

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İgA NEFROPATİSİ SAPTANAN
HASTALARIN BÖBREK BİYOPSİ
PİYESLERİNDE C4d BOYANMA PATERİNİN
PROGNOZA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. SERRA ALPÖZEN

DANIŞMAN
Prof. Dr. Yavuz YENİÇERİOĞLU

PROJE KODU: TPF-17069

AYDIN-2019

TEŐEKKÖR

İç hastalıkları uzmanlık tezimi hazırlamamda ve asistanlık sürecimdeki eğitime katkılarından dolayı tez hocam Sayın Prof. Dr. Yavuz YENÇERİOĞLU'na ve tez projemin yapımındaki desteklerinden dolayı başta Sayın Doç. Dr. Hakan AKDAM olmak üzere Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. İbrahim METEOĞLU ve Öğretim üyesi Nesibe Çetin KAHRAMAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Serra ALPÖZEN, NİSAN 2019



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
TABLolar DİZİNİ	vii
GRAFİKLER DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
EKLER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İmmünglobulin A Nefropatisi	2
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Etiyoloji.....	3
2.1.4. Genetik	3
2.2. Patogenez	4
2.3. Klinik Prezantasyon	7
2.4. Prognoz.....	9
2.5. Kompleman Sistemi ve C4d.....	11
2.6. Tedavi.....	13
2.6.1. Anjiotensin İnhibisyonu	14
2.6.2. Kortikosteroidler	14
2.6.3. İmmünsüpresif İlaçlar	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. İzinler	17
3.2. Araştırma Bölgesi.....	17
3.3. Araştırmanın Tipi	17
3.4. Araştırma Yeri ve Zamanı.....	17

3.5. Araştırma Evreni, Örnek Büyüklüğü ve Örnek Seçimi.....	17
3.5.1. Araştırma Evreni	17
3.5.2. Araştırmanın Örnek Büyüklüğü	18
3.5.3. Araştırmanın Örnek Seçimi.....	18
3.6. Araştırmaya Alınma, Araştırmadan Dışlanma ve Çıkarılma Kriterleri	18
3.6.1. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri	18
3.6.2. Araştırmada Dışlama Kriterleri	18
3.6.3. Çıkarılma Kriterleri	19
3.7. Araştırma Süreci.....	19
3.8. Veri Toplama Yöntemi, Veri Toplama Araçları, Bağımlı ve Bağımsız Değişkenler	19
3.8.1. Veri Toplama Yöntemi.....	19
3.8.2. Veri Toplama Araçları	19
3.8.2.1. Patolojik İnceleme.....	19
3.8.2.2. Hasta Dosyası İnceleme	20
3.9. Bağımlı ve Bağımsız Değişkenler	20
3.9.1. Bağımlı Değişkenler.....	20
3.9.2. Bağımsız Değişkenler	21
3.10. Araştırma Takvimi	21
3.11. Araştırma Bütçesi ve Destekler.....	21
3.12. Verilerin Analizi.....	21
4. BULGULAR	22
4.1. C4d Boyanması Pozitif Kabul Edilen ve C4d Boyanması Negatif Kabul Edilen IgA Nefropatisi Hastalarının Cinsiyet Bakımından Karşılaştırılması	22
4.2. C4d Boyanması Pozitif Kabul Edilen ve C4d Boyanması Negatif Kabul Edilen IgA Nefropatisi Hastalarının Yaş Bakımından Karşılaştırılması	24

4.3. C4d Boyanması Pozitif Kabul Edilen ve C4d Boyanması Negatif Kabul Edilen IgA Nefropatisi Hastalarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Protein, Mau, Üre, Kreatinin, Albumin, Ürik Asit, Hemoglobulin, GFR Değerleri Bakımından Karşılaştırılması	23
4.4. C4d Boyanması Pozitif Kabul Edilen ve C4d Boyanması Negatif Kabul Edilen IgA Nefropatisi Hastalarının Tedavi Öncesi Protein, Mau, Üre, Kreatinin, Albumin, Ürik Asit, Hemoglobulin, GFR değerleri ile Tedavi Sonrası Protein, Mau, Üre, Kreatinin, Albumin, Ürik Asit, Hemoglobulin, GFR Değerlerinin Karşılaştırılması ..	25
4.5. C4d Boyanması Pozitif Kabul Edilen IgA Nefropatisi Hastalarının ve C4d Boyanması Negatif Kabul Edilen IgA Nefropatisi Hastalarının Protein, Mau, Üre, Kreatinin, Albumin, Ürik Asit, Hemoglobulin, GFR Değişim Değerleri Bakımından Karşılaştırılması.....	27
4.6. Cinsiyete Göre C4d Boyanması Pozitif Kabul Edilen IgA Nefropatisi Hastalarının ve C4d Boyanması Negatif Kabul Edilen IgA Nefropatisi Hastalarının Protein, Mau, Üre, Kreatinin, Albumin, Ürik asit, Hemoglobulin, GFR Değişim Değerleri Bakımından Karşılaştırılması	36
4.7. C4d Boyanması Pozitif Kabul Edilen IgA Nefropatisi Hastalarının Alt Gruplara Göre Protein, Mau, Üre, Kreatinin, Albumin, Ürik asit, Hemoglobulin, GFR Değişim Değerleri Bakımından Karşılaştırılması	39
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	45
ÖZET.....	47
SUMMARY	49
KAYNAKLAR.....	51

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo I. IgA Nefropatisi'nin Sekonder Nedenleri.....	8
Tablo II. Oxford Sınıflama Sistemi.....	10
Tablo III. Kompleman Sisteminde C4d Molekülünün Rolü.	13
Tablo IV. IgA Nefropatisi Tedavi Algoritması.....	16
Tablo V. C4d boyanması pozitif kabul edilen ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının cinsiyet bakımından karşılaştırılması	22
Tablo VI. C4d boyanması pozitif kabul edilen ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının yaş bakımından karşılaştırılması	23
Tablo VII. C4d boyanması pozitif kabul edilen ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA nefropatisi hastalarının tedavi öncesi ve sonrası protein, mau, üre, kreatinin, albumin, ürik asit, hemoglobulin, GFR değerleri bakımından karşılaştırılması	24
Tablo VIII. C4d boyanması pozitif kabul edilen ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının tedavi öncesi ve sonrası Protein, Mau, Üre, Kreatinin, Albumin, Ürik Asit, Hemoglobulin, GFR değerlerinin karşılaştırılması.....	26
Tablo IX. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının Protein, Mau, Üre, Kreatinin değişim değerleri bakımından karşılaştırılması.....	28
Tablo X. Cinsiyete göre C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının Protein, Mau, Üre, Kreatinin, Albumin, Ürik asit, Hemoglobulin, GFR değişim değerleri bakımından karşılaştırılması	38
Tablo XI. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının alt gruplara göre Protein, Mau, Üre, Kreatinin, Albumin, Ürik Asit, Hemoglobulin, GFR değişim değerleri bakımından karşılaştırılması.....	40

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik I. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının tedavi öncesi ve sonrası protein değerleri tanımlayıcı istatistikleri_.....	28
Grafik II. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının tedavi öncesi ve sonrası mau değerleri tanımlayıcı istatistikleri_.....	29
Grafik III. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının tedavi öncesi ve sonrası üre değerleri tanımlayıcı istatistikleri.....	29
Grafik IV. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının tedavi öncesi ve sonrası kreatinin değerleri tanımlayıcı istatistikleri	30
Grafik V. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının tedavi öncesi ve sonrası albumin değerleri tanımlayıcı istatistikleri.....	30
Grafik VI. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının tedavi öncesi ve sonrası ürik asit değerleri tanımlayıcı istatistikleri.....	31
Grafik VII. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının tedavi öncesi ve sonrası hemoglobulin değerleri tanımlayıcı istatistikleri	31
Grafik VIII. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının tedavi öncesi ve sonrası GFR değerleri tanımlayıcı istatistikleri.....	32
Grafik IX. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının protein değişimi tanımlayıcı istatistikleri	32

Grafik X. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının mau değişimi tanımlayıcı istatistikleri	33
Grafik XI. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının üre değişimi tanımlayıcı istatistikleri	33
Grafik XII. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının kreatinin değişimi tanımlayıcı istatistikleri	34
Grafik XIII. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının albumin değişimi tanımlayıcı istatistikleri	34
Grafik XIV. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ürik asit değişimi tanımlayıcı istatistikleri	35
Grafik XV. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının hemoglobulin değişimi tanımlayıcı istatistikleri	35
Grafik XVI. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının GFR değişimi tanımlayıcı istatistikleri	36

SİMGELER VE KISALTMALAR

IgA	: İmmunglobulin A
IgAN	: İmmunglobulin A Nefropatisi
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
RAS	: Renin-Anjiyotensin Sistemi
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
IgG	: İmmunglobulin G
TGase-2	: Transglutaminaz 2
RPGN	: Rapid Progressive Glomerulonephritis
mIgA	: Monomerik İmmunglobulin A
pIgA	: Polimerik IgA
HLA	: Human Leukocyte Antigens
ACE	: Anjiyotensin Konverting Enzim
ACEi	: Atiyotensin Konverting Enzim İnhibitörü
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokörü
MAP/ERK	: Mitojen Aktive Edici Kinaz / Ekstraselüler Regülatör Kinaz
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virusü
GFR	: Glomeruler Filtrasyon Hızı
MAU	: Mikroalbumin

EKLER DİZİNİ

Ek 1. Etik Kurul Onay Belgesi.....	55
------------------------------------	----



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Dünyada en sık görülen glomerulonefrit olan immunglobulin A(IgA) nefropatisi glomerüllerde mezengiyal IgA depolanmasıyla ilişkili bir hastalıktır. C4d ise kompleman sisteminde görev alan ve immün aracılı hastalıklarda prognostik önemi olabileceği düşünülen bir moleküldür. IgA nefropatisindeki immünolojik patogeneze, C4d'nin bu hastalık için önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmanın amacı IgA nefropatili hastaların glomerüler C4d boyanmasının demografik, klinik ve histopatolojik bulgularla birlikteliğini değerlendirmektir. Son zamanlarda kompleman sisteminin lektin ve klasik yollarında kullanılan C4 proteininin bir yan ürünü olan C4d molekülünün IgA nefropatili hastalarında prognoz açısından öngörülebilirliğini değerlendiren bazı çalışmalar yayınlanmıştır (1). Bu çalışma ile IgA nefropatili hastaların C4d pozitifliğinin prognoza etkisi yönünden literatüre katkı yapması amaçlanmıştır. Araştırmamızın amacı merkezimizde takip edilmekte olan IgA nefropatili hastalarında glomerüler C4d varlığının hastaların klinik, demografik ve diğer histopatolojik verileriyle birlikteliğini inceleyerek prognoz üzerine olan öngörülebilirliğini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İmmunglobulin A Nefropatisi

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

IgA nefropatisi (IgAN) ilk olarak 1968 yılında, Berger ve Hinglais'in persistan mikroskobik hematüri, makroskobik hematüri atakları, bazen boğaz ağrısının da eşlik ettiği, nefrotik sendrom olmadan ılımlı ya da ciddi proteinüriye kadar değişen proteinüri saptandığı ve çoğunluğunda normal renal fonksiyonun eşlik ettiği hastalarını bildirmeleriyle tanınmıştır (2,3).

Yapılan çalışmalara bakıldığında, Primer IgA nefropatisinin immünohistokimyasal olarak glomerüllerde diffüz mezengiyal IgA depositlerinin tanımlandığı immün kompleks ilişkili bir glomerülonefrit olduğu anlaşılmıştır.

IgAN olan hastalar epizodik gross hematüri, hızla ilerleyen glomerülonefrit, nefrotik sendrom veya kronik böbrek yetmezliğine ait semptom ve bulgularla başvurabilirler. Aynı zamanda IgA nefropatisi renal replasman tedavisi gerektiren son dönem böbrek yetmezliğinin de önemli nedenlerinden biridir (4).

2.1.2. Epidemiyoloji

IgAN dünyada en sık görülen primer glomerülonefrittir (GN). Farklı coğrafi bölgeler arasında prevalans oranı değişebilir. Asya'da tüm primer glomerüler hastalıkların %30-35'i iken bu oran %45'e kadar çıkabilir. Avrupa'da bu oran %30-%40 civarındadır. Yakın zamanda IgAN, Amerika'da genç erişkin beyaz ırkta en sık görülen primer glomerüler hastalık olarak rapor edilmiştir (5). Ülkemizde yapılan bir çalışmada primer glomerüler hastalıkların %17,2'sini immunglobulin A nefropatisinin oluşturduğu saptanmıştır (32).

Bunun yanında Çin'de yapılan bir çalışmada 13.519 hastanın böbrek biyopsisi incelenmiş ve birincil glomerüler hastalıklar arasında IgA nefropatisi sıklığı %45.26 olarak hesaplanmıştır (6). Daha önceleri masum bir hastalık olarak bilinen IgA nefropatisi hastalarının uzun dönem izlemlerinde, hastaların yaklaşık üçte birinde Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY) geliştiği gözlemlenmiştir (31).

Ig A nefropatisi popülasyondaki her yaştaki bireylerde görülebilen bir nefropatidir fakat en sık ikinci ve üçüncü dekatta yaygındır ve hastaların % 80'i 16 ile 35 yaşları arasındadır (7). Ortalama yaş ise 35.9 ± 12.9 olarak saptanmıştır. Kadın/Erkek oranı ise 19/21 olarak saptanmıştır (8).

Literatürde çalışmalar incelendiğinde IgA nefropatisi erkeklerde daha sık görülmektedir ki erkek/kadın oranının 6 olduğu çalışmalar da bulunmaktadır (9).

Prevalansın coğrafik ve genetik varyasyonlar göstermesinin yanında bölgeden bölgeye idrar anormalliklerine ve renal biyopsi yapmaya yönelik değişen yaklaşımlar da tanı sıklığının değişken olmasına neden olur; çünkü asemptomatik idrar anormallikleri oldukça yaygın bir tablodur.

2.1.3. Etiyoloji

Şu ana kadar IgA nefropatisine yol açan belirli bir etiyolojik faktör bulunamamıştır (10). Bugüne kadar etiyolojik ajan olarak kesin bir ajan belirlenemediği gibi hastaların tipik makroskopik hematüri ataklarının üst solunum yolu enfeksiyonlarıyla ilişkili bulunması dikkatin mikrobiyolojik ajanlar üzerinde toplanmasına neden olmuştur. Bunun yanında etiyolojide bazı gıda antijenleri de sorumlu tutulmuştur. Ancak bu antijenlerden hiçbiri glomerüllerde biriken depozitlerde gösterilememiştir. Klinik olarak sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonlarını takiben görülen makroskopik hematüriyle (sinfarenjitik hematüri) karakterize olarak bilinen IgA nefropatisi aslında geniş bir klinik spektruma sahiptir ve hiçbir klinik bulgu patognomonik olarak karşımıza çıkmamaktadır (11).

2.1.4. Genetik

IgA nefropatisi çoğunlukla sporadik olarak karşımıza çıkmakta ve ailesel geçişli hastalık olarak kabul edilmemektedir. Bununla birlikte genetik bazı faktörlerin bazı kişilerde IgA nefropatisi gelişmesinde etkili olabileceğinden şüphelenilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda insan lökosit antijenleri (Human leukocyte antigens (HLA)) suçlanmıştır. Bu antijenlerin hastalığın meydana gelmesinde ve progresyonunda etkili olduğu gösterilmiştir (4).

Bunun yanında Familial IgA nefropatisin'de etken olabilecek şüpheli genlerin ortaya çıkarılması için genetik analiz çalışmaları yapılmaktadır. IgA nefropatili, İtalya'dan 24 Amerika'dan toplamda 6 olmak üzere 30 ailenin katıldığı bir çalışmada tüm genom

görüntüleme kullanılarak analiz yapılmıştır. Bu çalışmada hastaların akrabalarının %60'nda kromozom 6 üzerinde polimorfik bir takım markerlarla 6q22-23'de bir lokus sınırlandırılmasına gidilmiş ve bu bölgenin hastalık ile yakın ilişkisi olduğu tanımlanmıştır (4).

2.2. Patogenezi

Tanımlanması üzerinden 30 yıldan fazla süre geçmiş olan IgA nefropatisinin gelişim süreci halen tam olarak aydınlatılamamıştır (10,12). Ailesel IgAN kümelenmelerini inceleyen raporlar, hastalık gelişim ve ilerlemesinde genetik faktörlerin güçlü bir etkisi olduğunu saptamıştır. 6q22-23 ile ilişkili lokusun hastalıkla bağlantılı bulunduğunu bulan çalışmalar da mevcuttur (10). Bunun yanında kompleman sisteminin bir yolağı olan mannoz bağlayıcı lektin yolağının genetik polimorfizmleri ile glomerüler IgA birikim paternleri arasında ilişki olduğu da gösterilmiştir. Serum IgA düzeyi hastaların yaklaşık % 35'inde yüksek saptanmıştır fakat bu yüksekliğin hastalık patogenezi ile bir ilişkisi olduğu gösterilememiştir (12).

IgA, insan vücudunda esas olarak mukozal savunmada görev almaktadır. IgA'nın iki alt tipi bulunmaktadır bunlar IgA1 ve IgA2 olarak adlandırılmıştır. Her ikisi de vücutta hem monomerik (mIgA) hem de polimerik (pIgA) şekilde bulunabilir. Mukozal antijenlerin sunumu sonucunda, mukoza ilişkili lenfoid doku plazma hücreleri, polimerik IgA üretmekte ve üretilen bu polimerik IgA epitelden mukozal sıvılara geçmektedir. Dolaşımdaki IgA ise çoğunlukla kemik iliği kaynaklı monomerik IgA1'dir ve fonksiyonu henüz net olarak bilinmemektedir. Dolaşımda bulunan IgA1 ise karaciğerde hepatosit asialoglikoprotein ve kuppfer hücre Fcα reseptörleri vasıtası ile temizlenmektedir (12).

