



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**COVID-19 PANDEMİSİ DÖNEMİNDE BİYOPSİ İLE
İMMUNOGLOBULİN A NEFROPATİSİ TANISI ALAN
HASTALARIN KLİNİK VE PATOLOJİK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Matin İSKANDAROV

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**COVID-19 PANDEMİSİ DÖNEMİNDE BİYOPSİ İLE
İMMUNOGLOBULİN A NEFROPATİSİ TANISI ALAN
HASTALARIN KLİNİK VE PATOLOJİK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Matin ISKANDAROV

Tez Danışmanı: Başasistan Uzm. Dr. Serkan AKTÜRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

İçindekiler

İÇİNDEKİLER	III
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	V
KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 İmmunglobulin A Nefropatisi, Tanımı.....	4
2.2 Etiyoloji ve Patogenez.....	4
2.3 Epidemiyoloji.....	5
2.4 Klinik özellikler.....	6
2.5 Patoloji.....	8
2.6 Tanısal yaklaşım.....	11
2.7 Prognoz ve Klinik, histopatolojik öngördürücüler.....	12
2.8 Tedavi.....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	14
3.1 Araştırma türü.....	14
3.2 Katılımcı seçilimi.....	14
3.3 Araştırma uygulanması ve veri toplama gereçleri.....	14
3.4 İstatistiksel metod.....	15
4. BULGULAR	16
4.1 Demografik verilerin incelenmesi.....	17
4.2 Kliniğe başvuru şikayetleri.....	18
4.3 Tanı anındaki eGFR, kreatinin ve proteinüri miktarı.....	20
4.4 RPGN, kresentik RPGN kliniği ile gelenler.....	22
4.5 Biyokimya, hemogram verileri.....	22
4.6 İmmunoglobulin ve kompleman düzeyi verileri.....	24

4.7 MEST-C skoru (Oxford sınıflaması) verileri ve kresent subgrupları.....	25
4.8 Böbrek patolojisindeki diğer verilerin incelenmesi.....	26
4.9 Tedavi özelliklerine göre hasta verilerinin incelenmesi.....	27
4.10 Renal sonlanım açısından verilerin incelenmesi	28
4.11 Patoloji verileri ile klinik geliş ve renal sonlanım arasında ilişki.....	29
4.12 Patoloji verileri ile tedavi arasında ilişki	31
4.13 Pandemi döneminde klinik geliş ile renal sonlanım arasında ilişki.....	32
4.14 Tedavi öncesi ve sonrası proteinüri miktarı analizi.....	33
4.15 Renal sonlanım karşılaştırılması.....	34
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	42
7. KAYNAKLAR.....	43

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: İgA vaskülit ve İgA Nefropatisi yaşa göre kliniği

Şekil 2: Böbrek biyopsisi örneği

Şekil 3: Hastaların hastaneye başvuru şekline göre dağılımı

Şekil 4: Proteinüri seviyesinde göre hastaların dağılımı

Şekil 5: Hastaların renal sonlanım verilerinin gruplara göre dağılım grafiği

Tablo 1: İgA Nefropatisinin güncellenmiş Oxford sınıflandırılmasında MEST-C kriterleri

Tablo 2: İgA Nefropatisi hastalarında başvuru anında prognostik belirteçler

Tablo 3: Hastaların cinsiyete ve yaşa göre verileri

Tablo 4: Komorbid durumların verileri

Tablo 5: Hastaların kliniğe geliş şikayetine göre verileri

Tablo 6: Kliniğe geliş anındaki mikroskopik hematüri, pretibiyal ödem verileri, OAB verileri

Tablo 7: Hastaların ilk başvuru anındaki eGFR, kreatinin, spot idrarda protein/kreatinin ve 24 saatlik idrarda total protein miktarı

Tablo 8: eGFR düzeyine göre hastaların verileri

Tablo 9: RPGN ve kresentik RPGN kliniği ile gelenler

Tablo 10: Hemogram verileri

Tablo 11: Biyokimya verileri

Tablo 12: Kolesterol verileri

Tablo 13: İmmüoglobulin ve kompleman seviyeleri

Tablo 14: MEST-C Oxford sınıflamasının her iki gruba uygulanması sonrası toplanan veri tablosu

Tablo 15: Kresent subgruplarına göre veriler

Tablo 16: Böbrek biyopsileri boyanma özelliğine göre verileri

Tablo 17: Tedavi özelliklerine göre veri dağılımı

Tablo 18: İmmünesupresif tedavi alan hastalar ve ilaçların isimleri

Tablo 19: Hastaların renal sonlanım verileri

Tablo 20: Evre 2-4 KBH subgrup analizi

Tablo 21: RPGN kliniği ile patolojide kresent varlığı ilişkisi

Tablo 22: Kresent oluşumu ile renal sonlanım ilişkisi

Tablo 23: Kresent oluşumu ile Evre 2-4 ve SDBH KBH arasında ilişki

Tablo 24: Renal sonlanım olarak SDBH gelişen hastaların veri analizi

Tablo 25: İmmünyüpresif tedavi ihtiyaçı ile patoloji veriler arasında ilişkisi

Tablo 26: Hastaların klinik şikâyeti ile renal sonlanım arasında ilişki

Tablo 27: Hastaların tanı anındaki, 6. ay ve 12. ay kontrol anındaki 24 saatlik idrarda total protein miktarı

Tablo 28: Pandemi öncesinde hastaların proteinüri miktarının tedaviye yanıtı

Tablo 29: Pandemi dönemindeki hastaların proteinüri miktarının tedaviye yanıtı

Tablo 30: Renal sonlanım verilerinin karşılaştırılması

KISALTMALAR

IgA: İmmunglobulin A

IgAN: İmmunglobulin A Nefropatisi

eGFR: Tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızı

OAB: Ortalama arteriyel basınç

C3: Kompleman 3

C4: Kompleman 4

IgG: İmmunglobulin G

IgM: İmmunoglobulin M

ACE: Angiotensin converting enzyme, Anjiyotensin dönüştürücü enzim

ARB: Angiotensin receptor blocker, Anjiyotensin reseptör blokeri

RAS: Renin anjiyotensin sistemi

M0: % 50 ve altında

M1: Mezangial hiperselülarite skoru % 50 üzerinde

E0: Endokapiller hiperselülarite yok

E1: Endokapiller hiperselülarite var

S0: Segmental glomerüloskleroz yok

S1: Segmental glomerüloskleroz var

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

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

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

C0: Kresent oluşumu yok

C1: Kresent oluşumu var

KBH: Kronik böbrek hasarı

ABH: Akut böbrek hasarı

RPGN: Hızlı ilerleyen glomerülo nefrit

İST: İmmune-supresif tedavi

SDBH: Son dönem böbrek hastalığı

HT: Hipertansiyon

DM: Diabetes mellitus

ANCA: Anti-nötrofilik sitoplazmik antikor

GBM: Glomerüler bazal membrane

BUN: Kan üre azotu

HL: Hiperlipidemi

CFH: Kompleman faktör H

gd-IgA1: galaktozillenme eksikliği olan IgA1

RRT: renal replasman tedavisi



ÖZET

COVID-19 PANDEMİSİ DÖNEMİNDE BİYOPSİ İLE İMMUNOGLOBULİN A NEFROPATİSİ TANISI ALAN HASTALARIN KLİNİK VE PATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

GİRİŞ: Literatüre gün geçtikçe, tüm dünyayı etkisi altına alan COVID-19 sürecinde pek çok hastalıkta gözlemlendiği gibi immünkompleks ilişkili patofizyolojiye sahip olan İmmünoglobülin A Nefropatisi (IgAN) hastaların klinik, patolojik ve prognozla ilgili yeni araştırmalar dahil olmaktadır. Birden çok klinik ile ortaya çıkabilen IgAN pandemi öncesi dönemde en sık asemptomatik idrar anormallikleri üzerinden tanıya gidildiği bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı pandemi sürecinde böbrek biyopsisi ile tanı konulan IgAN tanılı hastaların klinik başvuru bulguları ve patolojik sonuçlarında bir değişim olup olmadığını araştırmaktır.

GEREÇLER VE YÖNTEMLER: Ocak 2016 ve Aralık 2023 tarihleri arasında böbrek biyopsisi ile IgAN tanısı alan 88 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, klinik, laboratuvar ve biyopsi verileri kaydedildi. Pandemi dönemi başlangıcı olarak Türkiye’de ilk covid-19 vakasının izlendiği gün olan 11 mart 2020 tarihi alındı.

BULGULAR: 88 hasta çalışmaya alındı. Hastaların %55,7’si erkek, %44,3’ü kadın idi. Yaş ortalaması $42,6 \pm 13,2$ idi. 88 hasta 42 hasta pandemi öncesi (grup 1) ve 46 hasta pandemi dönemi (grup 2) olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Kliniğe geliş şikayetlerine göre bakıldığında grup 1’de akut böbrek hasarı (ABH) kliniği ile gelen hasta sayısı 9 (%21,4) iken, grup 2’de 20 hasta (%43,5) ABH ile kliniğe başvurmuştu ($p=0,028$). Asemptomatik idrar anormallikleri grup 1’de en sık kliniğe geliş şekli olarak görüldü (25 hasta- %59,5), grup 2’de sadece 13 hasta (%28,3) bu klinikle geldi ($p=0,028$). Pandemi döneminde ABH kliniği ile gelen hastaların takip süresince ¼’de son dönem böbrek yetmezliği gelişti.

SONUÇ VE ÖNERİLER: Bu çalışmada covid-19 pandemisi döneminde IgAN hastalarının en sık klinik başvurularının önceki dönem ve literatürden farklı olarak ABH olduğu saptandı.

ANAHTAR KELİMELEER: İgA nefropatısı, glomerülonefrit, Covid-19 pandemisi, ABH



ABSTRACT

Clinical and pathological evaluation of patients diagnosed with Immunoglobulin A Nephropathy by biopsy during the Covid-19 pandemic period

AIM: New studies on the clinical, pathological and prognosis of patients with Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN), which has an immunocomplex-related pathophysiology, as observed in many diseases during the COVID-19 process that has affected the whole world, are being included in the literature day by day. It is known that IgAN, which can present with multiple clinical manifestations, was most commonly diagnosed based on asymptomatic urinary abnormalities in the pre-pandemic period. The aim of this study was to investigate whether there was a change in the clinical presentation findings and pathologic results of patients with IgAN diagnosed by renal biopsy during the pandemic.

MATERIAL AND METHOD: Between January 2016 and December 2023, 164 patients diagnosed with IgAN by renal biopsy were retrospectively evaluated. Demographic characteristics, clinical, laboratory and biopsy data were recorded. The date of March 11, 2020 was taken as the first covid-19 case in Turkey.

RESULTS: 88 patients were included in the study. 55.7% of the patients were male and 44.3% were female. The mean age was 42.6 ± 13.2 years. The 88 patients were divided into two groups: 42 patients before the pandemic (group 1) and 46 patients after the pandemic (group 2). According to the presenting complaints, 9 patients (21.4%) in group 1 presented with acute kidney injury (AKI), while 20 patients (43.5%) in group 2 presented with AKI ($p=0.028$). Asymptomatic urine abnormalities were the most common presentation in group 1 (25 patients - 59.5%), while only 13 patients (28.3%) in group 2 presented with this clinic ($p=0.028$). During the pandemic period, end-stage renal failure developed in $\frac{1}{4}$ of the patients who presented with AKI clinic during the follow-up period.

Conclusion: In this study, we found that the most common clinical presentation of IgAN patients during the COVID-19 pandemic period was AKI, unlike the previous period and the literature.

KEY WORDS: IgA nephropathy, glomerulonephritis, Covid-19 pandemic, AKI



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Glomerüler hastalıklar, rutin bir tıbbi değerlendirmede hipertansiyon (HT), ödem, hematüri veya proteinüri olduğu tespit edilen semptomatik hastadan, akut böbrek hastalığı (ABH) ile fulminan seyredabilen bir hastaya kadar değişen klinik tablolara sahiptir. Klinik olarak asemptomatik proteinüri, makroskopik hematüri, nefritik sendrom, nefrotik sendrom, hızlı ilerleyen glomerülonefrit, kronik glomerülonefrit olarak prezente olabilirler. Laboratuvar tetkikleri (böbrek fonksiyon testleri, idrarda protein düzeyi, lipit paneli) ve görüntüleme yöntemleri (böbrek ultrasonografisi) faydalı olmakla birlikte böbrek biyopsisi genellikle tanı koymada ve tedavi belirlemede gereklidir.

Glomerülonefritler glomerüler hastalıkların bir alt grubu olup glomerüler bazal membran, mezengiyum veya kapiller endotele karşı immün aracılı hasarla karakterizedir. %10-15 oranında son dönem böbrek yetmezliğine (SDBH) ilerler (1) ve SDBH hastalarının %25-30 kısmını oluşturmaktadır (HT ve DM'den sonra SDBH'nin en sık 3. sebebidir).

İgAN dünya çapında glomerülonefritlerin en yaygın nedeni olarak bilinmektedir (2). İnsidansın yılda 2-10/100.000 olduğu tahmin edilmektedir ve 2-3. dekatlarda pik yapmaktadır. Ateşli bir hastalıkla eşzamanlı tekrarlayan makroskopik hematüri İgAN'ın ayırt edici klinik özelliğidir ve özellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde yaygındır. Yetişkinlerde değişen derecelerde proteinüri olan veya olmayan mikroskopik hematüri sıklıkla görülebilmektedir (3). Başlangıç kliniği olarak akut böbrek yetmezliği ve hızlı ilerleyen glomerülonefrit kliniği daha az sıklıkla görülmektedir.

İgAN'ın patogenezi anlamada yakın zamanda çok ilerleme kaydedilmiş olmasına rağmen, tüm hastaların mezengiyal IgA birikimine yol açan tek bir ortak süreci paylaştığı kesin değildir. İgAN, böbrek biyopsisinde, immunfloresan boyamada mezengiyumda ve paramezengiyal alanlarda Ig A depozitleri görülmektedir. Benzer depozitler glomeruler bazal membranın sub-epitelyal ve sub-endotelyal alanlarında da görülebilir. Bunun yanında mezengiyal matrikste genişleme ve hiperselülarite görülür. Diğer patoloji bulguları fokal nekroz alanları, segmental skarlar ve kresent oluşumudur. Histopatolojik bulgulardan yola çıkılarak MEST-C (mezengiyal hiperselülarite, endokapiller hiperselülarite, segmental glomerüloskleroz, tübüler atrofi/interstisyel fibrozis, kresent) Oxford sınıflandırılması yapıldı ve bu sınıflama renal sonuçları öngörmede sık kullanılmaktadır (4).

Tedavide genellikle hastaların klinik, laboratuvar ve patolojik bulgularına göre risk sınıflandırılması oluşturan KDIGO algoritması kullanılmaktadır. Hastalar sadece yıllık takip edilebilen ve semptomatik tedavi verilen “düşük risk” grubu, ağır immunsupresif tedavi verilen, tedaviye yanıtızsız hastalarda böbrek nakli düşünülebilen “yüksek risk” grubu ve bu ikisinin arasında olan “orta risk” grubuna ayrılmaktadır (5).

