

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İGA NEFROPATİSİNDE MEZENJİYAL VE ARTERİOLAR
C4D DEPOLANMASININ PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. YASEMİN AKTAŞ SAVRUN

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. GALİP GÜZ

ANKARA
KASIM 2022

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İGA NEFROPATİSİNDE MEZENJİYAL VE
ARTERİOLAR C4D DEPOLANMASININ PROGNOZ
İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. YASEMİN AKTAŞ SAVRUN

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. GALİP GÜZ

**Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU-
2022-7534 proje numarası ile desteklenmiştir**

ANKARA
KASIM 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince öğrenimime ve gelişimime değerli katkılar sağlayan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yasemin ERTEN ve tüm değerli hocalarıma,

Asistanlığım ve tez hazırlama sürecim boyunca bana yol gösteren, bilgisi ve tecrübesiyle her ihtiyacım olduğunda yanımda olan, tez danışmanım, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Galip Güz'e

Tezimi hazırlama sürecimdeki en kritik anlarda yardımları dokunan Dr. Öğr. Üyesi Özant Helvacı ve beraber çalıştığım tüm nefroloji yan dal asistanlarına,

Tezimin belkemiğini oluşturan patoloji çalışmalarım için desteğini aldığım değerli ablam Dr. Öğr. Üyesi Betül Öğüt'e

İç Hastalıkları asistanlık sürecinde uzun süre birlikte çalıştığım, kah beraber gülüp kah beraber ağladığımız, bu zorlu süreci birlikte tamamladığım eşkıdemlilerim Dr. Elif Yücesu, Dr. Derya Kirman, Dr. Alper Şenkalfa, Dr. Merve Oruç, Dr. Hamidegül Özdemir ve Dr. Ergin Aydemir'e

Eğitim sürecinde tanışma fırsatı bulduğum, mutluluğu ve zorlukları paylaştığımız tüm asistan arkadaşlarıma,

Pandemi döneminde fedakarlıkla birlikte çalışma fırsatı bulduğum , eğitimimin en uzun süresini birlikte geçirdiğim, gerek hekimlik gerekse kadınların akademideki yeri ve başarısı konusunda örnek aldığım hocalarım Prof. Dr. Gülbin Aygencel Bıkmaz, Prof. Dr. Melda Türkoğlu ve Dr. Öğr. Üyesi Nazlıhan Boyacı DüNDAR'a

Hayatımın her döneminde yanımda olan, tez hazırlama sürecinde desteğini esirgemeyen can dostum Uzm. Dr. Büşra Yakıcı Saraçoğlu'na,

Beni yetiştiren, her zaman yanımda olan, benim için hiçbir fedakarlığı yapmaktan kaçınmayan, evlatları olmaktan gurur duyduğum, hem insanlıkları hem de hekimliklerini örnek aldığım canım anne babama ve abime,

Desteğini ve sevgisini hayatın her alanında hissettiğim sevgili eşim Yusuf'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	v
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
GRAFİKLER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Epidemiyoloji.....	3
2.2. Klinik Özellikler	4
2.3. Tanı.....	4
2.4.Patoloji.....	5
2.4.1.Oxford sınıflaması.....	5
2.5. Patogenez.....	8
2.5.1.Gd-IgA1 Sinyalizasyon ve Üretimi.....	9
2.5.2.İmmün Kompleks Birikimi ile İlişkili İnflamasyon ve Kompleman Aktivasyonu	14
2.5.3.IgA Nefropatisi Patogenezi Sırasında Kompleman Aktivasyonu	16
2.6. Etiyoloji	17
2.7. Sekonder IgA Nefropatisi	18
2.8.Tedavi	20
2.8.1.Destekleyici tedaviler:.....	20
2.8.1.1.Diyet.....	20

2.8.1.2. Renin - Anjiotensin Reseptör Blokajı.....	20
2.8.1.3. Balık Yağı/Omega 3	21
2.8.1.4. SGLT 2 inhibitörleri	21
2.8.2. İmmüsupresan tedaviler	22
2.8.2.1. Kortikosteroidler	22
2.8.2.2. Budesonid.....	22
2.8.2.3. Kalsinörin inhibitörleri	23
2.8.2.4. Azatiyopurin.....	23
2.8.2.5. Mikofenolat mofetil.....	24
2.8.2.6. Siklofosfomid	24
2.8.2.7. Ritüksimab	25
2.8.2.8. Tonsillektomi	25
2.9. Prognoz.....	26
2.10. C4d.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Araştırma Evreni.....	29
3.2. Araştırma Süreci	29
3.3. İzinler:	30
3.4. Araştırma Bütçesi:.....	30
3.5. Histopatolojik ve İmmünhistokimyasal çalışmalar:.....	30
3.6. Klinik ve laboratuvar incelemeleri:	31
3.7. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	33

5.	TARTIşMA	46
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	50
7.	ÖZET	51
8.	ABSTRACT	53
9.	EKLER	55
	Ek 1. Etik Kurul Belgesi	55
	Ek 2. Özgeçmiş.....	56
10.	KAYNAKLAR.....	57

KISALTMALAR

ARB: Anjiotensin reseptör blokörü

ACEİ: Anjiotensin dönüştürücü (converting) enzim inhibitörü

Ang II : Anjiyotensin II

AGTR : Anjiyotensin reseptörü

Anti-Gd-IgA1: Galaktoz eksikliği olan IgA antikoru (anti-Gd-IgA1 autoantibody)

APRIL: Proliferasyon indükleyici ligand (a proliferation-inducing ligand)

BAFF: B hücresi aktive edici faktör

BCMA: B hücresi olgunlaşma antijeni

BR: B hücresi aktive edici faktör reseptörü

C: Kompleman (C3, C4 gibi numara ile belirtilmiştir)

C: Fibroblastlar kresent

C1GALT1: 3-β-galaktosiltransferaz

CDR3: Tamamlayıcılık belirleyici bölge 3'ün (Complementarity-determining region)

CHFR: Kompleman faktör H ile ilişkili gen

CNI: Kalsinörin inhibitörü

CTGF: Bağ dokusu büyüme faktörü

DAMP: Tehlikeyle ilişkili moleküler kalıpları

E: Endokapiller hiperselülarite

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

GalNAc : N-asetilgalaktozamin

Gd-IgA1: Galaktoz eksikliği olan IgA

GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı

GM-CSF : Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör

HSP: Henoch Schönlein purpurası

H&E : Hematoksilen-eozin

ICAM-1 : Hücreler arası adezyon molekülü-1

IgA: İmmunglobulin A

IgAN: İmmunglobulin A nefropatisi

IgG: İmmunglobulin G

IgM: İmmunglobulin M

IF: İmmunfloresan

IFN: İnterferon

IHC: İmmunhistokimya

IL: İnterlökin

JAK2 : Janus kinaz 2

JMS : Jones methenamine silver

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

LIF : Lösemi inhibitör faktörü

M: Mezangial hiperselülarite

MAPK: Mitojen aktive protein kinaz

MMF: Mikofenolat mofetil

MTC: Masson trikrom

NF-κB: Nükleer faktör kappa B

NSAİİ: Steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar

PAMP: Patojenle ilişkili moleküler kalıpları

PAS: Periyodik Asit Schiff

RNA: Ribonükleik asit

S: Segmental glomerüloskleroz

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

S1P5: Sfingozin 1-fosfat reseptörü 5

ST6GALNAC2 : a-N-asetilgalaktozaminid a2,6-sialiltransferaz 2

STAT3: Sinyal dönüştürücü ve aktivatör transkripsiyonu 3

T: Tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis

TACI: Transmembran aktivatörü ve kalsiyum modüle edici / siklofilin ligand proteini

TGF- β : Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta (Transforming growth factor beta)

TLR: Toll benzeri reseptör

TNF- α : Tümör nekroz faktör α

TRAF: TNF-reseptör ilişkili faktör

VCAM-1 : Vasküler hücre-adezyon molekülü-1

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. İmmünoglobulin A Nefropatisinde Güncellenmiş Oxford Sınıflandırması.....	7
Tablo 2. Hastaların Başvuru Anındaki Bazı Biyokimya Değerlerinin Dağılımı, Ankara, 2022	34
Tablo 3. Hastaların İlaç Kullanım Durumlarının Dağılımı, Ankara, 2022 ...	36
Tablo 4. Hastaların Böbrek Fonksiyonlarına Dair Özellikler, Ankara, 2022	36
Tablo 5. Hastaların Böbrek Patoloji Örneklerinin Boyanma Özellikleri, Ankara, 2022	37
Tablo 6. C4d Pozitifliği ile klinik faktörlerin ilişki durumu, Ankara, 2022 ..	40
Tablo 7. C4d Pozitifliği ile patolojik özelliklerin ilişkisi, Ankara, 2022	41
Tablo 8. Yaş ve Böbrek Fonksiyonlarının C4d Pozitifliğine Etkisinin İncelenmesi, Ankara, 2022	42
Tablo 9. Kreatinin ve 24 Saatlik İdrarda Protein Değerlerinin Altı Aylık Değişimi, Ankara, 2022	43
Tablo 10. Böbrek Sağkalımı ve C4d Pozitifliğinin Etkisi, Ankara, 2022	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. IgA nefropatisinde çoklu vuruş hipotezi	9
Şekil 2. C4d ile ekspresyon göstermeyen glomerüller	38
Şekil 3. C4d ile glomerüllerde fokal segmental kapiller duvarlarda granüler ekspresyon	38
Şekil 4. C4d ile glomerüllerde fokal segmental mezanjial granüler ekspresyon	39
Şekil 5. C4d ile glomerüllerde Bowman kapsülünde boyanma	39

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Hastaların Cinsiyet Dağılımı, Ankara, 2022	33
Grafik 2. Hastaların 24 Saatlik İdrardaki Protein Miktarlarının Sınıflaması, Ankara, 2022	35
Grafik 3. Hastaların Böbrek Sağkalım Analizleri ve C4d Pozitifliğinin Sağkalıma Etkisi, Ankara, 2022	44



1. GİRİŞ

İmmünglobulin A (IgA) nefropatisi, bütün dünyada en sık görülen primer glomerülonefrittir.(1). IgA nefropatisi veya Berger Hastalığı 1968’de Berger tarafından tanımlanmıştır. IgA nefropatisi (IgAN) genellikle bir üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben tekrarlayan hematüri ve proteinüri atakları ile seyreder. (2) Hastalığın patofizyolojisi anormal IgA glikozilasyonu ile ilişkilidir. Hastalık tanısı böbrek biyopsisi ile konulmakta olup biyopside mezengiumda C3 ve IgG’nin belirgin olduğu globuler IgA birikimi görülmektedir (3) IgA nefropatisi patolojik tanısı için görüş birliği oluşturulmuş olup değerlendirme için Oxford Sınıflaması (MEST-C) kullanılmaktadır (4, 5)

Bazı çalışmalar mezengial IgA birikiminin kompleman aktivasyonu yapabileceğini göstermiştir. Kompleman aktivasyonunun birbiri ile bağımsız iki yoldan olabileceği düşünülmektedir. Hastaların çoğunda mezengial IgA birikiminin var olması, aktivasyonun alternatif yoldan gerçekleştiğini düşündürmektedir. Hastaların %25-30’unda C3, C4d ve IgA ile birlikte lokalize olan mannoz bağlayıcı protein birikintileri saptanmıştır. Bu durum lektin yolu aracılığıyla kompleman aktivasyonunu göstermektedir (6)

IgA nefropatisinin hastalık hedefli bir tedavisi bulunmamaktadır. Tedavide konservatif yaklaşımlar ve immunsupresan tedaviler uygulanmaktadır. Konservatif tedaviler, proteinürinin azaltılması ve kan basıncı kontrolüne yönelik tedavilerdir. İmmunsupresif tedavi olarak da, başta kortikosteroidler olmak üzere diğer immunsüpresif ilaçlar kullanılmaktadır (1, 3).

