullanmayan	0,63 (0,13-2,80) *	0,19 (0,05-1,37) *	0,27 (0,10-1,88) *
Kullanan	2,48 (0,36-9,90)	0,35 (0,05-4,20)	0,95 (0,29-5,73)

* P<0,05

4.14 İlaç Kullanımı ve Başlangıç, İzlem Sırasında ve Sonunda Glomerüler Filtrasyon Hızları: Genel Bakış

RAS blokeri, steroid veya diğer immunsupresif ilaç kullanımı zorunda kalınan hastaların tamamında daha düşük glomerüler filtrasyon değerlerinin saptanması dikkat çekiciydi. İlaç kullanmayan ve RAS blokajı yapan ilaçları kullanan hastalarda, izlem süresince glomerüler filtrasyon hızında artış kaydedilmişti. Steroid kullanan hastaların glomerüler filtrasyon hızları izlem sonunda artış göstermiş, bu artış diğer immunsupresif ilaçları kullanan hastalarda tespit edilememişti (Şekil 10).

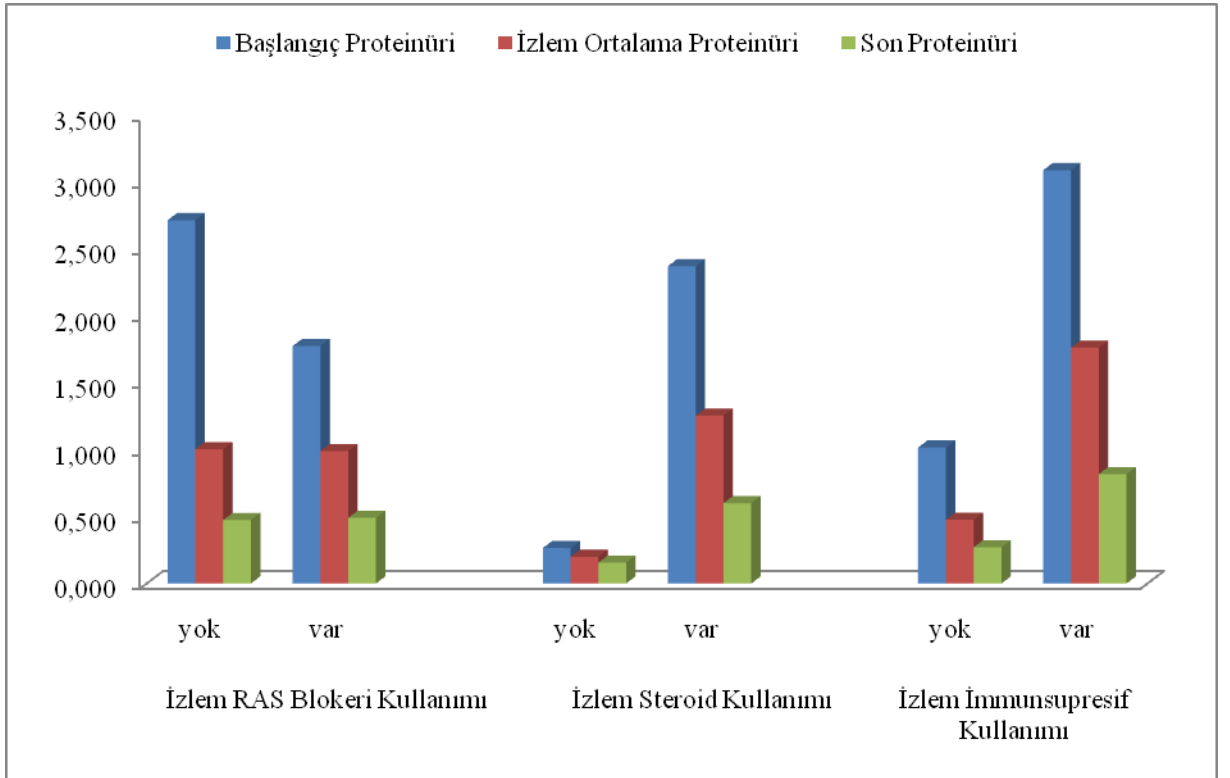
Şekil 10 İlaç Kullanımı ve Başlangıç, İzlem Sırasında ve Sonunda eGFR



4.15 İlaç Kullanımı ve Başlangıç, İzlem Sırasında ve Sonunda Proteinüri: Genel Bakış

RAS blokajı yapan ilaçları kullanan hastalarda başlangıç protein atılımı miktarı kullanmayanlara oranla düşük olsa da bu durum izlem ve son protein atılımı miktarı için geçerli değildi. Steroid ve immunsupresif ilaç kullanması gereken hastaların daha yüksek proteinüri miktarlarına sahip olmaları dikkat çekiciydi. Bütün gruptaki hastalarda, izlem ve izlem sonunda belirgin proteinüri azalması kaydedilmişti. En yüksek proteinüri değerleri immunsupresif kullanmak durumunda kalan hastalarda elde edilmişti (Şekil 11).

