



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İMMUNGLOBULİN A NEFROPATİLİ HASTALARDA RENAL
PROGNOZU ÖNGÖRMEDE İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN
ROLÜ

Dr. Emrullah Taşdemir

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2024



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**İMMUNGLOBULİN A NEFROPATİLİ HASTALARDA RENAL
PROGNOZU ÖNGÖRMEDE İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN
ROLÜ**

Dr. Emrullah Taşdemir

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Arzu Özdemir

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim serüvenimizde her daim yanımızda olan ve bu yolculukta yolumuza ışık tutan saygıdeğer hocamız Prof. Dr. Abdülbaki KUMBASAR'a teşekkür ederim.

Bu çalışmadaki her satır uzun ve meşakkatli bir sürecin meyvesidir. Bu sürecin başından sonuna her aşamasında bilgi ve tecrübesiyle yanımda olan kıymetli hocam Doç. Dr. Arzu ÖZDEMİR'e,

Anamnez, fizik muayene, tanı, tedavi ve takip süreçlerini kusursuz şekilde yönetebilmek sadece kitaplardan öğrenilemeyecek, usta-çırak ilişkisi gerektiren bir sanattır. Bana bu sanatın inceliklerini öğreten değerli hocalarım Prof. Dr. Mürvet YILMAZ, Prof. Dr. Mehmet HURŞİTOĞLU, Prof. Dr. Meral MERT, Prof. Dr. Aliye SOYLU, Prof. Dr. Deniz TURAL, Doç. Dr. Müge BİLGE, Doç. Dr. Mehmet YÜRÜYEN, Doç. Dr. Fatma Sibel KOÇAK YÜCEL, Doç. Dr. Selda ÇELİK, Doç. Dr. Şengül Aydın YOLDEMİR, Doç. Dr. Meriç ORUÇ, Doç. Dr. Mesut YILMAZ, Doç. Dr. Emine GÜLTÜRK, Doç. Dr. Fehmi HİNDİLERDEN, Doç. Dr. İlkey ÇAKIR, Doç. Dr. Hamide PİŞKİNPASA, Doç. Dr. Sema ÇİFTÇİ, Doç. Dr. Serkan İPEK ve Doç. Dr. Betül ERİŞMİŞ'e

İç hastalıkları asistanlık sürecimde ihtiyacım olan bilgi ve tecrübeyi bana sevgiyle aktaran değerli uzmanlarım Uzm. Dr. İsmet BAHTİYAR, Uzm. Dr. Faruk KARANDERE, Uzm. Dr. Ezgi ŞAHİN, Uzm. Dr. Deniz YILMAZ Uzm. Dr. Sema KOYUNCU, Uzm. Dr. Bahar ÖZDEMİR, Uzm. Dr. Osman Serdal ÇAKMAK ve Uzm. Dr. Muhammet Emin KUTU'ya

Bana bu süreçte yol arkadaşı olan, iyi-kötü her anımı paylaşan değerli dostlarım Dr. Öznur TOPLU ÖZGAN, Dr. Serra Aydın ÇATAKLI, Dr. Burak KARATAŞ, Dr. Yusuf ŞENEL, Dr. Koray ÇAĞLAYAN, Dr. Cihat TERZİOĞLU ve Dr. Canberk ÖZŞEN'e,

Tez çalışması ve asistanlık sürecimin görünmez kahramanı, hayat arkadaşım, değerli eşim Dr. Güler TAŞDEMİR'e.

Hayatımın her anında emekleri olan her zorluk karşısında bana destek olan sevgili annem Fatma ve babam Abdullah TAŞDEMİR ve kardeşlerime,

Sonsuz TEŞEKKÜRLERİMLE ...

İÇİNDEKİLER TABLOSU

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER TABLOSU.....	ii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİL DİZİNİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İMMUNOGLOBULİN A NEFROPATİSİ.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etiyoloji	3
2.1.4. İgA Vaskülit Nefriti.....	4
2.1.5. Patogenez.....	5
2.1.6. Genetik	6
2.1.7. Klinik.....	7
2.1.8. Patoloji	8
2.1.9. Prognoz.....	10
2.1.10. Tedavi	11
2.2. İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ	16
2.2.1. Nötrofil Lenfosit Oranı	17
2.2.2. Trombosit Lenfosit Oranı	17
2.2.3. Sistemik İmmun İnflamasyon İndeksi	17

2.2.4.Pan-İmmun İnflamasyon Değeri	18
2.2.5.Hemoglobin, Albumin, Lenfosit, Trombosit (HALP) Skoru	18
2. GEREÇ VE YÖNTEM	19
2.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	20
3. BULGULAR	21
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	37
5. KAYNAKLAR	41



KISALTMALAR DİZİNİ

ACEi:	Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
APRIL:	Proliferasyon indükleyici ligand
ARB:	Anjiotensin reseptör blokeri
BAFF:	B hücresi aktive edici faktör
C1q:	Kompleman 1q
C3:	Kompleman 3
C4d:	Kompleman 4d
CMV:	Sitomegalovirus
CRP:	C-reaktif protein
DM:	Diabetes Mellitus
FMF:	Ailevi Akdeniz Ateşi
FSGS:	Fokal segmental glomerüloskleroz
GALT:	Bağırsak ilişkili lenfoid doku
Gd-İgA1:	Galaktoz eksikliği olan İgA1
GWAS:	Genom çapında ilişkilendirme çalışmalar
HALP:	Hemoglobin, albumin, lenfosit, trombosit skoru
HBV:	Hepatit B virüsü
HCV:	Hepatit C virüsü
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
HIV:	Human immunodeficiency virus
HLA:	Human leukocyte antigen
HT:	Hipertansiyon
İgA:	İmmunglobulin A
İgAN:	İmmunglobulin A Nefropatisi
İgAV:	İmmunglobulin A Vaskülit
İgAVN:	İmmunglobulin A Vaskülit Nefriti
İgG:	İmmunglobulin G
İgM:	İmmunglobulin M
KBH:	Kronik böbrek hasarı
LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein

MALT: Mukoza ilişkili lenfoid doku
MDH: Minimal değişiklik hastalığı
NALT: Nazal ilişkili lenfoid doku
NLO: Nötrofil lenfosit oranı
PGH: Primer glomerüler hastalık
PİİD: Pan-immun inflamasyon değeri
RAAS: Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi
SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği
SGLT-2: sodyum-glukoz kotransporter-2
Sİİ: Sistemik immün inflamasyon indeksi
SLE: Sistemik lupus eritematozus
Tbc: Tüberküloz
tGFH: tahmini glomerüler filtrasyon hızı
TLO: Trombosit lenfosit oranı

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Sekonder İgAN ile İlişkili Hastalıklar

Tablo 2: Güncel Oxford Sınıflandırması MEST-C Kriterleri

Tablo 3: Hastaların Demografik Özellikleri

Tablo 4: Gruplar Arasında Tanı Anındaki Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 5: Gruplar Arasında Hemogram Parametreleri ve İnflamasyon Belirteçlerinin Karşılaştırılması

Tablo 6: Gruplar Arasında MEST-C Skorlamasının Karşılaştırılması

Tablo 7: Gruplar Arasında Tedavilerin Karşılaştırılması

Tablo 8: NLO, TLO, Sİİ, PİİD ve HALP Skoru Değerlerinin ROC Analiziyle İncelenmesi

Tablo 9: NLO Cut-off Değeri ile Demografik Özellikler, Laboratuvar Değerleri, Patolojik Özellikler ve Tedavinin Karşılaştırılması

Tablo 10: HALP Cut-off Değeri ile Demografik Özellikler, Laboratuvar Değerleri, Patolojik Özellikler ve Tedavinin Karşılaştırılması

Tablo 11: Sosyodemografik, Biyokimyasal ve Hemogram Değişkenlerinin Prognosa Etkisinin İncelendiği Tek Yönlü ve Çok Yönlü Cox Regresyon Analizleri

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Çalışma Akış Şeması

Şekil 2: Hastaların MEST-C Skorlaması Puan Dağılımı

Şekil 3: Nötrofil Lenfosit Oranı, Trombosit Lenfosit Oranı, Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi, Pan-İmmün İnflamasyon Değeri ve HALP Skorunun ROC Analizi ile İncelenmesi

Şekil 4: NLO Cut-off Altındaki ve Üstündeki Hastaların Sağ Kalım Analizi ile İncelenmesi

Şekil 5: HALP Skorunun Cut-off Altındaki ve Üstündeki Hastaların Sağ Kalım Analizi ile İncelenmesi

ÖZET

Giriş ve Amaç: İmmünglobulin A nefropatisi (İgAN) dünyada en sık görülen primer glomerülonefrit olup kronik böbrek hastalığının önde gelen sebeplerindendir. İgAN için tahmini glomerüler filtrasyon hızı (tGFH) dışında onaylanmış prognostik serum biyobelirteci henüz yoktur. Son zamanlarda kan sayımı parametrelerinden elde edilen nötrofil lenfosit oranı (NLO), trombosit lenfosit oranı (TLO), sistemik immün inflamasyon indeksi (Sİİ) ve pan-immün inflamasyon değeri (PİİD), hemoglobin, albumin, lenfosit, trombosit (HALP) skoru kullanımı ve raporlanması giderek artan, ucuz ve kolay erişilebilir inflamatuvar belirteçlerdir. Çalışmamızda İgAN tanılı hastalarda inflamatuvar belirteçlerin prognostik önemini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışma SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniğinde 2010-2024 yılları arasında renal biyopsi ile İgAN tanısı alan 131 hasta ile retrospektif olarak yapıldı. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar değerleri, böbrek biyopsi bulguları, uygulanan tedaviler, son vizitteki tGFH, kreatinin, tam idrar tahlili ve proteinüri düzeyleri incelendi. Hastaların son vizitindeki tGFH değerinin tanı anındaki tGFH düzeylerine kıyasla %50 veya daha fazla azalması veya hastalarda son dönem böbrek yetmezliği gelişmesi kötü prognoz olarak kabul edildi. Hastaların tanı anındaki NLO, TLO, Sİİ, PİİD ve HALP skoru hesaplanarak kaydedildi. Bu parametrelerin renal prognoz ile ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: 39 (3-158) ay izlem sonrasında 43 hastanın (%32.83) kötü prognoz, 88 hastanın (%67.17) ise iyi prognozla seyrettiği saptandı. Gruplar arasında hemogram parametreleri ve inflamasyon belirteçleri karşılaştırıldığında lökosit, nötrofil, trombosit, monosit, lenfosit sayısı, TLO, Sİİ ve PİİD değerlerinde anlamlı fark saptanmazken kötü prognoz grubunda hemoglobin düzeyi ve HALP skoru anlamlı olarak daha düşük (sırasıyla, $p<0.001$, $p=0.002$) ve NLO anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0.026$). ROC analizinde NLO ve HALP skorunun kötü renal prognozu öngörmede anlamlı tanısal değeri olduğu görüldü (sırasıyla, AUC:0.620, $p=0.026$; AUC:0.671, $p=0.002$). Sİİ ve PİİD ile renal prognoz arasında istatistiksel anlamlılık görülmedi (sırasıyla, $p=0.249$ ve $p=0.367$). NLO için cut-off değeri 1.97 ve HALP skoru için 44.1 saptandı. Her iki parametre için cut-off altındaki ve

üstündeki hastalar sağ kalım analizi ile değerlendirildiğinde istatistiki olarak anlamlı bir fark saptandı (sırasıyla $p=0.002$ ve $p=0.001$) NLO >1.97 olan grupta tübüler atrofi/interstisyel fibröz şiddetinin ve kresent oranının arttığı gözlemlendi (sırasıyla, $p<0.001$ ve $p=0.034$). HALP skoru <44.1 olan grupta mezengial hiperselülerite, tübüler atrofi/interstisyel fibröz şiddetinin ve kresent oranının arttığı gözlemlendi (sırasıyla, $p=0.042$, $p=0.003$ ve $p=0.014$). Tek değişkenli Cox regresyon analizinde; tGFH, ürik asit, sodyum, potasyum, albumin, hemoglobin, HALP skoru, proteinüri, tübüler atrofi/interstisyel fibrozis, kresent skoru anlamlı bulunurken (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.034$, $p=0.001$, $p=0.037$, $p=0.014$, $p<0.001$, $p=0.014$, $p=0.006$, $p<0.001$, $p=0.001$) çoklu Cox regresyon analizinde tGFH anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Sonuç: Çalışmamızda Sİİ ve PİİD'nin renal prognoz ile ilişkisinin olmadığı fakat NLO ve HALP skorunun İgAN hastalarında klinik seyri öngörmeye duyarlı belirteçler olduğu gösterilmiştir. Yüksek NLO ve düşük HALP skorunun, düşük tGFH ve patolojik bulgulardan tübüler atrofi şiddeti ve kresent oluşumuyla korrele olduğu saptanmıştır. Çalışmamızın NLO ve HALP skorunun İgAN hastalarında renal prognozu öngörmedeki önemini pekiştireceği ve TLO, Sİİ ve PİİD'nin prognostik önemini saptamak için çok merkezli ve daha geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalara gereksinim olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: İmmünglobulin A nefropatisi, sistemik immün inflamasyon indeksi, pan-immün inflamasyon değeri, HALP skoru

ABSTRACT

Introduction and Objective: Immunoglobulin A nephropathy (IgAN) is the most common primary glomerulonephritis worldwide and among the leading causes of chronic kidney disease. Currently, there are no validated prognostic serum biomarkers for IgAN apart from the estimated glomerular filtration rate (eGFR). Recently, inexpensive and easily accessible inflammatory markers derived from complete blood count parameters, including neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), systemic immune inflammation index (SII), pan-immune-inflammation value (PIV), and hemoglobin, albumin, lymphocyte, platelet (HALP) score, have gained attention for their potential clinical use. This study aims to evaluate the prognostic significance of these inflammatory markers in patients diagnosed with IgAN.

Materials and Methods: This retrospective study included 131 IgAN patients diagnosed with renal biopsy between 2010 and 2024 at UHS Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital Nephrology Clinic. Data on demographic characteristics, laboratory values, renal biopsy findings, treatments, and follow-up data including eGFR, creatinine, urinalysis, and proteinuria levels were collected. A decline of $\geq 50\%$ in eGFR or the development of end-stage renal disease during follow-up was defined as poor prognosis. NLR, PLR, SII, PIV and HALP scores at the time of diagnosis were calculated and recorded. Statistical analysis was performed to assess the relationship between these parameters and renal prognosis.

Results: After a median follow-up of 39 (3–158) months, 43 patients (%32.83) were found to have a poor prognosis while 88 patients (%67.17) had a favorable prognosis. Comparison of hematological parameters and inflammatory markers between the groups revealed no significant differences in leukocyte, neutrophil, platelet, monocyte, lymphocyte counts, PLR, SII, or PIV. However, hemoglobin levels and HALP scores were significantly lower and NLR was significantly higher in the poor prognosis group ($p < 0.001$, $p = 0.002$, and $p = 0.026$, respectively). ROC analysis demonstrated that NLR and HALP scores had significant diagnostic value for predicting poor renal prognosis (AUC: 0.620, $p = 0.026$; AUC: 0.671, $p = 0.002$, respectively). SII and PIV were not statistically associated with renal prognosis ($p = 0.249$ and $p = 0.367$, respectively). The cutoff

values were 1.97 for NLR and 44.1 for HALP score. Survival analysis showed statistically significant differences between patients above and below these cutoffs ($p=0.002$ and $p=0.001$, respectively). Increased tubular atrophy/interstitial fibrosis severity and crescent formation were observed in patients with $\text{NLR}>1.97$ ($p<0.001$ and $p=0.034$, respectively), while increased mesangial hypercellularity, tubular atrophy/interstitial fibrosis severity, and crescent formation were noted in patients with HALP score <44.1 ($p=0.042$, $p=0.003$ and $p=0.014$, respectively). In univariate Cox regression analysis; eGFR, uric acid, sodium, potassium, albumin, hemoglobin, HALP score, proteinuria, tubular atrophy/interstitial fibrosis, and crescent scores were found to be significant ($p <0.001$, $p=0.034$, $p=0.001$, $p=0.037$, $p=0.014$, $p<0.001$, $p=0.014$, $p=0.006$, <0.001 , $p=0.001$, respectively). In multivariate Cox regression analysis, only eGFR remained significant ($p<0.001$).

Conclusion: This study demonstrates that while SII and PIV are not associated with renal prognosis, NLR and HALP scores are sensitive markers for predicting clinical outcomes in patients with IgAN. High NLR and low HALP scores were correlated with lower eGFR and pathological findings such as increased tubular atrophy severity and crescent formation. These findings emphasize the prognostic value of NLR and HALP scores in IgAN patients and highlight the need for multicenter studies with larger patient cohorts to further investigate the prognostic roles of PLR, SII, and PIV.