IgA nefropatisinin klinik seyri oldukça değişkenlik göstermektedir. IgA nefropatisi tanılı hastaların %10-20'sinde 10 yıl içinde, %25-40'ında 20 yıl içinde son dönem böbrek hastalığı gelişeceği belirtilmektedir (1, 3)

C4d , kompleman kaskadında iyi bilinen bir belirteçtir. Antikor aracılı rejeksiyonun tanımlanmasında C4dnin kullanışlı olduğu kabul edilmiştir. C4d , immünohistokimyal olarak solid organ transplantasyonlarında değerlendirme belirteci olarak kullanılmaktadır. Özellikle peritübüler endotelde C4d birikimi, transplante böbreğin rejeksiyonunda önemli role sahiptir. Son zamanlarda nativ böbrek hastalıklarında da C4d'ye dair çalışmalar artmaktadır (7, 8)

Yapılan bazı çalışmalarda C4d ile mezengial boyanma negatif olan hastalarda prognoz daha iyi olabileceği öne sürülmektedir (9) Literatürde C4d mezengial boyanma durumunun IgA nefropatisinde prognozu etkileyebileceğine dair çalışmalar bulunmakla birlikte bu durum henüz netlik kazanmamıştır ve çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Bu çalışmanın amacı IgA nefropatisinde böbrek histopatoloji örneklerinin C4d boyası ile boyanma durumunun prognoz ile ilişkisinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Epidemiyoloji

IgA nefropatisi dünyada en sık görülen glomerülofrittir ve yıllık insidansının 2,5/100.000 olduğu tahmin edilmektedir. (10) Böbrek biyopsi ve otopsi serilerinden elde edilen bilgiler Doğu Asya ve Asya Pasifik bölgelerinde hastalık yükünün daha fazla olduğunu göstermektedir. (11) Hastalık sıklığı ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve Birleşik Krallıkta hematüri araştırılırken biyopsi nadir yapılmakta, Japonya, Kore ve Tayvan'da ise idrar tarama programları yer almakta ve daha sık biyopsi yapılmaktadır. Bu durum; tanı sıklığındaki farklılığın biyopsi yapılma sıklığıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (12, 13) . Ancak Amerika Birleşik Devletleri'nde biyopsi sıklığından bağımsız olarak siyahilerde daha az görüldüğü belirtilmiştir. (14)

IgA nefropatisi sıklığı 2. Ve 3. Dekatlarında pik yapar ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Hastalık çeşitli kliniklerle ortaya çıkabilmekte ve tanı sonrasında da değişken gidişat gösterebilmektedir (13)

Türkiye'de tek merkezli bir çalışmada , çalışmaya dahil edilen böbrek biyopsi materyallerinin %11,6'sı IgA nefropatisi olup 3. Sırada yer almıştır.(15) Yapılan başka bir çalışmada ise 536 böbrek biyopsi materyalinin % 7,8'i IgA nefropatisi olarak raporlanmış ve primer nedenler arasında 3. Sırada yer almıştır (16).

2.2. Klinik Özellikler

IgA nefropatisi geniş bir klinik çeşitlilik göstermektedir. Asemptomatik hematüriden hızlı ilerleyici glomerülo nefrite kadar farklı şiddetlerde klinikle prezente olabilmektedir (11). IgA nefropatisi sıklıkla makroskopik hematüri ile ortaya çıkar. Makroskopik hematüri genellikle hayatın 2. Ve 3. Dekatlarında görülmektedir. İdrar rengi kırmızı veya kola rengi olarak ifade edilir. (17) IgA nefropatisinin patognomonik bir klinik özelliği bulunmamaktadır. Genç erkek hastaların yaklaşık %30 ile 40'ında bir üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben epizodik hematüri atakları görülmektedir. (13). Makroskopik hematüri genellikle bir üst solunum yolu enfeksiyonu, bronşit veya üriner enfeksiyonu takiben 2-3 gün içinde ortaya çıkar (18)

En sık görülen iki klinik prezentasyon asemptomatik hematüri ve hızlı ilerleyici böbrek hastalığıdır. Asemptomatik hematüri ve minimal proteinüri ile prezente olan vakalar genelde tarama programları bulunan ülkelerde saptanmaktadır (11, 19)

2.3. Tanı

IgA nefropatisi tanısı için böbrek biyopsisi gerekmektedir (17). IgAN için henüz bilinen doğrulanmış herhangi bir serum veya idrar biyobelirteci bulunmamaktadır (20) IgA nefropatisi tanısında, böbrek mezengiumunda baskın olarak IgA birikimi gösterilmelidir(21)

2.4.Patoloji

Glomerüllerde IgA depositlerinin görülmesi , IgA nefropatisinin ayırt edici özelliğidir(22). IgA nefropatisinde böbrek biyopsi materyali ışık mikroskobu altında incelendiğinde glomerüler değişiklikler, minimal değişikliklerden kresentik glomerülonefrite veya primer fokal segmental glomerüloskleroz benzeri görünüme kadar çeşitlilik göstermektedir (23). Depozitler esas olarak IgA'dan oluşmakla beraber bazen IgG ve C3 birikimi de gözlenebilir (22, 23). IgA baskın olarak mezengiumda birikim göstermektedir. Birikim gösteren sadece IgA olup karbonhidrat birleşiminde galaktoz bulunmamaktadır (24).

2.4.1.Oxford sınıflaması

Nefrologlar ve nefropatologlar uluslararası bir işbirliği (başlangıçta 2009'da, 2016'da bir güncelleme) ile IgA nefropatili olguların böbrek biyopsisinde ışık mikroskopik özelliklerini değerlendirmek için, yapılandırılmış ve tekrarlanabilir bir skorelama sistemi olan Oxford sınıflamasını geliştirmiştir. Tanı anında bilinen prognostik klinik belirtilerden bağımsız olarak klinik sonuçlarla çok güçlü bir şekilde ilişkili olan dört patolojik özellik tanımlanmıştır - mezangial hiperselülarite (M), endokapiller hiperselülarite (E), segmental glomerüloskleroz (S) ve tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis (T) M, S ve T skorları, bağımsız olarak GFR düşüş oranını ve SDBY'ye ilerlemenin veya eGFR'de %50'lik bir düşüşün sonlanımını predikte edebilmektedir. İmmünosupresan tedavi almamış hastalarda endokapiller hiperselülarite ile benzer bir ilişki görülmüş olup bu özelliğin immünosupresif tedaviye yanıt verdiği düşünülmüştür. İnterstisyel fibrozis ve

tübüler atrofi derecesinin böbrek sağkalımının en güçlü belirleyicisi olduğu kanıtlanmıştır (4, 5, 17) .

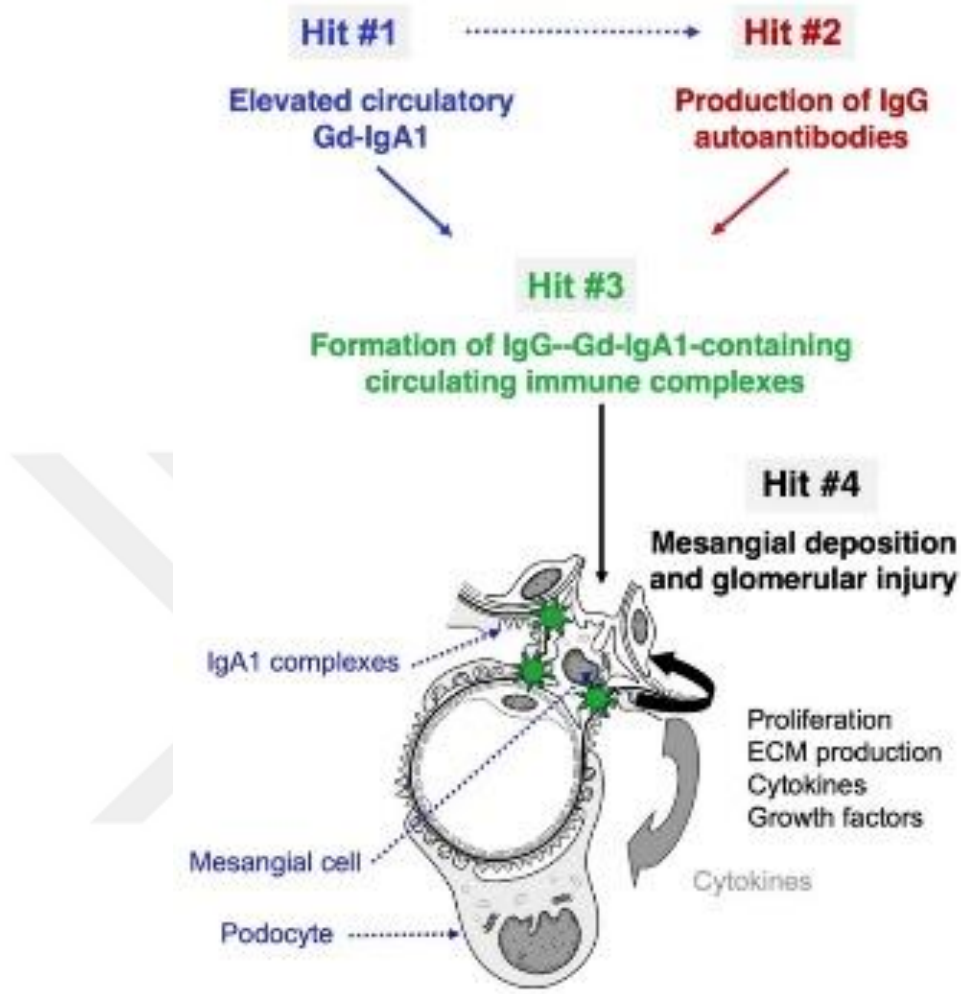
2016 yılında, birbirinden bağımsız pek çok çalışmanın ortak sonucuna dayanarak Oxford Sınıflandırması'na beşinci bir özellik olan glomerüler kresentler eklenmiştir. Glomerüllerin %1-24'ünde kresentlerin varlığı, immünosupresyon ile tedavi edilmezse böbrek için kötü prognozu göstermektedir. %25 ve üzerinde kresentler bulunduğunda ise, hastalar immünosupresyon ile tedavi edilseler bile kötü prognoza sahiptir (4, 17)

Tablo 1. İmmünoglobulin A Nefropatisinde Güncellenmiş Oxford Sınıflandırması

Histopatolojik Özellik	Tanım	Skor
Mezengial hiperselülarite	Mezanjiyal alan başına 3'ten fazla mezangial hücreli glomerül yüzdesi	M0: $\leq$ %50 M1: $>$ %50
Endokapiller hipersellarite	Glomerüler kapiller duvarın daralmasına neden olan hücre artışı	E0: Yok E1: Var
Segmental glomeruloskleroz	Tüm glomerülü içermeyen herhangi bir miktarda glomerüler skleroz veya adhezyon varlığı	S0: Yok S1: Var
Tubuler atrofi/İnterstisyel fibrozis	Tübüler atrofi veya interstisyel fibrozis izlenen kortikal alan yüzdesi (en büyük)	T0: % 0-25 T1: %26-50 T2: $>$ %50
Selüler/ Fibroselüler kresent	Selüler veya fibroselüler kresent izenen glomerül yüzdesi	C0: Yok C1: %25ten az C2: %25ten fazla

2.5. Patogenez

IgA nefropatisi (IgAN) otoimmun hastalıklar grubundadır ve immunpatogenezi çoklu virüs hipotezi ile açıklanmaktadır. Galaktoz eksikliği olan IgA (Gd-IgA1), IgAN gelişiminde ilk virüs olarak düşünülmektedir ve immun kompleks oluşumunda önemli rol oynamaktadır. İkinci virüs, O- glikanları hedef alan IgG üretimi ile meydana gelir ve O – glikanların menteşe bölgesinde immun kompleks oluşumuna yol açar. Oluşan bu kompleksler lokal immun yanıt oluşumuna yol açar ve böbrekte birikerek mesengial hücre harabiyetinin başlamasına neden olur. IgA nefropatisi patogenezine Gd-IgA1, antiglikan otoantikör (anti-Gd-IgA1 autoantibody), ve C3 rol oynamaktadır (25).



Şekil 1. IgA nefropatisinde çoklu vuruş hipotezi (26) no'lu kaynaktan aynen alınmıştır

2.5.1.Gd-IgA1 Sinyalizasyon ve Üretimi

Antikor, dış etkenleri nötralize etmek için B lenfositler ve plazma hücreleri tarafından üretilen Y şeklinde glikoproteinlerdir. Her antikor, biri ağır ve biri hafif iki zincirden oluşmaktadır. Antijen bağlama bölgeleri, antikorların kolu, antijen bağlama bölgesinin (Fab) parçası olarak tanımlanırken, baz kol immün hücre aktivitesinin düzenlenmesine katkıda bulunan antikorların bir kısmı kristalleşebilir bölgedir (Fc). Fc; kompleman proteinlerini ve diğer immün molekülleri bağlayarak

çeşitli hücreleri ve inflamatuvar yanıtı aktive eder. IgA nefropatili hastalarda, serin/treonin ve oksijen ile doğrudan bağlanan O- glikanların anormal üretildiği Gd-IgA1 meydana gelir. IgA1 ağır zincirinin menteşe bölgesindeki glikan bağlanan dokuz bölgenin genellikle üçte biri veya üçte ikisi glikozile halledir. O-glikanlar ; N-asetilgalaktozamin (GalNAc), galaktoz ve/veya sialik asitten oluşmaktadır. GalNAc'ın serin/treonin kalıntılarına bağlanarak GalNAc transferazları aktive etmesi, glikozilasyon prosesindeki ilk adımdır. Daha sonra galaktoz ve sialikasit, sırasıyla glikoprotein N-asetilgalaktozamin 3-β-galaktosiltransferaz (C1GALT1) ve α-N-asetilgalaktozaminid α2,6-sialiltransferaz 2 (ST6GALNAC2) ile GalNAc'a eklenebilir. Bununla birlikte, sialik asit tarafından modifiye edilen GalNAc, galaktozile edilemez. Gd-IgA1 molekülleri mezanjial hücrelere karşı daha yüksek bir avidite gösterir ve bu da lokal inflamasyona yol açar. Glikoziltransferazlar gibi glikozilasyonla ilgili enzimlerin overekspresyonu, G-d IgA1 in fazla üretiminde kritik bir role sahiptir ancak ST6GALNAC2 overekspresyonu ve C1GALT1 ekspresyonunun down regülasyonu da G-d IgA1 üretimini düzenleyebilmektedir. Ayrıca çevresel faktörler de farklı sitokinler ve mikro RNAlar üzerinden anormal gen ekspresyonu ve enzim aktivitelerinde düzensizlik artışına yol açabilir. Ayrıca, G-d IgA1'in aşırı siyalasyonu, karaciğer tarafından metabolize edilmesi zor olan ve mezangial hücrelere bağlanma afinitesini artıran güçlü bir negatif yük sağlar (25)

Gd-IgA1 üretimi, genetik ve çevresel faktörlerin kombinasyonu ile indüklenebilir. Yapılan bir çalışmada, IgAN hastalarının 64 aile bireyi incelenmiş, Gd-IgA1 serum düzeylerinin bu bireylerin % 25'inde arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, IgAN'lı hastalarda sifaringitik hematüri, mukozal dokularda Gd-IgA1

üretimini indükleyen çevresel faktörlerin neden olduğu bir böbrek komplikasyonunu temsil eder. B hücrelerinin, patojene maruz kalması üzerine IL-4 ve IFN- γ üretiminin artırarak önemli rol oynadığı; ayrıca monosit ve nötrofiller gibi antijen sunan hücreleri aktive ettiği ve Toll benzeri reseptörleri (TLR'ler), patojenle ilişkili moleküler kalıpları (PAMP'ler) ve bakteriyel proteinler gibi tehlikeyle ilişkili moleküler kalıpları (DAMP'ler) eksprese ettiği gösterilmiştir (25).