Şekil 11 İlaç Kullanımı ve Başlangıç, İzlem Sırasında ve Sonunda Proteinüri



4.16 Patolojik Özelliklerin Varlığının Klinik Gidişi Öngördürücülüğü (Tek Değişkenli Analizler)

Patolojik özelliklerin, sonlanım noktaları olan son eGFR ve izlem sırasındaki eGFR açısından tek değişkenli regresyon analizi ile değerlendirilmesi sonucu; her bir patolojik özellik varlığının, ayrı ayrı, anlamlı düzeyde öngördürücü olduğu belirlendi.

Patolojik özelliklerin, sonlanım noktası olan glomerüler filtrasyon hızı farkı açısından tek değişkenli regresyon analizi ile değerlendirilmesi sonucu; yalnızca tübüler atrofi – interstisyel fibroz ve kresent oluşumu varlığının, anlamlı düzeyde öngördürücü olduğu belirlendi (Tablo 15).

Tablo 15 Patolojik Özelliklerin Varlığının Klinik Gidişi Öngördürücülüğü (Tek Değişkenli Analiz)

Son eGFR (ml/dk/1,73m ²)		İzlem Ortalama eGFR (ml/dk/1,73m ²)		GFR Farkı (ml/dk/1,73m ²)	
β (s.d)	p	β (s.d)	p	β (s.d)	p
Mezangial Hiperselülarite					
-52,09 (13,24)	<0,001*	-50,40 (11,26)	<0,001*	-18,47 (9,29)	0,054
Endokapiller Hiperselülarite					
-48,93 (11,91)	<0,001*	-46,71 (10,16)	<0,001*	-15,71 (8,52)	0,073
Segmental Glomerüloskleroz					
-39,43 (12,46)	0,003*	-39,30 (10,64)	0,001*	-14,56 (8,38)	0,090
Tübüler Atrofi – İnterstisyel Fibroz					
-41,11 (6,09)	<0,001*	-36,22 (5,43)	<0,001*	-14,75 (5,08)	0,006*
Kresent					
-43,13 (13,43)	0,003*	-39,56 (11,78)	0,002*	-20,41 (8,81)	0,026*

*p<0,05

4.17 Patolojik Özelliklerin Varlığının Klinik Gidişi Öngördürücülüğü (Çok Değişkenli Analizler)

Patolojik özelliklerden, sonlanım noktaları ile tek değişkenli analizlerde öngördürücü niteliği belirlenenler, iki model halinde çok değişkenli analizlere tabi tutuldu. Birinci modelde patolojik değişkenlerin, başlangıç eGFR, başlangıç proteinüri miktarı ve başlangıç MAP'a göre uyarlanarak, bağımsız öngördürücülükleri değerlendirildi. İkinci modelde ise patolojik değişkenlerin, başlangıç eGFR, izlem ortalama proteinüri miktarı ve izlem MAP'a göre uyarlanarak bağımsız öngördürücülükleri değerlendirildi. Her iki modelde de tübüler atrofi - interstisyel fibroz ve kresent özelliklerinin sonlanım noktaları açısından bağımsız öngördürücü oldukları tespit edildi (Tablo 16).

Tablo 16 Patolojik Özelliklerin Varlığının Klinik Gidişi Öngördürücülüğü

Ortalama İzlem eGFR (ml/dk/1,73m ²)				Son eGFR (ml/dk/1,73m ²)			
Model A (r ² =0,847) †		Model B (r ² =0,844) †		Model A (r ² =0,784) †		Model B (r ² =0,785) †	
β (s.d)	p	β (s.d)	p	β (s.d)	p	β (s.d)	p
Mezangial Hiperselülarite							
-7,79 (7,91)	0,332	-11,54 (7,89)	0,154	-5,41 (10,61)	0,614	-10,26 (10,47)	0,334
Endokapiller Hiperselülarite							
-11,43 (7,17)	0,121	-9,99 (7,19)	0,174	-8,07 (9,61)	0,407	-6,95 (9,53)	0,471
Segmental Glomerüloskleroz							
-13,41 (7,31)	0,076	-14,36 (7,68)	0,071	-10,75 (9,81)	0,282	-11,79 (10,19)	0,256
Tübüler Atrofi – İnterstisyel Fibroz							
-14,01 (6,02)	0,027*	-13,29 (6,16)	0,039*	-20,99 (8,07)	0,014*	-21,56 (8,17)	0,013*
Kresent							
-16,40 (7,11)	0,028*	-15,80 (6,94)	0,030*	-20,32 (9,53)	0,041*	-20,48 (9,21)	0,034*
eGFR Farkı (ml/dk/1,73m²)							
Model A (r ² =0,390)*		Model B (r ² =0,381)*					
β (s.d)	p	β (s.d)	p				
Tübüler Atrofi – İnterstisyel Fibroz							
		-24,85 (7,73)	0,003*			-25,80 (7,90)	0,002*
Kresent							
		-23,28 (9,33)	0,018*			-22,70 (9,13)	0,018*

† p<0,001 *p<0,05

Model A Patolojik Özellikler + Başlangıç eGFR, MAP, Proteinüri (Çok Değişkenli)

Model B Patolojik Özellikler + Başlangıç eGFR, İzlem MAP, İzlem Proteinüri (Çok Değişkenli)

4.18 Patolojik Özelliklerin İmmüsupresif Kullanımını Öngördürücülüğü

Patolojik özelliklerin steroid dışı immüsupresif kullanımını öngördürücülüğünü belirlemek amacı ile izlemde immüsupresif başlangıç ayına göre kurgulanmış öncelikle tek değişkenli ve sonrasında çok değişkenli Cox Regresyon analizleri uygulandı.

