



**T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**IGA NEFROPATİLİ HASTALARDA
ULUSLARARASI IGA NEFROPATİSİ TAHMİN
ARACI İLE IGA/C3 ARASINDAKİ KORELASYON**

**Arş. Gör. Dr. Gözde GÜMÜŞ TOPAL
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Sinan KAZAN**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR 2025

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**IGA NEFROPATİLİ HASTALARDA ULUSLARARASI IGA
NEFROPATİSİ TAHMİN ARACI İLE IGA/C3 ARASINDAKİ
KORELASYON**

Arş. Grv. Dr. Güzde GÜMÜŞ TOPAL
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman
Doç. Dr. Sinan KAZAN

AFYONKARAHİSAR - 2025

BİLİMSEL UYGUNLUK SAYFASI

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Tezi Hazırlayanın

Danışmanın

Adı Soyadı: Gözde GÜMÜŞ TOPAL

Ünvanı Adı Soyadı: Doç. Dr. Sinan KAZAN

İmza :

İmza :

KABUL ONAY SAYFASI

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : IgA Nefropatili Hastalarda Uluslararası IgA Nefropatisi
Tahmin Aracı İle IgA/C3 Arasındaki Korelasyon

Tezi Hazırlayan : Arş. Grv. Dr. Gözde GÜMÜŞ TOPAL

Tez Savunma Tarihi:

Tez Kabul Tarihi :

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Sinan KAZAN

İş bu çalışma jürimiz tarafından İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'nda
TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ:

BAŞKAN

Doç. Dr. Hacer DEMİR

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları A.D.

ÜYE

Doç. Dr. Sinan KAZAN
Afyonkarahisar
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları A.D.

ÜYE

Doç. Dr. Mahmut APAYDIN
Afyonkarahisar
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları A.D.

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Necip BECİT
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, üzerimde emeği olan başta Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları anabilim dalı başkanımız Prof.Dr. Meltem Baykara başta olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

Tezimin her aşamasında bana yol gösteren, tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam ve tez danışmanım Doç.Dr. Sinan KAZAN'a

Eğitim hayatım boyunca kader birliği yaptığım, iyi ve kötü günleri paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, koşulsuz sevgilerini ve desteklerini her zaman derinden hissettiğim; başta annem Satı GÜMÜŞ, babam Sinan GÜMÜŞ ve değerli eşim Kutay TOPAL olmak üzere aileme tüm kalbimle teşekkür ederim

Sonsuz sevgi, saygı, minnet ve teşekkürlerimle...

Dr.Gözde GÜMÜŞ TOPAL
Afyonkarahisar, Nisan 2025

IGA NEFROPATİLİ HASTALARDA ULUSLARARASI IGA NEFROPATİSİ TAHMİN ARACI İLE IGA/C3 ARASINDAKİ KORELASYON

Arş.Grv.Dr. Güzde GÜMÜŞ TOPAL

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi
Nisan 2025
Danışman: Doç.Dr. Sinan KAZAN

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda; IgA Nefropatisi hastalarında prognozu öngörme açısından bizlere önemli bilgiler veren Uluslararası IgA Nefropatisi Tahmin Aracı ile IgA/C3 arasında korelasyon olup olmadığını göstermek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma için 01.06.2009-01.06.2024 tarihleri arasında nefroloji kliniğinde böbrek biyopsisi yapılan tüm hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. IgA Nefropatisi tanısı alan hastaların dosyaları diğerlerinden ayrıldı. IgA Nefropatisi tanısı alan ancak sekonder IgA Nefropatisi düşünülen hastalar çalışma dışında bırakıldı. Çalışma idiyopatik IgA Nefropatisi tanılı hastalar ile yapıldı. Tüm hastaların tanı anındaki yaşı, ırkı, eGFR düzeyi, ortalama arteriyel basınçları, proteinüri miktarları, mezangial hiperselülerite varlığı veya yokluğu, endokapiller proliferasyon varlığı veya yokluğu, segmental skleroz varlığı veya yokluğu, tübüler atrofi/interstisyel fibrozis varlığı ve derecesi, RAS blokeri kullanma durumu, immünsüpresif varlığı kaydedildi. Bu veriler kullanılarak IgA Nefropatisi Tahmin Aracı ile 5 yıllık progresyon riski hesaplandı. Tüm hastaların böbrek biyopsisi yapılmadan hemen önce çalışılmış olan serum tetkiklerinden elde edilmiş olan IgA ve C3 düzeyleri kayıt altına alındı. Serum IgA düzeyleri C3 düzeylerine bölünerek IgA/C3 oranı elde edildi. Elde edilen bu veriler istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Hastaların 5 yıllık ortalama progresyon riski 23.21 ± 21.1 olarak hesaplandı. Beş yıllık progresyon riski ile serum IgA ve C3 düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmazken, IgA/C3 oranı ile beş yıllık progresyon riski arasında pozitif yönde orta derecede ve istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon tespit edildi ($p= 0.012$ ve $r= 0.503$). Doğrusal regresyon analizi sonuçlarına göre IgA/C3 oranının 5 yıllık progresyon riskindeki değişimin %25.3'ünü açıklayabileceği tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları Uluslararası IgA Nefropatisi Tahmin Aracı ile IgA/C3 oranı arasında orta derecede kuvvetli ve istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca Uluslararası IgAN Tahmin Aracı'ndaki değişimlerin dörtte birinin IgA/C3 düzeyleri ile açıklanabileceği tespit edilmiştir. Literatürde bu iki tahmin aracı arasındaki korelasyonu değerlendiren başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızdan elde edilen bilgilerden yola çıkarak; IgAN prognozunu daha yüksek bir doğrulukla tespit etmek amacıyla Uluslararası IgA Nefropatisi Tahmin Aracı ve IgA/C3 oranını kombine eden analiz yöntemlerinin geliştirilmesinin faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: IgA Nefropatisi, Kompleman, IgA/C3, Uluslararası IgA Nefropatisi Tahmin Aracı.



CORRELATION BETWEEN THE INTERNATIONAL IGA NEPHROPATHY PREDICTION TOOL AND IGA/C3 IN PATIENTS WITH IGA NEPHROPATHY

R.A.Dr. Gözde GÜMÜŞ TOPAL

Afyonkarahisar University of Health Sciences
Faculty of Medicine Department of Internal Medicine Thesis

April 2025

Advisor: Assoc.Prof.Dr Sinan KAZAN

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to show whether there is a correlation between the International IgA Nephropathy Prediction Tool and IgA/C3, which provides important information in terms of predicting the prognosis in patients with IgA Nephropathy.