Ek olarak kemoatraktanları ve kemokinleri serbest bırakarak diğer bağışıklık hücrelerini de toplayabilmektedir. Ayrıca, endotel ve epitel hücreleri, hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre-adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi artan adezyon moleküllerinin artmasını eksprese eder. Patojenlerin ve diğer antijenlerin alımını takiben, monositler olgunlaşır ve makrofajlara farklılaşır. Daha sonra bu hücreler IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, TNF- α , migrasyon inhibitör faktörü ve TGF- β üretir. Dendritik hücreler ayrıca IL-6, TNF, IL-12, IL-23 ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) dahil olmak üzere çeşitli pro-inflamatuar mediatörleri serbest bırakabilmektedir. Bu pro-inflamatuar faktörler, CD40, OX40L, CD80/86 ve CD28 gibi yardımcı uyarıcı moleküllerle etkileşimlerden sonra aktive olan T hücrelerini ve B hücrelerini toplar ve enflamatuar kaskadın aktivasyonunu indükler. Artmış serum sitokin seviyeleri, B hücrelerinden IgA antikor salınımını destekler (25).

IL-6'nın G-d IgA1 üretimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. In vitro, IL-6 reseptörüne bağlanan IL-6, sinyal dönüştürücüsünü ve aktivatör transkripsiyonunu 3'ü (STAT3) aktive etmek için Janus kinaz 2 (JAK2) fosforilasyonunu teşvik eder ve nükleer translokasyonuna yol açar. Ek olarak, IgAN modelinde IL-6'ya uzun

süre maruz kalmanın, STAT3 aktivasyonu ve IgA1 üretimindeki artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir. STAT3 aktivasyonu, spesifik glikoziltransferaz ekspresyonunun indüklenmesi yoluyla Gd-IgA1 üretiminde de artışa yol açar. Lösemi inhibitör faktörü (LIF); JAK2'yi aktive etmek için gp130 ve LIF reseptörüne (LIFR) bağlanan ve STAT1/3 aktivasyonuna ve nükleer translokasyona yol açan IL-6 sınıfı bir sitokindir. Tümör nekroz faktörü (TNF) ligand ailesine ait bir sitokin olan B hücresi aktive edici faktör (BAFF), BAFF reseptörü (BR), B hücresi olgunlaşma antijeni (BCMA) ve transmembran aktivatörü ve kalsiyum modüle edici / siklofilin ligand proteini (TACI) dahil olmak üzere çoklu reseptörleri aktive edebilir. TNF-reseptör ilişkili faktör (TRAF), NF- κ B'yi aktive eder ve nükleer translokasyonunu indükler. Ek olarak, mitojen aktive protein kinaz (MAPK) aktivasyonunun O-glikozilasyonu da etkilediği gösterilmiştir. Son olarak, STAT'ların ve NF- κ B'nin nükleer translokasyonu, B hücrelerinde ve plazma hücrelerinde Gd-IgA1 üretimini artırır (25).

T-hücreleri; lenfosit proliferasyonunu ve IgA sınıfı değiştirmeyi sağlayan, 17p13 kromozomu üzerinde yer alan, TNFSF13 tarafından kodlanan ve çoğalmayı indükleyen bir ligand olan APRIL'i serbest bıraktıklarından, G-d IgA1 üretiminde önemli bir rol oynarlar. . IgAN hastalarda yapılan çalışmalar, bu hastalarda APRIL ekspresyonunun kontrol grubundakine kıyasla arttığını göstermiştir. In vitro çalışmalar, BAFF ve APRIL'in örtüşen fonksiyonlara ve reseptörlere sahip olduğunu ve her ikisinin de IgA birikintilerinin oluşumuna yol açtığını göstermiştir. Bu nedenle, APRIL, BAFF, LIF ve IL-6, serum IgA düzeylerinin ve IgA birikiminin azaltılması için yeni terapötik hedeflerin odağı olabilir (25).

Patojenlere maruz kaldıktan sonra, konakçının doğal ve adaptif immün yanıtları aktive olur. Monosit/makrofaj dendritik hücreler ve nötrofil gibi antijen sunan hücreler üzerinde toll benzeri reseptörlerin (TLR'ler) ekspresyonu, patojenleri tanır ve birkaç proinflamatuvar sitokin salgılar. Sitokinlerin ve kemokinlerin üretimi, enfeksiyon bölgesine diğer bağışıklık hücrelerini toplar. IL-6, BAFF, TGF- β ve APRIL ekspresyonu, B hücreleri ve plazma hücreleri gibi IgA salgılayan hücrelerin aktivasyonunu tetikler. IL-6 reseptörünü bağlayan IL-6, sinyal dönüştürücüsünü ve aktivatör transkripsiyonu 3'ü (STAT3) aktive etmek için Janus kinaz 2 (JAK2) fosforilasyonunu sağlar. Lösemi inhibitör faktörü (LIF), JAK2'yi aktive etmek için gp130 ve LIF reseptörünü (LIFR) bağlar ve STAT1/3 aktivasyonuna ve nükleer translokasyona yol açar. B-hücreleri aktive edici faktör (BAFF), BFF reseptörü (BR), B hücreleri olgunlaşma antijeni (BCMA) ve transmembran aktivatörü ve kalsiyum modüle edici / siklofilin ligand proteini (TACI) gibi çoklu reseptörleri aktive ederek NF-kB aktivasyonuna ve nükleer translokasyona neden olur. Mitojen aktive protein kinaz (MAPK) da aktive olur. STAT'ların ve NF-kB'nin nükleer translokasyonu, B hücrelerinde ve plazma hücrelerinde Gd-IgA1 üretimini aktifler (25).

2.5.2.İmmün Kompleks Birikimi ile İlişkili İnflamasyon ve Kompleman Aktivasyonu

Anti-Gd-IgA1 antikorları IgAN gelişimini daha da indükler. Daha önce, immün komplekslerin polimerik Gd-IgA1 ve IgG antikorlarından oluştuğu gösterilmiştir . Nefritsiz HSP hastalarında yapılan serum antikor analizinde, IgA ve IgG immün komplekslerine karşı IgA antikorlarına sahip olduğu gösterilen HSP'li ve nefritli hastalardan farklı olarak, IgA immün komplekslerine karşı sadece IgA antikorları tanımlanmıştır. IgA1 ağır zincirinin menteşe bölgesi O-glikanlarında GalNAc kalıntılarını hedef alan IgG antikorlarının varlığı ELISA kullanılarak doğrulanmıştır. Anti-Gd-IgA1 antikorlarının ağır zincirlerinde tamamlayıcılık belirleyici bölge 3'ün (Complementarity-determining region- CDR3) immün kompleks oluşumunda ve yapısında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir; spesifik olarak, üçüncü amino asidin, IgAN hastaları ile sağlıklı kontroller (sırasıyla serin ve alanin) arasında farklılık gösterdiği ve Gd-IgA1'e olan afinitesinde bir artış sağladığı gösterilmiştir. Anti-Gd-IgA1 antikor düzeylerinin IgAN progresyonu, şiddeti ve prognozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (25).

Anti-Gd-IgA1 otoantikorunun oluşumunun altında yatan ayrıntılı mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır. Şu anda, bu antikorun üretiminin, Epstein-Barr virüsü ve Streptococcus spp tarafından indüklenenler gibi önceki viral ve / veya bakteriyel enfeksiyonlar tarafından indüklenebileceğine inanılmaktadır. Üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası makroskopik hematüri araştırmalarına dayanarak, mikrobiyal-spesifik IgG antikorlarının anormal üretimine bağlı olarak anti-Gd-IgA1 antikorlarının üretimini açıklayan, immün komplekslerin oluşumuna

ve bunların mezangial hücrede birikmesine yol açan moleküler taklit teorisi tanımlanmıştır. IgA immün komplekslerinin bağlanması, TNF, TGF- β , IL-6 ve anjiyotensin II (Ang II) gibi pro-inflamatuar faktörler üretmek için mezangial hücreleri daha da aktive eder ve glomerüler geçirgenlikte değişikliklere ve ardından proteinüri ve tübülointerstisyel hasara yol açar. Önceki bir çalışma, IgAN hastalarının asemptomatik akrabalarından izole edilen IgA1 moleküllerinin de mezangial hücre aktivasyonunu indükleyebileceğini göstermiştir [54]. IgAN, lenfositlerde reseptör tipi tirozin-protein fosfataz C ekspresyonunu ve monositlerde IL-2 reseptör alt birimi- α ekspresyonunu artırır ve renal tübüler hücrelerde inflammatuar değişikliklere neden olur. İnflamatuar kaskadının aktivasyonu, glomerulo-podositik-tübüler çapraz karışma yoluyla tübülointerstisyel hasarı ve renal fibrozu indüklerken, TNF salınımı podositlerde TNF reseptörü 1 ve 2'nin (TNFRSF1A ve TNFRSF1B) ekspresyonuna katkıda bulunur. TNF-TNFR1 etkileşimleri IL-6 ekspresyonunu ve hücre apoptozunu daha da indüklerken, TNF-TNFR2 etkileşimlerinin inflammatuar yanıtları indüklediği gösterilmiştir. Podosit apoptozunu takiben, IgAN hastalarında proteinüri ve tübüler atrofi, mezangial hücrelerden ve podositlerden TNF birikimi ile birlikte gelişir ve bu da tübüler epitel hücre hasarına neden olur. Mezangial hücrelerden salınan Ang II'nin, tübüler epitel hücrelerinde anjiyotensin reseptörü tip 1 ve 2 (AGTR1 ve 2) ile etkileşime girdiği gösterilmiştir. Mezangial hücreler tarafından salınan aldosteron renal tübüler epitel hücreleri apoptozunu da indükler. Bu durum tübüler atrofiye yol açar ve böbrek yetmezliğine ilerleyebilir. Son olarak, TGF- β salınması, sfingozin 1-fosfat

reseptörü 5 (S1P5) aracılığıyla bağ dokusu büyüme faktörünün (CTGF) ekspresyonu yoluyla glomerüler fibrozu indükler.

2.5.3.IgA Nefropatisi Patogenezi Sırasında Kompleman Aktivasyonu

Proteomik ve immünolojik analizler, C3'ün IgAN hastalarında dolaşımdaki immün komplekslerin ve immün depozitlerin oluşumunda sıklıkla rol oynadığını ortaya koymuştur. İmmün komplekslerdeki C3, C3b, C3c ve C3dg gibi diğer C3 bileşenleriyle birlikte α ve β zincirlerinden oluşur. Klasik kompleman yolunun, IgG, IgM, bakteriyel ve viral yüzey proteinleri, apoptotik hücreler ve akut faz proteinlerine karşı C1q proteininden oluşan antijen-antikor komplekslerinin oluşumu ile aktive olduğu gösterilmiştir. Aktif C1q, C1r ve C1'lere bağlanır, C2 ve C4'ü C4b2a kompleksine, C3'ü C3a ve C3b'ye daha fazla ayıran bir C3-konvertaz içine böler ve C5-konvertaz (C4bC2aC3b) oluşumunu indükler. Daha sonra, C5 konvertaz C5'i C5a ve C5b'ye ayırır ve C3a ve C5a lökositlerin işe alınmasında rol oynar. Ek olarak, C5b C6, C7, C8 ve C9'a bağlanarak membran atak kompleksini (MAC) oluşturur ve hedef hücre zarı lizisine yol açar. Buna karşılık, alternatif yol aktivasyonu C3b proteinine bağlanan patojenler, yabancı cisimler ve hücre ölümü ile tetiklenebilir. C3 başlangıçta C3 (H₂O) oluşturmak için kendiliğinden hidrolize edilir ve C3 (H) oluşturan Bb faktörüne bağlanır. Bu reaksiyona, kompleman faktörleri I, H ve D, properdin ve DOF dahil olmak üzere çeşitli faktörler aracılık eder. Lektin yolu, klasik kompleman yolunun aktivasyonuna ve C4b2a jenerasyonuna benzer bir süreçte mannoz bağlayıcı lektin (MBL) yoluyla bakteriyel hücre duvarlarında mannoz veya glukozamin tarafından aktive edilir

Alternatif kompleman yolunun IgA bazlı aktivasyonu IgAN patogeneğinde kritik bir rol oynar. C3 aktivasyonu, C3'ün bozulmuş bileşenlerinin taranmasıyla tespit edilebilir, çünkü bunlar aracılık faktörleri I ve H yoluyla bir komplemanın aktivasyonu için çok önemlidir. Son zamanlarda, genom çapında ilişkilendirme çalışmalarıyla, faktör H geninde 1q32'de IgAN patogeneğine karşı koruyucu etkileri olan tek bir nükleotid polimorfizmi (SNP) tanımlanmıştır. Kompleman faktör H ile ilişkili (CFHR) gen 1 ve 3 delesyonu, tanımlanan SNP ile dengesiz bir bağlanma içindedir ve IgAN'de mezangial C3 birikiminde bir azalma ile ilişkilidir. Terminal kompleman kompleksinin birikiminin, artmış idrar atılımı ve fibronektin, TGF- β ve IL-6 salınımına yol açan mezangial stres ve podosit hasarına neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, serum C3 seviyeleri bir hastalık biyobelirteci olarak kullanılabilirken, IgA / C3 oranı hastalık şiddetinin bir göstergesidir.