Keywords: Immunoglobulin A nephropathy, systemic immune inflammation index, pan-immune-inflammation value, HALP score

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İmmunglobulin A nefropatisi (İgAN) izole hematüriden hızlı ilerleyen glomerülonefrite kadar değişen geniş bir klinik tabloya sahip olup böbrek patolojisinde immünhistolojik olarak mezengiumda İmmunglobulin A'nın (İgA) dominant ya da kodominant boyanmasıyla tanı konulan glomerüller bir hastalıktır. İgAN, dünyada en sık görülen primer glomerülonefrit olup aynı zamanda kronik böbrek hastalığının önde gelen sebepleri arasındadır. Araştırmalar, İgAN hastalarının yaklaşık %10-30'unun böbrek fonksiyonunu zamanla kaybedebileceğini ve tanı konulduktan sonra 10 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerleyebileceğini göstermektedir. Hastaların tamamına konservatif tedavi uygulanması ve hastalık progresyon riski yüksek hastalara immunsupresif tedavi başlanması önerilmektedir.

İmmunglobulin A nefropatisi tanılı hastalarda, progresif böbrek hastalığı için önemli risk faktörleri arasında; proteinüri >1 g/gün üzerinde seyretmesi, hipertansiyon, tanı esnasında veya hastalık seyrinde tahmini glomerüler filtrasyon hızında (tGFH) azalma olması, sürekli mikroskobik hematüri olması ve progresyonun histolojik belirleyicilerinin (mezengial hiperselülarite, endokapiller hiperselülarite, segmental glomerüloskleroz, tübüler atrofi/interstisyel fibrozis ve selüler/fibroselüler kresent) olması vardır.

Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı'nın (KDIGO) 2021 glomerülonefrit kılavuzuna göre İgAN için tGFH dışında onaylanmış prognostik serum biyobelirteci henüz yoktur. Hastaların böbrek fonksiyonlarının gidişatını öngörmek hastalara gereksiz immunsupresif tedavi verilmesini engeller ve progresif böbrek hasarıyla sonuçlanabilecek hastalarda erken ve etkin tedavi verilmesine olanak sağlar.

Nötrofil lenfosit oranı (NLO), trombosit lenfosit oranı (TLO), sistemik immün inflamasyon indeksi (Sİİ), pan-immün inflamasyon değeri (PİİD) ve hemoglobin, albümin, lenfosit, trombosit (HALP) skoru son zamanlarda sistemik inflamasyonun gösterilmesinde yeni bir gösterge olarak kullanımı ve raporlanması giderek artan, ucuz ve kolay erişilebilir inflamatuvar belirteçlerdir. İgAN patogenezinde inflamasyonun ve immün sistemin önemli yeri olması nedeniyle

inflamasyon belirteçlerinde sayısal değışiklikler olmaktadır. Bu alışma ile İgAN tanılı hastalarda, tanı anındaki NLO, TLO, Sİİ, PİİD ve HALP skorunun prognostik önemini ve prognoz tayininde birbirlerine karşı üstünlüklerini değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İMMUNOGLOBULİN A NEFROPATİSİ

2.1.1. Tanım

İmmunoglobulin A Nefropatisi (İgAN) diğer adıyla Berger hastalığı 1968 yılında makroskopik hematurisi olan hastaların böbrek biyopsilerinde glomerüler mezengiumda İgA birikiminin gösterilmesiyle tanımlanmıştır (1). İgAN tanısı böbrek biyopsisinde mezengiumda dominant veya kodominant İgA birikiminin gösterilmesiyle konur (2).

2.1.2. Epidemiyoloji

İmmunoglobulin A Nefropatisi (İgAN) dünya genelinde en sık görülen primer glomerül hastalığıdır (PGH). Yıllık insidansı 2.5/100.000 olarak bulunmuştur (3).

Farklı coğrafyalarda hastalığın sıklığı da değişmektedir. Japonya’da PGH’ler arasında %47.4 Finlandiya’da %43.2 olan İgAN sıklığı Afrika’da %5.8’e kadar düşebilmektedir (4). Ülkemizde de İgAN, PGH’ler arasında %25.7’lik oranla en büyük dilimi oluşturmaktadır (5). Ülkeler arasındaki İgAN sıklığında farklılık; toplumda sistematik üriner tarama yapılma durumu, biyopsi endikasyonlarındaki farklılıklar ve idrar tahlilinde anormallik saptanması durumunda hastanın nefrologa sevinde geçen sürenin farklılık göstermesiyle açıklanmaktadır. Ayrıca genetik faktörlerin de katkısının olduğu düşünülmektedir (4).

2.1.3. Etiyoloji

İgAN etiyojisi primer ve sekonder sebepler olarak ikiye ayrılır. Böbrek dışı hastalıklarla İgAN birlikteliği sekonder İgAN olarak tanımlanır. Gastrointestinal sistem hastalıkları, akciğer hastalıkları, kronik karaciğer hastalığı, otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar ve neoplaziler olmak üzere geniş bir hasta grubu sekonder İgAN etiyojisinde karşımıza çıkmaktadır (6). (Tablo 1) Primer ve sekonder İgAN formunda benzer patolojik bulgular olup sekonder İgAN’daki mekanizmalar henüz aydınlatılamamıştır (6). Karaciğer hastalıkları sekonder İgAN’ın en sık nedenlerinden biridir. Siroza bağlı olarak gelişen hipergamaglobulinemi ve bakteriyel

translokasyon nedeniyle artan galaktoz eksikliği olan İgA1 (Gd-İgA1) üretimini sekonder İgAN gelişiminde rol oynayabilir (6,7).

Tablo 1: Sekonder İgAN ile İlişkili Hastalıklar

Gastrointestinal Hastalıklar	Çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, Ülseratif kolit
Karaciğer Hastalıkları	Alkolik siroz, HCV, Steatohepatit
Viral enfeksiyonlar	HİV, CMV, HBV, HCV
Diğer enfeksiyonlar	Kronik mukozal enfeksiyonlar (streptokok, stafilokok) Kronik enfeksiyonlar (stafilokok) Lyme hastalığı, Chlamidia pneumoniae
Otoimmün hastalıklar	Ankilozan spondilit, Romatoid artrit, Sistemik lupus eritematozus, Dermatitis herperitiformis, Sjögren sendromu
Solunum Sistemi Hastalıkları	Kronik obstrüktif bronşiolit, Bronkopnömoni, İdiyopatik pulmoner fibrozis, Kistik fibrozis
Neoplaziler	İgA Myelom, Non-hogkin Lenfoma, Hodgkin Lenfoma, Kutanöz T hücreli Lenfoma Akciğer kanseri, Renal hücreli karsinom

HBV: Hepatit B virüsü, HCV: Hepatit C virüsü, HİV: Human immunodeficiency virüs, CMV: Sitomegalovirus, İgA: İmmunglobulin A

2.1.4. İgA Vaskülit Nefriti

İgA vaskülit (İgAV), eski adıyla Henoch-Schönlein Purpurası, klasik bulguları palpabl purpura, karın ağrısı, aralji/artrit ve böbrek tutulumu olan bir küçük damar vaskülitidir. İgAV hastalarında böbrek tutulumuna bağlı gelişen nefrite İgA Vaskülit Nefriti (İgAVN) denilmektedir. İgAV sıklıkla çocuk yaş grubunda görülür. Çocuk yaş grubunda yıllık insidansı 10-30/100.000 olup en sık görülen vaskülit (8). İgAV’de deriye sınırlı tutulumun olması iyi prognozu gösterir ve uzun dönemde prognozun temel belirleyicisi glomerülonefritin şiddetidir (9). İgAVN, İgAN ile benzer histopatolojik bulguları ve çoklu-vuruş hipoteziyle açıklanan ortak

patogenezi paylaşmaktadır (10). Pediatrik İgAV'lerin %30'unda İgAVN vardır. İgAVN prognozu yaş grubuna göre değişmekte olup SDBY'e ilerleme oranı çocuk yaş grubunda %1-3 iken yetişkin yaş grubunda %30'dur (11).

2.1.5. Patogenez

İgA'nın İgA1 ve İgA2 olmak üzere iki alt sınıfı vardır. Serum İgA'nın %90'ını monomerik İgA1 oluşturur. İgA1'in mentşe bölgesinde İgA2'ye kıyasla 13 aminoasit fazla bulunur (12). İgA'nın ana görevi mukozal yüzeylerde patojenleri nötralize ederek immün sistemin ilk savunma hattını oluşturmaktır. Nötralizan etkisi nedeniyle inflamatuvar olmayan antikor kabul edilir (13).

İgAN patogenezi dört vuruş hipoteziyle açıklanmaktadır:

Birinci vuruş: Ağır zincirlerinin mentşe bölgesinde Gd-İgA1 oluşumu ve dolaşımında Gd-İgA1 seviyesinin artması

İkinci vuruş: Dolaşımında Gd-İgA1'e yönelik İgA ve İgG yapısında anti-glikan antikorların oluşumu

Üçüncü vuruş: Gd-İgA1 ile anti-glikan antikorların immün kompleks oluşturması

Dördüncü vuruş: İmmün komplekslerin mezengial birikimi, hücre aktivasyonu ve glomerüler hasara neden olması (14).

Bazı hastalarda üst solunum yolu enfeksiyonu veya gastrointestinal enfeksiyon sonrası makroskobik hematüriyle beraber nefrit atağının görülmesi ve böbrek patolojisinde glomerüllerde görülen İgA'nın genellikle mukozal lümende bulunan J zinciri içeren polimerik İgA yapısında olması nedeniyle mukozal immün sistemin İgAN patogenezindeki rolü incelenmiştir (15–17). Mukoza ilişkili lenfoid dokulardan (MALT) nazal ilişkili lenfoid dokuda (NALT) İgA1 üretimi ön planda iken bağırsak ilişkili lenfoid dokuda (GALT) İgA2 üretimi ön plandadır. İgAN'da İgA1 alt sınıfının mezengial birikimi ön planda olduğu için Gd-İgA1'in üretiminden esas sorumlu dokunun NALT olduğu teorisi mevcuttur. Japonya'da bu teori desteklenmektedir ve tonsillektominin tedavi etkinliği gösterilmiştir (18). Öte yandan Avrupalı hasta grubunda tonsillektomi etkin bulunamamıştır (19). Kafkas hasta grubunda yapılan bir çalışmada; Gd-İgA1 üretiminin GALT'ta yapıldığı görüşü desteklenmektedir. Avrupa'da çölyak ve inflamatuvar bağırsak hastalığı ile İgAN arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışmanın varlığı ve intestinal bölgede etkinlik

gösteren steroid olan Nefeconun proteinüriyi azaltıcı etkisinin olması Kafkas hasta grubunda GALT'ın esas sorumlu olduğunu desteklemektedir. Gd-İgA1 üretiminde sorumlu MALT'ın farklı etnik gruplar arasında değişkenlik gösterdiği söylenebilir (12).

Gd-İgA1'in mukoza lümeni dışında dolaşımda ve böbrekte mevcut olduğuna yönelik hipotezler de mevcuttur. Mukozal tip Gd-İgA1'in dolaşımda bulunması ile ilişkili olarak mukozal kaynaklı İgA üreten plazma hücrelerinin sistemik dolaşımda kemik iliği gibi dokulara göç etmesi ve bu bölgelerde Gd-İgA1 üretmesi hipotezi mevcuttur. Gd-İgA1'in bağırsak lümeninden ters transitozu veya B hücrelerinin böbreklere göç etmesinin de olası rol oynadığı düşünülmektedir. Tümör nekroz faktörü süper ailesinin üyeleri olan B hücresi aktive edici faktör (BAFF) ve bir proliferasyon indükleyici ligand (APRIL); B hücre aktivasyonunda, Gd-İgA1 aşırı üretimi, anti glikan antikor üretimi ve immün kompleks oluşumunda önemli rol oynar (13).

Serum Gd-İgA1 yüksekliği İgAN spesifik bir durum olmayıp sağlıklı insanların mukozal infeksiyonlara yanıtında da gözlenebilir (20). Sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında İgAN'lı hastaların %70-80'lik kısmında yüksek seviyede Gd-İgA1 mevcuttur (13). Japonya'da sağlıklı popülasyon olarak değerlendirilen böbrek donörlerinde yapılan bir çalışmada; böbrek biyopsileri incelendiğinde vakaların %16'sında latent mezengial İgA birikimi saptanmıştır (21). İzole Gd-İgA1 birikiminin glomerüler inflamasyona yol açma olasılığı düşüktür. Glomerüler inflamasyonu başlatan olay kompleman C3, İgG ve/veya İgM'yi de içerebilen immün kompleks birikimidir. İgAN'da mezengiumda %90'ın üzerinde kompleman C3 birikimi ve %18.9-%56 oranında kompleman C4d birikimi gözlenmesine karşın C1q birikiminin nadir saptanması nedeniyle kompleman aktivasyonunun alternatif yolak veya lektin yolağı üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir (12).

2.1.6. Genetik

Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS) en güçlü ilişki insan lökosit antijeni (HLA) ve kompleman kodlayan bölgelerde saptanmıştır. Bunlar kromozom 6p21 deki HLA bölgesindeki alleller ve 1q32 deki kompleman düzenleyici proteinlerle ilişkili allellerdir. Mannoza bağlayıcı lektin yolağının İgAN ile ilişkisinin gösterilmesi bu ilişkiyi kuvvetlendirmektedir. GWAS çalışmalarında,

Çinli hastalardan oluşan grubun Avrupalı popülasyona baskın olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Ailesel İgAN hastalarının genetiği sporadik İgAN olgularının genetiği hakkında da aydınlatıcı olacağı için 4 farklı ailesel İgAN genetik çalışması yapılmıştır. İncelenen ailelerin tamamının birbirinden farklı genetik geçiş göstermesi, bir kısım olguda idrar anormalliklerinin tanı için yeterli kabul edilmemesi ve böbrek biyopsisi yapılmışsa elektron mikroskopuyla ince bazal membran hastalığının ekarte edilmemesi belirsizlikleri mevcuttur (22).

2.1.7. Klinik

İgAN mikroskopik hematüriden hızlı ilerleyici glomerülonefrite kadar geniş klinik bir yelpazeye sahiptir. Bu klinik çeşitlilikte en sık karşılaşılan bulgu hematüridir. Hematüri, mikroskopik hematüri veya makroskobik hematüri şeklinde olabilir. Hastaların %70-100'ünde mikroskopik hematüri vardır. Hastaların %10-40'ında üst solunum yolu enfeksiyonuyla eş zamanlı makroskobik hematüri görülebilir. İdrar incelemesinde dismorfik eritrositler görülür (23,24).

İgAN genellikle kronik progresif bir hastalıktır ancak bir kısım hastada akut böbrek hasarı ile prezente olabilir. İgAN vakalarında akut böbrek hasarı sıklığı farklı klinik çalışmalarda %8.3-%16.5 saptanmıştır (25,26). Bu durum eritrosit silendirlerin tübülleri tıkanmasıyla oluşan akut tübüler hasara, hızlı ilerleyen glomerülonefrite veya antikoagülan kullanan hastalarda antikoagülan ilişkili nefropatinin İgAN'a eşlik etmesine bağlı olabilir. Makroskobik hematürinin gözlemlendiği genellikle üst solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili olan akut böbrek hasarı olgularında destek tedavi verilip yakın izlem yapılmalıdır. Hematürinin sonlanmasıyla beraber 2 hafta içinde böbrek fonksiyonlarında iyileşme beklenmekte olup iyileşme olmayan hastalar böbrek biyopsisi açısından değerlendirilmelidir (27).

Hastanın prezentasyonunda hızlı ilerleyen glomerülonefrit ve nadir olarak nefrotik sendrom tablosu gözlemlenebilir. Hızlı ilerleyen glomerülonefrit, İgAN'da akut böbrek hasarı nedenlerinden biridir ve genellikle makroskobik hematürisi olmayan hastalarda gözlenir. Hızlı ilerleyen İgAN, hızlı ilerleyen glomerülonefrit kliniğine neden olan sekonder nedenler ve geri döndürülebilir sebepler dışlandıktan sonra 3 ay içerisinde tGFH'de %50 veya daha fazla düşüş olarak tanımlanır. Hızlı ilerleyen İgAN olgularında biyopside mezengial hiperselülerite ve endokapiller hiperselülerite

ile beraber glomerüllerin büyük kısmında kresent oluşumu gözlenir. Kresent oluşumu hızlı ilerleyen İgAN tanısı için yeterli olmayıp eş zamanlı olarak kreatinde artış olmak zorundadır (27,28). Nefrotik sendrom görülen olguların mikroskopik incelemesinde minimal değişiklik hastalığına (MDH) benzer şekilde podosit hasarı saptanmış olup bu patolojinin İgAN varyantı mı olduğu veya eşlik eden MDH mı olduğu belirsizliğini korumaktadır. Nefrotik sendrom olmaksızın nefrotik düzeyde proteinürisi olan olgularda genellikle sekonder fokal segmental glomerüloskleroz birlikteliği veya yaygın glomerüloskleroz ve tübülointerstisyel fibröz mevcuttur (28).