Materials and Methods: The files of all patients who underwent kidney biopsy in the nephrology clinic between 01.06.2009 and 01.06.2024 were retrospectively scanned. The files of patients diagnosed with IgA Nephropathy were separated from the others. Patients diagnosed with IgA Nephropathy but thought to have secondary IgA Nephropathy were excluded from the study. The study was conducted with patients diagnosed with idiopathic IgA Nephropathy. The age, race, eGFR level, mean arterial pressure, proteinuria, presence or absence of mesangial hypercellularity, presence or absence of endocapillary proliferation, presence or absence of segmental sclerosis, presence and degree of tubular atrophy/interstitial fibrosis, RAS blocker usage status, and presence of immunosuppression were recorded for all patients at the time of diagnosis. Using these data, the 5-year progression risk was calculated with the IgA Nephropathy Prediction Tool. IgA and C3 levels obtained from serum tests performed immediately before kidney biopsy of all patients were recorded. IgA/C3 ratio was obtained by dividing serum IgA levels by C3 levels. These data were analyzed statistically.

Results: The 5-year mean progression risk of the patients was calculated as 23.21 ± 21.1 . While no correlation was found between the 5-year progression risk and serum IgA and C3 levels, a positive moderate and statistically significant correlation was found between the IgA/C3 ratio and the 5-year progression risk ($p= 0.012$ and $r= 0.503$). According to the linear regression analysis results, it was determined that the IgA/C3 ratio could explain 25.3% of the change in the 5-year progression risk

Conclusion: The results of the study show that there is a moderately strong and statistically significant correlation between the International IgA Nephropathy Prediction Tool and the IgA/C3 ratio. It was also determined that one-fourth of the changes in the International IgAN Prediction Tool can be explained by IgA/C3 levels. No other study was found in the literature evaluating the correlation between these two prediction tools. Based on the information obtained from our study; we think that it would be useful to develop analysis methods that combine the

International IgA Nephropathy Prediction Tool and the IgA/C3 ratio in order to determine the IgAN prognosis with higher accuracy.

Keywords: IgA Nephropathy, Complement, IgA/C3, International IgA Nephropathy Prediction Tool.





İÇİNDEKİLER

Sayfa

BİLİMSEL UYGUNLUK SAYFASI.....	ii
KABUL ONAY SAYFASI.....	iii
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. IgA NEFROPATİSİ	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.3. ETİYOLOJİ.....	4
2.4. PATOFİZYOLOJİ.....	5
2.5. KLİNİK ÖZELLİKLER.....	8
2.6. TANI VE PATOLOJİ.....	10
2.7. PROGNOZ	11
2.7.1. Oxford IgAN sınıflaması (MEST-C kriterleri).....	12
2.7.2. Biyopside Uluslararası IgA Nefropatisi Tahmin Aracı (International IgAN Prediction Tool at Biopsy-Adults).....	13
2.7.3. Serum IgA/C3 Oranı	14
2.8. TEDAVİ	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. HASTA SEÇİMİ	20
3.2. ULUSLARARASI IgA NEFROPATİSİ TAHMİN ARACI	20
3.3. IgA/C3 ORANI	21
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	21
3.5. ETİK KURUL ONAYI	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇ	31

7. KAYNAKLAR	32
--------------------	----



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokeri
C1q	: Kompleman 1q
C3	: Kompleman 3
C4	: Kompleman 4
C4d	: Kompleman 4d
C5-9	: Kompleman 5-9
Dk	: Dakika
dL	: Desilitre
eGFR	: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
g	: Gram
Gd-IgA1	: Galactose-deficient İmmünoglobulin A1
HBV	: Hepatit B Virüs
HCV	: Hepatit C Virüs
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
IgA	: İmmünoglobulin A
IgG	: İmmünoglobulin G
IgM	: İmmünoglobulin M
IgAN	: İmmünoglobulin A Nefropatisi
KDIGO	: Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MBL	: Mannoza Bağlayıcı Lektin
m²	: Metrekare
mL	: Mililitre
mmHg	: Milimetre civa
PAS	: Periyodik Asit-Schiff
RAS	: Renin-Anjiyotensin Sistemi
RCC	: Renal Hücreli Karsinom
RPGN	: Hızlı ilerleyici glomerülonefrit
SDBH	: Son dönem böbrek hastalığı
SGLT-2	: Sodyum-glukoz kotransporter-2
VALIGA	: Validation Study of the Oxford Classification of IgAN

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Sekonder IgA Nefropatisi ile ilişkili sistemik hastalıklar.	9
Tablo 2. Oxford IgAN sınıflaması MEST-C kriterleri.....	13
Tablo 3. Hastaların karakteristik özellikleri	22
Tablo 4. Hastaların ortalama IgA, C3 ve IgA/C3 oranları	22
Tablo 5. IgA/C3 oranının 5 yıllık progresyon riski üzerine etkisini gösteren doğrusal regresyon analizi sonuçları.....	26



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.	İmmünoglobulin A nefropatisinin (IgAN) patogenezi: 'çoklu vuruş hipotezi	7
Şekil 2.	IgAN’nde gözlenen patolojik bulgular	11
Şekil 3.	IgAN’de Kompleman aktivasyonu şeması	15
Şekil 4.	IgAN hastalarında ilk değerlendirme ve yönetim algoritması	17
Şekil 5.	Hasta seçimi.	20
Şekil 6.	Hastaların 5 yıllık progresyon risklerinin dağılımı.	23
Şekil 7.	Hastaların 5 yıllık progresyon riski ile serum IgA düzeyleri arasındaki ilişki.	24
Şekil 8.	Hastaların 5 yıllık progresyon riski ile serum C3 düzeyleri arasındaki ilişki.	24
Şekil 9.	Hastaların 5 yıllık progresyon riski ile IgA/C3 düzeyleri arasındaki ilişki.	25
Şekil 10.	Hastaların 5 yıllık progresyon riski ile serum IgA, serum C3 ve IgA/C3 oranı arasındaki ilişkinin matriks grafiği.	25

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Immunoglobulin A nefropatisi (IgAN); dağılımı coğrafik olarak farklılıklar gösterse de dünya genelinde en sık karşılaşılan glomerülonefrit sebebidir. Glomerüler hastalıkların 1/5'inden fazlasını oluşturduğu tahmin edilmektedir. İlk olarak Berger ve Hinglais tarafından 1968 yılında tanımlanmıştır (1, 2). Klinik olarak asemptomatik mikroskobik hematüriden, ilerleyici glomerülonefrit tablosuna kadar geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilmektedir. Bu durum hastalığa yaklaşımda ve karşımıza çıkan klinik tabloları yönetme konusunda ciddi bir sorun teşkil etmektedir. Hastalarda beklenen 10 yıllık son dönem böbrek yetmezliği riski %5 ile %60 aralığında bildirilmektedir ve bu son derece geniş bir aralıktır (3).