2.6. Etiyoloji

İmmünglobulin A nefropatili çoğu vakada etyoloji net olarak bilinmemektedir. Genetik faktörler ve enfeksiyonların etkili olabileceği tartışılmaktadır. Çölyak hastalığı ile ilişkisi göz önüne alındığında, IgA nefropatisinin gıda antijenlerine karşı aşırı duyarlılıktan kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir. Ancak IgA nefropatisinde gıda antijenlerine karşı yaygın aşırı duyarlılık olduğuna dair bir net bir kanıt yoktur (27).

2.7. Sekonder IgA Nefropatisi

Sekonder IgA nefropatisinin en sık nedeni kronik karaciğer hastalığı özellikle de alkole bağlı sirozdur. Bu durumun bozulmuş hepatik klirens nedeniyle IgA1'in glomerüler birikiminden kaynaklandığı muhtemeldir (17).

IgA nefropatisi ile ilişkili hastalıklar şu şekilde sınıflandırılabilir: (17)

Gastrointestinal hastalıklar

Çölyak hastalığı

İnflamatuvar barsak hastalığı (Crohn hastalığı, Ülseratif kolit)

Karaciğer Hastalıkları

Alkolik siroz

Non alkolik yağlı karaciğer

Enfeksiyonlar

Hepatit B

Hepatit C

HIV

Sitomegalovirus enfeksiyonu

Kronik mukozal enfeksiyonlar (stafilokok, streptokok)

Malarya, Lyme hastalığı, Klamidya

Otoimmun hastalıklar

Sistemik lupus eritematozus

Romatoid artrit

Sjögren sendromu

Ankilozan spondilit

Psöriazis

Dermatitis herpetiformis

Solunum yolu hastalıkları

Pnömoni

Kistik fibrozis

İdiopatik pulmoner fibrozis

Maligniteler

Hodgkin lenfoma

Non hodgkin lenfoma

Kutanöz T hücreli lenfoma

IgA myelomu

Akciğer kanseri

Renal hücreli karsinom

2.8.Tedavi

İmmunglobulin A nefropatisi en sık görülen glomerülonefrit olmasına ve 1960’larda tanımlanmış olmasına rağmen patofizyolojisi halen netleşmemiş olup tedavisi büyük ölçüde ampiriktir (1) (28). Hastalık klinik ve patolojik olarak oldukça değişkenlik gösterebilmektedir, terapötik amaç hastalığın ilerlemesinin ve GFR düşüşünün yavaşlatılmasıdır. İmmunglobulin A nefropatisinde kullanılan tedaviler; destekleyici tedaviler, kortikosteroidler ve kortikosteroid dışı immunsupresifler olarak gruplandırılabilir. (28).

2.8.1.Destekleyici tedaviler:

KDİGO kılavuzu, diyetteki sodyumun kısıtlanması, sigaranın bırakılması, kilo kontrolü ve egzersizin de dahil olduğu yaşam stilini önermektedir. Ayrıca mümkün olduğunca steroid dışı antiinflamatuvar (NSAİİ) kullanımından ve hiperkalemiden kaçınılmalıdır (28).

2.8.1.1.Diyet

İmmunglobulin A nefropatisi hastalarında diyetle alınan sodyumun 2 g/gün altına düşürülmesi etkili bulunmuştur. IgAN’nde diyetteki sodyumun kısıtlanması haricinde başka herhangi bir özel diyet önerisinin sonuçları değiştirdiği gösterilememiştir (20).

2.8.1.2. Renin - Anjiotensin Reseptör Blokajı

İmmunglobulin A nefropatili hastalarda; idrar anjiotensinojen seviyeleri, böbrekte anjiotensinojen ekspresyonu ve Ang II immunoreaktivitesi artmıştır. Anjiotensin reseptör blokörleri (ARB) ve Anjiotensin dönüştürücü enzim

inhibitörleri (ACEİ) hem kan basıncı kontrolünde hem de proteinürinin azaltılmasında etkindir. İmmunglobulin A nefropatili hastalarda, kan basıncı kontrolü için kesin kanıta dayalı tek KDIGO önerisi, ACEİ/ARB kullanımıdır. IgA nefropatili hastalarda, ACEİ/ARB grubu ilaçlar antihipertansif tedavide ilk seçenek olmalıdır. Ayrıca kan basıncı normal olduğunda, 0,5 gr/gün ve üzerinde proteinüri mevcutsa yine başlanmalıdır (20, 28-31).

2.8.1.3. Balık Yağı/Omega 3

Balık yağının IgA nefropatisi tedavisinde kullanımına dair yapılan bir çalışmada, balık yağı kullanımının renal fonksiyon kaybını yavaşlatabileceği gösterilmiştir (32). Ayrıca balık yağı preparatlarında bulunan eikozapentoneik asid ve dekzaheksanoik asidin iki yıl boyunca düzenli kullanımın yüksek riskli hastalarda renal hastalığın yavaşladığına dair güçlü kanıtlar bulunmuştur (33). Ancak SDBY'ni önlemede balık yağının uzun vadede etkinliği belirsizliğini korumaktadır (34).

2.8.1.4. SGLT 2 inhibitörleri

‘Dapagliflozin ve Kronik Böbrek Hastalığı Araştırmasında Olumsuz Sonuçların Önlenmesi’ çalışmasının subanalizlerinde 270 IgA nefropatisi hastası incelenmiş ve IgA nefropatisinde etkili ve güvenli olabileceği belirtilmiştir (35)

2.8.2. İmmunsupresan tedaviler

2.8.2.1. Kortikosteroidler

KDİGO kılavuzları; 3 ile 6 ay uygun destekleyici tedavi almasına rağmen proteinürisi 1 gr/gün üzerinde olan ve eGFR 50 mL/dk/1.73 m² den büyük olan hastalarda 6 ay süreyle kortikosteroid tedavisini önermektedir (20, 30, 34) Uygun olan durumlarda, kortikosteroid tedavisine Pneumocystis pnömonisi profilaksisi, mide koruması ve kemik koruması eklenmesi önerilir. Ayrıca yan etki riski açısından diyabet, obezite, aktif peptik ülser, GFR<30 ml/dk altında olması, latent enfeksiyon gibi durumlarda steroid tedavisi çok dikkatli verilmeli ya da verilmemelidir (20).

2.8.2.2. Budesonid

Budesonid gibi kortikosteroidlerin mukozayı hedef alan değiştirilmiş oral formlarının ileoçekal bölgede lenfoid doku ve IgA üretimini düzenlediği ve yan etkilerinin intravenöz steroidlere göre daha az olduğu gösterilmiştir. Teorik olarak, ilaç konsantrasyonu, budesonid dolaşıma girmeden önce önemli ölçüde azalmakta, bu da sistemik yan etkileri azaltmaktadır. 2011 yılında yapılan bir çalışmada 6 ay budesonid kullanımının IgA nefropatili hastalarda proteinüriyi azalttığı gözlenmiştir ancak budesonidin eGFR üzerine etkisinin belirlenmesi için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır (36)

2.8.2.3. Kalsinörin inhibitörleri

Kalsinörin inhibitörleri (CNI), organ transplantasyonunda yaygın olarak kullanılan bir immünsüpresan grubudur. Kalsinörin inhibitörlerinin IgA nefropatisinin tedavisinde etkinliği ve güvenilirliği belirsizliğini korumaktadır. Yapılan bir metaanaliz çalışmasında, takrolimus ve siklosporin gibi kalsinörin inhibitörlerinin IgAN'lı hastalarda renal koruma sağlayabileceği, ancak advers olay riskini artırabileceği belirtilmiştir(37). Başka bir metaanalizde ise, IgAN hastalarda tam remisyon oranları CNI grubunda anlamlı olarak artmıştır. Kısmi remisyon oranlarında CNI'lar ile steroidler arasındaki yanıtta istatistiksel bir fark gözlenmemiştir (38). KDİGO 2021 kılavuzlarında IgAN tedavisinde kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı önerilmemektedir (20)

2.8.2.4. Azatiyopurin

İmmunglobulin A nefropatili 207 hastada yapılan randomize kontrollü çok merkezli bir çalışmada, 6 ay boyunca kortikosteroidlere düşük doz azatioprin eklenmesinin IgAN hastalarına ek fayda sağlamadığı ve yan etki riskini artırabileceği belirtilmiştir (39). KDİGO 2021 kılavuzlarında IgAN tedavisinde azotiyo purin kullanımı önerilmemektedir (20).

2.8.2.5. Mikofenolat mofetil

MMF, IgAN tedavisinde güçlü bir anti-inflamatuar aktiviteye sahiptir. Ayrıca, MMF renal toksisite göstermez, fibrotik yan etkiyi desteklemez ve kan basıncını arttırmaz ve bu nedenle otoimmün bozuklukların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (25). 1 g / gün'ün üzerinde proteinürisi olan 40 hastayı içeren randomize kontrollü bir çalışma, MMF ile tedavi edilen IgAN hastalarında proteinürinin şiddetinin azaldığını ve böbrek sağkalımını arttırdığını göstermiştir. Bununla birlikte, bu çalışmaların sonuçları küçük örneklem büyüklüğü ile sınırlıdır (40, 41). Belçika'da yapılan bir çalışmada, 34 hastada 3 yıl süreyle MMF ve plasebo karşılaştırılmış ve proteinüride azalma ve GFR'nin korunmasında bir fark izlenmemiştir (42). MMF ile ilgili çalışmaların sonuçları değişkenlik göstermekte ve çalışma kohortlarında az sayıda hastada yer almaktadır (25). 2021 KDIGO kılavuzlarında Çinli hastalar için MMF'in kortikosteroide alternatif olabileceği ve yan etkisinin daha az olacağı belirtilmiş olup Çinli olmayan hastalarda kullanımını destekleyen yeterli kanıt bulunmamıştır (20).

2.8.2.6. Siklofosfomid

Siklofosfomid, IgAN tedavisinde rutin kullanılmamakta olup sadece patolojide kresentrik lezyonları olan ve hızlı ilerleyici kliniği olan hastalarda endike olduğu belirtilmiştir(28). KDIGO 2021 kılavuzlarında –hızlı ilerleyici IgAN olmadıkça- IgAN tedavisinde siklofosfomid kullanımı önerilmemektedir (20).

2.8.2.7. Ritüksimab

Ritüksimab çok merkezli bir çalışmada, Biyopsi ile kanıtlanmış, IgAN tanılı, kalıcı proteinüri > 1 g/gün olan ve RAS bloker tedavisi gören 34 hastanın incelendiği çok merkezli bir çalışmada, standart tedavi alan ve ritüksimab eklenen grup randomize olarak karşılaştırılmıştır. 1 yıl sonra, ritüksimab tedavisinin böbrek fonksiyonunu veya proteinüriyi önemli ölçüde etkilemediği görülmüştür (28, 43). KDIGO 2021 kılavuzlarında IgAN tedavisinde ritüksimab kullanımı önerilmemektedir (20).

2.8.2.8. Tonsillektomi

Tonsillektomi, üst solunum yollarının enfektif olaylarını ve alt galaktosile edilmiş IgA üreten lenfatik dokuyu azaltmak için IgA nefropatisi tedavisi için bazı çalışmalarda önerilmiştir. Literatürde Asya'dan yapılan bazı çalışmalar tonsillektominin IgAN üzerine olumlu etkilerini bildirmektedir. Japonya'da yapılan bazı çalışmalarda, tek başına veya beraberinde pulse glukokortikoidlerle tonsillektominin renal sağkalımda iyileşme ve hematüri ile proteinürinin kısmen veya tamamen remisyonunu sağladığı bildirilmiştir. Beyaz ırkta tonsillektomi uygulanması önerilmemektedir (20, 44)

2.9. Prognoz

IgA nefropatisi hastalarında klinik ve prognoz değişkenlik göstermektedir. Tedavi yaklaşımına karar vermeden önce bireysel olarak risk tahmini yapılması uygun olacaktır. Proteinüri miktarı, IgA nefropatisi prognozu açısından dominant risk faktörüdür. 1 gr/gün ve üzeri proteinüri miktarı böbrek fonksiyon kaybı riskinde belirgin artış ile ilişkilendirilmiş iken, proteinürinin 1gr/gün altına indirilmesi olumlu sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Diğer klinik risk faktörleri arasında hipertansiyon ve tanıda böbrek fonksiyonlarının azalmış olması yer almaktadır. Obezite ve sigaranın da risk oluşturabileceği muhtemeldir (45) (46)

Oxford MEST patoloji skorlamasındaki 4 histolojik parametre progresyon ile ilişkili bulunmuştur. (46)

Spontan remisyon da izlenebilmektedir (46). 1990lı yıllarda yapılan çalışmalarda ; IgA nefropatili hastaların 20 yıllık izlemde %40'ının son dönem böbrek yetmezliğine ilerlediği raporlanmıştır(47). 2014 yılında Japonya'da 30 yılı aşkın süre takip edilen IgA hastaları üzerinde yapılan tek merkezli retrospektif çalışmada, 10, 20, 30 ve 36 yıllık kümülatif renal sağkalım oranları sırasıyla %84,3, %66,6, %50,3 ve %46,4 olarak gösterilmiş ve geçmiş çalışmalarla benzer bulunmuştur (48).

