



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**IG A NEFROPATİSİNDE ULUSLARARASI
PREDİKSİYON ARACININ DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Elif Betül İMAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022



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

**IG A NEFROPATİSİNDE ULUSLARARASI
PREDİKSİYON ARACININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Elif Betül İMAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşe Zeynep BAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR	iv
Tablo Listesi.....	vi
Şekil Listesi.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.İmmünoglobulin A Nefropati Epidemiyolojisi	2
2.2. İmmünoglobulin A Nefropati Patogenezi	2
2.3. Klinik Prezantasyon	6
2.3.1. Ig A Vaskülit (IgAV)	7
2.4. Renal Patoloji	9
2.4.1. Oxford Sınıflaması	10
2.5. Renal Prognoz	12
2.6. Tedavi.....	14
2.6.1. Konservatif Tedavi	14
2.6.2. İmmünsüpresif Tedavi.....	14
2.6.2.1. Glukokortikoid Tedavi	14
2.6.2.2. Glukokortikoid Dışı İmmünsüpresif Tedavi	16
2.6.2.2.1. Mikofenolat Mofetil (MMF)	16
2.6.2.2.2 Budesonid	16
2.6.2.2.3 Kalsinörin inhibitörleri (CNI)	17
2.6.2.2.4 Rituksimab.....	17
2.6.2.2.5 Siklofosamid	18
2.6.2.2.6 Azatioprin	18
2.6.3. Yardımcı Tedaviler.....	18
2.6.3.1. Tonsillektomi.....	18
2.6.3.2. Omega-3	18
2.6.3.3. SGLT-2 inhibitörleri.....	18

2.7. Uluslararası IgAN Prediksiyon Aracı (IIgAN-PT)	19
2.7.1. Derivasyon Analizi	20
2.7.2. Validasyon Analizi	21
2.7.3. Kresentlerin Rolü	21
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	23
3.1. Araştırmanın Türü	23
3.2. Katılımcı Seçimi.....	23
3.2.1. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri.....	23
3.2.2. Dışlama Kriterleri.....	23
3.3. Araştırmanın Uygulanması ve Veri Toplama Gereçleri.....	23
3.4. İstatiksel Metot	24
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	37
6. KAYNAKÇA.....	42
7.EKLER.....	50
Ek 1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tez Onay Belgesi.....	50
Ek 2. SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Onayı.....	52
Ek 3. Renal sağ kalımla ilişkili faktörlerin Kaplan Meier Analizi.....	56
8.ÖZGEÇMİŞ	58

TEŞEKKÜR

Tez çalışma sürecimde desteğiyle ve fikirleriyle yanımda olan, yoğun çalışma saatlerine rağmen teorik ve pratik eğitimimize, servis ve yoğun bakım şartlarında dahi devam eden, çok değerli hocam Doç. Dr. Ayşe Zeynep Bal'a,

Gastroenteroloji ve Dahiliye'deki engin bilgisiyle kliniğimizde güncel tıp uygulamalarını devam ettiren, çalışma ve özveriyle başarabileceklerimizi hekimlik hayatıyla gösteren değerli hocam Prof. Dr. Murat Kekilli'ye,

Asistan hekimlik serüvenimin başından itibaren desteğini esirgemeyen, azmi ve içtenliğiyle bizlere örnek olan değerli kıdemlim Uzm. Dr. Enver Caner Ceran'a,

Tıbbı ve bilime olan sevgisine hayranlık duyduğum, her şartta eğitimimizi kendine görev edinen, poliklinik ve serviste hekimlik sanatının inceliklerini öğreten değerli hocam Uzm. Dr. Çağatay Emir Önder'e,

Hekimlik tecrübelerini bizlerle paylaşan, asistan hekimleri ailesi olarak gören değerli hocam Uzm. Dr. Semahat Karahisar Şirali'ye,

Hekimliğin sevgi, saygı ve anlayışını en güzel şekilde gösteren ve Anestezi rotasyonumuzda bizi kendi kliniğimizde gibi hissettiren değerli hocam Prof. Dr. Ayşe Özcan'a,

Tüm bu zorlu asistanlık ve pandemi sürecinde yanımda olan, fikirlerime ve seçtiğim hekimlik yoluna saygısını ve desteğini gösteren sevgili anneme, babama, ablama ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

KISALTMALAR

ACEİ	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AP	: Alternative pathway
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokeri
AUC	: Area under curve
CaCB	: Calcium channel blockers
CFH	: Complement Factor H
CFHR5	: Complement factor H-related protein 5
CFHRP	: Complement Factor H Related Protein
CNI	: CalciNeurin Inhibitor
DAPA-CKD	: DApagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease
eGFR	: Estimated glomerular filtration rate
GalNAc	: N-asetilgalaktozamin
Gd-IgA1	: Galaktoz defisit IgA1
GiS	: Gastrointestinal sistem
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
IgAN	: Ig A nefropati
IlgAN-PT	: International Ig A Nephropathy Prediction Tool
IQR	: Interquartile range
İS	: İmmünsüpresif
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
MAP	: Mean arterial pressure
MBL	: MannoZ Bağlayıcı Lektin

MMF	: Mikofenolat Mofetil
NEFIGAN	: The Effect of Nefecon® in Patients With Primary Ig A Nephropathy at Risk of Developing End-stage Renal Disease
NefIgArd	: Efficacy and Safety of Nefecon in Patients With Primary Ig A Nephropathy
RAAS	: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistem
ROC	: Receiver Operating Characteristic
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
STOP-IGAN	: Supportive Versus Immunosuppressive Therapy of Progressvie Ig A Nephropathy
TESTING	: Theurapeutic Evaluation of Steroids in Ig A Nephropathy Global Study
TNF-α	: Tümör Nekroz faktör alfa
VALIGA	: Validation Study Of The Oxford Classification For Ig A Nephropathy

Tablo Listesi

Tablo 1. Sekonder IgAN Sebepleri	6
Tablo 2. MEST-C Skoru (46)	12
Tablo 3. IIgAN-PT	22
Tablo 4. Hastaların demografik ve laboratuvar bulguları	27
Tablo 5. Primer sonlanım gözlenen ve gözlenmeyen hastaların temel özelliklerinin karşılaştırılması	33
Tablo 6. Başvuruda hipertansiyonun renal sağ kalıma etkisi.....	34
Tablo 7. Proteinürinin gruplar arası renal sağ kalıma etkisi	34
Tablo 8. RAAS blokaj kullanımının renal sağ kalıma etkisi	34
Tablo 9. MEST-T skorunun renal sağ kalıma etkisi	35
Tablo 10. MEST-C skorunun renal sağ kalıma etkisi	35
Tablo 11. Primer sonlanımla değişkenler arasındaki ilişkinin Cox regresyon analizi	36

Şekil Listesi

Şekil 1. Ig A nefropatisinin multi-hit modeli.....	5
Şekil 2. IIgAN-PT Beyaz Irk Subgrup Kaplan Meier Survival Analizi	29
Şekil 3. IIgAN-PT Diğer Subgrup Kaplan Meier Survival Analizi	30
Şekil 4. IIgAN-PT 5 yıllık prediksyon performansının ROC analizi ile incelenmesi	31
Şekil 5. Proteinüri subgruplarının Kaplan Meier Survival Analizi.....	35



ÖZET

İman E. B. Ig A Nefropatisinde Uluslararası Prediksiyon Aracının Değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği. Uzmanlık Tezi, 2022.

Giriş ve Amaç: Ig A Nefropatisi dünyada en sık görülen primer glomerülonefrittir. IgAN'nin klinik seyri persistan asemptomatik üriner sediment değişikliklerinden, hızlı seyirli böbrek yetmezliğine kadar değişkenlik gösterir. Hastaların yaklaşık %30-40'ı 20 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemektedir. Güvenilir risk değerlendirmesi ve sınıflandırılması klinisyenler için IgAN'de yüksek riskli hastaları tanımlayarak erken müdahaleyi sağlayıp hastalığın progresyonunu yavaşlatırken; düşük riskli hasta grubunda gereksiz tedavileri önleyip immünsüpresif ilaçların yan etkilerinden korunmasını sağlar. KDIGO 2021 glomerülonefrit kılavuzunda da yer alan Barbour ve arkadaşları tarafından geliştirilen Uluslararası IgAN prediksiyon aracının, retrospektif olarak tahmin gücünü değerlendirmeyi ve kullanılabilirliğini ölçmeyi amaçlıyoruz.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 01.01.2010 ile 30.06.2021 tarihleri arasında kliniğimizde renal biyopsi ile tanısı konmuş 130 erişkin IgAN'li hasta dahil edildi. Başvuru demografik, klinik, laboratuvar ve biyopsi bulguları kaydedildi. Hastaların takipleri boyunca aldığı tedaviler ve güncel laboratuvar bulguları kaydedildi. Hastaların 5 yılda primer sonlanım (eGfr'de >%50 düşüş veya son dönem böbrek yetmezliği gelişmesi) gelişme riski cox orantılı risk analizi kullanılarak oluşturulan Uluslararası IgAN Prediksiyon aracıyla (IIgAN-PT), beyaz ırk ve ırk seçimi yapılmadan, hesaplandı. Hastaların IIgAN-PT ile hesaplanan riskin, gözlenen riski tahmin etmedeki duyarlılığı ve özgüllüğü ROC eğri analiziyle incelendi. Renal sağ kalımı etkileyen faktörler cox regresyon analiziyle incelendi. Yıllık eGfr düşüşü ile IIgAN-PT ile hesaplanan primer sonlanım riski arasındaki ilişki lineer regresyon ve Pearson korelasyon ile analiz edildi.

Bulgular: Tanı yaşı ortanca 41 (IQR:33-50,2), ortanca takip süreleri 33 (IQR:20-55,7) ay, 74'ü (%56,9) erkek olan 130 primer IgAN tanılı hasta dahil edildi. Hastaların başvuru ortanca kreatinin değeri 1,29 mg/dl (IQR: 0,93-1,71), ortanca

proteinüri 1,72 g/gün (IQR: 0,91-3,4), ortanca eGfr 64,5 ml/dk/1,73m² (IQR: 41-87,5) olarak gözlemlendi. Takipleri boyunca 120 (%92,3) hasta RAAS blokaj tedavisi, 67 (%51,5) hasta steroid tedavisi almıştır. Hastaların 18'inde (%13,8) primer sonlanım gerçekleşmiştir. IIgAN-PT beyaz ırk ve IIgAN-PT diğer prediksyon araçlarıyla hesaplanan 5 yıllık riskteki artışın, renal sağ kalımı negatif yönde etkilediği (p=0,001) cox regresyon analiziyle incelendi. Predikte edilen risk 2 gruba ayrıldı; <50 persentil düşük-orta risk, >50 persentil yüksek-çok yüksek risk. Gruplar arası renal sağ kalım Kaplan Meier survival analiziyle incelendi. Risk artışının kötü renal sağ kalımla ilişkili olduğu saptandı ve istatistiksel olarak fark anlamlı bulundu (p<0,001). Predikte edilen riskin, gözlenen riski tahmin etme gücü ROC eğri analiziyle hesaplandı. IIgAN-PT beyaz ırkta eğri altında kalan alan (AUC) 0,790 iken IIgAN-PT diğer de ise AUC 0,778 bulundu. Proteinüri (p=0,001), kreatinin (p=0,001), ortalama arteriyel basınçdaki (p=0,010) artışın ve eGfr'deki (p=0,001) düşüşün kötü renal sağ kalımla ilişkili olduğu cox regresyon analiziyle bulundu. MEST-T (p=0,001), MEST-C (p=0,003) skorlarındaki artışında renal sağ kalımı negatif yönde etkilediği Kaplan Meier analiziyle bulundu. Tanı yaşı, serum ürik asit, trigliserid, C3, C4 düzeylerinin renal sağ kalıma etkisi anlamlı bulunmadı. Hipertansiyon ile başvuru (p=0,032), proteinüri>3,5 g/gün (p=0,001) olan hastalarda kötü renal sağ kalım saptandı. Takipleri boyunca RAAS blokajı kullananlarda renal sağ kalım belirgin yüksek bulunurken (p=0,010) steroid kullanımı (p=0,281) anlamlı bulunmadı.

Sonuç: Birçok kılavuzda önerildiği üzere IgAN progresyon riskini öngörmek, hastaları bilgilendirmek ve tedavi kararı verilmesinde objektif bir değerlendirme sağlamak amacıyla, Uluslararası IgAN prediksyon aracının tanı anında kullanılmasını öneriyoruz. Ancak çok merkezli, Türk IgAN tanılı hastaların dahil edildiği, doğrulama çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Ig A Nefropatisi, Uluslararası prediksyon aracı, Ig A nefriti progresyonu

ABSTRACT

İman E. B. Evaluation of the International Prediction Tool in Ig A Nephropathy. University of Health Sciences, Ankara Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine. Expertise Thesis, 2022.

Introduction and Aim: Ig A Nephropathy is the most common primary glomerulonephritis in the world. The clinical course of IgAN varies from persistent asymptomatic urinary sediment changes to rapidly progressive renal failure. Approximately 30-40% of patients progress to end-stage renal disease within 20 years. While reliable risk assessment and classification enables clinicians to identify high-risk patients in IgAN, enable early intervention and slow the progression of the disease; It prevents unnecessary treatments in the low-risk patient group and provides protection from the side effects of immunosuppressive drugs. We aim to evaluate the predictive power and usability of the International IgAN prediction tool developed by Barbour et al., which is also included in the KDIGO 2021 glomerulonephritis guideline, retrospectively.

Materials and Methods: Our study included 130 adult patients with IgAN diagnosed by renal biopsy in our clinic between 01.01.2010 and 30.06.2021. Demographic, clinical, laboratory and biopsy findings were recorded. The treatments and current laboratory findings of the patients during their follow-up were recorded. The risk of patients developing a primary outcome ($\geq 50\%$ decrease in eGfr or development of end-stage renal disease) at 5 years was calculated using the International IgAN Prediction tool (IIgAN-PT) using a cox proportional risk analysis, Caucasian or without race selection. The sensitivity and specificity of the patients' risk calculated with IIgAN-PT in estimating the observed risk was examined ROC curve analysis. Factors affecting renal survival were analyzed by cox regression analysis. The relationship between annual eGfr reduction and the risk of primary outcome calculated by IIgAN-PT was analyzed by linear regression and Pearson's correlation.

Results: A median age at diagnosis of 41 (IQR: 33-50,2), median follow-up time of 33 (IQR: 20-55.7) months, and 130 patients with primary IgAN diagnosis, 74 (56.9%) male, were included. Median creatinine value of the patients was 1.29 mg/dl (IQR: 0.93-1.71), median proteinuria 1.72 g/day (IQR: 0.91-3.4), median eGfr 64.5

ml/min/1.73m² (IQR: 41-87.5). During their follow-up, 120 (92.3%) patients received RAAS blockade therapy and 67 (51.5%) patients received steroid therapy. Primary outcome was achieved in 18 (13.8%) patients. The increase in the 5-year risk calculated by IIgAN-PT Caucasian and IIgAN-PT other prediction tools negatively affected renal survival (p=0.001) was analyzed by cox regression analysis. The predicted risk was divided into 2 groups; <50th percentile low-intermediate risk, >50th percentile high-very high risk. Intergroup renal survival was evaluated by Kaplan Meier survival analysis. It was determined that the increased risk was associated with poor renal survival, and the difference was statistically significant (p<0.001). The power of predicted risk to predict observed risk was calculated by ROC curve analysis. While the area under the curve (AUC) was 0.790 in IIgAN-PT Caucasians, the AUC in IIgAN-PT other was 0.778. Cox regression analysis found that increase in proteinuria (p=0.001), creatinine (p=0.001), mean arterial pressure (p=0.010), and decrease in eGfr (p=0.001) were associated with poor renal survival. Kaplan Meier analysis found that the increase in MEST-T (p=0.001), MEST-C (p=0.003) scores negatively affected renal survival. Age at diagnosis, serum uric acid, triglyceride, C3, C4 levels did not have a significant effect on renal survival. Poor renal survival was found in patients with hypertension (p=0.032) and proteinuria>3.5 g/day (p=0.001). While renal survival was significantly higher (p=0.010) in those using RAAS blockade during their follow-up, steroid use (p=0.281) was not significant.

Conclusion: As recommended in many guidelines, we recommend using the International IgAN prediction tool at the time of diagnosis in order to predict the risk of IgAN progression, inform patients, and provide an objective assessment in making treatment decisions. However, there is a need for multicenter validation studies including patients with Turkish IgAN diagnosis.

Keywords: Ig A Nephropathy, International Prediction Tool, Ig A nephritis progression.

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Ig A nefropati (IgAN) dünyada en sık görülen primer glomerülonefrittir (1). Ig A nefropatinin klinik seyri persistan asemptomatik üriner sediment değişikliklerinden hızlı seyirli böbrek yetmezliğine kadar değişkenlik gösterir. Hastaların yaklaşık %30-40'ı 20 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemektedir (2).

Güvenilir risk değerlendirmesi ve sınıflandırması klinisyenler için Ig A nefropatide yüksek riskli hastaları tanımlayarak erken müdahaleye olanak sağlayıp hastalığın progresyonunu yavaşlatırken; düşük riskli hasta grubunda ise gereksiz tedavileri önleyip immünsüpresif ilaçların yan etkilerinden korunmasını sağlar (3).

Ig A nefropati ağı geçerliliği onaylanmış 2 cox orantılı risk sınıflaması (etnik köken dahil edilen ve edilmeyen) ile Ig A nefritinde riskin öngörülmesini sağlayan Ig A Nefropatisi Uluslararası Prediksiyon Aracını (IIgAN-PT) geliştirmiştir.

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) cemiyeti 2021 glomerulonefrit kılavuzunda prognozun belirlenmesinde uluslararası prediksiyon aracının kullanılmasını önermiştir. Ancak tedavi rejiminin olası etkisini belirlemediğini vurgulamıştır.

Bu çalışmamızda Ig A nefropati uluslararası prediksiyon aracının retrospektif olarak tahmin gücünü değerlendirmeyi ve kullanılabilirliğini ölçmeyi amaçlıyoruz.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.İmmünoglobulin A Nefropati Epidemiyolojisi

Ig A nefropati dünyada en sık görülen primer glomerülonefrittir ve insidansı yaklaşık 100.000’de 2,5’tir. İlk olarak Berger ve Hinglais tarafından tanımlanmıştır, bu nedenle Berger hastalığı olarak da bilinmektedir (4). Glomerüler mezangiumda Ig A depolanmasıyla karakterize böbrekte sınırlı bir hastalıktır (5).