İspanya'da 1994-2013 yılları arasında böbrek biyopsisiyle İgAN tanısı konan 2961 hastanın klinik özelliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada; hastaların klinik prezentasyon şekli asemptomatik, akut böbrek hasarı, nefrotik düzeyde proteinüri, makroskopik hematüri, hipertansiyon ve kalıcı üriner bozukluklar (mikrohematüri ile birlikte nefrotik düzeyde olmayan proteinüri) olmak üzere 5 farklı şekilde gruplandırılmış ve farklı prezentasyon şekillerinin yıllara ve yaşa göre sıklığındaki farklılık değerlendirilmiştir. Makroskopik hematüriyle prezentasyon sıklığının yıllar içerisinde %20 den %5.9'a, asemptomatik ve kalıcı üriner bozuklukla prezentasyon sıklığının %44.4'ten %28.4'e gerilediği; hipertansiyonla prezentasyon sıklığında %44.1'den %57.5'e, nefrotik düzeyde proteinüriyle prezentasyon sıklığında %9.8'den %15.9'a yükselme ve akut böbrek hasarıyla prezentasyon sıklığında %13.2'den %25.2'ye yükselme olduğu raporlanmıştır. Ayrıca en sık prezentasyon şekli olarak 16 yaş altındaki hastalarda %40.6 ile makroskopik hematüri saptanmışken 65 yaş üzeri hastalarda %43.2 oranında akut böbrek hasarı ve %17.7 oranında nefrotik düzeyde proteinüri saptanmıştır (29).

2.1.8. Patoloji

İgAN tanısı için böbrek biyopsisi yapılmalıdır. Hastalık immünohistokimyasal olarak mezengiumda İgA baskın veya eş baskın immün birikimlerin varlığı ile tanımlanır. Mikroskopik incelemede tanı için gerekli olan immün birikim dışında normal histolojiden şiddetli nekrotizan, kresentik glomerülofrit veya ilerlemiş glomerüloskleroz ve tübüler atrofiye kadar ek bulgular gözlenebilir.

Uluslararası İgA Nefropati Ağı ve Renal Patoloji Cemiyeti 2009 yılında primer İgAN tanısı olan 265 hastanın klinik ve patoloji özelliklerini retrospektif

incelenmesiyle renal prognozu öngörmek amacıyla MEST skoru olarak da bilinen Oxford histolojik sınıflandırmasını geliştirmiştir. MEST skorunda incelenen 4 histolojik özellik mezengial hiperselülerite (M), endokapiller hiperselülerite (E), segmental glomerüloskleroz (S) ve tübüler atrofi/interstisyel fibrozistir (T) (2).

2017 yılında 3065 hasta ile yapılan bir çalışmada biyopsi yapılan dokudaki kresent olan glomerüllerin oranının prognoz ile anlamlı ilişkisi gösterilmiştir. Bu çalışmayla beraber kresent varlığı (C) orijinal skorlamaya dahil edilmiştir (30). Revize edilmiş Oxford Sınıflandırmasına göre MEST-C skoru TABLO-2 de gösterilmiştir (31). İgAN'da mezengial İgA birikimiyle beraber mezengial alanda kompleman C3 birikimi, C4d birikimi, İgG ve/veya İgM birikimi görülebilmektedir (12).

Tablo-2 Güncel Oxford Sınıflandırması MEST-C Kriterleri

Histolojik Değişken	Tanım	Skor
Mezengial hiperselülerite	Glomerüldeki herhangi bir mezengial alanda dörtten fazla mezengial hücre	M0: glomerüllerin <%50'sinde mezengial hiperselülerite M1: glomerüllerin >%50'sinde mezengial hiperselülerite
Endokapiller hiperselülerite	Glomerüler kapiller lümende hücre sayısında artışa bağlı hiperselülerite	E0: yok E1: herhangi bir glomerülde endokapiller hiperselülerite var
Segmental glomerüloskleroz	Glomerülün bir kısmında adezyon veya skleroz	S0: yok S1: herhangi bir glomerülde segmental skleroz var
Tübüler atrofi/İnterstisyel fibröz	Tübüler atrofi veya interstisyel fibröz görünen kortikal alan yüzdesi, hangisi daha yüksekse	T0: kortikal alanın %0-25 T1: kortikal alanın %26-50 T2: kortikal alanın >%50
Selüler veya fibroselüler kresent	Selüler veya fibroselüler kresent olan glomerül yüzdesi	C0: yok C1: glomerüllerin %0-25'inde C2: glomerüllerin ≥%25

M: Mezengial hiperselülerite; E: Endokapiller hiperselülerite; S: Segmental glomerüloskleroz; T: Tübüler atrofi/İnterstisyel fibroz; C: kresent

2.1.9. Prognoz

Güncel tedavilere rağmen İgAN hastalarının %30-40'ı 20-30 yıl içerisinde SDBY'e ilerlemektedir (32).

İgAN'da hastalığın prognozu için en yaygın bilinen ve iyi çalışılmış risk faktörü proteinüridir. Proteinüri miktarıyla progresyon arasındaki ilişkiyi irdeleyen bir çalışmada; proteinürisi 3 g/gün üstünde seyreden hastalarda proteinürisi 1g/günün altında süreklilik gösteren hastalara göre 25 kat daha hızlı tGFH'de azalma saptanmıştır. Başlangıç proteinürisi 3g/gün den fazla olup takibinde 1 g/günün altında seyreden hastalar sürekli olarak 1g/gün altında proteinürisi olan hastalarla benzer seyir izlemiştir (33). İngiltere'de 2.299 yetişkin ve 140 çocuk İgAN hastasının incelendiği bir kohort çalışmasında hastalar ortalama 5.9 yıl izlenmiştir. İdrar protein/kreatin oranı esas alınarak zaman ortalamalı proteinürisi <0.44 g/gün olan hastaların yaklaşık %20'sinde, 0.44-0.88 g/gün olan hastaların ise %30'unda 10 yıl içinde böbrek yetmezliği geliştiği gösterilmiştir (34).

Süreklilik gösteren mikroskobik hematürinin varlığı ve derecesi kötü prognoz için risk faktörüdür (23). Farenjitle beraber makroskobik hematüri gelişimi, 40 yaşından genç hastalarda daha sık izlenmekte olup hematüri erken tespit edildiği için iyi prognozla ilişkilendirilmektedir (27). Çin'de 1333 hastanın incelendiği bir çalışmada; hematüri varlığı bağımsız risk faktörü olarak böbrek hastalığının ilerlemesi ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada başlangıçta hematürisi olan ve protein düzeyi sürekli >1g/gün olan hastalarda hematüri remisyonu böbrek sonuçlarının iyileşmesi ile ilişkili saptanmıştır (35).

Prospektif yapılan diğer bir çalışmada; 332 İgAN hastası değerlendirilmiş, tanı anında hipertansiyon olan hastalarda diyaliz sıklığı veya ölümün 10 yıllık ve 20 yıllık kümülatif insidansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (36).

KDIGO 2021 kılavuzu prognoz tayininde belirteç olarak tGFH ve proteinüriye bakılmasını önermektedir. 3 ay optimum destek tedavisinden sonra proteinürinin >0.7-1 g/gün devam etmesi KBH gelişimi açısından yüksek risk kabul etmektedir. Biyopsi anındaki klinik ve histolojik veriler kullanılarak risk sınıflandırması yapılabilir. KDIGO Uluslararası İgAN Prediksiyon Aracı'nı hastalık progresyon riskinin belirlenmesinde ve hastaların bilgilendirilmesinde önermiştir. Uluslararası İgAN Prediksiyon Aracı hastanın ırkı, tanı anındaki yaşı, sistolik ve

diyastolik tansiyon basıncı, tGFH'si, proteinürisi, biyopsiden önce anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEi), anjiotensin reseptör blokleri (ARB) veya immünsüpresif kullanma durumu, biyopsi sonucundaki MEST skorlaması kullanılarak prognozu tahmin etmektedir. Tedavi rejiminin etkisini belirlemede kullanılması önerilmemektedir (28).

2.1.10. Tedavi

İgAN tedavisinde hastalığa spesifik tedavi olmayıp tedavinin temelini konservatif tedavi oluşturmaktadır. İgAN immün aracılı bir hastalık olarak patogenezinin anlaşılmasındaki yeni gelişmeler, hastalığa özgü yolları hedefleyen yeni tedavi stratejilerini test eden klinik çalışmaların hızla genişlemesine yol açmıştır. Patogenezdaki dört vuruş hipotezinin basamakları potansiyel spesifik tedaviler için hedefler. Tedavi nefron kaybının sonuçlarını hafifletmeyi, glomerüler inflamasyonu erken durdurmayı, patojenik İgA üretimini durdurmayı ve tübulo-interstisyum ve glomerüldeki pro-fibrotik sinyalleri durdurmayı içeren çok yönlü bir yaklaşım gerektirir. Tek ilaçla bu aşamaların tamamına etki edilemeyeceği için gelecekte progresyonu önlemek için birkaç tedaviyi birleştirmemiz gerekecektir.

2.1.10.1. Konservatif Tedavi:

KDIGO 2021 glomerülonefrit kılavuzuna göre tedavinin temelini konservatif tedavi oluşturur. Optimal konservatif tedavi kan basıncı kontrolü, hiperlipidemi yönetimi, sigarayı bırakma, düzenli egzersiz, kilo verme, düşük tuzlu diyet ve maksimum tolere edilebilir dozda ACEi veya ARB oluşan renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) blokajını içerir. Her hastada kardiyovasküler riskin değerlendirmesi ve gerekliyse tedavi edilmesi önerilmektedir. Tuz kısıtlama dışındaki diyet önerilerinin prognoza faydası gösterilememiştir. Proteinürisi>0.5g/gün olan hastalarda hipertansiyonu olsun veya olmasın başlangıç tedavisi olarak ACEi veya ARB önerilmektedir (28).

2.1.10.2. Devam Eden Nefron Kaybının Azaltılmasına Yönelik Tedaviler:

Nefron kaybının hafifletilmesine yönelik tedaviler RAAS blokajı, sodyum-glukoz kotransporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri, endotelin reseptör antagonistleri ve mineralokortikoid antagonistleridir.

SGLT-2 inhibitörlerinin diyabetik nefropatinin ötesinde böbrek hastalığı olan hastalarda böbrek koruyucu etkileri gösterilmiştir. Bu etkide glomerül içi basınçta

azalma, idrarla sodyum atılımı, kan basıncında azalma ve kilo kaybının rol aldığı düşünülmektedir (37). Dapagliflozin ve Kronik Böbrek Hastalığında Olumsuz Sonuçların Önlenmesi (DAPA-CKD) çalışmasında dapagliflozin; idrar albümin/kreatin oranı 200-5000 mg/g ve tGFH 25-75 mL/dk/1.73 m² olan diyabetik ve nondiyabetik hastalarda etkinliği ve güvenliği değerlendirilmiştir. Çalışmaya 270'i İgAN tanılı hasta olmak üzere 4304 hasta dahil edilmiş ve etkinlik nedeniyle 2.4 yılda erken sonlandırılmıştır. Dapagliflozin grubunda tGFH 'de $\geq$ %50 düşüş, SDBY'e ilerleme, renal veya kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm gibi birincil sonlanım noktasına plasebo grubuna göre daha az sıklıkta ulaşılmıştır. Dapagliflozinin etkileri diyabetik ve nondiyabetik hastalarda benzer saptanmıştır (38). İgAN'lı 270 hastanın alt grup analizinde; dapagliflozin kolunda plasebo grubuyla karşılaştırıldığında tGFH kaybında yavaşlama ve proteinüri düzeyinde azalma açısından benzer olumlu sonuçlar doğrulanmıştır (39).

Empagliflozin ile Kalp ve Böbrek Koruma Çalışmasına (EMPA-KIDNEY çalışması) diyabetik ve nondiyabetik 6609 KBH olan hasta dahil edilmiştir ve bu hastaların 817'sinde İgAN mevcuttur. Hastalar empagliflozin veya plaseboya randomize edilmiş ve çalışma empagliflozin grubundaki etkinlik nedeniyle 2 yılda erken sonlandırılmıştır. Empagliflozin grubunda plaseboya kıyasla böbrek hastalığının progresyonu ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm %28 ve herhangi bir nedenden dolayı hastaneye yatma riski %14 daha az sıklıkta meydana gelmiştir. Sonuç diyabet varlığı ve tGFH düzeyinden bağımsız olarak tutarlı saptanmıştır (40).

SGLT-2 İnhibitörü Meta-Analiz Kardiyo-Böbrek Deneycileri Konsorsiyumu (SMART-C), SGLT-2 inhibitörlerinin etkisinin birleştirilmiş tahminlerini sağlamak için 13 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizini yapmıştır. Bu meta-analizde SGLT-2 inhibitörlerinin; böbrek hastalığı ilerlemesi riskini glomerüler hastalıkları olan hastalarda %40 oranında ve İgAN'da %51 oranında azalttığı saptanmıştır (41).

Endotelin-1, endotelin A reseptörlerinin aktivasyonu ile İgAN patogeneze katkıda bulunarak vazokonstriksiyona, podosit hasarına, inflamasyona ve fibroza neden olmaktadır. Sparsentan, anjiyotensin ve endotelin reseptörlerinin ikili antagonistidir. PROTECT faz 3 çalışmasında biyopsiyle kanıtlanmış İgAN hastalarında en az 12 hafta boyunca optimal konservatif tedaviye rağmen >1g/gün proteinürisi olan hastalar günde bir kez 400 mg sparsentan veya günde bir kez 300

mg irbesartan olarak randomize edilmiştir. 36 hafta sonra önceden belirlenmiş bir ara analiz, sparsentan grubunda (-%49.8) plaseboya (-%15.1) kıyasla proteinüride daha büyük bir azalma olduğunu göstermiştir (42). İki yıllık bir takip analizi, sparsentanın sürdürülebilir faydalı etkilerini doğrulamıştır. Proteinüri, 110. haftada sparsentan grubunda irbesartan ile karşılaştırıldığında %40 daha düşük ve sparsentan grubundaki hastaların tGFH düşüş oranı da irbesartan ile karşılaştırıldığında daha yavaş saptanmıştır ve gruplar arasında olumsuz olaylarda önemli bir fark saptanmamıştır (43).

Podosit, endotel ve mezangiyal hücrelerdeki mineralokortikoid reseptörlerinin bloke edilmesinin fibrozu önlediği ve renal progresyonu yavaşlattığı ileri sürülmektedir. Finerenon, tip 2 diyabetli KBH hasta grubunda KBH ilerlemesini ve kardiyovasküler olay risklerini azaltan yeni, non-steroid mineralokortikoid reseptör antagonistidir. FIND-CKD çalışması İgAN olgularının da dahil olduğu nondiyabetik KBH hasta grubunda finerenonun etkisini değerlendirmek için devam etmektedir (37,44).

2.1.10.3. Glomerüler İnflamasyonu Azaltmaya Yönelik Tedaviler:

Kortikosteroidler: KDIGO 2021 glomerülonefrit kılavuzu ≥ 90 gün destek tedavisine rağmen proteinürinin >0.75 -1gr/gün olmasını İgAN olgularında KBH progresyonu için yüksek risk kabul etmektedir. KBH ilerleme riski yüksek olan hastalara klinik bir çalışmaya dahil olmaları önerilmeli bu mümkün değilse 6 aylık glukokortikoid tedavisi düşünülmelidir. Diyabet, tGFH <30 ml/dk/1.73m², obezite (vücut kitle indeksi >30 kg/m²), latent enfeksiyonlar (örneğin viral hepatit, tüberküloz), sekonder hastalıklar (örneğin siroz), aktif peptik ülser, kontrol altında olmayan psikiyatrik hastalık ve ağır osteoporoz durumlarında kortikosteroidlerden kaçınılmalı veya azami dikkatle verilmelidir (28).

STOP-IgAN çalışması Avrupa popülasyonunda yürütülmüş ve 6 ay konservatif tedaviye rağmen proteinürisi >0.75 g/gün olan hastalar; yalnızca destek tedavisi uygulanacak hastalar ve destek tedavisine ek immünsupresif tedavi uygulanacak hastalar (tGFH >60 ml/dk/1.73m² ise kortikosteroidler veya tGFH 30-59 ml/dk/1.73m² ise siklofosfamid ve ardından azatioprin ve kortikosteroidler) olarak randomize edilmiştir. Üçüncü yılda, immünsupresif eklenen grupta sadece destek

tedavi alan gruba göre proteinüride bir azalma gözlenmişse de her iki grup arasında tGFH düşüşünde bir fark saptanmamış ve immünsupresif alan grupta daha fazla olumsuz olay gözlemlenmiştir (45). STOP-IgAN kohortundan elde edilen daha uzun vadeli (10 yıllık) gözlemsel veriler, iki grup arasında bir fark olmadığını doğrulamıştır (46).