2.10. C4d

C4d , kompleman kaskadında iyi bilinen bir belirteçtir. C4d , kendisi biyolojik olarak bilinen bir işleve sahip olmamakla beraber , klasik, alternatif ve lektin yolundaki işlevi ile bilinmektedir (7, 8) C4d, C4b'nin kararsız yapıdaki tiyoester bağlarının bölünmesi ile ortaya çıkar. Bu bölünme, C4d'ye, immun komplekslerin biriktiği yakındaki hücrelere bağlanmasına yardımcı olan kovalent bir bağ sağlar. C4d'nin kovalent bağı çok daha uzun bir yarı ömre sahipken, antijenler ve antikorlar arasındaki hidrostatik ve Van der Waals bağları nispeten zayıf olduğu için doğal olarak ayrışır. Bu nedenle C4d, kompleman aktivasyonu için bir ayak izi görevi görür. Antikor aracılı rejeksiyonun tanımlanmasında C4d'nin kullanışlı olduğu kabul edilmiştir. C4d; immünohistokimyal olarak solid organ transplantasyonlarında değerlendirme belirteci olarak kullanılmaktadır. Özellikle peritübüler endotelde C4d birikimi, transplante böbreğin rejeksiyonunda önemli role sahiptir. Son zamanlarda nativ böbrek hastalıklarında da C4d'ye dair çalışmalar artmaktadır. (7)

C4d boyama iki yöntemle yapılabilmektedir. Bu yöntemler; monoklonal C4d antikorunu kullanarak indirekt immunflorasan (IF) yöntem veya formolle fikse edilmiş parafin bloklarda polivalan C4d antikorunu kullanarak immunohistokimyasal (IHC) yöntem ile incelemektir. Transplante böbrek örneklerinde immunflorasan ve immunhistokimyasal yöntem karşılaştırılabilir olsa da immunflorasan yöntem daha sensitif bulunmuştur. Nativ böbreklerde, donmuş doku örneklerinde mesangiumda ve glomerüler kapillerler boyunca ve bazı renal arteriolar duvarlarda C4d birikimi gözlenmiştir. Bu durum immunkomplekslerin

temizlenmesi ve glomerüllerde geçici bir birikimin doğal antikor yanıtının bir parçası olduğunu düşündürmektedir. Bazı çalışmalarda; immunhistokimyasal yöntemle C4d birikimi gösterilmiş ancak fiks edilmiş nativ böbrek dokularında, immunflorasan yöntemle benzer pozitif birikim gösterilememiştir. (8)



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Evreni

Araştırmamızda, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji yataklı servis ve Poliklinikleri'nde 2008- 2021 yılları arasında takip edilmiş, 18 yaş ve üzeri olan ve histopatolojik inceleme ile doğrulanmış IgA nefropatili hastalardan 93 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalardan bir kısmının patoloji örneklerine çeşitli nedenlerle ulaşılamamış olup 77 hastanın patoloji örneğinde C4d incelemesi yapılmıştır.

3.2. Araştırma Süreci

Araştırmaya dahil edilen hastaların, sosyodemografik özellikleri, laboratuvar değerleri, hastalığa dair özgeçmişleri hastane sistemindeki bilgiler incelenerek toplanmıştır.

Araştırmaya katılan hastalara ek girişim yapılmamış, herhangi bir ek laboratuvar tetkiki istenmemiş, mevcut izlem ve tedavisinde değişiklik yapılmamış, fazladan hastane viziti talep edilmemiştir. Hastaların retrospektif klinik bilgileri hastane veri tabanından sağlanarak (sağ kalım, farklı tedavi seçenekleri kullanımı vb.) ve karşılaştırılarak IgA nefropatisinde C4d depolanması hakkında istatistiksel çıkarım yapılmıştır. Araştırmamız; gözlemsel analitik retrospektif bir kohort analizi olarak tasarlanmıştır.

3.3. İzinler:

Araştırmanın tasarı ve planlama aşamaları tamamlandıktan sonra, Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuru yapılmış ve 9.6.2021 tarihinde 620 karar no ile onaylanmıştır.

3.4. Araştırma Bütçesi:

Araştırma giderleri için Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri biriminden destek alınmıştır.

3.5. Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal çalışmalar:

Araştırmamıza alınan tüm patoloji örnekleri tanı anında rutin hematoksil-eozin (H&E), PAS (periodic acid Schiff), JMS (Jones methenamine silver), MTC (Masson trikrom) ve Kongo kırmızısı ile değerlendirilmiştir.

Hastaların patoloji preparatlarında hali hazırda raporlanmış olan MEST- C skorlamaları not edilmiştir. Araştırmamızda hazır parafin bloklar kullanılarak C4d immünohistokimyasal boyanması ile preparatlarda C4d depolanma durumu incelenmiştir. C4d depolanma durumu ve tedavi/prognoza ait diğer veriler istatistiksel olarak analiz edilerek çıkarımlar yapılmıştır.

Çalışmada patolojik tanısı mevcut, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde bulunan biyopsi bloklarından C4d ekspresyonunun araştırılması amacıyla immünohistokimyasal olarak C4d rabbit ultraview DAB IHC Detection Kiti kullanılmıştır. Hastaların patoloji arşivinde mevcut formalinde fikse, parafine gömülü dokularından 3,5 mikron kalınlığında kesit alınarak deparafinizasyon ve antijen retrieval aşamaları sonrasında C4d rabbit Monoclonal Antibody antikoru

dilüsyonda Ventana Benchmark XT makinasında Ultraview DAB IHC Detection kit kullanılarak otomatik olarak uygulanmıştır.

İmmünohistokimyasal inceleme yapılan preparatlar değerlendirilirken birikim olan glomerülde birikimin izlendiği bölge (glomerüler kapiller duvarlar, mezanjial matriks, mezanjial ve kapiller, Bowman kapsülü), böbrek dokusunda glomerüllerin tutulum oranları (diffüz/ fokal), birikimin glomerülde global ya da segmental olarak izlendiği değerlendirilmiştir.

3.6. Klinik ve laboratuvar incelemeleri:

Araştırmamızda hastaların başvuru anında kreatinin, GFR, 24 saat idrar proteini değerleri ile takibin 6. Ayında ve son başvuru tarihlerindeki kreatinin, 24 saat idrar proteini ve GFR değerleri kaydedilmiştir. Klinik olarak diyalize girme ve/veya böbrek nakli yapılma durumu ve tarihleri belirlenmiştir. Takip sürecinde aldıkları tedaviler (RAAS blokörü, steroid tedavisi, diğer immunsupresif tedaviler) not edilmiştir.

3.7. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler nitel veriler için sayı, yüzde, nicel veriler için ortalama ve standart sapma, ortanca (minimum; maksimum) ile verilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram ve olasılık grafikleri ve Shapiro-Wilkinson testi ile incelenmiştir. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi, Yates düzeltilmeli Ki-Kare testi, Fisherin Kesin testi ve Student T-Testi kullanılmıştır. Son dönem böbrek yetmezliği gelişme durumu üzerinden Kaplan-

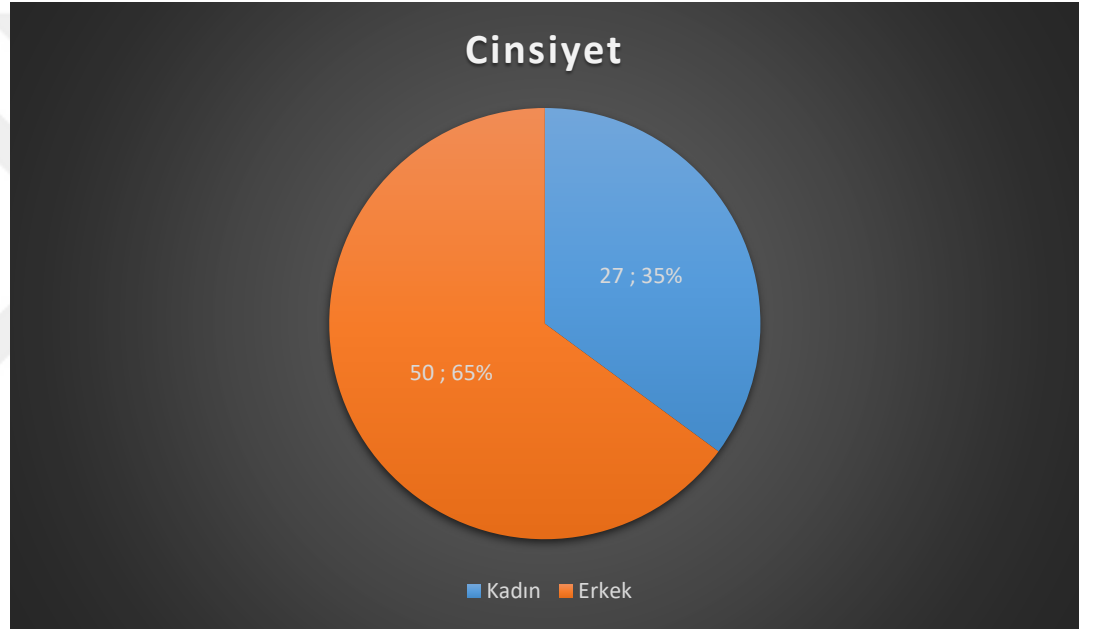
Meier survive analizi yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Araştırmamıza 93 hasta dahil edilmiş olup 77 hastanın verilerine ulaşılabilmektedir. Hastaların tanı yaşı ortalaması $37,1 \pm 10,4$ tanı yaşı ortancası 36,5 (minimum:19 ; maksimum:59)'dir.

Grafik 1'de hastaların cinsiyet dağılımı sunulmuştur.



Grafik 1. Hastaların Cinsiyet Dağılımı, Ankara, 2022

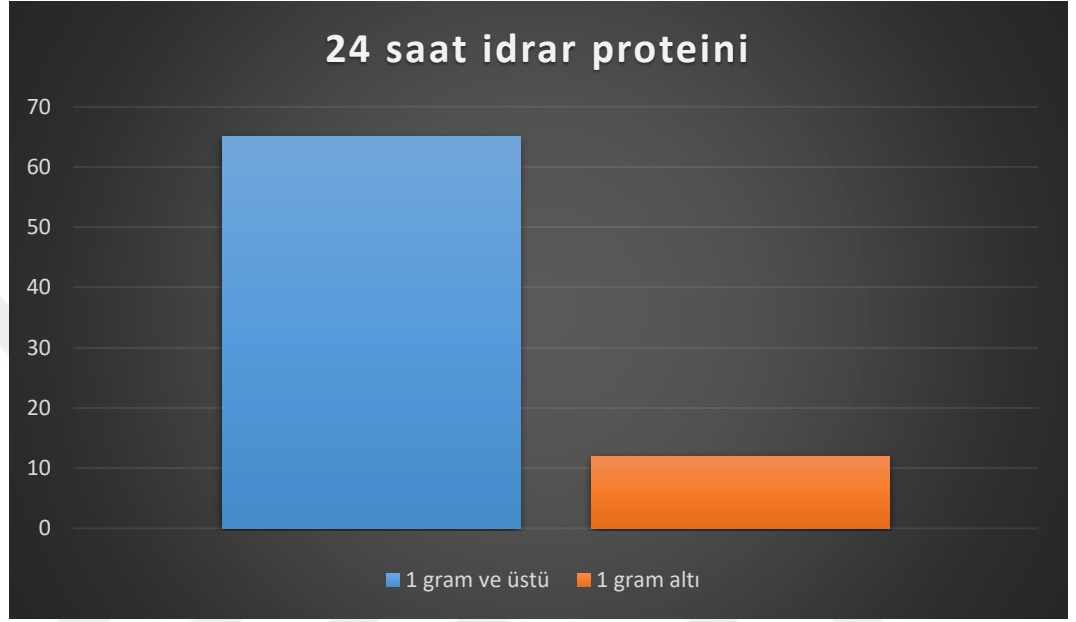
Hastaların %65'i erkek, %35'i kadındır.

Tablo 2’de hastaların başvuru anındaki bazı biyokimya değerlerinin dağılımı sunulmuştur.