Coğrafik olarak hastalığın insidansı ve şiddeti değişkenlik gösterir. Bunun nedeni ülkeler arası tarama programlarındaki farklılık ve biyopsi zamanlaması olmakla birlikte çevre ve genetiğin etkisi de göz ardı edilemez. Çeşitli ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda IgAN insidansı 0,2-5 / 100.000’e kadar farklılık göstermiştir. Kuzey Amerika ve Avrupa en düşük insidansa sahipken Doğu Asya ülkelerinde en yüksektir. Bu, asemptomatik Ig A biriktirme oranlarındaki coğrafi kalıpları yakından yansıtır. Gizli mezangial Ig A birikimi, Japonya’daki böbrek allogreft donörlerinin %16,1’ine kıyasla Finlandiya’daki adli otopsilerin %6,8’inde saptanmıştır (6). Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise glomerüler hastalıkların %17,2’sini Ig A nefropatinin oluşturduğu saptanmıştır (7).

IgAN her yaşta görülebilir ancak 2. ve 3. dekatta pik yapar. Kuzey Amerika ve Avrupa’da 2:1 erkek-kadın predominansı vardır. Doğu Asya’da ise her iki cinsiyet eşit olarak etkilenir.

2.2. İmmünoglobulin A Nefropati Patogenezi

IgAN patogenezi aydınlatmak için dünyaca kabul görmüş multi-hit hipotez olarak da bilinen basamaklı hipotez öne sürülmüştür ve Şekil 1’de özetlenmiştir. Bu hipotezde genetik ve çevrenin rolüyle mukozal immün sistemin Ig A üzerine etkisi gösterilmiştir. Multi-hit hipotez basamaklarına değinecek olursak;

1-IgAN’li hastalarda galaktoz-defisit IgA1’in (Gd-IgA1) dolaşımında artmış olması:

IgAN’li hastalarda, IgA1’in menteşe bölgesinde (Gd-IgA1) galaktoz eksikliği olan O-glikanların varlığı ile karakterize edilen yüksek dolaşımdaki IgA1 seviyeleri vardır. Aberran Ig A glikolizasyonu kalıtsal bir özelliktir ancak hastalığa neden olmak için yeterli değildir; benzer kusurlar, ailesel ve sporadik hastalığı olan hastaların

etkilenmemiş akrabalarında da gözlenir. Patojenik Ig A üretiminin tetikleyicisi, yeri ve kaynağı aktif bir araştırma kaynağı olmaya devam etmektedir. Dolaşımdaki Gd-IgA1 seviyesi, hastalık şiddeti ve sonucu ile ilişkilidir (6).

2-Antiglikan oto-antikörlerin Gd-IgA1'i hedeflemesi:

O-glikan sentezindeki anormallik terminal N-asetilgalaktozamin (GalNAc) rezidülerinin ortaya çıkmasına neden olur. Bu galaktoz-defisit bölge ile açığa çıkan terminal GalNAc rezidüleri neoepitop olarak davranırlar ve antiglikan immünoglobulin G otoantikörlerin oluşmasını kolaylaştırırlar (6).

3-Dolaşımda Gd-IgA1 içeren immün komplekslerin bulunması:

IgAN'li hastalarda dolaşımda immün kompleksler saptanır. Bununla birlikte kompleman sistemini genellikle Ig A aktive etmez. Gd-IgA1, anti-glikan IgG antikörleri ve kompleman C3 kompleman sistemini aktive eder (6).

4-Gd-IgA1 – antiglikan IgG immün kompleksinin mezengiumda çökmesi:

Son yapılan çalışmalarda Gd-IgA1 ve Ig G otoantikörlerin mezengiumdaki Gd-IgA1'e karşı hedeflendiği renal biyopsilerde gösterilmiştir. Bu nefritojenik komplekslerin inflamasyon ve selüler proliferasyon sinyal kaskadını aktifleştirdiği ve lokal inflamasyona, mezengial matriks yapımına ve mezengial hücre proliferasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Tüm bu üretimlerin getirdiği kontrolsüz inflamasyon (IL-6 ve TGF-B aracılığı ile) glomerüler ve interstisyel fibrozis ile sonuçlanır (8).

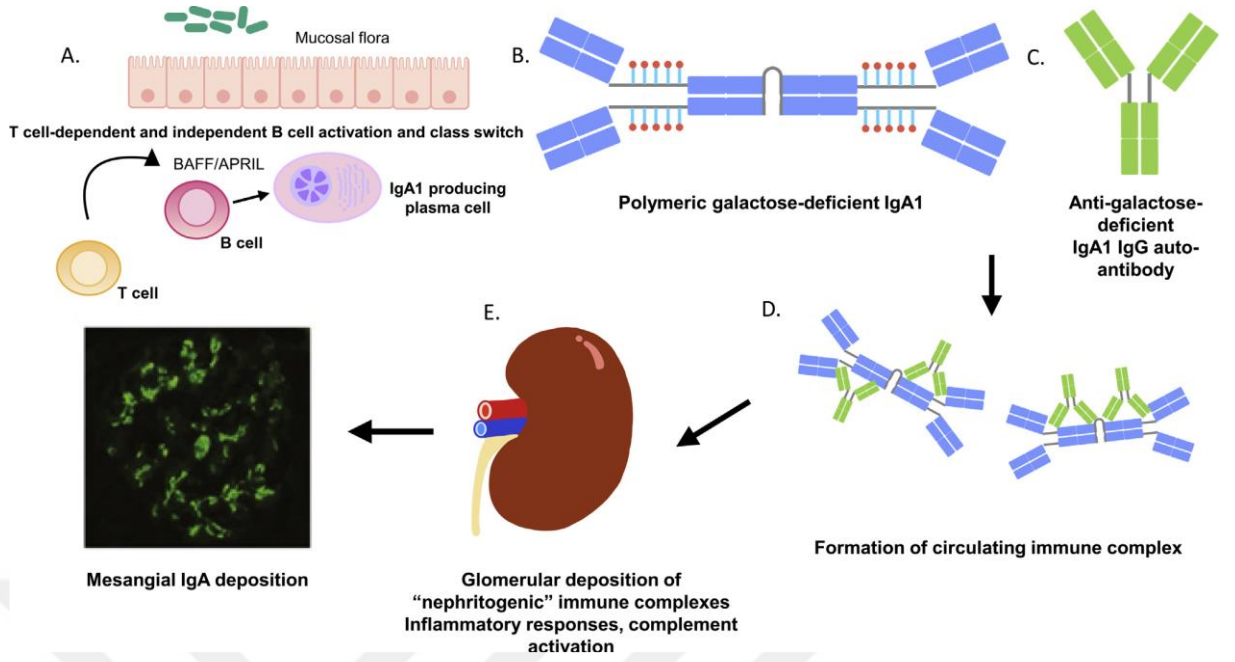
Son deneysel ve genetik çalışmalar, hastalık aktivitesini başlatan ve hastalığa yatkınlığın altında yatan bazı patojenik süreçleri aydınlatmıştır. Bunlar, hastalık patogenezinde mukozal bağışıklık sistemi ve kompleman aktivasyonunun rolüne ilişkin kavrayışları içerir (6).

Mukozal enfeksiyonla eş zamanlı olarak ortaya çıkan gross hematürinin klasik tezahürü, IgAN'de mikrobiyotadaki bozulmalara karşı anormal mukozal bağışıklık tepkilerinin uzun süredir bir rolü olduğunu öne sürmüştür. Bu, deneysel bir IgAN modelindeki gözlemlerle onaylanmıştır (6).

Tümör nekroz faktör ailesinin bir üyesi olan sitokin BAFF'ı (B-hücresi aktive edici faktör) aşırı eksprese eden fareler, münhasıran kommensal mikrobiyal

kolonizasyon varlığında IgAN geliştirir; bu fenotip, mikropsuz koşullarda yetiştirilen farelerde gelişmez. Bu gözlemin ardından, APRIL (proliferasiyona neden olan bir ligand) lokusu, genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında IgAN duyarlılığına bağlandı. APRIL ve BAFF ortak reseptörleri paylaştığı için, BAFF/APRIL eksenini IgAN patogeneğinde rol oynar. Bu sitokinler, mukozal bakterilere maruz bırakıldıktan sonra, mukozal B hücrelerinin Ig A üreten plazmablastlara ve plazma hücrelerine sınıf geçişini teşvik etmede anahtar bir rol oynar. IgAN'de tanımlanan çeşitli duyarlılık lokuslarının ayrıca, bağırsak epitelyal bariyerinin korunması ve mukozal patojenlere yanıtın yanı sıra inflamatuvar bağırsak hastalığının gelişimi için risk sağladığı bilinmektedir (9).

IgAN immün komplekslerinde kompleman kaskat ürünlerinin bulunmasıyla, IgAN patogeneğinde kompleman aktivasyonunun rolü öne sürülmüştür. C3 ve kompleman faktör H (CFH) gibi alternatif yolun bileşenleri glomerüler immün birikimlerinde bulunur. Bir birey alt kümesinde, MBL ile ilişkili serin proteazlar ve C4d (C1q olmadan) dahil olmak üzere mannoz bağlayıcı lektin (MBL) yolunun ürünleri de saptanır. IgAN'de kompleman aktivasyonunun alternatif yolunun (AP) katkısı için belki de en ikna edici kanıt, CFH ile ilişkili proteinleri (CFHRP'ler) kodlayan genlerdeki bir varyantın ilişkisidir; bu genlerin silinmesi, IgAN'ye karşı "koruma" sağlar. Alternatif yolun ana negatif düzenleyicilerinden biri CFH'dir; CFHRP'ler, CFH işlevinin rakipleridir ve CFH etkinliğini titre eder. CFHR1,3 silinmesinin koruyucu ilişkisinin, CFH ve CFHR proteinlerinin rekabet eden rollerini yansıttığı, öyle ki CFHR1 kaybının CFH etkilerini arttırdığı ve AP aracılı hasara karşı koruduğu varsayılmaktadır (10, 11).



Şekil 1. Ig A nefropatisinin multi-hit modeli

(A) Patojenik Ig A'nın kaynağı bilinmemektedir, ancak mukozal ilişkili lenfoid dokuda bulunan IgA1 üreten plazma hücrelerinden kaynaklandığı varsayılmaktadır. B hücreleri aktive edilir ve T hücrelerine bağımlı mekanizmalar ve T hücrelerinden bağımsız yollar aracılığıyla sınıf değişimine uğrar. TNF ile ilişkili sitokinler BAFF (B hücresi aktive edici faktör) ve APRIL (proliferasyon indükleyici ligand), B hücrelerinin T hücrelerinden bağımsız indüksiyonunun merkezinde yer alır ve Ig A üreten plazma hücrelerine sınıf değişimi sağlar. (B) IgAN'li hastalarda Gd-IgA1 antikorlarının seviyeleri artmıştır; bunlar dolaşımda polimerik formda tespit edilir. (C) Antiglikan-Ig G oto-antikorları, dolaşımda ve böbreklerde tespit edilen immün kompleksler oluşturur. Bu nefritojenik immün kompleksler komplemanı aktive edebilir ve glomerüller inflamatuvar yanıtları tetikleyebilir (12).

Bazı sistemik durumlar, IgAN'nin histolojik ve klinik belirtilerinin gelişimi ile ilişkilidir ve böbrek hastalığına sıklıkla "sekonder IgAN" denir, Tablo 1'de ilişkili durumlar listelenmiştir. Bu ilişkinin altında paylaşılan patofizyolojik süreçlerin yattığı varsayılır. Sirozda, klinik olarak belirgin IgAN'si olan ve olmayan hastalarda, anormal glikozile edilmiş Ig A'nın bozulmuş hepatik klirensine atfedilen sağlıklı bireylerden farklı IgA1 glikozilasyon paternleri vardır. Primer IgAN'den farklı olarak, hem O-bağlı hem de N-bağlı glikanlar etkilenir ve mezangiyal hücre proliferasyonu üzerinde farklı etkiler yaratır (13). İnflamatuvar bağırsak hastalığında, artan IgAN insidansı, mukozal inflamasyon ve IgA1 salgılayan hücrelerin artan sayısı veya aktivitesi ile açıklanabilir. Gastrointestinal hastalık aktivitesinin, IgAN'nin ilerlemesi veya gerilemesi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir ve tümör nekroz faktörü α (TNF- α)

inhibitörlerinin, inflamatuvar bağırsak hastalığını başarılı bir şekilde tedavi edebildiği ve IgAN'nin remisyonunu indükleyebildiği belgelenmiştir. Son çalışmalar, primer IgAN'li hastalardan ayırt edilemeyen sekonder IgAN'li hastalardan alınan plazma ve böbrek biyopsi dokularında Gd-IgA1'in varlığını doğrulamıştır. Bu koşullara sahip bir dizi hastada, glomerüler hasara dair çok az veya hiç klinik kanıt olmaksızın yalnızca "latent" mezangiyal IgA birikimine sahip olduğuna dikkat etmek önemlidir (14).

Tablo 1. Sekonder IgAN Sebepleri

Grup	Hastalık
Gis ve karaciğer hastalıkları	İnflamatuvar bağırsak hastalığı ^a (Crohn, ülseratif kolit), çöliak hastalığı ^a , siroz ^a
Enfeksiyon	HBV ^a , HCV ^a , HIV ^a , tüberküloz, lepra
Otoimmün hastalıklar	Ankilozan spondilit, romatoid artrit, Sjögren sendromu
Malignensi	Akciğer kanseri, renal hücreli karsinom, Non-Hodgkin ve Hodgkin lenfoma, Ig A myelomu
Solunum yolu hastalıkları	Sarkoidozis, bronşiolitis obliterans, pulmoner hemosiderozis, kistik fibrozis, pulmoner fibrozis
Deri hastalıkları	Dermatitis herpetiformis, psöriazis

^a Nispeten daha sık birlikteliği olan hastalıklar

HBV: Hepatit B Virüsü, HCV: Hepatit C Virüsü, HIV: Human Immunodeficiency Virus, Gis: Gastrointestinal sistem

2.3. Klinik Prezantasyon

IgAN asemptomatik üriner sediment değişikliklerinden hızlı seyirli progresif glomerülo nefrite kadar değişkenlik gösterir.

Hastaların yaklaşık %40-50'si bir veya rekürren epizotlarda, çoğunlukla üst solunum yolu enfeksiyonunu takip eden gross hematüri ile başvururlar. Bu epizotlara sinfarinjitik hematüri adı verilir. Bu epizotlar bakteriyel tonsillit veya viral üst solunum yolu enfeksiyonları sonrasında olabilir. Tonsillektomi geçiren hastalarda da gelişebilir. Çoğu hastada gross hematüri epizotları birkaç kez tekrarlar ve en çok ilk birkaç yıl içinde gözlenir. 40 yaş ve üzeri hastalarda gross hematüri nadiren gözlenir ve diğer nedenler araştırılmalıdır.

Hastaların diğer %30-40'ında ise mikroskopik hematüri ve genellikle hafif proteinüri vardır, genellikle rutin testlerde veya kronik böbrek hastalığının etyolojisinin araştırılmasında saptanır (15). Bu hastalarda hastalığın başlangıcı belirsizdir. Gross hematüri ise hastaların %20-25'inde takiplerinde gözlenmesi beklenmektedir.

Hastaların %10'undan az bir kısmında ise nefrotik sendrom, akut böbrek yetmezliği veya ödem, hipertansiyon, hematürinin eşlik ettiği renal yetmezlikle karakterize hızlı seyirli glomerülo nefrit gözlenir. Nadiren hastalar malign hipertansiyon ile başvururlar; genellikle bu hastalar, erken teşhis edilememiş, rutin taramalara girmemiş ve gross hematürisi olmayan gruptur.

IgAN'de böbrek fonksiyonundaki azalmalar genellikle kronik asemptomatik olarak ilerleyicidir. Hastalar nadiren akut böbrek hasarı ile başvururlar ve akılda tutulması gereken iki önemli durum vardır; gross hematüriye bağlı tübüler hasar ve hızlı seyirli glomerülo nefrittir.

Ailesel IgAN tüm vakaların %10-15'ini etkiler. Yapılan çalışmalarda hastalık geçişinin otozomal dominant inkomplet penetrans olduğu görülmüştür (16).

Çoğu IgAN böbreğe sınırlıdır ancak diğer hastalıklarla ilişkili olarak da gözlenebilir. Bazı klinik durumlarla ilişkisi iyi açıklanmıştır ancak bazıları ise anekdotal gözlemlere dayanır. Bu durumun nedeni ise IgAN yaygın bir hastalık olup ilişkili durumların nedensel değil rastlantısal olmasındandır.

Siroz, çöliak hastalığı, HIV enfeksiyonu yüksek oranda glomerüler Ig A depolanmasıyla ilişki gösterilmiştir. Ancak çoğu hastada glomerüler hastalık için çok az veya hiç bulgu görülmez. Bu gözlemler dolaşımda yüksek poliklonal Ig A bulunması ile temellendirilmiş olup patogeneze kısmında bahsettiğimiz gibi Ig A birikiminin mezengial aktivasyon ve glomerüler hasar oluşması ile hastalığa sebebiyet vermemesidir. Sağlıklı bireylerde bile mezengial Ig A depolanması %3-16 arasında gözlenmektedir (17).

2.3.1. Ig A Vaskülit (IgAV)

Ig A Vaskülit eski adıyla Henoch-Schönlein Purpura çocuklarda en sık görülen sistemik vaskülitir ve insidansı 100.000'de 3 ila 27'dir (18). Yetişkinlerde

IgAV daha az yaygındır, vakaların %90'ı pediatrik yaş grubunda görülür (19). Slovenya'da 2014 yılında yapılan epidemiyolojik çalışmada yetişkinlerde insidansı yaklaşık 100.000'de 5 olarak gözlenmiştir (20). Birçok çalışmada erkek: kadın oranlarının 1.2:1 ila 1.8:1 bildirildiği, erkek baskınlığı gösterilmiştir (18, 21).

IgAV vakalarının yaklaşık yarısı bir üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben, özellikle Streptococcus sonrası gelişir (22). IgAV'nin muhtemel enfeksiyonlarla ilişkisi nedeniyle sonbahar, kış, ilkbahar aylarında sık gözlenir (22, 23). IgAV klinik belirtilerden oluşan bir tetrad ile karakterize edilir; trombositopenisi veya koagülapatisi olmayan hastalarda palpabl purpura, artrit veya artralji, karın ağrısı ve renal hastalık.

2005 yılında Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği (eski adıyla EULAR) ve Pediatrik Romatoloji Avrupa Derneği (PRES) tarafından pediatrik konsensus kriterleri geliştirildi ve sonrasında Pediatrik Romatoloji Uluslararası Test Organizasyonu (PRINTO) tarafından haricen doğrulandı (24, 25). Zorunlu kriter purpura (genellikle palpabl ve küme halinde) veya peteşi olması genellikle alt ekstremitelerde görülmesi, trombositopeni veya koagülapati eşlik etmemesidir. Hastaların ayrıca diğer kriterlerden bir veya daha fazlasına sahip olması gerekmektedir; karın ağrısı (genellikle diffüz ve akut başlangıçlı), artrit veya artralji (akut başlangıçlı), renal tutulum (proteinüri, hematüri), baskın Ig A birikimi olan proliferatif glomerülonefrit veya lökositoklastik vaskülit.