IgA nefropatisinin patolojisini basamaklarla incelersek;

1.Aşama

IgA üreten B lenfositler uyarım sonrası mukozadan sistemik dolaşıma geçmektedirler. Bu geçiş üst solunum yolu enfeksiyonu ya da gastroenterit gibi mukozal immün sistem aktivasyonuna yol açabilecek klinik tablolarla aynı döneme rastlamaktadır. Bu hücrelerce üretilen IgA moleküllerinin menteşe bölgelerindeki galaktozilasyon eksikliği, polimerizasyon varlığı gibi yapısal kusurları vardır (13). Bunun yanında tonsillit gibi klinik tabloların nefritojenik IgA1 molekülünün oluşumuna yol açtığı konusunda da güçlü şüpheler mevcuttur (14). IgA yapılarındaki galaktozilasyon kusuru bu moleküllere karşı otoantikor gelişmesine bunun sonucunda immün komplekslerin daha kolay ve daha yoğun oluşmasına

yol açar. Invitro koşullarda galaktozilasyon kusuru olan IgA içeren immün komplekslerin fibronektin ve tip IV kollajene ilgisinin fazla olduğu da gösterilmiştir (15).

2.Aşama

Sistemik dolaşımdaki yapısı anormal olan bu immünglobülinlere karşı otoantikor gelişmesi (16).

3.Aşama

Anormal IgA molekülleri ile bunlara karşı gelişmiş otoantikorların birleşmesiyle immüno kompleks oluşumu (16).

4.Aşama

İmmün komplekslerin renal glomerüler mezangiyumda birikmesi (16).

5.Aşama

Mezangiyal immün kompleks birikimi kompleman sistem aktivasyonu ve inflamasyona yol açarak doku hasarı gelişmesi (16).

Deglikolize IgA1, diğer proteinlere ve mezangiuma doğal IgA molekülüne göre daha büyük afinite göstermektedir (10). Mezengial hücre aktivasyonu, IgA'nın kompleman sistemini aktive edici yeteneği sayesinde çoğalmaktadır (17). Proliferatif ve inflamatuvar stimülasyonların amplifikasyonu renal hasara yol açan kompleman aktivasyonuna yol açmaktadır (18).

IgAN patogenezinde başlatıcı olay, IgA ve kompleman 3 (c3) komplemanının mezengial depolanması gibi gözükmemektedir (8). Mezangiumda biriken ve patogeneze sorumlu IgA, pIgA1'dir (10, 12). Mezengial IgA'nın, başlıca mezengial hücre aktivasyonuna yol açan ve birçok inflamatuvar mediatörün aşırı üretimi ile sonuçlanan polimerik IgA1den oluştuğu bulunmuştur (17). Eşlik eden immunoglobulin G (IgG) ve c3 birikimleri de görülmekte; bu birikimlerin de hastalık patogenezi ve şiddeti ile ilişkili olduğu düşünülmektedir; fakat glomerülonefrit gelişiminde tetikleyici faktörün, diğer birikimlerden ziyade mezengial pIgA1 birikimi olduğu çeşitli hayvan ve insan çalışmaları ile ortaya konmuştur (12).

Patogeneze sorumlu tutulan ana mekanizmalar IgA sentezinin patojenik plgA1 ve mlgA1 lehine bozulması, anormal galaktozilasyon gibi yapısal IgA bozuklukları, retiküloendotelial sistem ve mezengium tarafından patojenik IgA uzaklaştırımının zaafiyete uğraması ve patojen IgA molekül ve komplekslerinin lokal olarak mesengial inflamasyonu; özellikle de mannoz bağlayıcı lektin yolu ile kompleman aktivasyonunu uyarması olarak sıralanabilir (10, 12). IgA nefropatili hastaların kompleman aktivasyon temeline göre iki ayrı gruba ayrılabilceğı gösterdi (8, 19). Glomerüler IgA depolaması lokal kompleman sistem aktivasyonuna öncülük etmektedir(8). Bununla birlikte kompleman aktivasyonunun genellikle alternatif yol aracılığıyla geliştiğı iyi bilinmektedir (8, 17). MBL, L-ficolin, MBP-ilışkiliserinproteaz (MASP) C4d ve C4 bağlayıcı protein negatif glomerular boyanması olan hastalarda, kompleman aktivasyonu alternatif yoldan olmaktadır. Bu boyanmalar pozitif olduğunda kompleman aktivasyonu lektin yolağı üzerinden olmaktadır (19). Ayrıca lektin yolağı aracılıkla glomerüler aktivasyonun olması biyopsi anında daha ciddi renal hastalıkla ilişkilidir (8, 17, 19). Glomerular C4d boyanması da lektin yolağı aktivasyonunun bir markerıdır (19).

Son yayınlarda 4 parça kutubun, mezengiyal IgA depolanması ve IgAN yol açan patolojik hasara yol açtığı doğru kabul edilmektedir: IgA1, mononükleer hücreler ve transferrin reseptörü (CD71/TfR1) ile etkileşen IgA-CD89 kompleks ve mezengial hücrelerde transglutaminas 2 (TGase2) den salınan soluble CD89 ile etkileşerek inflamasyon ve hasara sebebiyet vermektedir.

Önceki çalışmalar mezengial ve tübüler epitelyal hücreler, glomerüler ve tübülointertisyel kompartmanlardaki TGase2'nin, kronik allograft nefropati gibi durumlarda, sonradan gelişecek progresif renal skarlaşmanın erken markerı olduğu gösterilmiştir. Bu durum TGase2' yi IgAN patolojik ve klinik olarak potansiyel değerli bir marker yapar.

Kalsiyum bağımlı bir enzim olan TGase2, renalfibrozis sürecinde ve mezengial hücrelerin aktivasyonunda (inflamasyon ve fibrozise yol açan) birden fazla seviyede rol oynayabileceğı konusunda suçlanmıştır. Themitogen-activated protein kinaz/ekstraselüler –regulatar kinaz (MAPK/ERK) sinyal iletim yolağı; sitokin üretimi, hücresel survival ve inflamasyon gibi birçok selüler fonksiyon açısından suçlanmaktadır (12).

ERK'in çift fosforilize formu (p-ERK) bir aktif kinazdır ve birçok transkripsiyon faktör hedeflerini fosforilize etme yeteneği vardır ve böylece gen transkripsiyon paterninde değişikliğe sebep olabilmektedir.

Son zamanlarda, p-ERK1/2, IgAN'nın inflamatuvar sitokinlerin sekresyonunun içerdiği ve ayrıca renin–anjiyotensin (RAS)-bağımlı mezengial hücre aktivasyonunda rol aldığı gösterilmiştir (12).

2.3. Klinik Prezantasyon

Ig A nefropatisinin ana klinik tablosuna baktığımızda üst solunum yolu enfeksiyonu veya atletik efordan kısa bir süre sonra, sıklıkla tekrarlayan, gros hematüri ve hafif-orta derecede proteinüriyle birlikte olan veya olmayan persisten asemptomatik mikroskobik hematüri şeklinde olduğunu görmekteyiz (4).

IgAN olan hastalar epizodik gross hematüri, hızla ilerleyen glomerülonefrit, nefrotik sendrom veya kronik böbrek yetmezliğine ait semptom ve bulgularla başvurabilirler. IgAN olan hastalarda görülen gross hematüri epizodlarının büyük kısmı üst solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkili bulunmuştur. Farenjit ve makroskobik hematürinin bu senkron birlikteliği sinofaringik nefrit olarak adlandırılmıştır (20).

Gross hematüri genellikle aynı anda veya enfeksiyon başladıktan sonraki ilk 48-72 saat içinde görülür; 3 günden az devam eder ve hastaların yaklaşık üçte birinde muhtemel renal kapsüler şişmeye bağlı olarak bel ağrısı eşlik eder. Bu şekilde görülen klinik başvuru sıklıkla genç yetişkinlerde görülür (20).

Ig A nefropatisi presentasyonu hafif bir klinikten son dönem böbrek yetmezliğine kadar değişebilmektedir (21). Bu hastalık yavaş progresyon gösteren ve nispeten benign bir bozukluktur, ama hastaların %15-25'inde hastalığın seyri sırasında renal transplantasyon gerekmektedir (8,19). Mezengial IgA depolanması inflamatuvar prosese yol açarak mezengial proliferasyon ve interstisyel hasar oluşturmaktadır .

Yapılan çalışmalarda yavaş progresyondan skleroza ve son dönem böbrek yetmezliğine gidişat vakaların %40'nda görülmüştür (2). Başka bir çalışmada 20 yıllık süreçte hastaların %40'nda son dönem böbrek yetmezliğine gidiş gözlenmiştir. Az sayıda vakada hızlı gelişen kresenterik glomerülonefrit görülmektedir (22). Klinik seyirdeki bu değişkenlik IgAN'deki kötü prognozu tahmin edebilmek için klinik ve histolojik özellikleri tanıma girişimlerinin gerekliliğini ortaya koymaktadır (8).

Klinik başvuruya baktığımızda izole idrar anomalileri (hematüri ve/ veya proteinüri) ve normal renal fonksiyon, renal biyopsiye yol açan (hastaların %58 inde) en çok görülen klinik presentasyondur (18).

Hastaların %42 sinde, GFR 60 ml/dk altında olduğu, ortalama proteinürinin 2-4g/gün (%75 de 1 gramdan fazla proteinüri) arasında olduğu ve hastaların %60.3'ünde biyopsi anında hipertansiyon olduğu saptanmıştır (18).

Bunun yanında IgA nefropatisi başka hastalıklara ve sendromlara eşlik edebilmektedir. Bu sekonder nedenler tablo-1 de özetlenmiştir(23):

Tablo I. IgA Nefropatisi'nin Sekonder Nedenleri

Gastrointestinal Hastalıklar ve Karaciğer Hastalıkları
Alkolik siroz, Hepatit C, Non Alkolik Steatohepatit
Çölyak Hastalığı
Crohn Hastalığı Ulseratif Kolit
Viral Enfeksiyonlar
HIV
Sitomegalovirus
Hepatit B
Hepatit C
Diğer Enfeksiyonlar
Kronik Mukozal Enfeksiyonlar
Lyme Hastalığı, Klamidya Pnomonisi
Malarya, Şiştozomiazis
Otoimmün Hastalıklar
Ankilozan Spondilit
Romatoid Artrit
Sistemik Lupus Eritematozus
Dermatitis Herpetiformis
Sjögren Sendromu
Psöriazis
Solunum Sistemi Hastalıkları

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
Bronkopnömoni
İdiopatik Pulmoner Fibrozis
Kistik Fibrozis
Neoplaziler
IgA Myelom
Hodgkin, Non-Hodgkin Lenfoma
Renal Hücreli Karsinom
Kutanöz T Lenfoma
Akciğer Kanseri

2.4. Prognoz

Ig A nefropatisi genellikle benign bir seyir gösterse de, Ig A nefropatili hastaların %30 kadarında ileri dönemde son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir (7). 2009 yılında yayımlanan Oxford Sınıflaması klinik sonucun bağımsız belirleyicisi olan dört histolojik özelliği içermektedir (24).

Tablo II : Oxford Sınıflama Sistemi

Değişken	Tanımlama	Skor
Mezangial hipersellülarite (M)	Mezangial alan başına düşen mezangial hücre sayısı: * <4 ise =0 * 4-5 ise =1 * 6-7 ise =2 * >8 ise =3 Mezangial hipersellülarite skoru tüm glomerüllerin ortalama skorudur	M0=0.5 ve altı M1>0.5
Endokapiller hipersellülarite (E)	Glomerüler kapiller lümeni içinde hücre artışı ve buna bağlı lümen daralması	E0=yok E1=var
Segmental skleroz (S)	Glomerüler yumağın herhangi bir kısmında skleroz olması, fakat global skleroz ile adezyon değerlendirilmemelidir.	S0=skleroz yok S1=skleroz var
İnterstisyel fibrozis Tübüler atrofi (T)	Tübüler atrofi ya da interstisyel fibrozdan ön planda olanın etkilediği kortikal doku oranı	T0=%0-25 T1=%26-50 T2>%50

*Mezangial hipersellülarite skoru PAS (Periodic acid-Schiff) ile boyalı kesitlerde değerlendirilmelidir. Glomerüllerin yarısından fazlası 3'ten fazla hücre içeriyorsa M1 olarak kategorize edilir. Dolayısıyla mezangiyal skorun hesaplanması için her zaman formal hücre sayımı gerekemeyebilir.

IgAN Sınıflandırması Çalışma Grubu da , MEST-C skorunu oluşturmak için Oxford Sınıflamasına kresent oluşumunu eklemiştir (25). MEST-C skorunun özellikleri aşağıdaki gibi sıralanabilir:

M-Mesangial hiperselüllerite: Bir glomerülün herhangi bir mesangial bölgesinde dört mesangial hücreden daha fazlasının görülmesi olarak tanımlanır. M0, glomerüllerin %50'sinden daha azında mesangial hiperselülleritedir. M1 %50 'sinden daha fazlasında mesangial hiperselülleritedir.

E-Endokapiller hiperselülarite: Glomerüler kapiller lümeni içinde hücre artışı ve buna bağlı lümen daralmasıdır. E0, hiperselüleritenin yokluğu; E1 herhangi bir glomerülde hiperselülaritedir.

S-Segmental skleroz: Glomerüler yumağın herhangi bir kısmında skleroz olması, fakat global skleroz ile adezyon değerlendirilmemelidir. S0, segmental glomerulosklerozun yokluğu, S1 herhangi bir glomerulusda segmental glomerülosklerozun varlığıdır.

T-İnterstisyel fibrozis, Tübüler atrofi: Tübüler atrofi ya da interstisyel fibrozisden ön planda olanın etkilediği kortikal doku oranıdır. T0% 0-25; T1% 25-50'dir; T2% 50'dir.

C-Kresent: C0 kresent olmaması, C1 glomerulun dörtte birinden daha azında kresent olması, C2 glomerulun dörtte birinden daha fazlasında kresent olması olarak tanımlanmıştır.

Kidney Disease Global Outcomes (KDIGO) grubu, 2012 Glomerulonefrit Klinik Uygulama Kılavuzu, IgAN'de proteinürinin en güçlü prognostik faktör olduğunu ve birçok büyük gözlemsel çalışmada ve aynı zamanda prospektif çalışmalarda diğer risk faktörlerinden bağımsız olan doz bağımlı bir etkisi olduğunu ifade etmektedir (5).

Başvuru sırasında yüksek serum kreatinin düzeyi ($> 1,2\text{mg/dl}$) diyastolik tansiyonun 95 mm Hg üstünde olması veya antihipertansif tedavi ihtiyacının olması böbrek biyopsisinde geniş interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi bulunması, biyopside C4d boyanma kötü renal sonlanımın diğer belirleyicileridir (20 26).

2.5. Kompleman Sistemi ve C4d

IgA nefropatisi patogenezinde mezangial immün birikim sonrası doku hasarı gelişir. Bu immün hasarın gelişiminde rol alan önemli faktörlerden birisi de kompleman sistemidir. Glomerülde immünkompleks birikimi sonrası ortaya çıkan inflamasyonda kompleman sisteminin rolü olduğu bilinmektedir. Kompleman sistemi üç farklı yolla aktive olur bu yollar; klasik yol, alternatif yol veya lektin yoludur.

Önceleri IgA nefropatisinde tüm hastalarda kompleman sisteminin alternatif yolunun aktive olduğu düşünülmekteydi. Lektin yolunun tanımlanması sonrası bazı hastaların

böbrek biyopsilerinde bakılan C4d komponentinin varlığı alternatif yol dışında lektin yolunun da aktive olabileceğini düşündürmüştür (27, 28).

C4d'nin kullanım alanlarına bakıldığında özellikle organ transplantasyonu ile ilgili yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Fransa'da yapılan bir çalışmada, akciğer transplantasyonu olan 48 hastadan alınan 158 transbronşiyal biyopsini örneği incelenmiş ve C4d birikimi olan hastalarda organ rejeksiyonu riskinin artığı gösterilmiştir (30)

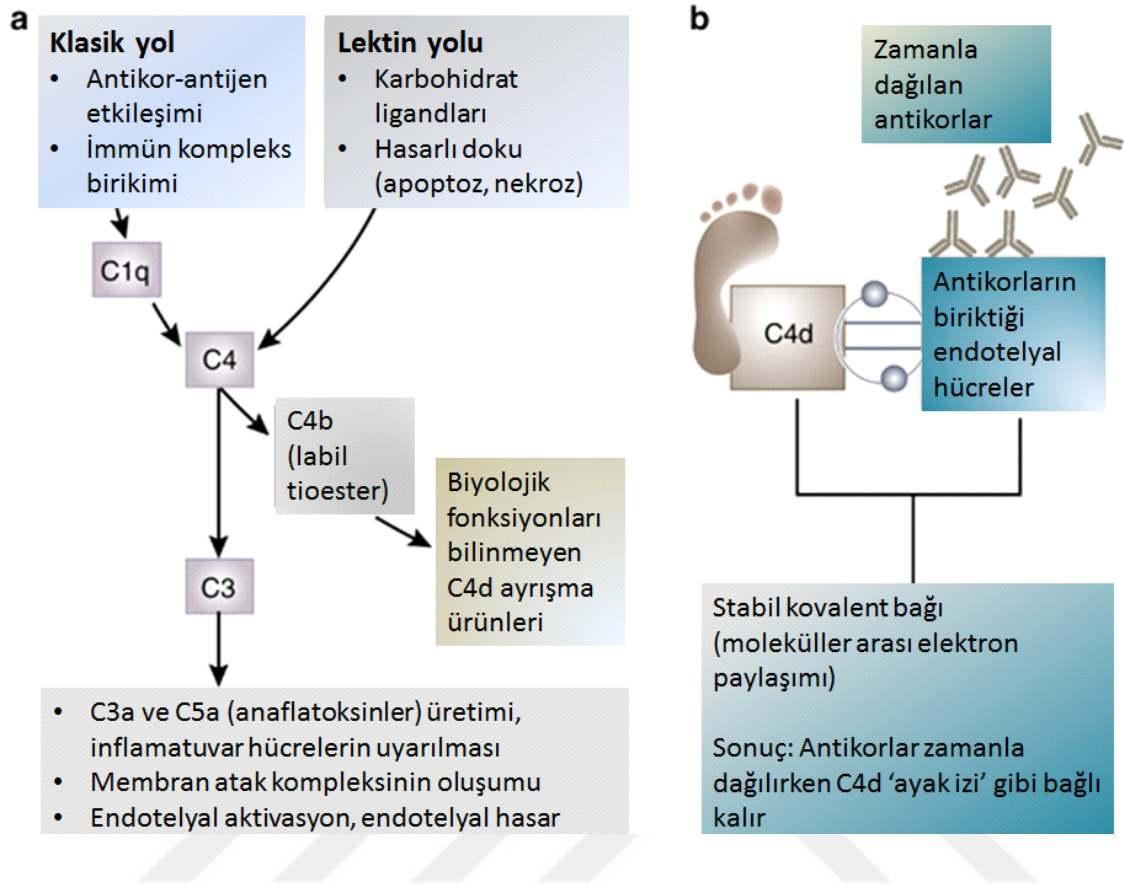
Literatürde C4d ve renal transplantasyon ile ilgili yayınlar da bulunmaktadır. C4d, 90'lı yılların sonlarında böbrek nakli hastalarında antikor aracılı rejeksiyonu göstermek için kullanılmaya başlanmış ve renal transplantasyonda kullanılan Banff sınıflandırmasında akut antikor aracılı rejeksiyon tanı kriterlerinden birisini oluşturacak şekilde bu sınıflandırmaya dahil edilmiştir (30).