Tek değişkenli Cox Regresyon analizinde endokapiller hiperselülarite, tübüler atrofi – interstisyel fibroz ve kresent özelliklerinin immüsupresif kullanımını öngördürdükleri belirlendi. Başlangıç eGFR, başlangıç protein atılımı miktarı ve başlangıç MAP'a göre uyarlanmış çok değişkenli analizde ise immüsupresif kullanımı açısından kresent varlığının bağımsız öngördürücü olduğu saptandı (Tablo 17).

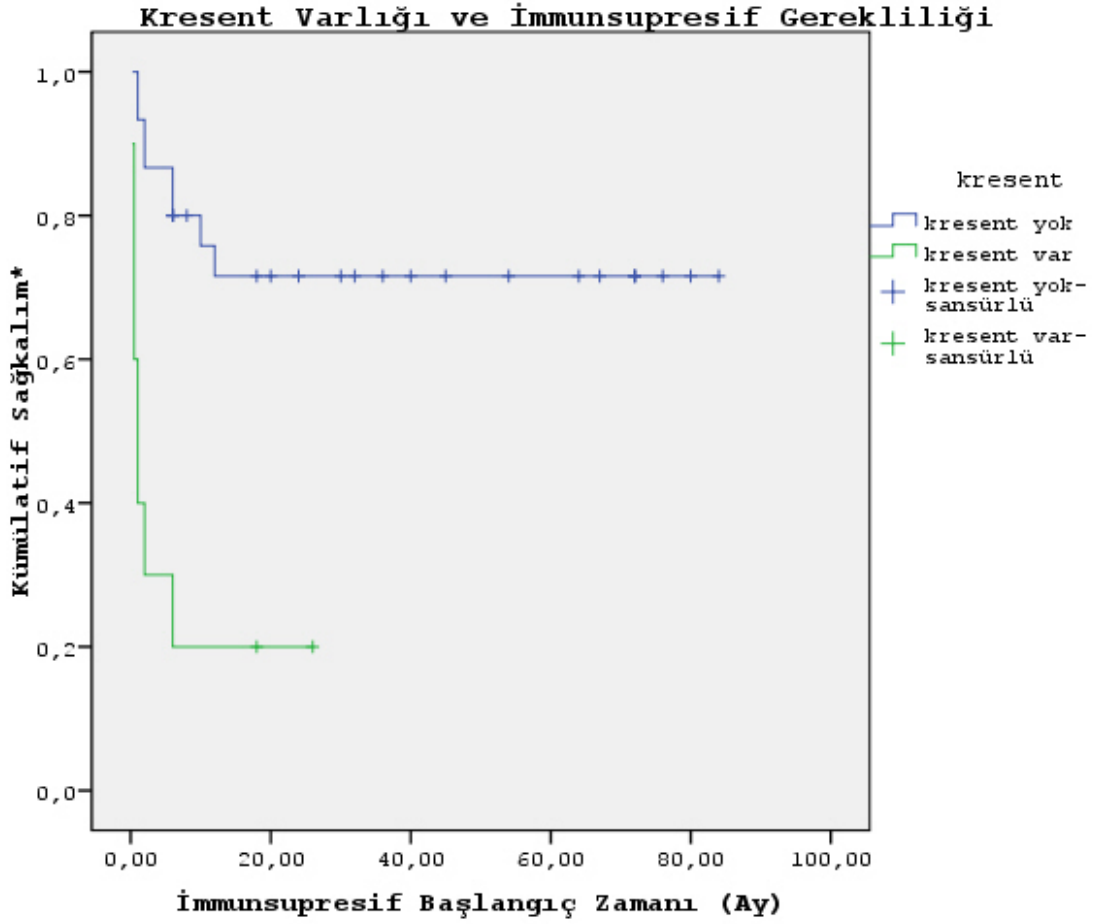
Mevcut Oxford Sınıflandırma Sistemi içerisinde yer edinememiş olan kresent özelliği için immüsupresif kullanımı açısından Kaplan Meier sağkalım eğrileri de çizdirildi (Şekil 12).