IgAV, Ig A birikimine kompleman ve nötrofilin eşlik ettiği immün-aracılı bir vaskülitir. Çeşitli enfeksiyon ve kimyasal tetikleyicilerin IgAV patogenezinde rol aldığı keşfedilmiştir ancak altta yatan neden halen bilinmemektedir. İmmünolojik, genetik ve çevresel faktörlerin neden olduğu düşünülmektedir (26, 27).

IgAV'li erişkin hastalar, çocuklarda görülenlere benzer klinik belirtiler gösterir (28). IgAV'li erişkinler ve çocuklar arasında iki temel fark vardır; erişkinlerde invajinasyon nadirdir ve son dönem böbrek yetmezliği de dahil olmak üzere önemli renal tutulum geliştirme riski altındadır (19, 29).

2002 yılında Pillebout ve arkadaşları tarafından 250 IgAV tanılı erişkin hastada (ortanca tanı yaşı 50) prognostik faktörler ve sonlanım çalışılmıştır. Hastaların

başvurusunda palpabl purpura %96'sında, artrit %61'inde ve gastrointestinal semptom %48'inde gözlenmiştir. Yaklaşık hastaların üçte birinde renal yetmezlik (eGfr<50 ml/dk/1,73m²) takiplerinin 4. ayında gelişmiştir (30).

IgAV tanısı tipik olarak hastalığın klinik belirtilerine dayanır (trombositopeni veya koagülopati olmaksızın palpabl purpura ve kalan iki veya üç klinik özellik: artrit/artralji, karın ağrısı ve böbrek tutulumu) (18, 31). Hastalar klasik belirti ve semptomlarla (iki veya daha fazla tipik hastalık belirtisiyle birlikte alt ekstremitte ve kalçada palpabl purpura) başvurduklarında tanı kolaydır. Ancak tipik IgAV döküntüsü hastaların dörtte birinde başvuru anında gözlenmez ve tanı koymak zorlaşabilir. IgAV tanısı etkilenen organdan (deri veya böbrek) alınan biyopside Ig A birikiminin baskın olduğu lökositoklastik vaskülit görülmesiyle doğrulanabilir.

Erişkinlerde renal prognoz çocuklara göre daha kötü seyreder, hastaların %10-30'unda 15 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliği gelişir (32). Kötü renal sağ kalım belirteçleri olarak; nefrotik sendrom, renal yetmezlik veya hipertansiyon ile başvuru, renal biyopside kresentrik glomerülonefrit (>%50) veya tübulointerstisyel fibrozis bulunması sayılabilir (33). Hastalığın prognozunun öngörülmesinde IgAN-PT kullanımı doğrulanmamıştır ve kılavuzlarda IgAV için önerilmemektedir (34).

2.4. Renal Patoloji

IgAN kesin tanısı renal biyopsi ile konulur. Patognomik bulgular immünofloresan mikroskopisinde dominant veya kodominant olarak mezengiumda Ig A'nın tek başına, Ig G ile, Ig M ile veya ikisiyle birlikte birikmesiyle karakterizedir (35). Biriken Ig A genellikle J-zincir içeren polimerik IgA1'in lambda hafif zinciridir.

Hastaların üçte birinde subendotelial kapiller duvarda da Ig A birikimi gözlenir ve yüksek histolojik aktiviteyle (artmış mezengial ve endokapiller hiperselülarite) ve kötü renal sonuçlarla ilişkilidir. Hastaların yine üçte birinde Ig G birikimi gözlenir ve bağımsız kötü renal sonuçlar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (36).

Hastaların %90'ından fazlasında glomerüller C3 birikimi gözlenir. Hastaların neredeyse tamamında ise kompleman sisteminin lektin ve alternatif yoldan aktivasyonuna bağlı olarak C1q yokluğu gözlenir. Kompleman faktör H-ilişkili protein

5 (CFHR5)'in glomerüler birikimi alternatif yolağın pozitif regülatörü olup progresif hastalıkta görülme sıklığı daha fazladır (37).

Mezengial C4d birikimi ise lektin yolağı aktivasyonunun belirgin göstergesidir ve C1q yokluğu ile birlikteliği uzun dönem renal sonuçlar için kötü prognoza işaret ettiği gösterilmiştir (38).

Mezengial Ig A birikimi belirgin heterojenite göstererek diffüz ve global olabileceği gibi, fokal ve segmental de olabilir. Işık mikroskopisinde majör bulgular olarak mezengial hiperselülarite ve genellikle fokal matriks ekspansiyonu görülür (39). Segmental kresentler göreceli olarak nadirdir. Böbrek fonksiyonlarında hızlı bozulma gelişen hastalarda ise segmental nekroz, segmental kresentle birlikte olarak veya olmayarak sıklıkla görülür ve bu devam eden kapillaritin göstergesidir.

Hastalığın ilerleyen sürecinde azalmış eGfr ve artmış proteinüriyle birlikte renal biyopside kronik hastalığın belirteci olarak glomerüloskleroz, tübulointerstisyel inflamasyon, tübüler atrofi, interstisyel fibrozis görülür (40).

2.4.1. Oxford Sınıflaması

Uluslararası Ig A Nefropati Ağı ve Renal Patoloji Cemiyeti katılımı ile fikir birliğine varılarak Ig A nefropati patolojik sınıflaması geliştirilmiştir (41).

Bu sınıflamanın geliştirilmesinde 265 hastanın klinik verileri ve biyopsi verileri ortanca 5 yıl arayla tekrarlanmıştır. Birkaç patolog tarafından tekrarlanan analiz ile, yüksek derecede tekrarlanabilirlikle tutarlı bir şekilde yorumlanan histolojik değişkenler tanımlanmıştır. Bunlardan dört değişkenin klinikten ve birbirinden bağımsız olarak renal sonuçları öngörebildiği gösterilmiştir. Bu kriterler *mezengial hiperselülarite (M)*, *endokapiller hiperselülarite (E)*, *segmental glomerülosklerozis (S)*, *tübüler atrofi/interstisyel fibrozis (T)*'tir (42). Takip eden zamanda, biyopsi sırasında MEST skorunun klinik verilerle birleştirilmesinin, iki yıl boyunca klinik verilerin izlenmesiyle aynı öngörü değerini sağladığı gösterilmiştir (43). Ancak Oxford sınıflamasına göre tedavi kararı verilmesi belirsizliğini korumaktadır.

3096 hastayla yapılan başka bir çalışmada renal biyopside kresentlerin görülmesi ile eGfr'de %50 düşüş veya son dönem böbrek yetmezliğine gidiş açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gözlenmiş ancak bu durum, sadece immünsüpresif

almayan hastalarda anlamlı bulunmuştur (44). Hastaların immünsüpresif alıp almamasından bağımsız olarak glomerüllerde en az %25 kresent bulunmasının, prognoz açısından anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışma ile orijinal mest skoruna kresent (C) dahil edilmiştir (45).

Tüm bu sonuçlar doğrultusunda konsensüs IgAN renal biyopsilerinin MEST-C sınıflamasına göre raporlanmasını önermiştir. Önerilen puanlama sistemi Tablo 2’de gösterildiği gibi şu şekilde tanımlanmıştır:

Mezengial hiperselülarite (M): Mezengial hücre mezengial alan başına sayılır ve 0-3 puan verilir. 0 puanı, mezengial alan başına dörtten az mezengial hücrenin mevcut olduğunu, 1 puan 4-5, 2 puan 6-7, 3 puan 8’den fazla mezengial hücrenin mevcut olduğunu gösterir. Tüm glomerüller için elde edilen skorların ortalaması alınır ve sonuçta atanan hiperselülarite skoru, ortalama skor $\leq 0,5$ ise M0 veya $>0,5$ ise M1 puanı alır.

Endokapiller hiperselülarite (E): Glomerüler kapiller lümeninde hiperselülarite varsa E1 yoksa E0 alır.

Segmental glomerüloskleroz (S): Glomerüler yumağın herhangi bir kısmında skleroz mevcutsa S1 yoksa S0 puanı alır.

Tübüler atrofi/İnterstisyel fibrozis (T): Tübüler atrofi veya intersitisyel fibrozisin dahil olduğu koritkal alanın yüzdesi ölçülür. 0-25 T0, 26-50 T1, >50 T2 puanı alır.

Kresent (C): Bu özellik selüler ve/veya fibroselüler kresent varlığı ile değerlendirilir. Kresent yoksa C0, en az bir glomerülde varsa C1, glomerüllerin %25’inde varsa C2 puanı alır.

Tablo 2. MEST-C Skoru (46)

Patolojik Özellik	Tanımlama	Skorlama Sistemi
Mezengial hiperselülarite (M)	Glomerüldeki herhangi bir mezengial alanda ≥ 4 mezengial hücre	M0: mezengial hiperselülarite glomerüllerin $\leq 50\%$ 'inde M1: mezengial hiperselülarite glomerüllerin $> 50\%$ 'inde
Endokapiller hiperselülarite (E)	Glomerüler kapiller lümende artan sayıda hücre	E0: yokluğu E1: Herhangi bir glomerülde endokapiller hiperselülarite bulunması
Segmental glomerüloskleroz (S)	Glomerülün tamamını kapsamayan adhezyon veya skleroz	S0: yokluğu S1: Herhangi bir glomerülde segmental glomerüloskleroz bulunması
Tübüler atrofi/ interstisyel fibrozis (T)	Kortikal alandaki tübüler atrofi/interstisyel fibrozis yüzdesi	T0: ≤ 25 T1: %26-50 T2: > 50
Selüler/ fibroselüler kresent (C)	Ekstrakapiller hücre proliferasyonu > 2 hücre katmanı kalınlığında ve < 50 matriks	C0: yokluğu C1: Glomerüllerin $< 25\%$ 'inde selüler veya fibroselüler kresent bulunması C2: Glomerüllerin $\geq 25\%$ 'inde selüler veya fibroselüler kresent bulunması

MEST-C skorlaması yapılabilmesi için renal biyopside en az 8 glomerül bulunmalıdır.

2.5. Renal Prognoz

IgAN benign seyirlidir, genellikle yavaş progresyon gösterir, hastaların sadece %25-30'u 20-25 yıl içerisinde kronik böbrek yetmezliğine ilerler. Ancak bazı hastalarda persistan hematüri veya proteinüri sebat eder. Progresif hastalık açısından önemli bazı risk faktörleri bulunmaktadır.

Proteinüri > 1 g/gün üzerinde seyretmesi: Birçok çalışmada proteinürinin derecesi ve devamlılığı ile renal sonuçlar arasında önemli ilişki olduğu ortaya konmuştur. 542 hastada yapılan gözlemsel çalışmada hastalar ortanca 6,5 yıl izlenmiş ve proteinüri < 1 g/gün olan hastalarda progresyon çok yavaş seyrederken proteinüri > 3 g/gün hastalarda en yüksek oranda progresyon görülmüştür ve eGfr'de düşüş 24 kat hızlı olduğu saptanmıştır (47).

Başka bir çalışmada ise proteinüri < 1 g/gün olan hastaların üçte birinde yüksek riskli histolojik özelliklere sahip ve belirgin hematürisi olan grupta eGfr'de hızlı düşüş gözlenmiştir (48).

Proteinüri prognoz açısından önemli bir belirteç olması yanı sıra, kötü renal sonuçlarla giden progresif hastaların hepsi yakalanamayabilir bu nedenle yeni belirteç ve araçların kullanımına ihtiyaç duyulmaktadır.

Hipertansiyon: Tanı anında hipertansiyon veya kan basıncında belirgin artış kötü prognozla ilişkilidir. 332 hastada yapılan prospektif çalışmada hipertansiyona sahip hastalarda ölüm ve diyaliz insidansı belirgin olarak arttığı gözlenmiştir. Yüksek arteriyel basınç progresif renal hastalıkla ilişkili bulunmuştur (49).

Azalmış eGfr: Tanı anında veya takiplerde eGfr'de azalma kötü renal sonuçlarla ilişkilidir (50).

Hematüri: 112 hastada yapılan kohort çalışmasında ortanca 14 yıl takip edilen hastalarda, başvuruda hematüri olması ve hematürinin sebat etmesi progresif hastalık için daha riskli bulunmuştur. Hematürinin gerilediği hasta grubunda ise eGfr'de azalma oranı daha düşük saptanmıştır (51). Mikroskopik hematürinin derecesi ile kötü renal sonuçlar arasında lineer ilişki gözlenmiştir (52).

Histolojik bulgular: Revize edilmiş Oxford sınıflaması 5 değişkenden oluşmaktadır: Mezengial hiperselülarite (M), Endokapiller hiperselülarite (E), segmental glomerüloskleroz (S), tübüler atrofi/interstisyel fibrozis (T), kresent (C). Her bir değişken ayrı ayrı renal sonuçlarla ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu değişkenlerle klinik verilerin kombinasyonu ile iki yıl takip edilen hastaların klinik verileri benzer olduğu görülmüştür (43).

Progresif hastalık için değiştirilebilir risk faktörleri arasında obezite, hipertrigliseridemi, hiperürisemi ve sigara yer almaktadır.

Tüm prognostik belirteçlerin tek başına önemi birçok çalışmada yer almıştır. Günlük pratikte hastaların takibinde klinisyenlere kolaylık sağlaması amacıyla Uluslararası prediksiyon aracı geliştirilmiştir. KDIGO halen prognoz açısından en önemli belirteç olarak proteinüri >0,75-1 g/gün olarak belirtmesinin yanında bu prediksiyon aracına da güncel glomerülo nefrit kılavuzunda yer vermiştir (34).

Amerikan renal hastalıklar dergisinin 2021 IgAN yayınında da uluslararası prediksiyon aracının birçok ırk için doğrulandığı belirtilmiştir (6). Ancak tedavi kararını belirlemek için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.6. Tedavi

Primer IgAN tedavisi 3 gruba ayrılır; konservatif, immünsüpresif ve yardımcı tedavi.

2.6.1. Konservatif Tedavi

IgAN'de birinci basamak tedavi yöntemi konservatif tedavidir. Hastaların tümünde bu modeliteye uyulması önem arz eder. Konservatif tedavi şu basamakları içerir; kan basıncı kontrolü, RAAS blokajı kullanımı, dislipidemi tedavisi, düşük tuzlu diyet, kilo verme, sigaranın bırakılması ve nefrotoksik ajanlardan kaçınılması (34).

Proteinüri $>0,5$ g/gün olan tüm hastalara hipertansiyondan bağımsız ACEİ veya ARB başlanması önerilir (34). Normotansif hastalarda düşük doz tedavi başlanıp hastanın tolere edebildiği maksimum doza çıkılmalıdır. Maksimal destekleyici tedaviye rağmen 3 ay sonunda proteinüri $>0,75-1$ g/gün olan hastalar progresif kronik böbrek hastalığı açısından yüksek riskli olarak kabul edilir ve bu hastalara immünsüpresif tedavi başlanması için değerlendirilmesi önerilir. RAAS blokajı ile hedef tansiyon ölçümüne ulaşamayan hastalarda non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerlerinin (verapamil, diltiazem) eklenmesi önerilir, proteinüride azalmaya katkı sağladığı gösterilmiştir (53).

2.6.2. İmmünsüpresif Tedavi

İmmünsüpresif tedavi glukokortikoid ve glukokortikoid dışı immünsüpresifler olarak ikiye ayrılır.

2.6.2.1. Glukokortikoid Tedavi

Progresyon riski yüksek ve maksimal 3 aylık konservatif tedaviye rağmen proteinüri $>0,75-1$ g/gün ve eGfr >50 ml/dk/1,73m² olan hastalarda glukokortikoid tedavisi 6 ay süreyle önerilir.

Diyabet, obezite, latent enfeksiyon (viral hepatit, tüberküloz gibi), aktif peptik ülser, yaygın osteoporoz, eGfr <30 ml/dk/1,73m², kontrol altında olmayan psikiyatrik hastalığı olanlarda steroid tedavisi dikkatli kullanılmalı veya riskler hasta ile tartışılarak steroid başlanılmasından kaçınılmalıdır.

2015'te yapılan Supportive Versus Immunosuppressive Therapy of Progressive Ig A Nephropathy (STOP-IGAN) çalışmasına 162 IgAN'li hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterleri 6 aylık destekleyici tedaviye rağmen devam eden proteinüri > 0,75-3,5 g/gün, eGfr > 30 ml/dk/1,73m² olan hastalardan oluşmaktaydı. 162 hasta randomizasyon sonucu destekleyici tedavi kolu ve immünsüpresif tedaviyle birlikte destekleyici tedaviye devam eden kol olarak ayrılmıştır (54). 82 hasta immünsüpresif tedavi koluna dahil edilmiştir. 55 hastanın eGfr > 60 ml/dk/1,73m² ve immünsüpresif olarak sadece glukokortikoid tedavisi (1, 3 ve 5. ayların başlarında 3 gün boyunca 1 g/gün iv metilprednisolon; oral prednisolon 0,5 mg/kg gün aşırı) başlanmıştır. eGfr'si 30-59 ml/dk/1,73m² olan 27 hastanın kombine immünsüpresif (oral prednisolon tedavisi günlük azaltılırken oral siklofosfamid [1,5 mg/kg/gün] ile 3 ay kombine edilmiştir, devamında azatioprin [1,5 mg/kg/gün] ile 36 aya tamamlanmıştır.) Üç yılın sonunda tam klinik remisyon (protein/kreatinin < 0,2 g/gün ve eGfr'nin korunması) immünsüpresif kolda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (54). Ancak bu sonuç esas olarak glukokortikoid monoterapisi alan hastalarda proteinüri azalmasına bağlı gözlenmiştir, eGfr'deki değişiklik immünsüpresyon alan ve almayanlar arasında benzer bulunmuştur. Aynı zamanda immünsüpresyon alan grupta daha yüksek oranda enfeksiyon, bozulmuş glukoz toleransı ve kilo artışı gözlenmiştir. 10 yıllık takip sonucunda ise gruplar arasında son dönem böbrek yetmezliğine gidiş veya eGfr'de %40 azalma oranlarında fark gözlenmemiştir (55).