Son yıllarda ise glomerülofritlerde C4d üzerine çalışmalar yapılmaktadır. 2009 yılında yayınlanan 59 hastanın değerlendirildiği bir retrospektif kohort çalışmasında incelendiğinde glomerüler C4d boyanması negatif olan IgA nefropatisi hastalarının 10 yıllık renal sağ kalım oranı %90.9 iken, boyanması pozitif olan hastaların renal sağ kalım oranı %43.9 olarak belirlenmiştir (29).

Bu sonuçlara göre glomerüler C4d boyanmasının negatifliğinin agresif tedaviye ihtiyacı olmayacak iyi prognozlu hastaların belirlenmesinde kullanılabileceği öne sürülmüştür. Aynı çalışma grubunun da dahil olduğu 2014 yılında yayınlanan çok merkezli retrospektif bir kohort çalışmasında bu defa 283 hasta değerlendirilmiştir Bu çalışmada ise glomerüler C4d pozitifliğinin IgA nefropatisinde son dönem böbrek yetmezliği gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (1).

Böbrek dokusunda C4d açısından pozitif boyanma olan IgA nefropatisi hastalarında komplemanın lektin yolunun aktif olduğu ortaya koymaktadır. C4d, yapısındaki tiyoester bağı nedeniyle C4 komponentinin yıkılmasıyla oluştuktan sonra özellikle kompleman sisteminin aktif olduğu bölgede dokuya sıkı bir şekilde bağlanır ve antikor gibi yapılara kıyasla çok uzun süre bağlandığı yerde kalır. Bu yüzden C4d molekülü hümmoral immün sistem aktivasyonunun 'ayak izi' olarak da tanımlanmıştır (30).

Tablo III : Kompleman Sisteminde C4d Molekülünün Rolü



(30)

2.6. Tedavi

IgA nefropatisi tedavisi glomerül ve tubuler interstisyumdaki immün ve inflamatuvar sürecin kontrol edilmesine odaklanır. Tedavide renin-anjiyotensin blokajı, proteinürinin azaltılması ve kan basıncı kontrolü ana hedeflerdir (33). IgAN'li hastalarda tedavi anjiyotensin inhibisyonu, kortikosteroid kullanımı ve immünsupresif ilaç tedavisi olarak sınıflandırılabilir.

2.6.1. Anjiotensin İnhibisyonu

Proteinüri >1 g/gün olduğunda: uzun süreli ACEi ya da ARB tedavisini kullanılmalıdır. Hastanın kan basıncına bağlı olarak doz artışı yapılabilir. (34).

2.838 katılımcı arasında yapılan 56 çalışmadan elde edilen kanıtlar, yalnızca antihipertansif ilaçların (çoğunlukla anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü [ACEİ] veya anjiyotensin reseptörü blokörü [ARB]), özellikle proteinüriyi azaltarak hastalara yararlı bir müdahale sağladığını göstermiştir (35). Literatür incelendiğinde ACEİ veya ARB'nin kombine kullanımı ile ilgili çalışmalar da mevcuttur.

Bir çalışmada ACEİ ve ARB kombinasyonun monoterapiye göre proteinüriyi %73 daha fazla azalttığı gösterilmiştir (36).

2.6.2 Kortikosteroidler

GFH >50 ml/dk/1.73m² olup ve 3-6 aylık ACEi veya ARB ile kan basıncı kontrolünün sağlanması için yapılan destek tedavisine cevap vermeyen hastalarda kalıcı proteinüri (≥ 1 g/gün) bulunması halinde 6 aylık kortikosteroid tedavi uygulanması önerilmektedir (34).

Dünyanın farklı ülkelerinde IgA nefropatisinde glukokortikoid tedavisi ile yapılmış farklı çalışmalar mevcuttur. ACEİ ve oral prednizon tedavisini yalnız ACEİ tedavisi ile kıyaslayan bir İtalyan çalışmasında, kombine tedaviyle yıllık ortalama GFH kaybının -6 ml/dk'dan -0.6 ml/dk'ya düştüğü gösterilmiştir (37).

ACEİ kullanan çocuk ve erişkinlerle yapılmış bir Amerikan çalışmasında kortikosteroid tedavisiyle hastaların iki sene sonunda böbrek fonksiyonlarında bir değişiklik olmadığı fakat proteinüri miktarında azalma olduğu gösterilmiştir (38).

Japon Nefroloji Derneği yapılmış çalışmalarda steroid tedavisine bağlı yüksek oranda ciddi yan etki görülmediğini belirtmektedir. Ancak, steroid tedavisi alan Ig A

nefropatisi hastalarında risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve steroid tedavisine başlamadan önce mevcut risk faktörleri açısından önlemler alınması önerilmiştir (39).

2.6.3.İmmünsupresif İlaçlar

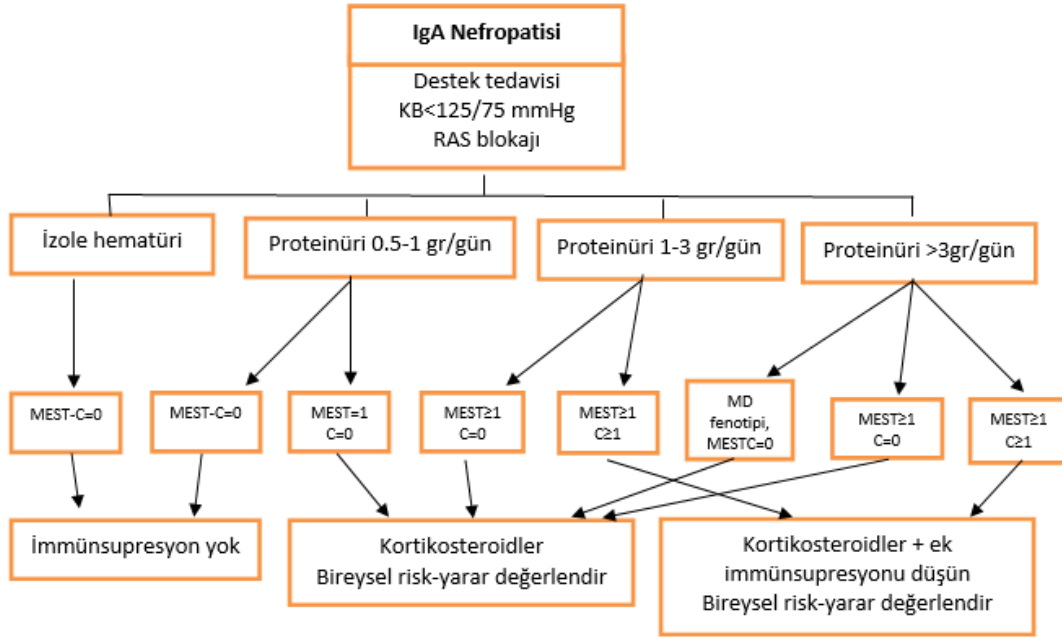
Hızla kötüleşen böbrek fonksiyonu ve kresentik IgAN olmadığı sürece IgAN hastalarında siklofosfamid veya azatioprinin kortikosteroidlerle kombine edilmesi önerilmemektedir. Yine böbrek fonksiyonlarının hızla bozulduğu kresentik IgAN olmadığı sürece, GFH<30 ml/dk/1.73m² olan hastalarda immünsüpresif tedavinin kullanılmaması önerilmektedir (34).

IgA nefropatisinin tedavisinde immünsüpressif ajanlar üzerine yapılan 32 çalışmayı (1781 hasta) analiz eden bir çalışmada kortikosteroidlerin, proteinüriyi, son dönem böbrek hastalığına ilerlemeyi ve serum kreatinininin iki katına çıkma riskini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiş fakat sitotoksik ajanların eklenmesinin bu durumlara faydası kanıtlanamamıştır (40).

Glukokortikoidler ile azatioprin kombine tedavisinin, tek başına glukokortikoid ile karşılaştırıldığı bir çalışmada kombine tedavinin daha fazla yarar sağlamadığı görülmektedir. Serum kreatinini ≤ 2 mg / dL (177 mikromol/L) ve protein atılımı > 1 g/gün olan 207 hastayla yapılan glukokortikoidler ile azatioprin kombine tedavisinin, tek başına glukokortikoid tedavisi ile karşılaştırıldığı çok merkezli randomize bir çalışmada ortalama 4,9 yıllık takip süresinde, başlangıçta plazma kreatinininde yüzde 50'lik bir artışa kadar geçen süre olarak tanımlanan renal sağkalım süresinde bir fark gösterilememiştir. Protein atılımı, her iki grupta, izlemin ilk yılında 2 ila 1,3 g/gün arasında bir düşüş göstermiş, ancak gruplar arasında fark gösterilememiştir. Major yan etkiler ise azatioprin alanlarda almayanlara göre daha sık gözlenmiştir (41).

Tedavi izleminde ve ilaç seçiminde hastanın prognostik faktörlerine göre tedavi planlaması yapılmalıdır. Literatür incelendiğinde ilaç seçiminde MEST skorunun rehber alınmasını öneren çalışmalar mevcuttur. Bu önerilerle paralel olarak 2018 yılında Nephrology Dialysis and Transplantation dergisinde yayınlanan bir yazıda tedavi algoritması Tablo IV'deki gibi özetlenmiştir (42)

Tablo IV : IgA Nefropatisi Tedavi Algoritması



(42)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. İzinler

Araştırma; tasarlanıp, araştırma planı hazırlandıktan sonra Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmuş ve etik kurulun 28.09.2017 tarih, 8 no'lu kararı ve 2017/1245 protokol numarası ile onaylanmıştır [Ek-1].

3.2. Araştırma Bölgesi

1996 yılından beri Aydın ve çevre bölgelere hizmet veren Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi 2010 yılından itibaren Aytepe mevkisindeki yeni binasında hizmet vermektedir. 2200 personelin çalıştığı Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nin 485 servis yatağı, 102 yoğun bakım yatağı olmak üzere toplam 587 tescilli yatağı bulunmaktadır. Tıp Fakültesi bünyesinde 104 Profesör, 30 Doçent, 85 Öğretim üyesi, 3 Uzman doktor, 218 Araştırma Görevlisi toplam 440 akademisyen bulunmaktadır.

3.3. Araştırmanın Tipi

Araştırma, olgu-kohort çalışmasıdır.

3.4. Araştırma Yeri ve Zamanı

Araştırmanın planlanması ve gerekli izinlerin alınması, Mayıs 2017-Ağustos 2018 tarihleri arasında; araştırma verilerinin toplanması Eylül 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Araştırma, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Polikliniği ve Nefroloji Yatan Hasta Servisi'nde gerçekleştirilmiştir.

3.5. Araştırma Evreni, Örnek Büyüklüğü ve Örnek Seçimi

3.5.1. Araştırma Evreni

Araştırmanın evreni, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Polikliniği ve Nefroloji Yatan Hasta Servisi'nde araştırmaya katılımcı alma dönemi (Eylül 2018-Aralık 2018) içerisinde polikliniğe başvuran veya serviste takip edilen tüm Ig A Nefropatisi hastalarıdır.

3.5.2. Araştırmanın Örnek Büyüklüğü

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Nefroloji ve Nefroloji Yatan Hasta Servisi'ne Eylül-Aralık 2018 tarihinde başvuran tüm IgA Nefropatisi hastaları dahil edilmiştir.

3.5.3. Araştırmanın Örnek Seçimi

Araştırmada örnek seçimi yapılmamış olup, araştırma yerlerinde araştırmaya alınma ve dışlanma kriterleri ışığında, 28 IgA Nefropatisi hastası alınmıştır.

3.6. Araştırmaya Alınma, Araştırmadan Dışlanma ve Çıkarılma Kriterleri

3.6.1. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

- Patoloji sonucunda primer IgA nefropatisi saptanan 18 yaşından büyük tüm hastalar

3.6.2. Araştırmada Dışlama Kriterleri

- IgA nefropatisine yol açabilecek sekonder nedenler dışlanmış
 - HBV, HCV, HIV enfeksiyonu
 - Kc sirozu
 - İnflamatuar barsak hastalığı
 - Maligniteler
 - Hematolojik maligniteler
 - Romatizmal hastalık tanısı olan hastalar
- IgA tanısı olmayan hastalar

3.6.3. Çıkarılma Kriterleri

Araştırmada çıkarılma kriterleri bulunmamaktadır.

3.7. Araştırma Süreci

Veri toplama sürecinde, Son 10 yılda ki Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran ve İç Hastalıkları Servisi'ne yatan hastalar retrospektif olarak hastane MIA-MED ve Fonet otomasyon sistemlerinden taranarak tespit edilmiştir. Hastanemizde Nefroloji bölümümüzce böbrek biyopsisi yapılan ve IgA nefropatisi tanısı alan hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastaların böbrek biyopsi parafin blokların da boyama işlemi ve değerlendirilmesi Patoloji Anabilim yapılmıştır. Hastalar, parafin bloklarının C4d pozitif ve negatif boyanma paterni göstermelerine göre iki gruba ayrıştırılmıştır. Hasta dosyalarından hastaların üre, kreatinin, proteinüri, mikroalbuminüri sonuçları, antihipertansif tedavi ve immunsupresif tedavi alma durumları ve süreleri kaydedilmiştir. Hastaların başlangıç ve 1 yıl sonraki üre, kreatinin, proteinüri, mikroalbuminüri düzeylerindeki değişimler retrospektif olarak karşılaştırılarak prognoza etkisi tespit edilmeye çalışılmıştır.

3.8. Veri Toplama Yöntemi, Veri Toplama Araçları, Bağımlı ve Bağımsız Değişkenler

3.8.1. Veri Toplama Yöntemi

Veri toplama sürecinde, hastalar retrospektif olarak hastane MIA-MED ve Fonet otomasyon sistemlerinden taranarak tespit edilmiştir. Hastanemizde Nefroloji bölümümüzce böbrek biyopsisi yapılan ve IgA nefropatisi tanısı alan hastalar çalışmaya alınmıştır ve patoloji preparatları değerlendirilmiştir. Hasta dosyaları incelenerek laboratuvar ve tedavi bilgilerine ulaşılmıştır.

3.8.2. Veri Toplama Araçları

3.8.2.1. Patolojik İnceleme

Olgulara ait patoloji blok ve preparatları arşivden çıkarıldı. Patolojik incelemede; %10'luk nötral tamponlu formalinde tespit edilerek, rutin doku takibi sonrası parafin bloklara gömülü bloklardan hazırlanan 4µm kalınlığında ve hematoksilin eozin boyalı preparatlar tekrar incelenerek önceki bulgular teyit edildi.

İmmunhistokimyasal boyama DAKO Autostainer Universal Staining System (Autostainer Link 48 DAKO, Glostrup, Denmark) kullanılarak yapıldı. İlk önce 4µm kalınlığındaki kesitler pozitif yüklü lamlara alındı. Daha sonra ksilol ile deparafinize edilen kesitler etil alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi. Sonrasında 96°C’de (10 mM/L citrate buffer, pH 6) 40 dakika termostatik banyoda (PT Link) antijen retrieval yapıldı. Kesitler Anti-C4d (C4dpAB) (Biomedica Gruppe Cat.No. BI-RC4D) ile 60 dakika inkübe edildi. Streptavidin-biotin immunoperoxidase teknik ile (K8000 Envision Flex, DAKO, Glostrup, Denmark) otomatize sistem kullanıldı. Renk verecek görüntüyü sağlamak için Diaminobenzidin tetraklorid, (DAB) ile immunoreaksiyonlar gösterildi. Zemin boyanması için kesitlere hematoksilin ile zıt boyama yapıldı. Dehidratasyon için kesitler sırası ile yükselen oranlarda alkol serilerinden geçirildi ve ksilolde saydamlaştırma sonrası balsam ile kaplandı. Pozitif boyandığı bilinen dokular ile pozitif kontrol değerlendirmesi yapıldı. Negatif kontrol için primer antikor yerine normal tavşan IgG kullanılarak uygulandı.

Boyanma aşamasından sonra kesitler ışık mikroskobu (Olympus BX51, Tokyo, Japan) altında 4, 10, 20 ve 40’lık büyütmelemlerde, tek bir patolog tarafından (İM) incelendi. Uygulanan C4d boyanması skorlaması; glomerüller C4d birikim varlığı, peritübüler C4d birikim varlığı, ve peritübüler kapillerlerde C4d birikim varlığına göre yapıldı. Buna göre: boyanma yok “0”, glomerüllerin %1-25 arası boyanması “+”, %25’inden fazlasının C4d ile boyanması “++” olarak skorlandı. Peritübüler ve peritübüler kapiller alanda %10’dan fazla C4d boyanması pozitif olarak kabul edildi.