Covid-19 öncelikle bir solunum yolu hastalığı olmasına rağmen, Sars-Cov-2 enfeksiyonunun hedef organları arasında böbrek olabilir. Böbreklerin de etkilendiği durumlarda kritik hipoksi, inflamasyon ve sepsis, hemodinamik değişiklikler, akut kardiyorenal sendrom, rabdomiyoliz, mitokondriyal hasar, endotel disfonksiyonu, mikroemboli, böbrek enfarktüsü ve nefrotoksik ilaçların kullanımı dahil olmak üzere çeşitli patojenik mekanizmalar suçlanmıştır (6). Vakaların çoğunda, Covid-19 ile ilişkili ABH hafif ile orta şiddettedir ve serum kreatininde artış, hematüri ve/veya proteinüri olarak kendini gösterirken hiperkalemi gibi elektrolit anormallikleri de görülebilir (7). Covid-19 hastalarında ABH en sık sebebi akut tübüler nekroz olarak bilinmekle birlikte, yapılan post-mortem böbrek biyopsilerinde Covid-19’un glomerülonefrit oluşturması da (özellikle kollapse fokal segmental glomerülonefrit) dikkat çekmiştir (8). İgAN ve covid- 19 ilişkisine dair vaka bildirimleri olmakla birlikte çok nadirdir.

Yukarda bahsedildiği gibi glomerüler hastalıklar 5 şekilde prezente olabilmektedir ve bunlardan birisi de hızlı ilerleyen glomerülonefrittir (RPGN). RPGN günler veya haftalar gibi kısa süre içinde böbrek fonksiyonlarında hızlı bozulma ile giden, idrar tetkiklerinde nefritik parametrelerin görüldüğü ve histopatolojik olarak renal biyopside kresent oluşumunun görüldüğü bir sendromdur. Histopatolojik olarak ve immun kompleks birikimleri açısından 3 gruba ayrılır (9).

1. Bazal membrana karşı antikor oluşumu sonucunda lineer birikimlerin gözleendiği anti-glomerüler bazal membran hastalığı. RPGN kliniği ile gelen hastaların yaklaşık %10-15’i bu grupta yer almaktadır.
2. Granüler immun kompleks birikimi olan grup. Primer veya sekonder olabilir. İgAN, post-streptokokal glomerülonefrit, lupus nefriti, membranoproliferatif glomerülonefrit gibi birçok hastalık bu grupta yer almaktadır ve bütün RPGN vakalarının %25-30’nu oluşturmaktadır.
3. Pauci-immun hastalık, burada immun kompleks oluşumu yoktur, çoğunlukla anti-nötrofilik antikor (ANCA) pozitif olarak görülmektedir. RPGN vakalarının %65-70’ni

oluşturmaktadır. Granüloatozisli polianjitis (eski adı ile Wegener hastalığı), eozinofilik granüloatozis polianjitis (eski adı ile Churg-Strauss Sendromu), mikroskopik polianjitis bu grupta yer almaktadır.

İgAN normalde sıklıkla makroskopik hematüri ve proteinürinin eşlik edip veya etmediği mikroskopik hematüri kliniği ile prezente olurken ve de RPGN kliniği ile gelen hastalarda sıklıkla pauci-immun hastalıkların görülmesi (ANCA ilişkili hastalıklar) ve daha az oranda İgAN görülmesi beklenilirken, Sars-Cov-2 pandemisi döneminde hastanemizde RPGN kliniği ile gelen hastalara yapılan böbrek biyopsilerinde kresent oluşumu görülen hastalarda çoğunlukla İgAN tanısı alması ve bu süreçte İgAN tanısı alan hastaların da ABH ve RPGN kliniği ile gelmesi gözlemlenildi. İgAN hem patolojik hem de klinik olarak karakter değiştirmesi çalışmamızın temelini oluşturmaktadır.

Çalışmamızın amacı pandemi döneminde biyopsi sonucunda İgAN tanısı alan hastaların klinik ve patolojik bulgularının değerlendirilmesi, önceki dönemlere kıyasla ortaya çıkan farklılıkların araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İmmunoglobulin A Nefropatisi, Tanımı

Berger hastalığı olarak da bilinen İmmunoglobulin A Nefropatisi (IgAN), böbreklerde immünoglobulin A (IgA) antikorunun birikmesiyle karakterize bir böbrek hastalığıdır. IgA, vücudun enfeksiyonlarla savaşmasına yardımcı olan, tipik olarak kan dolaşımında ve diğer mukozal zarlarında bulunan bir antikordur. IgA nefropatisinde, böbreklerdeki küçük filtreleme birimleri olan glomerüllerde anormal bir IgA birikimi vardır. Bu IgA birikimi glomerüllerde inflamasyona ve hasara neden olarak çeşitli derecelerde böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. IgAN ilk olarak 1968 yılında Jean Berger tarafından böbrek biyopsi örneklerinin incelenmesi için immünofloresan teknikleri kullanılmaya başlandığında tanımlanmıştır. IgAN, böbrek biyopsisinin yaygın olarak uygulandığı çoğu Batı ve Asya ülkesinde görülen en yaygın glomerüler hastalık modelidir. IgAN'ın tek bir antite olmayıp çeşitli hasar mekanizmalarına verilen ortak bir yanıt olması muhtemeldir.

2.2 Etiyoloji ve Patogenez

IgAN'ın patogenezinin anlaşılmasında son zamanlarda çok fazla ilerleme kaydedilmiş olmasına rağmen, IgAN'lı tüm bireylerin mezangial IgA birikimine yol açan tek bir ortak süreci paylaştığı kesin değildir (10).

Etiyolojide genetik yatkınlık, anormal mukozal immün yanıtlar ve çevresel faktörlerin karmaşık bir etkileşimi gösterilmektedir. IgAN patogenezinin merkezinde, glomerüler mezangium içinde anormal IgA1 içeren immün komplekslerin birikmesi, renal inflamasyon ve hasara yol açması yer almaktadır. Ancak, bu immün disregülasyonu ve ardından glomerüler birikimi başlatan spesifik tetikleyiciler yoğun bir araştırma konusu olmaya devam etmektedir.

Genetik Duyarlılık: Genetik yatkınlık IgAN patogenezinde kritik bir bileşen olarak kabul edilmektedir. Çalışmalar, belirli etnik popülasyonlar arasında ailesel kümelenme ve daha yüksek hastalık prevalansı tespit etmiş ve genetik bir katkı olduğunu düşündürmüştür. IgA üretimi ve temizlenmesi ile ilgili genlerdeki varyantlar, IgA1 moleküllerinin glikozilasyonundaki değişiklikler ve immün yanıtla ilişkili genler IgAN'a yatkınlıkla ilişkilendirilmiştir. Özellikle, kompleman faktör H (CFH) ve kompleman faktör H ile ilişkili proteinleri (CFHR) kodlayan genler gibi alternatif kompleman yolunun düzenlenmesinde yer

alan proteinleri kodlayan genlerdeki polimorfizmler, hastalık patogenezindeki potansiyel rolleri nedeniyle önemli ölçüde dikkat çekmiştir (11).

Aberrant IgA Glikozilasyonu: IgA1 moleküllerinin glikozilasyon paternindeki anomaliler IgAN patolojisinin önemli bir yönü olarak ortaya çıkmıştır. Dimerik yapıya sahip olan IgA1 molekülünde menteşe (hinge) bölgesi normalde O-glikan bağlantıları ile glikozillenmiş bir yapıya sahiptir. Çalışmalar, IgAN hastalarında galaktozilasyon eksikliği olan O-glikanlara sahip anormal glikozillenmiş IgA1 miktarında (gd-IgA1) artış olduğunu göstermektedir. Dolaşımda artan gd-IgA1'e karşı IgA ve IgG antikoları oluşmakta ve bu antikoların gd-IgA1 ile birleşimi sonrasında immun-kompleks yapı oluşmaktadır. Bu oluşan immun kompleks IgAN hastalarında görülen mezengiyal IgA1 birikimlerine sebep olabilir. Bu anormal glikozilasyona yol açan kesin mekanizmalar, genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerle önerilen bağlantılarla birlikte incelenmeye devam etmektedir (12).

Mukozal Bağışıklık Yanıtları: Yaygın bir teori, özellikle bağırsaklardaki mukozal bağışıklık sistemi düzensizliğinin IgAN patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini öne sürmektedir. Mukozal bağışıklıktaki bozulmalar IgA1 üretiminin artmasına ve temizlenmesinin değişmesine yol açarak nefritojenik immün komplekslerin oluşumuna katkıda bulunabilir. Mikrobiyota bileşimi, bağırsak geçirgenliği ve mukozal inflamasyon gibi faktörler IgAN gelişimi üzerindeki potansiyel etkileri açısından araştırılmaktadır.

Çevresel Tetikleyiciler: Enfeksiyonlar, diyet antijenleri ve diğer tanımlanamayan tetikleyiciler dahil olmak üzere çevresel faktörlerin IgAN'ı hızlandırdığı veya şiddetlendirdiği varsayılmıştır. Bazı enfeksiyonlar, özellikle üst solunum yolu enfeksiyonları veya gastrointestinal enfeksiyonlar, genellikle IgAN başlangıcından önce gelir veya IgAN başlangıcıyla aynı zamana denk gelir. Ayrıca, gluten veya bazı gıda katkı maddeleri gibi diyet bileşenlerinin mukozal immün yanıtı etkileyerek hastalık patogenezinin potansiyel olarak katkıda bulunduğu varsayılmıştır (13).

Özetle, IgAN etiolojisinin genetik yatkınlık, değişmiş bağışıklık tepkileri ve çevresel etkileri içeren çok faktörlü yapısı, bu karmaşık böbrek hastalığının başlamasına ve ilerlemesine neden olan faktörlerin karmaşık ve dinamik etkileşiminin altını çizmektedir.

2.3 Epidemiyoloji

IgA nefropatisi, dünya çapında en yaygın primer glomerülonefrit olarak kabul edilmekte ve küresel böbrek hastalıklarının önemli bir bölümünü oluşturmaktadır.

Epidemiyolojisini anlamak, prevalansı, insidansı, coğrafi dağılımı ve demografik kalıpları hakkında önemli bilgiler sağlayarak sağlık hizmetleri kaynak tahsisine ve hastalık yönetimi stratejilerine yardımcı olur.

Küresel prevalans ve insidans: Çalışmalar, farklı bölgeler ve etnik gruplar arasında IgAN prevalansı ve insidans oranlarında önemli değişkenlikler olduğunu göstermiştir. Kesin tahminler dalgalanma gösterse de primer glomerüler hastalıklar için böbrek biyopsisi yapılan bireyler arasında IgAN prevalansı dünya çapında çeşitli popülasyonlarda yaklaşık %15 ila %40 arasında değişmektedir. IgAN insidansının belirli coğrafi bölgelerde, özellikle Doğu Asya'da, diğer bölgelere kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmektedir.

Yaş ve cinsiyet dağılımı: IgA nefropatisi genellikle erken ve orta yetişkinlik döneminde ortaya çıkar ve yaşamın ikinci ve üçüncü on yıllarında en yüksek insidansa ulaşır. Ancak hastalık, çocuklar ve yaşlılar da dahil olmak üzere her yaştan bireyi etkileyebilir. Özellikle, farklı yaş grupları arasında hastalık sunumu ve şiddetinde farklılıklar gözlenmiştir. Ayrıca, bazı çalışmalar IgAN insidansında hafif bir erkek baskınlığı olduğunu göstermektedir, ancak bu eğilim popülasyonlar arasında değişiklik gösterebilir.

Etnik ve ırksal faktörler: Etnik köken ve ırkın IgAN epidemiyolojisinde rol oynadığı ve farklı etnik gruplar arasında hastalık prevalansında farklılıklar olduğu görülmektedir. Çalışmalar, Asya kökenli bireyler arasında Kafkasyalılarda veya Afrikalı-Amerikalılarda daha yüksek IgAN oranları bildirmiştir. Bununla birlikte, coğrafi konum ve genetik yatkınlığa bağlı olarak etnik gruplar arasındaki farklılıklar, IgA nefropatisinin karmaşık epidemiyolojik manzarasına katkıda bulunmaktadır.

2.4 Klinik Özellikler

IgAN'ın geniş klinik sunum yelpazesi sıklık açısından yaşla birlikte farklılık gösterir (şekil 1). Hiçbir klinik patern IgAN için patognomonik değildir. Beyaz kökenli popülasyonlarda IgAN erkeklerde kadınlara göre daha yaygındır (3:1), bu oran çoğu Asya toplumunda 1:1 olarak görülmektedir.

o Makroskopik hematüri

IgAN'lı hastaların %40 ila %50'sinde klinik tablo, en sık olarak yaşamın ikinci on yılında görülen epizodik makroskopik hematüridir. İdrar genellikle kırmızıdan ziyade kahverengidir ve pıhtı görülmesi olağandışıdır. Renal kapsüler şişmeye bağlı bel ağrısı olabilir. Hematüri genellikle eş zamanlı olarak mukozal enfeksiyonu takip eder. Tipik olarak üst solunum

yolları, bazen de gastrointestinal sistemi tutan enfeksiyonlar sonrasında görülebilir. Hematüri genellikle enfeksiyon belirtilerinin ortaya çıkmasından sonraki 24 saat içinde görünür, postenfeksiyöz (örneğin, poststreptokokal) GN'de enfeksiyon ve sonrası hematüri arasında bu aralık 2 ila 3 haftadır. Makroskopik hematüri birkaç gün içinde kendiliğinden çözülür. Mikroskopik hematüri ataklar arasında devam eder. Çoğu hastanın yalnızca birkaç açık hematüri epizodu vardır. Bu tür epizodlar genellikle geri dönüşümlü olan tübüler hasarla karakterize edilen akut böbrek hasarı (ABH) ile ilişkilendirilebilir.

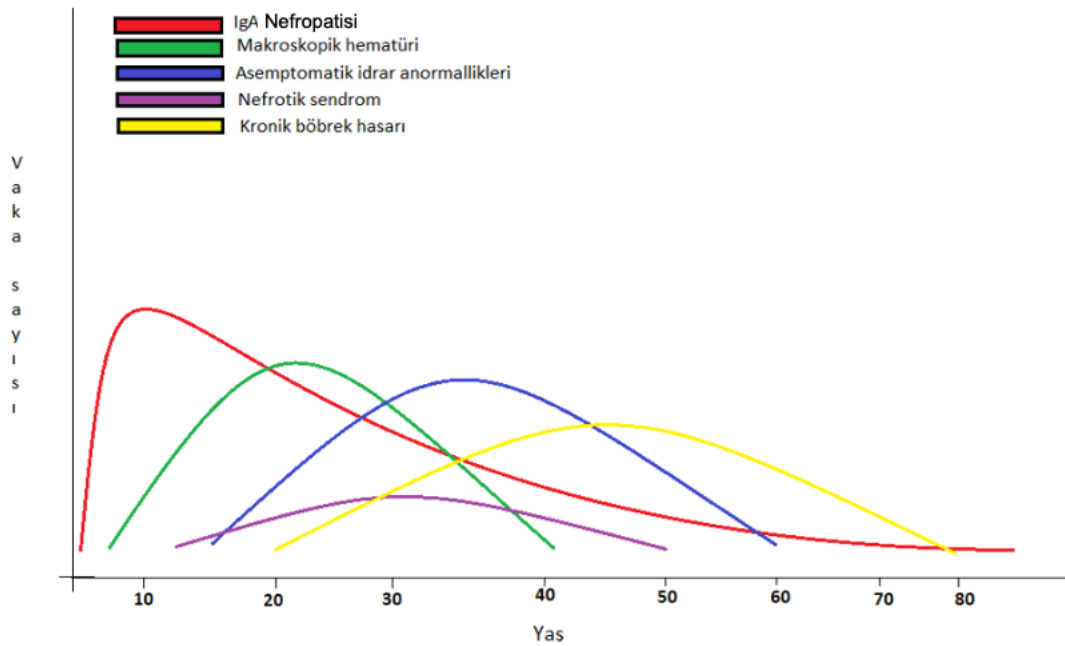
○ **Asemptomatik hematüri ve/veya proteinüri (asemptomatik idrar anormallikleri)**

IgAN vakalarının %30 ila %40 kadarı, asemptomatik bireylerin idrarlarının rutin olarak test edilmesi sırasında tespit edilmektedir. Proteinüri eşlik edebilir (<2gr/gün), bazen de izole mikroskopik hematüri olarak görülür.