Tablo 2. Hastaların Başvuru Anındaki Bazı Biyokimya Değerlerinin Dağılımı, Ankara, 2022

n=77	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca (Minimum; Maksimum)
Serum Kreatinin (mg/dl)	1,40 $\pm$ 0,69	1,24 (0,54 ; 3,73)
GFR	74,2 $\pm$ 33,5	72,0 (17,0 ; 138,0)
24 saatlik idrarda protein (mg)	2922 $\pm$ 3047	2097 (195; 19807)

Grafik 2’de hastaların 24 saatlik idrardaki protein miktarının sınıflaması sunulmuştur.



Grafik 2. Hastaların 24 Saatlik İdrardaki Protein Miktarlarının Sınıflaması, Ankara, 2022

Hastaların %84,4’ünün 24 saatlik idrarında 1 gram ve üzerinde protein tespit edilmiştir.

Tablo 3. Hastaların İlaç Kullanım Durumlarının Dağılımı, Ankara, 2022

	Sayı	(%)*
Steorid Kullanımı (n=77)		
Kullanmayan	20	26,0
Kullanan	57	74,0
Diğer İmmüsupresif İlaç Kullanımı ** (n=77)		
Kullanmayan	45	58,4
Kullanan	32	41,6

*Kolon yüzdesi

** Diğer immüsupresifler: Siklofosfomid, siklosporin, azatiopurin, mikofenolat mofetil

Hastaların tümü ACEİ veya ARB kullanmaktadır. Hastaların %74'ü steroid kullanmaktadır. Hastaların %41,6'sı steroid harici immüsupresif ilaç kullanmıştır.

Tablo 4. Hastaların Böbrek Fonksiyonlarına Dair Özellikler, Ankara, 2022

	Sayı	(%)*
Tanı anında KDİGO Evresi (n=77)		
Evre 1	27	35,1
Evre 2	18	23,4
Evre 3	25	32,5
Evre 4	7	9,1
Son Dönem Böbrek Yetmezliği Varlığı (n=77)		
Var	12	15,6
Yok	65	84,4
Diyaliz Durumu (n=77)		
Diyalize girenler	9	11,7
Diyalize girmeyenler	68	88,3
Böbrek Nakil Durumu (n=77)		
Nakil yapılanlar	7	9,1
Nakil yapılmayanlar	70	90,9

*Kolon yüzdesi

Hastaların %35,1'i başvuru anında KDIGO Evre 1'dir. Hastaların takip sürecinde SDBY gelişme, diyaliz tedavisi ve böbrek nakli durumları değerlendirilmiştir. Hastaların %11,7'sine diyaliz uygulanmıştır. Hastaların %9,1'i böbrek nakli olmuştur. Hastalarımızdan 3'ü diyaliz tedavisi görmeksizin preemtif nakil olmuştur.

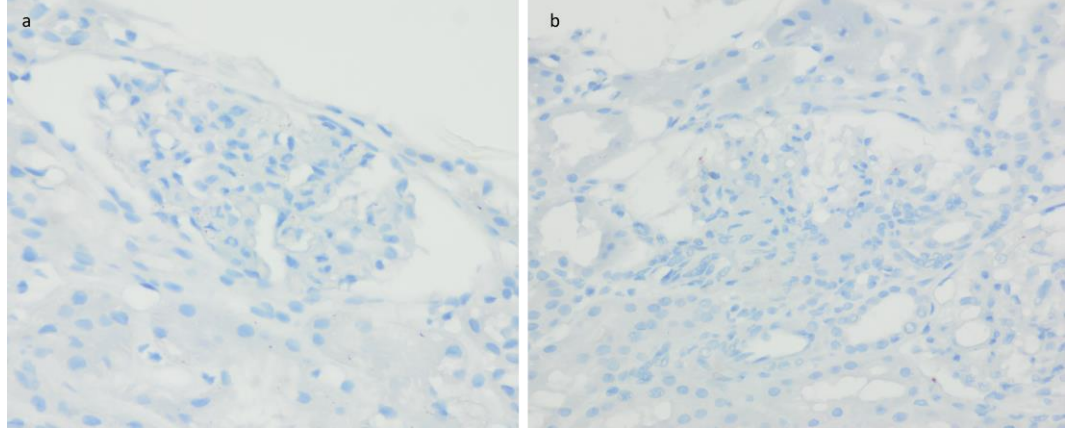
Tablo 5’te hastaların böbrek patoloji örneklerinin boyanma özellikleri sunulmuştur.

Tablo 5. Hastaların Böbrek Patoloji Örneklerinin Boyanma Özellikleri, Ankara, 2022

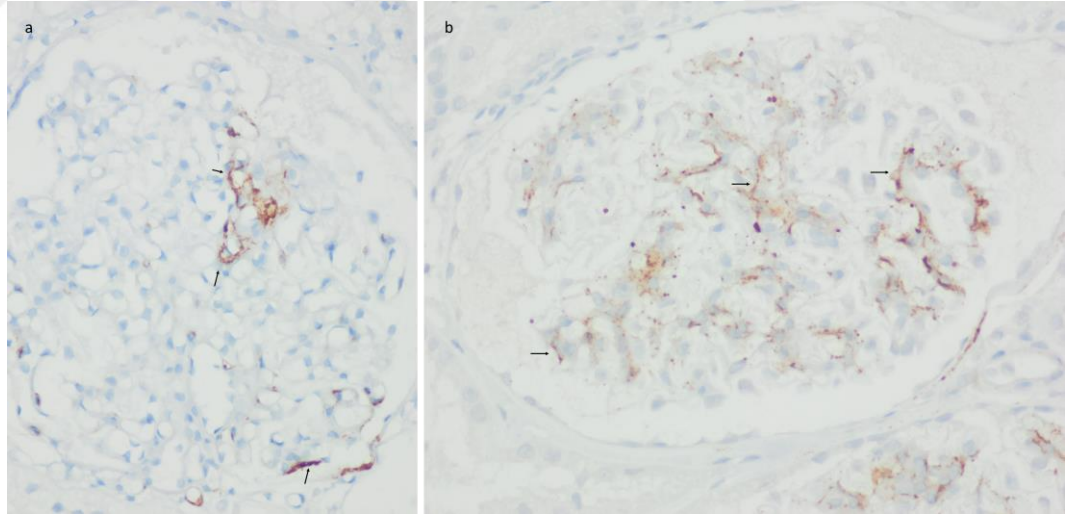
	Sayı	(%)*
C4d Pozitifliği (n=77)		
Negatif	31	40,3
Pozitif	46	59,7
Mezengial Proliferasyon (n=77)		
M0	30	39,0
M1	47	61,0
Endokapiller Proliferasyon (n=77)		
E0	48	62,3
E1	29	37,7
Segmental Glomeruloskleroz (n=77)		
S0	33	42,9
S1	44	57,1
Tubuler Atrofi (n=77)		
T0	24	31,2
T1	44	57,1
T2	9	11,7
Selüler/ fibroaselüler kresent (n=74)		
C0	53	71,6
C1	16	21,6
C2	5	6,8

*Kolon yüzdesi

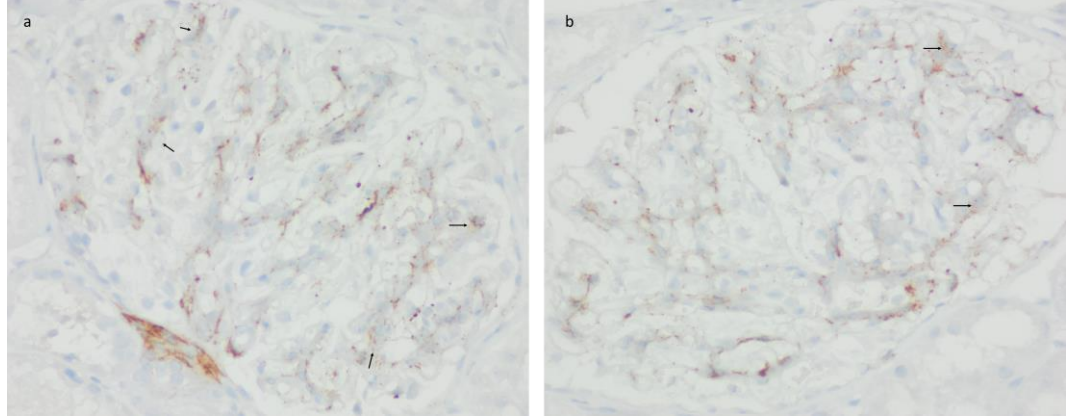
Hastaların %41,6’sında C4d pozitifliği saptanmıştır. Hastaların %61’inde mezengial proliferasyon M1 olarak saptanmıştır. Hastaların %62,3’ünde endokapiller proliferasyon E0 olarak saptanmıştır. Hastaların %57,1’inde segmental glomeruloskleroz S1 olarak saptanmıştır. Hastaların %57,1’inde tubuler atrofi T1 olarak saptanmıştır. Hastaların %71,6’sında selüler/fibroaselüler kresent C0 olarak saptanmıştır.



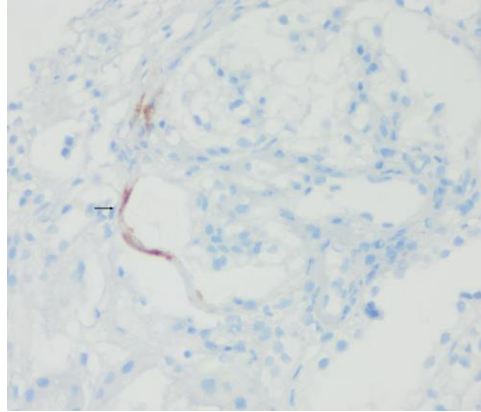
Şekil 2. C4d ile ekspresyon göstermeyen glomerüller. a. x400. b. x600.



Şekil 3. C4d ile glomerüllerde fokal segmental kapiller duvarlarda granüler ekspresyon (ok). a, b. x600.



Şekil 4. C4d ile glomerüllerde fokal segmental mezanjial granüler ekspresyon (ok). a, b. x600



Şekil 5. C4d ile glomerüllerde Bowman kapsülünde boyanma (ok), x400.

Tablo 6’da böbrek patoloji örneklerinde C4d pozitifliği ve bazı klinik faktörler incelenmiştir.

Tablo 6. C4d Pozitifliği ile klinik faktörlerin ilişki durumu, Ankara, 2022

(n=77)		C4d Boyanması		P
		Negatif n (%)*	Pozitif n (%)*	
Cinsiyet	Erkek	10 (37,0)	17 (63,0)	0,857 ^y
	Kadın	21 (42,0)	29 (58,0)	
Steroid Kullanımı	Kullananlar	21 (36,8)	36 (63,2)	0,443 ^y
	Kullanmayanlar	10 (50,0)	10 (50,0)	
Diğer İmmüsupresif İlaç Kullanımı	Kullananlar	9 (28,1)	23 (71,9)	0,111 ^y
	Kullanmayanlar	22 (48,9)	23 (51,1)	
Son Dönem Böbrek Yetmezliği Durumu	Var	2 (16,7)	10 (83,3)	0,109 ^f
	Yok	29 (44,6)	36 (55,4)	

*Satır yüzdesi sunulmuştur. y: Yates Düzeltmeli ki-kare testi uygulanmıştır. f: Fisherin Kesin testi uygulanmıştır.

Hastaların cinsiyet, steroid kullanımı, diğer immüsupresif ilaç kullanımı, son dönem böbrek yetmezliği durumu ile C4d pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 7’de C4d pozitifliği ile bazı patolojik özellikleri etki eden incelenmiştir.

Tablo 7. C4d Pozitifliği ile patolojik özelliklerin ilişkisi, Ankara, 2022

(n=77)		C4d Boyanması		p
		Negatif n (%)*	Pozitif n (%)*	
Mezengial Proliferasyon	M0	10 (33,3)	20 (66,7)	0,452 ^y
	M1	21 (44,7)	26 (55,3)	
Endokapiller Proliferasyon	E0	17 (35,4)	31 (64,6)	0,382 ^y
	E1	14 (48,3)	15 (51,7)	
Segmental Glomeruloskleroz	S0	18 (54,5)	15 (45,5)	0,048^y
	S1	13 (29,5)	31 (70,5)	
Tubuler Atrofi	T0	11 (45,8)	13 (54,2)	0,464 ^p
	T1	18 (40,9)	26 (59,1)	
	T2	2 (22,2)	7 (77,8)	
Selüler/fibroselüler kresent	C0	21 (39,6)	32 (60,4)	0,828 ^p
	C1	5 (31,3)	11 (58,7)	
	C2	2 (40,0)	3 (60,0)	

*Satır yüzdesi sunulmuştur. y: Yates Düzeltmeli ki-kare testi uygulanmıştır. f: Fisherin Kesin testi uygulanmıştır. p: Pearson ki-kare testi uygulanmıştır.

Oxford sınıflamasında değerlendirilen M, E, T ve C özellikleri ile C4d pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Segmental glomeruloskleroz ile C4d pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Buna göre skoru S1 olan preparatlarda daha yüksek sıklıkla C4d pozitifliği saptanmıştır.

Tablo 8’de yaş ve böbrek fonksiyonları ile C4d pozitifliği arasındaki ilişki incelenmiştir.