3.8.2.2. Hasta Dosyaları İnceleme

Hasta dosyalarından hastaların başlangıç ve 1 yıl sonraki üre, kreatinin, proteinüri, mikroalbuminüri sonuçları, antihipertansif tedavi ve immunsupresif tedavi alma durumları ve süreleri kaydedilmiştir.

3.9. Bağımlı ve Bağımsız Değişkenler

3.9.1. Bağımlı değişkenler

C4d boyanma durumu: Bu çalışmanın temel bağımlı değişkeni olarak “IgA nefropatisi tanısı alan hastaların böbrek biyopsilerinin C4d boyanma durumu” dur.

3.9.2. Bağımsız değişkenler

Tedavi öncesi ve sonrası protein, mau, üre, kreatinin, albumin, ürik asit, hemoglobulin, GFR değerleridir.

3.10. Araştırma Takvimi

Faaliyet	Nisan 2017	Mayıs 2017	Eylül 2018-Aralık 2018	Ocak 2019
Tez konusunun belirlenmesi	X			
Veri toplama araçlarının hazırlanması	X			
Etik kurul başvurusunun yapılması		X		
Verilerin Toplanması			X	
Veri tabanı hazırlanması ve veri girişi			X	
Veri analizi			X	X
Araştırma raporunun yazımı			X	X

3.11. Araştırma Bütçesi ve Destekler

Araştırmanın maddi giderlerinin karşılanabilmesi için BAP'dan destek alınmıştır.

3.12. Verilerin Analizi

Araştırma verileri SPSS 21.0 istatistik programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak araştırılmıştır. Araştırmanın tanımlayıcı istatistikleri için normal dağılıma uyan verilerde ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan verilerde ortanca, minimum ve maksimum kullanılarak gösterilmiştir. Araştırmada kategorik değişkenler arasında fark olup olmadığını göstermek için Ki Kare Testi kullanılmıştır. Bağımsız gruplarda sürekli değişkenlerin parametrik özellikleri taşıyanlarının karşılaştırılmasında Student-t Testi, bağımsız gruplarda sürekli değişkenlerin parametrik özellikleri taşımayanlarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Bağımlı gruplarda sürekli değişkenlerin parametrik özellikleri taşıyanlarının karşılaştırılmasında Eşleştirilmiş T Testi, bağımsız gruplarda sürekli değişkenlerin parametrik özellikleri taşımayanlarının karşılaştırılmasında Wilcoxon Testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0,05'den küçük saptanması koşulu aranmıştır.

4. BULGULAR

4.1. C4d Boyanması Pozitif Kabul Edilen ve C4d Boyanması Negatif Kabul Edilen IgA Nefropatisi Hastalarının Cinsiyet Bakımından Karşılaştırılması

Çalışmaya 54 hasta dahil edilmiş olup, bunlardan 27 kişi böbrek biyopsisi C4d boyanması pozitif kabul edilen, 15 kişi böbrek biyopsisi C4d boyanması negatif kabul edilen, 12 kişi böbrek biyopsisi C4d boyanması çeşitli sebeplerden dolayı gerçekleşememiş olan IgA Nefropatisi hastasıdır. Kadınların %46,2'si C4d boyanması pozitif saptanan IgA Nefropatisi hastası, %53,8'i C4d boyanması negatif saptanan IgA Nefropatisi hastasıdır. Erkeklerin %72,4'ü C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastası, %27,6'sı C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastasıdır. Ayrıntılar tablo V'te verilmiştir.

Tablo V. C4d boyanması pozitif ve C4d boyanması negatif saptanan IgA Nefropatisi hastalarının cinsiyet bakımından karşılaştırılması

	C4d (+)		C4d (-)		Toplam		p
	s	%	S	%	s	%	
Kadın	6	46,2	7	53,8	13	100	0,163
Erkek	21	72,4	8	27,6	29	100	

4.2. C4d Boyanması Pozitif ve C4d Boyanması Negatif olan IgA Nefropatisi Hastalarının Yaş Bakımından Karşılaştırılması

Sayısal değişkenlerin dağılımları incelendiğinde yaş C4d boyanması pozitif kabul edilen ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarında normal dağılmaktadır. C4d boyanması pozitif kabul edilen ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastaları yaş bakımından karşılaştırılmış olup ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir. Ayrıntılar Tablo VI'da verilmiştir.

Tablo VI. C4d boyanması pozitif kabul edilen ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının yaş bakımından karşılaştırılması

	C4d (+)					C4d (-)					t	p
	Ort.	Ortanca	Min.	Maks.	SS	Ort.	Ortanca	Min.	Maks.	SS		
Yaş	41,1	37,0	19,0	69,0	12,7	44,1	44,0	21,0	83,0	16,2	-0,660	0,512

4.3. C4d Boyanması Pozitif Kabul Edilen ve C4d Boyanması Negatif Kabul Edilen IgA Nefropatisi Hastalarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Protein, Mau, Üre, Kreatinin, Albumin, Ürik Asit, Hemoglobulin, GFR Değerleri Bakımından Karşılaştırılması

Sayısal değişkenlerin dağılımları incelendiğinde tedavi öncesi üre, tedavi öncesi ürik asit, tedavi sonrası ürik asit, tedavi öncesi hemoglobin, tedavi sonrası hemoglobin, tedavi öncesi GFR, tedavi sonrası GFR her iki grupta normal dağılmakta iken, tedavi öncesi protein, tedavi sonrası protein, tedavi öncesi mau, tedavi sonrası mau, tedavi sonrası üre, tedavi öncesi kreatinin, tedavi sonrası kreatinin, tedavi öncesi albumin, tedavi sonrası albumin normal dağılmamaktadır . C4d boyanması pozitif kabul edilen ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastaları tedavi sonrası protein bakımından karşılaştırılmış olup ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (**p=0,041**). C4d boyanması pozitif kabul edilen ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastaları tedavi sonrası mau bakımından karşılaştırılmış olup ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (**p=0,013**). Ayrıntılar Tablo VII’de verilmiştir.

Tablo VII. C4d boyanması pozitif ve C4d boyanması negatif olan İgA nefropatisi hastalarının tedavi öncesi ve sonrası protein, mau, üre, kreatinin, albumin, ürik asit, hemoglobulin, GFR değerleri bakımından karşılaştırılması

	C4d (+)						C4d (-)						t	U	p
	s	Ort.	Ortan ca	Min.	Maks.	SS	s	Ort.	Ortan ca	Min.	Maks.	SS			
Tedavi Öncesi Protein	26	2156,5	1689,0	140,6	6614,0	1766,7	14	1618,9	1470,0	12,6	5506,0	1497,9	-	145,000	0,294
Tedavi Sonrası Protein	16	2555,9	1433,5	268,0	14832,0	3551,6	12	812,6	834,5	46,0	1626,0	499,3	-	52,000	0,041
Tedavi Öncesi Mau	25	1560,1	1274,0	73,0	5284,0	1269,2	14	1346,6	906,5	77,0	3910,0	1269,8	-	151,000	0,482
Tedavi Sonrası Mau	16	1673,2	1035,5	88,0	8475,0	2048,1	12	471,4	451,5	7,0	1179,0	394,2	-	43,000	0,013
Tedavi Öncesi Üre	26	47,8	38,5	19,0	138,0	28,7	15	64,5	36,0	14,0	288,0	68,2	- 1,099	-	0,278
Tedavi Sonrası Üre	18	46,2	39,0	15,0	119,0	27,7	12	51,7	39,5	18,0	176,0	44,7	-	107,000	0,966
Tedavi Öncesi Kreatinin	27	1,7	1,4	,5	7,0	1,4	15	2,0	1,2	,4	8,2	2,2	-	192,000	0,782
Tedavi Sonrası Kreatinin	18	1,7	1,3	,5	8,6	1,9	11	1,6	1,0	,6	6,8	1,8	-	92,500	0,769
Tedavi Öncesi Albumin	27	3,5	3,5	2,0	4,4	,6	15	3,7	4,1	1,2	4,5	,9	-	133,500	0,068
Tedavi Sonrası Albumin	17	3,9	4,1	2,3	4,8	,7	11	4,1	4,3	2,5	4,7	,6	-	74,000	0,355
Tedavi Öncesi Ürik Asit	27	6,7	7,2	3,3	11,1	2,4	15	5,8	5,8	1,2	9,1	2,2	1,185	-	0,242
Tedavi Sonrası Ürik Asit	17	6,7	6,6	2,9	9,7	2,0	11	6,3	6,3	3,8	9,2	1,9	0,451	-	0,655
Tedavi Öncesi Hemoglob in	27	12,2	12,6	2,4	16,1	3,0	15	11,6	11,2	6,1	15,8	2,9	0,631	-	0,531
Tedavi Sonrası Hemoglob in	17	13,3	13,7	9,4	16,1	1,9	12	12,7	12,6	9,7	16,2	2,2	0,754	-	0,457
Tedavi Öncesi GFR	27	66,6	50,0	10,0	126,0	37,5	15	73,9	73,8	7,9	132,0	45,2	- 0,557	-	0,580
Tedavi SonrasıGFR	17	78,4	83,0	7,0	131,0	41,7	13	70,0	55,8	6,1	128,0	43,7	0,534	-	0,596

4.4. C4d Boyanması Pozitif Kabul Edilen ve C4d Boyanması Negatif Kabul Edilen IgA Nefropatisi Hastalarının Tedavi Öncesi Protein, Mau, Üre, Kreatinin, Albumin, Ürik Asit, Hemoglobulin, GFR değerleri ile Tedavi Sonrası Protein, Mau, Üre, Kreatinin, Albumin, Ürik Asit, Hemoglobulin, GFR Değerlerinin Karşılaştırılması

Sayısal değişkenlerin dağılımları incelendiğinde C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarında protein, mau, üre, kreatinin, albumin değerleri ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarında üre, kreatinin, albumin değerleri normal dağılmaz iken, C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarında ürik asit, hemoglobulin, GFR değerleri ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarında protein, mau, ürik asit, hemoglobulin, GFR değerleri normal dağılmaktadır. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarında protein, mau, üre, kreatinin, albumin, ürik asit, hemoglobulin, GFR değerleri ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarında üre, kreatinin, albumin, ürik asit, hemoglobulin değerleri tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiş olup, C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarında protein, mau, GFR değerleri tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (**p=0,041; p=0,032; p=0,047**). C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarında protein değeri ortalaması tedavi öncesi 1618,8±1497,9 iken, tedavi sonrası 812,5±499,3, mau değeri ortalaması tedavi öncesi 1346,5±1269,7 iken, tedavi sonrası 471,4±394,2, GFR değeri ortalaması tedavi öncesi 73,9±45,2 iken, tedavi sonrası 70,0±43,7 bulunmuştur. Ayrıntılar tablo VIII’de verilmiştir.

Tablo VIII. C4d boyanması pozitif kabul edilen ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının tedavi öncesi Protein, Mau, Üre, Kreatinin, Albumin, Ürik Asit, Hemoglobulin, GFR değerleri ile tedavi sonrası Protein, Mau, Üre, Kreatinin, Albumin, Ürik Asit, Hemoglobulin, GFR değerlerinin karşılaştırılması

		s	Ort.	Ortanca	Min.	Maks.	SS	p
C4d (+)	Tedavi Öncesi Protein	26	2156,5	1689,0	140,6	6614,0	1766,6	0,959
	Tedavi Sonrası Protein	16	2555,9	1433,5	268,0	14832,0	3551,6	
	Tedavi Öncesi Mau	25	1560,1	1274,0	73,0	5284,0	1269,1	0,918
	Tedavi Sonrası Mau	16	1673,1	1035,5	88,0	8475,0	2048,1	
	Tedavi Öncesi Üre	26	47,7	38,5	19,0	138,0	28,6	0,296
	Tedavi Sonrası Üre	18	46,1	39,0	15,0	119,0	27,6	
	Tedavi Öncesi Kreatinin	27	1,6	1,4	0,5	7,0	1,4	0,842
	Tedavi Sonrası Kreatinin	18	1,7	1,2	0,5	8,6	1,8	
	Tedavi Öncesi Albumin	27	3,5	3,5	2,0	4,4	0,6	0,162
	Tedavi Sonrası Albumin	17	3,9	4,1	2,3	4,8	0,7	
	Tedavi Öncesi Ürik Asit	17	6,7	7,2	3,3	11,1	2,4	0,493*
	Tedavi Sonrası Ürik Asit	17	6,7	6,6	2,9	9,7	2,0	
	Tedavi Öncesi Hemoglobin	17	12,2	12,6	2,4	16,1	3,0	0,288*
	Tedavi Sonrası Hemoglobin	17	13,3	13,7	9,4	16,1	1,9	
	Tedavi Öncesi GFR	17	66,6	50,0	10,0	126,0	37,5	0,360*
	Tedavi Sonrası GFR	17	78,4	83,0	7,0	131,0	41,7	
C4d (-)	Tedavi Öncesi Protein	14	1618,8	1470,0	12,6	5506,0	1497,9	0,041*
	Tedavi Sonrası Protein	12	812,5	834,5	46,0	1626,0	499,3	
	Tedavi Öncesi Mau	14	1346,5	906,5	77,0	3910,0	1269,7	0,032*
	Tedavi Sonrası Mau	12	471,4	451,5	7,0	1179,0	394,2	
	Tedavi Öncesi Üre	15	64,4	36,0	14,0	288,0	68,1	0,755
	Tedavi Sonrası Üre	12	51,6	39,5	18,0	176,0	44,7	
	Tedavi Öncesi Kreatinin	15	2,0	1,2	0,4	8,2	2,2	0,123
	Tedavi Sonrası Kreatinin	11	1,6	1,0	0,6	6,8	1,8	
	Tedavi Öncesi Albumin	15	3,7	4,1	1,2	4,5	0,9	0,402
	Tedavi Sonrası Albumin	11	4,1	4,3	2,5	4,7	0,6	
	Tedavi Öncesi Ürik Asit	11	5,8	5,8	1,2	9,1	2,2	0,516*
	Tedavi Sonrası Ürik Asit	11	6,3	6,3	3,8	9,2	1,9	
	Tedavi Öncesi Hemoglobin	12	11,6	11,2	6,1	15,8	2,9	0,111*
	Tedavi Sonrası Hemoglobin	12	12,7	12,6	9,7	16,2	2,2	
	Tedavi Öncesi GFR	13	73,9	73,8	7,9	132,0	45,2	0,047*
	Tedavi Sonrası GFR	13	70,0	55,8	6,1	128,0	43,7	

*Eşleştirilmiş T Testi

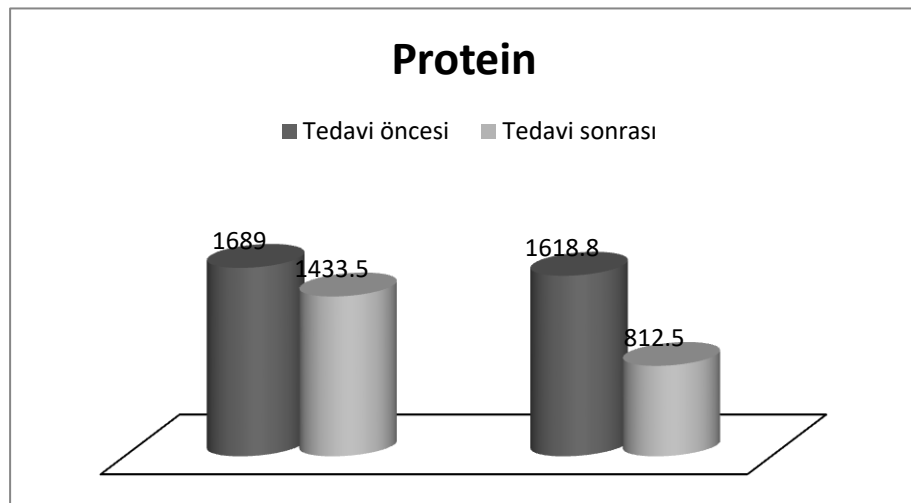
4.5. C4d Boyanması Pozitif Kabul Edilen IgA Nefropatisi Hastalarının ve C4d Boyanması Negatif Kabul Edilen IgA Nefropatisi Hastalarının Protein, Mau, Üre, Kreatinin, Albumin, Ürik Asit, Hemoglobulin, GFR Değişim Değerleri Bakımından Karşılaştırılması

Sayısal değişkenlerin dağılımları incelendiğinde üre, kreatinin, albumin, ürik asit, hemoglobulin, GFR değişim değerleri normal dağılmaz iken protein mau değişim değerleri normal dağılmaktadır. Tedavi sonrası protein değişim ortalaması C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarında $293,3 \pm 2785,2$, C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarında $-940,3 \pm 1407,3$, tedavi sonrası mau değişim ortalaması C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarında $58,1 \pm 1525,3$, C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarında $-953,7 \pm 1348,5$, tedavi sonrası üre değişimi ortanca değeri C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarında 5,6 (-15,0 – 44,0), C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarında 4,8 (-47,0 – 95,0), tedavi sonrası kreatinin değişimi ortanca değeri C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarında 0,4 (-0,7 – 6,4), C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarında 0,1 (-0,2 – 1,5), tedavi sonrası albumin değişimi ortanca değeri C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarında 0,4 (-1,5 – 1,8), C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarında 0,0 (-0,6 – 1,8), tedavi sonrası ürik asit değişimi ortanca değeri C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarında 0,0 (-1,4 – 5,0), C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarında 0,1 (-1,9 – 6,1), tedavi sonrası hemoglobulin değişimi ortanca değeri C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarında 0,9 (-4,6 – 3,9), C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarında 0,3 (-0,9 – 5,7), tedavi sonrası GFR değişimi ortanca değeri C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarında 5,0 (-27,0 – 39,2), C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarında -1,8 (-19,0 – 3,0) olarak bulunmuştur. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastaları ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastaları, protein, mau, üre, kreatinin, albumin, ürik asit, hemoglobulin, GFR değişim değerleri bakımından karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir. Ayrıntılar Tablo IX’da verilmiştir.