○ **Proteinüri ve Nefrotik Sendrom**

Mikroskopik hematüri olmadan proteinürinin olması nadirdir. Saf nefrotik sendrom nadir görülür ve IgAN'li tüm hastaların sadece %5'inde ortaya çıkar. Nefrotik sendrom hastalığın erken evresinde veya ileri kronik glomerüler skarlaşmanın geç dönem bir belirtisi olarak da ortaya çıkabilir.

Şekil 1 İgA vaskülit ve İgAN yaşa göre kliniği



○ Akut Böbrek Hasarı

ABH IgAN'da nadir görülmekle birlikte (tüm vakaların <%5'i), bir çalışmada 65 yaş üstü hastaların %27'sinde ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (14). ABH üç farklı mekanizma ile gelişir. Nekrotizan GN ve kresent oluşumu (kresentik IgAN) ile akut şiddetli immün ve inflamatuvar hasar olabilir; bu IgAN'ın ilk prezentasyonu olabilir veya yerleşik, daha az agresif hastalığın üzerine eklenebilir. Alternatif olarak, ABH, ağır glomerüler hematüri zamanı eritrositlerin tübüleri tıkanmasına yol açtığına hafif glomerüler hasarla ortaya çıkabilir. Üçüncü olarak, özellikle yaşlı hastalarda, kronik IgAN çeşitli tesadüfi böbrek hasarları nedeniyle ABH'a zemin hazırlayabilir.

○ Kronik Böbrek Hasarı

Bazı hastalar KBH kliniği ile gelmektedir. Bu hastalar genellikle daha yaşlı olma eğilimindedir ve muhtemelen uzun süredir devam eden hastalıkları vardır ve daha önce aşikâr hematüri görülmediği veya rutin idrar tahlili yaptırmadığı için tanı konulamamıştır.

2.5 Patoloji

Yaygın mezangial IgA immükompleks birikimi, IgAN'ın tanımlayıcı özelliğidir. Vakaların %90 kadarında C3 birlikte depolanır. Vakaların %40'ında IgG ve %40'ında IgM de aynı dağılımda bulunabilir. IgA depozitleri kapiller loop boyunca da birikebilir ve bu IgAN'de kötü prognozla ilişkilidir.

Işık mikroskopisinde normal glomerüler, yaygın veya segmental olabilen mezangial hipersellülarite veya nadir durumlarda ekstrakapiller proliferasyonlu fokal segmental nekrotizan GN olabilir. Tipik vakalar mezangiyal hücrelerde ve mezangiyal matrikste artış ile karakterize olup normal görünümlü kapiller tübüllerle birlikte endokapiller hipersellülarite oluşabilir (şekil2). Uzun süredir devam eden hastalıkta, diğer ilerleyici glomerüler hastalıklarda olduğu gibi tubulointerstisyel inflamasyon interstisyel fibrozis ve tübüler atrofiye yol açmaktadır.

Morfolojinin, hastalarda prognozu tahmin etmede değeri vardır. IgAN'ın Oxford (MEST-C) sınıflandırması günümüzde yaygın olarak kabul görmektedir (16). Bu sınıflandırma prognostik değeri olan ve ışık mikroskopunda kolayca skorlanabilen beş özellik tanımlamaktadır (tablo 1): mezangial hipersellülarite (mevcut olduğunda M1, olmadığında

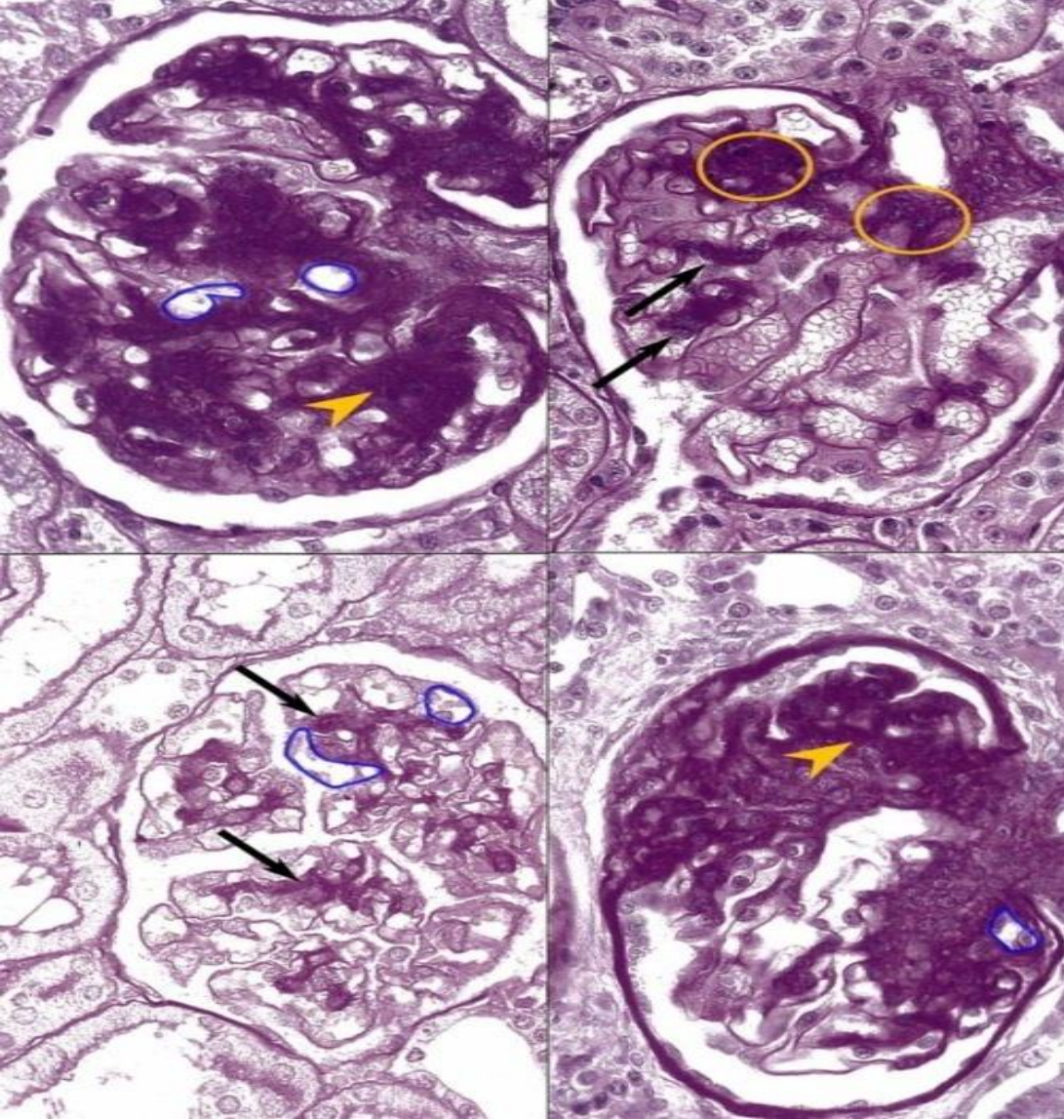
M0), endokapiller hiperselülerite (E1), segmental skleroz (S1), tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis (T0, T1, T2) ve kresent oluşumu (C0, C1, C2).

Elektron yoğun birikintiler mezengiyel (veya kapiller loop) IgA'ya karşılık gelir. Tipik olarak, elektron yoğun birikintiler mezangial ve paramezengiyel alanlarla sınırlıdır, ancak subepitelyal ve subendotelyal birikintiler de görülebilir. Hastaların üçte birinde glomerüller bazal membranda (GBM) bir miktar fokal incelmeye uğracaktır.

Tablo 1: IgA Nefropatisinin Güncellenmiş Oxford Sınıflandırmasında MEST-C Kriterleri

Histolojik değişken	Tanım	Skor
Mezengiyel hiperselülerite	Glomerüllerde herhangi bir mezengiyel alanda 4'ten fazla mezengiyel hücre görülmesi	<ul style="list-style-type: none">• M0: <50% glomerüllerde mezengiyel hiperselülerite görülmesi• M1: >50% glomerüllerde mezengiyel hiperselülerite
Endokapiller hiperselülerite	Glomerüller kapiller lümeninde hücre sayı artışına bağlı hiperselülerite	<ul style="list-style-type: none">• E0: görülmemesi• E1: Herhangi bir glomerülde izlenmesi
Segmental glomerülosklerozis	Glomerüllerin bir kısmında yapışma veya skleroz (kapiller lümenin matriks tarafından yok edilmesi) olması	<ul style="list-style-type: none">• S0: görülmemesi• S1: herhangi bir glomerülde izlenmesi
Tübüler atrofi/interstisyel fibrozis	Tübüler atrofi veya interstisyel fibrozis gösteren kortikal alanın tahmini yüzdesi, hangisi daha büyükse	<ul style="list-style-type: none">• T0: kortikal alanın %0-25'i• T1: kortikal alanın %26-50'si• T2: Kortikal alanın >%50'si
Selüler veya fibroselüler kresent	Hücreli veya fibroselüler kresente sahip glomerüllerin yüzdesi	<ul style="list-style-type: none">• C0: yok• C1: Glomerüllerin %0-25'i• C2: Glomerüllerin ≥%25'i

Şekil 2: Böbrek biyopsisi (Periyodik asit-Schiff reaksiyonu ile ışık mikroskopisi)



İgAN karakteristik histopatolojik görünüm: Her görüntünün merkezinde çok sayıda tübülle çevrili bir glomerül görülmektedir. Glomerüller içinde ekstraselüler matris birikimi ile mezangial hücrelerin (sarı dairelerle işaretlenmiş örnekler) proliferasyonu vardır. IgA nefropatisinde bu değişiklikler fokal segmentalden (siyah oklarla gösterilen örnekler) yaygın diffüz tutulumla (sarı ok başlarıyla gösterilen örnekler) kadar değişebilir. Resimde glomerüler kapiller mavi çizgi ile gösterilmiştir. (Amboss.com)

2.6 Tanısal Yaklaşım

Hastanın tıbbi geçmişini anlamak çok önemlidir. Bu, hematüri, proteinüri, hipertansiyon ve enfeksiyonları takip eden aşikâr hematüri atakları gibi semptomların sorgulanmasını içerir. Detaylı bir fizik muayene, ödem veya hipertansiyon gibi böbrek hasarı belirtilerini ortaya çıkarabilir.

İdrar tahlili: Mikroskopik veya aşikâr hematüri yaygın bir bulgudur. Belirgin bir neden olmaksızın kalıcı veya tekrarlayan mikroskopik hematüri önemli bir gösterge olabilir. Proteinüri hafiften şiddetliye kadar değişebilir.

Serum Testleri: Serum kreatinin, kan üre azotu (BUN) ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) yoluyla böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi, hastalığın evrelendirilmesi ve tedavinin planlanması için hayati önem taşır. Ayrıca, değerlendirmenin bir parçası olarak C3 ve C4 dahil olmak üzere kompleman seviyeleri ölçülebilir.

Görüntüleme çalışmaları: IgA nefropatisine özgü olmamakla birlikte ultrason, BT taramaları veya MR gibi görüntüleme testleri diğer böbrek rahatsızlıklarının ekarte edilmesine ve böbreklerin boyut, şekil ve yapısının değerlendirilmesine yardımcı olabilir.

Böbrek biyopsisi: Böbrek biyopsisi IgA nefropatisinin teşhisi için altın standart olarak kabul edilir. Böbrek hasarının şekli ve şiddeti hakkında önemli bilgiler sağlar. Biyopsi örneği mikroskopik inceleme, immünofloresan ve elektron mikroskopuna tabi tutulur. Glomerüller içindeki IgA birikintilerini tanımlamaya yardımcı olur, mezangial proliferasyon derecesini, kresent oluşumunu ve diğer ilişkili patolojileri değerlendirir.

IgA Nefropatisi için Oxford Sınıflandırması, biyopsi bulgularını mezangial hipersellülarite, endokapiller hipersellülarite, segmental skleroz, tübüler atrofi/interstisyel fibrozis, kresent oluşumu temelinde çeşitli sınıflara ayırır. Bu sınıflandırma sistemi prognozu tahmin etmeye ve tedavi kararlarını yönlendirmeye yardımcı olur (15).

2.7 Prognoz ve Klinik, Histopatolojik Öngördürücüler

IgAN'ın genel prognozu, son zamanlarda yapılan uzun vadeli doğal tarih çalışmalarında yeniden değerlendirilmiştir. 20 yıl içinde hastaların dörtte birinde SDBH ve %20'sinde de böbrek fonksiyonlarında ilerleyici bozulma beklenmektedir (16).

Böbrek biyopsisi sonucu IgAN olan hastalarda hafif hastalık tablosu var ise (örn. izole mikrohematüri, çok az proteinüri veya proteinüri olmaması, normotansif ve normal GFR ile kendini gösterenlerde), 7 ila 10 yıllık prognoz çoğunlukla iyidir (17). Bununla birlikte, hastaların %40 kadarında artan proteinüri gelişmektedir ve bu süre içinde %5 kadarında GFR kaybı oluyor, bu tür hastalarda düzenli takip ihtiyacı olmaktadır.

Klinik ve histopatolojik olarak iyi ve kötü prognoz belirteçleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: İgA Nefropatisi hastalarında başvuru anında prognostik belirteçler

Klinik	Histopatolojik
Kötü prognoz <ul style="list-style-type: none">• Hipertansiyon• Böbrek yetmezliği• Obezite• Siagara içmek• Proteinüri şiddeti• Hiperürisemi• Önceki semptomları uzun sürmesi• Artan yaş	<ul style="list-style-type: none">• Mezengiyel hiperselülerite• Endokapiller proliferasyon• Segmenteal glomerüloskleroz• Tübüler atrofi• İnterstisyel fibrozis• Kapiller loop'da İgA birikimi• Kresent (tartışmalı)
İyi prognoz <ul style="list-style-type: none">• Tekrarlayan makroskopik hematüri	
Prognoz üzerine etkisi yok <ul style="list-style-type: none">• Cinsiyet• Serum İgA düzeyi	<ul style="list-style-type: none">• İgA birikimi yoğunluğu

2.8 Tedavi

IgA nefropatisinin hastalığa özđü herhangi bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Bazı tedavi yöntemlerinin son dönem böbrek yetmezliğine gidişini yavaşlatabildiği gösterilmiştir.

Güncel KDIGO tedavi protokolünde hastaya yaklaşım şu şekildedir:

- 'İyi prognoz'lu hasta -- minör idrar anormallikleri, normal eGFR'si olan ve normotansif hastalardır. Bu hastalar uzun süre boyunca (>10 yıl) aralıklı takip gerektirir.
- "Orta prognozlu" hasta -- önemli proteinüri, hipertansiyon ve eGFR'de yavaş azalma olan hastalardır. Bu hastalar kapsamlı destekleyici bakımdan özellikle fayda görür.
- "Kötü prognozlu" hasta -- hızlı eGFR kaybı olan hastalardır ve bu hastalar daha agresif immünosupresyon gerektirebilmektedir.

3. Gereç ve yöntemler

3.1. Araştırmanın Türü

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

3.2 Katılımcı Seçilimi

Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji kliniğinde takip edilen ve böbrek biyopsisi yapılarak tanısı konulan 88 İgAN tanılı hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 46'si Covid-19 pandemisi döneminde, 42'si pandemi önceki dönemde tanı almış ve tedavisi başlanılmıştır.