Tablo 8. Yaş ve Böbrek Fonksiyonlarının C4d Pozitifliğine Etkisinin İncelenmesi, Ankara, 2022

(n=77)	C4d Negatif Ortalama ± Standart Sapma	C4d Pozitif Ortalama ± Standart Sapma	*p
Yaş	39,5 ± 11,7	35,5 ± 9,1	0,095
Serum Kreatinin	1,49 ± 1,35	1,45 ± 0,72	0,851
GFR	77,0 ± 35,8	72,0 ± 32,7	0,529
24 saatlik idrarda protein (mg)	2033 ± 1491	3522 ± 3645	0,016

*Student-T testi yapılmıştır.

Hastaların yaş, başvuru kreatinin, başvuru GFR değerleriyle C4d pozitiflikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastaların 24 saatlik idrarda protein miktarları ile C4d pozitiflikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Buna göre C4d pozitif olanların 24 saatlik idrarda protein miktarları ortalaması daha fazladır.

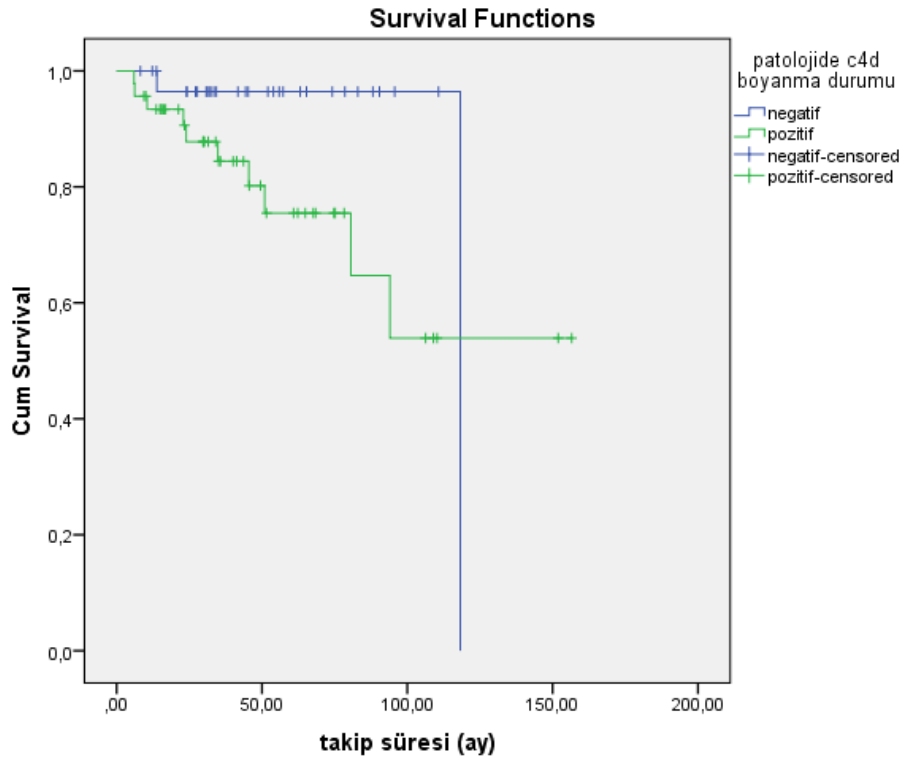
Tablo 9’da kreatinin ve 24 saatlik idrarda protein değerlerinin zaman içerisindeki değişimleri sunulmuştur.

Tablo 9. Kreatinin ve 24 Saatlik İdrarda Protein Değerlerinin Altı Aylık Değişimi, Ankara, 2022

	Sayı	(%)*
24 Saatlik İdrarda Protein Altı Aylık Değişim (n=74)		
%50’den az azalma var	37	50,0
%50 ve daha fazla azalma var	37	50,0
Serum Kreatinin Altı Aylık Değişim (n=77)		
Artış olanlar	35	45,5
Artış olmayanlar	42	54,5

*Kolon yüzdesi

Grafik 3'te hastaların böbrek sağkalım analizleri ve C4d pozitifliğinin buna etkisi incelenmiştir.



Grafik 3. Hastaların Böbrek Sağkalım Analizleri ve C4d Pozitifliğinin Sağkalıma Etkisi, Ankara, 2022

Tablo 10’da böbrek sağkalımı için yapılan Log Rank testinin sonucu sunulmuştur.

Tablo 10. Böbrek Sağkalımı ve C4d Pozitifliğinin Etkisi, Ankara, 2022

Patolojide C4d pozitif boyanma durumu	Ortalama			
	Tahmini Değer	Standart Hata	95% Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
negatif	114,471	5,178	104,323	124,620
pozitif	110,530	12,225	86,569	134,491
tüm hastalar	116,913	10,421	96,487	137,339
p: 0,085				

Yapılan Log Rank analizine göre hastaların sağkalımı ile C4d pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Immunglobulin A nefropatisi, dünyada en sık görülen glomerulonefrit olup klinik gidişatı oldukça farklılık göstermektedir (1, 11) Yapılan çalışmalar hastalık patogenezinde kompleman aktivasyonunun önemli rol oynadığını göstermektedir. Roos ve arkadaşları tarafından 2006'da yapılan çalışmada, mannoz bağlayıcı lektin yolu aktivasyonunun daha şiddetli böbrek hasarı ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca bu çalışmada IgAN'da C4d'nin glomerüler birikiminin sadece lektin yolunun molekülleri ile birlikte olduğu gözlenmiştir (49) Mezengial C4d boyaması negatif olan hastalarda, kompleman aktivasyonu muhtemelen alternatif yolla gerçekleşirken, C4d boyaması pozitif olan hastalarda, kompleman aktivasyonu, lektin veya klasik yolla gerçekleşmektedir (9). Mevcut bilgilere dayanarak araştırmamızda böbrek biyopsi örneklerinde C4d ile pozitif boyanma gösteren hastalarda daha şiddetli böbrek hasarı ve renal sağ kalımın daha düşük olabileceği değerlendirilmiştir.

IgA nefropatisi erkeklerde daha sık görülmekte olup araştırmamızda da benzer şekilde hastaların çoğu erkektir (%62) . Hastalığın pik görülme yaşı 2. ve 3. dekatlar olup çalışmamızın sonuçları da literatür ile uyumludur (13).

Hastalara uygulanan tedaviler incelendiğinde tüm hastalara ACEİ/ARB tedavisi uygulandığı görülmüştür. KDİGO kılavuzları IgAN hastalarında tansiyon kontrolü ve proteinüri tedavisinde ilk seçenek olarak ACEİ/ARB tedavisini önermektedir (20). Hasta serimizde steroid ve steroid dışı (siklosporin, siklofosfomid, MMF, azotipurin) tedaviler uygulanmıştır. Steroid dışı immun

tedavilerin etkinliği henüz net ortaya konmamış olmakla beraber, halen kullanımları ve araştırmaları sürmektedir.

Tüm hastaların %20,4'ünde takip süresi içinde son dönem böbrek yetmezliği gelişmiştir. Yapılan bir çalışmada, IgAN hastalarında 10 ve 20 yıllık sağ kalım %84,3 ve %66,6 olarak belirtilmiştir . Araştırmamızda hastaların takip süresi 6 ay ile 156 ay arasında olup yalnızca 4 hastanın takip süresi 10 yıl üzerindedir. Bu nedenle 10 yıllık sağ kalım değerlendirilememiş olup bu durum çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir. Merkezimizde takibine devam edilmekte olan hastaların ilerleyen yıllarda yeniden değerlendirilmesi ile yeni verilere ulaşılabilecektir.

Araştırmamızda hastaların böbrek patoloji örneklerinde C4d boyanma durumunun bazı klinik özellikleri ile ilişkisi incelenmiştir. Araştırmamızda C4d boyanma durumu ile cinsiyet arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ayrıca C4d boyanma durumu ile yaş, GFR, kreatinin değerlerinin ortalamaları arasında da istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Tunus'ta yapılan bir çalışmada 44 hasta değerlendirilmiş ve bizim araştırmamıza benzer olarak yaş ve GFR değerlerinin ortalamaları arasında fark bulunmamıştır (50)

Araştırmamızda hastaların 24 saatlik idrarda protein miktarları ile C4d pozitiflikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p:0,016). Buna göre C4d pozitif olan hastaların 24 saatlik idrarda protein miktarları ortalaması negatif olanlardan daha fazladır. Tunus'ta yapılan bir çalışmada, araştırmamızla

paralel olarak biyopsi sırasında 24 saatlik idrarda protein miktarı C4d pozitif hastalarda daha yüksek bulunmuştur ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır (50).

Araştırmamızda hastaların böbrek patoloji örneklerinde C4d boyanma durumunun Oxford sınıflamasında yer alan patolojik özelliklerle ilişkisi değerlendirilmiştir. Benzer değerlendirmeler farklı çalışmalarda da yapılmış ve farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Türkiye’de Şahin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada mesengial proliferasyon ile C4d ilişkisi anlamlı bulunmuştur (51). Heybeli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada endokapiller proliferasyon ile C4d ilişkisi anlamlı bulunmuştur (52).

Literatürde 3 farklı çalışmada tubuler atrofi ile C4d ilişkisi anlamlı bulunurken (9, 51, 52), yine Şahin ve arkadaşları ile Espinosa ve arkadaşlarının çalışmalarında segmental glomeruloskleroz ile C4d ilişkisi anlamlı bulunmuştur (9, 51). Araştırmamızda, segmental glomeruloskleroz ile C4d pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Buna göre skoru S1 olan preparatlarda daha yüksek sıklıkla C4d pozitifliği saptanmıştır. S skorunun, bağımsız olarak GFR düşüş oranını ve SDBY'ye ilerlemenin veya eGFR'de %50'lik bir düşüşün solanımını predikte edebildiği bilinmektedir.

Araştırmamızda C4d boyanma durumu ile Oxford Sınıflamasında yer alan patolojik özelliklerden M,E,T skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Segarra ve arkadaşları ile Jebali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar araştırmamızla paralellik göstermektedir (6, 50). Ayrıca Segarra ve arkadaşlarının

alışmasında ek olarak kresent varlığı da değerdendirilmiş, bizim araştırmamızda olduğu gibi anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (6).

Araştırmamızda verilerine ulaşılabilen 77 IgA nefropatili hastadan C4d pozitif olanlar ile negatif olanlar karşılaştırıldığında, C4d pozitif hastalarda son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme süresi daha kısadır. Ancak renal sağ kalım açısından istatistiksel anlamlı bir fark izlenmemiştir. 2014 yılında Espinosa ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 20 yıllık renal sağ kalım incelenmiş ve C4d pozitif hastalarda renal sağ kalım %28 iken C4d negatif hastalarda %85 olarak belirtilmiştir (9). Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunarak C4d pozitif boyanmanın, IgAN'da SDYB gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olabileceğı öne sürülmüştür. Araştırmamızda hastaların takip süreleri daha kısa olup uzun dönem sağ kalım belirlenememiştir.

Araştırmamız prospektif bir çalışma olmadığı için C4d boyanma ile klinik ve patolojik durular arasında istatistiksel ilişki kurulabilmiş, nedensellik açısından değerdendirilememiştir. IgA nefropatisi uzun süreli sonuçları olan bir hastalık olup, 5, 10, 20 yıl gibi sürelerde izlenerek değerdendirme yapılması daha sağlıklı olacaktır. Yalnızca 4 hastamız 10 yıl ve üzeri izlenmiş olup bu durum çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır. İlerleyen dönemlerde daha uzun süreli çalışmaların yapılması uygun olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

C4d; kompleman sisteminin mannoz bağlayıcı lektin yolağında meydana gelen bir biyobelirteçtir. IgAN hastalarında böbrek biyopsilerinde C4d pozitif boyanma durumu bazı çalışmalarda kötü prognoz ile ilişkili bulunmuş olup bizim araştırmamızda proteinüri ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca her ne kadar istatistiki olarak fark saptanmasa da C4d pozitif grupta SDYB'ye ilerleme daha hızlı olmuştur.

İmmunglobulin A nefropatisi için Oxford sınıflaması standardize edilmiş bir skorlama sistemi olup değerlendirme açısından objektif sayılmaktadır. Ancak C4d boyanma durumu için henüz standart bir değerlendirme olmayıp farklı görüşler bulunmaktadır. İlerleyen yıllarda C4d boyanma pozitifliğinin kriterlerinin tanımlanarak standardize edilmesi uygun olabilir.

İmmunglobulin A nefropatisinde otoimmün bir hastalık olup patofizyolojisi oldukça karmaşıktır. Hastalık patofizyolojisinde tanımlanmış pek çok sitokin, enzim, komplemanlar yer almakta olup çeşitli immunsupresifler denenmiştir. Steroid dışı immunsupresiflerin tedavideki yeri tartışmalıdır. Hastalığın patofizyolojisine dair çalışmaların artması ve hastalık patofizyolojisindeki immunmediatörlere yönelik spesifik moleküller tanımlanması, tedavi açısından gelecek vadedecektir.

7. ÖZET

İmmunglobulin A (IgA) nefropatisi, bütün dünyada en sık görülen primer glomerülonefrittir. IgA nefropatisi geniş bir klinik çeşitlilik göstermektedir. Asemptomatik hematüriden hızlı ilerleyici glomerülonefrite kadar farklı şiddetlerde klinikle prezente olabilmektedir. Hastalığın patofizyolojisi anormal IgA glikozilasyonu ile ilişkilidir. Hastalık tanısı böbrek biyopsisi ile konulmakta olup biyopside mezengiumda C3 ve IgG'nin belirgin olduğu globuler IgA birikimi görülmektedir. IgA nefropatisi tanısı böbrek biyopsisi ile konulmaktadır. IgAN için henüz bilinen doğrulanmış herhangi bir serum veya idrar biyobelirteç bulunmamaktadır.