IgA Nefropatisinde Steroidlerin Terapötik Değerlendirmesi Global (TESTING) çalışmasında 3 ay boyunca maksimum RAAS blokajı dahil optimum konservatif tedavi uygulandıktan sonra proteinürisi >1 g/gün ve tGFH'si 20-120 mL/dk/1.73m² olan 262 hasta plasebo grubuna ve metilprednizolon grubuna (0.6-0.8 mg/kg/gün [maksimum 48 mg/gün]) randomize edilmiştir. TESTING çalışmasına çoğu Çinli olan ve STOP-IgAN hasta grubuna göre daha şiddetli hastalığı olan hastalar dahil edilmiştir. Çalışma kortikosteroid grubunda 2 hastanın enfeksiyonla ilişkili ölümü de dahil olmak üzere yüksek yan etki oranı nedeniyle 2.1 yıllık takipten sonra durdurulmuştur (47). TESTING, steroid dozunun azaltılması (metilprednizolon 0.4 mg/kg/gün), Pneumocystis jiroveci pnömonisi için trimetoprim/sülfametoksazol profilaksisinin eklenmesi ve tGFH aralığının alt sınırının 30 mL/dk/1.73m²'ye yükseltilmesiyle yeniden başlatılmıştır. 4.2 yıllık takipten sonra, böbrek yetmezliği, böbrek yetmezliğine bağlı ölüm veya tGFH'de %40'luk düşüş gibi birincil sonuçlar hem tam doz alan hem de düşük doz alan metilprednizolon grubunda plasebo grubuna kıyasla daha az sıklıkta meydana gelmiştir. Ancak, ciddi yan etkiler her iki metilprednizolon grubunda da plaseboya kıyasla daha sık meydana gelmiştir. İlginç olarak, proteinüri kortikosteroid tedavi gruplarında anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır, ancak proteinürideki azalma çoğunlukla erken dönemde görülmüştür ve 3 yıllık takipte gruplar arasında belirgin fark saptanmamıştır (48).

Kompleman Sistemine Yönelik Tedaviler: İgAN'da hem glomerüler hem de tübülointerstisyel inflamasyonda kompleman aktivasyonun major rol oynadığına dair artan kanıtlar mevcuttur. C3, properdin, C4d, mannoz bağlayıcı lektin ve terminal tamamlayıcı bileşenler de dahil olmak üzere birden fazla kompleman proteinin depolanmasına karşın biyopsi örneklerinin çoğunda C1q'nun bulunmaması kompleman aktivasyonunu tetikleyen olayın alternatif ve lektin yolları aracılığıyla olduğunu göstermektedir.

Faz III çalışması olan ARTEMIS-IgAN'da narsolipmab ile lektin yolağının inhibe edilmesi amaçlanmış ancak ara analizde proteinüride önemli bir azalma gösterilememiş ve çalışma erken sonlandırılmıştır.

Alternatif yolağın anahtar proteinlerinden biri olan faktör B'yi seçici olarak inhibe eden iptacopan ile faz 2 çalışması yapılmıştır. Proteinüri iptacopan grubunda plasebo grubuna kıyasla %40'a kadar azalmıştır ve ciddi yan etki bildirilmemiştir. İptacopan'ı değerlendiren faz III APPLAUSE-IgAN çalışmasının önceden belirlenmiş bir ara analizi, iptacopan'ın 9. ayda proteinüriyi azaltmada plaseboya göre üstün olduğunu göstermiştir (37,49).

2.1.10.4. Patojenik İgA Üretiminin Azaltılmasına Yönelik Tedaviler:

Hedefe Yönelik Salınım Gösteren Budesonid (TRF-Budesonid): Peyer plakları ileumda MALT'ın bir parçası olarak İgAN patogenezinin ilk basamağı olan Gd-İgA1 üretiminde rol oynamaktadır. TRF-budesonid veya Nefecon, distal ileumda Gd-İgA1 üretimini azaltan oral kortikosteroid formülasyonudur. Nefecon'un yüksek ilk geçiş etkisi nedeniyle tedavi etkinliğini artırdığı ve kortikosteroidlerin sistemik toksisitesini azalttığı düşünülmektedir. Faz 2b NEFIGAN çalışmasında; 149 hasta TRF-budesonid 8 mg/gün alan grup, 16 mg/gün alan grup ve plasebo grubu olarak randomize edilmiş, 9 aylık takip sonucunda ortalama proteinüri düzeyi 16 mg/gün alan 48 hastada %27.3 ve 8 mg/gün alan 51 hastada %21.5 azalmış ve plasebo alan 50 hastada ortalama proteinüri düzeyinde %2.7'lik bir artış görülmüştür (50).

NEFIGAN çalışmasındaki başarılı sonuçlar nedeniyle çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir faz 3 çalışması olan NeflgArd çalışmasına geçilmiştir. NeflgArd çalışmasında en az 3 ay boyunca optimal destek tedavisine rağmen >1 g/gün proteinürisi olan hastalar Nefecon 16 mg/gün alan grup ve plasebo grubu olarak randomize edilmiştir. Nefecon kolunda 9. ayın sonunda proteinüride

%27 daha fazla azalma görülmüştür. 2 yıllık takipte tGFH'de Nefecon kolunda 2.47 ml/dk/1.73m² lik düşme gözlenirken plasebo kolunda 7.52 ml/dk/1.73m² düşme gözlenmiştir (51,52).

BAFF ve APRIL İnhibisyonu: BAFF ve APRIL B hücre olgunlaşması ve sağkalımına rol almaktadır. BAFF ve APRIL tarafından aracılık edilen T hücresinden bağımsız B hücre aktivasyonunun mukozal yüzeylerde Gd-İgA1 üretiminden sorumlu olduğuna dair artan kanıtlar mevcuttur. Hem BAFF hem de APRIL'i inhibe eden telitacicept ve ataciceptin, APRIL inhibe eden sibeprenlimab ve zigakibartın faz 3 çalışmaları devam etmektedir (37).

B Hücre Deplesyonu Yapan Ajanlar: Anti-CD20 ajan olan rituksimabla ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmada, proteinüride azalma, böbrek fonksiyonunda stabilizasyon veya Gd-İgA1 ve anti-Gd-İgA1 antikor seviyelerinde azalma konusunda standart tedaviye eklemenin faydası gösterilememiştir (37).

Mikofenolat Mofetil ile Lenfosit Proliferasyonunun Engellenmesi: Mikofenolat Mofetil (MMF), B ve T hücre proliferasyonunu engelleyen güçlü bir anti-metabolittir. Çoğunlukla Kafkasyalı hastalarla yapılan çalışmalarda fayda gösterilememiştir.(53,54) Çin etnik kökenli hastalarda yapılan bir çalışmada da proteinüriyi azalttığına dair sonuçlar mevcuttur (55).

2.1.10.5. Diğer Tedaviler:

İgAN tedavisinde kullanılan anti-fibrotik ilaç henüz yoktur (37).

Tonsillektomi Japon hasta grubunda rutin olarak önerilirken Kafkas ve Çinli hasta grubunda önerilmemektedir.

Hızlı ilerleyen kresentik İgAN olgularında ANCA ilişkili vaskülitlerin tedavisine benzer şekilde siklofosfamid ve steroid tedavisi önerilmektedir (28).

2.2. İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ

Tam kan sayımı klinik pratikte yaygın olarak kullanılır. Kan sayımı inflamasyonda görev alan lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit hakkında sayısal bilgiler verir (56). Böbrek hastalıklarında inflamasyon renal parankimal hücreler ile yerleşik immün sistem hücreleri arasındaki karmaşık bir etkileşim ağı ve dolaşımdaki monositler, lenfositler ve nötrofillerin katılımı olarak tanımlanabilir (57).

2.2.1. Nötrofil Lenfosit Oranı

Nötrofiller ve lenfositler doğal ve kazanılmış immün sistemde önemli roller oynar. Nötrofili inflamatuvar yanıtta artışın bir yansıması olarak tam kan sayımında tespit edilebilir. Lenfopeni kötü beslenme durumu ve kötü prognoz için bir gösterge olarak kabul edilir. Bu iki parametrenin birleşimi olarak Nötrofil lenfosit oranı (NLO) sistemik inflamasyonu değerlendirirken yeni bir belirteç olarak önerilmiştir (56). NLO hepatoselüler karsinom, ateroskleroz, tip 2 diabetes mellitus ve diyabetik nefropati gibi çeşitli hastalıklarda yeni bir inflamatuvar belirteç olarak kabul edilmiştir (58). NLO ile periton diyalizi hastalarında yapılan çalışmalarda; artmış NLO ile peritonit riskinde artış, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, ateroskleroz, inme riskinde artış, tüm nedenlere bağlı mortalitede artış, azalmış sağ kalım süresini gösteren bulgular vardır (59–64). Hemodiyaliz hasta grubunda yapılan çalışmalarda; NLO ile sol ventrikül hipertrofisi, koroner kalsifikasyon, kalp kapak kalsifikasyonu, ateroskleroz, kateter ilişkili enfeksiyon, D vitamin eksikliği ve eritropoetine yanıtızlıkla ilişkisi gösterilmiştir (65–67). KBH hastalarında yapılan çalışmalarda; artmış NLO ile KBH progresyonu, SDBY'e progresyon, tüm nedenlere ve kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite arasında ilişki saptanmıştır (68,69). Hızlı ilerleyen glomerülonefriti olan hastalarda yapılan bir çalışmada NLO'nun mortaliteyi öngörebileceği gösterilmiştir (70).

2.2.2. Trombosit Lenfosit Oranı

Trombosit lenfosit oranı (TLO), trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır. TLO'nun maligniteler, kardiyovasküler hastalıklar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve safen ven greft hastalığı gibi çeşitli hastalıklarda inflamatuvar belirteç ve prognostik faktör olarak kullanılabileceğine dair yayınlar mevcuttur (71). TLO ile böbrek hastalığı olan olgularla yapılan çalışmalarda; TLO'nun, non-diyaliz SDBY hastalarında CRP ile korele olduğu, sürekli renal replasman tedavisi uygulana yoğun bakım hastalarında mortaliteyi öngörebileceği gösterilmiştir (72,73).

2.2.3. Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi

Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (Sİİ) (nötrofil sayısı x trombosit sayısı) / lenfosit sayısı denklemiyle hesaplanır. Sİİ, yeni bir inflamasyon belirteci olarak solid tümörler, kardiyovasküler hastalıklar, romatolojik hastalıklar, serebrovasküler

hastalıklar gibi çeşitli hastalıklarda prognostik önemini göstermiştir. Yüksek Sİİ düzeyinin; bir çalışmada düşük ve orta riskli idiyopatik membranöz nefropatisi olan hastalarda remisyonu öngörmeye güvenilir bir inflamasyon belirteci başka bir çalışmadaysa İgAN hastalarında SDBY'e progresyon için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (74,75). Yapılan çalışmalarda yüksek Sİİ'nin; Tip 2 diyabet hastalarında artan diyabetik böbrek hastalığı ile ilişkisi, yetişkin bireylerde artmış albüminüriyle ilişkisi ve artmış böbrek taşı riskiyle ilişkisi gösterilmiştir (76–78).

2.2.4.Pan-İmmün İnflamasyon Değeri

Pan-immün inflamasyon değeri (PIİD), (mutlak nötrofil sayısı x trombosit sayısı x monosit sayısı) / mutlak lenfosit sayısı şeklinde hesaplanır. İlk olarak Fucà ve arkadaşları tarafından metastatik kolorektal kanserli hastalarda prognostik bir belirteç olarak çalışılmıştır. Bu hasta grubunda sağkalım konusunda NLO ve Sİİ'ye göre daha güçlü bir belirteç olduğu gösterilmiştir (79). Düşük ve orta riskli primer membranöz nefropatili hastalarda yapılan bir çalışmada Sİİ ve PIİD'nin remisyona olmamasının öngördüğü gösterilmiştir (80). Periton diyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada yüksek PIİD ile kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite, enfeksiyona bağlı mortalite ve tüm nedenlere bağlı mortalitede artış ile ilişkisi gösterilmiştir (81).

2.2.5.Hemoglobin, Albumin, Lenfosit, Trombosit (HALP) Skoru

Hemoglobin, albumin, lenfosit, trombosit skoru (HALP); (hemoglobin (g/L) x albumin (g/L) x lenfosit sayısı / trombosit sayısı) denklemiyle hesaplanır. HALP skorunun prognostik önemi ilk olarak Chen ve arkadaşları tarafından mide kanserli hastalarda gösterilmiştir (82). HALP skoru solid ve hematolojik maligniteler, kardiyovasküler hastalıklar, diyabetik retinopati gibi çeşitli hastalıklarda prognostik önemini göstermiştir (83–88).

İgAN hastalarında yapılan çalışmalarda düşük HALP skorunun prognozu öngördüğü ve artmış interstisyel fibröz/tübüler atrofi şiddeti arasındaki ilişki gösterilmiştir (89,90).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniğinde tek merkezli retrospektif olarak yapıldı.

Çalışma için SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu Başkanlığından 18.03.2024 tarihinde 2024-05-32 karar no ile izin alındı. Etik Kurul Onay formu Ek-1 olarak sunuldu.

Çalışmamıza Haziran 2010 ve Ocak 2024 arasında böbrek biyopsisi ile İgAN tanısı alan, takip süresi 6 aydan uzun olan, 18 yaş ve üstü hastalar dahil edildi. Verileri eksik olan, sekonder İgAN saptanan, tanı anında hematolojik veya solid organ malignitesi, bağ doku hastalığı, aktif enfeksiyonu, hemogramda nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit sayısında değişmeye yol açabilecek ilaç kullanımı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tıbbi veriler, hastane bilgi sistemi ve hasta dosyaları üzerinden elde edildi. Hastaların yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikleri ile eşlik eden hastalık, laboratuvar değerleri (üre, kreatinin, tGFH, ürik asit, sodyum, potasyum, albümin, kalsiyum, trigliserit, düşük dansiteli lipoprotein [LDL], yüksek dansiteli lipoprotein [HDL], glukoz, C-reaktif protein [CRP], lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, hemoglobin), tam idrar tetkiki, 24 saat idrarda proteinüri miktarı, spot idrarda protein/kreatinin oranı, böbrek biyopsisi raporu (glomerül sayısı, mezengial hiperselülerite, endokapiller proliferasyon, segmental skleroz, interstisyel/tübüler atrofi yüzdesi, kresent varlığı, İgG, İgM, C3, C1q, kappa, lambda boyanma durumu), uygulanan tedaviler, son vizitteki kreatinin ve tGFH değerleri incelendi. tGFH Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formülü ile hesaplandı. MEST-C skoru belirtilmeyen patoloji raporları tekrar değerlendirilerek MEST-C skorlaması yapıldı. Hastaların takibi sırasında herhangi bir zamanda tGFH $<15\text{ml/dk/1.73m}^2$ ölçülmesi ya da renal replasman tedavisi uygulanması son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olarak değerlendirildi. Hastaların son vizitindeki tGFH'nin başvuru tGFH düzeylerine kıyasla %50 veya daha fazla azalma olması veya SDBY gelişmesi kötü prognoz olarak belirlendi. Tanı anındaki tGFH düzeylerine göre kontrol tGFH'de artış veya %50'den daha az azalma olması iyi prognoz olarak değerlendirildi. Hastaların biyopsi tarihi ile uyumlu hemogram sonuçları değerlendirilerek NLO,

TLO, Sİİ, PİİD ve HALP skoru değerleri hesaplandı. Sİİ, (mutlak nötrofil sayısı x trombosit sayısı) / mutlak lenfosit sayısı; NLO, mutlak nötrofil / mutlak lenfosit sayısı; TLO, mutlak trombosit sayısı/ mutlak lenfosit sayısı; PİİD, (mutlak nötrofil sayısı x trombosit sayısı x monosit sayısı) / mutlak lenfosit sayısı; HALP skoru, (hemogloblin (g/L) x albumin (g/L) x mutlak lenfosit sayısı) / mutlak trombosit sayısı şeklinde hesaplandı.

NLO, TLO, Sİİ, PİİD ve HALP skorunun böbrek fonksiyonunun gidişatı ile ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirildi.