3.2.1 Araştırmaya dâhil edilme kriterleri

- 18 yaş ve üzeri olan hastalar
- tanısı böbrek biyopsisi ile konulan hastalar

3.2.2 Dışlama kriterleri

- 18 yaşından küçük olması
- Hasta dosyasında patoloji raporunun olmaması ve/veya eksik olması

3.3 Araştırmanın Uygulanması ve Veri Toplama Gereçleri

Hastaların dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden alınan bilgilere göre ad ve soyadı, yaşı, cinsiyeti, dosya numarası, biyopsi tarihi, polikliniğe ilk ve son başvuru tarihi, kliniğe geliş şikayeti, mevcut hastalıkları (hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus), sigara kullanımı, vücut kilo indeksi, hemoglobin, lökosit, lenfosit, nötrofil, trombosit, mpv, nötrofil/lenfosit oranı, ALT, AST, ürik asit, üre, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, parathormon, kreatinin, albumin, protein elektroforez sonuçları, İmmunoglobulin A, G, M düzeyi, kompleman C3 ve C4 düzeyi, ANA, ANCA, Anti-ds DNA, hepatit markerleri, kolesterol düzeyleri (HDL, LDL, trigliserid, total kolesterol), spot idrarda protein/kreatinin değeri, tam idrar analizinde eritrosit miktarı, 24 saatlik idrarda total protein miktarı, böbrek biyopsisi patoloji raporları, aldıkları tedavide kullanılan ilaçlar incelendi ve tüm bunlar tek hekim tarafından kayıta alındı.

İncelenen dosyalarda proteinüri düzeyine, UPro assay yöntemi ile bakılmış idi. 24 saatlik idrar toplanılarak gr/gün birimi baz alınarak ölçülmüştü. 3,5 g/gün/1.73 m² üzerindeki proteinüri nefrotik düzeyde olarak değerlendirildi.

Hastalar hematüri miktarı bakımından mikroskopla bakıldığında büyük büyütme (400x objektifte değerlendirildiğinde) ile yapılan incelemede: 0-2 eritrosit (yok), 3 ve üzeri eritrosit (hematüri) şeklinde değerlendirildi.

İncelenen dosyalarda kan basıncı ölçümü sfingomanometre ile 30 dakika dinlendikten sonra oturur pozisyonda iken tansiyonun daha yüksek ölçüldüğü koldan yapılmış idi. Ölçüm için kullanılan tansiyon aletinin manşonun kol çevresi 27-34 cm,22 kese kısmı 16x30 cm idi. Obez ve kol çevresi geniş kişilerde ayrıca tansiyon aletinin manşonunun kol çevresi 35-44 cm, kese kısmı 16x36 cm olarak kullanılmıştı.

Hipertansiyon açısından değerlendirmek amacıyla Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenen sistolik kan basıncı/diastolik kan basıncı; 140/90 mmHg'nin üzeri hipertansiyon olarak değerlendirildi.

İncelenen dosyalarda eGFR ölçümü, MDRD denklemiyle hesaplanmış idi. Hastaların serum kreatinini, yaş ve cinsiyetlerine bakılarak, mL/dk/1.73 m² üzerinden hesaplama yapılmıştı.

Hasta tanı yaşları yıl olarak değerlendirildi. Hastaların vücut ağırlıkları kg olarak kaydedilmişti. Kreatinin için normal değerın üst sınırı 1,2 mg/dl alındı.

Böbrek biyopsileri, ışık mikroskopisi ve immünflorasan olarak değerlendirilmiş idi. Işık mikroskopisinde; glomerul sayısı, segmental nekroz, tubulointerstisyel nefrit, sklerotik glomerul sayısı, bazal membran kalınlaşması, segmental proliferasyon, interstisyel fibrozis/tubuler atrofi, arteriyoler hyalinizasyon, intimal fibrozis, mezangial matriks artışı, fibröz kresent, selüler kresent ve fibroselüler kresent dikkate alınmıştı. İmmünflorasan çalışma: Ig G, Ig A, Ig M, C1q, C3, C4 ve fibrinojen varlığı araştırılmış idi.

3.4. İstatistiksel Metot

Araştırma verileri SPSS (version 29.0, IBM. Corp., Armonk, NY, 2022) programı kullanılarak analiz edildi.

Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk testi, çarpıklık ve basıklık için hesaplanan z değerleri, ayrıca histogram ve QQ plot grafikleri bakıldı.

Normal dağılan değişken değerler \pm standart sapma, normal dağılmayan değişkenler ise medyan (çeyrekler arası aralık) ile sunuldu.

Kategorik değişkenler yüzdeler kullanılarak sunuldu.

Sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-testi (normal dağılan verilerde) ve Mann-Whitney U (normal dağılmayan verilerde) testi kullanıldı.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında 'Pearson's Ki-Kare' analizi kullanıldı, ancak beklenen değişkenlerden ikisi 5'in altında veya beklenen değerlerden biri 2'nin altında olduğunda 'Fisher exact' testi yapıldı.

İki yönlü p değeri $<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. Bulgular

4.1 Demografik Verilerin İncelenmesi

Bu çalışma retrospektif bir çalışma olup, 2016-2023 senesindeki Ankara Eğitim ve Araştırma hastanesine gelen hastalardan alınan böbrek biyopsileri ile İgAN tanısı konulan 88 hastanın verileri toplanarak incelenmesiyle yapılmıştır.

Hastalar pandemi öncesi (42 hasta) ve pandemi dönemi (46 hasta) olarak iki gruba ayrılmış ve karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Pandemi dönemi başlangıcı olarak Türkiye’de ilk Covid vakasının görüldüğü tarih olarak 11.03.2020 tarihi seçilmiş ve bu tarihten önceki hastaların biyopsisi ‘Pandemi öncesi dönemi’ grubuna, bu tarihten sonraki süreçte biyopsisi alınan hastalar ‘Pandemi dönemi’ grubuna alınmıştır.

Hastaların 49’u erkek (%55,7), 39’u kadın (%44,3) idi. Bu dağılım pandemi öncesi dönemde daha homojen olmasına karşın, pandemi dönemi grubunda erkekler daha baskın olacak şekilde heterojen olarak izlendi, ancak istatistik olarak anlamlı bir fark değildi (tablo 3).

Yaş ortalamasına bakıldığında çalışmaya katılanların yaşları 18-69 yaş arasında değişmekte olup, ortalama yaşı $42,6 \pm 13,2$ geldi, gruplar arası değerlendirmede istatistiksel olarak anlamsız olsa da (p değeri 0,053) pandemi döneminde tanı yaşının nispeten daha yüksek olduğu görüldü ($45,2 \pm 14,2$) (tablo 3).

Pandemi dönemindeki hastaların ortalama takip süresi 10,6 ay olarak hesaplandı. Pandemi önceki grupta ortalama takip süresi 39,1 ay idi.

Hastaların eşlik eden komorbid durumlardan DM, HT, HL durumları bakıldı. 38 hasada HT saptanmış olup (%43,2) pandemi dönemindeki hastalarda (24/46 hasta- %52,2) daha sık gözlemlendi, ancak bu fark istatistik olarak anlamlı değildi (p=0,13). Bunun dışında 9 hastada DM (%10,2), 6 hastada HL (%6,8) tanıları mevcut idi – bu hastalıklar gruplar arasından daha homojen dağılmıştır (tablo 4).

Tablo 3: Cinsiyete ve yaşa göre hasta dağılımı

Cinsiyet	Total popülasyon	Pandemi öncesi	Pandemi	P değeri
Erkek, n (%)	49 (%55,7)	21 (%50)	28 (%60,9)	0,31
Kadın, n (%)	39 (%44,3)	21 (%50)	18 (%39,1)	
Yaş ortalaması, yıl	$42,6 \pm 13,2$	$39,8 \pm 11,5$	$45,2 \pm 14,2$	0,053

Tablo 4: Komorbid durumların verileri

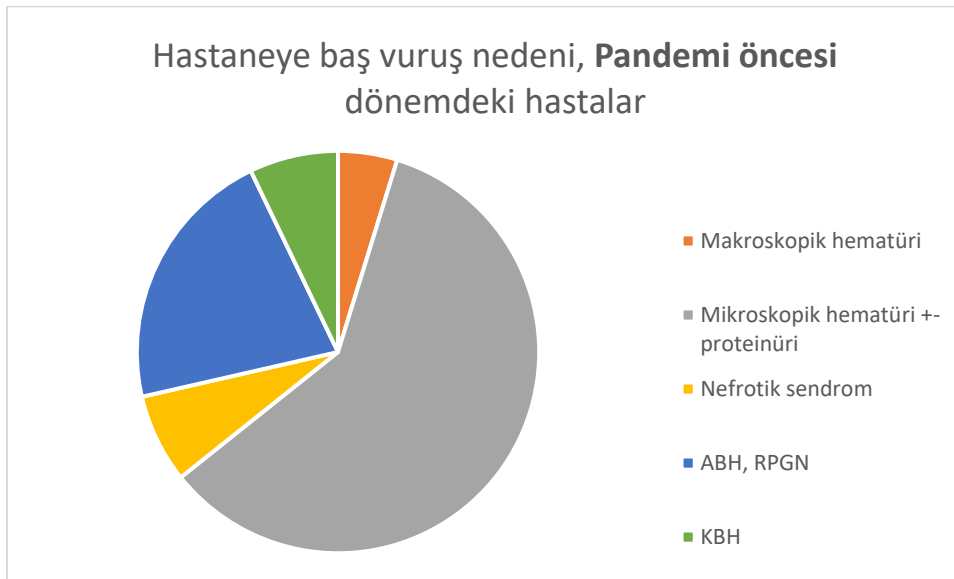
Hastalık	Total popülasyon	Pandemi öncesi	Pandemi	P değeri
DM, n (%)	9 (%10,2)	5 (%11,9)	4 (%8,7)	0,726
HT, n (%)	38 (%43,2)	14 (%33,4)	24 (%52,2)	0,133
HL, n (%)	6 (%6,8)	4 (%9,5)	2 (%4,3)	0,406

4.2 Kliniğe Başvuru Şikayetleri

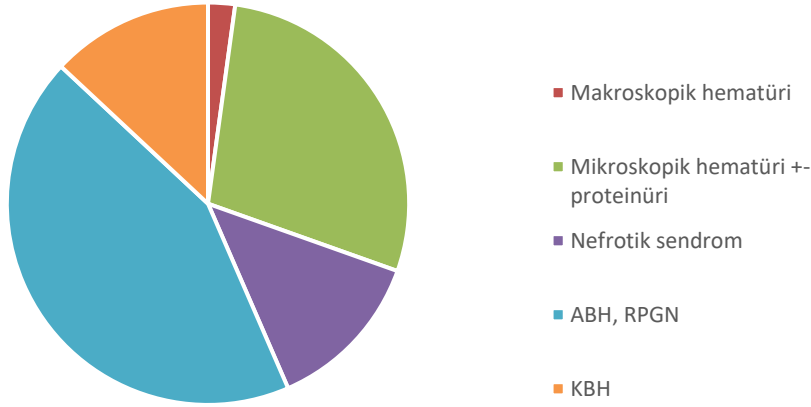
Hastaların kliniğe başvuru şekline bakıldığında (grafi 2) pandemi öncesi hastalar ağırlıklı olarak asemptomatik idrar anormallikleri (25- %59,5) ile gelirken, pandemi döneminde ağırlıklı olarak ABH kliniği (20- %43,5) ile geldiği görüldü (şekil 3). Her iki durum istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde sonuçlanmıştır (p değeri = 0,003 ve 0,028). Ayrıca pandemi dönemindeki grupta KBH ve nefrotik sendrom kliniği ile gelme oranı daha yüksek saptandı (tablo 5). Burada istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmadı (p değeri 0,489).

Hastaların hastaneye geliş anındaki bakılan tam idrar tahlilinde ≥ 3 eritrosit görülmesi durumu hastaların 67'sinde (%76,1), pretibiyal ödem 24 hastada (%27,3) görüldü, Gruplar arası dağılımı benzerdi (tablo 6).

Şekil 3: Hastaların hastaneye başvuru şekline göre dağılımı



Hastaneye baş vuruş nedeni, **Pandemi**
dönemindeki hastalar



Tablo 5: Hastaların kliniğe geliş şikâyetine göre verileri

Kliniğe geliş şikâyeti	Total popülasyon	Pandemi öncesi	Pandemi	P değeri
Makroskopik hematüri, n (%)	3 (%3,4)	2 (%4,8)	1 (%2,2)	0,604
Asemptomatik idrar anormallikleri, n (%)	38 (%43,2)	25 (%59,5)	13 (%28,3)	0,003
Nefrotik sendrom, n (%)	9 (%10,2)	3 (%7,1)	6 (%13,0)	0,489
ABH, n (%)	29 (%33,0)	9 (%21,4)	20 (%43,5)	0,028
KBH, n (%)	9 (%10,2)	3 (%7,1)	6 (%13,0)	0,489

Tablo 6: Kliniğe geliş anındaki mikroskopik hematüri, pretibiyal ödem verileri, OAB verileri

Klinik şikâyet	Total popülasyon	Pandemi öncesi	Pandemi	P değeri
İdrar tahlilinde ≥ 3 eritrosit görülmesi, n (%)	67 (%76,1)	32 (%76,2)	35 (%76,1)	0,702
Pretibiyal ödem, n (%)	24 (%27,3)	12 (%28,6)	12 (%26,1)	0,603
OAB, (mmHg)	101,2 \pm 15,2	101,5 \pm 13,1	100,8 \pm 17,1	0,840

Hastaların böbrek biyopsisi öncesi kan basınçları ölçülmüş ve veriler OAB değeri olarak tablo 6'de verilmiştir. İki grup arasında fark bulunmamakla birlikte her iki gruptaki ortalama OAB değerleri normal değerlere göre daha yüksek olarak hesaplanmıştır (101,2 \pm 15,2 mmHg).

4.3 Tanı anındaki eGFR, Kreatinin, Proteinüri miktarı

Hastalar ilk tanı anındaki GFR, kreatinin, 24 saatlik idrarda total protein, spot idrarda protein/kreatinin oranı bakılmış olup tablo 7'da bu veriler incelenmiştir. Bu verilere göre tanı anındaki eGFR değeri pandemi dönemi grubunda anlamlı şekilde daha düşük gelmiş (pandemi grubu ortalaması 53,6 \pm 36,3/ pandemi öncesi grubu 74,8 \pm 38,5, p değeri 0,009).

Aynı şekilde tanı anındaki kreatinin değerleri de pandemi grubunda anlamlı şekilde yüksek olarak sonuçlandı (pandemi grubu 1,7(1,0-2,8) / pandemi öncesi grup 1,0(0,8-1,9), p değeri 0,017). 24 saatlik protein miktarı ve spot idrarda protein/kreatinin oranı her iki grupta benzer olarak sonuçlanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Nefrotik düzeyde (>3,5 gr/gün) proteinüri pandemi döneminde 11 hastada (%23,9), pandemi öncesi dönemde 8 hastada (%19,0) görüldü.