Günümüzde IgAN tanısı, yapılan böbrek biyopsileri sonucunda histolojik olarak konur. Yapılan histolojik incelemeler, glomerüler mezangial alanlarda IgA birikimi ile karakterizedir (2). Fakat hala IgAN patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan son araştırmalara göre otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmektedir (4). Renal biyopsi hala altın standart tanı aracı olarak önemini korusa da, son yıllarda IgA nefropatisini öngörmek amacıyla yeni biyobelirteçlere yönelik çalışmalar yapılmaktadır. 2000 yılında yapılan bir çalışmada; yüksek serum IgA/C3 düzeyinin, IgAN tanısı ihtimalini artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışma sonrasında, IgA/C3 oranının IgAN tanısını ve prognozunu öngörme noktasında faydalı bir gösterge olup olmadığı hep bir araştırma konusu olmuştur. Özellikle; ≤ 1 g/gün proteinürisi olan hastalarda IgA/C3 oranının, IgAN tanısının etkili bir belirleyicisi olduğu sonucuna varılmıştır (5, 6).

IgAN olan hastalarda ilerleyici böbrek fonksiyon kaybı riski oldukça heterojendir. Kılavuzlar, yüksek riskli hastaların belli risk sınıflandırmaları ile belirlenerek immünsüpresif tedavi başlanmasını önermektedir (7). Mevcut klinik risk faktörlerine bağlı olarak yapılan risk değerlendirmesi ve tedavi planlaması sonucunda kimi hastalar, hastalıkta ilerleme olmayacak olmasına rağmen tedaviye hak kazanmaktadır. Kimi hastalar ise tedaviye uygun görülmemesine rağmen böbrek fonksiyonlarında ciddi kayıp izlenmektedir (8). Bu duruma netlik kazandırmak amacıyla 'Uluslararası IgA Nefropatisi Tahmin Aracı' geliştirilmiştir. Bu araç; bilinen klinik ve histolojik değişkenleri, birçok etnik gruptan verileri kullanarak IgAN

olan hastalarda prognoz ile risk sınıflamasını öngörmeyi amaçlamaktadır. Bu bağlamda biri etnik köken verilerinin içeren ve diğeri etnik kökenden bağımsız 2 adet tahmin modeli geliştirilmiştir. Hastalığın prognozu ve risk sınıflamasını tahmin etmek için her iki modelin de doğru ve onaylanmış yöntemler olduğu gösteren çalışmalar mevcuttur (9).

Literatür incelendiğinde IgAN prognozunun öngörülebilmesinin, klinik anlamda hastalar ve tedavi süreçleri için ciddi faydalar sağlayacağı aşıkardır. Biz bu çalışmada; IgAN hastalarında prognozu öngörme açısından bizlere önemli bilgiler veren Uluslararası IgA Nefropatisi Tahmin Aracı ile IgA/C3 arasında korelasyon olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. IgA NEFROPATİSİ

IgAN tarihte ilk kez 1968 yılında Berger ve Hinglais'in yaptıkları çalışmalar sonucunda tanımlanmıştır. Böbrek biyopsileri üzerinde yapılan çalışmalarda glomerüler interkapiller IgA-IgG birikimi gözlemlenmiştir. Başlangıçta Berger hastalığı olarak adlandırılmış ve günümüzde de zaman zaman bu isim kullanılmaktadır. İlk tanımlanan hastalar; tekrarlayan makroskopik veya mikroskopik hematüri bulgularına zaman zaman boğaz ağrısının da eşlik ettiği, nefrotik sendrom olmaksızın değişken düzeylerde proteinürinin saptandığı ve genellikle normal böbrek fonksiyonlarına sahip kişiler olarak bildirilmiştir (1, 10).

Başlangıçta, tekrarlayan benign hematüri özelliği taşıdığı düşünülse de günümüzde IgAN'nin birçok hastada oldukça farklı klinik görünümsergilediğı ve sanılanın aksine benign bir hastalık olmadığı anlaşılmıştır (11). Yapılan araştırmalar sonucunda; immünofloresan incelemelerde mezangiyumda IgA birikiminin eşlik ettiği epizodik hematüri ile karakterize immün kompleks aracılı mesangio-proliferatif glomerülonefrit olduğu sonucuna varılmıştır. Klinik olarak ise tekrarlayan makroskopik hematüri ataklarından progresif glomerülonefrite, nefrotik sendromdan kronik böbrek hastalığına kadar geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilmektedir. Ayrıca IgAN son dönem böbrek yetmezliğinin önemli sebeplerinden biridir ve renal replasman gerektirebilmektedir (3).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Dünyada en sık karşılaşılan primer glomerülonefrit nedeni IgAN olarak bildirilmiştir. Yapılan geniş ölçekli bir çalışmaya göre yıllık insidansının 2.5/100.000 olduğu tahmin edilmektedir (2). IgAN görülme sıklığı coğrafi bölgeler ve etnik kökenler arasında çok ciddi farklılıklar göstermektedir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki Asya toplumlarında primer glomerülonefrit sebepleri arasında görülme sıklığı %45 seviyelerine ulaşabilirken, Afrika bölgesinde ise nadiren karşılaşılmaktadır. Avrupa ve Amerika'da ise Asya'ya kıyasla daha az karşımıza çıksa da en sık glomerülonefrit sebebi olarak önemini korumaktadır (12, 13).

IgAN prevalansının coğrafik olarak oldukça değişken olmasında en önemli faktörün kesin tanısı için mutlaka böbrek biyopsi materyalinin immünofloresan incelemesi gerekliliği olduğu düşünölmektedir. Ülkelerin özellikle gelişmişlik durumlarının da etkisi ile sağlık yaklaşımları ve biyopsi endikasyonları farklılıklar göstermektedir. Bu durum akıllara prevalans farklılığı mı yoksa tanı koyma yetersizliği mi olduğu sorusunu getirmektedir (3). Fakat elde olan biyopsi ve nakil raporları göz önünde bulundurulduğunda; hastalık yükünün Asya coğrafyasında belirgin derecede yüksek olduğu sonucuna ulaşılmaktadır (14).

Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada tüm glomerüler hastalıklar içerisinde %25.7 lik oranla en sık IgAN ile karşılaşılmıştır (15). Her yaşıta görölebilen bir hastalık olsa da, hastaların yaklaşık %80'lik kısmı ikinci ve üçüncü dekatta bildirilmiştir. Genel olarak erkeklerde kadınlara göre daha sık rastlanır ve bu oransal fark coğrafik bölgelere göre farklılıklar göstermektedir (16).