Tablo 17 Patolojik Özelliklerin İmmüsupresif Kullanımını Öngördürücülüğü

	İmmüsupresif Kullanımı			
	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	HR (%95 CI)	p	HR (%95CI)	p [†]
Mezangial Hiperselülarite				
M0	1			
M1	5,69 (0,75-43,19)	0,093	-	-
Endokapiller Hiperselülarite				
E0	1		1	
E1	3,58 (1,33-9,67)	0,012*	1,71 (0,35-8,32)	0,506
Segmental Glomerüloskleroz				
S0	1			
S1	2,67 (0,76-9,37)	0,128	-	-
Tübüler Atrofi – İnterstisyel Fibroz				
TAIF0	1		1	
TAIF1	1,28 (0,39-4,20)		0,39 (0,08-1,86)	
TAIF2	4,98 (1,50-16,48)	0,009*	1,67 (0,14-19,54)	0,24
Kresent				
C0	1		1	
C1	5,73 (2,11-15,56)	0,001*	4,86 (1,06-22,38)	0,042*

[†] Patolojik Özellikler + Başlangıç eGFR, MAP, Proteinüri (Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi)

Şekil 12 Kresent Varlığı ve İmmüsupresif Kullanımı Açısından Sağkalım Eğrileri



* Kümülatif Sağkalım: Takip süresinde immüsupresif ilaç kullanımı ihtiyacının saptanmadığı hasta yüzdesi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, en sık birincil glomerülo nefrit nedeni olmasına rağmen, halen klinik ve patolojik özellikler açısından uluslararası kabul görmüş ve tekrarlanabilir niteliği yüksek bir sınıflandırma sistemi bulunmayan IgA nefropatisi ile ilgili; IgA nefropatisi ağı üyesi klinisyen ve patoloğlar tarafından geliştirilen en yeni ve ümit vaadeden “Oxford Sınıflandırma Sistemi” kendi hasta grubumuzda, tekrarlanabilirlik ve geçerlilik açısından incelenmiş, sisteme dâhil edilmeyen kresent oluşumları ve nekroz özellikleri de değerlendirilerek, patolojik özelliklerin hem klinik sonlanım noktaları hem de ilaç kullanımı ile olan ilişkileri araştırılmıştır [15, 62].

Yapılan analizler sonucunda sınıflandırma sisteminin geçerliliği ve tekrarlanabilirliği net bir şekilde ortaya konmuş, ek olarak sınıflandırma sisteminde yer bulamamış kresent oluşumlarının da kötü klinik seyir ve artmış immünyüpresif ilaç kullanımı ile olan sıkı ilişkisi gösterilmiştir.

Çalışmamızda tüm IgA nefropatili hastalara uygulanması düşünülen bir sınıflandırma sisteminin bütün yönleri ile irdelenebilmesi amacı ile her hangi bir dışlama kriteri oluşturulmadan, takibimizdeki en az 6 aylık izlem verileri bulunan bütün hastalar analizlere dâhil edilmiştir. Bu açıdan çalışmamızın pek çok dışlama kriteri ile yola çıkmış ve bu nedenle akut ve hızlı seyirli kresent oluşumları açısından zengin bir grubu dışlayacak şekilde dizayn edilmiş sınıflandırma sisteminin referans çalışmasından kurgusal olarak daha üstün olduğu söylenebilir.

Çalışma sonunda elde edilen demografik veriler değerlendirildiğinde tanı yaşı ortalaması 39,75 olarak gerçekleşmiş, zayıf da olsa erkek cinsiyet hakimiyeti gözlenmiştir. Genellikle 20 – 30’lu yaşları etkilediği bilinen IgA nefropatisi açısından hastalarımızda saptanan kısmen ileri yaş ortalaması ülkemizde rutin tarama programları uygulanmaması ve biyopsinin eşlik eden proteinüri veya klirens kaybı olan hastalara saklanmasıyla bağlantılıdır. Belirgin ırksal farklılık gösteren IgA nefropatisi sıklığı ve cinsiyet dağılımı gibi demografik veriler açısından toplumumuzun özelliklerini yansıtır nitelikte geniş çaplı bir çalışmaya literatürde rastlanamamıştır.

Hastaların biyopsi nedenleri incelendiğinde en sık klinik başvuru ve biyopsi nedeninin proteinürinin eşlik ettiği veya etmediği uzun süreli ve ısrarcı mikroskopik hematüri olduğu görüldü (% 60). Literatürde en sık başvuru kliniği olarak makroskopik hematüri gösterilse de bu durum incelediğimiz hasta grubu için geçerli değildi. Hastalarımızın sadece % 25'inde proteinürinin eşlik ettiği veya etmediği makroskopik hematüri bulunmaktaydı. Sıklıklardaki değişkenlik, ülkemizdeki klinisyenler tarafından biyopsinin proteinüri veya klirens kaybının eşlik ettiği hastalara saklanmasıyla bağlandı. Hasta grubumuzda da patolojik düzeyde başlangıç proteinüri atılımı (% 77,5) ve başlangıç düşük klirens sıklığı (% 75) ciddi oranda yüksekti.

Patolojik veriler incelendiğinde hasta grubumuzda, her bir patolojik özelliğin değişik sıklıklarda bulunduğu görülmüştür. Preparatlarda en sık rastlanan patolojik özellik % 77,5 ile mezangial hiperselülarite varlığı olmuştur. Bu bulgu yeni geliştirilen sınıflandırma sistemine temel oluşturan hasta topluluğu ile benzerdir [15]. Sınıflandırma sistemi içerisinde kendine çeşitli sebeplerden yer bulamamış kresent varlığı, biyopsi örneklerinin % 25'inde, nekroz özelliği ise hastaların % 17,5'inde gözlenmiştir. Sınıflandırma sisteminin oluşturulmasında temel alınan hasta grubunda ise bu oran çok daha düşük düzeyde saptanmıştır. Hasta grubumuz ile sınıflandırma sistemine temel oluşturan hasta grubu arasındaki bu fark, sınıflandırma sistemine bir yıldan az takip süreli hastaların dâhil edilmemesi ve bu nedenle daha ağır seyirli ve akut başlangıçlı hastaların dışlanması ile açıklanabilir. Oxford Sınıflandırma Sistemi'ni oluşturan yazarlar da bu durumu çalışmalarının bir kısıtlılığı olarak ortaya koymuşlardır [15].