2017'de yapılan Therapeutic Evaluation of Steroids in Ig A Nephropathy Global Study (TESTING) çalışmasına; 262 IgAN'li, eGfr'si 20-120 ml/dk/1,73m² aralığında, proteinüri > 1 g/gün olan, en az 3 ay konservatif tedavi alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir (56). Hastaların ortama eGfr'si 59 ml/dk/1,73m², ortalama proteinürisi 2,4 g/gün olarak gözlenmiştir. Hastalara 2 ay boyunca oral metilprednisolon (0,6-0,8 mg/kg günlük doz, maksimum doz 48 mg/gün, 2 ay boyunca, müteakiben 4-6 ayda doz düşülerek) veya plasebo başlanmıştır, metilprednisolon alan grup aylık doz düşülerek toplam 6-8 aylık tedavi almıştır. Bu süre boyunca her iki gruba konservatif tedaviye devam edilmiştir. Primer sonlanım noktası olarak son dönem böbrek yetmezliği, renal yetmezliğe bağlı ölüm veya eGfr'de %40 düşüş olarak belirlenmiştir. Çalışma metilprednisolon alan grupta ciddi yan etkiler, başlıca enfeksiyon, görülmesi üzerine erken sonlandırılmıştır. Sonuç olarak

750 hastadan yalnızca 262'si çalışmaya dahil edilebilmiştir, diğer hastalar RAAS blokajı sonrası dahil edilme kriterlerini karşılamamıştır. Primer sonlanım noktasına glukokortikoid alan grup, plasebo alan gruba göre daha az sıklıkta ulaşmıştır. Ancak, çalışmanın erken sonlandırılması ve kısa takip süresi sebebiyle, tedavinin faydası hakkında kesin sonuçlara varılamamıştır. Çalışılan homojen hasta popülasyonu (>%95'ten fazla Asyalı) göz önüne alındığında çalışma bulguları IgAN'li tüm hastalara genelleştirilemez.

2.6.2.2. Glukokortikoid Dışı İmmünsüpresif Tedavi

2.6.2.2.1. Mikofenolat Mofetil (MMF)

Progresyon riski yüksek hastalarda steroidle alternatif tedavi seçeneğidir. MMF ile yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar gözlenmektedir. KDIGO glomerülonefrit 2021 kılavuzunda beyaz ırkta IgAN tedavisinde önermemektedir (34). Çin'de yapılan çalışmalarda ise steroidle birlikte veya tek başına MMF kullanan hastalarda progresyon açısından fark gösterilememiştir ve steroidle bağlı yan etkilerin daha az görüldüğü saptanmıştır (57).

2.6.2.2.2 Budesonid

Oral hedeflenmiş salınımlı budesonid (TRF-budesonid), Peyer plaklarının bulunduğu ileoçekal bölgede salınır. Mukozal B lenfositleri peyer plaklarında bulunur, ki burası IgAN patogenezinde rol oynayan Gd-IgA1'in yapımından sorumludur.

149 hasta ile yapılan randomize, çift-kör, plasebo kontrollü faz-2b çalışmasında (NEFIGAN) eGfr>45 ml/dk/1,73m² ve 6 ay optimize RAAS blokajı kullanımına rağmen devam eden proteinürisi olan hastalar dahil edilmiştir. TRF-budesonid (8 veya 16 mg) veya plasebo 9 ay boyunca ve tüm hastalarda RAAS blokajı kullanımına devam edilmiştir (58). Çalışmanın sonunda budesonid grubunda proteinüride anlamlı şekilde gerileme olduğu saptanmıştır, yine budesonid grubunda eGfr'de anlamlı düşme olmazken, plasebo grubunda eGfr'de düşüş gözlenmiştir. Plaseboya kıyasla budesonid grubunda HbA1c, arteriyel kan basıncı ve vücut ağırlığında anlamlı değişim olmamıştır ancak glukokortikoide bağlı yan etkiler, cushingoid değişiklikler dahil olmak üzere yaklaşık %40 budesonid kolunda daha fazla gözlenmiştir ki sistemik emilimin olduğu sonucuna varılmıştır. TRF-budesonid

tedavisinin özellikle düşük doz oral glukokortikoidle karşılaştırmalı ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

NefIgArd çalışmasının faz 3 sonuçları Aralık 2021'de yayınlanmıştır. Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü 20 ülkeden 360 hasta dahil edilmiştir. 18 yaş ve üzeri renal biyopsi ile IgAN tanısı almış, proteinürisi >1 g/gün, eGfr 35-90 ml/dk/1,73m² olan hastalar plasebo ve nefecon 16 mg olarak 2 gruba eşit olarak ayrılmışlardır. Primer sonlanım noktası 9 ay tedavi sonrası proteinürisi düşüşündeki oran olarak belirlenmiştir. 9 ayın sonunda nefecon kolunda plaseboya kıyasla proteinürisi %27 (p=0,0005) oranında azalma ve eGfr'de %7 (p=0,0029, 3,87 ml/dk/1,73m²) artış gözlenmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İki tedavi grubunda ise benzer bir genel advers olay insidansı saptanmıştır (59).

2.6.2.2.3 Kalsinörin inhibitörleri (CNI)

Siklosporin ve takrolimus gibi CNI'ler, IgAN'li hastalarda yapılan küçük çalışmalarda araştırılmıştır (60). CNI'lerin (glukokortikoidlerle kombinasyon halinde) tek başına glukokortikoidler veya plasebo ile kullanımını karşılaştıran yedi randomize kontrollü çalışmanın bir meta-analizi, CNI tedavisi ile daha yüksek oranda, tam remisyona ulaşmıştır ancak gruplar arasında kreatinin veya eGfr açısından fark olmamıştır. İlâveten CNI tedavisi alan hastalarda gis, nörolojik ve hirsütizm dahil olmak üzere advers olay riskinde artış gözlenmiştir.

2.6.2.2.4 Rituksimab

Ritüksimab'ın etkinliği küçük, açık çalışmada 34 IgAN'li hastada ritüksimab alan veya almayan olarak randomize belirlendi ve tüm hastalar RAAS blokajı tedavisi almıştır (61). Hastaların ortanca proteinürisi 2,1 g/gün, ortanca serum kreatinini 1,4 mg/dl ve tedavi grupları arasında benzer saptanmıştır ancak ritüksimab alan kolda eGfr daha düşük gözlenmiştir (40'a karşın 61 ml/dk/1,73m²). 12 ayın sonunda her iki grup arasında proteinürisi veya bazal eGfr'ye göre fark saptanmamıştır. Her iki grupta ciddi yan etki gözlenmemiştir ancak ritüksimab alan kolda hafif yan etki sıklığı göreceli olarak daha fazla bulunmuştur. Ritüksimab kullanımı Ig A vaskülitinde faydalı olabilir.

2.6.2.2.5 Siklofosfamid

Siklofosfamid kullanımı hızlı seyirli (kresentrik) IgAN'de önerilmektedir (34).

2.6.2.2.6 Azatioprin

207 IgAN'li kreatinin <2 mg/dl ve proteinüri >1 g/gün olan hastalarda yapılan çok merkezli randomize çalışmada, glukokortikoidle azatioprin beraber veya monoterapi glukokortikoid tedavisi başlanmıştır (62). Ortanca 4,9 yıl takip sonrası renal sağ kalım zamanında (bazal serum kreatininde %50 artış zamanı) fark gözlenmemiştir. Majör yan etki insidansı azatioprin alan hasta grubunda daha fazla gerçekleşmiştir. IgAN'li hastalarda azatioprin kullanımı önerilmemektedir (34).

2.6.3. Yardımcı Tedaviler

2.6.3.1. Tonsillektomi

Tonsillit, IgAN'de hematüri ve proteinüri ile ilişkilendirilmiştir. Tonsillerin, glomerüllerde immün kompleksler ve deposit oluşturan anormal Ig A kaynağı olduğu öne sürülmüştür (63).

Tonsillektomi beyaz ırkta önerilmemektedir (34). Japonya'da yapılan çalışmalarda, rekürren tonsilliti olan hastalarda tek başına veya glukokortikoid tedavisine eklenmesi hematüri ve proteinüride gerilemeyle beraber renal sağ kalımda iyileşme olduğu gösterilmiştir (64).

2.6.3.2. Omega-3

Yapılan çalışmalarda omega-3'ün IgAN'de tedaviye eklenmesiyle ilgili çelişkili sonuçlar raporlanmıştır. RAAS blokajı tedavisinin önüne geçmeyecek şekilde progresyon riski yüksek hastalarda tedaviye eklenebilir ancak rutin kullanımı önerilmemektedir (34).

2.6.3.3. SGLT-2 inhibitörleri

Diyabetik hastalarda proteinüri remisyonunda önemli etkileri keşfedilmesi üzerine non-diyabetik hasta grubunda sgl-2 inhibitörlerinin etkileri çalışılmıştır. The Diamond çalışmasında 53 IgAN'li hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortalama eGfr'si 58 ml/dk/1,73m², ortalama proteinüri $1,1$ g/gün olarak gözlenmiştir. Altı haftalık

dapagliflozin tedavisi ile proteinüride azalma gerçekleşmezken, eGfr'de geri dönüşümlü düşüş saptanmıştır (65).

4304 hasta ile yapılan DAPA-CKD çalışmasında diyabeti olan ve olmayan hasta grupları randomize olarak plasebo veya dapagliflozin altında ortalama 2,4 yıl takip edilmiştir. Non-diyabetik gruba 270 IgAN tanılı hasta dahil edilmiştir (66). Hastaların dahil edilme kriteri eGfr 25-75 ml/dk/1,73m² ve proteinüri 200-5000 mg/gün olarak belirlenmiştir. Dapagliflozin kolunda diyabetten bağımsız primer renal sonlanımda (eGfr'de %50 düşüş), renal yetmezlik ve ölüm oranlarında belirgin azalma saptanmıştır. IgAN hastalarının subgrup analizi planlanmaktadır. SGLT-2 inhibitörleri ile kortikosteroid ve diğer immünoterapi kullanımı potansiyel genitoüriner enfeksiyonlara bağlı komplikasyonlar açısından endişe vericidir. Güvenlik verilerinin henüz yeterli olmaması nedeniyle IgAN'de immünoterapi uygun olmayan veya tedavisi tamamlanan hasta grubunda kullanımı tercih edilebilir.

2.7. Uluslararası IgAN Prediksiyon Aracı (IIgAN-PT)

Hastalığın ırka göre heterojen seyretmesi ve günümüzde kullanılabilir biyo-belirteç olmaması nedeniyle, hastalıkta yüksek riskli grubu saptamak IgAN'de önemli yer teşkil etmektedir.

Barbour S. J. ve arkadaşları tarafından Nisan 2019 yılında uluslararası IgAN prediksiyon aracı oluşturulmuştur. (Bz. Tablo 3) 3927 hasta çalışmaya dahil edilmiştir, ortalama hasta yaşı 35,4 (IQR: 28-45,4) ve 2173 (%55,3)'ü erkektir. 2781 hastadan oluşan bir derivasyon kohortunda tahmin modelleri oluşturulmuştur: biyopside eGfr, kan basıncı ve proteinüriyi içeren klinik model ve diğer etnik gruplarda uygulamaya izin vermek için MEST histolojik skoru, yaş, ilaç kullanımı ve ırksal/etnik özellikleri (beyaz, Japon, Çinli) veya hiçbir ırksal/etnik özelliği içermeyen 2 tam model çalışılmıştır (67).

Hasta popülasyonu Avrupa (VALIGA, 1406); Avrupa, Asya, Kuzey ve Güney Amerika (Oxford derivasyonu, 265); Kuzey Amerika (Oxford validasyonu, 187); Çin (Beijing,410 ve Nanjing, 1026) ve Japonya (Fukuoka, 702) dahil edilmiştir. Ek olarak Japon kohortu (Tokyo, 635) dahil edilmiştir. Tüm bu kohortlar, yalnızca renal biyopsi

ile kanıtlanmış primer IgAN'si, mevcut MEST skorları ve biyopsi sonrası uzun süreli takibi olan hastaları içermektedir.

Derivasyon kohortu VALIGA, Nanjing, Tokyo ve validasyon kohortu Beijing, Fukuoka, Oxford kohortlarını içermektedir. Çalışmaya 18 yaş ve üzeri, tanı anındaki eGfr değeri mevcut, son dönem böbrek yetmezliği ile başvurmayan hastalar alınmıştır. Primer sonlanım son dönem böbrek yetmezliği gelişmesi veya tanı anındaki eGfr'nin %50'den fazla kalıcı olarak düşmesi olarak belirlenmiştir.

Renal biyopsiden primer sonlanıma kadar geçen süre Cox orantılı hazard modelleri kullanılarak analiz edilmiştir. Tahmin model performansı, model uyumu (R^2D , Akaike information criterion [AIC]), ayırım (sansürleme için uyarlanmış C istatistiği), yeniden sınıflandırma (sürekli net reclassification improvement [NRI] ve integrated discrimination improvement [IDI]) ve kalibrasyon grafikleri kullanılmıştır. İki uçlu $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

2.7.1. Derivasyon Analizi

3067 hastanın dahil edildiği derivasyon analizinde 5 yıllık primer sonlanım riski %14,7 bulunmuştur. Klinik model biyopsi anındaki eGfr, ortalama arteriyel kan basıncı ve proteinüriyi kapsamaktadır. Kısıtlı model, klinik modele MEST skorunun eklenmesidir. Irk dahil edilen tam model ise Mest skoru, yaş, ırk (beyaz, Çin, Japon ve diğer), biyopsi öncesi RAAS blokajı ve immünyüpresif kullanımı, proteinüriyi içermektedir. Irk dahil edilmeyen tam modelin farkı yalnızca ırk seçiminin olmamasıdır.

Klinik modelle karşılaştırıldığında, kısıtlı ve tam modellerin model uyumu daha iyi, daha yüksek R^2D ve daha düşük AIC, C istatistiğinde belirgin artış ile daha anlamlı ayırım, yeniden sınıflama NRI ve IDI ile daha anlamlı iyileşme gösterilmiştir.

Kısıtlı modelle karşılaştırıldığında, ırk dahil edilen tam modelin model uyumu daha iyi, daha yüksek R^2D ve daha düşük AIC, C istatistiğinde belirgin artış ile daha anlamlı ayırım 0,82 (ΔC 0,02; %95 CI, 0,01-0,02), yeniden sınıflama IDI ile daha anlamlı iyileşme (0,03; %95 CI, 0,02-0,04) gözlenmiştir ancak NRI (0,01; %95 CI, 0,08-0,16) ile anlamlı bulunmamıştır. Irk dahil edilmeyen tam modelde de benzer sonuçlar gözlenmiştir, ilaveten NRI (0,19; %95 CI, 0,08-0,32) 'de anlamlı

bulunmuştur. Her iki tam modelde biyopsiden 5 yıl sonra ve takip süresi boyunca primer sonlanımları, tahmin edilen ve gözlenen riskler çok benzer bulunmuştur.

2.7.2. Validasyon Analizi

Validasyon kohortundaki 1146 hasta dahil etme kriterlerine uygun bulunarak çalışmaya alınmıştır. Derivasyon grubundaki hastalarla belirli farklar mevcuttur. Beş yıllık primer sonlanım riski %13,3'tür. Validasyon kohortunda tam modelin ırk dahil edilen ve edilmeyen modellerinde R^2D her ikisi de %35,3'tü ve bu derivasyon kohortuna uygulanan modeller için R^2D 'den daha iyi gözlenmiştir (sırasıyla %26,3 ve %25,3). Her iki tam model için C istatistik sırasıyla 0,82 (%95 CI, 0,81-0,83) ve 0,81 (%95 CI, 0,80-0,82) idi ve derivasyon analizinden elde edilen C istatistiklerine benzer bulunmuştur. Kalibrasyon eğimleri ırk dahil edilen ve edilmeyen tam modeller için sırasıyla 1.12 (%95 CI, 0.98-1.25) ve 1.19 (%95 CI, 1.04- 1.34) olup, derivasyon analizinde bulunana benzer veya daha iyi ayrımı göstermiştir. Her iki tam modelde de validasyon kohortunda biyopsiden 5 yıl sonra ve takip süresi boyunca iyi kalibre edilmiştir.

Her iki tam model için primer sonlanımın yüksek olması, önemli bir ölçüde daha hızlı bir eGfr düşüşü ile ilişkilendirilmiştir.

2.7.3. Kresentlerin Rolü

Kresentler önemli bir histolojik risk faktörü olarak Oxford kriterine dahil edilmiştir. Kresentler ırk ve biyopsi sonrası immünsüpresif kullanımıyla yüksek oranda ilişkilidir. Tam modele kresent eklenmesiyle istatistiksel olarak anlamlılık elde edilememiştir.

Barbour S. J. ve arkadaşları tarafından geliştirilen Uluslararası IgAN Prediksiyon Aracı başka çalışmalarla da doğrulanmıştır.

2020 Zhang Y. ve arkadaşları tarafından yapılan, 1275 IgAN tanılı Arjantin ve Çinli hastanın ortanca takip süreleri 3,8 yıl (IQR: 2,1-6,9), %8,3 beyaz ırk, primer sonlanım gözlenen hasta %14,2 ve yakın dekad renal biyopsiler dahil edilmiştir. Her iki tam model için C istatistik 0,81 yüksek anlamlı bulunmuştur (68).

2020 Zhang J. ve arkadaşları tarafından yapılan 1373 IgAN tanılı tamamı Çin etnik kökenli hastanın, ortanca takip süreleri 2,4 yıl (IQR:1,8-3,6), primer sonlanım

gözlenen hasta %14 ve yakın dekad hastalar dahil edilmiştir. Her iki tam model için C istatistik 0,85 yüksek anlamlı bulunmuştur (3).

Tüm bu çalışmaların da katkılarıyla KDIGO Ekim 2021 glomerülonefrit kılavuzunda hastalığın ilerleme riskini ölçmek ve hastalarla ortak karar verme sürecinde hastaları bilgilendirmek için Uluslararası IgAN Prediksiyon aracının kullanımı önerilmektedir (34). Aynı zamanda bu aracın biyopsi sırasındaki klinik bilgileri içerdiği ve belirli bir tedavinin olası etkisini belirlemek için kullanılmaması gerektiği vurgulanmaktadır.

Tablo 3. IgAN-PT

Uluslararası IgAN Prediksiyon Aracı
eGFR ^a
Sistolik kan basıncı ^a
Diastolik kan basıncı ^a
Proteinüri ^a
Yaş ^a
İrk
Biyopsi sırasında ACEİ veya ARB kullanımı
MEST M-Skoru
MEST E-Skoru
MEST S-Skoru
MEST T-Skoru
Biyopsi sırasında veya öncesinde immünsüpresif ilaç kullanımı
Renal biyopsiden kaç ay sonraki renal progresyon riskini ölçmek istersiniz

^aBiyopsi anındaki değerler

eGfr: estimated glomerular filtration rate, ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü

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

3.2. Katılımcı Seçimi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği'nde 01.01.2010 – 30.06.2021 tarihleri arasında takip edilmekte olan 130 primer IgAN tanılı hasta dahil edildi.