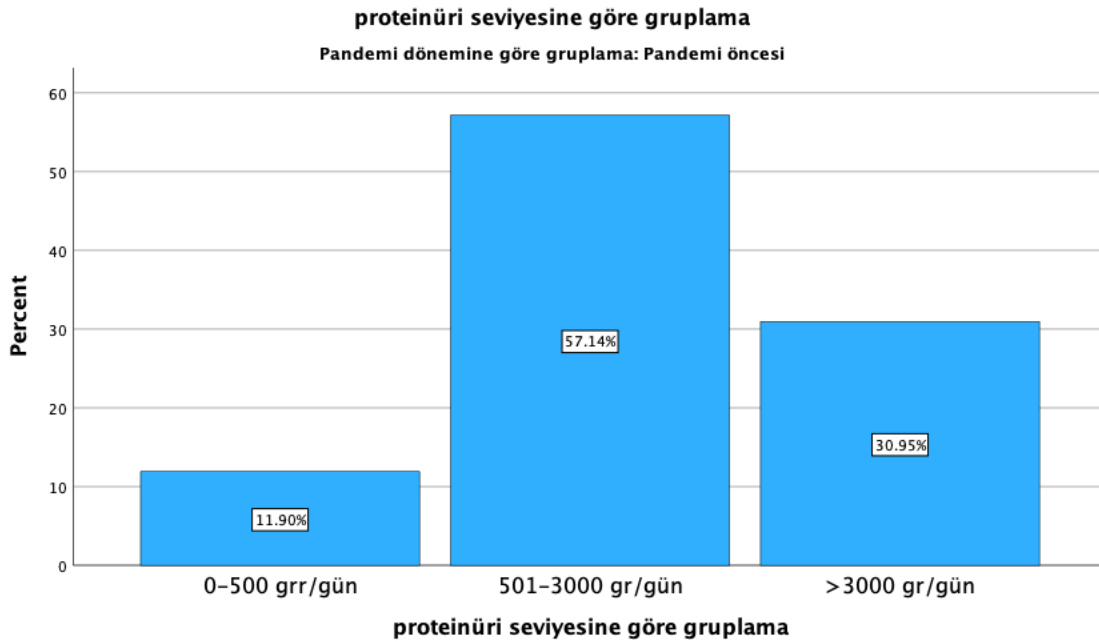
Ayrıca şekil 4'te gösterildiği gibi proteinüri gruplamasında da her iki grup benzer dağılım gösterdi.

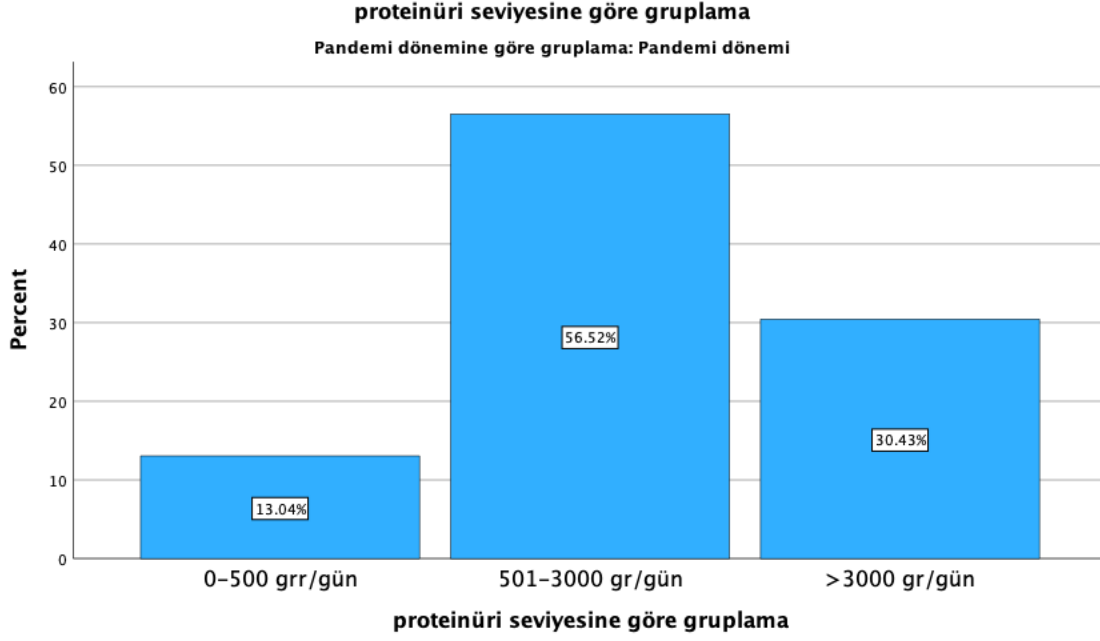
Tablo 7: Hastaların ilk başvuru anındaki GFR, kreatinin, spot idrarda pr/kr, 24 saatlik idrarda total protein miktarı verileri

	Total popülasyon	Pandemi öncesi	Pandemi	P değeri
eGFR (ml/dk/1,73m ²)	63,7 ± 38,6	74,8 ± 38,5	53,6 ± 36,3	0,009
Kreatinin(mg/dL)	1,4 (0,8 – 2,3)	1,0 (0,8 – 1,9)	1,7 (1,0 – 2,8)	0,017
24 saatlik idrarda total protein miktarı (gr)	1299,0 (730,0 – 3116,2)	1399,5 (643,0 – 3192,5)	1281,0 (765,0 – 3026,0)	0,679
Spot idrarda protein/kreatinin	1,4 (0,8 – 2,3)	1,4 (0,6 – 3,2)	1,6 (0,6 – 3,7)	0,465

Hastaları eGFR değerine göre ≥ 60 ve < 60 (ml/dk/1,73m²) olarak değerlendirdiğimizde pandemi döneminde gelen hastaların anlamlı şekilde daha fazla < 60 ml/dk/1,73m² eGFR değeri ile geldiği gözlemlenildi (30 hasta- %65,2, p değeri: 0,011) (tablo 8).

Şekil 4: Proteinüri seviyesinde göre hastaların dağılımı





Tablo 9: eGFR <60 ml/dk/ 1,73 m2 oranı

	Total popülasyon	Pandemi öncesi	Pandemi	P değeri
eGFR <60 ml/dk/1,73m2, n (%)	46 (%52,3)	16 (%38,1)	30 (%65,2)	0,011

4.4 RPGN, Kresentik RPGN Kliniği ile Gelenler

Hastaların geliş anındaki kliniğinin RPGN olması ve özellikle kresentik RPGN kliniğine göre verileri incelediğimizde pandemi dönemindeki hasta grubunda daha istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla RPGN kliniği ile gelen hasta görüldü (20/46 hasta- %43,5; p değeri 0,028) (tablo 9). Kresentik RPGN pandemi öncesi grupta 1 hastada görüldü, pandemi grubunda 4 hastada görüldü, ancak bu fark istatistik olarak anlamlı değildi (p değeri: 0,24).

Tablo 9: RPGN ve kresentik RPGN kliniği ile geliş oranı

	Total popülasyon	Pandemi öncesi	Pandemi	P değeri
RPGN, n (%)	29 (%33,0)	9 (%21,4)	20 (%43,5)	0,028
Kresentik RPGN, n (%)	5 (%5,7)	1 (%2,4)	4 (%8,7)	0,240

4.5 Biyokimya, Hemogram Verileri

Hastaların ortalama takip süresi 14,8 (4,0 – 44,7) ay olarak görüldü. Pandemi öncesi grup daha önce tanı aldıkları için daha uzun takip süresi daha fazla olarak görüldü.

Hastaların kliniğe başvuru anında bakılan laboratuvar tetkikleri verileri tablo 10-11-12'te gösterilmiştir.

Hemogram verileri karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (tablo 10).

Tablo 10: Hemogram verileri

	Total popülasyon	Pandemi öncesi	Pandemi	P değeri
Wbc (10⁹/L)	7,8 (6,4-9,9)	7,8 (6,5-9,6)	8,1 (6,3-10,5)	0,661
Neu (10⁹/L)	5,2 (3,9-6,8)	5,0 (3,9-6,4)	5,3 (4,0-7,4)	0,485
Lym (10⁹/L)	1,8 (1,4-2,5)	1,8 (1,5-2,3)	2,0 ± 0,9	0,789
Nlr	2,65 (1,72-3,95)	2,25 (1,55-3,88)	3,20 (2,06-4,00)	0,180
Mpv (fL)	10,2 ± 1,0	10,1 ± 1,1	10,3 ± 0,9	0,360
Hg (g/dL)	12,6 ± 2,4	12,3 ± 2,2	12,9 ± 2,5	0,311
Plt (10⁹/L)	279,5 (212,5-331,0)	289,0 (220,0-328,0)	282,1 ± 101,7	0,488

Tablo 11: Biyokimya verileri

	Total popülasyon	Pandemi öncesi	Pandemi	P değeri
Ure (mg/dL)	41,5 (27,0-72,0)	37,0 (23,0-49,0)	50,0 (30,0-88,0)	0,007
Na (mmol/L)	138,9 ± 2,8	138,7 ± 2,7	139,0 ± 2,8	0,310
K (mmol/L)	4,6 ± 0,4	4,6 ± 0,3	4,7 ± 0,5	0,383
Ca (mg/dL)	9,2 ± 0,6	9,1 ± 0,5	9,2 ± 0,7	0,580
Phos (mg/dL)	3,8 ± 1,2	3,5 ± 1,1	4,1 ± 1,3	0,037
Ürik_as (mg/dL)	6,2 ± 1,6	5,8 ± 1,5	6,6 ± 1,6	0,037
AST (U/L)	16,5 (13,0-21,0)	16,0 (12,0-22,0)	17,0 (14,0-20,0)	0,944
ALT (U/L)	15,0 (10,0-22,0)	15,0 (11,0-22,0)	16,0 (10,0-22,0)	0,822
PTH (pg/mL)	53,8 (38,8-94,1)	46,6 (38,7-57,8)	69,3 (40,3-114,0)	0,024

Biyokimya verileri karşılaştırıldığında pandemi grubundaki hastaların üre, fosfor, ürik asit düzeyleri pandemi öncesindeki gruptaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olarak tespit edildi. Sodyum, potasyum, kalsiyum, AST, ALT değerleri

arasındaki fark ise her iki grupta istatistiksel anlamlı olmayacak şekilde sonuçlandı. Parathormon seviyesi yine pandemi grubunda anlamlı şekilde yüksek geldi (p değeri: 0,025) (tablo 11).

Kolesterol verilerine baktığımızda her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (tablo 12).

Tablo 12: Kolesterol verileri

	Total popülasyon	Pandemi öncesi	Pandemi	P değeri
LDL (mg/dL)	100,5 (78,5-138,0)	109,3 ± 39,1	112,2 ± 57,5	0,849
Tg (mg/dL)	130,0 (99,0-226,0)	154,8 ± 78,7	131,0 (103,0-225,5)	0,327
HDL (mg/dL)	48,5 ± 18,3	48,2 ± 18,1	48,8 ± 18,7	0,758
Total kolesterol (mg/dL)	190,1 ± 60,3	185,5 ± 48,1	195,2 ± 71,8	0,468

4.6 İmmunoglobulin ve Kompleman Düzeyi Verileri

Aynı şekilde İmmunoglobulin A, G, M ve serum kompleman 3 ve 4 düzeyleri de her iki grupta bakıldı. Kompleman 3 seviyesi anlamlı bir şekilde pandemi grubunda daha düşük tespit edildi (p değeri: 0,003), diğer verilerde anlamlı bir fark saptanmadı (tablo 13).

Tablo 13: İmmunoglobulin ve kompleman seviyeleri

	Total popülasyon	Pandemi öncesi	Pandemi	P değeri
IgA (g/L)	3,34 ± 1,48	3,54 ± 1,65	3,10 ± 1,23	0,003
IgG (g/L)	11,25 ± 3,81	11,65 ± 3,89	10,80 ± 3,71	0,261
IgM (g/L)	1,01 ± 0,53	1,06 ± 0,48	0,96 ± 0,58	0,180
C3 (g/L)	1,32 ± 0,26	1,41 ± 0,26	1,23 ± 0,23	0,378
C4 (g/L)	0,32 ± 0,09	0,33 ± 0,10	0,31 ± 0,08	0,542

4.7 MEST-C Skoru (Oxford Sınıflaması) Verileri ve Kresent Subgrupları

Patolojik veriler boyanma özelliği ve patolojik değişiklikler yönünden incelendi. Tablo 14'te görüldüğü gibi kresent oluşumu pandemi dönemindeki İgAN hastalarında daha fazla izlenmektedir, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (14/46 hasta-%30,4). Aynı zamanda kresentleri subgrup olarak değerlendirilmesi zamanı her iki gruba ağırlıklı olarak selüler kresent oluşumu görülmekle birlikte, pandemi döneminde fibröz kresent oluşumu ile gelen hasta oranı pandemi önceki döneme kıyasla (%21,4 / %12,5) daha fazla görüldü, ancak bu fark da istatistiğe anlamlı olacak şekilde yansımada (tablo 15).

Tablo 14: MEST-C Oxford sınıflamasının her iki gruba uygulanması sonrası toplanan veri

	Total popülasyon	Pandemi öncesi	Pandemi	P değeri
MEST-C skoru	3,15 ± 1,48	3,07 ± 1,24	3,22 ± 1,69	0,643
M skoru, n (%)	82 (%93,2)	39 (%92,9)	43 (%93,5)	0,908
E skoru, n (%)	37 (%42,0)	22 (%52,4)	15 (%32,6)	0,061
S skoru, n (%)	63 (%73,6)	28 (%66,7)	35 (%76,1)	0,328
T skoru, n (%)	49 (%55,7)	23 (%54,7)	26 (%56,5)	0,868
1	30 (%34,1)	15 (%35,7)	15 (%32,6)	
2	19 (%21,6)	8 (%19,0)	11 (%23,9)	
C skoru, n (%)	22 (%25,0)	8 (%19,1)	14 (%30,4)	0,242
1	17 (%19,3)	7 (%16,7)	10 (%21,7)	
2	5 (%5,7)	1 (%2,4)	4 (% 8,7)	

Tablo 15: Kresent subgruplara göre veriler

Kresentik form	Total popülasyon	Pandemi öncesi	Pandemi	P değeri
Kresentik İgAN	22	8	14	
Selüler, n (%)	13 (%59,1)	5 (%62,5)	8 (%57,1)	0,469
Fibroselüler, n (%)	10 (%45,5)	4 (%50,0)	6 (%42,9)	0,742
Fibröz, n (%)	4 (%18,2)	1 (%12,5)	3 (%21,4)	0,618

4.8 Böbrek Biyopsisinde Diğer Verilerin İncelenmesi

Hastaların böbrek biyopsilerinin boyanma özelliklerine bakıldı. IgA boyanma oranı ve şiddeti her iki grupta benzerlik göstermesine rağmen, IgG, IgM, lambda ve kappa boyanma oranı ve şiddeti istatistiksel anlamı olacak şekilde pandemi döneminde bakılan biyopsi örneklerinde daha yoğundu.

C3 boyama özelliği de her iki grupta benzer oranda görüldü (tablo 16).

Tablo 16: Böbrek biyopsileri boyanma özelliğine göre verileri

	Total popülasyon	Pandemi öncesi	Pandemi	P değeri
IgM, n (%)	37 (%42,1)	12 (%28,6)	25 (%52,3)	0,004
+	26 (%29,5)	11 (%26,2)	15 (%32,6)	
++	10 (%11,4)	0	10 (%21,7)	
+++	1 (%1,1)	1 (%2,4)	0	
IgG, n (%)	26 (%29,6)	4 (%9,6)	22 (%47,8)	<0,001
+	19 (%21,6)	2 (%4,8)	17 (%37,0)	
++	7 (%8,0)	2 (%4,8)	5 (%10,9)	
+++	0	0	0	
IgA, n (%)	88 (%100)	42 (%100)	46 (%100)	0,861
+	2 (%2,3)	1 (%2,2)	1 (%2,2)	
++	25 (%28,4)	12 (%28,6)	13 (%28,3)	
+++	61 (%69,3)	29 (%69,0)	32 (%69,6)	
C3, n (%)	79 (%89,8)	38 (%90,5)	41 (%89,1)	0,869
+	21 (%23,9)	11 (%26,2)	10 (%21,7)	
++	34 (%38,6)	15 (%35,7)	19 (%41,3)	
+++	24 (%27,3)	12 (%28,6)	12 (%26,1)	
Kappa, n (%)	55 (%62,5)	20 (%47,6)	35 (%76,1)	<0,001
+	27 (%30,7)	12 (%28,6)	15 (%32,6)	
++	21 (%23,9)	8 (%19,0)	13 (%28,3)	
+++	7 (%8,0)	0	7 (%15,2)	
Lambda, n (%)	66 (%75,0)	26 (%61,9)	40 (%87,0)	0,032
+	20 (%22,7)	6 (%14,3)	14 (%30,4)	
++	39 (%44,3)	18 (%42,9)	21 (%45,7)	
+++	7 (%8,0)	2 (%4,8)	5 (%10,9)	

4.9 Tedavi Özelliklerine Göre Hasta Verilerinin İncelenmesi

Aldıkları tedavi açısından hastalar konservatif tedavi alanlar, konservatif + immunsupresif tedavi alanlar ve immunsupresif tedavi alanlar diye 3 gruba bölündü. Konservatif tedavi ve steroid içeren immunsupresif tedavi alma oranları benzer iken, non-steroid immunsupresif tedavi ihtiyacı oranları pandemi dönemi hastalarda daha fazla idi (%7,1 ve %19,6), ancak bu istatistiksel olarak anlamlı olmadı ($p=0,099$) (tablo 17).