Başlangıç klinik özellikleri ile sonlanım noktaları karşılaştırıldığında başlangıç glomerüler filtrasyon hızındaki düşüklüğün, başlangıç protein atılım miktarındaki yüksekliğin ve başlangıç ortalama arterial basıncındaki yüksekliğin tek tek kötü sonlanım özellikleri ile ilişkili oldukları gözlenmiştir. Bu durum geçerliliğini yaş ve cinsiyete göre veriler düzenlendiğinde de korumuştur. Bu bulgular literatürde IgA nefropatisinin klinik gidişi ile ilgili yapılmış geniş çaplı çalışmalar ile kuvvetli benzerlik göstermektedir. D'Amico ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınladıkları ve geniş çaplı

prognoz çalışmalarını değerlendirdikleri derlemede de benzer şekilde yüksek başlangıç proteinürisi, düşük başlangıç glomerüler filtrasyon hızı ve yüksek başlangıç tansiyon arteriyel değerleri, kötü renal prognoz ile ilişkili saptanmıştır. [1, 2, 15, 44].

Patolojik özelliklerin klinik sonlanım noktalarına katkıları ve öngördürücü değerleri incelendiğinde nekroz özelliği hariç diğer bütün patolojik özellikler tek değişkenli analizlerde kötü sonlanım noktaları ile ilişkili bulunmuştur. Bu durum hastaların yaş ve cinsiyetinden bağımsızdır. Bu bulgu sınıflandırma sisteminin geçerliliğini net bir şekilde desteklemekteydi. Literatürde her bir patolojik değişkenin varlığının prognozu kötü yönde etkilediği ile ilgili net bir birikim söz konusudur. Bu özelliklerin tek tek veya birlikte varlıklarının prognozu anlamlı düzeyde kötü etkilediği Oxford Sınıflandırma Sistemi ile de ortaya konulmuştur. Çalışma bulgularımız da bu durumu desteklemektedir. Ayrıca sınıflandırma sisteminde klinik sonlanım noktalarına etkisi net olarak gösterilememiş endokapiller hiperselülarite özelliğinin de Haas M. ve arkadaşlarının [13] ve D'Amico ve arkadaşlarının [57] çalışmalarında gösterdikleri gibi klinik gidişi anlamlı düzeyde kötü yönde etkilediği saptanan bulgular arasındadır [15].

Başlangıç glomerüler filtrasyon hızı, başlangıç protein atılımı, başlangıç ortalama arterial basıncı ve başlangıç glomerüler filtrasyon hızı, izlem ortalama protein atılımı, izlem ortalama arterial basıncı verileri ile oluşturulmuş iki model halindeki çok değişkenli analizlerde de tübüler atrofi – interstisyel fibroz ve kresent varlığı anlamlı bağımsız öngördürücü patolojik özellikleri vurgulanmıştır. Sınıflandırma sistemine temel oluşturan hasta topluluğunda klinik sonlanım noktaları açısından çok değişkenli analizlerde mezangial hiperselülarite ve tübüler atrofi – interstisyel fibroz varlığı bağımsız öngördürücüler iken çalışmamızda mezangial hiperselülarite varlığı bağımsız öngördürücü nitelik kazanamamış, kresent oluşumu ise sınıflandırma sisteminde tek değişkenli analizlere dahi dâhil edilmemiş iken çalışmamızda bağımsız öngördürücü nitelik kazanmıştır. Mezangial hiperselülarite tanımı gereği, büyük bir hasta kesiminde, hücre sayısı çok yüksek olmasa da ortalama sayım için 0,5 değeri sınır kabul edildiğinden, hastalar M1 sınıfına dâhil edilmiştir. Daha önce Haas ve Lee ve arkadaşları tarafından geliştirilen sınıflandırma

sistemlerinde mezangial alana düşen hücre sayısı dördü geçmedikçe hastalar hafif mezangial hiperselülarite gruplarına dâhil edilmiş fakat yeni geliştirilen sınıflandırma sisteminde dört hücre bulunması bir puanla değerlendirilmiş ve hasta grubumuzda daha çok, yüksek proteinürisi ve düşük glomerüler filtrasyon hızı olan hastalar bulunduğundan skor ortalaması yükselmiştir. Kısacası “Oxford Sınıflandırma Sistemi” mezangial hiperselülarite skoru tanımı, grubumuzda artmış M1 hasta sayısına neden olmuş ve analizleri anlamsızlık yönünde etkilemiş olabilir. Gelecekteki çalışmalarda özellikle mezangial hiperselülarite skorunun tekrar değerlendirilmesi ve değişik hesaplama yöntemlerinin geliştirilebileceği düşünülmüştür.