3.2.1. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

- 18 yaş ve üzeri
- Renal biyopsi ile primer IgAN tanısı almış
- Renal biyopsi Oxford (MEST) sınıflamasına göre raporlanmış
- Tanı anında 24 saat veya spot idrar total protein, serum kreatinin, eGfr, sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümü, kullandığı ilaç listesi
- En az 6 ay takipli olan hastalar (güncel serum kreatinin, eGfr, 24 saat veya spot idrar total protein)

3.2.2. Dışlama Kriterleri

- Son dönem böbrek yetmezliği ile başvuran
- 18 yaş altı
- Tanı anında serum kreatinin, eGfr, idrar total protein değerleri eksik olan
- Renal biyopsi Oxford sınıflamasına göre raporlanmamış hastalar

3.3. Araştırmanın Uygulanması ve Veri Toplama Gereçleri

Hastaların dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden alınan bilgilere göre doğum tarihi, yaşı, cinsiyeti, mevcut komorbiditeleri (hipertansiyon, diyabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık), başvuru şikâyeti (hematüri, hipertansiyon) ile ilgili bilgileri tek bir hekim tarafından

kayıt altına alındı. Başvuru sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri kaydedildi. Ortalama arteriyel basınçları = $[(2 \times \text{diyastolik kan basıncı}) + \text{sistolik kan basıncı}] / 3$ formülü ile hesaplandı. Hastaların tanı anından takip sürelerine kadar kullandıkları RAAS blokajı, steroid, steroid dışı immünsüpresifler, non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri, omega-3 ilaçları ve takip süreleri ay olarak kaydedildi.

Hastaların serum kreatinin, trigliserid, ürik asit, c3, c4, 24 saat veya spot idrar total protein ve kreatinin düzeyleri S.B.Ü. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında analiz edilmişti. Hastaların tahmini glomerüler filtrasyon hızları (eGfr) CKD-EPI formülü ile hesaplandı. $eGfr (ml/dk/1,73m^2) = 141 \times \min(Scr/\kappa, 1)^\alpha \times \max(Scr/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{yaş} * 1.018$ (kadın ise) * 1.159 (siyahi ise). Hastaların proteinüri düzeyleri bakılan 24 saat veya spot idrar protein / kreatinin oranlarının hesaplanmasıyla g/gün cinsinden kaydedildi.

Hastalara yapılan renal biyopsi patolojik değerlendirme tek bir merkez (S.B.Ü. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Ana Bilim Dalı) tarafından değerlendirilmiş ve Oxford (MEST) sınıflamasına uygun raporlanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların Uluslararası IgAN prediksyon aracına göre tahmin edilen riski qxmd.com/calculate sitesinden yararlanılarak ırk dahil edilen (beyaz ırk) ve ırk dahil edilmeyen (diğer) olmak üzere 5 yıllık (60 ay) eGfr'de %50 azalma veya son dönem böbrek yetmezliği gelişme riski hesaplandı ve kaydedildi. Hastaların 6. ay, 12. ay ve son güncel takiplerindeki eGfr, serum kreatinin, idrar proteinüri değerleri ve kullandıkları ilaçlar kaydedildi.

Çalışmamızın birincil sonlanım noktası, dahil edilen hasta grubunda biyopsi sonrası takipler ile uluslararası IgAN prediksyon aracı kullanılarak hesaplanan riskin uyumunu araştırmaktı.

3.4. İstatiksel Metot

İstatiksel analiz için SPSS 25.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası olarak verildi. Bağımsız gruplar arası karşılaştırmalar normal dağılım gösteren değişkenler için independent sample t testi, normal dağılım

göstermeyen değişkenler içinse Mann Whitney U testiyle yapıldı. Bağımsız gruplarda oranların karşılaştırması Ki Kare analiziyle yapıldı. Uluslararası IgAN prediksyon aracı yaş, eGfr, proteinüri, ortalama arteriyel basınç, RAAS blokajı kullanımı, immünsüpresif kullanımı, Oxford (MEST) sınıflamasının dahil edildiği ve cox orantısal risk analizi kullanılarak oluşturulan qxmd.com/calculate sitesinden yararlanılarak hesaplandı. Renal primer sonlanımla IgAN-PT arasındaki ilişki Cox regresyon analiziyle incelendi. Sürekli değişkenler ve sağ kalım arasındaki ilişki Cox regresyon analiziyle ve kategorik değişkenlerin sağ kalıma etkisi Kaplan Meier analiziyle incelendi. Gözlenen risk ile prediksyon aracı kullanılarak ölçülen risk arasındaki duyarlılık ve özgülük ROC eğri analizi kullanılarak incelendi. İstatiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

IgAN tanısı olan 130 hastanın, ortanca tanı yaşı 33 (IQR;20-55,7) ve 74'ü erkek (%56,9) 56'sı kadındı (%43,1). Hastaların ortanca takip süresi 41 (IQR;20-55,7) aydı. Başvuru anında 51 hastada hipertansiyon (%39,2), 93'ünde ise hematüri (%71,5) mevcuttu. Tanı anındaki ortalama arteriyel kan basıncı ölçümü ortanca 97,1 mmHg idi (IQR;89,6-110,3). Hastalarda takip süresi boyunca 21'inde (%16,2) diyabetes mellitus, 12'sinde (%9,2) kardiyovasküler hastalık (aterosklerotik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, kalp yetmezliği) vardı.

Hastaların başvuru anındaki ortanca eGfr'si 64,5 ml/dk/1,73m² (IQR;41-87,5), 12'si (%9,2) evre 4, 45'i (%34,6) evre 3, 43'ü (%33,1) evre 2, 30'u (%23,1) evre 1 kronik böbrek hastalığına sahipti. Başvuru anındaki ortanca kreatinin 1,29 mg/dl (IQR; 0,93-1,71) idi. Başvuru anındaki proteinüri ise ortanca 1,72 (IQR;0,91-3,4) g/gün iken 33'ü (%25,4) <1 g/gün, 67'si (%51,5) 1-3,5 g/gün, 30'u (%23,1) >3,5 g/gün proteinüriye sahipti.

Hastaların Oxford (MEST-C) Sınıflamasındaki oranları ise; 90'ı (%69,2) M1, 51'i (%39,2) E1, 106'sı (%81,5) S1, 42'si (%32,3) T1, 16'sı (%12,3) T2, 28'i (%21,5) C1, biri (%0,8) C2 skorlarına sahipti.

Hastaların takip süresi boyunca 120'si (%92,3) RAAS blokajı kullanırken 67'si (%51,5) steroid ve 25'i (%19,2) steroid dışı çeşitli immünsüpresif tedavi aldı. Non-dihidropiridin kalsiyum kanal bloker kullanan hasta sayısı 19'du (%14,6). Omega-3 tedavisi alan hasta sayısı ise 43 (%31,1) idi.

Hastaların başvuru anındaki ürik asit düzeyi ortanca 6,4 mg/dl (IQR; 5,2-7,7), ortanca trigliserid seviyeleri ise 160 mg/dl (IQR; 124,5-251,5) idi. Başvuru anında 3 hastada (%2,6) C3 düşük seyrederken 8'inde (%7) C4 düşüktü.

Hastalardan 112'sinin 6. ay takibindeki ortanca kreatinini 1,26 mg/dl (IQR; 0,91-1,78), ortanca eGfr'si 71 ml/dk/1,73m² (IQR; 45-108) ve 2'si (%1,8) evre 5, 11'i (%9,8) evre 4, 39'u (%34,8) evre 3, 37'si (%33) evre 2, 23'ü (%17,7) evre 1 kbh'na sahipti yine ortanca proteinürileri ise 1g/gün (IQR; 0,4-1,86) ve 53'ü (%47,7) <1 g/gün, 47'si (%42,3) 1-3,5 g/gün, 11'i (%9,9) >3,5 g/gün proteinüriye sahipti.

Hastaların 109'unun 12. ay takibindeki ortalama kreatinini 1,27 mg/dl (IQR; 0,99-1,79), ortalama eGfr'si 71 ml/dk/1,73m² (IQR; 41-105) ve 2'si (%1,8) evre 5, 13'ü (%11,9) evre 4, 40'ı (%36,7) evre 3, 31'i (%28,4) evre 2, 23'ü (%21,1) evre 1 kbh'na sahipti yine ortalama proteinürileri ise 0,76 g/gün (IQR; 0,3-1,69) ve 61'i (%56,0) <1 g/gün, 37'si (%33,9) 1-3,5 g/gün, 11'i (%10,1) >3,5 g/gün proteinüriye sahipti.

Hastaların son güncel takibindeki ortalama kreatinin 1,26 mg/dl (IQR; 0,90-2,02), ortalama eGfr 60 ml/dk/1,73m² (IQR;36,75-84,25) ve 10'u (%7,7) evre 5, 19'u (%14,6) evre 4, 35'i (%26,9) evre 3, 39'u (%30) evre 2, 27'si (%20,8) evre 1 kbh'na sahipti yine ortalama proteinürileri 0,67 g/gün (IQR; 0,23-1,68) ve 78'i (%60,5) <1 g/gün, 39'u (%30,2) 1-3,5 g/gün, 12'si (%9,3) >3,5 g/gün proteinüriye sahipti.

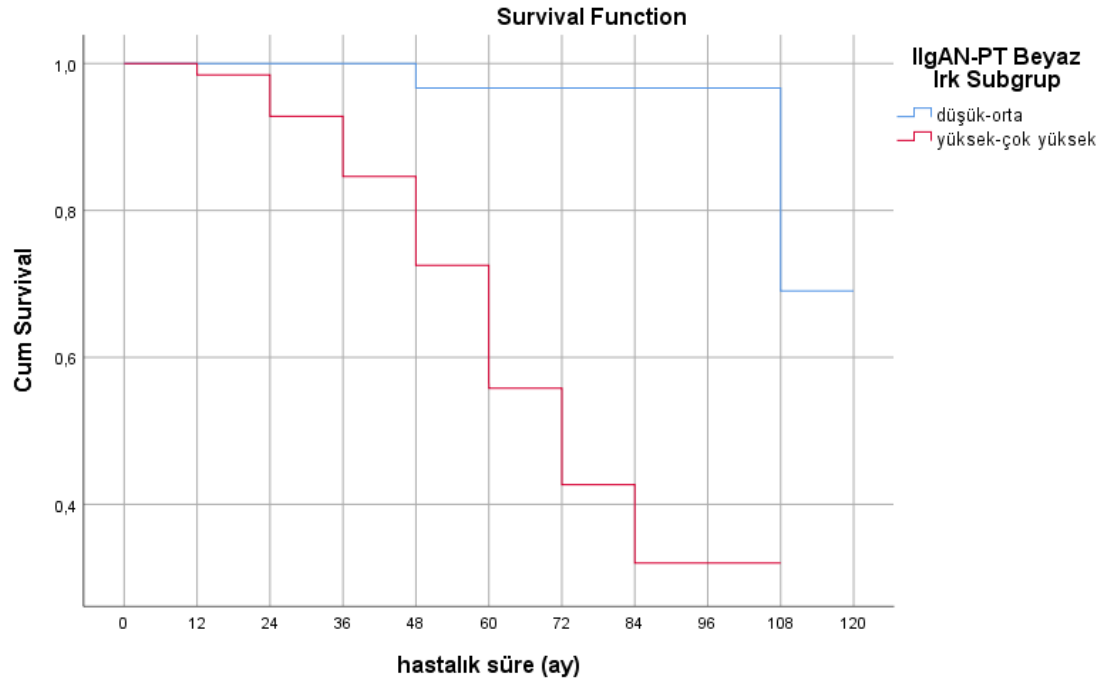
Primer sonlanıma (eGfr<50 düşüş veya son dönem böbrek yetmezliği gelişmesi) ulaşan hasta sayısı 6. ayda 2 (%1,8), 12. ayda 4 (%3,7) ve son güncel takiplerinde 18 (%13,8) olarak görülmüştür. Hastaların demografik ve laboratuvar bulguları Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Hastaların demografik ve laboratuvar bulguları

Özellik	Başvuru	6. Ay	12. Ay	Güncel
Hasta sayısı	130	112	109	130
Takip süresi, median (IQR), ay	33 (20-55,7)			
Yaş, median (IQR), yıl	41 (33-50,2)			
Erkek cinsiyet	74 (%56,9)			
Kreatinin, median (IQR), mg/dl	1,29 (0,93-1,71)	1,26 (0,91-1,78)	1,27 (0,99-1,79)	1,26 (0,90-2,02)
eGfr, median (IQR), ml/dk/1,73m ²	64,5 (41-87,5)	71 (45-108)	71 (41-105)	60 (36,75-84,25)
<15	0	2 (%1,8)	2 (%1,8)	10 (%7,7)
15-30	12 (%9,2)	11 (%9,8)	13 (%11,9)	19 (%14,6)
30-60	45 (%34,6)	39 (34,8)	40 (%36,7)	35 (%26,9)
60-90	43 (%33,1)	37 (%33)	31 (%28,4)	39 (%30)
>90	30 (%23,1)	23 (17,7)	23 (%21,1)	27 (%20,8)
MAP, median (IQR), mmHg	97,1 (89,6-110,3)			
Proteinüri, median (IQR), mg/gün	1,72 (0,91-3,4)	1 (0,4-1,86)	0,76 (0,3-1,69)	0,65 (0,23-1,64)
<1	33 (%25,4)	53 (%47,7)	61 (%56,0)	78 (%60,5)
1-3,5	67 (%51,5)	47 (%42,3)	37 (%33,9)	39 (%30,2)
>3,5	30 (%23,1)	11 (%9,9)	11 (%10,1)	12 (%9,3)
MEST-C				
M1	90 (%69,2)			
E1	51 (%39,2)			
S1	106 (%81,5)			
T1	42 (%32,3)			
T2	16 (%12,3)			
C1	28 (%21,5)			
C2	1 (%0,8)			
RAAS Blokajı	120 (%92,3)			
Biyopsi öncesi RAAS Blokajı	57 (%43,8)			
Steroid	67 (%51,5)			
Steroid dışı immünsüpresif	25 (%19,2)			
Biyopsi öncesi immünsüpresif	11 (%8,46)			
Omega-3	43 (%31,1)			
Non-dihidropiridin CaCB	19 (%14,6)			
Diabetes Mellitus	21 (%16,2)			
Kardiyovasküler Hastalık	12 (%9,2)			
Primer sonlanım		2 (%1,8)	4 (%3,7)	18 (%13,8)
Hematüri	93 (%71,5)			
Hipertansiyon	51 (%39,2)			
C3 düşük	3 (%2,6)			
C4 düşük	8 (%7)			
Ürik asit, median (IQR), mg/dl	6,4 (5,2-7,7)			
Trigliserid, median (IQR), mg/dl	160 (124,5-251,5)			

IQR: Interquartile range, eGfr: estimated glomerular filtration rate, MAP:Mean arterial presuure, RAAS: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi, CaCB: Calcium channel blockers,

Hastalar IIgAN-PT Beyaz ırk ve IIgAN-PT Diğer olmak üzere her iki prediksyon aracında persentile göre 2 gruba ayrıldı; <50 düşük-orta risk, >50 yüksek-çok yüksek risk. Kaplan Meier survival analiziyle gruplar arası renal sağ kalım karşılaştırıldı. Her iki prediksyon aracında da risk artışıyla renal sağ kalımda azalma saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Log Rank $p<0,001$). IIgAN-PT Beyaz ırk prediksyon aracında (Bz. Şekil 2) 65 düşük-orta riskli hastanın ikisinde (ortalama tahmin: 111,63), 65 yüksek-çok yüksek riskli hastanın 16'sında (ortalama tahmin: 65,302) primer sonlanım gözlemlendi. IIgAN-PT Diğer prediksyon aracında (Bz. Şekil 3) ise 65 düşük-orta riskli hastanın birinde (ortalama tahmin: 114), 65 yüksek-çok yüksek riskli hastanın 17'sinde (ortalama tahmin: 65,154) primer sonlanım gözlemlendi.

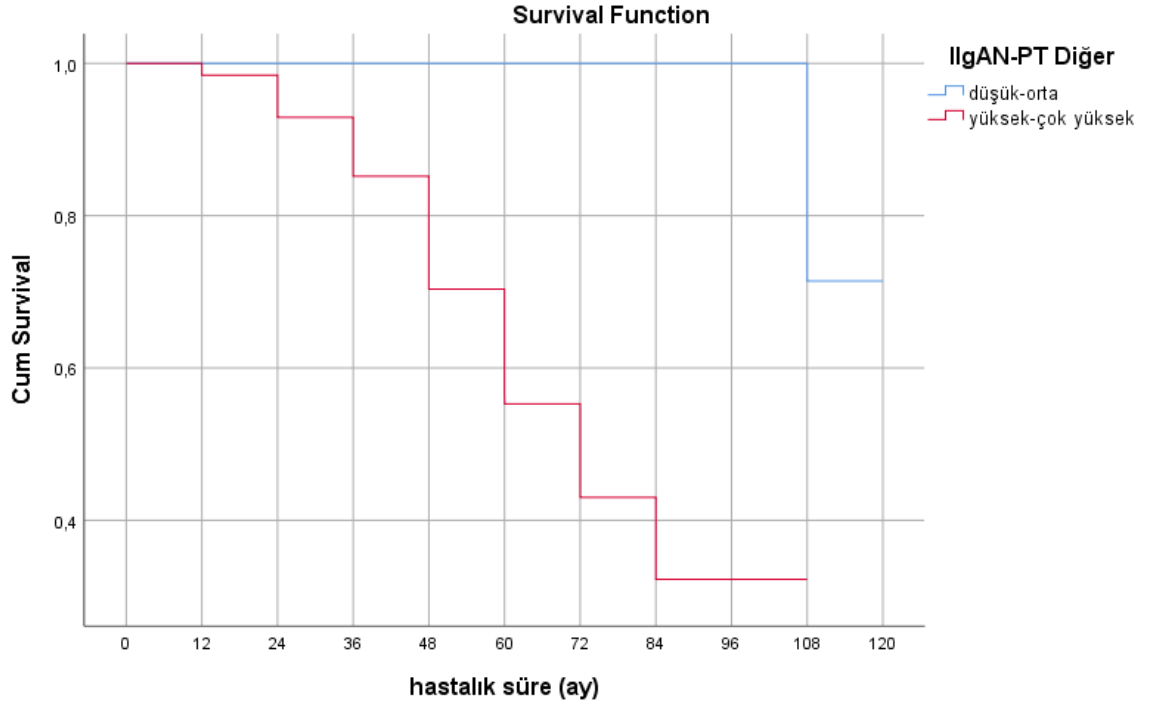


Şekil 2. IIgAN-PT Beyaz Irk Subgrup Kaplan Meier Survival Analizi

Düşük-orta risk grubunda, yüksek-çok yüksek risk grubuna kıyasla renal sağ kalımı daha yüksek bulunmuştur ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Log Rank $p<0,001$).

No. at risk

Düşük orta	65	60	47	34	25	18	13	8	4	2	1
Yüksek	65	62	40	25	14	9	6	1	1		
Çok yüksek											



Şekil 3. IIgAN-PT Diğer Subgrup Kaplan Meier Survival Analizi

Düşük-orta risk grubunda, yüksek-çok yüksek risk grubuna kıyasla renal sağ kalımı daha yüksek bulunmuştur ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Log Rank $p < 0.001$).