2.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

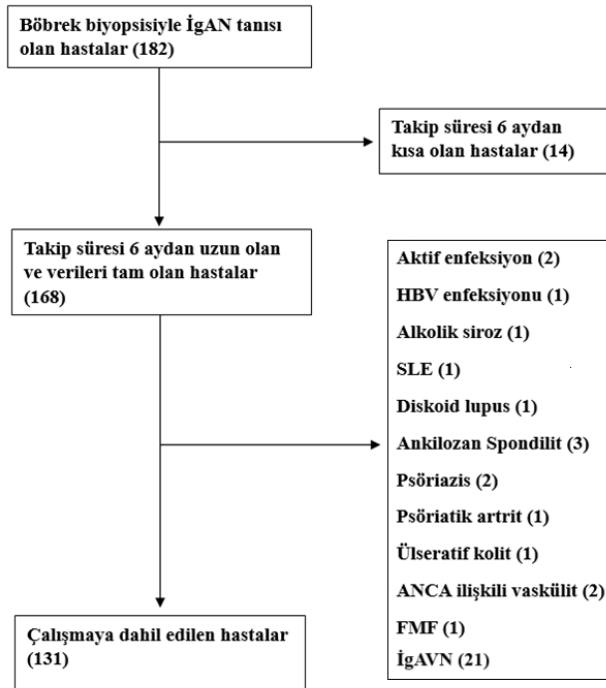
Tanımlayıcı istatistiklerde sürekli veriler için ortanca ve minimum-maksimum değerleri, kategorik veriler için ise sayı ve yüzde değerleri hesaplandı. İstatistiksel karşılaştırmalarda kategorik veriler için Ki-Kare testi kullanıldı, sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğuna ise Kolmogorov-Smirnov testine bakılarak karar verildi. Normal dağılım gösteren sürekli veriler Student t testi ile, göstermeyen sürekli veriler ise Mann Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. Sağ kalımın tek değişkenli analizlerle incelenmesi log rank testi ile yapıldı. Sağkalım hızları Kaplan-Meier sağ kalım analizi kullanılarak hesaplandı. Çok değişkenli analizde, önceki analizde kullanılan anlamlı faktörler multikolinarite ile değerlendirilip, Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi. NLO, TLO, Sİİ, PİİD ve HALP skorunun prognozu öngörmede tanısal karar verdirici özellikleri ROC eğrisi analizi ile incelendi. Sonuçların değerlendirilmesinde istatistiksel anlamlılık için %95 güven aralığında 0.05'in altındaki p değeri anlamlı kabul edildi. Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Version 29.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA, Lisans: İstanbul Üniversitesi) programı kullanıldı.

3. BULGULAR

Böbrek biyopsisi yapılan hastaların dosyaları incelendiğinde İgAN tanısı olan 182 hasta belirlendi. 14 hasta takip süresinin yetersiz olması, 2 hasta tanı anında enfeksiyonu olması, 2 hastada eş zamanlı ANCA ilişkili vaskülit, 1 hastada eş zamanlı Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), 32 hastada sekonder İgAN saptanması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya 131 primer İgAN hastası alındı.

Sekonder İgAN hastaları incelendiğinde 21 hastada İgAVN, 2 hastada psöriazis, 1 hastada psöriatik artrit, 1 hastada sistemik lupus eritematozus (SLE), 1 hastada diskoid lupus, 3 hastada ankilozan spondilit, 1 hastada alkolik siroz, 1 hastada aktif HBV enfeksiyonu, 1 hastada ülseratif kolit saptandı. (Şekil 1)

Şekil 1: Çalışma Akış Şeması



İgAN: İmmünglobulin A Nefropatisi, İgAVN: İmmünglobulin A Vaskülit Nefropatisi, HBV: Hepatit B Virüsü, FMF: Ailevi Akdeniz Ateşi, SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların %30.5'inin (n:40) kadın, %69.5'inin (n:91) erkek olduğu görüldü. Tanı yaşının medyan değeri 40 (minimum 18, maksimum 84) olduğu belirlendi. Olguların eşlik eden hastalıkları incelendiğinde %35.1'inin (n:46) hipertansiyon, %7.6'sında (n:10) diabetes mellitus görüldü. (Tablo 3)

Olguların takip süresi medyan değeri 39 ay (minimum 3, maksimum 158) olarak bulundu. Takip süresi içerisinde 36 hastaya renal replasman tedavisi başlandığı; %55.5'ine (n:20) böbrek nakli (8 hasta hemodiyaliz sonrası böbrek nakli, 1 hasta periton diyalizi sonrası böbrek nakli), %41.6'sına (n:15) hemodiyaliz ve %2.8'ine (n:1) periton diyalizi uygulandığı görüldü. 7 olguda takip süresi içerisinde tGFH >15 ml/dk/1.73m² olup %50 veya daha fazla tGFH düşüşü izlendi. Toplam 43 hastanın (%32.83) kötü prognoz, 88 hastanın (%67.17) ise iyi prognozla seyrettiği izlendi. (Tablo 3)

Hastalar iyi prognozla seyreden ve kötü prognozla seyreden hastalar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Grupların demografik özellikleri, tanı anındaki laboratuvar bulguları, böbrek biyopsisi bulguları ve uygulanan tedavileri karşılaştırıldı. Her iki grup karşılaştırıldığında gruplar arasında cinsiyet, yaş ve komorbiditeler açısından fark saptanmazken; iyi prognoz grubunda takip süresinin daha uzun olduğu görüldü (p=0.006). (Tablo 3)

Tablo 3: Hastaların Demografik Özellikleri

	Tüm hastalar (n: 131)	İyi Prognoz Grubu (n: 88)	Kötü Prognoz Grubu (n: 43)	p
Cinsiyet				
Kadın	40 (%30.5)	30 (%34.09)	10 (%23.26)	0.206
Erkek	91 (%69.5)	58 (%65.91)	33 (%76.74)	
Tanı Yaşı	40 (18-84)	40 (18-84)	38 (18-79)	0.722
Takip Süresi (Ay)	39 (6-158)	51(6-155)	21 (6-158)	0.006
Komorbidite				
HT	46 (%35.1)	29 (%32.95)	17 (%39.53)	0.459
DM	10 (%7.6)	7 (%7.95)	3 (%6.98)	0.843

Veriler niceliksel değişkenler için medyan değer (minimum- maksimum değer) olarak, nominal parametreler için n (%) olarak ifade edildi. DM: Diabetes Mellitus HT: Hipertansiyon

Grupların tanı anındaki laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında; mikroskopik hematüri varlığı, potasyum, CRP, trigliserit, LDL, HDL, glukoz değerinde fark saptanmadı ($p>0.05$). Kötü prognoz grubunda üre, kreatinin, ürik asit, proteinüri düzeyi anlamlı olarak daha yüksek; tGFH, sodyum, albumin düzeyi anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.013$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.005$ ve $p<0.001$). (Tablo 4)

Tablo 4. Gruplar Arasında Tanı Anındaki Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

	Tüm hastalar	İyi Prognoz Grubu	Kötü Prognoz Grubu	p
Üre (mg/dL)	49 (11-186)	42 (11-186)	69.9 (21.5-177)	<0.001
Kreatinin (mg/dL)	1.47 (0.41-11.13)	1.13 (0.41-7.56)	2.55 (0.53- 11.13)	<0.001
tGFH (mL/dk/1.73m ²)	55 (4-142)	72.5 (7-142)	28.1 (4-140)	<0.001
Ürik Asit (mg/dL)	6.94 (2.8-13)	6.63 (2.8-13)	7.7 (3.5-11.4)	0.013
Sodyum (mmol/L)	139 (127-147)	139 (132-147)	138 (127-142)	0.005
Potasyum (mmol/L)	4.5 (3.5-7.5)	4.44 (3.57-7.5)	4.56 (3.5-6.5)	0.081
Albumin (g/L)	3.62 (1.25-6.25)	3.8 (1.41-4.57)	3.24 (1.25-6.25)	<0.001
Trigliserit (mg/dL)	153 (61-978)	153 (61-978)	155 (61-503)	0.902
LDL (mg/dL)	126 (50-519)	126 (50-409)	133 (51-519)	0.872
HDL (mg/dL)	43.1 (19-101)	42 (19-82)	46 (30-101)	0.215
Glukoz (mg/dL)	96.9 (70-207)	96 (75-155)	98 (70-207)	0.575
CRP (mg/L)	3 (0-21)	3 (0-18.1)	3(0-21)	0.872
Proteinüri (g/gün)	3.39 (0.12-20)	2 (0.12-20)	3.65 (1.16-16)	<0.001
Hematüri	93 (%70.9)	61	32	0.281

Veriler niceliksel değişkenler için medyan değer (minimum- maksimum değer) olarak, nominal parametreler için n (%) olarak ifade edildi. tGFH: tahmini glomerüler filtrasyon hızı, CRP: C-reaktif protein LDL: Düşük dansiteli lipoprotein HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

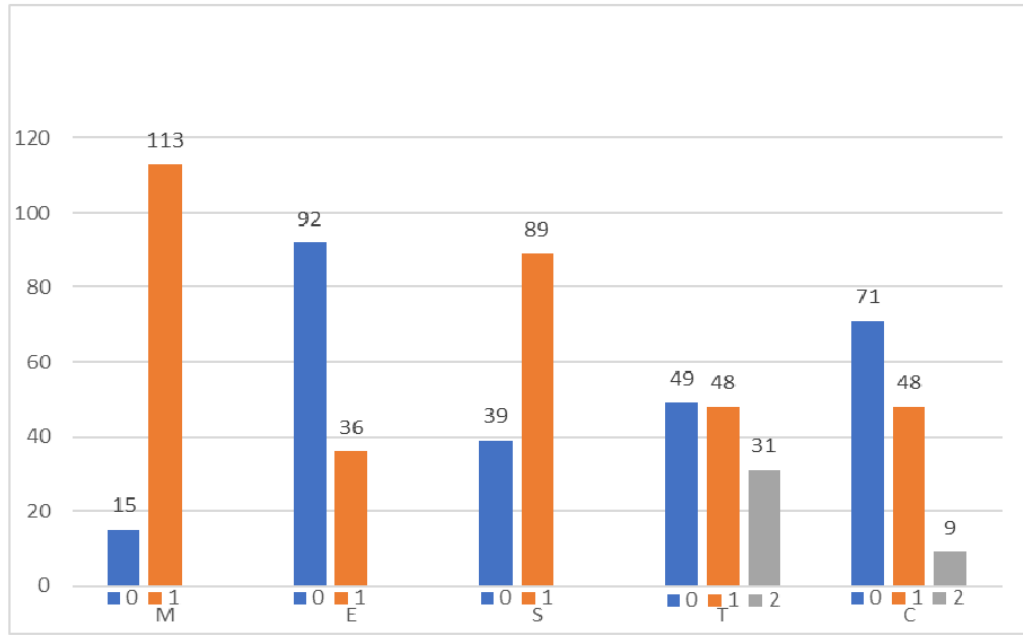
Gruplar arasında hemogram parametreleri ve inflamasyon belirteçleri karşılaştırıldığında lökosit, nötrofil, trombosit, monosit, lenfosit sayısı, TLO, Sİİ ve PİİD değerlerinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Kötü prognoz grubunda hemoglobin düzeyi ve HALP skoru anlamlı olarak daha düşük, NLO anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla, $p<0.001$, $p=0.002$ ve $p=0.026$). (Tablo 5)

Tablo 5: Gruplar Arasında Hemogram Parametreleri ve İnflamasyon Belirteçlerinin Karşılaştırılması

	Tüm Hastalar	İyi Prognoz Grubu	Kötü Prognoz Grubu	P
Lökosit (10^9 /L)	8.01 (3.69-15.1)	7.93 (3.69-15.1)	8.06 (4.84-14.77)	0.774
Nötrofil (10^9 /L)	4.64 (1.91-12.07)	4.64 (1.91-12.07)	4.6 (2.91-10.45)	0.969
Trombosit (10^9 /L)	241 (99.4-514)	241 (99.4-514)	233 (112-496)	0.376
Monosit (10^9 /L)	0.58 (0.26-1.64)	0.56 (0.26-1.64)	0.6 (0.32-1.36)	0.343
Lenfosit (10^9 /L)	2.27 (0.57-4.51)	2.34 (0.57-4.48)	1.94 (1.02-4.51)	0.059
Hemoglobin (g/dL)	12.8 (7.9-17.3)	13.2 (9.3-17.3)	11.8 (7.9-15.3)	<0.001
NLO	1.98 (0.87-21.18)	1.83 (0.87-21.18)	2.32(0.99-4.71)	0.026
TLO	105.82(43.9-320.14)	96.76 (52.47-320.14)	115.77(43.9-240.19)	0.116
Sİİ	493.39(183.63-2583.4)	478.86(186.63-2583.4)	545.6(188.94-2324.3)	0.249
PİİD	297.83(73.45-3161.05)	289.77 (73.45-1802.38)	315.58 (112.68-3161.05)	0.367
HALP skoru	39.2 (6.9-145.6)	46.0 (6.9- 101.6)	30.8 (12.4-145.6)	0.002

Veriler niceliksel değişkenler için medyan değer (minimum- maksimum değer) olarak, nominal parametreler için n (%) olarak ifade edildi. NLO: Nötrofil lenfosit oranı, TLO: Trombosit lenfosit oranı Sİİ: Sistemik immün inflamasyon indeksi, PİİD: Pan-immün inflamasyon değeri, HALP skoru: Hemoglobin, albumin, lenfosit, trombosit skoru

Hastaların böbrek biyopsisi raporları değerlendirildi. 128 hastada glomerül sayısı yeterli olup MEST-C skorlaması puan dağılımı hesaplandı. (Şekil 2) Gruplar arasında MEST-C skorlaması puan durumu incelendiğinde M, E, S skorlarında anlamlı fark saptanmadı; kötü prognoz grubunda anlamlı olarak daha yüksek T skoru ve daha yüksek C skoru saptandı (sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.001$). (Tablo 6) Gruplar arasında İgG, İgM, C3, C1q, kappa, lambda boyanma durumunda anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).



Şekil 2: Hastaların MEST-C Skorlaması Puan Dağılımı

M: mezengial hiperselülerite, E: endokapiller hiperselülerite, S: segmental glomerüloskleroz, T: tübüler atrofi/interstiyel fibrozis, C: kresent

Tablo 6: Gruplar Arasında MEST-C Skorlamasının Karşılaştırılması

	İyi Prognoz Grubu	Kötü Prognoz Grubu	p
M			0.25
M0	8 (%9.3)	7 (%16.7)	
M1	78 (%90.7)	35 (%83.3)	
E			0.36
E0	64 (%74.4)	28 (%66.7)	
E1	22 (%25.6)	14 (%33.3)	
S			0.934
S0	26 (%30.2)	13 (%31)	
S1	60 (%69.8)	29 (%69)	
T			<0.001
T0	42 (%48.8)	7 (%16.7)	
T1	32 (%37.2)	16 (%38.1)	
T2	12 (%14)	19 (%45.2)	
C			0.001
C0	56 (%65.1)	15 (%35.7)	
C1	28 (%32.6)	20 (%47.6)	
C2	2 (%2.3)	7 (%16.7)	

Veriler niceliksel değişkenler için medyan değer (minimum- maksimum değer) olarak, nominal parametreler için n (%) olarak ifade edildi M: mezengial hiperselülerite, E: endokapiller hiperselülerite, S: segmental glomerüloskleroz, T: tübüler atrofi/interstisyel fibrozis, C: kresent

Hastalara uygulanan tedaviler incelendiğinde; 118 hastaya (%90) ACE-İ/ARB tedavisi, 32 hastaya (%24.4) pulse steroid (15 hasta 3 gün 500 mg metilprednisolon, 4 hasta 3 gün 750 mg metilprednisolon, 11 hasta 3 gün 1 g metilprednisolon), 12 hastaya siklofosfamid tedavisi, 2 hastaya azatioprin, 1 hastaya mikofenolik asit analogu ve 1 hastaya plazmaferez tedavisi uygulandığı görüldü. (Tablo 7)

Gruplar arasında uygulanan tedaviler incelendiğinde; kötü prognoz grubunda anlamlı olarak daha fazla ACE-İ/ARB, pulse steroid, siklofosfamid tedavisi uygulandığı saptandı (sırasıyla, p=0.001, p=0.017 ve p<0.001). (Tablo 7)

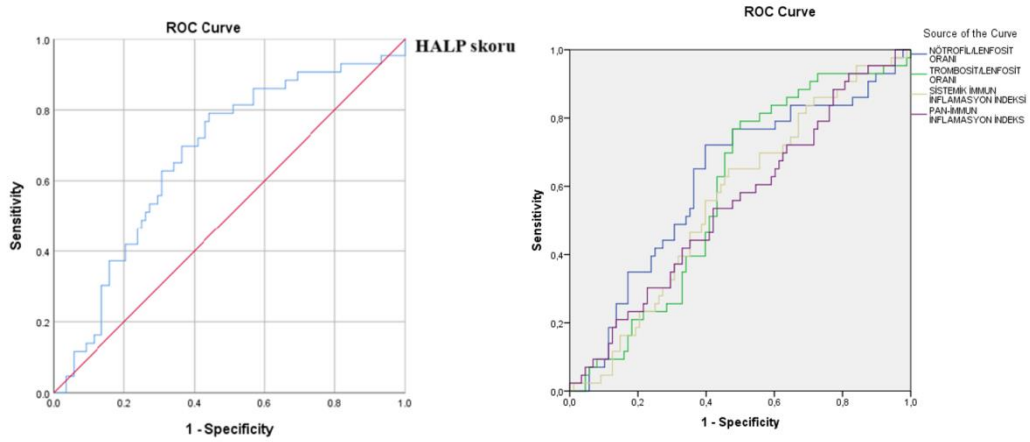
Tablo 7: Gruplar Arasında Tedavilerin Karşılaştırılması

	Tüm Hastalar	İyi Prognoz Grubu	Kötü Prognoz Grubu	p değeri
ACE-İ/ARB				0.001
Var	118	85	33	
Yok	13	3	10	
Glukokortikoid				0.816
Var	75	51	24	
Yok	56	37	19	
Pulse Steroid (500-1000 mg)				0.017
Var	32	16	16	
Yok	99	72	27	
Siklofosfamid				<0.001
Var	12	2	10	
Yok	119	86	33	
Azatioprin				0.55
Var	2	1	1	
Yok	129	87	42	
Mikofenolik Asit Analogu				0.331
Var	1	0	1	
Yok	129	87	42	
Plazmaferez				0.328
Var	1	0	1	
Yok	130	88	42	

Veriler niceliksel değişkenler için medyan değer (minimum- maksimum değer) olarak, nominal parametreler için n (%) olarak ifade edildi. ACE-İ: anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ARB: Anjiotensin reseptör blokeri

ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda NLO ve HALP skorunun kötü renal prognozu öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı şekilde tanınal değeri olduğu görüldü (AUC:0.620, %95 GA: 0.517- 0.723, p=0.026; AUC:0.671, %95 GA: 0.573-0.769, p=0.002). TLO, Sİİ ve PİİD'nin kötü renal prognozu öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı bir tanınal değeri bulunmadı (p>0.05). (Şekil 3) Bu değerler için önerilen sınır değer Tablo-8 de verildi.