Tablo 17: Tedavi özelliklerine göre veri dağılımı

Tedavi özellikleri	Total popülasyon	Pandemi öncesi	Pandemi	P değeri
İmmunsupresif tedavi ihtiyacı olanlar, n (%)	41 (%46,6)	18 (%42,9)	23 (%50,0)	0,582
Steroid alanlar, n (%)	40 (%45,5)	18 (%42,9)	22 (%47,8)	0,733
Non-steroid immunsupresif tedavi alanlar, n (%)	12 (%13,6)	3 (%7,1)	9 (%19,6)	0,099

Alınan non-steroid immunsupresif tedavi isimleri ve gruplara göre dağılımı tablo 18’de paylaşılmıştır.

Tablo 18: İmmunsupresif tedavi alan hastalar ve ilaçların isimleri

İmmunsupresif adı	Total popülasyon	Pandemi öncesi	Pandemi
Siklofosfamid	4	1	3
Siklosporin-A	5	3	2
Takrolimus	1	0	1
Mikofenolat mofetil	4	0	4

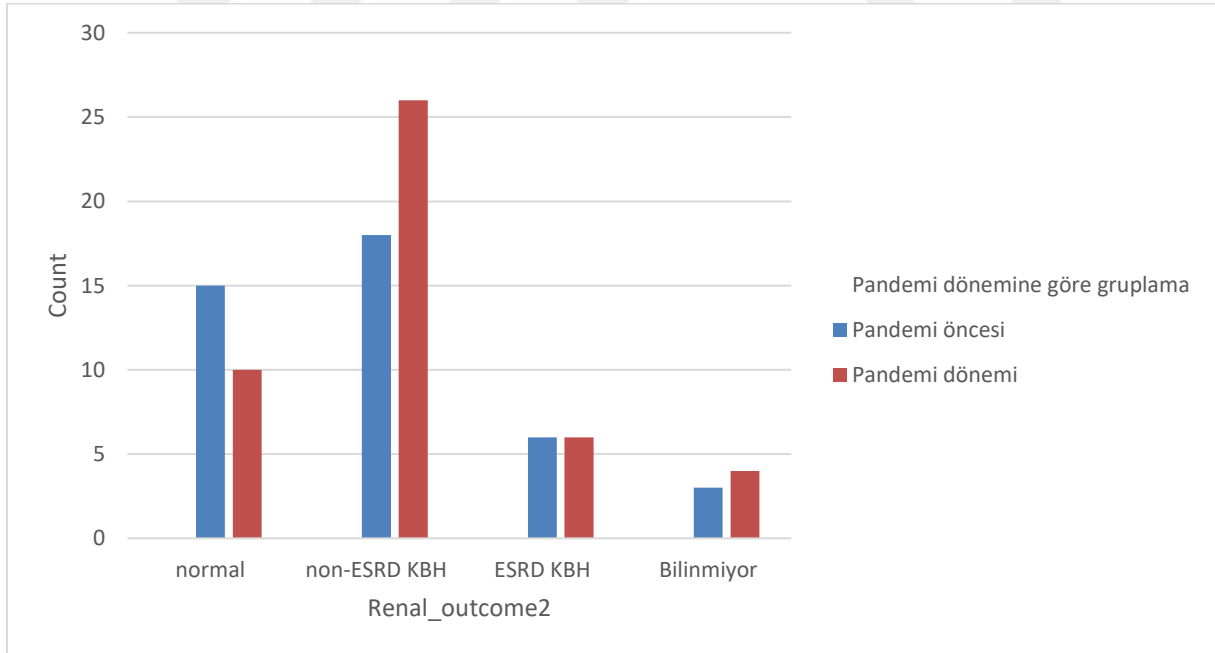
4.10 Renal Sonlanım Açısından Verilerin İncelenmesi

Hastaların renal sonlanım durumlarına bakıldığında (şekil 5) pandemi grubundaki hastaların tedavi sonrasında daha fazla KBH sürecine ilerlediği görüldü (%57,2 / %69,5), ancak bu istatistiksel anlamlı olarak gözlenmedi (p değeri: 0,200) (tablo 19).

Tablo 19: Hastaların renal sonlanım verileri

	Total popülasyon	Pandemi öncesi	Pandemi	P değeri
GFR normal, n (%)	25 (%28,4)	15 (%35,7)	10 (%21,7)	0,147
Evre 2-4 KBH, n (%)	44 (%50,0)	18 (%42,9)	26 (%56,5)	0,200
SDBH, n (%)	12 (%13,6)	6 (%14,3)	6 (%13,0)	0,865
Diyaliz	6 (%6,8)	2 (%4,8)	4 (%8,7)	
Transplantasyon	6 (%6,8)	4 (%9,5)	2 (%4,3)	
Bilinmiyor, n (%)	7 (%8,0)	3 (%7,1)	4 (%8,7)	

Şekil 5: Hastaların renal sonlanım verilerinin gruplara göre dağılım grafiği



Evre 2-4 KBH renal sonlanımı olan hastaları subgruplarına göre karşılaştırıldığında özellikle KBH evre 4 ve 5 olup renal replasman tedavisi ihtiyacı olmayan hastaların pandemi

grubunda daha fazla olduğu görüldü, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p değeri: 0,090) (tablo 20).

Tablo 20: Evre 2-4 KBH subgrup analizi

Evre 2-4 KBH	Total popülasyon	Pandemi öncesi	Pandemi	P değeri
KBH evre 2-3, n	32	15	17	0,904
KBH evre 4-5, n	12	3	9	0,090

4.11 Patolojik Verilerle Klinik Geliş ve Renal Sonlanım Arasında İlişki

Kresent oluşumunun RPGN ile ilişkisi bakıldı, RPGN kliniği ile gelenlerin %49,3'te kresent oluşumu gözlemlendi, bu istatistiksel olarak anlamlı olarak görüldü (p değeri: <0,001) (tablo 21).

Tablo 21: RPGN kliniği ile patolojide kresent varlığı ilişkisi

RPGN kliniği	Kresent yok	Kresent var	Total	P değeri
Yok	50	8	58	<0,001
Var	15	14	29	
Total	65	22	87	

Kresent oluşumu ile renal sonlanım ilişkisine bakıldığında tedavi sonrasında normal eGFR sahip olan hastalarda tanı anında patolojide kresent oluşumunun istatistiksel anlamlı şekilde daha az görüldüğü (p değeri: 0,025) tespit edildi (tablo 22).

Tablo 22: Kresent oluşumu ile renal sonlanım ilişkisi

Normal eGFR	Kresent yok	Kresent var	Total	P değeri
Hayır	43	20	63	0,025
Evet	22	2	24	
Total	65	22	87	

Evre 2-4 KBH ve SDBH açısından kresent oluşumu arasında ilişkiye bakıldığında ise istatistiksel anlamlı fark görülmedi (p değerleri 0,355 ve 0,170) (tablo 23).

Tablo 23: Kresent oluşumu ile Evre 2-4 KBH ve SDBH arasında ilişki

Evre 2-4 KBH	Kresent yok	Kresent var	Total	P değeri
Hayır	34	9	43	
Evet	31	13	44	0,355
Total	65	22	87	
SDBH				
Hayır	58	17	75	
Evet	7	5	12	0,170
Total	65	22	87	

SDBH olan hastalar ayrıca incelendi. Toplamda 12 hastanın renal replasman tedavisi ihtiyacı oldu. Hastaların ortalama yaşı $38,8 \pm 13,0$ olarak hesaplandı, hastaların 5'i kadın, 7'si erkek idi. 6 hastaya renal transplantasyon yapıldı, diğer 6 hasta ise hemodiyaliz tedavisi alarak tedavisine devam etmekte. Hastaların 8'i hastaneye RPGN kliniği ile gelirken, diğer 4 hasta KBH olarak gelmiş. Hastaların yarısı (6 hasta) pandemi döneminde gelmişken, diğer yarısı pandemi önceki dönemdeki grupta yer almıştı. Bu hastaların geliş anındaki 24 saatlik idrarda protein miktarı $4,0 \pm 2,5$ gr/24 saat, spot idrarda protein/kreatinin oranı ise $4,2 \pm 2,9$ olarak görüldü. SDBH olmayan hastaların ortalamasına göre farkına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değerleri: 0,024 ve 0,014) (tablo 24). Diğer etki edebilecek faktörler araştırıldığında SDBH grubunda biyopsi öncesi ölçülen ortalama kan basıncı ortalaması anlamlı derecede daha yüksek saptanmış ve aynı zamanda böbrek biyopsi örneği Oxford sınıflamasına göre MEST-C skoru ortalaması bakıldığında orada da istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek skor görüldü (p değerleri: 0,018 ve 0,005).

Tablo 24: Renal sonlanım olarak SDBH gelişen hastaların veri analizi

Veriler	SDBH	Evre 2-4 KBH	P değeri
Hasta sayısı, n	12	76	
24 saatlik idrarda total protein miktarı, gr/gün	$4,0 \pm 2,5$	1,3 (0,7-3,0)	0,024
Spot idrarda protein/kreatinin	$4,2 \pm 2,9$	1,3 (0,5-2,5)	0,014
Yaş, yıl	$38,8 \pm 13,0$	$43,2 \pm 13,2$	0,286
MEST-C skoru	$4,3 \pm 1,5$	$3,0 \pm 1,4$	0,005
OAB, mmHg	$110,8 \pm 10,5$	$99,6 \pm 15,3$	0,018

4.12 Patoloji Verileri ile Tedavi Arasında İlişki

İmmünespresif tedavi ihtiyacı olan hastalar patolojik verilerle birlikte incelendi. Patolojide kresent oluşumu varlığı ile immünespresif tedavi ihtiyacı arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (tablo 25). Aynı şekilde biyopside interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi görülmesi (T skoru) ile immünespresif tedavi ihtiyacı açısından istatistiksel anlamlı ilişki mevcuttu (p değeri: 0,005). Bu ilişki biyopsideki mezengiyel ve endokapiller hiperselülarite, segmental glomerüloskleroz ve İgA boyama yoğunluğu ile immünespresif tedavi ihtiyacı arasında anlamlı şekilde saptanmadı.

Tablo 25: İmmünespresif tedavi ihtiyacı ile patoloji veriler arasında ilişkisi

İmmünespresif tedavi ihtiyacı	Kresent yok	Kresent var	Total	P değeri
Hayır	38	2	40	<0,001
Evet	21	19	40	
Total	59	21	80	

İmmünespresif tedavi ihtiyacı	İnterstisyel fibrosis yok	İnterstisyel fibrosis var	Total	P değeri
Hayır	25	15	40	0,005
Evet	13	28	41	
Total	38	43	81	

Biyopsi verileri	İST ihtiyacı olan	İST ihtiyacı olmayan	Total	P değeri
Mezengeyel hiperselülarite				
Var	37	39	76	0,675
Yok	2	3	5	
Endokapiller hiperselülarite				
Var	21	13	34	0,088
Yok	20	27	47	
Segmental glomerüloskleroz				
Var	29	29	58	0,860
Yok	12	11	23	
İgA boyama yoğunluğu				
+	0	2	2	0,494
++	8	12	20	0,302
+++	32	25	57	0,084

4.13 Pandemi Döneminde Klinik Geliş ile Renal Sonlanım Arasında İlişki

Çalışmamızda pandemi döneminde hastalar daha sık ABH kliniği ile geldiği görüldü. Klinik geliş şeklinin renal sonlanım ile ilişkisine bakıldı. 1 hasta (%2,2) makroskopik hematüri, 13 hasta (%28,3) asemptomatik idrar anormallikleri, 6 hasta (%13,0) nefrotik sendrom, 20 hasta (%43,5) ABH, 6 hasta (%13,0) KBH ile hastaneye başvurmuştu.

SDBH gelişen hastaların (toplam 6 hasta) çoğunlukla başvuru anında ABH kliniği ile geldiği (5/6 hasta) görüldü (p değeri – 0,037), 1 hasta KBH kliniği ile gelmişti (tablo 26).

Pandemi döneminde hastaneye ABH kliniği ile gelen hastaların ¼'i (5/20 hasta) son dönem böbrek hastalığına ilerlemişti.

Tablo 26: Hastaların klinik şikâyeti ile renal sonlanım arasında ilişki

Kliniğe başvuru şekli	Hasta sayısı	SDBH n=6	P değeri
Makroskopik hematüri, n	1 (%2,2)	0	
Asemptomatik idrar anormallikleri, n	13 (%28,3)	0	
ABH, n	20 (%43,5)	5 (%83,3)	0,037
Nefrotik sendrom, n	6 (%13,0)	0	
KBH, n	6 (%13,0)	1 (%16,7)	0,780

4.14 Tedavi Öncesi ve Sonrası Proteinüri Miktarı Analizi

Hastaların tanı anındaki ve tedavi sürecindeki proteinüri miktarı arasındaki ilişkiye bakıldı. Dağılım normal olmadığı için median değerler alındı ve Wilcoxon testi ile analiz yapıldı. Pandemi öncesi ve sonrası olarak bakıldığında, ya da bütün hastalara grup ayırımı yapılmadan bakıldığında hepsinde tanı anındaki proteinüri değerlerine göre tedavi süresinde (6. ve 12. aylarda bakılan kontrol değerlerde) anlamlı şekilde yanıt mevcut olup, bu anlamlı fark 6. ve 12. ay kontrol değerleri arasında bulunmadı (tablo 27-29).