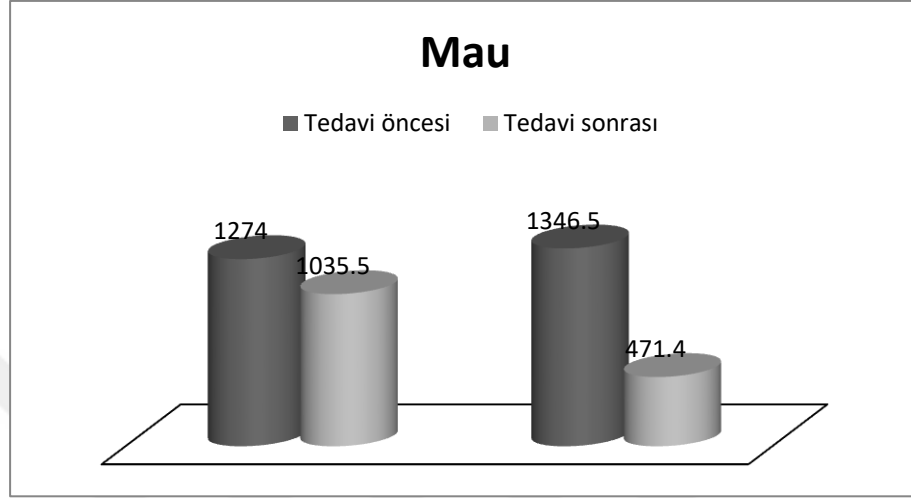
Tablo IX. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının Protein, Mau, Üre, Kreatinin değişim değerleri bakımından karşılaştırılması

		s	Ort.	Ortanca	Min.	Maks.	SS	t	U	p
Protein Değişim	C4d (+)	16	293,3	-333,5	-3869,0	8218,0	2785,2	1,401	-	0,173
	C4d (-)	12	-940,3	-634,0	-4664,0	514,0	1407,3			
Mau Değişim	C4d (+)	16	58,1	-151,0	-2764,0	3191,0	1525,3	1,823	-	0,080
	C4d (-)	12	-953,7	-539,0	-3863,0	339,0	1348,5			
Üre Değişim	C4d (+)	18	5,6	3,0	-15,0	44,0	15,7	-	100,500	0,751
	C4d (-)	12	4,8	0,5	-47,0	95,0	33,6			
Kreatinin Değişim	C4d (+)	18	0,4	0,0	-0,7	6,4	1,6	-	76,500	0,307
	C4d (-)	11	0,1	0,1	-0,2	1,5	0,4			
Albumin Değişim	C4d (+)	17	0,2	0,4	-1,5	1,8	0,8	-	78,000	0,464
	C4d (-)	11	0,2	0,0	-0,6	1,8	0,6			
Ürik Asit Değişim	C4d (+)	17	0,3	0,0	-1,4	5,0	1,6	-	93,000	0,981
	C4d (-)	11	0,4	0,1	-1,9	6,1	2,1			
Hemoglobulin Değişim	C4d (+)	17	0,5	0,9	-4,6	3,9	1,8	-	94,000	0,723
	C4d (-)	12	1,0	0,3	-0,9	5,7	2,1			
GFR Değişim	C4d (+)	17	3,7	5,0	-27,0	39,2	16,1	-	73,500	0,121
	C4d (-)	13	-4,2	-1,8	-19,0	3,0	6,9			

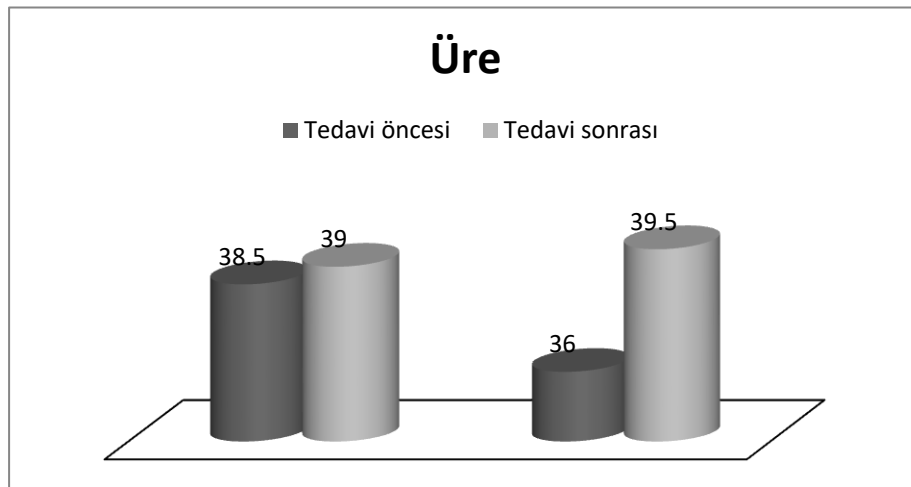
Grafik I. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının tedavi öncesi ve sonrası protein değerleri tanımlayıcı istatistikleri



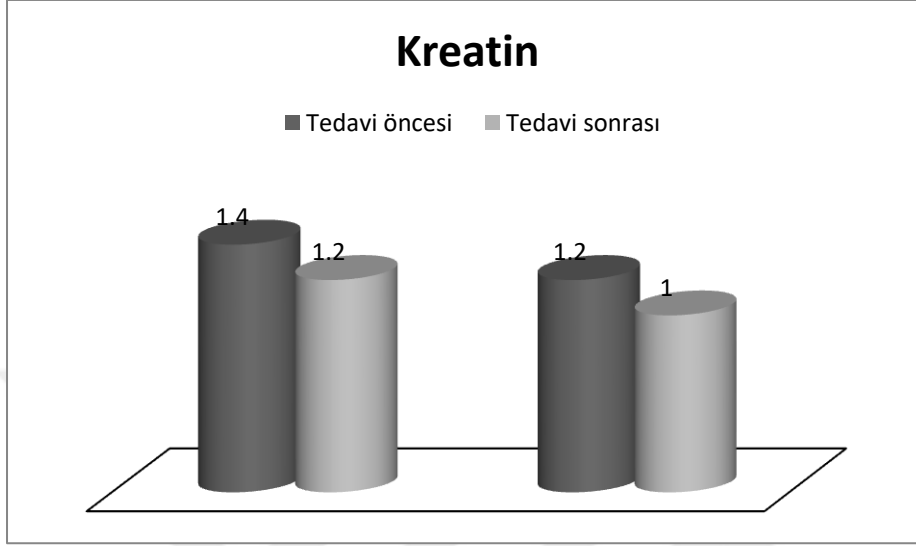
Grafik II. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının tedavi öncesi ve sonrası mau değerleri tanımlayıcı istatistikleri



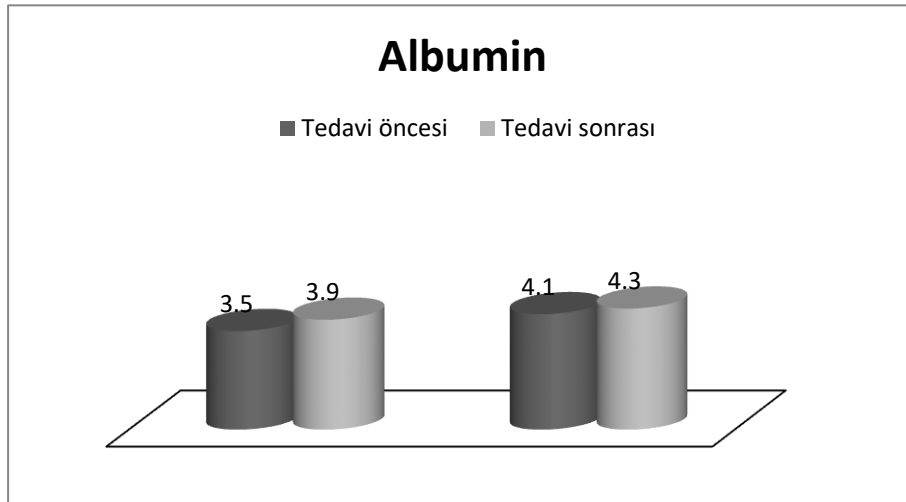
Grafik III. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının tedavi öncesi ve sonrası üre değerleri tanımlayıcı istatistikleri



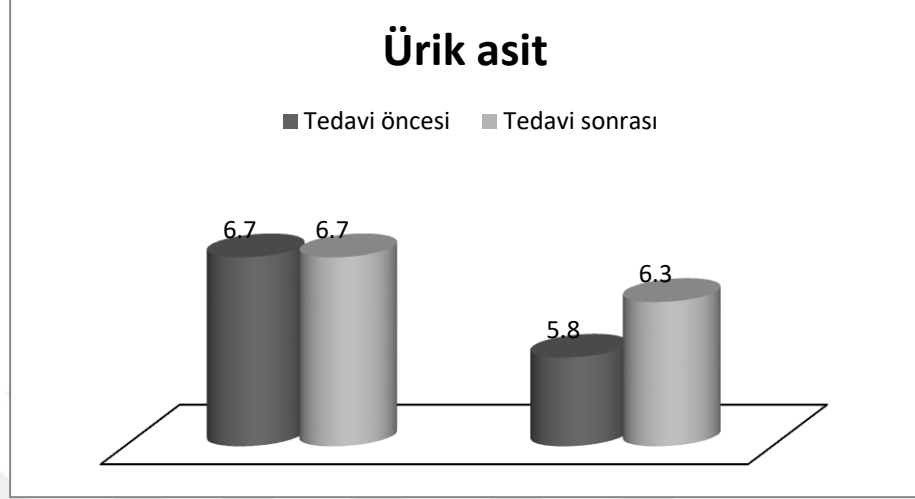
Grafik IV. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının tedavi öncesi ve sonrası kreatinin değerleri tanımlayıcı istatistikleri



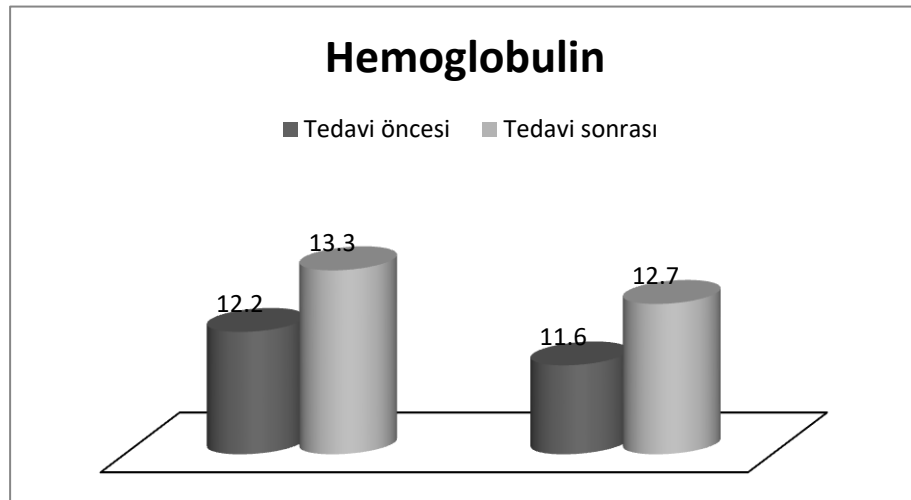
Grafik V. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının tedavi öncesi ve sonrası albumin değerleri tanımlayıcı istatistikleri



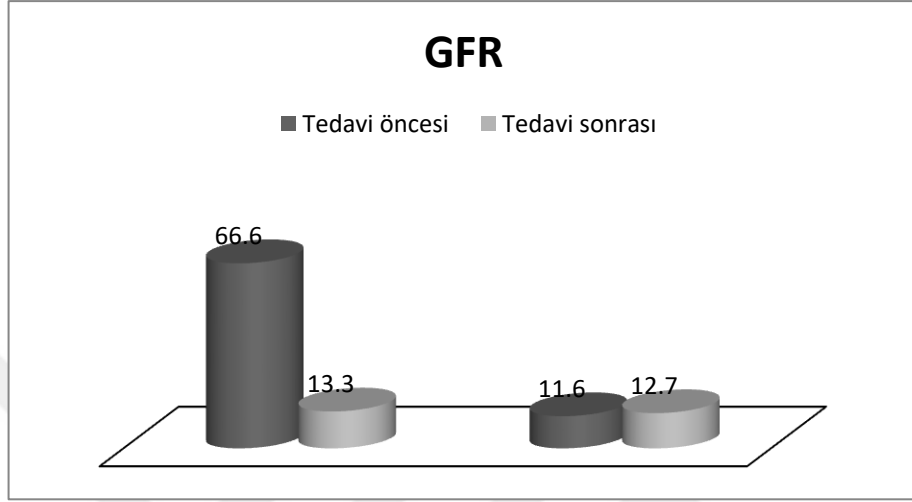
Grafik VI. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının tedavi öncesi ve sonrası ürik asit değerleri tanımlayıcı istatistikleri



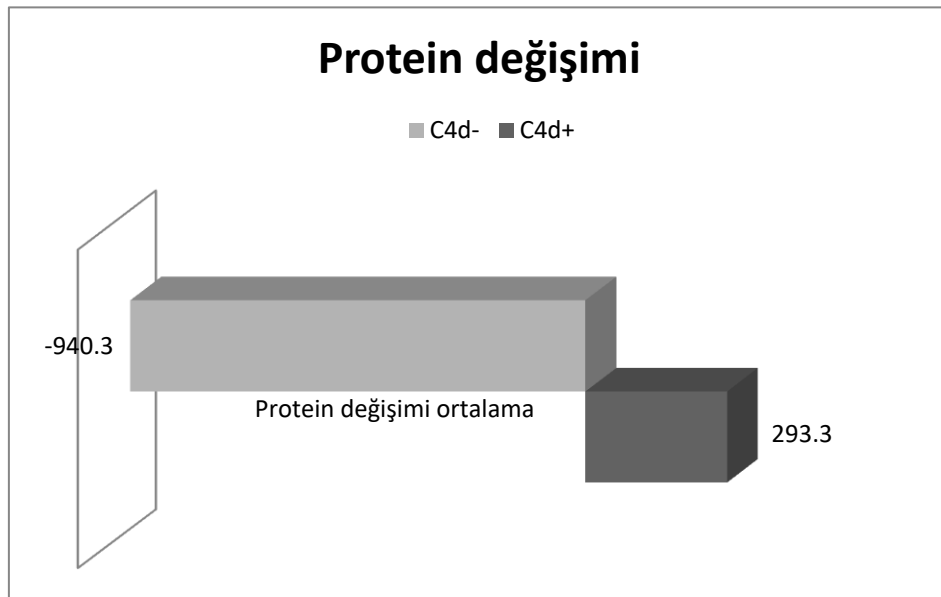
Grafik VII. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının tedavi öncesi ve sonrası hemoglobulin değerleri tanımlayıcı istatistikleri



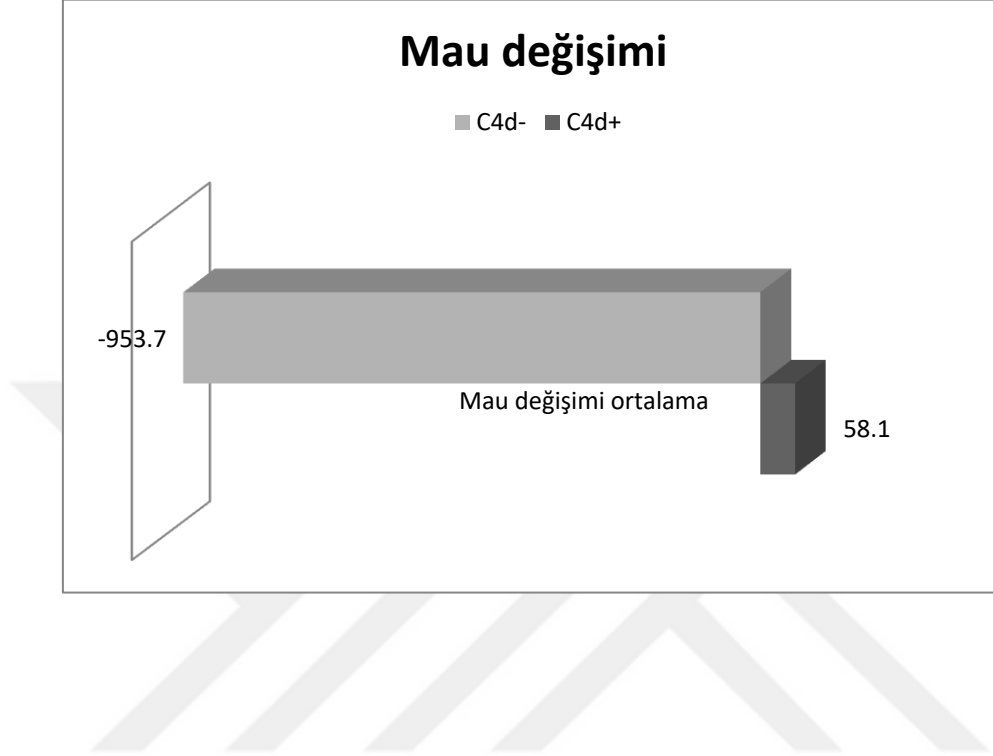
Grafik VIII. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının tedavi öncesi ve sonrası GFR değerleri tanımlayıcı istatistikleri