Şekil 3: Nötrofil Lenfosit Oranı, Trombosit Lenfosit Oranı, Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi, Pan-İmmün İnflamasyon Değeri ve HALP Skorunun ROC Analizi ile İncelenmesi



HALP skoru: Hemoglobin, albumin, lenfosit, trombosit skoru

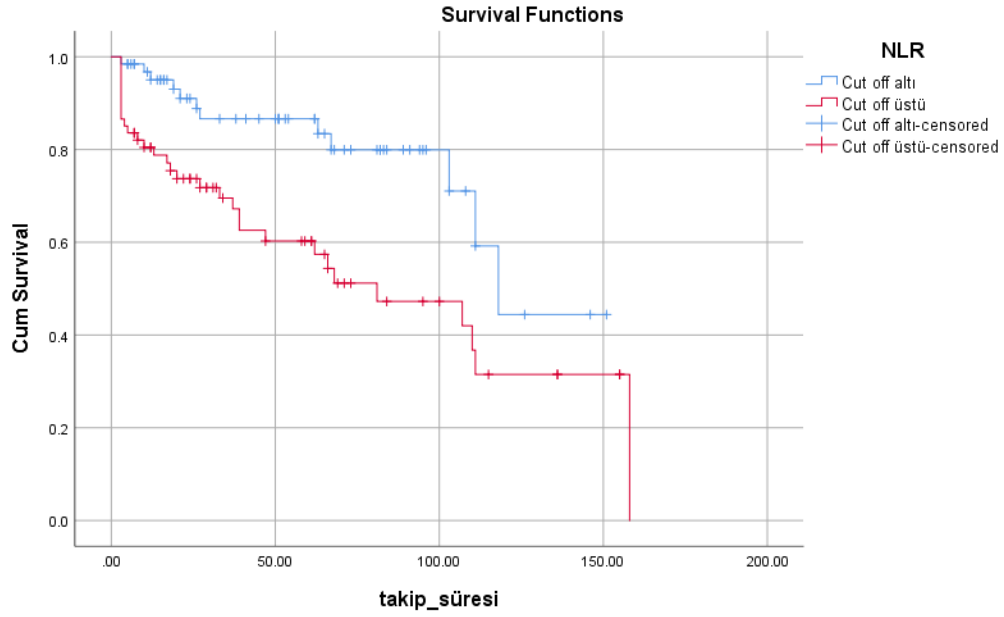
Tablo 8: NLO, TLO, Sİİ, PİİD ve HALP Skoru Değerlerinin ROC Analiziyle İncelenmesi

Parametreler	AUC (%95)	p değeri	Güven Aralığı	Cut-off	Youden's İndeks
HALP	0.671	0.002	0.573-0.769	44.1	0.34
NLO	0.62	0.026	0.517-0.723	1.9768	0.3232
TLO	0.585	0.116	0.485-0.684	-	0.2907
PİİD	0.549	0.367	0.445-0.652	-	0.1144
Sİİ	0.562	0.249	0.461-0.663	-	0.1853

AUC: Area under the curve NLO: Nötrofil lenfosit oranı, TLO: Trombosit lenfosit oranı Sİİ: Sistemik immün inflamasyon indeksi, PİİD: Pan-immün inflamasyon değeri, HALP skoru: Hemoglobin, albumin, lenfosit, trombosit skoru

NLO için anlamlı cut-off değeri olarak 1.9768 belirlendi. Cut-off altındaki ve üstündeki hastalar sağ kalım analizi ile değerlendirildiğinde istatistiki olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0.002$). (Şekil 4) NLO cut-off altındaki kişilerin ortalama sağ kalım süresi 113.56 ay iken cut-off üstündekilerin 83.09 aydır.

Şekil 4: NLO Cut-off Altındaki Ve Üstündeki Hastaların Sağ Kalım Analizi İle İncelenmesi



NLO <1.9768 ve NLO >1.9768 olan hastalar karşılaştırıldığında üre, kreatinin, tGFH, ürik asit, sodyum, albumin, sedimentasyon, hemoglobin değerleri ile T ve C skoru arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptandı (sırasıyla, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.032$, $p=0.033$, $p=0.011$, $p=0.042$, $p=0.003$, $p<0.001$ ve $p=0.034$). (Tablo 9)

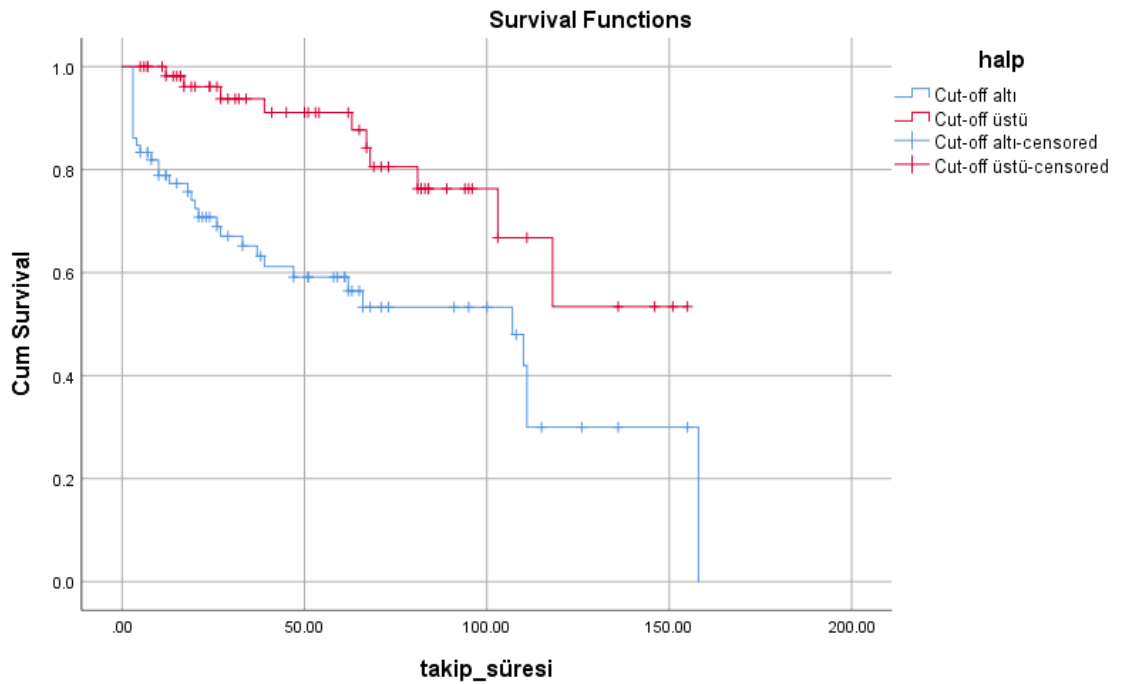
Tablo 9: NLO Cut-off Değeri ile Demografik Özellikler, Laboratuvar Değerleri, Patolojik Özellikler ve Tedavinin Karşılaştırılması

	NLO <1.9768	NLO >1.9768	p değeri
Cinsiyet			0.862
Kadın	20 (%31.25)	20 (%29.9)	
Erkek	44 (%68.75)	47 (%70.1)	
Komorbidite			
DM	2 (%3.1)	8 (%11.9)	0.097
HT	21 (%32.8)	25 (%37.3)	0.59
Tanı Yaşı	38 (17-71)	41 (21-84)	0.323
Üre (mg/dL)	37.05 (17.9-120)	57 (11-186)	<0.001
Kreatinin (mg/dL)	1.17 (0.53-4.94)	1.9 (0.41-11.13)	<0.001
tGFH (mL/dk/1.73m²)	72.25 (14.56-140)	42 (4-142)	<0.001
Ürik asit (mg/dL)	6.6(3.16-10.7)	7.6(2.8-13)	0.032
Sodyum (mmol/L)	139 (134-147)	138 (127-145)	0.033
Potasyum (mmol/L)	4.43 (3.5-7.5)	4.55(3.54-6.5)	0.082
Albumin (g/L)	3.79 (1.25-6.25)	3.39 (1.41-4.57)	0.011
CRP (mg/L)	3 (0-13.6)	3 (0-21)	0.579
Sedimentasyon (mm/st)	25 (2-94)	40 (2-106)	0.042
Lökosit (10⁹ /L)	7.89 (3.69-13.4)	8.18 (4.84-15.1)	0.352
Nötrofil (10⁹ /L)	4.04 (1.91-7.75)	5.36 (2.91-12.07)	<0.001
Lenfosit (10⁹ /L)	2.72 (1.24-4.51)	1.69 (0.57-4.16)	<0.001
Monosit (10⁹ /L)	0.6 (0.26-1.07)	0.53 (0.32-1.64)	0.164
Trombosit (10⁹ /L)	241(113-514)	234 (99.4-496)	0.749
Hemoglobin (g/dL)	13.2 (9.8-17.3)	12.7 (7.9-15.6)	0.003
M			0.169
M0	5 (%7.8)	10 (%15.6)	
M1	59 (%92.2)	54 (84.4)	
E			0.432
E0	44 (%68.75)	48 (%75)	
E1	20 (%31.25)	16 (%25)	
S			0.848
S0	20 (%68.75)	19 (%29.7)	
S1	44 (%31.25)	45 (%70.3)	
T			<0.001
T0	35 (%54.7)	14 (%21.9)	
T1	21 (%32.8)	27 (%42.2)	
T2	8 (%12.5)	23 (%35.9)	
C			0.034
C0	40 (%62.5)	31 (%48.4)	
C1	23 (%35.9)	25 (%39.1)	
C2	1 (%1.6)	8 (%12.5)	

Veriler niceliksel değişkenler için medyan değer (minimum- maksimum değer) olarak, nominal parametreler için n (%) olarak ifade edildi. DM: Diabetes Mellitus HT: Hipertansiyon CRP: C-reaktif protein tGFH: tahmini glomerüler filtrasyon hızı M: mezengial hiperselülerite, E: endokapiller hiperselülerite, S: segmental glomerüloskleroz, T: tübüler atrofi/interstisyel fibrozis, C: kresent

HALP Skoru için anlamlı cut-off değeri 44.1 olarak belirlendi. HALP skorunun cut-off değerinin altındaki ve üstündeki hastalar sağ kalım analizi ile değerlendirildiğinde istatistiki olarak anlamlı bir fark saptandı. ($p=0.001$). (Şekil 5) HALP Skoru cut-off değerinin altında olanların ortalama sağ kalım süresi 83.24 ay iken, üstünde olanların 121.01 aydır.

Şekil 5: HALP Skorunun Cut-off Altındaki ve Üstündeki Hastaların Sağ Kalım Analizi İle İncelenmesi



HALP cut-off altında ya da üstünde olan hastalar arasında cinsiyet, yaş, komorbidite, ürik asit, sodyum, potasyum, düzeltilmiş kalsiyum, trigliserit, HDL, glukoz, CRP, lökosit ve monosit değerleri benzer saptandı. (sırasıyla, $p>0.05$). Üre, kreatinin, tGFH, LDL, sedimentasyon, nötrofil değerleri ile HALP skoru cut-off altında ya da üstünde olanlar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptandı (sırasıyla, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.015$, $p<0.001$ ve $p=0.048$). Endokapiller hiperselülerite, segmental skleroz ile HALP cut-off altında ya da üstünde olma arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmazken mezengial hiperselülerite, tübüler atrofi/interstisyel fibrozis, kresent skorları arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark gözlemlendi (sırasıyla, $p=0.042$, $p=0.003$ ve $p=0.014$). (Tablo 10)

Tablo 10: HALP Cut-off Değeri ile Demografik Özellikler, Laboratuvar Değerleri, Patolojik Özellikler ve Tedavinin Karşılaştırılması

	HALP < 44.1 (n:72)	HALP > 44.1 (n:59)	P değeri
Cinsiyet			
Kadın	24 (%33.3)	16 (%27.1)	0.442
Erkek	48 (%66.7)	43 (%72.9)	
Komorbidite			
DM	5 (%6.9)	5 (%8.5)	0.753
HT	24 (%33.3)	22 (%37.3)	0.637
Tanı Yaşı	41 (17-79)	38 (18-84)	0.702
Üre (mg/dL)	57 (19-186)	41 (11-94)	<0.001
Kreatinin (mg/dL)	1.88 (0.53-11.13)	1.18 (0.41-2.56)	<0.001
tGFH (mL/dk/1.73m ²)	41.05 (4-140)	69 (27-142)	<0.001
Ürik asit (mg/dL)	7.2 (2.8-13)	6.8 (3.7-10.7)	0.966
Sodyum (mmol/L)	139 (127-145)	139 (133-147)	0.186
Potasyum (mmol/L)	4.56 (3.5-6.5)	4.49 (3.6-7.5)	0.342
Albumin (g/L)	3.3 (1.25-4.57)	3.97 (2.99-6.25)	<0.001
CRP (mg/L)	3.65 (0-21)	2 (0-16)	0.389
LDL (mg/dL)	140 (51-519)	121 (50-210)	0.015
Sedimentasyon (mm/st)	45 (2-106)	21 (2-44)	<0.001
Lökosit (10 ⁹ /L)	7.92 (3.69-14.77)	8.09 (4.8-15.1)	0.376
Nötrofil (10 ⁹ /L)	4.81 (1.91-12.07)	4.4 (2.6-10.9)	0.048
Lenfosit (10 ⁹ /L)	1.85 (0.57-3.47)	2.64 (1.4-4.51)	<0.001
Monosit (10 ⁹ /L)	0.55 (0.26-1.64)	0.61 (0.37-1.3)	0.086
Trombosit (10 ⁹ /L)	272 (112-514)	224 (99.4-361)	<0.001
Hemoglobin (g/dL)	11.75 (7.9-15)	13.7 (9.7-17.3)	<0.001
M			0.042
M0	12 (%16.9)	3 (%5.3)	
M1	59 (%83.1)	54 (%94.7)	
E			0.99
E0	51 (%71.8)	41 (%71.9)	
E1	20 (%28.2)	16 (%28.1)	
S			0.092
S0	26 (%36.6)	13 (%22.8)	
S1	45 (%63.4)	44 (%77.2)	
T			0.003
T0	19 (%26.8)	30 (%52.6)	
T1	28 (%39.4)	20 (%35.1)	
T2	24 (%33.8)	7 (%12.3)	
C			0.014
C0	37 (%52.1)	34 (%59.6)	
C1	25 (%35.2)	23 (%40.4)	
C2	9 (%12.7)	0 (%)	

Veriler niceliksel değişkenler için medyan değer (minimum- maksimum değer) olarak, nominal parametreler için n (%) olarak ifade edildi. DM: Diabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, CRP: C-reaktif protein tGFH: tahmini glomerüler filtrasyon hızı M: mezengial hiperselülerite, E: endokapiller hiperselülerite, S: segmental glomerüloskleroz, T: tübüler atrofi/interstisyel fibrozis, C: kresent

Sosyodemografik, biyokimyasal ve patolojik parametrelerin Cox regresyon ile değerlendirildi. Tek değişkenli ve çok değişkenli yapılan Cox regresyon analizlerinde; tek değişkenlilerde üre, kreatinin, tGFH, ürik asit, sodyum, potasyum, albumin, hemoglobin, HALP skoru, proteinüri, tübüler atrofi/interstisyel fibrozis, kresent skoru istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Tablo 10)