Tablo 27: Hastaların tanı anındaki, 6. ay ve 12. ay kontrol anındaki 24 saatlik idrarda total protein miktarı

	İdrarda total protein miktarı gr/ 24 saat	P değeri
Tanı anındaki	1299,0 (730,0 – 3116,2)	Tanı anındaki/6. ay kontrol- <0,001
6. ay kontrol	650,0 (280,0 – 1340,0)	6.ay kontrol/12.ay kontrol-0,328
12. ay kontrol	544,5 (190,3 – 1116,5)	Tanı anındaki/12.ay kontrol-<0,001

Tablo 28: Pandemi öncesi hastaların proteinüri miktarının tedaviye yanıtı

İdrarda total protein miktarı gr/ 24 saat		P değeri
Tanı anındaki	1399,5 (643,0 – 3192,5)	Tanı anındaki/6. ay kontrol- <0,001
6. ay kontrol	711,0 (292,5 – 1257,0)	6.ay kontrol/12.ay kontrol- 0,327
12. ay kontrol	504,5 (197,8 – 1071,8)	Tanı anındaki/12.ay kontrol-<0,001

Tablo 29: Pandemi dönemindeki hastaların proteinüri miktarının tedaviye yanıtı

İdrarda total protein miktarı gr/ 24 saat		P değeri
Tanı anındaki	1281,0 (765,0 – 3026,0)	Tanı anındaki/6. ay kontrol- <0,001
6. ay kontrol	540,0 (236,0 – 1459,0)	6.ay kontrol/12.ay kontrol- 0,861
12. ay kontrol	564,5 (177,5 – 1356,5)	Tanı anındaki/12.ay kontrol-<0,007

4.15 Renal Sonlanım Karşılaştırılması

Her iki grupta toplamda 6 hastada SDBH gelişti. Pandemi öncesi dönemde 2 hasta hemodiyaliz programına alındı, 4 hastaya böbrek nakli yapıldı. Pandemi önceki dönemdeki SDBH gelişen hastaların yaş ortalaması $34,7 \pm 12,6$ olarak hesaplandı. Hastaların 4'ü kadın, 2'si erkek idi, 3 hasta (%50) ABH kliniği ile başvurmuşken, 3 hasta (%50) KBH kliniği ile hastaneye başvurmuştu. Tanı anındaki 24 saatlik idrardaki total protein miktarı ortalama değeri $4,4 \pm 1,6$ gr/gün, tanı anındaki kreatinin miktarı ortalaması $5,3 \pm 3,7$ mg/dl, eGFR ortalama değeri $24,6 \pm 22,5$ ml/dk/1,73m² idi. Hastaların ortalama takip süresi 39,1 ay olarak hesaplandı (tablo 30).

Pandemi döneminde 2 hastaya böbrek nakli yapıldı, 4 hasta hemodiyaliz programına alındı. Pandemi döneminde SDBH gelişen hastaların yaş ortalaması $43,0 \pm 13,1$ olarak hesaplandı. Cinsiyete bakıldığında 2 hasta kadın, 4 hasta erkek idi. 5 hasta (%83,3) ABH kliniği ile başvurmuşken, 1 hasta (%16,7) KBH kliniği ile gelmişti. Tanı anındaki 24 saatlik

idrardaki total protein miktarı ortalama değeri $3,7 \pm 3,3$ gr/gün, tanı anındaki kreatinin miktarı ortalaması $4,7 \pm 2,5$ mg/dl, eGFR ortalama değeri $16,0 \pm 8,1$ ml/dk/1,73m² idi. Hastaların ortalama takip süresi 10,6 ay olarak hesaplandı.

Tablo 30: Renal sonlanım verilerinin karşılaştırılması (SDBH)

Veriler	Pandemi öncesi	Pandemi	Bütün hastalar
Yaş, yıl	$34,7 \pm 12,6$	$43,0 \pm 13,1$	$42,6 \pm 3,2$
Proteinüri, gr/gün	$4,4 \pm 1,6$	$3,7 \pm 3,3$	1,3 (0,7-3,1)
Kreatinin, mg/dl	$5,3 \pm 3,7$	$4,7 \pm 2,5$	1,4 (0,8 – 2,3)
eGFR, ml/dk/1,73m ²	$24,6 \pm 22,5$	$16,0 \pm 8,1$	$63,7 \pm 38,6$
Takip süresi, ay	39,1	10,6	24,2

5. Tartışma

COVID-19, öncelikli olarak solunum yollarını etkilemesine rağmen, kalp-damar sistemi ve böbrekler gibi pek çok organı ve sistemi etkileyebilen bir immünkompleks ilişkili bir hastalıktır. İgAN da immünkompleks ilişkili bir hastalık olup, en sık görülen glomerülonefrittir. Birden çok klinik ile ortaya çıkabilen İgAN pandemi öncesi dönemde en sık asemptomatik idrar anormallikleri üzerinden tanıya gidildiği bilinmektedir. Bu çalışmada pandemi sürecinde Covid-19 ile benzer patofizyolojiye sahip İgAN tanılı hastaların klinik başvuru bulguları ve patolojik sonuçlarında bir değişim olup olmadığı araştırıldı.

Çalışma sonucunda pandemi önceki dönemde karşılaştırıldığında hastaneye başvuru şekli olarak ABH kliniği saptanmıştır.

Literatürde İgAN hastalarının kliniğe en sık makroskopik hematüri (18) ve asemptomatik idrar anormallikleri (19) ile başvurduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada (20) Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya’da tanı alan İgAN hastalar daha sık makroskopik hematüri şikâyeti ile gelirken, Asya’da tanı alan hastaların daha sık asemptomatik idrar anormallikleri ile geldiği gözlemlenildi. Literatürde pandemi öncesi ve sonraki dönemi kıyaslayan çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Li Hongfen ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada (21) pandemi döneminde tanı alan 38 İgAN hastası ile önceki dönemde tanı alan 1154 hasta karşılaştırılmış. Çalışma sonucuna göre pandemi öncesi döneme göre pandemi döneminde hastaların tanı anındaki eGFR değerinin istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha düşük olduğu gösterilmiş (pandemi döneminde ortalama eGFR 77, pandemi öncesi dönemde 92, $p = 0,003$). Çalışmada pandemi döneminde sadece 1 hastanın kreatinin yüksekliği ile başvurduğu belirtilmiş. En sık kliniğe geliş şikâyeti ise asemptomatik idrar anormallikleri (22/36 hasta-%61) olarak gösterilmiş.

ABH kliniği ile İgAN hastaları normalde daha az gelmekte, ancak bazı çalışmalarda bu oranın nispeten yüksek olduğu tespit edilmiş. Bu çalışmalar genellikle yaşlı hastalar üzerinde yapılan çalışmalar. İspanya’da yapılan bir çalışmada (22) 1990-2015 tarihleri arasında İgAN tanısı alan 151 ileri yaşlı hasta (> 65 yaş) araştırılmış. Bu çalışmada asemptomatik idrar anormalliklerinden (%55) sonra hastalar ikinci sıklıkla ABH ile (%40) hastaneye başvurduğu gösterilmiş. ABH ile hastaneye gelen hastaların %87’si hematüri ilişkili ABH, %13’ü kresentik ABH olarak yorumlanmış. Bizim

yaptığımız çalışmada pandemi öncesi dönemde hastaların %59,5'i (25/42 hasta) literatürle uyumlu olacak şekilde asemptomatik idrar anormallikleri ile geldiği görülmesine rağmen pandemi döneminde en sık klinik geliş şeklinin %43,5 (20/46 hasta) ile ABH olarak saptandı.

İgAN hastalarında ABH 3 farklı mekanizma ile ortaya çıkabilir. Birincisi akut ağır immün ve/veya inflamatuvar hasarın yol açtığı nekrotizan, kresentik glomerülo nefrit ile gelişebilir (kresentik İgAN). İkincisi ağır glomerüller hematüri eritrositlerin tübüleri tıkamasına ve glomerül hasarına sebep olabilir. Üçüncüsü, özellikle yaşlı hastalarda kronik İgAN zemininde çeşitli renal sebeplerle ABH tablosu ortaya çıkabilir. Çalışmamızda ABH hasarı gelişen hastaların %55'inde biyopside kresent oluşumu görülmesi ve makroskopik hematüri atağı ile gelen hasta sayısının çok az olması hastaların daha çok birinci mekanizma ile ABH tablosu ile geldiğini göstermektedir.

Pandemi döneminde toplamda %13 hastada (6/46) takip sürecinde SDBH gelişti. Ortalama takip süresi 10,6 ay idi. 2 hastaya böbrek nakli yapıldı, 4 hasta hemodiyaliz programına alındı. ABH ile gelen hastalarda takipte 1/4'te (5/20) SDBH gelişti. Bu oran pandemi önceki hasta grubunda 39 aylık ortalama takip sürecinde %14 olarak hesaplandı. Literatüre bakıldığında (23,24) 20 yıllık takip sürecinde hastalarda %25 oranında SDBH gelişmektedir. Çin'de yapılan çok merkezli bir çalışmada (25) 113 kresentik İgAN tanısı alan hasta ortalama $22,6 \pm 23,9$ ay takip edilmiş. Hastaların %78'i (88 hasta) RPGN kliniği ile gelmiş. Hastaların 1,3 ve 5 yıllık renal sağkalım oranı sırası ile $57,4 \pm 4,7 / 45,8 \pm 5,1 / 30,4 \pm 6,6$ olarak hesaplanmış. Kresentik RPGN hastaları üzerinde yapılan başka bir çalışmada (25) hastaların 5 yıllık takibi sonrasında %30 oranında SDBH geliştiği görüldü. Çalışmamızda ABH kliniği ile gelen hastalarda kısa sürede 1/4 oranında SDBH gelişmesinin sebebi olarak pandemi döneminde klinisyenler tarafından immüno-supresif tedavi alan hastaların Covid-19 hastalığını daha mortal geçirmeleri nedeniyle daha seçici davranmaları ve bazı hastaların tedavi almaması ve/veya yetersiz tedavi alması olabilir.

COVID-19 hastalarında, virüs tarafından tetiklenen immün yanıt böbreklerdeki inflamasyonu şiddetlendirerek akut böbrek yetmezliğine yol açabilir. Aynı zamanda bu şekilde önceden var olan İgAN'ı potansiyel olarak kötüleştirir ve asemptomatik kliniğe sahip bir İgAN hastası kliniğe ABH ile gelebilir.

Çalışmamızda hem pandemi dönemi hem de önceki dönemde makroskopik hematüri ile kliniğe geliş şikâyeti az olarak saptandı (%2,2 ve % 4,8). Literatürden farklı olarak ülkemizde IgAN ile ilgili yapılan çalışmalarda makroskopik hematüri ile başvurunun sık olmadığı görülmektedir (26,27). Bu çalışmalarda sebep olarak ülkemizdeki klinisyenlerin böbrek biyopsi tercihinin daha sık proteinürinin veya eGFR kaybının eşlik ettiği hastalardan yana olması gösterilmiştir.

Literatürde KBH ile kliniğe başvuran hastalar daha nadir görülmesine rağmen (%5) [18] çalışmamızda özellikle pandemi döneminde bu klinikle gelen hastalar literatüre göre daha sık görüldü (%13). Aynı şekilde Nefrotik sendrom ile hastaneye başvuru literatürde daha az sıklıkla (<%5) [18] görülürken çalışmamızda daha sık görüldü (%13).

Literatürde IgAN en sık 2. ve 3. dekatlarda ortaya çıktığı görülmektedir (1,2,28). Çalışmamızda pandemi döneminde hastaların yaş ortalaması $42,6 \pm 13,2$ (18-69 yaş arasında değişmekte) idi ve tanı alma yaşlarının literatürden farklı olarak daha sık 5. (%30,4) ve 7. dekatta (%21,7) olduğu görüldü. Türkiye’de yapılan diğer 2 çalışmada tanı yaşlarının 39,7 ve 27,7 olduğu (26,27) görüldü. Tanı yaşının çalışmamızda ve de ülkemizde literatüre göre daha yüksek olmasının sebebi olarak rutin tarama programlarının olmaması, özellikle genç bireylerde asemptomatik seyreden idrar anormallikleri ile gelen hastalarda biyopsi tercih edilmemesi, hastaların böbrek biyopsisini tercih etmemesi, klinisyenlerde IgAN farkındalığının az olması ve bu sebeplerde de tanı konulmada geç kalındığı düşünüldü. Ayrıca pandemi döneminde Covid-19 enfeksiyonunun yaşlı hastalarda daha ağır seyretmesi İgA Nefropatisinin daha geç yaşta ortaya çıkmasına sebep olmuş olabilir.

Literatürde İgAN hastalarının erkeklerde daha sık görüldüğü (E/K oranı farklı çalışmalarda 3:1, 2:1) gösterilmiştir (18,27). Asya ülkelerinde bu farkın daha az olduğu bilinmektedir (E/K = 1:1). Çalışmamızda da literatürle benzer şekilde pandemi döneminde erkeklerde daha yaygın ortaya çıktığı görüldü (E/K= 3:2). Aynı zamanda Covid-19 hastalığının erkeklerde daha ağır seyretmesi (48) çalışmamızdaki erkek hastaların daha fazla oranda ortaya çıkmasına sebep olabilir.

IgAN hastalarına HT eşlik etmesi Avustralya’da %52, Avrupa’da %25, Asya’da %19 olarak görülmüş (29). Li H. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada covid-19 pandemisi döneminde tanı konulan IgAN hastalarında %65,8 oranında HT tespit edilmişti (21). Bizim çalışmamızda pandemi dönemindeki hastalarda HT oranı %52,2 (pandemi

öncesinde %33,4) olarak saptandı. Bu oran Li. H ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer olarak pandemi döneminde hastalara önceki döneme göre daha sık HT eşlik ettiğini onaylamaktadır. Daha önce ülkemizde yapılan çalışmalarda (26,27) HT sıklığı hastalarda daha az oranda olduğu görülmüştü (%26, %35). Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamasının daha yüksek olması ve yaşla birlikte HT insidansının artması da çalışmamızdaki HT görülme oranının yüksek olmasına katkıda bulunmuş olabilir.

Çok merkezli yapılan bir çalışmada (30) İgAN tanılı hastaların tanı anındaki eGFR değerlerinin ortalamasının 74-98 ml/dk/1,73m² arasında olduğu tespit edilmiş. Li. H ve arkadaşlarının pandemi döneminde yaptığı çalışmada eGFR değeri ortalaması da literatürle benzer şekilde (77,4 ml/dk/1,73m²) sonuçlanmış (21). Çalışmamızda pandemi öncesi dönemde eGFR değeri ortalaması literatür ile benzer (74,8 ml/dk/1,73m²) sonuçlanmasına rağmen, pandemi dönemindeki hastalarda istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha düşük olarak (53,6 ml/dk/1,73m², p değeri = 0,009) olarak saptandı. Aynı şekilde Geddes. CC ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (30) tanı anındaki kreatinin değeri farklı merkezlerde 0,9 -1,18 mg/dl arasında değerler almış, Li. H ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da (21) pandemi dönemindeki hastaların ortalama kreatinin değeri 0,94 olarak hesaplanmış. Çalışmamızda pandemi öncesi grupta kreatinin değeri ortalaması literatürle (21,29) uyumlu iken (1,0 mg/dl), pandemi döneminde hesaplanan kreatinin ortalaması 1,7 mg/dl olarak saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı fark olarak görüldü (p değeri: 0,017).

Çalışmamızdaki tanı anındaki 24 saatlik idrarda total protein miktarı 1,28 gr/24 saat olarak sonuçlanmış olup, literatüre ve çalışmamızdaki pandemi öncesi dönemdeki hastaların değerlerine bakıldığında benzer miktarlar olup, istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Diğer çalışmalardaki ortalama proteinüri miktarı 0,64-1,72 gr/24 saat arasında değişmekte olduğu görüldü (20,21,29).

Nefrotik düzeyde proteinüri İgAN tanılı hastalarda literatürde %5-10 oranında görülmektedir (18,31). Proteinüri miktarının artması kötü renal sonlanım ile ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (32). Çalışmamızda pandemi döneminde Nefrotik düzeyde proteinüri %24 hastada görülmüş olup literatüre göre daha yüksek bulunmuştur.

Kresentik RPGN 3 ay içinde eGFR değerinde %50'den daha fazla azalma ve biyopside glomerüllerin %50'den daha fazlasında kresent oluşumu ile ifade edilen klinik sendromdur. Çalışmamızda pandemi döneminde kresentik RPGN 4 hastada görüldü

(%8,7). Patolojide en az bir kresent görünümü pandemi döneminde toplamda 14 hastada (%30,4) mevcut idi. Haas. M ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli geniş bir çalışmada IgAN tanılı 3096 hastanın biyopsi verileri incelenmiş ve %36 hastada kresent oluşumu izlenmiş. %9 hastada toplam glomerüllerin %25 ve daha fazlasında kresent oluşumu izlenmiş olup çalışmamızdaki sonuçlarla benzer olarak bulunmuştur (33).