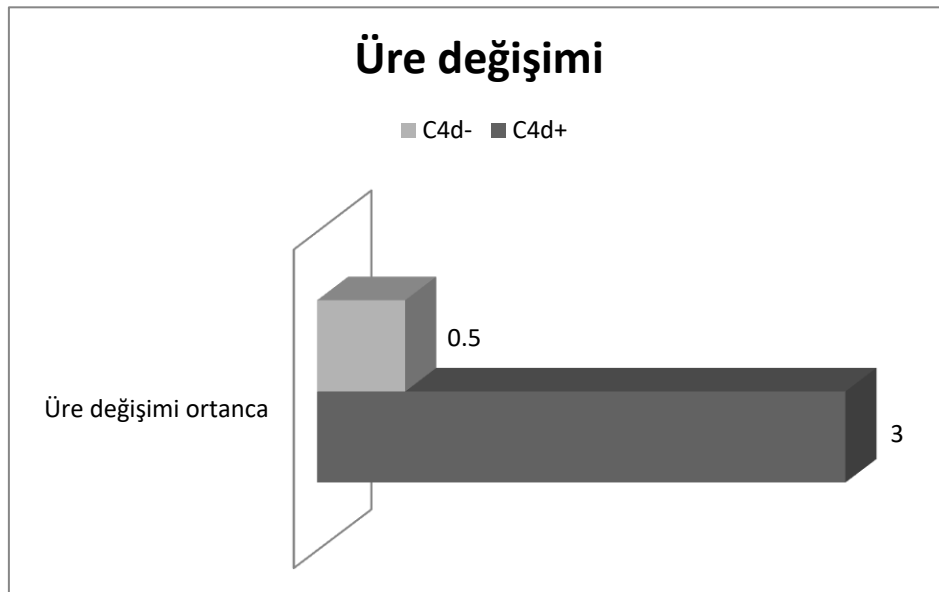
Grafik IX. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının protein değişimi tanımlayıcı istatistikleri



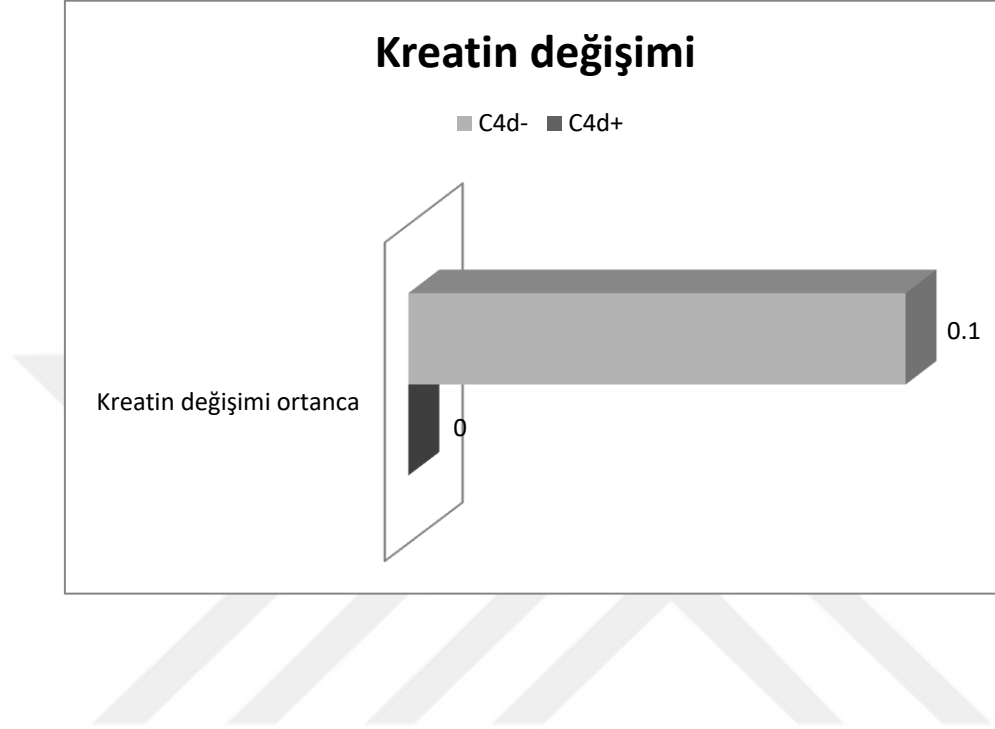
Grafik X. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının mau değişimi tanımlayıcı istatistikleri



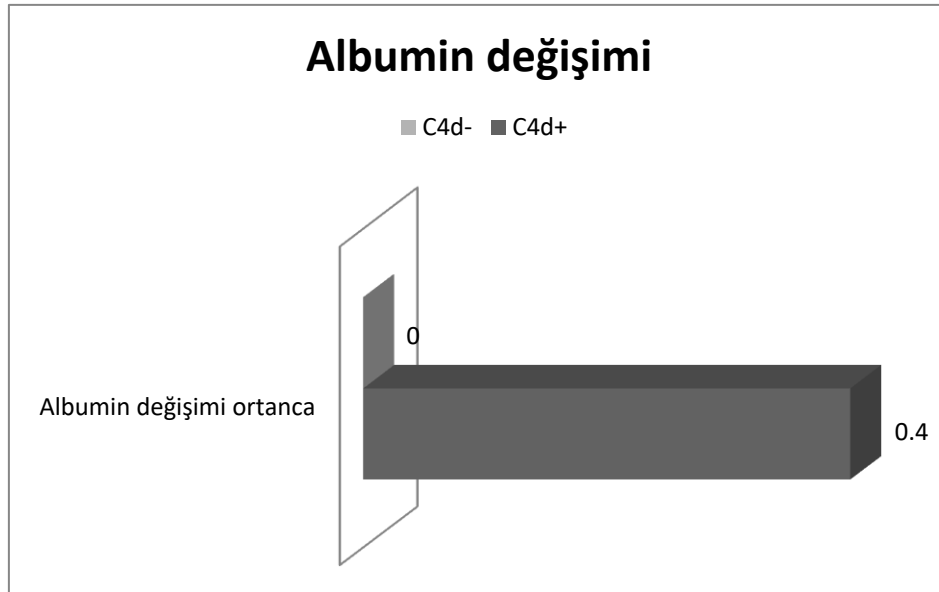
Grafik XI. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının üre değişimi tanımlayıcı istatistikleri



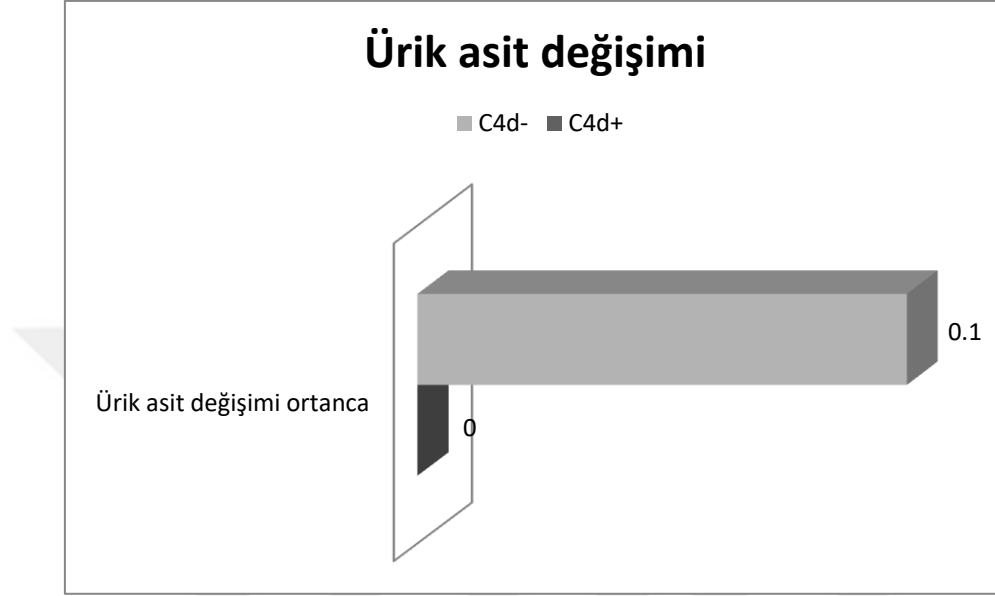
Grafik XII. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının kreatinin değişimi tanımlayıcı istatistikleri



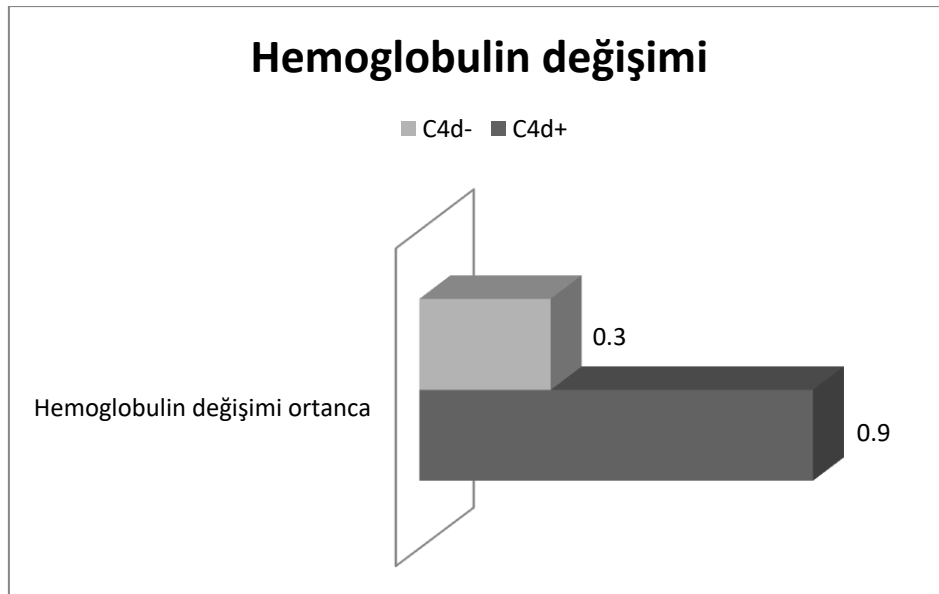
Grafik XIII. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının albumin değişimi tanımlayıcı istatistikleri



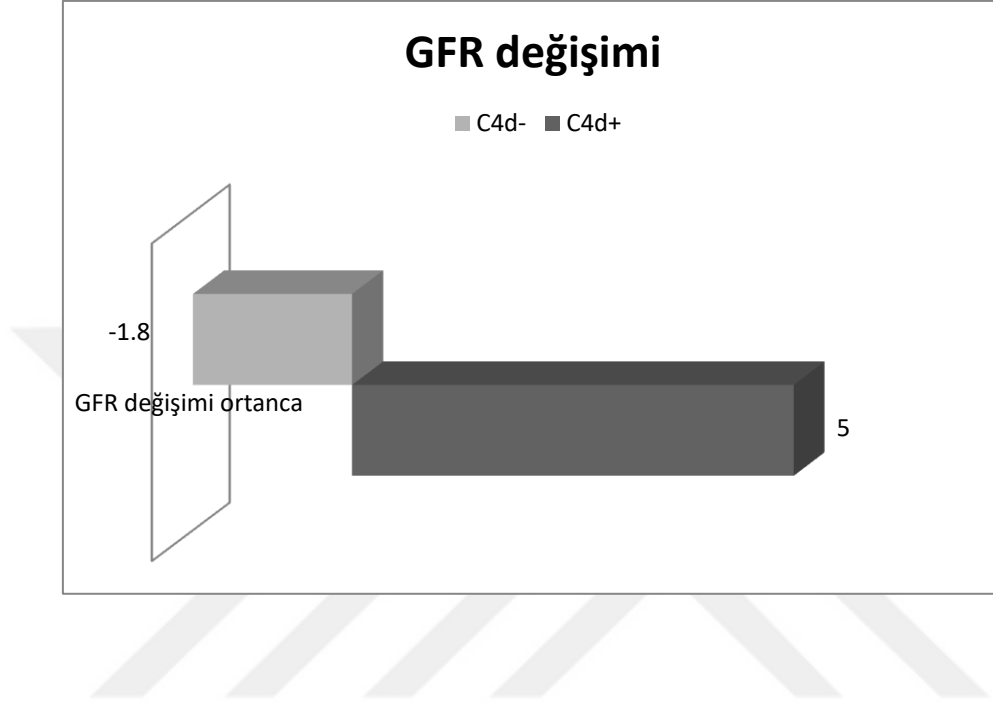
Grafik XIV. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ürik asit değişimi tanımlayıcı istatistikleri



Grafik XV. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının hemoglobulin değişimi tanımlayıcı istatistikleri



Grafik XVI. C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının GFR değişimi tanımlayıcı istatistikleri



4.6. Cinsiyete Göre C4d Boyanması Pozitif Kabul Edilen IgA Nefropatisi Hastalarının ve C4d Boyanması Negatif Kabul Edilen IgA Nefropatisi Hastalarının Protein, Mau, Üre, Kreatinin, Albumin, Ürik asit, Hemoglobulin, GFR Değişim Değerleri Bakımından Karşılaştırılması

Sayısal değişkenlerin dağılımları incelendiğinde kadın hastalarda protein, mau, üre, kreatinin, albumin değişim değerleri ve erkek hastalarda kreatin, ürik asit, hemoglobulin, gfr değişim değerleri normal dağılmaz iken kadın hastalarda ürik asit, hemoglobulin, gfr, erkek hastalarda protein, mau, üre, albumin değişim değerleri normal dağılmaktadır. Kadın hastalarda tedavi sonrası kreatinin değişim ortanca değeri C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarında 0,0 (-0,3 - 0,1), C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarında 0,1 (0,0-1,5) olarak bulunmuştur. Kadınlarda C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastaları ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastaları, protein, mau, üre, albumin, ürik asit, hemoglobulin, GFR değişim değerleri bakımından karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiş olup, kreatinin değişim değerleri bakımından karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark

tespit edilmiştir (**p=0,049**). Erkeklerde C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastaları ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastaları, protein. mau, üre, kreatinin, albumin, ürik asit, hemoglobulin, gfr değişim değerleri bakımından karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir. Ayrıntılar Tablo X’da verilmiştir.



Tablo X. Cinsiyete göre C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının Protein, Mau, Üre, Kreatin, Albumin, Ürik asit, Hemoglobulin, GFR değişim değerleri bakımından karşılaştırılması

			s	Ort.	Ortanca	Min.	Maks.	SS	t	U	p
Kadın	Protein Değişim	C4d (+)	4	-512,2	-655,0	-1130,0	391,3	696,5	-	9,000	0,806
		C4d (-)	5	-672,2	-606,0	-1563,0	-62,0	550,5			
	Mau Değişim	C4d (+)	4	-310,4	-371,5	-802,0	303,5	533,5	-	6,000	0,327
		C4d (-)	5	-1126,6	-316,0	-3863,0	-43,0	1601,6			
	Üre Değişim	C4d (+)	5	-3,2	-1,0	-15,0	6,0	9,4	-	4,500	0,093
		C4d (-)	5	22,8	10,0	-1,0	95,0	40,7			
	Kreatinin Değişim	C4d (+)	5	-0,1	0,0	-0,3	0,1	0,2	-	3,500	0,049
		C4d (-)	5	0,4	0,1	0,0	1,5	0,6			
	Albumin Değişim	C4d (+)	6	0,1	0,1	-0,4	0,5	0,3	-	12,500	0,640
		C4d (-)	5	0,4	0,2	-0,1	1,8	0,8			
	Ürik asit Değişim	C4d (+)	6	0,2	0,3	-1,4	1,6	1,0	0,519	-	0,616
		C4d (-)	5	-0,1	0,1	-1,4	0,6	0,8			
	Hemoglobulin Değişim	C4d (+)	6	0,7	1,0	-1,2	2,5	1,4	0,975	-	0,355
		C4d (-)	5	0,0	0,1	-0,9	0,9	0,7			
	GFR Değişim	C4d (+)	6	4,3	6,5	-6,0	12,1	7,7	1,904	-	0,089
		C4d (-)	5	-2,8	-3,3	-8,0	1,0	3,6			
Erkek	Protein Değişim	C4d (+)	12	561,8	279,5	-3869,0	8218,0	3183,0	1,281	-	0,217
		C4d (-)	7	-1131,8	-935,0	-4664,0	514,0	1823,9			
	Mau Değişim	C4d (+)	12	181,0	227,5	-2764,0	3191,0	1740,5	1,340	-	0,198
		C4d (-)	7	-830,3	-762,0	-3283,0	339,0	1257,5			
	Üre Değişim	C4d (+)	13	9,0	6,0	-9,0	44,0	16,6	1,922	-	0,071
		C4d (-)	7	-8,0	-5,0	-47,0	23,0	22,7			
	Kreatinin Değişim	C4d (+)	13	0,7	0,0	-0,7	6,4	1,9		37,500	0,895
		C4d (-)	6	0,0	0,0	-0,2	0,2	0,2			
	Albumin Değişim	C4d (+)	11	0,3	0,5	-1,5	1,8	0,9	1,211	-	0,247
		C4d (-)	6	-0,1	0,0	-0,6	0,2	0,3			
	Ürik asit Değişim	C4d (+)	11	0,3	-0,1	-1,4	5,0	1,8	-	29,000	0,688
		C4d (-)	6	0,9	0,3	-1,9	6,1	2,7			
	Hemoglobulin Değişim	C4d (+)	11	0,4	0,7	-4,6	3,9	2,0	-	33,000	0,617
		C4d (-)	7	1,8	0,6	-0,2	5,7	2,5			
	GFR Değişim	C4d (+)	11	3,3	5,0	-27,0	39,2	19,6	-	33,000	0,364
		C4d (-)	8	-5,1	-1,4	-19,0	3,0	8,4			

4.7. C4d Boyanması Pozitif Kabul Edilen İgA Nefropatisi Hastalarının Alt Gruplara Göre Protein, Mau, Üre, Kreatinin, Albumin, Ürik asit, Hemoglobulin, GFR Değişim Değerleri Bakımından Karşılaştırılması