Hastanın tübüler atrofi/interstisyel fibrozis skorunun T2 olması T0 olmasına kıyasla kötü prognoz riskini HR=6.5 (%95 GA: 2.74-15.80) kat arttırdığı, tübüler atrofi/interstisyel fibrozis skorunun T1 olması T0 olmasına kıyasla kötü prognoz riskini HR=2.7 (%95 GA: 1.10-6.65) kat arttırdığı belirlendi. (sırasıyla, $p<0.001$ ve $p=0.03$)

Hastanın kresent skorunun C2 olması C0 olmasına kıyasla kötü prognoz riskini HR=5.2 (%95 GA: 2.12-13.01) kat arttırdığı, kresent skorunun C1 olması C0 olmasına kıyasla kötü prognoz riskini HR=2.5 (%95 GA: 1.26-4.95) kat arttırdığı belirlendi. (sırasıyla, $p<0.001$ ve $p=0.008$)

tGFH, ürik asit, sodyum, potasyum, HALP skoru, proteinüri düzeyi, tübüler atrofi/interstisyel fibrozis skoru ve kresent skoru çoklu Cox regresyon ile değerlendirildiğinde model anlamlı çıkmış olup ($p<0.001$) model içerisinde tGFH istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Tablo 11: Sosyodemografik, Biyokimyasal ve Hemogram Değişkenlerinin Prognoza Etkisinin İncelendiği Tek Yönlü ve Çok Yönlü Cox Regresyon Analizleri

	Tek yönlü			Çok yönlü		
	HR	GA(%95)	P Değeri	HR	GA(%95)	p Değeri
Cinsiyet	1.49	0.73-3.03	0.272			
Diabetes Mellitus	1.005	0.31-3.25	0.994			
Hipertansiyon	1.324	0.71-2.46	0.377			
Tanı yaşı	0.99	0.97-1.02	0.916			
Üre	1.01	1.01-1.02	<0.001			
Kreatinin	1.63	1.42-1.87	<0.001			
tGFH	0.96	0.94-0.97	<0.001	0.958	0.93-0.97	<0.001
Ürik asit	1.19	1.01-1.40	0.034	0.933	0.74-1.17	0.55
Sodyum	0.87	0.81-0.94	0.001	0.969	0.84-1.108	0.646
Potasyum	0.26	0.08-0.88	0.037	0.71	0.305-1.65	0.427
Albumin	0.609	0.41-0.904	0.014			
CRP	1.003	0.93-1.07	0.926			
Trigliserit	1.001	0.99-1.004	0.435			
LDL	1.001	0.99-1.006	0.702			
HDL	1.01	0.98-1.03	0.364			
Glukoz	1.01	0.99-1.02	0.175			
Lökosit	0.97	0.83-1.13	0.724			
Nötrofil	1.008	0.83-1.21	0.933			
Trombosit	0.99	0.99-1.003	0.526			
Lenfosit	0.709	0.47-1.06	0.095			
Monosit	1.24	0.28-5.409	0.769			
Hemoglobin	0.64	0.54-0.77	<0.001			
NLO	1.06	0.91-1.23	0.403			
TLO	1.001	0.99-1.007	0.594			
Sii	1	0.99-1.001	0.608			
PiiD	1.001	1-1.001	0.16			
HALP Skoru	0.981	0.96-0.99	0.014	1.003	0.98-1.02	0.693
Proteinüri	1.101	1.02-1.17	0.006	1.056	0.907-1.22	0.484
Hematüri	0.696	0.31-1.51	0.361			
M	1.44	0.63-3.26	0.381			
E	0.658	0.34-1.25	0.206			
S	1.17	0.59-2.31	0.641			

T	-	-	<0.001			0.216
T(1)	2.708	1.102-6.65	0.03	0.918	0.31-2.63	0.874
T(2)	6.58	2.74-15.808	<0.001	2.01	0.65-6.14	0.221
C	-	-	0.001			0.732
C (1)	2.502	1.26-4.95	0.008	1.34	0.63-2.87	0.443
C (2)	5.25	2.12-13.01	<0.001	1.08	0.21-5.54	0.924

GA: Güven aralığı, tGFH: tahmini glomerüler filtrasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, HDL:

Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, TLO:

Trombosit lenfosit oranı, Sİİ: Sistemik immün inflamasyon indeksi, PİİD: Pan-immün inflamasyon

değeri, HALP: Hemoglobin, albumin, lenfosit, trombosit skoru, M: mezengial hiperselülerite, E:

endokapiller hiperselülerite , S: segmental glomerüloskleroz, T: tübüler atrofi/interstisyel fibrozis,

C: kresent

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışma İgAN hastalarında başlangıç NLO, TLO, Sİİ, PİİD ve HALP skorunun renal prognoz ile arasındaki ilişkiyi ve birbirlerine karşı üstünlüğü inceleyen ilk çalışma olduğu için önemlidir. Yapılan çalışmada Sİİ ve PİİD'nin renal prognoz ile ilişkisinin olmadığı fakat NLO ve HALP skorunun İgAN hastalarında klinik seyri öngörmeye duyarlı belirteçler olduğu gösterilmiştir. Yüksek NLO ve düşük HALP skorunun tGFH ve patolojik bulgulardan tübüler atrofi şiddeti ve kresent oluşumuyla korrele olduğu saptanmıştır. Çalışmamızın NLO ve HALP skorunun İgAN hastalarında renal prognozu öngörmedeki önemini pekiştireceğine inanıyoruz.

Dünyada ve ülkemizde en sık görülen primer glomerüler hastalık İgAN'dır (5). Mikroskopik hematüriden hızlı ilerleyici glomerülonefrite kadar geniş klinik bir yelpazeye sahiptir (2). Tedaviye rağmen hastaların %30-40'ı 20-30 yıl içerisinde SDBY'e ilerlemektedir (32). Çalışmamızda medyan takip süresi 39 ay olup hastaların %27.4'ü SDBY'e ilerlemiştir. KDİGO 2021 kılavuzunda İgAN prognozunu öngörmek amacıyla kullanılması önerilen laboratuvar parametreleri proteinüri miktarı ve tGFH olarak belirtilmiştir (28). Mevcut çalışmamızda da başlangıç düşük tGFH ve yüksek proteinüri miktarıyla kötü prognoz grubu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Kılavuzda prognostik faktör olarak belirtilen proteinüri ve tGFH dışında; çalışmalarda yüksek ürik asit seviyesi, düşük albümin ve düşük hemoglobin seviyesinin kötü renal prognozla ilişkisine dair kanıtlar mevcuttur (91,92). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak kötü prognoz grubunda daha yüksek ürik asit seviyesi daha düşük albümin ve hemoglobin düzeyi saptandı.

Prognozu öngörmek amacıyla kullanılan diğer bir parametreyse Oxford MEST-C skorlamasıdır. MEST-C skarlama sistemi mezengial hiperselülerite, endokapiller hiperselülerite varlığı, segmental glomerüloskleroz varlığı, interstisyel fibrozis/tübüler atrofi şiddeti, selüler veya fibroselüler kresent miktarını içermektedir. Çalışmamızda interstisyel fibrozis/tübüler atrofi şiddeti şiddeti ve kresent oranıyla prognoz arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Mevcut tedavilerin interstisyel fibrozis/tübüler atrofiyi normale döndürememesi ve tedaviyle diğer patolojik bulguların değiştirilebileceği potansiyeli göz önüne alındığında bu beklenmedik bir

durum değildir. Kresent varlığı İgAN için kötü prognoz göstergesidir. Hızlı ilerleyen glomerülonefritin bir komponenti olabilmektedir. KDİGO 2021 kılavuzu hızlı ilerleyen glomerülonefrit tablosunda olan İgAN hastalarında siklofosfamid ve steroid tedavisini önermektedir (28). Çok merkezli bir kohort çalışmada immunsüpresif tedaviye rağmen kresentik İgAN hastalarının %70'inin 5 yıl içerisinde SDBY'e ilerlediği gösterilmiştir (93). Çalışmamızda pulse steroid ve/veya siklofosfamid alan hastaların kötü prognozla seyretmesinin nedeni budur.

Yüksek riskli İgAN hastalarını daha erken saptamak için yeni prognostik faktörlerin araştırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır (94). Son yıllarda birçok çalışmada hemogram oranları ile elde edilen inflamasyon belirteçlerinin birçok hastalıkta hastalık aktivitesini, remisyonu ve sağkalımı öngörebileceği bildirilmiştir.

İgAN patogenezinde immün sistemin ve inflamatuvar mekanizmaların rolü iyi bilinmektedir (11). İgAN hastalarında üst solunum yolu enfeksiyonu veya gastrointestinal enfeksiyon sonrası makroskobik hematüri atağının olması mukozal immün sistemin patogenezdaki önemini göstermektedir (16).

İgA1 içeren immün komplekslerin mezengiumda birikimi sonrası immün kompleksler mezangiyal proliferasyonu ve IL-6 ve tümör büyüme faktörü- β gibi sitokinlerin lokal üretimini uyarır. Bu sitokinler lökositleri aktive etmesi ve kompleman sisteminin aktivasyonu inflamasyona ve glomerüler-tübülointerstisyel fibroza neden olur (95). İgAN hastalarında hem böbrekteki lokal inflamasyonun hem de sistemik inflamasyonun dahil olduğu inflamatuvar durum mevcuttur (94).

İgAN hastalarında inflamasyon belirteci olarak NLO, TLO, Sİİ, PİİD ve HALP skoru ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Wang ve arkadaşları 966 İgAN hastasında biyopsi günü lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit sayısı, NLO ve TLO ile SDBY'e progresyon arasındaki ilişkiyi analiz etmiş ve NLO'daki artışın SDBY'e ilerleyişi öngörmede diğer parametrelerden daha iyi olduğunu, NLO'daki artışın laboratuvar değerlerinde düşük tGFH, yüksek keratinin, yüksek proteinüri miktarıyla; patolojik bulgulara segmental glomerüloskleroz, interstisyel fibröz/tübüller atrofi şiddeti ve kresent oluşumuyla korrele olduğunu saptamışlardır (58). Başka bir çalışmada >1g/gün proteinürisi olan 99 İgAN hastasında düşük NLO değeri olan olgularda steroid tedavisi sonrası daha yüksek remisyon oranı saptanmıştır (96). 263 İgAN hastasıyla yapılan başka bir çalışmada ise NLO artışı ile

böbrek patolojisinde saptanan interstisyel fibröz/tübüler atrofi şiddeti arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (97). Çalışmamızda NLO>1.97 olan olgularda düşük tGFH, yüksek keratinin, interstisyel fibröz/tübüler atrofi şiddetinde artış ve selüler ve fibroselüler kresent oranında artış saptanmış olup literatür ile uyumludur. Ayrıca yüksek NLO sahip olguların tedavileri incelendiğinde immünsüpresif tedavi ihtiyacının olduğu gözlemlendi.

Chang ve arkadaşlarının 330 İgAN hastası ile yaptığı bir çalışmada özellikle artmış TLO ile kötü renal sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Ancak Chang ve arkadaşlarının çalışmasına kötü prognozla seyreden 22 hasta dahil edilmiş, TLO kesim değeri ROC analiziyle doğrulanmamış, altgrup analizinde TLO ile renal sağkalım arasındaki ilişki kadın hastalarda ve tGFH <60 mL/dk/1.73 m² hastalarda izlenmiş fakat erkek hastalarda izlenmemiştir (71). Çalışmamızda TLO değeriyle renal prognoz arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Zhai ve arkadaşlarının 374 İgAN hastası ile yaptığı bir çalışmada biyopsi günü yüksek Sİİ değerinin SDBY'e ilerleme için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (94). Çalışmamızda Sİİ değeriyle renal prognoz arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

İgAN popülasyonunda PİİD ile ilgili yapılan tek çalışma mevcuttur. 29 primer İgAN hastası ile yapılan çalışmada yüksek PİİD'ye sahip olguların kortikosteroid ile remisyona girme oranının düşük olduğu saptanmıştır (98). Çalışmamız PİİD ile renal prognoz arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışma olup PİİD ile renal prognoz arasında ilişki saptanmadı. Bu konuda daha büyük ölçekli çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Yuan ve arkadaşlarının 895 İgAN hastası ile yaptığı bir çalışmada HALP skorunun renal prognozu öngörebildiği gösterilmiştir (99). Liang ve arkadaşları tarafından 895 İgAN hastası ile yapılan bir çalışmada HALP skoru ile interstisyel fibröz/tübüler atrofi şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (100). Çalışmamızda HALP skoru<44.1 olan olgularda düşük tGFH, yüksek keratinin, yüksek sedimentasyon değeri, mezengiyal hiperüleritede artış, interstisyel fibröz/tübüler atrofi şiddetinde artış ve selüler ve fibroselüler kresent oranında artış saptanmış olup literatürle uyumludur.

Çalışmanın en güçlü yanı NLO, TLO, Sİİ, PİİD ve HALP skorunun aynı hasta grubunda prognozla ilişkisinin karşılaştırıldığı ilk çalışma olarak literatüre katkı sağlamasıdır. Literatürde İgAN hastalarında PİİD'nin prognozla ilişkisini değerlendirildiği tek bir çalışma mevcut olup çalışmamız daha geniş bir hasta grubuyla literatüre katkı sağlamaktadır. Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları tek merkezli ve retrospektif dizaynlı bir çalışma olmasıdır. Ayrıca uzun dönemde tGFH ve proteinüri seyrini etkileyebilecek diğer faktörler (ilaç uyumu, diyet, fiziksel aktivite gibi) hesaba katılmamıştır.

İgAN hastalarında hastalık progreyonunu azaltmak için yeni prognostik faktörlere ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamız, NLO ve HALP skorunun prognozu öngörebilecek ucuz ve kolaylıkla hesaplanan önemli belirteçler olduğunu göstermiştir. Hem NLO ve HALP skorunun tedavi öncesi değerlendirme ve tedavi seçimi gibi süreçlerde kullanılabilirliğini net olarak ortaya koymak hem de TLO, Sİİ ve PİİD'nin renal prognoz ile ilişkisinin saptanmak için çok merkezli ve daha geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. J. Berger NH, 1968. Intercapillary deposits of IgA-IgG, French. J Urol Nephrol (Paris), 74. 1968;694–5.
2. Roberts ISD, Cook HT, Troyanov S, Alpers CE, Amore A, Barratt J, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility A Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. Kidney Int. 2009;76:546–56.
3. McGrogan A, Franssen CFM, De Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: A systematic review of the literature. Nephrology Dialysis Transplantation. 2011 Feb;26(2):414–30.
4. Schena FP, Nistor I. Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective. Semin Nephrol. 2018 Sep 1 ;38(5):435–42.
5. Turkmen A, Sumnu A, Cebeci E, Yazici H, Eren N, Seyahi N, et al. Epidemiological features of primary glomerular disease in Turkey: a multicenter study by the Turkish Society of Nephrology Glomerular Diseases Working Group. BMC Nephrol. 2020 Dec 1;21(1):1–11.
6. Saha MK, Julian BA, Novak J, Rizk D V. Secondary IgA nephropathy. 2018 [cited 2024 Jun 3]; Available from: www.kidney-international.org
7. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance.
8. Trnka P. Henoch-Schönlein purpura in children. J Paediatr Child Health. 2013 Dec;49(12):995–1003.
9. Li Q, Shi S, Liu L, Lv J, Zhu L, Zhang H. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent inflammatory indicator for poor renal prognosis in adult IgA vasculitis with nephritis. Int Immunopharmacol. 2022 Oct 1;111.
10. Hastings MC, Rizk D V., Kiryluk K, Nelson R, Zahr RS, Novak J, et al. IgA vasculitis with nephritis: update of pathogenesis with clinical implications. Pediatr Nephrol. 2022 Apr 1;37(4):719–33.
11. Davin JC, Coppo R. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. Nature Reviews Nephrology 2014 10:10. 2014 Jul 29;10(10):563–73.