No. at risk

Düşük orta 65 60 45 32 24 17 13 8 4 2 1

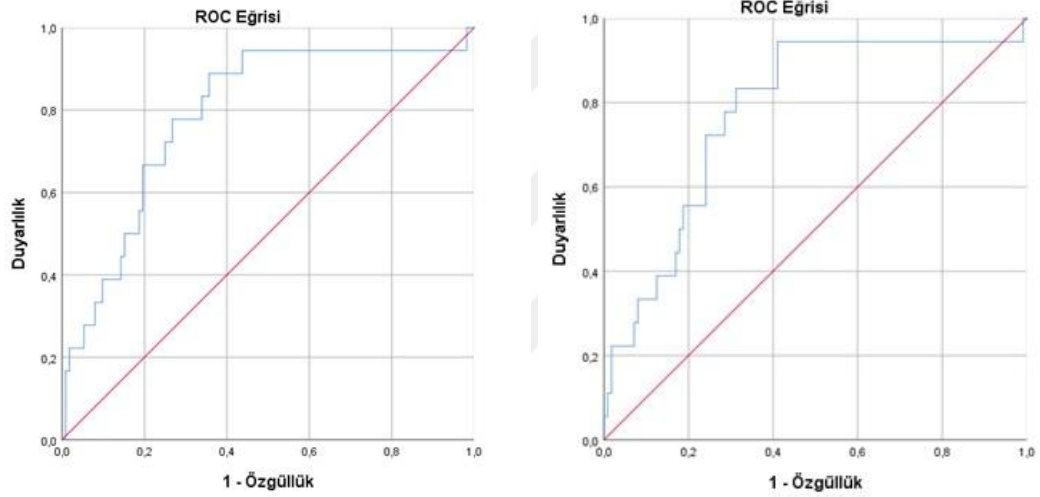
Yüksek 65 62 42 27 15 10 6 1 1

Çok yüksek

Hastaların yıllık eGfr düşüşü ($\text{ml/dk}/1,73\text{m}^2/\text{yıl}$) ve prediksyon aracı arasındaki ilişki pearson korelasyon ve lineer regresyonla analiz edildi. IIgAN-PT Beyaz ırk prediksyon aracındaki artışla, yıllık eGfr düşüşü arasında pozitif korelasyon saptandı (pearson korelasyon değeri 0,176 p değeri 0,023) ve regresyon analizinde p değeri 0,045 istatistiksel olarak anlamlı bulundu. IIgAN-PT Diğer prediksyon aracında da yıllık eGfr düşüşü arasında pozitif korelasyon saptandı (pearson korelasyon değeri 0,164 p değeri 0,031) ancak regresyon analizinde p değeri 0,062 hesaplandı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

IIgAN-PT Beyaz ırk ve IIgAN-PT Diğer prediksyon araçlarındaki artışın primer sonlanımı pozitif yönde etkilediği cox regresyon analiziyle gösterildi, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Tahmin araçlarının primer sonlanımı (eGfr'de >50 düşme veya sdb y gelişmesi) saptamasındaki duyarlılığı ve özgüllüğü ROC eğri analiziyle incelendi. IIgAN-PT Beyaz ırk prediksyon aracında eğri altında kalan alan (AUC) 0,790 iken, IIgAN-PT Diğer prediksyon aracında 0,778 hesaplandı ve görece daha düşük olduğu gözlemlendi. IIgAN-PT Beyaz ırk prediksyon aracının primer sonlanımı öngörme gücü, analiz sonucunda orta-iyi olduğu yorumu yapılabilir.



Şekil 4. IIgAN-PT 5 yıllık prediksyon performansının ROC analizi ile incelenmesi

Eğri altında kalan alan IIgAN-PT Beyaz ırk için (AUC) 0,790 bulundu (A), IIgAN-PT Diğer için AUC 0,778 bulundu (B).

IIgAN-PT Beyaz Irk (A)

IIgAN-PT Diğer (B)

Primer sonlanım gözlenen hastaların ortanca yaşı 42,5 (IQR:29,5-51), takip süresi ortanca 41 ay (IQR: 26,5-59,2), 9'u (%50) erkek cinsiyet, ortalama arteriyel basınç 101 mmHg (IQR: 95,5-115,5), ortanca eGfr 36,5 ml/dk/1,73m² (IQR: 27,5-62,2), ortanca kreatinin 1,81 mg/dl (IQR: 1,38-2,43), ortanca proteinüri 3,7 g/gün (IQR: 1,67-6,21), 15 hastada (%83,3) hematüri, 9'unda (%50) hipertansiyon, 6'sında (%33,3) M1, onunda (%55,6) E1, 15'inde (%83,3) S1, 9'unda (%50) T1, 4'ünde

(%22,2) T2, 9'unda (%50) C1, birinde (%5,6) C2, 8'inde (%44,4) biyopsi öncesi RAAS blokajı kullanımı, üçünde (%16,7) biyopsi öncesi immünsüpresif kullanımı mevcut.

Primer sonlanım gözlenmeyen hastaların ise ortanca yaşı 41 (IQR:33,5-49,7), takip süresi 32,5 ay (IQR:20-50,7), 65'i erkek cinsiyet (%58), ortalama arteriyel basınç 96,6 mmHg (IQR:87,5-110), ortanca eGfr 69,5 ml/dk/1,73m² (IQR:48,2-92,5), ortanca kreatinin 1,19 mg/dl (IQR:0,91-1,56), ortanca proteinüri 1,63 g/gün (IQR:0,75-3,13), 78 hastada (%69,6) başvuruda hematüri, 42'sinde (%37,5) başvuruda hipertansiyon, 84'ünde (%75) M1, 41'inde (%36,6) E1, 91'inde (%81,3) S1, 33'ünde (%29,5) T1, 12'sinde (%10,7) T2, 19'unda (%17) C1, 49'unda (%43,8) biyopsi öncesi RAAS blokajı kullanımı, 8'inde (%7,1) biyopsi öncesi immünsüpresif kullanımı mevcut.

Primer sonlanım gözlenen hasta grubunda yaş, takip süresi, erkek cinsiyet, ortalama arteriyel basınç, başvuruda hematüri, başvuruda hipertansiyon, E1, S1, biyopsi öncesi RAAS blokajı kullanımı ve biyopsi öncesi immünsüpresif kullanımında primer sonlanım gözlenmeyen gruba göre fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Primer sonlanım gözlenen grupta eGfr daha düşük (p=0,001), kreatinin daha yüksek (p=0,001), proteinüri daha yüksek (p=0,008), M1 değeri daha fazla (p=0,001), T1 ve T2 değeri daha fazla (p=0,015), C1 ve C2 skoru daha fazla (p=0,001) görülmüştür ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tablo 5'te primer sonlanım gözlenen ve gözlenmeyen hastaların temel özelliklerinin karşılaştırılması özetlenmiştir.

Tablo 5. Primer sonlanım gözlenen ve gözlenmeyen hastaların temel özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Primer sonlanım gözlenmeyen	Primer sonlanım gözlenen	Toplam	p-değeri
Katılımcılar	112	18	130	
Yaş, median (IQR), yıl	41 (33,5-49,7)	42,5 (29,5-51)	41 (33-50,2)	0,875
Takip süresi, median (IQR), ay	32,5 (20-50,7)	41 (26,5-59,2)	33 (20-55,7)	0,296
Erkek cinsiyet, sayı (%)	65 (58,0)	9 (50)	74 (%56,9)	0,523
MAP, median (IQR), mmHg	96,6 (87,5-110)	101 (95,5-115,5)	97,1 (89,6-110,3)	0,110
eGfr, median (IQR), ml/dk/1,73m²	69,5 (48,2-92,5)	36,5 (27,5-62,2)	64,5 (41-87,5)	0,001
Kreatinin, median (IQR), mg/dl	1,19 (0,91-1,56)	1,81 (1,38-2,43)	1,29 (0,93-1,71)	0,001
Proteinüri, median (IQR), g/gün	1,63 (0,75-3,13)	3,7 (1,67-6,21)	1,72 (0,91-3,4)	0,008
Hematüri, sayı (%)	78 (69,6)	15 (83,3)	93 (71,5)	0,232
Hipertansiyon, sayı (%)	42 (37,5)	9 (%50)	51 (39,2)	0,313
M1	84 (75)	6 (33,3)	90 (69,2)	0,001
E1	41 (36,6)	10 (55,6)	51 (39,2)	0,126
S1	91 (81,3)	15(83,3)	106 (81,5)	0,566
T1	33 (29,5)	9 (50)	42 (32,3)	0,015
T2	12 (10,7)	4 (22,2)	16 (12,3)	
C1	19 (17)	9 (50)	28 (21,5)	0,001
C2	0 (0)	1(5,6)	1 (0,8)	
Biyopsi öncesi RAAS Blokajı, sayı (%)	49 (43,8)	8 (44,4)	57 (43,8)	0,956
Biyopsi öncesi İS, sayı (%)	8 (7,1)	3 (16,7)	11 (8,5)	0,178

IQR: Interquartile range, eGfr: estimated glomerular filtration rate, MAP: Mean arterial pressure, RAAS: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi, İS: İmmünesüpresif

Renal primer sonlanımı etkileyen faktörlerin gruplar arası sağ kalımı Kaplan Meier analiziyle incelendi. Başvuruda hematüri, takiplerinde diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık, başvuru serum C3 ve C4 düzeyi, steroid kullanımı, biyopsi öncesi immünesüpresif veya RAAS blokajı kullanımı, MEST-E, MEST-S skorlamalarında istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmadı. (Bz. Ek 3)

Proteinüri>3,5 g/gün olan hastaların renal sağ kalımı diğer hastalara oranla belirgin düşük gözlemlendi ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). (Bz. Şekil 5 ve Tablo 7) RAAS blokajı tedavisi alan hastaların renal sağ kalımı, almayanlara göre daha yüksek (p=0,01) ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Bz. Tablo 8)

Başvuruda hipertansiyonu olan hastaların renal sağ kalımı, normotansiflere göre daha düşük bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,032$). (Bz. Tablo 6) Renal biyopsi raporunda MEST-T ve MEST-C skorlarındaki artışın renal sağ kalımda azalmayla ilişkili olduğu bulundu (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,003$) ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Bz. Tablo 9 ve Tablo 10)

Tablo 6. Başvuruda hipertansiyonun renal sağ kalıma etkisi

Hipertansiyon	Hasta Sayı (n)	Primer Sonlanım (n)	Sağ Kalım (%)	Ortalama Tahmin	SE	%95 CI (Lower-Upper)	p değeri (Log Rank)
Var	51	9	82,4	64,550	4,510	55,709-73,390	0,032
Yok	79	9	88,6	99,134	5,951	87,469-110,799	
Toplam	130	18	86,2	93,352	5,450	82,671-104,033	

Tablo 7. Proteinürinin gruplar arası renal sağ kalıma etkisi

Proteinüri Subgrup	Hasta Sayı (n)	Primer Sonlanım (n)	Sağ Kalım (%)	Ortalama Tahmin	SE	%95 CI (Lower-Upper)	p değeri (Log Rank)
<1	33	2	93,9	100,792	6,554	87,945-113,638	0,001
1-3,5	67	6	91,0	103,304	6,418	90,726-115,883	
>3,5	30	10	66,7	51,708	4,095	43,681-59,735	
Toplam	130	18	86,2	93,352	5,450	82,671-104,033	

Tablo 8. RAAS blokaj kullanımının renal sağ kalıma etkisi

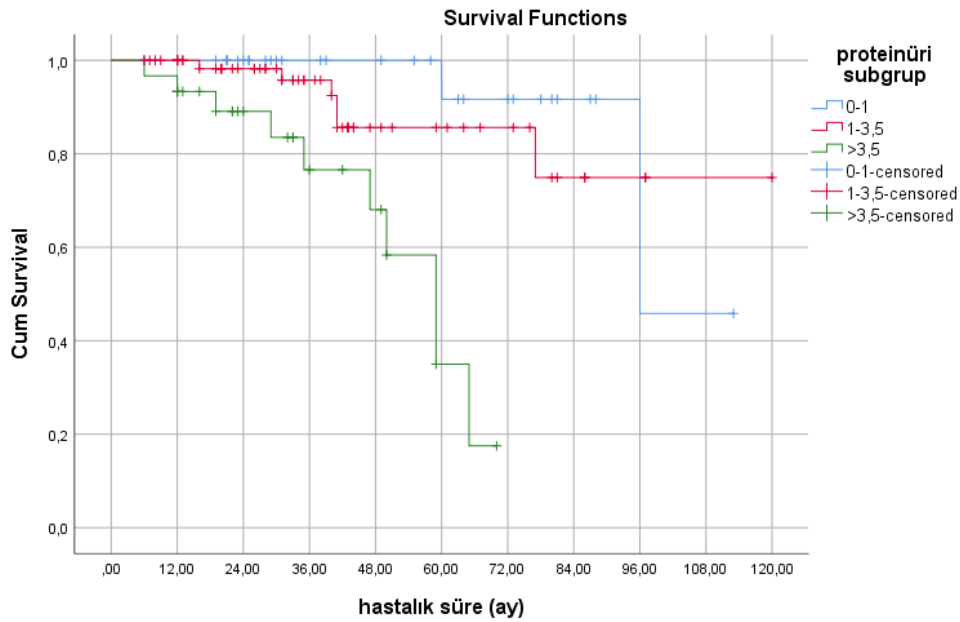
RAAS Blokajı	Hasta Sayı (n)	Primer Sonlanım (n)	Sağ Kalım (%)	Ortalama Tahmin	SE	%95 CI (Lower-Upper)	p değeri (Log Rank)
Var	120	15	87,5	95,797	5,488	85,040-106,554	0,010
Yok	10	3	70,0	43,350	5,380	32,805-53,895	
Toplam	130	18	86,2	93,352	5,450	82,671-104,033	

Tablo 9. MEST-T skorunun renal sağ kalıma etkisi

MEST-T	Hasta Sayı (n)	Primer Sonlanım (n)	Sağ Kalım (%)	Ortalama Tahmin	SE	%95 CI (Lower-Upper)	p değeri (Log Rank)
0	72	5	93,1	105,448	6,139	93,416-117,481	0,001
1	42	9	78,6	71,717	5,936	60,081-83,352	
2	16	4	75,0	51,656	11,961	28,212-75,100	
Toplam	130	18	86,2	93,352	5,450	82,671-104,033	

Tablo 10. MEST-C skorunun renal sağ kalıma etkisi

MEST-C	Hasta Sayı (n)	Primer Sonlanım (n)	Sağ Kalım (%)	Ortalama Tahmin	SE	%95 CI (Lower-Upper)	p değeri (Log Rank)
0	101	8	92,1	100,267	4,199	92,036-108,497	0,003
1	28	9	67,9	74,637	8,939	57,116-92,157	
2	1	1	0,0	59,000	,000	59,000-59,000	
Toplam	130	18	86,2	93,352	5,450	82,671-104,033	



Şekil 5. Proteinüri subgruplarının Kaplan Meier Survival Analizi

Tanı anındaki proteinürinin renal sağ kalıma olan etkisi Kaplan Meier survival analiziyle incelendi. Proteinüri>3,5 g/gün grubunda renal sağ kalım en düşük (Log rank $p<0,001$) gözlenirken, proteinüri <1 g/gün ve 1-3,5 g/gün grubunda renal sağ kalım arasında fark anlamlı bulunmadı.

Tablo 11. Primer sonlanımla değişkenler arasındaki ilişkinin Cox regresyon analizi

Değişken	B	SE	p	Exp (B)	Lower	Upper
IlgAN-PT Beyaz Irk	0,062	0,013	0,001	1,064	1,038	1,090
IlgAN-PT Diğer	0,058	0,012	0,001	1,059	1,035	1,084
eGfr	-0,042	0,012	0,001	0,959	0,936	0,982
Proteinüri	0,249	0,073	0,001	1,283	1,113	1,480
Kreatinin	1,351	0,310	0,001	3,862	2,105	7,085
MAP	0,044	0,017	0,010	1,045	1,010	1,081
Yaş	-0,004	0,024	0,854	0,996	0,950	1,043
Ürik asit	0,299	0,155	0,054	1,348	0,995	1,827
Trigliserid	-0,004	0,003	0,181	0,996	0,989	1,002

IlgAN-PT: International Ig A Nephropathy prediction tool, eGfr: estimated glomerular filtration rate, MAP: Mean arterial pressure,

Renal primer sonlanımı etkileyen sürekli değişkenler Cox regresyon analiziyle incelendi ve Tablo 11' de özetlenmiştir. Başvuru anındaki yaş, trigliserid ve ürik asit düzeyinin renal sağ kalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Proteinüri, kreatinin ve ortalama arteriyel basınçtaki artışın kötü renal sağ kalımla ilişkili olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p < 0,001$ $p < 0,001$ $p < 0,010$). IlgAN-PT Beyaz ırk ve IlgAN-PT Diğer prediksyon araçlarındaki artışın kötü renal sonlanımla ilişkili olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). eGfr'deki azalmanın kötü renal sonlanımla ilişkili olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$).

5. TARTIŞMA

IgAN en sık görülen primer glomerülonefrit olmakla birlikte günümüzde halen prognozu belirleyecek bir biyo-belirteç bulunmamaktadır. Hastalığın sıklığı ve progresyonunun coğrafik ve ırksal farklılıklar göstermesi predikasyon araçlarının gerekliliğini desteklemektedir. Tanı anındaki primer sonlanım riskini belirlemek için kullanılan parametreler, hastalığın rutin takibinde bakılmalı, prognoza etkisi kanıtlanmış renal patolojik sınıflandırmayı buldurmalı ve ırksal hastalık seyrinin farklılığı dahil edilmiş olması önemlidir.

Bu çalışmamızda Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Nefroloji kliniğinde takipli 130 IgAN tanılı hastanın retrospektif kohortunda Uluslararası IgAN Predikasyon Aracını değerlendirdik. Çalışmamıza dahil edilen hastaların ortanca takip süresi 2,75 yıl (1,6-4,6), tamamı beyaz ırk, renal biyopsisi son 10 yılda yapılan hastalardı ve primer sonlanım gözlenen hasta oranı %13,8 idi. Hastaların 5 yıllık primer sonlanım riski IIgAN-PT Beyaz ırk ve IIgAN-PT Diğer olarak hesaplandı ve her iki predikasyon aracı <50 persentil düşük-orta ve >50 presentil yüksek-çok yüksek risk olarak 2 gruba ayrıldı. Her iki predikasyon aracında risk artışının primer sonlanım gözlenen hasta sayısı ile ilişkili olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak fark anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Hastaların yıllık eGfr düşüşü ($\text{ml/dk/1,73m}^2/\text{yıl}$) ve predikasyon aracı arasındaki ilişki korelasyon ve lineer regresyon analizinde IIgAN-PT Beyaz ırk predikasyon aracında anlamlı bulundu ($p: 0,031$) ancak IIgAN-PT Diğer predikasyon aracında istatistiksel olarak anlamlılık elde edilemedi ($p: 0,062$).