Sayısal değişkenlerin dağılımları incelendiğinde kreatinin ve ürik asit değişim değeri C4d boyanması pozitif kabul edilen alt grup IgA Nefropatisi hastalarında normal dağılıma uymaz iken protein, mau, üre, albumin, hemoglobulin ve gfr değişim değerleri normal dağılmaktadır. Tedavi sonrası protein değişim ortalaması C4d boyanması pozitif kabul edilen glomerüler alt grup IgA Nefropatisi hastalarında $335,6 \pm 2877,7$, C4d boyanması pozitif kabul edilen peritübüler alt grup IgA Nefropatisi hastalarında $-996,1 \pm 1526,6$, tedavi sonrası mau değişim ortalaması C4d boyanması pozitif kabul edilen glomerüler alt grup IgA Nefropatisi hastalarında $85,2 \pm 1574,9$, C4d boyanması pozitif kabul edilen peritübüler alt grup IgA Nefropatisi hastalarında $-679,7 \pm 1144,9$, tedavi sonrası üre değişim ortalaması C4d boyanması pozitif kabul edilen glomerüler alt grup IgA Nefropatisi hastalarında $4,1 \pm 15,9$, C4d boyanması pozitif kabul edilen peritübüler alt grup IgA Nefropatisi hastalarında $1,2 \pm 12,6$, tedavi sonrası kreatinin değişimi ortanca değeri C4d boyanması pozitif kabul edilen glomerüler alt grup IgA Nefropatisi hastalarında $0,6$ ($-0,3 - 6,4$), C4d boyanması pozitif kabul edilen peritübüler alt grup IgA Nefropatisi hastalarında $-0,1$ ($-0,7 - 0,3$), tedavi sonrası albumin değişim ortalaması C4d boyanması pozitif kabul edilen glomerüler alt grup IgA Nefropatisi hastalarında $0,1 \pm 0,7$, C4d boyanması pozitif kabul edilen peritübüler alt grup IgA Nefropatisi hastalarında $0,6 \pm 0,7$, tedavi sonrası ürik asit değişim ortanca değeri C4d boyanması pozitif kabul edilen glomerüler alt grup IgA Nefropatisi hastalarında $0,0$ ($-1,4 - 1,6$), C4d boyanması pozitif kabul edilen peritübüler alt grup IgA Nefropatisi hastalarında $0,2$ ($-1,4 - 5,0$), tedavi sonrası hemoglobulin değişim ortalaması C4d boyanması pozitif kabul edilen glomerüler alt grup IgA Nefropatisi hastalarında $0,3 \pm 1,7$, C4d boyanması pozitif kabul edilen peritübüler alt grup IgA Nefropatisi hastalarında $0,9 \pm 1,5$, tedavi sonrası gfr değişim ortalaması C4d boyanması pozitif kabul edilen glomerüler alt grup IgA Nefropatisi hastalarında $3,3 \pm 16,5$, C4d boyanması pozitif kabul edilen peritübüler alt grup IgA Nefropatisi hastalarında $6,7 \pm 9,9$, olarak bulunmuştur. C4d boyanması pozitif kabul edilen glomerüler alt grup IgA Nefropatisi hastaları ve C4d boyanması pozitif kabul edilen peritübüler alt grup IgA Nefropatisi hastaları, protein, mau, üre, kreatinin, albumin, ürik asit, hemoglobulin, GFR değişim değerleri bakımından karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir. Ayrıntılar Tablo XI’de verilmiştir.

Tablo XI. C4d boyanması pozitif kabul edilen İgA Nefropatisi hastalarının alt gruplara göre Protein, Mau, Üre, Kreatinin, Albumin, Ürik Asit, Hemoglobulin, GFR değişim değerleri bakımından karşılaştırılması

	C4d Boyanma Alt Grup	s	Ort.	Ortanca	Min.	Maks.	SS	t	U	p
Protein Değişim	Glomerüler	15	335,6	-326,0	-3869,0	8218,0	2877,7	1,142	-	0,267
	Peritübüler	7	-996,1	-405,0	-3869,0	900,0	1526,6			
Mau Değişim	Glomerüler	15	85,2	-34,0	-2764,0	3191,0	1574,9	1,145	-	0,266
	Peritübüler	7	-679,7	-348,0	-2764,0	814,0	1144,9			
Üre Değişim	Glomerüler	16	4,1	0,0	-15,0	44,0	15,9	0,446	-	0,660
	Peritübüler	8	1,2	0,0	-15,0	25,0	12,6			
Kreatinin Değişim	Glomerüler	16	0,6	0,0	-0,3	6,4	1,7	-	50,500	0,406
	Peritübüler	8	-0,1	0,0	-0,7	0,3	0,3			
Albumin Değişim	Glomerüler	15	0,1	0,2	-1,5	1,0	0,7	-1,565	-	0,133
	Peritübüler	7	0,6	0,5	-0,3	1,8	0,7			
Ürik asit Değişim	Glomerüler	15	0,0	0,0	-1,4	1,6	1,0	-	52,500	1,000
	Peritübüler	7	0,5	0,2	-1,4	5,0	2,2			
Hemoglobulin Değişim	Glomerüler	15	0,3	0,9	-4,6	2,5	1,7	-0,871	-	0,394
	Peritübüler	7	0,9	0,7	-0,7	3,9	1,5			
GFR Değişim	Glomerüler	16	3,3	5,0	-27,0	39,2	16,5	-0,460	-	0,650
	Peritübüler	6	6,7	10,5	-6,0	18,0	9,9			

TARTIŞMA

Çalışmamıza katılan toplam 54 hastadan 12 kişi böbrek biyopsisi C4d boyanması çeşitli sebeplerden dolayı gerçekleşememiş olan IgA Nefropatisi hastasıdır. C4d boyanması yapılabilmiş olan 42 hasta değerlendirildiği zaman 27 IgA nefropatili hastanın C4d boyanması pozitif olarak gelmiştir. Bu çalışmamıza katılan hastaların yaklaşık olarak %64.2'sine denk gelmektedir. Bu daha önce yapılmış olan çalışmalar ile karşılaştırıldığında hastalarımızda daha yüksek oranda C4d pozitifliği eşlik ettiğini göstermektedir. (Daha önce yapılmış olan çalışmalar %43.2 , %38.5, %32.5)

IgA nefropati hastaları cinsiyet açısından karşılaştırıldığında 29 erkek hastanın 13 kadın hastanın olduğu görülmüştür. Bu oran IgA nefropatisinin erkeklerde daha yüksek oranda görüldüğü ile ilgili literatür bilgisi ile uyumludur (8,9).

IgA nefropatili hastalar C4d boyanması pozitifliği cinsiyet açısından değerlendirildiğinde erkeklerin %72.4'ünde, kadınların ise %46.2'sinde pozitiflik saptanmıştır. Bu sonuçlar literatür ile karşılaştırıldığında kadınlar için sonuçlar literatür ile benzerlik taşıırken erkekler için daha yüksek oranlar saptanmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalamalarına bakıldığında C4d boyanması pozitif saptanan grup ile C4d boyanması negatif saptanan grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

IgA nefropatisiyle ilgili epidemiyolojik verilerle kıyaslandığında araştırmamızdaki hasta grubunun tanı sırasında yaş ortalamasının daha yüksek olduğu söylenebilir (8). Bu durum ülkeler arası tarama programlarındaki farklı yaklaşımlara bağlanabilir. Hastalığın prevalansının sık olduğu yerlerde ortalama görülme yaşının düşük olması bu hipotezi desteklemektedir.

Bu sonuçlarla birincil IgA nefropatili hastalarda glomerüler C4d birikiminin hastalık tanısı sırasında daha fazla proteinüri, daha düşük glomerüler filtrasyon hızı saptanmıştır. Bu daha önce yapılmış olan çalışmalar ile uyumludur. Bu sonuçlara C4d pozitifliğinin neden olduğunu saptayacak bir sonuç halen bulunmamakla birlikte daha kötü sonuçlara yol açan immün yanıtın bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir.

Tedavi öncesi Cd4 pozitif boyanan bir hastanın SDBY olduğu görülmüşken, Cd4 boyaması negatif olan 2 hastada SDBY tanısı konmuştur. Tedavi ile izlem sürecinde Cd4 pozitif hastalarda 2 kişi SDBY tanısı almışken, Cd4 negatif boyanan hastalarda bu sayı yine 2 hasta olarak devam etmiştir. İzlemede SDBY gelişen hasta sayısının az olması nedeniyle renal sağkalım analizi yapılamamıştır.

SDBY gelişen hasta sayısının 2 hasta ile sınırlı olması, düzenli takip ve hastaların tedaviye uyumu gibi faktörlere bağlı olabileceği gibi; IgA nefropatisinin doğal sürecinde böbrek fonksiyonlarında bozulma olduğunda bu sürecin yıllar içerisinde ortaya çıkmasına bağlı da olabilir.

İspanyol glomerüler hastalıklar çalışma grubunun çok merkezli çalışmasında (12) glomerüler C4d boyanmasının herhangi bir tedavi ile istatistiksel olarak anlamlı düzeye varan bir ilişki içinde olmadığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da hastaların büyük çoğunluğu kortikosteroid tedavi almış olup glomerüler C4d pozitifliği ile kortikosteroid ihtiyacı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik saptanmamıştır.

Tedavi öncesi ve sonrası C4d boyanması pozitif olan hastaların proteinüri miktarları karşılaştırıldığında anlamlı olmasa da düşüş gözlenmiştir. Benzer durum Cd4 boyanması negatif olan grup içinde geçerli bulunmuştur. C4d boyanması negatif ve pozitif olan grup kendi aralarında karşılaştırıldığında proteinüri düşüşünün boyanmanın negatif olduğu grupta anlamlı olduğu görülmüştür.

Tedavi öncesi ve sonrası C4d boyanması pozitif olan hastaların mau miktarları karşılaştırıldığında anlamlı olmasa da düşüş gözlenmiştir. C4d boyanması negatif olan grup değerlendirildiğinde mau düşüşünün anlamlı olduğu görülmüştür. C4d pozitifliğinin daha kötü sonuçlara yol açan immün yanıtın bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir. Ancak her iki grupta da tedavi farklılıklarının bulunması bu sonuçları etkileyebileceği akılda bulundurulmalıdır.

Tedavi öncesi ve sonrasında C4d pozitif boyanan grubun GFR verileri karşılaştırıldığında tedavi farklılıklarına rağmen anlamlı olmasa da bir yükselme saptanmıştır. Bu bulgu literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur.

Cd4 boyanması negatif olan grubun tedavi öncesi ve sonrası GFR verileri karşılaştırıldığında tedavi sonrası GFR verilerinde düşme gözlenmiştir. Bu sonucun literatür ile uyumlu olmadığı görülmüştür. Bu sonuca çalışmaya alınan hastaların ortalama yaş aralığının önceki çalışmalardan daha yüksek olmasının neden olabileceği gibi çalışmaya alınan hastaların başlangıç GFR değerlerinin düşük olması da neden olabilir.

C4d boyanması pozitif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının ve C4d boyanması negatif kabul edilen IgA Nefropatisi hastalarının protein, mau, üre, kreatinin değişim değerleri bakımından karşılaştırılması incelendiğinde proteinüri ve mau değerlerinde C4d boyanmasının negatif olduğu grupta pozitif boyanmanın olduğu gruba göre düşüşün daha fazla olduğu görülmüştür. Ancak her iki grupta da bu düzeyler anlamlı olarak saptanmamıştır. Bu sonuçlara çalışmaya katılan hasta sayısının düşük olması neden olabileceği gibi gruplar arasında ki tedavi farklılıkları da neden olabilmektedir. Daha yüksek sayıda katılımcının sağlandığı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir.

Kortikosteroid dışı diğer immünoşüpresif ilaçların IgAN'li hastalarda kullanımı ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Kortikosteroid tedavisine dirençli veya kortikosteroid tedavisinin kontrendike olduğu hastalarda hangi immünoşüpresif ilacın seçileceği belli değildir. Merkezimizde kortikosteroide cevap alınamayan hastalarda siklofosfamid, azatiyopürin tedavileri verilmişti. Ancak bu ilaçların kullanan hastalarla kullanmayan hastaların renal sağkalımları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Daha geniş örneklem grubu ile yapılacak olan çalışmaların bu konuda daha aydınlatıcı bilgi verebileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın başlıca kısıtlamaları, retrospektif olması ve tek merkezli olması idi. Hastaların immünoşüpresif tedavi uyumları bilinmiyordu. Hastalara uygulanan immünoşüpresif tedavilerin standart bir protokolü ve süresi yoktu. Ayrıca immünoşüpresif ilaç yan etkileri de düzenli bir şekilde değerlendirilememiştii. İmmünoşüpresif tedavilerin hangi IgAN'li hasta subgruplarında daha uygun olabileceğine yönelik daha detaylı ve büyük randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

IgA nefropatisinin C4d birikimi ile birlikteliğini konu alan çalışmalarda renal transplantlarda görülen antikor aracılı rejeksiyonda olduğu gibi peritübüler kapillerlerde boyanma olmadığı belirtilmiştir. Fakat C4d molekülünün glomerül dışında, örneğin böbrek tübüler bazal membran ve tübüler epitelde birikiminin de hastalık şiddeti ile ilişkili

olabileceğini düşündüren bir çalışma yayınlanmıştır. Yazarlar çalışma bulgularını sadece glomerülün yapısındaki kompleman birikiminin değil, tübüler epiteldeki C4d birikiminin de daha ileri histopatolojik evre ve daha fazla proteinüri ile ilişkili olduğu şeklinde yorumlamışlardır. Ancak çalışmamızda C4d boyanmanın pozitif olduğu grupta boyanmanın glomerüler ya da peritübüler olmasının Proteinüri, Mau, Üre, Kreatinin, Albumin, Ürik Asit, Hemoglobulin, GFR değişim değerleri bakımından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılığa neden olmadığı saptanmıştır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmaya 54 kişi katılmış olup, bunlardan 27 kişi böbrek biyopsisi C4d boyanması pozitif kabul edilen, 15 kişi böbrek biyopsisi C4d boyanması negatif kabul edilen, 12 kişi böbrek biyopsisi C4d boyanması çeşitli sebeplerden dolayı gerçekleşememiş olan IgA Nefropatisi hastasıdır. Gerek istatistiksel değerlendirmede grup temsiliyetinin yüksek olması bakımından, gerekse de örneklem küçüklüğünden kaynaklı tespit edilemeyen etkilerin tespiti açısından benzer çalışmaların daha büyük bir örneklemde yapılması gerekmektedir.
- Böbrek biyopsisi C4d boyanması pozitif kabul edilen hastalar çalışmamıza katılan hastaların yaklaşık olarak %64.2'sine denk gelmektedir. Bu daha önce yapılmış olan çalışmalar ile karşılaştırıldığında hastalarımızda daha yüksek oranda C4d pozitifliği eşlik ettiğini göstermektedir. (Daha önce yapılmış olan çalışmalar %43.2 , %38.5, %32.5). Biz bu literatürle uyumlu olmayan sonucu hasta sayımızın az olmasına bağlayabiliriz.
- IgA nefropati hastaları cinsiyet açısından karşılaştırıldığında 29 erkek hastanın 13 kadın hastanın olduğu görülmüştür. Bu oran IgA nefropatisinin erkeklerde daha yüksek oranda görüldüğü ile ilgili literatür bilgisi ile uyumludur. Her iki grup cinsiyet bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.
- IgA nefropatili hastalar C4d boyanması pozitifliği cinsiyet açısından değerlendirildiğinde erkeklerin %72.4'ünde, kadınların ise %46.2'sinde pozitiflik saptanmıştır. Bu sonuçlar literatür ile karşılaştırıldığında kadınlar için sonuçlar literatür ile benzerlik taşırken erkekler için daha yüksek oranlar saptanmıştır.
- Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalamalarına bakıldığında C4d boyanması pozitif saptanan grup ile C4d boyanması negatif saptanan grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.
- Her iki grup tedavi öncesi protein, mau, üre, kreatinin, albumin, ürik asit, hemoglobulin, gfr ve tedavi sonrası protein, mau, üre, kreatinin, albumin, ürik asit, hemoglobulin, gfr değerleri bakımından karşılaştırılmış olup tedavi sonrası protein ve tedavi sonrası mau değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir.
- Her iki grupta protein, mau, üre, kreatinin, albumin, ürik asit, hemoglobulin, GFR değerleri tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılmış olup böbrek biyopsisi C4d boyanması negatif kabul edilen grupta protein ve mau değerleri karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir.

- Her iki grup protein, mau, üre, kreatinin, albumin, ürik asit, hemoglobulin, GFR değişim değerleri bakımından karşılaştırılmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Cinsiyete göre her iki grup protein, mau, üre, kreatinin, albumin, ürik asit, hemoglobulin, gfr değişim değerleri bakımından karşılaştırılmış olup kadınlarda kreatinin değişim değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir.
- C4d boyanması pozitif kabul edilen İgA nefropatisi hastalarının alt gruplara göre protein, mau, üre, kreatinin, albumin, ürik asit, hemoglobulin, gfr değişim değerleri bakımından karşılaştırılmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.
- Bu sonuçlarla birincil İgA nefropatili hastalarda glomerüler C4d birikiminin hastalık tanısı sırasında daha fazla proteinüri, daha düşük glomerüler filtrasyon hızı saptanmıştır. Bu daha önce yapılmış olan çalışmalar ile uyumludur.
- Tedavi öncesi Cd4 pozitif boyanan bir hastanın SDBY olduğu görülmüşken, Cd4 boyaması negatif olan 2 hastada SDBY tanısı konmuştur. Tedavi ile izlem sürecinde Cd4 pozitif hastalarda 2 kişi SDBY tanısı almışken, Cd4 negatif boyanan hastalarda bu sayı yine 2 hasta olarak devam etmiştir. SDBY gelişen hasta sayısının az olması, düzenli takip ve hastaların tedaviye uyumu gibi faktörlere bağlı olabileceği gibi; İgA nefropatisinin doğal sürecinde böbrek fonksiyonlarında bozulma olduğunda bu sürecin yıllar içerisinde ortaya çıkmasına bağlı da olabilir. Bu sebeple benzer çalışmaların daha uzun bir süreçte takip edilmesi ve çalışmaya katılan hastalarda tedavi uyumunun iyi takip edilmesi gerekmektedir.
- Çalışmamızda C4d boyanmanın pozitif olduğu grupta boyanmanın glomerüler ya da peritübüler olmasının Proteinüri, Mau, Üre, Kreatinin, Albumin, Ürik Asit, Hemoglobulin, GFR değişim değerleri bakımından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılığa neden olmadığı saptanmıştır.
- Glomerül dışı alanlarda C4d birikiminin öneminin değerlendirilmesi için de daha fazla sayıda hastada değerlendirme yapılması gerekmektedir.