12. Nihei Y, Suzuki H, Suzuki Y. Current understanding of IgA antibodies in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Front Immunol*. 2023 Apr 11;14:1165394.
13. Cheung CK, Barratt J, Liew A, Zhang H, Tesar V, Lafayette R. The role of BAFF and APRIL in IgA nephropathy: pathogenic mechanisms and targeted therapies. *Frontiers in Nephrology*. 2023 Feb 1;3.
14. 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 Oct;22(10):1795–803.
15. Gesualdo L, Di Leo V, Coppo R. The mucosal immune system and IgA nephropathy. *Semin Immunopathol*. 2021 Oct 1;43(5):657–68.
16. Kano T, Suzuki H, Makita Y, Nihei Y, Fukao Y, Nakayama M, et al. Mucosal Immune System Dysregulation in the Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Biomedicines* 2022, Vol 10, Page 3027. 2022 Nov 24;10(12):3027.
17. Tomino Y, Sakai H, Miura M, Endoh M, Nomoto Y. Detection of polymeric IgA in glomeruli from patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol*. 1982 Aug;49(2):419.
18. Hirano K, Matsuzaki K, Yasuda T, Nishikawa M, Yasuda Y, Koike K, et al. Association Between Tonsillectomy and Outcomes in Patients With Immunoglobulin A Nephropathy. *JAMA Netw Open*. 2019 May 3;2(5):e194772–e194772.
19. Feehally J, Coppo R, Troyanov S, Bellur SS, Cattran D, Cook T, et al. Tonsillectomy in a European Cohort of 1,147 Patients with IgA Nephropathy. *Nephron*. 2016 Feb 1;132(1):15–24.
20. Smith AC, Molyneux K, Feehally J, Barratt J. O-glycosylation of serum IgA1 antibodies against mucosal and systemic antigens in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(12):3520–8.
21. 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 Jun 1;63(6):2286–94.
22. Feehally J, Barratt J. The Genetics of IgA Nephropathy: An Overview from Western Countries. *Kidney Dis*. 2015;1:33–41.

23. Coppo R, Fervenza FC. Persistent Microscopic Hematuria as a Risk Factor for Progression of IgA Nephropathy: New Floodlight on a Nearly Forgotten Biomarker. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Oct 1;28(10):2831–4.
24. Huang Z, Zhang J, Chen B, Li D, You X, Zhou Y, et al. Clinical Significance of Persistent Hematuria Degrees in Primary IgA Nephropathy: A Propensity Score-Matched Analysis of a 10-Year Follow-Up Cohort. *Am J Nephrol*. 2023 May 1;54(1–2):62–73.
25. Mahanta PJ, Agarawalla B, Sharma M. Clinicopathological features and risk factors analysis of IgA nephropathy associated with acute kidney injury: A single-center retrospective study. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2019 Mar 1;30(2):445–50.
26. Zhang L, Zhuang X, Liao X. A proposed Oxford classification-based clinicopathological nomogram for predicting short-term renal outcomes in IgA nephropathy after acute kidney injury. *Eur J Intern Med*. 2018 Jun 1;52:60–6.
27. Pattapornpisut P, Avila-Casado C, Reich HN. IgA Nephropathy: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis*. 2021 Sep 1;78(3):429–41. /
28. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021 Oct 1;100(4):S1–276.
29. Gutiérrez E, Praga M, Rivera F, Sevillano A, Yuste C, Goicoechea M, et al. Changes in the clinical presentation of immunoglobulin A nephropathy: data from the Spanish Registry of Glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Mar 1;33(3):472–7.
30. 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. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017 Feb 1;28(2):691–701.
31. Markowitz G. Updated Oxford Classification of IgA nephropathy: a new MEST-C score. *Nature Reviews Nephrology* 2017 13:7. 2017 May 22;13(7):385–6.
32. Lai KN, Tang SCW, Schena FP, Novak J, Tomino Y, Fogo AB, et al. IgA nephropathy. *Nature Reviews Disease Primers* 2016 2:1. 2016 Feb 11;2(1):1–20.

33. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007 Dec;18(12):3177–83.
34. Pitcher D, Braddon F, Hendry B, Mercer A, Osmaston K, Saleem MA, et al. Long-Term Outcomes in IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023 Jun 1;18(6):727–38.
35. Yu G zhen, Guo L, Dong J feng, Shi S fang, Liu L jun, Wang J wei, et al. Persistent Hematuria and Kidney Disease Progression in IgA Nephropathy: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2020 Jul 1;76(1):90–9.
36. Berthoux F, Mohey H, Laurent B, Mariat C, Afiani A, Thibaudin L. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;22(4):752–61.
37. Lim RS, Yeo SC, Barratt J, Rizk D V. An Update on Current Therapeutic Options in IgA Nephropathy. *J Clin Med*. 2024 Feb 1;13(4):13.
38. Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020 Oct 8;383(15):1436–46.
39. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson B V., 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 Jul 1;100(1):215–24.
40. WG H, N S, C W, JB G, SJ H, JR E, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023 Jan 12;388(2):117–27.
41. Baigent C, Emberson JR, Haynes R, Herrington WG, Judge P, Landray MJ, et al. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *The Lancet*. 2022 Nov 19;400(10365):1788–801.
42. Heerspink HJL, Radhakrishnan J, Alpers CE, Barratt J, Bieler S, Diva U, et al. Sparsentan in patients with IgA nephropathy: a prespecified interim analysis from a randomised, double-blind, active-controlled clinical trial. *The Lancet*. 2023 May 13;401(10388):1584–94.

43. Rovin BH, Barratt J, Heerspink HJL, Alpers CE, Bieler S, Chae DW, et al. Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy (PROTECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Dec 2;402(10417):2077–90.
44. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2020 Dec 3;383(23):2219–29.
45. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B, et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2015 Dec 3;373(23):2225–36.
46. 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 Oct 1;98(4):1044–52.
47. 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 Aug 1;318(5):432–42.
48. Lv J, Wong MG, Hladunewich MA, Jha V, Hooi LS, Monaghan H, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Decline in Kidney Function or Kidney Failure in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 May;327(19):1888–98.
49. Selvaskandan H, Barratt J, Cheung CK. Novel Treatment Paradigms: Primary IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep*. 2023 Feb 1;9(2):203–13.
50. Fellström 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 May 27;389(10084):2117–27.
51. Barratt J, Lafayette R, Kristensen J, Stone A, Cattran D, Floege J, et al. Results from part A of the multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled NefIgArd trial, which evaluated targeted-release formulation of

- budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int.* 2023 Feb 1;103(2):391–402.
52. Lafayette R, Kristensen J, Stone A, Floege J, Tesař V, Trimarchi H, et al. Efficacy and safety of a targeted-release formulation of budesonide in patients with primary IgA nephropathy (NefIgArd): 2-year results from a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2023 Sep 9;402(10405):859–70.
 53. Hogg RJ, Bay RC, Jennette JC, Sibley R, Kumar S, Fervenza FC, et al. Randomized Controlled Trial of Mycophenolate Mofetil in Children, Adolescents, and Adults With IgA Nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases.* 2015 Nov 1;66(5):783–91.
 54. Maes BD, Oyen R, Claes K, Evenepoel P, Kuypers D, Vanwalleghem J, et al. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: Results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int.* 2004 May 1;65(5):1842–9.
 55. Tang S, Leung JCK, Chan LYY, Lui YH, Tang CSO, Kan CH, et al. Mycophenolate mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2005 Aug 1;68(2):802–12.
 56. Li Q, Chen P, Shi S, Liu L, Lv J, Zhu L, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent inflammatory indicator of poor prognosis in IgA nephropathy. *Int Immunopharmacol.* 2020 Oct 1;87:106811.
 57. Andrade-Oliveira V, Foresto-Neto O, Watanabe IKM, Zatz R, Câmara NOS. Inflammation in Renal Diseases: New and Old Players. *Front Pharmacol.* 2019;10.
 58. Wang S, Dong L, Pei G, Jiang Z, Qin A, Tan J, et al. High Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio Is an Independent Risk Factor for End Stage Renal Diseases in IgA Nephropathy. *Front Immunol.* 2021 Aug 12;12:700224.
 59. He P, He LJ, Huang C, Hu JP, Sun SR. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Treatment Failure in Peritoneal Dialysis-Associated Peritonitis. *Front Med (Lausanne).* 2021 Jul 26;8:699502.
 60. Lau LFS, Ng JKC, Fung WWS, Chan GCK, Cheng PMS, Chow KM, et al. Relationship between Serial Serum Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Cardiovascular Mortality, and All-Cause Mortality in Chinese Peritoneal Dialysis Patients. *Kidney Blood Press Res.* 2023 Dec 21;48(1):414–23.

61. Angkananard T, Janma J, Wannasiri T, Sangthong P, Changsirikulchai S. Associations of left ventricular systolic dysfunction with the factors among Thai patients on peritoneal dialysis: A cross-sectional study. *BMC Nephrol.* 2019 Jul 12;20(1):1–9.
62. Cai K, Luo Q, Zhu B, Han L, Wu D, Dai Z, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio is associated with arterial stiffness in patients with peritoneal dialysis. *BMC Nephrol.* 2016 Nov 24;17(1):1–7.
63. Yang N, Yang K, Pan S, He Q, Jin J. Progress in the application of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in dialysis-related complications. *Ren Fail.* 2023 Dec 22;45(2).
64. Liu X, Huang R, Wu H, Wu J, Wang J, Yu X, et al. Patient characteristics and risk factors of early and late death in incident peritoneal dialysis patients. *Scientific Reports* 2016 6:1. 2016 Aug 31;6(1):1–8.
65. Zhang J, Lu X, Wang S, Li H. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Erythropoietin Resistance among Maintenance Hemodialysis Patients. *Blood Purif.* 2022 Aug 2;51(8):708–13.
66. Chandra A, Raj G, Awasthi NP, Rao N, Srivastava D. Evaluation of the relationship between blood cell parameters and vascular calcification in dialysis-dependent end-stage renal disease patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2020 Jan 1;31(1):136–43.
67. Yang N, Yang K, Pan S, He Q, Jin J. Progress in the application of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in dialysis-related complications. *Ren Fail.* 2023;45(2):2259996.
68. Yoshitomi R, Nakayama M, Sakoh T, Fukui A, Katafuchi E, Seki M, et al. High neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor renal outcomes in Japanese patients with chronic kidney disease. *Ren Fail* 2019 Jan 1;41(1):238.
69. Yuan Q, Wang J, Peng Z, Zhou Q, Xiao X, Xie Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and incident end-stage renal disease in Chinese patients with chronic kidney disease: Results from the Chinese Cohort Study of Chronic Kidney Disease (C-STRIDE). *J Transl Med.* 2019 Mar 15;17(1):1–8.
70. Toraman A, Neşe N, Özyurt B, Kürşat S. Association between neutrophil-lymphocyte & platelet lymphocyte ratios with prognosis & mortality in

- rapidly progressive glomerulonephritis. *Indian Journal of Medical Research*. 2019 Oct 1;150(4):399–406.
71. Chang D, Cheng Y, Luo R, Zhang C, Zuo M, Xu Y, et al. The prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratio on the long-term renal survival in patients with IgA nephropathy. *Int Urol Nephrol*. 2021 Mar;53(3):523–30.
 72. Li P, Xia C, Liu P, Peng Z, Huang H, Wu J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in non-dialysis patients with end-stage renal disease (ESRD). *BMC Nephrol*. 2020 Dec 1;21(1):1–8.
 73. Jeon YH, Jeon Y, Jung HY, Choi JY, Park SH, Kim CD, et al. Platelet-to-Lymphocyte Ratio and In-Hospital Mortality in Patients With AKI Receiving Continuous Kidney Replacement Therapy: A Retrospective Observational Cohort Study. *Kidney Med*. 2023 Jun 1;5(6).
 74. Zhai Y, Sun S, Zhang W, Tian H. The prognostic value of the systemic immune inflammation index in patients with IgA nephropathy. *Ren Fail*. 2024;46(2).
 75. Zhai Y, Sun S, Zhang W, Tian H. The prognostic value of the systemic immune inflammation index in patients with IgA nephropathy. *Ren Fail*. 2024 Dec 31;46(2).
 76. Guo W, Song Y, Sun Y, Du H, Cai Y, You Q, et al. Systemic immune-inflammation index is associated with diabetic kidney disease in Type 2 diabetes mellitus patients: Evidence from NHANES 2011-2018. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Dec 6;13:1071465.
 77. Qin Z, Li H, Wang L, Geng J, Yang Q, Su B, et al. Systemic Immune-Inflammation Index Is Associated With Increased Urinary Albumin Excretion: A Population-Based Study. *Front Immunol*. 2022 Mar 21;13:863640.
 78. Di X, Liu S, Xiang L, Jin X. Association between the systemic immune-inflammation index and kidney stone: A cross-sectional study of NHANES 2007-2018. *Front Immunol*. 2023 Feb 21;14:1116224.
 79. Fucà G, Guarini V, Antoniotti C, Morano F, Moretto R, Corallo S, et al. The Pan-Immune-Inflammation Value is a new prognostic biomarker in metastatic

- colorectal cancer: results from a pooled-analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials. *Br J Cancer*. 2020 Aug 4;123(3):403–9.
80. Kazan DE, Kazan S. Systemic immune inflammation index and pan-immune inflammation value as prognostic markers in patients with idiopathic low and moderate risk membranous nephropathy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(2):642–8.
 81. Zhang F, Li L, Wu X, Wen Y, Zhan X, Peng F, et al. Pan-immune-inflammation value is associated with poor prognosis in patients undergoing peritoneal dialysis. *Ren Fail*. 2023 Dec 31;45(1).
 82. Chen XL, Xue L, Wang W, Chen HN, Zhang WH, Liu K, et al. Prognostic significance of the combination of preoperative hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet in patients with gastric carcinoma: a retrospective cohort study. *Oncotarget* 2015 Oct 15;6(38):41370–82.
 83. Ding R, Zeng Y, Wei Z, He Z, Jiang Z, Yu J, et al. The L-shape relationship between hemoglobin, albumin, lymphocyte, platelet score and the risk of diabetic retinopathy in the US population. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15.
 84. Liu H, Zhang F, Li Y, Liu L, Song X, Wang J, et al. The HALP score predicts no-reflow phenomenon and long-term prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis*. 2024 Nov 4
 85. Gursoy V, Sadri S, Kucukelyas HD, Hunutlu FC, Pinar IE, Yegen ZS, et al. HALP score as a novel prognostic factor for patients with myelodysplastic syndromes. *Sci Rep*. 2024 Dec 1;14(1).
 86. Xu SS, Li S, Xu HX, Li H, Wu CT, Wang WQ, et al. Haemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet predicts postoperative survival in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2020 Feb 28;26(8):828.
 87. Guo Y, Shi D, Zhang J, Mao S, Wang L, Zhang W, et al. The Hemoglobin, Albumin, Lymphocyte, and Platelet (HALP) Score is a Novel Significant Prognostic Factor for Patients with Metastatic Prostate Cancer Undergoing Cytoreductive Radical Prostatectomy. *J Cancer*. 2019;10(1):81.

88. Peng D, Zhang CJ, Gong YQ, Hao H, Guan B, Li XS, et al. Prognostic significance of HALP (hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet) in patients with bladder cancer after radical cystectomy. *Sci Rep*. 2018 Dec 1;8(1).
89. Liang X, Jiang X. The hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score is associated with severe renal tubular atrophy/interstitial fibrosis in IgA nephropathy. *Eur J Med Res*. 2024 Nov 13;29(1):542.
90. Yuan Y, Liang X, He M, Wu Y, Jiang X. Haemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet score as an independent predictor for renal prognosis in IgA nephropathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Apr 26;15:1339921.
91. Ohno I, Hosoya T, Gomi H, Ichida K, Okabe H, Hikita M. Serum Uric Acid and Renal Prognosis in Patients with IgA Nephropathy. *Nephron* 2001 Jul 4
92. Kaartinen K, Syrjänen J, Pörsti I, Hurme M, Harmoinen A, Pasternack A, et al. Inflammatory markers and the progression of IgA glomerulonephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008 Apr 1;23(4):1285–90.
93. Lv J, Yang Y, Zhang H, Chen W, Pan X, Guo Z, et al. Prediction of outcomes in crescentic IgA nephropathy in a multicenter cohort study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;24(12):2118–25.
94. Zhai Y, Sun S, Zhang W, Tian H. The prognostic value of the systemic immune inflammation index in patients with IgA nephropathy. *Ren Fail*. 2024 Dec 31 ;46(2):2381613.
95. Magistroni R, D’Agati VD, Appel GB, Kiryluk K. New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2015 Nov 1;88(5):974–89.
96. Yang H, Zhang W, Li Y, Li R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: An effective predictor of corticosteroid response in IgA nephropathy. *Int Immunopharmacol*. 2019 Sep 1;74.
97. Chai L, Cai K, Wang K, Luo Q. Relationship between blood neutrophil-lymphocyte ratio and renal tubular atrophy/interstitial fibrosis in IgA nephropathy patients. *J Clin Lab Anal*. 2021 Jun 1 ;35(6).

98. Tunca O, Kazan ED. A new parameter predicting steroid response in idiopathic IgA nephropathy: a pilot study of pan-immune inflammation value. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* . 2022 ;26(21):7899–904.
99. Yuan Y, Liang X, He M, Wu Y, Jiang X. Haemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet score as an independent predictor for renal prognosis in IgA nephropathy. *Front Endocrinol (Lausanne)* . 2024 ;15:1339921.
100. Liang X, Jiang X. The hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score is associated with severe renal tubular atrophy/interstitial fibrosis in IgA nephropathy. *European Journal of Medical Research* 2024 29:1 ;29(1):1–10.