C4d , kompleman kaskadında iyi bilinen bir belirteçtir. C4d , kendisi biyolojik olarak bilinen bir işleve sahip olmamakla beraber , klasik, alternatif ve lektin yolundaki işlevi ile bilinmektedir. Bu nedenle C4d, kompleman aktivasyonu için bir ayak izi görevi görür. Araştırmamızın amacı IgA nefropatisinde böbrek histopatoloji örneklerinin C4d boyası ile boyanma durumunun prognoz ile ilişkisinin değerlendirilmesidir.

Araştırmamızda, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji yataklı servis ve Poliklinikleri'nde 2008- 2021 yılları arasında takip edilmiş, 18 yaş ve üzeri olan ve histopatolojik inceleme ile doğrulanmış IgA nefropatili hastalardan 93 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalardan bir kısmının patoloji örneklerine çeşitli nedenlerle ulaşılamamış olup 77 hastanın patoloji örneğinde C4d incelemesi yapılmıştır.

Çalışmamızda hastaların bazı patolojik ve klinik özellikleri ile C4d boyanma durumu incelenmiştir. Hastaların 24 saat idrar proteini ile C4d boyanma durumu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,016$). Ayrıca; Oxford Sınıflamasında yer alan segmental glomeruloskleroz ile C4d boyanma durumu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,048$).

Araştırmamızda hastaların C4d boyanma durumuna göre renal sağkalım durumu incelenmiştir. C4d pozitif grupta renal sağkalım süresi daha kısa olmakla beraber istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. C4d pozitifliğinin IgA nefropatisinde prognoza etkisi henüz netleşmemiş olmakla beraber yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: IgA nefropatisi, C4d, prognoz

8. ABSTRACT

Immunoglobulin A (IgA) nephropathy is the most common primary glomerulonephritis worldwide. IgA nephropathy shows a wide clinical diversity. It may present clinically with varying severity from asymptomatic hematuria to rapidly progressive glomerulonephritis. The pathophysiology of the disease is associated with abnormal IgA glycosylation. The diagnosis of the disease is made by kidney biopsy, and globular IgA deposition with prominent C3 and IgG is seen in the mesangium in the biopsy. Diagnosis of IgA nephropathy is made by kidney biopsy. There are currently no known confirmed serum or urine biomarkers for IgAN.

C4d is a well-known marker in the complement cascade. Although C4d itself has no known biological function, it is known for its function in the classical, alternative, and lectin pathway. Thus, C4d serves as a footprint for complement activation. The aim of our study is to evaluate the relationship between C4d staining and prognosis of kidney histopathology samples in IgA nephropathy.

In our study, 93 patients with IgA nephropathy, aged 18 years and over, who were followed up in Gazi University Medical Faculty Nephrology Inpatient Service and Outpatient Clinics between 2008 and 2021, and confirmed by histopathological examination were included. Pathology samples of some of these patients could not be accessed for various reasons, and C4d examination was performed in the pathology samples of 77 patients.

In our study, some pathological and clinical features and C4d staining status of the patients were examined. A statistically significant correlation was found between 24-hour urine protein and C4d staining status of the patients ($p=0.016$). Moreover; A statistically significant relationship was found between segmental glomerulosclerosis in the Oxford Classification and C4d staining ($p=0.048$).

In our study, the renal survival status of the patients was examined according to the C4d staining status. Although the renal survival time was shorter in the C4d positive group, no statistically significant difference was found. Although the effect of C4d positivity on the prognosis in IgA nephropathy has not yet been clarified, new studies are needed.

Keywords: IgA nephropathy, C4d, prognosis

9. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Belgesi

ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası Beşevler/Ankara			
	TELEFON	0312 202 69 58			
	FAKS	0312 202 46 73			
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İg nefropatisinde mezengiyal ve arteriolar C4d depolanmasının pro...			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Galip GÜZ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı / GÜTF			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv t...			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLA ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	09.06.2021	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	09.06.2021	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ		☒		
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU		☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 620	Toplantı tarihi: 28.06.			
	İg nefropatisinde mezengiyal ve arteriolar C4d depolanmasının prognoz ile ilişki...				
	başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile i...				
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik			
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI		Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN			

Ek 2. Özgeçmiş

Adı: Yasemin

Soyadı: AKTAŞ SAVRUN

Eğitim:

Kasım 2017 – Halen : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi – İç Hastalıkları

2007-2013 : Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

2005-2007 : Erzurum İbrahim Hakkı Fen Lisesi

Yabancı Dil: İngilizce

Bilimsel Etkinlikler:

22. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi – ‘Hipertansiyona sekonder eş zamanlı trombotik mikroanjiyopati ve posterior reversible ensefalopati sendromu’ isimli poster bildirisi

10. KAYNAKLAR

1. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2402-14.
2. Schena FP, Nistor I. Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective. *Semin Nephrol*. 2018;38(5):435-42.
3. İlerma e.v. rmh, perazella m.a. CURRENT Diagnosis & Treatment Nephrology & Hypertension. 2 ed2018.
4. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R, Haas M, et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int*. 2017;91(5):1014-21.
5. Roberts IS, Cook HT, Troyanov S, Alpers CE, Amore A, Barratt J, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int*. 2009;76(5):546-56.
6. Segarra A, Romero K, Agraz I, Ramos N, Madrid A, Carnicer C, et al. Mesangial C4d Deposits in Early IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(2):258-64.
7. Maeng YI, Kim MK, Park JB, Cho CH, Oh HK, Sung WJ, et al. Glomerular and tubular C4d depositions in IgA nephropathy: relations with histopathology and with albuminuria. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(5):904-10.
8. Chandra P. C4d in Native Glomerular Diseases. *Am J Nephrol*. 2019;49(1):81-92.
9. Espinosa M, Ortega R, Gómez-Carrasco JM, López-Rubio F, López-Andreu M, López-Oliva MO, et al. Mesangial C4d deposition: a new prognostic factor in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(3):886-91.
10. Penfold RS, Prendecki M, McAdoo S, Tam FW. Primary IgA nephropathy: current challenges and future prospects. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2018;11:137-48.
11. Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(4):677-86.
12. Sukcharoen K, Sharp SA, Thomas NJ, Kimmitt RA, Harrison J, Bingham C, et al. IgA Nephropathy Genetic Risk Score to Estimate the Prevalence of IgA Nephropathy in UK Biobank. *Kidney Int Rep*. 2020;5(10):1643-50.
13. Barratt J, Feehally J. IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(7):2088-97.
14. Galla JH. IgA nephropathy. *Kidney Int*. 1995;47(2):377-87.
15. Aydın E. YAF, Yılmaz E. D., Alabalık U. . Böbrek Biyopsilerinin Histopatolojik Değerlendirilmesi: Tek Merkez Yedi Yıllık Deneyim. *Dicle Tıp Dergisi*. 2020;2.
16. al PSe. Clinicopathological Evaluation of the Kidney Biopsies: Our Center's Experience. *Turkish Nephrology, Dialysis and Transplantation Journal*. 2012:167-72.
17. Rajasekaran A, Julian BA, Rizk DV. IgA Nephropathy: An Interesting Autoimmune Kidney Disease. *Am J Med Sci*. 2021;361(2):176-94.

18. Berthoux FC, Mohey H, Afiani A. Natural history of primary IgA nephropathy. *Semin Nephrol.* 2008;28(1):4-9.
19. Gutiérrez E, Zamora I, Ballarín JA, Arce Y, Jiménez S, Quereda C, et al. Long-term outcomes of IgA nephropathy presenting with minimal or no proteinuria. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(10):1753-60.
20. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4s):S1-s276.
21. Selvaskandan H, Cheung CK, Muto M, Barratt J. New strategies and perspectives on managing IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2019;23(5):577-88.
22. Perše M, Večerić-Haler Ž. The Role of IgA in the Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Int J Mol Sci.* 2019;20(24).
23. Roberts IS. Pathology of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(8):445-54.
24. Novak J, Barratt J, Julian BA, Renfrow MB. Aberrant Glycosylation of the IgA1 Molecule in IgA Nephropathy. *Semin Nephrol.* 2018;38(5):461-76.
25. Wu MY, Chen CS, Yiang GT, Cheng PW, Chen YL, Chiu HC, et al. The Emerging Role of Pathogenesis of IgA Nephropathy. *J Clin Med.* 2018;7(8).
26. Knoppova B, Reily C, King RG, Julian BA, Novak J, Green TJ. Pathogenesis of IgA Nephropathy: Current Understanding and Implications for Development of Disease-Specific Treatment. *J Clin Med.* 2021;10(19).
27. Russell MW, Mestecky J, Julian BA, Galla JH. IgA-associated renal diseases: antibodies to environmental antigens in sera and deposition of immunoglobulins and antigens in glomeruli. *J Clin Immunol.* 1986;6(1):74-86.
28. Floege J, Rauen T, Tang SCW. Current treatment of IgA nephropathy. *Semin Immunopathol.* 2021;43(5):717-28.
29. Magistroni R, D'Agati VD, Appel GB, Kiryluk K. New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2015;88(5):974-89.
30. Nishiyama A, Konishi Y, Ohashi N, Morikawa T, Urushihara M, Maeda I, et al. Urinary angiotensinogen reflects the activity of intrarenal renin-angiotensin system in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(1):170-7.
31. Cheng J, Zhang W, Zhang XH, He Q, Tao XJ, Chen JH. ACEI/ARB therapy for IgA nephropathy: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2009;63(6):880-8.
32. Donadio JV, Jr., Bergstralh EJ, Offord KP, Spencer DC, Holley KE. A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. Mayo Nephrology Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1994;331(18):1194-9.
33. Donadio JV, Grande JP. The role of fish oil/omega-3 fatty acids in the treatment of IgA nephropathy. *Semin Nephrol.* 2004;24(3):225-43.
34. Barratt J, Tang SCW. Treatment of IgA Nephropathy: Evolution Over Half a Century. *Semin Nephrol.* 2018;38(5):531-40.
35. Barratt J, Floege J. SGLT-2 inhibition in IgA nephropathy: the new standard of care? *Kidney Int.* 2021;100(1):24-6.

36. Smerud HK, Bárány P, Lindström K, Fernström A, Sandell A, Pålsson P, et al. New treatment for IgA nephropathy: enteric budesonide targeted to the ileocecal region ameliorates proteinuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(10):3237-42.
37. Song YH, Cai GY, Xiao YF, Wang YP, Yuan BS, Xia YY, et al. Efficacy and safety of calcineurin inhibitor treatment for IgA nephropathy: a meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):61.
38. Peng W, Tang Y, Jiang Z, Li Z, Mi X, Qin W. The effect of calcineurin inhibitors in the treatment of IgA nephropathy: A systematic review and meta-analysis (PRISMA). *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(35):e4731.
39. Pozzi C, Andrulli S, Pani A, Scaini P, Del Vecchio L, Fogazzi G, et al. Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(10):1783-90.
40. Tang S, Leung JC, Chan LY, Lui YH, Tang CS, Kan CH, et al. Mycophenolate mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2005;68(2):802-12.
41. Tang SC, Tang AW, Wong SS, Leung JC, Ho YW, Lai KN. Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2010;77(6):543-9.
42. Maes BD, Oyen R, Claes K, Evenepoel P, Kuypers D, Vanwalleghem J, et al. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int*. 2004;65(5):1842-9.
43. Rauen T, Wied S, Fitzner C, Eitner F, Sommerer C, Zeier M, et al. After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2020;98(4):1044-52.
44. Feriozzi S, Polci R. The role of tonsillectomy in IgA nephropathy. *J Nephrol*. 2016;29(1):13-9.
45. Pattapornpisut P, Avila-Casado C, Reich HN. IgA Nephropathy: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis*. 2021;78(3):429-41.
46. Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides. *Lancet*. 2016;387(10032):2036-48.
47. Moriyama T. Clinical and histological features and therapeutic strategies for IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(9):1089-99.
48. Moriyama T, Tanaka K, Iwasaki C, Oshima Y, Ochi A, Kataoka H, et al. Prognosis in IgA nephropathy: 30-year analysis of 1,012 patients at a single center in Japan. *PLoS One*. 2014;9(3):e91756.
49. Roos A, Rastaldi MP, Calvaresi N, Oortwijn BD, Schlagwein N, van Gijlswijk-Janssen DJ, et al. Glomerular activation of the lectin pathway of complement in IgA nephropathy is associated with more severe renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(6):1724-34.
50. Jebali H, Ghabi H, Mami I, Fatma LB, Haouet S, Mahjouba HB, et al. Prognostic Value of Mesangial C4d Staining in IgA Nephropathy: A Tunisian Study. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2021;32(3):691-8.

51. Sahin OZ, Yavas H, Taslı F, Gibyeli DG, Ersoy R, Uzum A, et al. Prognostic value of glomerular C4d staining in patients with IgA nephritis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(6):3299-304.
52. Heybeli C, Unlu M, Yildiz S, Çavdar C, Sarioglu S, Camsari T. IgA nephropathy: association of C4d with clinical and histopathological findings and possible role of IgM. *Ren Fail*. 2015;37(9):1464-9.