Literatürde kresent oluşumlarının kötü prognostik faktör olduğunu destekleyen Freese, Hogg ve Boyce ve arkadaşlarının çalışmaları gibi pek çok çalışma mevcuttur [51, 52, 58, 63]. Çalışmamızda ortaya çıkan kötü klinik seyir ile ilişkili net bulgular, sınıflandırma sisteminin kresent oluşumları açısından yeniden değerlendirilme ihtiyacını göz önüne sermekte önemli bir adımdır.

Patolojik özelliklerin ilaç kullanımı ihtiyacını öngördürmedeki rolleri incelendiğinde, tek değişkenli analizlerde endokapiller hiperselülarite, tübüler atrofi – interstisyel fibroz ve kresent oluşumları varlığı ayrı ayrı artmış immunsupresif kullanım ihtiyacı ile ilişkili saptanmıştır. Bu bulgular Cattran ve arkadaşları tarafından yapılmış olan referans çalışması ile de uyumluydu [15].

Steroid dışı immunsupresif ilaç kullanımı açısından, ilaç başlangıç zamanına göre kurgulanmış, başlangıç glomerüler filtrasyon hızı, başlangıç protein atılımı ve başlangıç ortalama arterial basıncına göre uyarlanmış çok değişkenli Cox regresyon modeli uygulandığında bağımsız öngördürücü özelliğini yalnızca kresent oluşumları varlığı korumuştur. Bu ilişkinin başlangıç klinik özelliklerinden bağımsız olması da kayda değer bir bulgudur. Oxford sınıflandırma sistemi geliştirilirken tek değişkenli analizlerde endo ve ekstra kapiller proliferasyon ile immunsupresif kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmış fakat çok değişkenli analizler uygulanarak hangi özelliklerin bağımsız öngördürücü nitelik kazanıp kazanmadığı kontrol edilmemiştir. Bu açıdan kresent özelliği ile ilgili saptanan net bağımsız öngördürücülük bulgusu Cattran ve

arkadaşları tarafından yayınlanan referans çalışmasına üstünlüğümüz olarak gösterilebilir ve yine bu bulgu sınıflandırma sisteminin kresent özelliği açısından tekrar değerlendirilmesi ihtiyacını net olarak gündeme getirmiştir [1, 14, 15, 21].

Çalışmamızda Oxford Sınıflandırma Sistemi'nin tekrarlanabilirliği ve hasta grubumuz açısından geçerliliği değerlendirilmiş, sınıflandırma sisteminin kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir olduğu görülmüştür. Sınıflandırma sistemine dâhil edilen bütün patolojik özelliklerin sonlanım noktalarını belirlemede değerli oldukları net bir şekilde ortaya konmuş, sınıflandırma sisteminde düşük sıklık ve daha hafif seyirli hastaların incelenmesi nedeni ile kendine yer edinememiş kresent özelliğinin kısmen yüksek sıklık ve kısmen daha fazla ağır başlangıç klinik özelliklerine sahip hastaların mevcut olduğu grubumuzda diğer özellikler kadar klinik sonlanım noktalarını öngördürmede önemli olduğu açıkça gözlenmiştir. Yeni geliştirilen ve henüz geçerliliği çeşitli topluluklarda incelenmemiş sınıflandırma sistemi hakkında çalışmamızın destekleyici ve geliştirici niteliklerinin önemli olduğu düşünülmüş bu durumun ileride düzenlenecek ileriye dönük daha fazla hasta sayılı çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği ihtiyacı tarafımızca vurgulanmaktadır.

Sınıflandırma sisteminin değişik bir toplulukta geçerliğinin incelendiği ve gösterildiği ilk çalışmalardan birisi olması ise çalışmamızın vurgulanması gereken belki de en önemli özelliğidir.

5.1 Çalışmanın Kısıtlılıkları

İncelenen hasta sayısının azlığı, takip süresinin kısmen kısalığı çalışmamızın sınırlandırıcı özellikleri arasında sayılabilir.

Bir diğer önemli nokta ise başlangıç özellikleri genellikle ağır olan hasta grubumuzda son dönem böbrek yetmezliğine gidiş ve ciddi böbrek fonksiyon kayıpları gözlenmemesidir. Bu noktada, hangi tedavi modellerinin klinik gidişi iyi yönde etkilediği ve patolojik özelliklerin, tedavi modellerine yanıtlarda ki rolleri hastaların yoğun sıklıkta RAS blokerlerini, steroidi ve steroid dışı immunbaskılayıcı tedavileri birlikte kullanmaları nedeni ile ortaya konamamıştır. Özellikle klinisyenleri ilaç kullanımına iten artmış protein atılımı ve böbrek fonksiyonlarındaki kayıp miktarları açısından daha heterojen bir grupta yapılacak geniş çalışmalar ile bu noktaların da aydınlatılabileceği düşünülmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuçlarımız Oxford Sınıflandırma Sisteminin hasta grubumuz açısından geçerli ve tekrarlanabilir özelliğini ortaya koymuş, kendi hasta grubumuzda da histopatolojik ve klinik özellikler arasında benzer ilişkiler saptanmıştır. Çalışmamız Oxford Sınıflandırma Sistemi'nin erişkin hasta grubunda tekrarlanabilirliğini ve geçerliliğini test eden ilk çalışmalardan biridir. Aynı zamanda Türk hastalar üzerinde yapılan en geniş klinik izlem çalışmasıdır.