Çalışmamızda biyokimya ve hemogram verileri bakıldığında pandemi öncesi döneme göre pandemi döneminde üre, fosfor, ürik asit, parathormon değerleri istatistiksel olarak daha yüksek olarak saptandı. Literatürde iki dönemi kıyaslayan çalışma az olmakla birlikte anlamlı fark görülmemiş (21). Çalışmamızdaki farkın muhtemel sebebi hastaların pandemi döneminde daha sık ABH kliniği ile gelmesine bağlı olduğu düşünüldü.

Li. H ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (21) olduğu gibi bizim çalışmamızda da pandemi öncesi ve pandemi dönemindeki hastaların biyopsisinde İgAN prognozu açısından önemli olan MEST-C skoru açısından istatistiksel anlamlı fark yok idi. Bizim çalışmamızda ek olarak glomerüllerin boyama özellikleri de kıyaslanmış ve biyopsi örneklerinde İmmunoglobulin M, G, kappa ve lambda boyanma oranı ve yoğunluğu pandemi döneminde istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha fazla saptandı.

Çalışmamızda her iki grupta immüsupresif tedavi ihtiyacı olan hastalar benzer oranda görülmesine rağmen, non-steroid immüsupresif tedavi ihtiyacı pandemi döneminde daha sık görüldü (%19,6 hasta / %7,1 hasta), ancak bu fark istatistiksel anlamlı sonuçlanmadı (p değeri:0,099). Li. H ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde sonuçlar elde edilmiştir (21). Pandemi döneminde ABH kliniği ile gelen hasta sayısının daha fazla olmasına rağmen immüsupressif tedavi verilen hasta sayısının pandemi önceki döneme göre benzer olmasının sebebi olarak, pandemi döneminde klinisyenler tarafından immüsupresif tedavinin Covid-19 hastalığını daha da ağırlaştırabilir endişesi olması düşünüldü, bu yüzden normal döneme göre immüsupresif tedavi verilmesinde daha seçici davranılmış olunabilir.

Renal sonlanım açısından veriler incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Yine de takip sonrasında eGFR normal olan hasta sayısı pandemi öncesi grupta daha fazla idi. Evre 2-4 KBH oranı pandemi grubunda daha fazla izlendi.

Böbrek biyopsisinde kresent oluşumu izlenen hastalar daha sık ABH kliniği ile geldiği görüldü (p değeri <0,001) ve bu hastalar takipte daha düşük eGFR'ye sahipti (p

değeri 0,025). Kresent oluşumunun literatürde kötü klinik sonlanım ile ilişkisi bilinmektedir (34-37).

SDBH gelişen hastalar detaylı incelendiğinde tanı anındaki 24 saatlik idrarda total protein miktarının (4,0 gr/24 saat), SDBH gelişmeyen hastalara göre (1,3 gr/24 saat) daha fazla olduğu görüldü (p değeri 0,024). Literatürde tanı anındaki proteinüri miktarının renal sonlanım ile kötü ilişkisi bilinmektedir (38-42). Bir çalışmada proteinüri miktarı <0,5 gr/24 saat olan hastalara göre 0,5-1 gr/24 saat olan hastaların progresif böbrek hastalığı açısından 9,1 kat daha riskli olduğu gösterildi. Proteinüri miktarı >1 gr/24 saat olan hastalarda bu risk 46,5 kat daha artmıştı (43).

Böbrek biyopsi bulguları ile hesaplanan MEST-C skoru açısından pandemi ve önceki dönemle karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamakla birlikte SDBH gelişen hastalarda (4,3 ± 1,5) evre 2-4 KBH hastalarına göre (3,0 ± 1,4) istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulundu (p değeri 0,005). MEST-C skorunun yüksek olması kötü renal sağkalımla ilişkisi literatürde birçok çalışma ile gösterilmiştir (44-46).

Tanı anında ölçülen OAB değerleri SDBH gelişen hastalarda (110,8 ± 10,5) evre 2-4 KBH hastalarına göre (99,6 ± 15,3) anlamlı şekilde yüksek olarak tespit edildi (p değeri: 0,018). Literatürde HT varlığının renal sağkalım için kötü prognoz olması ile ilgili birçok çalışma mevcuttur (18,19,47).

İgAN'ın patofizyolojisinin tam olarak açıklanabilmesi için yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir. Tanı için renal biyopsi zorunluluğu, hastalara tanının konulmasını geciktirir. Bu gecikme, hastaların daha hızlı bir şekilde ilerlemesine ve böbrek fonksiyonlarının azalmasına yol açar. Şu anda etkili olabilecek bir non- invaziv tanı yöntemi henüz bulunmamaktadır. İgAN, genellikle hafif ve yavaş ilerleyen bir hastalık olarak kabul edilse de hastalarda uzun takip sürecinde önemli oranda SDBH'ne ilerleme görülmektedir. Özellikle pandemi döneminde hastaların daha sık ABH kliniği ile gelmesi ve bu hastalarda daha kısa sürede SDBH gelişmesi göz önünde bulundurulduğunda erken tanı ve tedavinin önemi daha da ön plana çıkmaktadır. Şu ana kadar hastalığa yönelik etkili bir tedavi bulunamamıştır. İgAN 'in tanısı, izlenmesi ve tedavisi için daha fazla aydınlatıcı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın eksik yönleri olarak tek merkezli olması, hasta sayısının az olması, pandemi dönemindeki hastaların takip süresinin az olması gösterilebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak çalışmamızda pandemi döneminde hastaların literatüre ve pandemi öncesi kontrol grubuna göre daha sık ABH kliniği ile geldiği görüldü. Bu hastaların ilk yıl içinde önemli oranda SDBH tablosuna ilerlediği gösterildi.

Hastaların tanı yaşının nisbeten ileri olması ve Türkiye’de yapılan diğer çalışmalarda da benzer istatistikler olması hastaların geç tanı aldığını göstermektedir. Hastalığa yönelik etkili tedavi yöntemleri olmaması, daha ileri yaşta tanı almaları tedavide geç kalınmasına ve sonuç olarak SDBH ilerleme olmasına sebep olabilmektedir. Klinisyenler arasında İgAN şüphesi olan hastalara erken dönemde böbrek biyopsisi yapılarak tanı konulması, asemptomatik idrar anormallikleri ile hastaneye başvuran hastalardan nefroloji görüşü alınması hastaların erken dönemde tespit edilmesine ve tedavi başlanmasına olanak sağlayacaktır.

Hastalığın teşhis, izleme ve tedavi süreçlerini anlamak için yeni araştırmalara ihtiyaç vardır. İlerleyen çalışmalar, İgAN’de daha etkili teşhis ve tedavi yaklaşımlarını mümkün kılacaktır.

7. Kaynaklar

1. Wetmore, J.B., et al., The incidence, prevalence, and outcomes of glomerulonephritis derived from a large retrospective analysis. *Kidney Int*, 2016. **90**(4): p. 853-60.
2. Schena, F.P. and I. Nistor, Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective. *Semin Nephrol*, 2018. **38**(5): p. 435-442.
3. Simon, P., et al., Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. *Kidney Int*, 2004. **66**(3): p. 905-8.
4. Trimarchi, H., et al., Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int*, 2017. **91**(5): p. 1014-1021.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Blood Pressure Work, G., KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*, 2021. **99**(3S): p. S1-S87.
6. Kellum, J.A., J.W.O. van Till, and G. Mulligan, Targeting acute kidney injury in COVID-19. *Nephrol Dial Transplant*, 2020. **35**(10): p. 1652-1662.
7. Kunutsor, S.K. and J.A. Laukkanen, Renal complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*, 2020. **52**(7): p. 345-353.
8. Santoriello, D., et al., Postmortem Kidney Pathology Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*, 2020. **31**(9): p. 2158-2167.
9. Naik, R.H. and S.H. Shawar, Rapidly Progressive Glomerulonephritis, in *StatPearls*. 2023: Treasure Island (FL).
10. Floege, J., The pathogenesis of IgA nephropathy: what is new and how does it change therapeutic approaches? *Am J Kidney Dis*, 2011. **58**(6): p. 992-1004.
11. Kiryluk, K., J. Novak, and A.G. Gharavi, Pathogenesis of immunoglobulin A nephropathy: recent insight from genetic studies. *Annu Rev Med*, 2013. **64**: p. 339-56.
12. Suzuki, H., et al., IgA1-secreting cell lines from patients with IgA nephropathy produce aberrantly glycosylated IgA1. *J Clin Invest*, 2008. **118**(2): p. 629-39.
13. Floege, J., [IgA nephropathy]. *Inn Med (Heidelb)*, 2023. **64**(10): p. 961-969.
14. Rivera, F., et al., Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int*, 2004. **66**(3): p. 898-904.
15. Markowitz, G., Glomerular disease: Updated Oxford Classification of IgA nephropathy: a new MEST-C score. *Nat Rev Nephrol*, 2017. **13**(7): p. 385-386.
16. Berthoux, F., et al., Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2011. **22**(4): p. 752-61.

17. Szeto, C.C., et al., The natural history of immunoglobulin a nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *Am J Med*, 2001. **110**(6): p. 434-7.
18. Floege, J., Immunoglobulin A Nephropathy and Immunoglobulin A Vasculitis. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 7th edition, 2024. p. 276-278
19. Pattapornpisut P, Avila-Casado C, Reich HN. IgA Nephropathy: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis*. 2021 Sep;**78**(3):429-441.
20. Schena FP. *A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy worldwide*. *Am J Med*. 1990 Aug;**89**(2):209-15.
21. Li H, Li Z, Wu Z, Wang F, Xing Y, Liu Y, Jia J, Yan T. Clinical and pathological findings of IgA nephropathy following SARS-CoV-2 infection. *Clin Exp Med*. 2024 Feb 24;**24**(1):43.
22. Sevillano AM, Diaz M, Caravaca-Fontán F, Barrios C, Bernis C, Cabrera J, Calviño J, Castillo L, Cobelo C, Delgado-Mallén P, Espinosa M, Fernandez-Juarez G, Fernandez-Reyes MJ, Garcia-Osuna R, Garcia P, Goicoechea M, Gonzalez-Cabrera F, Guzmán DA, Heras M, Martín-Reyes G, Martínez A, Olea T, Peña JK, Quintana LF, Rabasco C, López Revuelta K, Rodas L, Rodríguez-Mendiola N, Rodríguez E, San Miguel L, Sanchez de la Nieta MD, Shabaka A, Sierra M, Valera A, Velo M, Verde E, Ballarin J, Noboa O, Moreno JA, Gutiérrez E, Praga M; Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). IgA Nephropathy in Elderly Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Aug 7;**14**(8):1183-1192.
23. Berthoux F, Mohey H, Laurent B, Mariat C, Afiani A, Thibaudin L. *Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy*. *J Am Soc Nephrol*. 2011;**22**:752–761.
24. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC, Toronto Glomerulonephritis R. *Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy*. *J Am Soc Nephrol*. 2007;**18**:3177–3183.
25. Lv J, Yang Y, Zhang H, et al. *Prediction of outcomes in crescentic IgA nephropathy in a multicenter cohort study*. *J Am Soc Nephrol*. 2013;**24**:2118–2125.
26. Sevindik, Ö.G. Oxford sınıflandırma sistemi ışığında İmmunoglobulin A Nefropatili tanılı hastaların klinik ve patolojik özelliklerinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, 2010.
27. Baydaş, B.Y. İmmunoglobulin A Nefropatili tanılı hastaların demografik özellikleri, tedavisi ve klinik seyrini etkileyen faktörlerin retrospektif olarak incelenmesi. Uzmanlık tezi, Atatürk Üniversitesi, 2019
28. Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. *N Engl J Med*. 2002 Sep 5;**347**(10):738-48.
29. Schena FP. A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy worldwide. *Am J Med*. 1990 Aug;**89**(2):209-15.
30. Geddes CC, Rauta V, Gronhagen-Riska C, Bartosik LP, Jardine AG, Ibels LS, Pei Y, Cattran DC. A tricontinental view of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Aug;**18**(8):1541-8.
31. Delclaux C, Jacquot C, Callard P, Kleinknecht D. Acute reversible renal failure with macroscopic haematuria in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1993;**8**:195–9.
32. Lau K, Delos Santos N, Hastings M, Ault B, Gaber L, Wyatt R, et al. Steroid Responsive Nephrotic Syndrome in IgA Nephropathy With FSGS. *The Internet journal of nephrology*. 2007;**7**:2.
33. Haas M, Verhave JC, Liu ZH, Alpers CE, Barratt J, Becker JU, Cattran D, Cook HT, Coppo R, Feehally J, Pani A, Perkowska-Ptasinska A, Roberts IS, Soares MF, Trimarchi H, Wang S, Yuzawa Y, Zhang H, Troyanov S, Katafuchi R. A Multicenter Study of the Predictive Value of Crescents in IgA Nephropathy. *J Am*

Soc Nephrol. 2017 Feb;28(2):691-701. doi: 10.1681/ASN.2016040433. Epub 2016 Sep 9. Erratum in: J Am Soc Nephrol. 2017 May;28(5):1665.

34. Freese, P., G. Norden, and G. Nyberg, Morphologic high-risk factors in IgA nephropathy. *Nephron*, 1998. **79**(4): p. 420-5.

35. Hogg, R.J., et al., Prognostic indicators in children with IgA nephropathy--report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Pediatr Nephrol*, 1994. **8**(1): p. 15-20.

36. Boyce, N.W., et al., Clinicopathological associations in mesangial IgA nephropathy. *Am J Nephrol*, 1986. **6**(4): p. 246-52.

37. Roufosse, C.A. and H.T. Cook, Pathological predictors of prognosis in immunoglobulin A nephropathy: a review. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2009. **18**(3): p. 212-9.

38. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;18(12):3177-83.

39. Wakai K, Kawamura T, Endoh M, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(10):2800-8.

40. Berthoux F, Mohey H, Laurent B, et al. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;22(4):752-61.

41. Donadio JV, Bergstralh EJ, Grande JP, Rademcher DM. Proteinuria patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(7):1197-203.

42. Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, Cattran DC. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001;38(4):728-35.

43. Le W, Liang S, Hu Y et al. *Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population*. *Nephrol Dial Transplant* 2012;**27**:1479-85

44. Yeter HH, Gonul I, Guz G, Helvacı O, Korucu B, Akcay OF, Derici U, Arınoy T. Combining clinical features and MEST-C score in IgA nephropathy may be a better determinant of kidney survival. *Rom J Intern Med*. 2020 Dec 17;**58**(4):209-218.

45. Jaugey A, Maréchal E, Tarris G, Paindavoine M, Martin L, Chabannes M, Funes de la Vega M, Chaintreuil M, Robier C, Ducloux D, Crépin T, Felix S, Jacq A, Calmo D, Tinel C, Zanetta G, Rebibou JM, Legendre M. Deep learning automation of MEST-C classification in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2023 Jun 30;**38**(7):1741-1751.

46. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R, Haas M, Liu ZH, Roberts IS, Yuzawa Y, Zhang H, Feehally J; IgAN Classification Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society; Conference Participants. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int*. 2017 May;91(5):1014-1021.

47. Petrović L, Curić S, Mitić I, Božić D, Vodopivec S, Sakac V, Durdević-Mirković T, Ilić T. Imunoglobulin A nefropatija i faktori prognoze bolesti [Immunoglobulin A nephropathy and disease prognostic factors]. *Med Pregl*. 2002 Nov-Dec;**55**(11-12):517-22.

48. Kharroubi SA, Diab-El-Harake M. *Sex-differences in COVID-19 diagnosis, risk factors and disease comorbidities: A large US-based cohort study*. *Front Public Health*. 2022 Nov 17;10:1029190.