2.3. ETİYOLOJİ

IgAN olarak değerlendirilen vakaların çoğunda, altta yatan etiyoloji tam olarak aydınlatılamamıştır. Tipik olarak üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben izlenen gross hematüri ile karakterize primer IgAN tablosu, oldukça geniş bir klinik çeşitlilik ile karşımıza çıkabilir ve patognomonik olarak kabul edilebilecek bir bulgudan bahsedilemez. IgAN'nin kendisi enfeksiyöz bir etiyolojiye sahip olmamakla birlikte, non-spesifik bir enfeksiyona sekonder gelişen düzensiz bir immün yanıt sonucunda ortaya çıkan otoimmün bir patoloji olduğu kabul edilmektedir (17).

Primer IgAN %90'ın üzerinde sporadik bir hastalık olarak karşımıza çıkar ve çok az sayıda IgAN hastasının ailesel geçişli olduğu düşünölmektedir. Ailesel IgAN ile ilgili çalışmalar devam etmektedir ve 6q22-23 gen lokusu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18).

Sekonder IgAN nadir görölen bir durumdur. Siroz, HIV ve çölyak hastalığı gibi bazı hastalıklar, glomerüllerde belirgin IgA birikimiyle ilişkilidir. Ayrıca, dermatitis herpetiformis, seronegatif artritler (özellikle ankilozan spondilit), Hodgkin lenfoma, küçük hücreli akciğer kanseri, mikozis fungoides gibi T hücreli lenfomalar, bronşiolitis obliterans, tüberküloz ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları (Crohn

hastalığı, ülseratif kolit) da nadiren IgAN ile birlikte görülebilir. Ancak bu hastalıklar genellikle biyopsi yapıldığı sırada klinik olarak belirgin hale gelmiştir (19). Ayrıca nazofarenks kanseri ve bronşiyal karsinom gibi malign hastalıkların da böbrekte mezangial IgA birikimi ve proteinüri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (20).

2.4. PATOFİZYOLOJİ

Dünyada en sık karşılaşılan glomerülonefrit türü olan IgAN'nin gelişim basamakları; tanımlanmasının üzerinden 50 yıldan daha fazla süre geçmiş olmasına rağmen hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalar otoimmün bir hastalık olduğunu net bir şekilde gösterse de meydana gelen immün disregülasyonun hangi mekanizma sonucu ortaya çıktığı hala bir tartışma konusudur. Patogenezin hem genetik hem de çevresel faktörlerden etkilenecek, oldukça heterojen prognoza ve insidansa sebep olduğu düşünülmektedir. Hastalığın patogenezinde en yaygın şekilde kabul gören görüş, 4 aşamalı çoklu vuruş (multi hit) mekanizmasıdır (Şekil 1) (21).

IgA; immünglobulin ailesinin yaklaşık %15 lik bir kısmını oluşturmaktadır ve esas olarak konak mukozal savunmasının primer unsurudur. İmmün sistemin önemli bileşenlerinden biri olan IgA, monomerik veya polimerik formda bulunabilir. Ayrıca bu immünoglobulin, IgA1 ve IgA2 olmak üzere iki farklı alt türe sahiptir. Mukozal immünitinin uyarılması sonrasında, lenfoid dokuya ait plazma hücreleri tarafından polimerik IgA üretimi ve bunların mukozal alana sekresyonu gerçekleşir. Dolaşımdaki IgA'nın büyük bir kısmı kemik iliğinde üretilen monomerik IgA1 formundadır. Ancak, bu alt türün işlevi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (22).

1.Aşama: IgAN'nin patogenezinde, IgA1 molekülündeki glikozilasyon bozukluğu temel rol oynar. Üst solunum yolu enfeksiyonu veya gastroenterit gibi mukozal immüniteyi uyaran durumlar sonrasında, sitokinlerin uyarısı ile birlikte B lenfositler mukozadan sistemik dolaşıma geçer. Burada anormal yapıda IgA1 üretimi yapan plazma hücrelerine dönüşürler. IgA1'in bağlanma bölgesindeki O-glikan yapısında galaktoz eksikliği meydana gelmesi, anormal glikozilasyona yol açarak patojenik IgA1 (Gd-IgA1) oluşumuna neden olur. Genetik olarak yatkın bireylerde ve düzensiz bağışıklık yanıtı geliştirmeye eğilimli kişilerde, bağlantı bölgesinde azalmış O-galaktozilasyona sahip IgA1 moleküllerinin dolaşımdaki seviyesi artar (4).

Hastalığın karmaşık patolojik mekanizmasını destekleyen bir bulgu olarak, anormal IgA1 yalnızca IgAN hastalarında görülmemektedir. Yapılan araştırmalarda, sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin serumlarında da anormal IgA1 tespit edilmiştir. Bununla birlikte, IgAN hastalarında serumdaki galaktoz-eksik IgA1 seviyesinin sağlıklı bireylere kıyasla %90 persentilin üzerinde artış gösterdiği belirlenmiştir (23).