IIgAN-PT Beyaz ırk ve IIgAN-PT Diğer araçlarındaki artışın primer sonlanımı pozitif yönde etkilediği cox regresyon analiziyle hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Predikasyon araçlarının primer sonlanımı saptamasındaki duyarlılığı ve özgüllüğü ROC eğri analiziyle incelendi. IIgAN-PT Beyaz ırk predikasyon aracında eğri altında kalan 0,790 iken IIgAN-PT Diğer predikasyon aracında ise 0,778 hesaplandı.

2019 Barbour ve arkadaşları tarafından yapılan 2781 IgAN tanılı derivasyon kohortunda hastaların %42'si beyaz ırk, ortanca takip süreleri 4,8 yıl (3-7,6), primer sonlanım gözlenen hasta %17,7 ve renal biyopsi zamanları yakın dekattan dahil

edilmiştir. Validasyon kohortunda ise 1146 IgAN tanılı hasta %15,5 beyaz ırk, ortanca takip süreleri 5,8 yıl (3,4-8,5), primer sonlanım gözlenen hasta %18,6 ve renal biyopsi zamanları daha eski zamandan oluşmaktadır. Klinik modelde (eGfr, proteinüri, ortalama arteriyel kan basıncı) C istatistiği 0,78 ırk dahil edilen tam modelde C istatistiği 0,82 ve ırk dahil edilmeyen tam modelde C istatistiği 0,81 ölçülmüş olup çalışmamızdaki sonuçlara benzer olarak ırk dahil edilen tam model en yüksek duyarlılık ve özgüllüğü göstermiştir (67).

2020 Zhang J. ve arkadaşları tarafından yapılan 1373 IgAN tanılı hastanın tamamı Çin etnik kökenli, ortanca takip süreleri 2,4 yıl (1,8-3,6), primer sonlanım gözlenen hasta %14, yakın dekad hastalar dahil edilmiş ve her iki tam model için C istatistik 0,85 gibi yüksek anlamlı ölçülmüştür (3).

2020 Zhang Y. ve arkadaşları tarafından yapılan 1275 IgAN tanılı hastanın, %8,3 beyaz ırk, ortanca takip süreleri 3,8 yıl (2,1-6,9), primer sonlanım gözlenen hasta %14,2 yakın dekad renal biyopsiler dahil edilmiş ve her iki tam model tahmin aracında C istatistik 0,81 ölçülmüştür (68).

2021 Hwang ve arkadaşları tarafından yapılan 545 IgAN tanılı hastanın tamamı Kore etnik kökenli, ortanca takip süreleri 3,6 yıl (1,7-6,6), primer sonlanım gözlenen hasta %9,7 ve ırk dahil edilmeyen tam model için eğri altında kalan alan 0,69 iken ırk dahil edilen tam model için (Çin, Japon) eğri altında kalan alan 0,67 ölçülmüştür, diğer çalışmalara ve klinik modele göre (eğri altında kalan alan: 0,78) belirgin düşük bulunmuştur (69).

Primer sonlanımı etkileyen faktörler cox regresyon analiziyle incelendi. 2011 yılında Berthoux ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da gösterildiği gibi proteinürideki artışın primer sonlanıma gidişi hızlandırdığı kötü renal sağ kalımla ilişkili olduğu çalışmamızda da benzer ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$) (47). Ancak proteinüri <1 gün ve proteinüri 1-3,5 g/gün hasta grubunda renal sağ kalım arasında fark bulunmazken proteinüri $>3,5$ g/gün hastalarda renal sağ kalım belirgin olarak azalmıştır ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). 2007 yılında Reich ve arkadaşları tarafından 542 IgAN tanılı hastada yapılan çalışmada proteinüri <1 g/gün olan hastalarda sağ kalım oranı en yüksek iken proteinüri $>3,5$ g/gün hastalarda sağ kalımda belirgin düşüş gözlenmiştir (49). 2015 yılında Barbour ve

arkadaşları tarafından 1351 hastada yapılan çalışmada proteinüri<1 g/gün olan hastaların üçte birinde özellikle yüksek riskli histolojik aktivite bulunanlarda renal sağ kalımın düşük olduğu gözlenmiştir ve çalışmamızla benzer sonuçlar elde edilmiştir (48).

2006 yılında Wakai ve arkadaşları tarafından 2269 IgAN tanılı hastada yapılan çalışmada olduğu gibi tanı anındaki eGfr'nin düşük olması yine kötü renal sağ kalımla ilişkili bulunmuştur ($p<0,001$) (50). Yine kreatinindeki artışın primer sonlanıma gidişi hızlandırdığı saptanmıştır ($p<0,001$).

2011 yılında Berthoux ve arkadaşları tarafından 332 IgAN tanılı hastada yapılan ve 2001 yılında Bartosix ve arkadaşları tarafından 298 IgAN tanılı hastada yapılan çalışmalarda olduğu gibi ortalama arteriyel basınçtaki artışın kötü renal sağ kalımla ilişkili olduğu saptandı ($p<0,01$) (47, 70).

Başvuru anında hematüri olmasının renal sağ kalıma etkisi ise bu çalışmamızda anlamsız bulundu ($p=0,103$).

Hipertansiyonla başvuru Berthoux, Bartosik, Reich ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda olduğu gibi kötü renal sağ kalımla ilişkili bulundu ($p=0,032$) (47, 49, 70). Başvuruda hipertansif olan hastaların tanı anındaki eGfr'leri normotansiflere göre çalışmamızda belirgin düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,016$).

Takiplerinde diyabetes mellitus veya kardiyovasküler hastalık gelişen hastalarda renal sağ kalımda hastalık gelişmeyenlere göre beklenenin aksine çalışmamızda fark saptanmadı ($p=0,384$ ve $p=0,719$), özellikle diyabetes mellitus regülasyonunun IgAN takiplerinin iyi yapıldığı düşünüldü.

Syrjanen ve arkadaşları tarafından 2000 yılında 223 IgAN tanılı hastada yapılan çalışmada hipertrigliseridemi ve hiperürisemi kötü renal sonuçlarla ilişkili bulunmuştur ancak bu çalışmada yalnız tanı anındaki değerler bakılmış olup anlamlı bulunmadı ($p=0,181$ ve $p=0,054$) (71).

IgAN tedavisinin önemli bir basamağını RAAS blokaj kullanımı oluşturmaktadır, STOP-IgAN çalışmasında 309 IgAN tanılı hastanın 6 ay konservatif tedavi sonrası bakılan takiplerinde, 94 hastanın proteinüri<0,75 g/güne gerilmesi nedeniyle çalışmanın ileri basamağında randomizasyona dahil edilmemiştir (hastaların

yaklaşık %30'u). TESTING çalışmasında da benzer şekilde 750 IgAN hastasının 6 ay konservatif tedavi sonrası bakılan takiplerinde ancak 262 hasta randomizasyona dahil edilebilmiştir, 488 hastada tedavi sonrası proteinüri <1 g/güne gerilemiştir (hastaların yaklaşık %65'i). RAAS blokaj kullanımının IgAN tedavisinde birinci basamak ilaç olduğu tekrar gösterilmiştir. Bu çalışmada da hastaların %92,3'ünde RAAS blokaj kullanımını yüksek oranda mevcuttu. Takiplerinde RAAS blokaj kullananlar, kullanmayanlara kıyasla anlamlı ölçüde renal sağ kalım daha iyi gözlemlendi (p=0,010). Kliniğimizde takipli 112 hastanın 6.ay takibinde 53'ü proteinüri<1 g/gün olarak gözlemlendi (hastaların yaklaşık %47'si). 2015 yılında Rauen ve arkadaşları tarafından yapılan STOP-IgAN çalışmasında 10 yıllık takip sonrası steroid tedavisi alanların almayanlara göre kronik böbrek yetmezliğine gidiş veya eGfr'de>%40 düşüş arasında fark gözlenmemiştir yine bu çalışmamızda takiplerinde steroid tedavisi almış olanların başvuru proteinürisi tedavi almayanlara göre belirgin yüksek gözlemlendi (p=0,020) ancak renal sağ kalım arasında fark anlamlı bulunmamıştır (p=0,281) (55).

2009 yılında Uluslararası IgAN çalışma ağı ve renal patoloji cemiyeti tarafından 265 yetişkin ve çocuk hastanın ortanca 5 yıl takip süresinde retrospektif olarak geliştirilen Oxford sınıflamasında M, S ve T skolarındaki artışın renal sağ kalımda azalmayla ilişkili olduğu gözlenirken E skorunda anlamlılık bulunmadı (72, 73). Bizim çalışmamızda ise yalnızca T skorunda artışın renal sağ kalımda azalma ile ilişkili olduğu gözlemlendi (p=0,001). 2016 yılında Haas M ve arkadaşları tarafından 3096 IgAN tanılı hastanın retrospektif kohortunda yapılan çalışmada C skorundaki artışın kötü renal sağ kalım ile ilişkili olduğu gözlemlendi yine bu çalışmamızda da benzer sonuç bulundu (p=0,003) (42).

IgAN tüm dünyada en sık görülen primer glomerülonefrit olmakla birlikte, ülkemizde glomerüler hastalıkların %17,2'si olduğu öngörülmüştür (7). Amerika ve Kuzey Avrupa'da erkeklerde 2 kat sık izlenirken Doğu Asya'da her iki cinsiyet eşit oranda etkilenir bu çalışmamızda ise hastaların %56,9'u Erkek cinsiyet olarak gözlemlendi yaklaşık her iki cinsiyet eşit oranda etkilenmiştir. IgAN en sık 2-3. dekatta başvurur ancak bu çalışmada tanı yaşı daha geç olarak gözlemlendi, ortanca tanı yaşı 41 (33-50,2) olarak saptandı. Tanı anındaki yaşın renal sağ kalıma etkisi anlamsız bulundu (p=0,854).

Çalışmamızın tek merkezli olması, hasta sayısının diğer çalışmalara göre az olması, hasta takip sürelerinin kısa olması bu çalışmanın kısıtlamalarıdır ve subgrup analizlerinde eksiklikler oluşturmuştur. Benzer çalışmalarda Türk hastaların dahil edildiği bir kohort bulunmamaktadır ve çalışmamızla Uluslararası IgAN prediksyon aracının merkezimizde kullanılabilirliğini ölçmeyi amaçladık. ROC eğri analizi kullanılarak ırk dahil edilen tahmin aracının sonuçları (AUC 0,790) diğer çalışmalara benzer olarak yüksek anlamlı saptandı.

Sonuç olarak, birçok kılavuzda önerildiği üzere IgAN progresyon riskini öngörmek, hastaları bilgilendirmek ve tedavi kararı verilmesinde objektif bir değerlendirme sağlamak amacıyla Uluslararası IgAN prediksyon aracının tanı anında kullanılmasını öneriyoruz. Ancak çok merkezli, Türk IgAN tanılı hastaların dahil edildiği, doğrulama çalışmalarına ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKÇA

1. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2402-14.
2. Magistroni R, D'Agati VD, Appel GB, Kiryluk K. New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2015;88(5):974-89.
3. Zhang J, Huang B, Liu Z, Wang X, Xie M, Guo R, et al. External Validation of the International IgA Nephropathy Prediction Tool. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(8):1112-20.
4. Berger J, Hinglais N. [Intercapillary deposits of IgA-IgG]. *J Urol Nephrol (Paris)*. 1968;74(9):694-5.
5. IgA nephropathy. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2(1):16002.
6. Pattrapornpisut P, Avila-Casado C, Reich HN. IgA Nephropathy: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis*. 2021;78(3):429-41.
7. Ozturk S, Sumnu A, Seyahi N, Gullulu M, Sipahioglu M, Artan S, et al. Demographic and clinical characteristics of primary glomerular diseases in Turkey. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(12):2347-55.
8. Rizk DV, Saha MK, Hall S, Novak L, Brown R, Huang ZQ, et al. Glomerular Immunodeposits of Patients with IgA Nephropathy Are Enriched for IgG Autoantibodies Specific for Galactose-Deficient IgA1. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(10):2017-26.
9. McCarthy DD, Kujawa J, Wilson C, Papandile A, Poreci U, Porfilio EA, et al. Mice overexpressing BAFF develop a commensal flora-dependent, IgA-associated nephropathy. *J Clin Invest*. 2011;121(10):3991-4002.
10. Gharavi AG, Kiryluk K, Choi M, Li Y, Hou P, Xie J, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nat Genet*. 2011;43(4):321-7.
11. Roos A, Rastaldi MP, Calvaresi N, Oortwijn BD, Schlagwein N, van Gijlswijk-Janssen DJ, et al. Glomerular activation of the lectin pathway of complement in IgA nephropathy is associated with more severe renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(6):1724-34.

12. Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, Moldoveanu Z, Herr AB, Renfrow MB, et al. The Pathophysiology of IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;22(10):1795-803.
13. Tissandie E, Morelle W, Berthelot L, Vrtovsnik F, Daugas E, Walker F, et al. Both IgA nephropathy and alcoholic cirrhosis feature abnormally glycosylated IgA1 and soluble CD89-IgA and IgG-IgA complexes: common mechanisms for distinct diseases. *Kidney Int*. 2011;80(12):1352-63.
14. Wang M, Lv J, Zhang X, Chen P, Zhao M, Zhang H. Secondary IgA Nephropathy Shares the Same Immune Features With Primary IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep*. 2020;5(2):165-72.
15. Sanfilippo F, Croker BP, Bollinger RR. Fate of four cadaveric donor renal allografts with mesangial IgA deposits. *Transplantation*. 1982;33(4):370-6.
16. Pollock C, Liu PL, Gyory AZ, Grigg R, Gallery ED, Caterson R, et al. Dysmorphism of urinary red blood cells--value in diagnosis. *Kidney Int*. 1989;36(6):1045-9.
17. Oortwijn BD, Rastaldi MP, Roos A, Mattinzoli D, Daha MR, van Kooten C. Demonstration of secretory IgA in kidneys of patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(11):3191-5.
18. Oni L, Sampath S. Childhood IgA Vasculitis (Henoch Schonlein Purpura)-Advances and Knowledge Gaps. *Front Pediatr*. 2019;7:257.
19. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Garcia-Fuentes M, Gonzalez-Gay MA. Henoch-Schonlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum*. 1997;40(5):859-64.
20. Hocevar A, Rotar Z, Ostrovrsnik J, Jurcic V, Vizjak A, Dolenc Voljc M, et al. Incidence of IgA vasculitis in the adult Slovenian population. *Br J Dermatol*. 2014;171(3):524-7.
21. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet*. 2002;360(9341):1197-202.
22. Levy M, Broyer M, Arsan A, Levy-Bentolila D, Habib R. Anaphylactoid purpura nephritis in childhood: natural history and immunopathology. *Adv Nephrol Necker Hosp*. 1976;6:183-228.

23. Saulsbury FT. Epidemiology of Henoch-Schonlein purpura. *Cleve Clin J Med.* 2002;69 Suppl 2:SII87-9.
24. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(5):798-806.
25. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(7):936-41.
26. Rigante D, Castellazzi L, Bosco A, Esposito S. Is there a crossroad between infections, genetics, and Henoch-Schonlein purpura? *Autoimmun Rev.* 2013;12(10):1016-21.
27. Trnka P. Henoch-Schonlein purpura in children. *J Paediatr Child Health.* 2013;49(12):995-1003.
28. Chalhoub NE, Kaw D, Nagaraja V. A Man With a Nonblanchable Purpuric Rash. *JAMA.* 2017;317(22):2329-30.
29. Kang Y, Park JS, Ha YJ, Kang MI, Park HJ, Lee SW, et al. Differences in clinical manifestations and outcomes between adult and child patients with Henoch-Schonlein purpura. *J Korean Med Sci.* 2014;29(2):198-203.
30. Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. Henoch-Schonlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(5):1271-8.
31. Leung AKC, Barankin B, Leong KF. Henoch-Schonlein Purpura in Children: An Updated Review. *Curr Pediatr Rev.* 2020;16(4):265-76.
32. Kellerman PS. Henoch-Schonlein purpura in adults. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(6):1009-16.
33. Coppo R, Andrulli S, Amore A, Gianoglio B, Conti G, Peruzzi L, et al. Predictors of outcome in Henoch-Schonlein nephritis in children and adults. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(6):993-1003.

34. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Work G. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1-S276.
35. Crowley-Nowick PA, Julian BA, Wyatt RJ, Galla JH, Wall BM, Warnock DG, et al. IgA nephropathy in blacks: studies of IgA2 allotypes and clinical course. *Kidney Int.* 1991;39(6):1218-24.
36. Medjeral-Thomas NR, Trolborg A, Constantinou N, Lomax-Browne HJ, Hansen AG, Willicombe M, et al. Progressive IgA Nephropathy Is Associated With Low Circulating Mannan-Binding Lectin-Associated Serine Protease-3 (MASP-3) and Increased Glomerular Factor H-Related Protein-5 (FHR5) Deposition. *Kidney Int Rep.* 2018;3(2):426-38.
37. Emancipator SN. IgA nephropathy: morphologic expression and pathogenesis. *Am J Kidney Dis.* 1994;23(3):451-62.
38. El Karoui K, Hill GS, Karras A, Jacquot C, Moulonguet L, Kourilsky O, et al. A clinicopathologic study of thrombotic microangiopathy in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(1):137-48.
39. Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies. *Kidney Int.* 2004;66(3):920-3.
40. Nasri H, Mubarak M. Significance of vasculopathy in IgA nephropathy patients with regard to Oxford classification and immunostaining findings: a single center experience. *J Renal Inj Prev.* 2013;2(2):41-5.
41. Barbour SJ, Espino-Hernandez G, Reich HN, Coppo R, Roberts IS, Feehally J, et al. The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2016;89(1):167-75.
42. Haas M, Verhave JC, Liu ZH, Alpers CE, Barratt J, Becker JU, et al. A Multicenter Study of the Predictive Value of Crescents in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(2):691-701.
43. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R, Haas M, et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int.* 2017;91(5):1014-21.

44. Suzuki K, Honda K, Tanabe K, Toma H, Nihei H, Yamaguchi Y. Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. *Kidney Int.* 2003;63(6):2286-94.
45. Waldherr R, Rambašek M, Duncker WD, Ritz E. Frequency of mesangial IgA deposits in a non-selected autopsy series. *Nephrol Dial Transplant.* 1989;4(11):943-6.
46. Markowitz G. Glomerular disease: Updated Oxford Classification of IgA nephropathy: a new MEST-C score. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(7):385-6.
47. Berthoux F, Mohey H, Laurent B, Mariat C, Afiani A, Thibaudin L. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(4):752-61.
48. Barbour SJ, Cattran DC, Espino-Hernandez G, Hladunewich MA, Reich HN. Identifying the ideal metric of proteinuria as a predictor of renal outcome in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2015;88(6):1392-401.
49. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC, Toronto Glomerulonephritis R. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(12):3177-83.
50. Wakai K, Kawamura T, Endoh M, Kojima M, Tomino Y, Tamakoshi A, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(10):2800-8.
51. Sevillano AM, Gutierrez E, Yuste C, Cavero T, Merida E, Rodriguez P, et al. Remission of Hematuria Improves Renal Survival in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(10):3089-99.
52. Bobart SA, Alexander MP, Shawwa K, Vaughan LE, Ghamrawi R, Sethi S, et al. The association of microhematuria with mesangial hypercellularity, endocapillary hypercellularity, crescent score and renal outcomes in immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(5):840-7.
53. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int.* 2004;65(6):1991-2002.
54. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B, et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2225-36.