Çalışmamızda ortaya çıkan sonuçlar; klinik gidiş ve immunsupresif ilaç kullanımını öngördürmedeki bağımsız ve güçlü rolü göz önünde bulundurulduğunda, ileride gerçekleştirilecek geniş katımlı ve prospektif çalışmaların da ışığında, kresent özelliğinin sınıflandırma sistemine dahil edilebileceğini düşündürmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. D'Amico, G., Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol*, 2004. **24**(3): p. 179-96.
2. Barratt, J. and J. Feehally, IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2005. **16**(7): p. 2088-97.
3. D'Amico, G., The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *Q J Med*, 1987. **64**(245): p. 709-27.
4. Schena, F.P., A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy worldwide. *Am J Med*, 1990. **89**(2): p. 209-15.
5. Floege, J. and J. Feehally, IgA nephropathy: recent developments. *J Am Soc Nephrol*, 2000. **11**(12): p. 2395-403.
6. Geddes, C.C., et al., A tricontinental view of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 2003. **18**(8): p. 1541-8.
7. Feehally, J., Predicting prognosis in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 2001. **38**(4): p. 881-3.
8. Bartosik, L.P., et al., Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 2001. **38**(4): p. 728-35.
9. Rauta, V., et al., Factors associated with progression of IgA nephropathy are related to renal function--a model for estimating risk of progression in mild disease. *Clin Nephrol*, 2002. **58**(2): p. 85-94.
10. Galla, J.H., IgA nephropathy. *Kidney Int*, 1995. **47**(2): p. 377-87.
11. Haas, M., Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis*, 1997. **29**(6): p. 829-42.
12. Lee, H.S., et al., Histological grading of IgA nephropathy predicting renal outcome: revisiting H. S. Lee's glomerular grading system. *Nephrol Dial Transplant*, 2005. **20**(2): p. 342-8.
13. Haas, M., et al., IgA nephropathy in children and adults: comparison of histologic features and clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant*, 2008. **23**(8): p. 2537-45.
14. Roberts, I.S., et al., The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int*, 2009. **76**(5): p. 546-56.

15. Cattran, D.C., et al., The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int*, 2009. **76**(5): p. 534-45.
16. Berger, J. and N. Hinglais, [Intercapillary deposits of IgA-IgG]. *J Urol Nephrol (Paris)*, 1968. **74**(9): p. 694-5.
17. Berger, J., IgA glomerular deposits in renal disease. *Transplant Proc*, 1969. **1**(4): p. 939-44.
18. Jennette, J.C., S.D. Wall, and A.S. Wilkman, Low incidence of IgA nephropathy in blacks. *Kidney Int*, 1985. **28**(6): p. 944-50.
19. Suzuki, K., et al., Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. *Kidney Int*, 2003. **63**(6): p. 2286-94.
20. Waldherr, R., et al., Frequency of mesangial IgA deposits in a non-selected autopsy series. *Nephrol Dial Transplant*, 1989. **4**(11): p. 943-6.
21. Donadio, J.V. and J.P. Grande, IgA nephropathy. *N Engl J Med*, 2002. **347**(10): p. 738-48.
22. Li, L.S. and Z.H. Liu, Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies. *Kidney Int*, 2004. **66**(3): p. 920-3.
23. Ibels, L.S. and A.Z. Gyory, IgA nephropathy: analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 1994. **73**(2): p. 79-102.
24. Donadio, J.V., Jr. and J.P. Grande, Immunoglobulin A nephropathy: a clinical perspective. *J Am Soc Nephrol*, 1997. **8**(8): p. 1324-32.
25. Feehally, J., *Comprehensive Clinical Nephrology*, ed. J. Feehally, Floege, J. 2007. 253-264.
26. Walshe, J.J., et al., Abdominal pain associated with IgA nephropathy. Possible mechanism. *Am J Med*, 1984. **77**(4): p. 765-7.
27. Hall, C.L., et al., Clinical value of renal biopsy in patients with asymptomatic microscopic hematuria with and without low-grade proteinuria. *Clin Nephrol*, 2004. **62**(4): p. 267-72.
28. Topham, P.S., et al., Glomerular disease as a cause of isolated microscopic haematuria. *Q J Med*, 1994. **87**(6): p. 329-35.