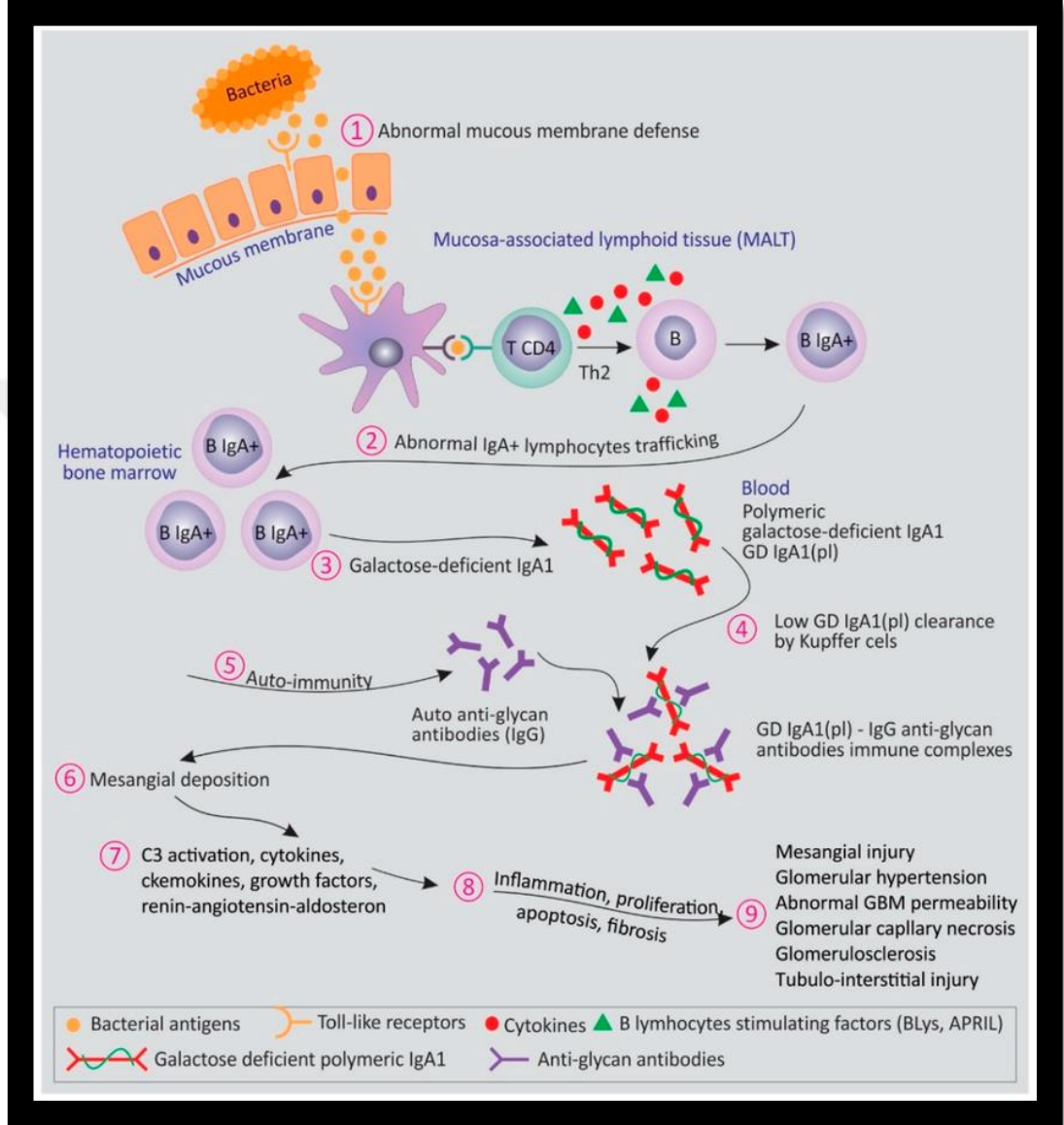
2.Aşama: Gelişen immün disregülasyon sonucunda Gd-IgA1'e karşı IgG veya IgA yapıda spesifik anti-glikan otoantikorlar gelişir (4).

3.Aşama: Anormal glikozillenmiş IgA'lara karşı gelişen IgG-IgA yapısındaki otoantikorların birleşmesi sonucunda immün kompleksler oluşarak dolaşıma katılır. Dolaşımda saptanan immün kompleks miktarı ile hastalığın şiddeti arasında bir korelasyon olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Dolaşımdaki IgA1 molekülleri Disse mesafesinden geçerek Kupfer hücrelerinde yıkıma uğrar. Oluşan bu immün kompleksler görece büyük boyutları nedeniyle Disse mesafesine giremedikleri için dolaşımdaki eliminasyonları azalmıştır (24).

4.Aşama: Glikolizasyonu bozulmuş IgA1, doğal IgA molekülüne kıyasla diğer proteinlere ve mezangium dokusuna daha yüksek bağlanma eğilimi göstermektedir. Oluşan immün kompleks yapıları glomerül kapillerlerinden geçerek mezangial hücrelerde birikmeye başlar. Bu birikim birçok inflamatuvar ve fibrotik sitokinlerin, mezangial matriks elemanlarının, serbest oksijen radikallerinin üretimiyle beraber kompleman aktivasyonunu da uyarır. Çok sayıda biyolojik kaskadın uyarılması sonucunda ciddi bir inflamasyon ve selüler proliferasyon meydana gelir. Ayrıca proliferatif ve inflamatuvar uyarıların artması, böbrek hasarına neden olan kompleman sisteminin aktivasyonunu tetiklemektedir. Sonuç olarak tübüler atrofi, glomerüler ve interstisyel alanda fibrozis gelişimi izlenir (25, 26).

Kompleman sistemi üç farklı yol üzerinden aktive olur: klasik, alternatif ve lektin yolları. Her bir yolak, kendine özgü bir tetikleme mekanizmasına sahiptir. IgAN hastalarının biyopsi örneklerinde mezangiyumda C3, C4d, C5-9, properdin ve Mannoza Bağlayıcı Lektin (MBL) birikimlerinin tespit edilmesi, ancak genellikle C1q birikiminin görülmemesi, klasik yoldan ziyade alternatif ve lektin yollarının devreye girdiğini göstermektedir. IgAN hastalarının %90'ında mezangiyumda IgA

birikimine C3 birikimi de eşlik eder ve bu durumun kötü prognoz ile korele olduğu gösterilmiştir (27, 28).



Şekil 1. İmmüoglobulin A nefropatisinin (IgAN) patogenezi: 'çoklu vuruş hipotezi' (26). Bu süreçteki ilk aşama, genetik yatkınlık, anormal mukozal bağışıklık yanıtı, IgA1 plazmablastlarının yanlış yönlendirilmesi ve IgA1'in azalmış temizlenmesi gibi çeşitli faktörler tarafından şekillendirilen dolaşımdaki galaktoz eksik (Gd)-IgA1'in artışıdır (Adım 1-4). Bu durum, antiglikan antikörlerin üretilmesine ve bağışıklık komplekslerinin oluşmasına yol açarak otoimmün bir tepkiye neden olur (Adım 5). Sonraki aşamada, mezangial birikim, glomerüler hücrelerin tetiklenmesi ve kompleman sisteminin aktive olması, glomerüler ve tübülointerstisyel hasarın gelişmesine katkı sağlar (Adım 6-9).

2.5. KLİNİK ÖZELLİKLER

IgAN çok geniş bir yelpazede klinik olarak prezente olabilen bir hastalıktır. Bazen özellikle tarama programlarının yaygın kullanımına bağlı olarak asemptomatik mikroskobik hematüri ile karşımıza çıkarken, bazen de hastalar hızlı ilerleyici glomerülonefrit tablosunda saptanabilmektedir. Bu çeşitliliğin başlıca sebepleri hasta yaşı ve biyopsi endikasyonu protokolleri olarak düşünülmektedir (14).