55. Rauen T, Wied S, Fitzner C, Eitner F, Sommerer C, Zeier M, et al. After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2020;98(4):1044-52.
56. Lv J, Zhang H, Wong MG, Jardine MJ, Hladunewich M, Jha V, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(5):432-42.
57. Hou JH, Le WB, Chen N, Wang WM, Liu ZS, Liu D, et al. Mycophenolate Mofetil Combined With Prednisone Versus Full-Dose Prednisone in IgA Nephropathy With Active Proliferative Lesions: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(6):788-95.
58. Fellstrom BC, Barratt J, Cook H, Coppo R, Feehally J, de Fijter JW, et al. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet.* 2017;389(10084):2117-27.
59. Barratt J, Stone A, Kristensen J. POS-830 NEFECON FOR THE TREATMENT OF IgA NEPHROPATHY IN PATIENTS AT RISK OF PROGRESSING TO END-STAGE RENAL DISEASE: THE NEFIGARD PHASE 3 TRIAL RESULTS. *Kidney International Reports.* 2021;6(4, Supplement):S361.
60. Kim YC, Chin HJ, Koo HS, Kim S. Tacrolimus decreases albuminuria in patients with IgA nephropathy and normal blood pressure: a double-blind randomized controlled trial of efficacy of tacrolimus on IgA nephropathy. *PLoS One.* 2013;8(8):e71545.
61. Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH, Appel GB, Novak J, Nath KA, et al. A Randomized, Controlled Trial of Rituximab in IgA Nephropathy with Proteinuria and Renal Dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(4):1306-13.
62. Pozzi C, Andrulli S, Pani A, Scaini P, Del Vecchio L, Fogazzi G, et al. Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(10):1783-90.
63. Bene MC, Faure GC, Hurault de Ligny B, de March AK. Clinical involvement of the tonsillar immune system in IgA nephropathy. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2004(555):10-4.

64. Komatsu H, Fujimoto S, Hara S, Sato Y, Yamada K, Kitamura K. Effect of tonsillectomy plus steroid pulse therapy on clinical remission of IgA nephropathy: a controlled study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(5):1301-7.
65. Cherney DZI, Dekkers CCJ, Barbour SJ, Cattran D, Abdul Gafor AH, Greasley PJ, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(7):582-93.
66. Wheeler DC, Toto RD, Stefansson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2021;100(1):215-24.
67. Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, Liu ZH, Suzuki Y, Matsuzaki K, et al. Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. *JAMA Intern Med*. 2019;179(7):942-52.
68. Zhang Y, Guo L, Wang Z, Wang J, Er L, Barbour SJ, et al. External Validation of International Risk-Prediction Models of IgA Nephropathy in an Asian-Caucasian Cohort. *Kidney Int Rep*. 2020;5(10):1753-63.
69. Hwang D, Choi K, Cho NJ, Park S, Yu BC, Gil HW, et al. Validation of an international prediction model including the Oxford classification in Korean patients with IgA nephropathy. *Nephrology (Carlton)*. 2021;26(7):594-602.
70. Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, Cattran DC. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(4):728-35.
71. Syrjanen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(1):34-42.
72. Working Group of the International Ig ANN, the Renal Pathology S, Roberts IS, Cook HT, Troyanov S, Alpers CE, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int*. 2009;76(5):546-56.
73. Working Group of the International Ig ANN, the Renal Pathology S, Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, et al. The Oxford classification of IgA

nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int.* 2009;76(5):534-45.



7.EKLER

Ek 1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tez Onay Belgesi

Evrak Tarih ve Sayısı: 06.08.2021-52259



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100-52259
Konu : Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik
Kurul Kararları

06.08.2021

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 08 Nisan 2021 tarihinde saat 14-30'da Dekan Yardımcısı Prof.Dr. Sedat YILMAZ başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online olarak katılımı ile toplanmıştır.

Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 59 (elli dokuz) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek-Kurul Kararı

Dağıtım:
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığına
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Edik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Keçiören Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BS54VJBPKP* Pin Kodu :64592
Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etilik/Keçiören/ANKARA
Telefon: 0 312 304 61 73 Faks: 0 312 304 61 90
Web: <http://sbu.edu.tr>
Kep Adresi: sbu@is01.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-sbys>

Bilgi için: Levent YILDIREM
Unvan: Uzman



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

S.NO	ADI SOYADI	GÖREVLİ OLDUĞU SUAM	TEZ KONUSU	SONUÇ
31	Dr.Ahmet Can ESEN	Ankara Keçiören SUAM	COVID-19 pandemi sürecinin glisemik kontrol üzerine etkileri	Kabul edildi.
32	Dr. Salim TECE	Ankara Sağlık SUAM	Helikobakter Piloni Negatif Kronik Atrofik Gastrit varlığının karaciğer ve dalak boyutları üzerine etkisinin araştırılması	Kabul edildi.
33	Dr.Duygu BAYRAM	GTF Tıbbi Patoloji	Baş boyun bölgesindeki skuamöz hücreli karsinomlarda miyeloid kökenli progenitor hücrelerin varlığının araştırılması prognostik belirteçlerle ilişkisinin belirlenmesi	Kabul edildi.
34	Dr. Büşra ŞEN	Ankara Sağlık SUAM	Genel anestezi uygulanacak erişkin hastalardaki zor entübasyon olasılığının belirlenmesinde obstruktif uyku apnesi tarama testlerinin karşılaştırılması	Kabul edilmedi: Hakem değerlendirme formlarında hakemin kimlik bilgileri bulunmamaktadır.
35	Dr.Alper ÖZBAŞ	Ankara Şehir SUAM	Endometrioma boyutu ve bilateral/unilateralite durumu ile preoperaive AMH değeri arasındaki ilişkinin araştırılması	Kabul edildi.
36	Dr.Gökçen Nailer ERTUNA	Ankara Şehir SUAM	Prediyaabetik hastalarda yaşam tarzı değişikliğinin irisin ve asprosin düzeyleri ile ilişkisi	Kabul edildi.
37	Dr. Yeşim Özge GÜNDÜZ	Ankara Dişkapı Beyazıt SUAM	Ankilazon spondilit hastalarında aerobik egzersizlerin antiinflamatuvar etkisi	Kabul edildi.
38	Dr.Özlem ERTAN	Ankara Atatürk Göğüs SUAM	Küçük hücre dışı akciğer mediastinal evrelemesinde 18F-FDG PET/CT'de ölçülen lenf nodunun maksimum standardize edilmiş alım değeri (SUV-max) metabolik tümör volumü (MTV) ve total lezyon glikolizi (TLG) ile primer tümörün intratümör heterojenitesinin (HF) karşılaştırılması değerlendirilmesi	Kabul edildi.
39	Dr.Furkan KALAYCI	Ankara Şehir SUAM	Periyodik ateş, aftöz stomatit,farenjit,adenit (pfapa) tanılı çocuklarda tedavi yaklaşımlarının prognoza etkisi	Kabul edildi.
40	Dr. Şükrü ACER	Ankara Dişkapı Beyazıt SUAM	Açık ve kapalı inguinal hemi onarımlarında sistemik inflamasyon yanıtının değerlendirilmesi	Kabul edilmedi: Örneklem büyüklüğü belirtilerek tekrar müracaat edilmesi gerekmektedir.
41	Dr. Mithat İBOLAR	Ankara Dişkapı Beyazıt SUAM	Kısa femoral stem kullanılan total kalça protezi ameliyatlarının orta dönem klinik ve radyolojik sonuçları	Kabul edildi.
42	Dr. Merve Nurevşan EROĞLU SABAN	Ankara Keçiören SUAM	Egfr>30 ml/dk olan hastalarda non albümin proteinüriye eşlik eden durumların belirlenmesi	Kabul edildi.
43	Dr. Şeyma ŞAHİN	Ankara Dişkapı Beyazıt SUAM	COVID-19 hastalarında inflamatuvar belirteçler ile akut böbrek yetmezliği gelişimi arasındaki ilişki	Kabul edildi.
44	Dr. Elif Betül İMAN	Ankara Sağlık SUAM	Ig A Nefropatisinde Uluslararası Prediksiyon Aracının Değerlendirilmesi	Kabul edildi.
45	Dr. İbrahim KALA	Ankara Sağlık SUAM	Yoğun bakımda takip edilen hastaların sıvıya yanıt verilebilirlik durumlarını tespiti açısından santral venöz basıncıdaki solunumsal varyabilite ile ultrasonografik parametrelerin kıyaslanması	Kabul edilmedi: Olgu takip formlarının eklenerek bu çerçevede hazırlanacak yeni hakem değerlendirme formları ile birlikte tekrar müracaat edilmesi gerekmektedir.
46	Dr. Arife AKAY	Ankara Zübeyde Hanım SUAM	Endometrioma ve Non-endometriotik Benign Overyan Kist Tanısı Alan Olgularda Hematolojik inflamatuvar Markerların Karşılaştırılması	Kabul edildi.

Ek 2. SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Onayı



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ - T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
22/10/2021 07:38 - E-93471371 - 514.01.02 - 19214
00150683269

Sayı : E-93471371-514.01.02
Konu : E.Kurul – E-21-736- Etik Kurul
Kararı

736 - no'lu çalışma

SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nden "IgA Nefropatisinde Uluslararası Prediksiyon Aracının Değerlendirilmesi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

20/10/2021
Prof. Dr. Uğur KOÇER
Etik Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

~~Belge Doğrulama Kodu: 56741d42-340c-4323-8641-0f73c1392592 - Belge Doğrulama Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-cbys-~~

~~SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi - Etik Kurul Birimi, Hacıettepe Mah.~~

Ulucanlar Cad. No:89 Altındag / ANKARA

Telefon: Faks No: 0312 363-33 96

e-Posta: ayse.ozkul1@saglik.gov.tr İnternet Adresi: ayse.ozkul1@saglik.gov.tr

Bilgi için: Ayşe ÖZKUL

TIBBİ SEKRETER

Telefon No: (0 312) 595 31 89



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	IgA Nefropatisinde Uluslararası Prediksiyon Aracının Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBÜ Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Sakarya Mah. Ulucanlar Cad.No:89 Altındağ/Ankara
	TELEFON	0312 598 36 00
	FAKS	0312 363-33 96
	E-POSTA	acahetikkurul06@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Ayşe Zeynep BAL			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel Çalışma	a-	<input type="checkbox"/>	
		a-)Prospektif Gözlemsel(Olgu Kontrol,Kesitsel)	b-	<input type="checkbox"/>	
		b-)Prospektif Çalışma	c-	<input type="checkbox"/>	
		c-)Retrospektif Çalışma			
		FAZ 1			
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>				
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz:					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Uğur KOÇER
İmza: ✓

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	IgA Nefropatisinde Uluslararası Prediksiyon Aracının Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	ILAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 736/2021	Tarih: 20/10/2021				
	Yukarıda bilgileri verilen SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği'nden Doç. Dr. Ayşe Zeynep BAL tarafından yapılması planlanan ve Dr. Elif Betül İMAN' ın Tez çalışması olan "IgA Nefropatisinde Uluslararası Prediksiyon Aracının Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: Prof. Dr. Uğur KOÇER

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Uğur KOÇER	Plastik,Rekonstrüktif ve Estetik Cerrah	S.B Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Burcu DUYUR ÇAKIT	Fizik Tıp ve Rehabilitasyon	S.B Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hülya BAŞAR	Anestezi ve Reanimasyon	S.B Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hatice ÇELİK	Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ağız Yüz ve Çene Cerrahisi	S.B Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Güray SOYDAN	Farmakoloji	Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Pelin Seher ÖZTEKİN	Radyoloji	S.B Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Yunus Emre BULUT	Halk Sağlığı	Ankara Halk Sağlığı Müdürlüğü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğr. Grv.Dr. Seyhan DEMİR KARABULUT	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Uğur KOÇER
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	IgA Nefropatisinde Uluslararası Prediksiyon Aracının Değerlendirilmesi							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-							
Prof. Dr. Nurten ÜNLÜ	Göz Hastalıkları	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Rukiye ÜNSAL SAÇ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Aziz Mutlu BARLAS	Genel Cerrahi	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Av. Muhammed KARABIYIK	Avukat	Ankara Barosu/Serbest Avukat	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Müh. Alperen ORHAN	Biyomedikal Mühendisi	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Öğr. Mustafa Siddik ÖZCAN	Öğretmen	Ankara Kız Anadolu İmam- Hatip Lisesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Uğur KOÇER
İmza:

Ek 3. Renal sağ kalımla ilişkili faktörlerin Kaplan Meier Analizi

Hematüri	Hasta Sayı (n)	Primer Sonlanım (n)	Sağ Kalım (%)	Ortalama Tahmin	SE	%95 CI (Lower-Upper)	p değeri (Log Rank)
Var	93	15	83,9	82,080	6,080	70,163-93,998	0,103
Yok	37	3	91,9	107,330	6,875	93,856-120,805	
Toplam	130	18	86,2	93,352	5,450	82,671-104,033	

Diyabetes Mellitus	Hasta Sayı (n)	Primer Sonlanım (n)	Sağ Kalım (%)	Ortalama Tahmin	SE	%95 CI (Lower-Upper)	p değeri (Log Rank)
Var	21	2	90,5	99,619	8,916	82,143-117,095	0,384
Yok	109	16	85,3	89,716	6,468	77,039-102,394	
Toplam	130	18	86,2	93,352	5,450	82,671-104,033	

Kardiyovasküler Hastalık	Hasta Sayı (n)	Primer Sonlanım (n)	Sağ Kalım (%)	Ortalama Tahmin	SE	%95 CI (Lower-Upper)	p değeri (Log Rank)
Var	12	2	83,3	93,050	12,029	69,473-116,627	0,719
Yok	118	16	86,4	90,880	6,428	78,282-103,478	
Toplam	130	18	86,2	93,352	5,450	82,671-104,033	

C3	Hasta Sayı (n)	Primer Sonlanım (n)	Sağ Kalım (%)	Ortalama Tahmin	SE	%95 CI (Lower-Upper)	p değeri (Log Rank)
Düşük	3	1	66,7	41,000	0,000	41-41	0,139
Normal	111	16	85,6	92,012	5,814	80,618-103,407	
Toplam	114	17	85,1	91,057	5,788	79,713-102,402	

C4	Hasta Sayı (n)	Primer Sonlanım (n)	Sağ Kalım (%)	Ortalama Tahmin	SE	%95 CI (Lower-Upper)	p değeri (Log Rank)
Düşük	8	2	75	66,479	7,025	52,711-80,248	0,882
Normal	106	15	85,8	90,897	6,085	78,970-102,824	
Toplam	114	17	85,1	91,057	5,788	79,713-102,402	

MEST-M	Hasta Sayı (n)	Primer Sonlanım (n)	Sağ Kalım (%)	Ortalama Tahmin	SE	%95 CI (Lower-Upper)	p değeri (Log Rank)
0	40	12	70,0	69,662	5,678	58,534-80,790	0,006
1	90	6	93,3	104,327	6,192	92,191-116,463	
Toplam	130	18	86,2	93,352	5,450	82,671-104,033	

MEST-E	Hasta Sayı (n)	Primer Sonlanım (n)	Sağ Kalım (%)	Ortalama Tahmin	SE	%95 CI (Lower-Upper)	p değeri (Log Rank)
0	79	8	89,9	97,609	5,037	87,737-107,481	0,197
1	51	10	80,4	86,644	7,817	71,322-101,965	
Toplam	130	18	86,2	93,352	5,450	82,671-104,033	

MEST-S	Hasta Sayı (n)	Primer Sonlanım (n)	Sağ Kalım (%)	Ortalama Tahmin	SE	%95 CI (Lower-Upper)	p değeri (Log Rank)
0	24	3	87,5	83,813	6,650	70,780-96,847	0,651
1	106	15	85,8	91,906	6,193	79,768-104,044	
Toplam	130	18	86,2	93,352	5,450	82,671-104,033	

Steroid	Hasta Sayı (n)	Primer Sonlanım (n)	Sağ Kalım (%)	Ortalama Tahmin	SE	%95 CI (Lower-Upper)	p değeri (Log Rank)
Var	67	11	83,6	85,857	8,116	69,949-101,765	0,281
Yok	63	7	88,9	95,283	5,914	83,692-106,874	
Toplam	130	18	86,2	93,352	5,450	82,671-104,033	

İmmünsüpresif	Hasta Sayı (n)	Primer Sonlanım (n)	Sağ Kalım (%)	Ortalama Tahmin	SE	%95 CI (Lower-Upper)	p değeri (Log Rank)
Biyopsi öncesi tedavi başlanmış	11	3	72,7	59,438	9,954	39,928-78,947	0,082
Biyopsi öncesi tedavi başlanmamış	119	15	87,4	95,643	5,569	84,728-106,559	
Toplam	130	18	86,2	93,352	5,450	82,671-104,033	

RAAS blokajı	Hasta Sayı (n)	Primer Sonlanım (n)	Sağ Kalım (%)	Ortalama Tahmin	SE	%95 CI (Lower-Upper)	p değeri (Log Rank)
Biyopsi öncesi tedavi başlanmış	57	8	86	85,861	7,515	71,132-100,590	0,640
Biyopsi öncesi tedavi başlanmamış	73	10	86,3	95,986	6,524	83,198-108,774	
Toplam	130	18	86,2	93,352	5,450	82,671-104,033	

8.ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Elif Betül İman
Doğum yeri ve tarihi:
Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu: Bekar
İletişim adresi ve telefonu:
Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

Hafsa Sultan İlköğretim Okulu 1999-2004
İbrahim Avcı İlköğretim Okulu 2004-2007
Cemal Şaşmaz Anadolu Lisesi 2007-2011
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 2011-2017
SBÜ Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları 2018-Halen

III- Ünvanları

Asistan Doktor

IV- Mesleki Deneyim

Ankara Beypazarı Devlet Hastanesi Acil Servis 2017-2018
SBÜ Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları 2018-Halen

V- Katıldığı Seminer, Eğitim, Sempozyum ve Kongreler

4th International Medical Students' Research Congress, İstanbul Mayıs 2013
(Katılımcı)
4. ANTBAT Ulusal Tıp Öğrenci Kongresi, Ankara Ekim 2013 (Katılımcı)
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 3. Ulusal Öğrenci Kongresi, Ankara Ekim 2013
(Katılımcı)

14 Mart Tıbbiyeliler Derneği Birinci Basamakta Acil Tıbbi Durumlar ve Yönetimi Çalıştay1, Ankara Ekim 2017 (Katılımcı)

3. Ankara Hipertansiyon ve Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi, Bolu Haziran 2019 (Katılımcı)

TİHUD Diyabet Çalıştay1, Antalya Kasım 2019 (Katılımcı)