29. Gutierrez, E., et al., Factors that determine an incomplete recovery of renal function in macrohematuria-induced acute renal failure of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007. **2**(1): p. 51-7.
30. Delclaux, C., et al., Acute reversible renal failure with macroscopic haematuria in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 1993. **8**(3): p. 195-9.
31. Kincaid-Smith, P., et al., Acute renal failure and tubular necrosis associated with hematuria due to glomerulonephritis. *Clin Nephrol*, 1983. **19**(4): p. 206-10.
32. Newell, G.C., Cirrhotic glomerulonephritis: incidence, morphology, clinical features, and pathogenesis. *Am J Kidney Dis*, 1987. **9**(3): p. 183-90.
33. Pouria, S. and J. Feehally, Glomerular IgA deposition in liver disease. *Nephrol Dial Transplant*, 1999. **14**(10): p. 2279-82.
34. Davin, J.C. and J.J. Weening, Henoch-Schonlein purpura nephritis: an update. *Eur J Pediatr*, 2001. **160**(12): p. 689-95.
35. Feehally, J., Immune mechanisms in glomerular IgA deposition. *Nephrol Dial Transplant*, 1988. **3**(4): p. 361-78.
36. Barratt, J., et al., Immunopathogenesis of IgAN. *Semin Immunopathol*, 2007. **29**(4): p. 427-43.
37. Kerr, M.A., The structure and function of human IgA. *Biochem J*, 1990. **271**(2): p. 285-96.
38. Lee, H.S., et al., Ultrastructural changes in IgA nephropathy in relation to histologic and clinical data. *Kidney Int*, 1989. **35**(3): p. 880-6.
39. Barratt, J., A.C. Smith, and J. Feehally, The pathogenic role of IgA1 O-linked glycosylation in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Nephrology (Carlton)*, 2007. **12**(3): p. 275-84.
40. Allen, A. and J. Feehally, IgA glycosylation in IgA nephropathy. *Adv Exp Med Biol*, 1998. **435**: p. 175-83.
41. Gong, R., Z. Liu, and L. Li, Mannose-binding lectin gene polymorphism associated with the patterns of glomerular immune deposition in IgA nephropathy. *Scand J Urol Nephrol*, 2001. **35**(3): p. 228-32.
42. Suzuki, H., et al., Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J Clin Invest*, 2009. **119**(6): p. 1668-77.

43. Neelakantappa, K., G.R. Gallo, and D.S. Baldwin, Proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int*, 1988. **33**(3): p. 716-21.
44. Coppo, R. and G. D'Amico, Factors predicting progression of IgA nephropathies. *J Nephrol*, 2005. **18**(5): p. 503-12.
45. Nozawa, R., et al., Clinicopathological features and the prognosis of IgA nephropathy in Japanese children on long-term observation. *Clin Nephrol*, 2005. **64**(3): p. 171-9.
46. Ballardie, F.W. and I.S. Roberts, Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2002. **13**(1): p. 142-8.
47. To, K.F., et al., Outcome of IgA nephropathy in adults graded by chronic histological lesions. *Am J Kidney Dis*, 2000. **35**(3): p. 392-400.
48. Mera, J., S. Uchida, and M. Nagase, Clinicopathologic study on prognostic markers in IgA nephropathy. *Nephron*, 2000. **84**(2): p. 148-57.
49. Daniel, L., et al., Tubular lesions determine prognosis of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 2000. **35**(1): p. 13-20.
50. Vleming, L.J., et al., Histomorphometric correlates of renal failure in IgA nephropathy. *Clin Nephrol*, 1998. **49**(6): p. 337-44.
51. Freese, P., G. Norden, and G. Nyberg, Morphologic high-risk factors in IgA nephropathy. *Nephron*, 1998. **79**(4): p. 420-5.
52. Hogg, R.J., et al., Prognostic indicators in children with IgA nephropathy--report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Pediatr Nephrol*, 1994. **8**(1): p. 15-20.
53. Katafuchi, R., et al., An important role of glomerular segmental lesions on progression of IgA nephropathy: a multivariate analysis. *Clin Nephrol*, 1994. **41**(4): p. 191-8.
54. Okada, H., et al., Histological alterations in renal specimens as indicators of prognosis of IgA nephropathy. *Clin Nephrol*, 1992. **37**(5): p. 235-8.
55. Bogenschutz, O., et al., IgA nephritis: on the importance of morphological and clinical parameters in the long-term prognosis of 239 patients. *Am J Nephrol*, 1990. **10**(2): p. 137-47.
56. Rekola, S., A. Bergstrand, and H. Bucht, IGA nephropathy: a retrospective evaluation of prognostic indices in 176 patients. *Scand J Urol Nephrol*, 1989. **23**(1): p. 37-50.

57. D'Amico, G., et al., Prognostic indicators in idiopathic IgA mesangial nephropathy. *Q J Med*, 1986. **59**(228): p. 363-78.
58. Boyce, N.W., et al., Clinicopathological associations in mesangial IgA nephropathy. *Am J Nephrol*, 1986. **6**(4): p. 246-52.
59. Lee, S.M., Prognostic indicators of progressive renal disease in IgA nephropathy: emergence of a new histologic grading system. *Am J Kidney Dis*, 1997. **29**(6): p. 953-8.
60. Levey, A.S., et al., Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol*, 1999. **10**(11): p. 2426-39.
61. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 2002. **39**(2 Suppl 1): p. S1-266.
62. Feehally, J., et al., International IgA nephropathy network clinico-pathological classification of IgA nephropathy. *Contrib Nephrol*, 2007. **157**: p. 13-8.
63. Roufosse, C.A. and H.T. Cook, Pathological predictors of prognosis in immunoglobulin A nephropathy: a review. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2009. **18**(3): p. 212-9.