ÖZET

Başlık: IgA nefropatisi saptanan hastaların böbrek biyopsi piyeslerinde C4d boyanma paternin prognoza etkisi

Amaç ve hipotez: Bu çalışmanın amacı IgA nefropatili hastaların glomerüler C4d boyanmasının demografik, klinik ve histopatolojik bulgularla birlikteliğini değerlendirmektir. Bu çalışma ile IgA nefropatili hastaların C4d pozitifliğinin prognoza etkisi yönünden literatüre katkı yapması amaçlanmıştır. Araştırmamızın amacı merkezimizde takip edilmekte olan IgA nefropatisi hastalarında glomerüler C4d varlığının hastaların klinik, demografik ve diğer histopatolojik verileriyle birlikteliğini inceleyerek prognoz üzerine olan öngördürücülüğünü değerlendirmektir. Çalışmanın Cd 4 boyanma paterni kötü progresyon ve hızlı progresyonla ilişkilidir şeklinde hipotezimiz vardır.

Yöntem: Araştırma, olgu-kohort çalışmasıdır. Araştırma verilerinin toplanması Eylül 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın evreni, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Nefroloji ve Nefroloji yatan Hasta Servisi'nde araştırmaya katılımcı alma dönemi içerisinde polikliniğe başvuran veya serviste takip edilen tüm Ig A Nefropatisi hastalarıdır. Veri toplama sürecinde, Son 10 yılda ki Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran ve İç Hastalıkları Servisi'ne yatan hastalar retrospektif olarak hastane MIA-MED ve Fonet otomasyon sistemlerinden taranarak tespit edilmiştir. Hastanemizde Nefroloji bölümümüzce böbrek biyopsisi yapılan ve IgA nefropatisi tanısı alan hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya 54 kişi katılmış olup, bunlardan 27 kişi böbrek biyopsisi C4d boyanması pozitif kabul edilen, 15 kişi böbrek biyopsisi C4d boyanması negatif kabul edilen, 12 kişi böbrek biyopsisi C4d boyanması çeşitli sebeplerden dolayı gerçekleşememiş olan IgA Nefropatisi hastasıdır. Hastaların böbrek biyopsi parain blokların da boyama işlemi ve değerlendirilmesi Patoloji Anabilim yapılmıştır. Hastalar, parafin bloklarının C4d pozitif ve negatif boyanma paterni göstermelerine göre iki gruba ayrıştırılmıştır. Hasta dosyalarından hastaların üre, kreatinin, proteinüri, mikroalbuminüri sonuçları, antihipertansif tedavi ve immunsupresif tedavi alma durumları ve süreleri kaydedilmiştir. Hastaların başlangıç ve 1 yıl sonraki üre, kreatinin, proteinüri, mikroalbuminüri düzeylerindeki değişimler retrospektif olarak karşılaştırılarak prognoza etkisi tespit edilmeye çalışılmıştır. Tip-1 hata düzeyi %5 alınmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen hastaların sosyodemografik özellikleri incelendiğinde C4d boyaması pozitif saptanan grup ile C4d boyaması negatif saptanan grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Her iki grup tedavi sonrası protein ve tedavi sonrası mau değerleri bakımından karşılaştırılmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Böbrek biyopsisi C4d boyanması negatif kabul edilen grupta protein ve mau değerleri tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılmış olup karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Kadınlarda her iki grupta kreatinin değişim değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. C4d boyanması pozitif kabul edilen İgA nefropatisi hastalarının alt gruplara göre protein, mau, üre, kreatinin, albumin, ürik asit, hemoglobulin, GFR değişim değerleri bakımından karşılaştırılmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Sonuç: C4d birikimi tanı sırasında daha olumsuz histopatolojik ve klinik bulgular ile birlikte. Ancak çalışmamızda bu fark anlamlı düzeyde bulunmamıştır. Tedavi öncesi ve sonrasında C4d pozitif boyanan grubun GFR verileri karşılaştırıldığında tedavi farklılıklarına rağmen anlamlı olmasa da bir yükselme saptanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası C4d boyanması pozitif olan hastaların mau miktarları karşılaştırıldığında anlamlı olmasa da düşüş gözlenmiştir. C4d boyanması negatif olan grup değerlendirildiğinde mau düşüşünün anlamlı olduğu görülmüştür. C4d pozitifliğinin daha kötü sonuçlara yol açan immün yanıtın bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda C4d boyanmanın pozitif olduğu grupta boyanmanın glomerüller ya da peritübüler olmasının Proteinüri, Mau, Üre, Kreatinin, Albumin, Ürik Asit, Hemoglobulin, GFR değişim değerleri bakımından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılığa neden olmadığı saptanmıştır. Glomerül dışı alanlarda C4d birikiminin öneminin değerlendirilmesi için de daha fazla sayıda hastada değerlendirme yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: İg A Nefropatisi, C4d boyanma, Glomerüller, Peritübüler

İletişim adresi: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Merkez/Aydın, Tel: 0256 444 12 56.

SUMMARY

Title: The effect of C4d painting on kidney biopsy material of patients whose have kidney IgA nephropathy to prognosis

Objective and hypothesis:

The purpose of this project, to evaluate togetherness of glomerular C4d painting on IgA nephropathy patients with demographic, clinic and histopathologic diagnosis. It is aimed to contribute to literature about effect of C4d positiveness to prognosis on patients have IgA nephropathy by this project. The purpose of this study is to evaluate effect of coistance glomerular C4d with datas of patients clinic, demographic, and other histopathologic on prognosis. Our hypothesis is painting by C4d material is correlated with poor progress and rapid progress.

Method:

This project is fact-cohort study. Reasearch datas were collected between September 2018 and December 2018. The nature of study is IgA nephropathy patients who apply to polyclinic and were followed in the department of Aydın Adnan Menderes University Application and Investigating Hospital Internal Medicine Clinic in research period. In data collecting period, datas were obtained by retrospective screening of MIA-MED and Fonet otomation systems of patients who apply to this Internal medicine polyclinic and hospital patient in this service last 10 years. The IgA nephropathy patients who were performed kidney biopsy in our hospital were counted to this study. 54 patient were joined to this study. 27 of them were had positive kidney biopsy C4d painting, 15 of them were had negative kidney biopsy C4d painting. 12 of them were not performed kidned biopsy C4d painting by vairous reasons. All of them were IgA nephropathy patients.

Painting and evaluating of kidney biopsy paraffin blocks were performed pathology clinic. Paints were separated into 2 groups according to C4d positive or negative painting of paraffin blocks. The datas such as urea, creatinine, proteinuria, microalbuminria and antihypertensive treatment duration, immunosuppression treatment duration were recorded from patient folders. It is studied to detect the effect on prognosis comparing retrospectively urea, creatinine, proteinuria, microalbuminria data variations of patients in the begining and after 1 year, Bias was assumed as 5%.

Results:

It was not found significant difference between groups which was detected C4d painting positive and negative for the purpose of age and gender of patients who were joined to study. 2 groups were compared for the purpose of protein and mau values after treatment and statistically significant difference were detected. The values of protein and mau were compared before and after treatment for kidney biopsy C4d painting negative group and statistically significant difference were detected. statistically significant difference were detected for creatine datas in women patients for 2 groups. For the purpose of protein, mau, urea, creatinine, albumin, uric acid, haemoglobin and GFR datas of IgA nephropathy patients who had C4d painting positive were compared and statistically significant difference were not detected.

Conclusion:

C4d accumulation goes with histopathologic and clinic datas during diagnosis. However, in this study, significant difference were not detected. When compared GFR datas of group whose C4d positive painted before and after treatment, although treatment variations, increasing values were detected but not significantly. When compared mau datas of group whose C4d positive painted before and after treatment, decreasing values were detected but not significantly. When evaluating group which had C4d painting negative, decreasing of mau values were detected significantly. It is thought C4d positiveness is indicated immune system response which may cause poor results. Significant difference was not detected when compared for the purpose of values of proteinuri, mau, urea, creatinin, albumin, uric acid, hemoglobulin, GFR changing glomerular or perturbable painting of the C4d painting positive. It is necessary that to evaluate more patient for deciding importance of C4d accumulation in areas outside of glomerul.

Key words: IgA nephropathy, C4d painting, glomerular, perturbable

Contact address: Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Aydın, Tel: 0256444 12 56

KAYNAKLAR

- Espinosa M ve ark. Association of C4d deposition with clinical outcomes in IgA nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2014 May;9(5):897-904.
- A. Rath, R. Tewari, S. Mendonca, S. Badwal, V.Shrawan,Nephropharmaco Journal of Nephropharmacology, Oxford classification of IgA nephropathy and C4d deposition; correlation and its implication I. 2016; 5(2): 75–79. Pathology, Armed Forces Medical College, Pune,f Internal Medicine Nephrology), Command Hospital, Pune,;
- A. Rath, R. Tewari, V. Nijhawan Oxford classification of IgA nephropathy and C4d deposition; correlation and its implication
- James V.Donadio,M.D .and Joseph P.Grande,M.D.,PH.D.,IgA nephropathy,review article NEJM,september 5 2002,
- KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. Kidney Int Suppl. 2012;2:139-274
- Ozturk S, Sumnu A, Seyahi N, et al. Demographic and clinical characteristics of primary glomerular diseases in Turkey. Int Urol Nephrol. 2014 Dec;46(12):2347-55).
- Li PK, Ho KK, Szeto CC, Yu L ve ark: Prognostic indicators of IgA nephropathy in the Chinese–clinical and pathological perspectives. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 64–69.
- Karl Skorecki, G.M.C., Philip A. Marsden, Maarten W. Taal, Alan S. L. Yu, Valerie Luyckx, Ig A nephropathy. (November 11, 2015) Elsevier; 10 edition (November 11, 2015)
- O.Sahin, H. Yavas, M. Cirit. Prognostic value of glomerular C4d staining in patients with IgA nephritis .
- Wyatt RJ, Julian BA, Baehler RW, et al. Epidemiology of IgA nephropathy in 30 central and eastern Kentucky for the period 1975 through 1994. Central Kentucky Region of the Southeastern United States IgA Nephropathy DATABANK Project. J Am Soc Nephrol. 1998 May;9(5):853-8. Review.
- S. Üstündağ İmmünglobulin A Nefropatisi,IMMUNOGLOBULIN A NEPHROPATHY aNefroloji BD, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, EDİRNE Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;2(21):37-48
- D.Oygar, M.Altıparmak, S. Apaydın, M. Pekpak, R. Ataman, K. Serdengeçti İmmünoglobülin A Nefropatisinde Yaşam Süresi ve Yaşam Süresini Etkileyen Faktörler

- [J. Barratt](#), J. Feehally Pathogenesis of IgA nephropathy, -([May 2004](#) Volume 24, Issue 3, Pages 197–217
- Suzuki H, Moldoveanu Z, Hall S. ve ark. IgA1-secreting cell lines from patients with IgA nephropathy produce aberrantly glycosylated IgA1. Journal of Clinical Investigation, 2008; vol. 118, no. 2, pp. 629–39.
- Lai KN. Pathogenesis of IgA nephropathy. Nat Rev Nephrol. 2012 Mar 20;8(5):275-83.
- Kokubo T, Hiki Y, Iwase H, ve ark. Protective role of IgA1 glycans against IgA1 selfaggregation and adhesion to extracellular matrix proteins. J Am Soc Nephrol 1998; 9:2048.
- Narita I, Gejyo F. Pathogenetic significance of aberrant glycosylation of IgA1 in IgA nephropathy. Clinical and Experimental Nephrology, 2008; vol. 12, no. 5, pp. 332–8.
- Daha MR, van Kooten C. Role of complement in IgA nephropathy. Journal of Nephrology. 2016; 29:1-4. doi:10.1007/s40620-015-0245-6.,
- B. Faria,C. Henriques,A. C. Matos,M. R. Daha,M. Pestana and M. Seelen Combined C4d and CD3 immunostaining predicts immunoglobulin(Ig)A nephropathy progression.
- [Mario E.](#), [Rosa O. F. López, R. López, A. López, O. Aljama](#), Mesangial C4d deposition: a new prognostic factor in IgA nephropathy, ,Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 24, Issue 3, 1 March 2009, Pages 886–891
- Sohail Abdul Salim, M., FASN, FACP Consultant Physician, Central Nephrology; Affiliate Faculty, Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, University of Mississippi Medical Center. Ig A Nephropathy. 15 February 2018 [cited 2018 8 September]
- Fabiano RC., Pinheiro SV., de Almeida Araújo S., Simões E Silva AC. , Nephrology (Carlton). 2016 Dec;21(12):995-1002. doi:10.1111/nep.12850.Immunoglobulin a nephropathy: Pathological markers of renal survival in paediatric patients.
- M. Mubarak C4d in IgA nephropathy: a marker sans boundaries Department of Histopathology, Sindh Institute of Urology and Transplantation (SIUT), Karachi, Pakistan, J Nephropharmacol. 2016; 5(2): 102–103
- Manish K. Saha, Bruce A. Julian, Jan Novak and Dana V. , Secondary IgA nephropathy
- Cattran DC, Coppo R, Cook HT et al Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society,. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations,and classification. Kidney Int. 2009 Sep;76(5):534-45.

- Haas M, Verhave JC, Liu ZH et al. 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.
- Boyd JK, Cheung CK, Molyneux K, Feehally J, Barratt J. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2012 May;81(9):833-43.
- Matsuda M, Shikata K, Wada J, Sugimoto H ve ark. Deposition of mannan binding protein and mannan binding protein-mediated complement activation in the glomeruli of patients with IgA nephropathy. *Nephron*, 1998; 80: 408 – 13.
- Petersen SV, Thiel S, Jensen L, Steffensen R ve ark. An assay for the mannan-binding lectin pathway of complement activation. *J Immunol Methods*. 2001; 257: 107–16.
- Ngo C, Danel C, Duong-Quy S, Dauriat G, Castier Y, Lortat-Jacob B, Mal H, Brugière O, Cazes A., C4d detection and histological patterns in the diagnosis of antibody-mediated rejection after lung transplantation: a single-centre study.
- Espinosa M, Ortega R, G´omez-Carrasco J M, L´opez-Rubio F ve ark. Mesangial C4d
- Cohen D, Colvin RB, Daha MR, Drachenberg CB ve ark. Pros and cons for C4d as a biomarker. *Kidney Int*. 2012; 81(7):628-39.
- Sohail Abdul Salim, M., FASN, FACP Consultant Physician, Central Nephrology; Ig A Nephropathy. Affiliate Faculty, Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, University of Mississippi Medical Center.
- KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:139-274
- Reid S, Cawthon PM, Craig JC, Samuels JA, Molony DA, Strip-poliGF. Non-immunosuppressive treatment for IgA nephropathy. *CochraneDatabaseSystRev*. 2011;3:CD003962
- Russo D, Pisani A, Balletta MM et al. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 851–856.
- Manno C, Torres DD, Rossini M et al. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3694–3701.
- Hogg RJ, Lee J, Nardelli N et al. Clinical trial to evaluate omega-3 fatty acids and alternate day prednisone in patients with IgA nephropathy: report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 467–474
- Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for IgA Nephropathy Japanese Society of Nephrology (JSN) Guidelines 2014.

- Vecchio M, Bonerba B, Palmer SC, Craig JC, Ruospo M, Samuels JA, et al. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. Cochrane Database Syst Rev 2015;(8):CD003965.
- Pozzi C, Andrulli S, Pani A et al. Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy. JAm Soc Nephrol. 2010 Oct;21(10):1783-90.
- Sarah M. Moran, Daniel C. Cattran. Immunoglobulin A Nephropaty: prognosis and management. Nephrol Dial transplant (2018) 1-3. NDT digest, doi: 10.1093/ndt/gfy312



EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onay Sayfası

Evrak Tarih ve Sayısı: 29/09/2017-E.53600

ADNAN MENDERES
ÜNİVERSİTESİ

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Sayı : 53043469-050.04.04
Konu : Kararlar

Sayın Prof.Dr. Yavuz YENİÇERİOĞLU
Anabilim Dalı Başkanı

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 28.09.2017 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 8 nolu karar aşağıda sunulmuştur.
Bilgilerinize sunarım.

e-imzalıdır
Doç.Dr. Tolga ÜNÜVAR
Kurul Başkan Yardımcısı

KARAR:8

Protokol No : 2017/1245
Sorumlu Yürütücü : Prof.Dr. Yavuz YENİÇERİOĞLU
İç Hast. AD/ Nefroloji BD

Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Yavuz YENİÇERİOĞLU'nun "IgA nefropatisi saptanan hastaların böbrek biyopsi piyeslerinde C4d boyanma paternin prognoza etkisi" konulu yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde (ADÜBAP başvuru onay belgesinin dosyaya konulmak üzere gelmesi şartıyla) gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Yine sorumlu araştırmacıya; Form 2'nin 14.1'in son bölümünde taahhüt edilen çalışma bittikten sonra nihai raporun, [Sonuç Raporu (web'te) ve ORF (Olgu Rapor Formu/Anket)] gönderilmesi gerektiğinin hatırlatılmasına ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Evrakı Doğrulamak İçin: <https://ebys.adu.edu.tr/enVision/Dogrula/KA3Z1ZE>

Adnan Menderes Üniversitesi Merkez Kampüs Tıp Fakültesi Merkez Kampüs Kepez
Mevki 09010 Efeler/Aydın
Telefon No: 0256 225 31 66 / 4506 Faks No: 0256 212 31 69
E-Posta: goetik@adu.edu.tr İnternet Adresi:

Bilgi İçin: Necla Yıldız
Unvan: Memur