Yapılan çalışmalarda baskın fenotip olarak iki klinik tablo öne çıkmaktadır. Bunlar asemptomatik mikroskobik hematüri ve progresif böbrek hastalığı olarak sıralanır. Asemptomatik hematüri asıl olarak gelişmiş tarama programlarının olduğu coğrafyalarda saptanan bir klinik tablodur. Özellikle beyaz ırkta izole mikroskobik asemptomatik hematüriye eşlik eden minimal proteinüri (<0.5 g/gün) tablosu iyi prognozlu bir hasta grubunu işaret etse de, düşük bir oranda da olsa hipertansiyon ve aşikar proteinüri gelişebilmesi nedeniyle uzun süreli takip programları önerilmektedir (29, 30).

Çok sayıda geniş ölçekli çalışma göstermiştir ki; progresif kronik böbrek hastalığı oldukça yaygın görülen bir IgAN prezentasyonudur. Bu fenotipte böbrek sağ kalımının zamansal belirleyicisinin biyopsi zamanlaması olduğu düşünülmektedir. Bazı hastalarda tanı daha erken konulduğu için sağ kalım süresinin daha uzun görünmesi olası bir durum olarak kabul edilir. Tanı anında kötü prognostik faktörlerden bir veya birkaçı sıklıkla saptanır (14, 31).

Hastaların %10-15'lik bir kısmı klasikleşmiş bir IgAN prezentasyonu olan sinfaranjitik gross hematüri tablosu ile karşımıza çıkabilmektedir. Görece daha nadir olarak değerlendirilen bu grupta hastalar, özellikle üst solunum yolu enfeksiyonları ile eş zamanlı ya da günler sonra gelişen ve tekrarlayabilen ağrısız pıhtısız makroskopik hematüri şikayeti ile karşımıza çıkar. Daha nadir olmakla birlikte gastroenterit, pnömoni ve üriner sistem enfeksiyonları sonrası da gelişebilir. Tabloya zaman zaman ateş ve yan ağrısı da eşlik edebilir. Bu tablo özellikle 40 yaşından genç hastalar için tipik olup, daha ileri yaş gruplarında nadirdir ve olası farklı etiyolojiler de akla getirilmelidir. Sinfaranjitik hematüri ilk tanımlanan IgAN vakalarının ortaya

çıkışıyla ilişkilendirilen önemli bir klinik tablodur ve uzun vadede kalıcı proteinüriyle seyreden ilerleyici hastalığa gidiş potansiyeli taşımaktadır (32).

IgAN'nin nadir bir formu olarak hızlı ilerleyici IgAN'den de bahsedilebilir. Bu tablo özellikle patolojik olarak glomerüllerin %50'den fazlasında kresent oluşumuyla birliktelik gösterir. Yapılan çalışmalarda hastalara immünoterapi verilse bile yıllık %42,5 oranında son dönem böbrek yetmezliğine gidiş gözlemlenmiştir (33).

Bazı hastalıklarla IgAN arasındaki olası ilişki, belirli koşullara bağlı olarak artan sıklıktaki birlikteliklerle desteklenmektedir. Sekonder IgAN sık karşılaşılan bir durum olmamakla birlikte genellikle bu hastalıklar biyopsi anında klinik olarak belirgin hale gelmiştir. Sekonder IgAN ile ilişkilendirilen bazı sistemik hastalıklar Tablo 1'de özetlenmiştir (Tablo 1) (11, 19).

Tablo 1. Sekonder IgA Nefropatisi ile ilişkili sistemik hastalıklar (11).

Grup	İlişkili Hastalıklar
Gastrointestinal Hastalıklar	Siroz, Çölyak Hastalığı, İnflamatuvar Barsak Hastalıkları (Crohn hastalığı, Ülseratif kolit)
Enfeksiyon Hastalıkları	Tüberküloz, HBV, HCV, HIV, Lepa
Otoimmün Hastalıklar	Sjögren Sendromu, Ankilozan Spondilit, Romatoid Artrit
Malign Hastalıklar	Akciğer Kanseri, Lenfoma (Hodgkin, Non-Hodgkin), RCC
Solunum Yolu Hastalıkları	Sarkoidoz, Kistik Fibrozis, Bronşiolitis Obliterans, Pulmoner Fibrozis
Cilt Hastalıkları	Psöriyazis, Dermatit Herpetiformis

(HBV: Hepatit B Virüs, HCV: Hepatit C Virüs, HIV: Human Immunodeficiency Virus, RCC: Renal Cell Carcinoma)

2.6. TANI VE PATOLOJİ

IgAN şüphesi, proteinüri varlığında veya yokluğunda kalıcı mikroskobik hematüri, mukozal enfeksiyon süreçlerini takiben ortaya çıkan bir ya da birden fazla gross hematüri atağı ve yavaş ilerleyen böbrek fonksiyon bozukluğu gibi durumlarda gündeme gelir. Hızlı ilerleyen glomerüleneftit veya nefrotik sendrom tablolarında da nadir de olsa altta yatan patolojinin IgAN olabileceği düşünülmelidir (14). IgAN tanı koydurucu bir serum veya idrar testi bulunmamaktadır. Kesin tanı yalnızca böbrek biyopsisi ile yapılan histopatolojik inceleme ile konulabilir (34).

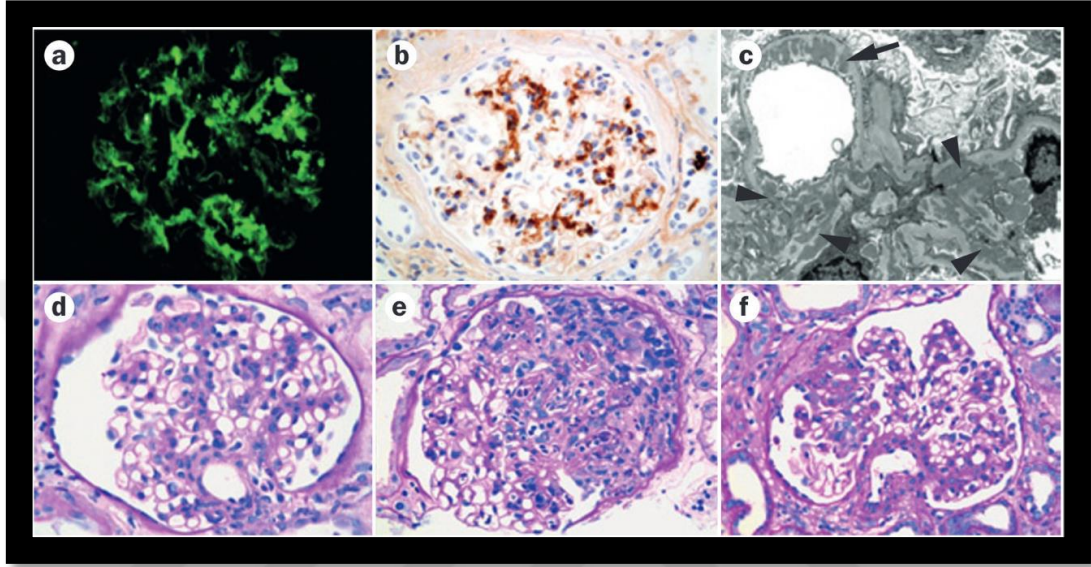
IgAN şüphesi olan her hastada, klinik bulgulara bağlı olarak böbrek biyopsisi gerekli olmayabilir. Örneğin, yalnızca izole hematüri ile başvuran hastalarda biyopsi genellikle uygulanmaz, çünkü tanı konulması tedavi sürecini çoğu zaman etkilemez. Ancak, günlük 0.5 g ve üzeri kalıcı proteinüri veya yüksek serum kreatinin seviyeleri gibi ilerleyici veya daha ağır hastalık belirtileri mevcutsa biyopsi yapılması önerilir. IgAN tanısı kesinleştirildikten sonra, hastanın tıbbi durumuna bağlı olarak sekonder IgAN nedenleri göz önünde bulundurulmalıdır (35).

Histopatolojik değerlendirmede, immünofloresan mikroskopi ile mezangial bölgede IgA birikiminin saptanması patognomonik bir bulgudur. Buna ek olarak, IgM veya IgG birikimleri de eşlik edebilir. Glomerüler IgA birikimi genellikle diffüz bir dağılım gösterir. Mezangial bölgede ise bu birikim özellikle paramezangial alanda yoğunlaşır. IgA, ağırlıklı olarak IgA1 alt sınıfında olup polimerik formda bulunur. Hastaların yaklaşık üçte birinde, kapiller IgA birikimi subendoteliyal alanda gözlenir. Bu durum, mezangial ve endokapiller hiperselülarite ile ilişkilendirildiğinden, yüksek histolojik aktivite ve kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirilir (Şekil 2) (36, 37).

Glomerüllerde, kompleman sisteminin bir bileşeni olan C3 birikimleri yaklaşık %90 oranında görülür. Buna karşın, C1q genellikle saptanmaz. Bu durum, IgAN'nin patogenezinde alternatif ve lektin yollarının rol oynadığına işaret etmektedir (27).

Mezangial IgA birikimi genellikle global ve diffüz olarak izlenirken, ışık mikroskobunda mezangial hiperselülarite ve matriks genişlemesi fokal olarak gözlemlenir. Segmental kresentler nadir görülür. Ancak, IgA ile ilişkili hızlı ilerleyici

glomerülonefrit (RPGN) varlığında kresent oluşumu daha belirgin hale gelir ve segmental skleroz daha sık saptanabilir. Kronik böbrek yetmezliği ve proteinüri geliştiğinde ise glomerüloskleroz, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis ortaya çıkabilir (Şekil 2) (36, 38).



Şekil 2. IgAN’nde gözlenen patolojik bulgular (36). A) İmmüno Floresan mikroskopide mezangial IgA birikimi B) İmmünoperoksidaz boyamada mezangial IgA birikimi C) Elektron mikroskobunda mezangial ve subendoteliyal elektron yoğun birikimlerin görünümü. Periyodik Asit-Schiff (PAS) boyalı kesitler: D) Mezangial hiperselülarite E) Segmental endokapiller hiperselülarite ve kresent oluşumu F) Segmental skleroz.

2.7. PROGNOZ

Dünya üzerinde tanımlanmış en sık glomerülonefrit sebebi olan IgAN; başlangıçta hafif seyretse de, uzun dönem takiplerde son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ilerleyebilir. Yapılan araştırmalar, IgAN tanısının konulmasının beklenen yaşam süresini ortalama 6 yıl kadar azaltabileceğini ortaya koymaktadır. Eskiden IgAN’nin iyi huylu bir seyir izlediği düşünülürken, günümüzde hastaların %25-30’unun 20 ila 25 yıl içinde yavaşça SDBH’ye doğru ilerlediği kabul edilmektedir. Kalan hastalar ise ya sürekli klinik remisyona girer ya da inatçı düşük dereceli hematüri veya proteinüri ile seyreder. Bu klinik seyirdeki çeşitlilik, kötü prognozu önceden tahmin edebilmek için klinik ve histolojik özelliklerin daha iyi anlaşılması gerektiğini göstermektedir (39, 40).

2.7.1. Oxford IgAN sınıflaması (MEST-C kriterleri)

IgAN hastalarında klinik bulgular daha güçlü prognostik göstergeler olarak öne çıkmakla birlikte, böbrek biyopsisinde tespit edilen bazı bulgular da hastalığın ilerleme riskinin artışıyla ilişkilendirilmiştir. Histopatolojik bulguların, hastaların klinik durumlarından bağımsız olarak prognozu belirlemedeki rolü dikkate alınarak, 2009 yılında Uluslararası IgA Nefropati Ağı ve Renal Patoloji Derneği iş birliğiyle Oxford sınıflaması geliştirilmiştir. IgAN'nin patolojik sınıflandırması, ortalama beş yıl süresince takip edilen 265 beyaz ve Doğu Asyalı hastadan elde edilen klinik veriler ile böbrek biyopsileri temel alınarak oluşturulmuştur. Bu patolojik skorlama sistemi, IgAN'li hastalarda böbrek sonuçlarını bağımsız olarak öngörebilen histolojik değişkenlere dayanarak böbrek biyopsilerini derecelendirmektedir. (41, 42).

Bu sınıflandırma, klinik sonuçların bağımsız belirleyicisi olarak kabul edilen dört histolojik özelliği içermektedir. Mezangial hipersellülarite (M0-M1), tübüler atrofi (T0-T1-T2), segmental glomerüloskleroz (S0-S1) ve endokapiller hipersellülarite (E0-E1) şeklinde puanlanmaktadır. Toplam skorun 2 veya daha yüksek olması SDBH açısından risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (41).

2016 yılında yapılan güncellemede, kresent varlığının prognostik açıdan önemli olduğu belirlenmiş ve sınıflamaya eklenmesi önerilmiştir. Yeni bulgular doğrultusunda, araştırmacılar Oxford (MEST) sınıflandırmasına kresent skorlarının şu şekilde dahil edilmesini önermiştir: C0: hücresel veya fibrosellüler kresent bulunmaz; C1: glomerüllerin <%25'inde hücresel/fibrosellüler kresent olup, immünsüpresif tedavi almayan hastalarda kötü prognoz riski (C0'a kıyasla) daha yüksektir; C2: glomerüllerin %25'inden fazlasında kresent bulunur ve immünsüpresif tedaviye rağmen kötü sonuç alma riski yüksek olan hastaları tanımlar. Özellikle M, S ve T skorları prognozun belirlenmesinde kritik kabul edilirken, E ve C skorları hangi hastaların immünsüpresif tedaviden fayda görebileceğini göstermektedir (Tablo 2) (43).

Sonuç olarak, özenle tasarlanmış, standartlaştırılmış ve tekrarlanabilir bu patolojik puanlama sistemi sayesinde, patolojik değerlendirme artık yalnızca klinik değişkenlerle sınırlı kalmayıp, önemli prognostik bilgiler de sunmaktadır. Bu puanın klinik önemi ve uygulanabilirliği, en güncel Avrupa kohortu da dahil olmak üzere

çeşitli popülasyonlarda doğrulanmıştır. Bileşenler her zaman bağımsız bir öngörücü olmasa da, puanın bütünü değerlendirildiğinde prognoza sürekli olarak katkı sağladığı görülmektedir (14).

Tablo 2. Oxford IgAN sınıflaması MEST-C kriterleri (42).

MEST-C	Skor
M: Mesengial Hiperselülarite	M0: Glomerüllerin <%50 mesengial hiperselülarite M1: Glomerüllerin >%50 mesengial hiperselülarite
E: Endokapiller Proliferasyon	E0: Yok E1: Var
S: Segmental Skleroz	S0: Yok S1: Var
T: Tübüler Atrofi ve İnterstiyel Fibrozis	T0: %0-25 T1: %26-50 T2: >%50
C: Hücresel/Fibroselüler Kresent Oluşumu	C0: Yok C1: En az bir glomerülde <%25 C2: Glomerüllerin >%25

2.7.2. Biyopside Uluslararası IgA Nefropatisi Tahmin Aracı (International IgAN Prediction Tool at Biopsy-Adults)

Prognozun doğru bir şekilde anlaşılması, hasta yönetimi ve tedavi kararlarında kritik bir rol oynar. Hastalık sürecinin olası sonuçlarını öngörebilmek ve hangi faktörlerin prognoz üzerinde etkili olduğunu belirlemek, her hastaya özel en uygun tedavi stratejisinin geliştirilmesini sağlar. Prognoz tahmini bazı hastalar için zorlayıcı olsa da, ilerleyici böbrek hastalığı ile ilişkili önemli klinik risk faktörleri tanımlanmıştır (44).

Klinik açıdan prognozu etkileyen temel faktörler arasında proteinüri düzeyi, tanı sırasındaki eGFR, dirençli hematüri, eşlik eden hipertansiyon ve histolojik bulgular yer almaktadır. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)

grubu, 2012 Glomerülonefrit Klinik Uygulama Kılavuzu'nda, IgA nefropatisinde proteinürinin en güçlü prognostik faktör olduğunu vurgulamaktadır. Yapılan geniş çaplı gözlemsel ve prospektif çalışmalar, proteinürinin diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak doz bağımlı bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bunlara ek olarak, yaş, cinsiyet, aile öyküsü ve hipoalbuminemi gibi değişkenlerin de prognoz üzerinde etkili olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Değiştirilebilir risk faktörleri arasında ise obezite, hiperlipidemi, hiperürisemi ve sigara kullanımı öne çıkmaktadır (7, 45, 46).

Böbrek biyopsisi sırasında, klinik bulguların güncel patolojik verilerle birlikte değerlendirilmesi, bulguların tek başına incelenmelerine kıyasla prognozun tahmin doğruluğunu artırır. Histolojik değişkenlerin biyopsi anındaki klinik verilerle birleştirilmesi, iki yıllık takip sürecinde elde edilen klinik verilerle benzer prognostik öngörü sunar. Bu doğrultuda, IgAN'de kapsamlı bir risk tahmin modeli oluşturmak ve doğruluğunu değerlendirmek amacıyla, farklı etnik kökenlerden bireyleri içeren geniş çaplı uluslararası veri kümeleri kullanılarak yetişkinler için 'Biyopside Uluslararası IgA Nefropatisi Tahmin Aracı' geliştirilmiştir (41).

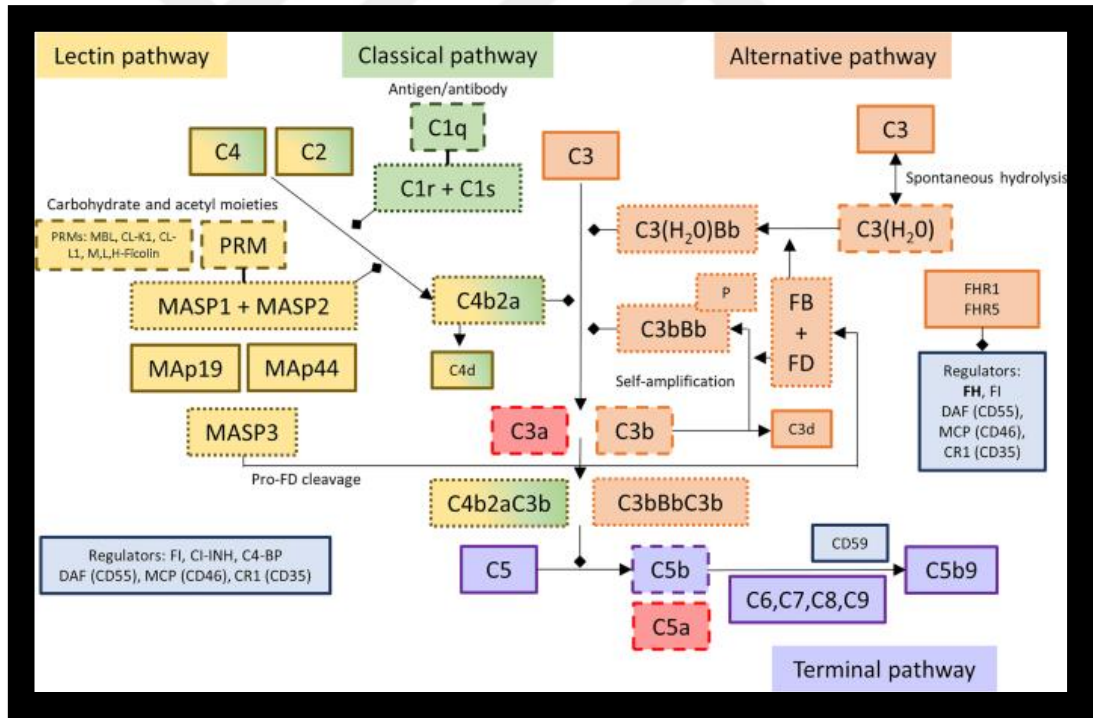
Bu tahmin aracı, klinik uygulamada pratik bir şekilde kullanılabilen ve biyopsi ile doğrulanmış idiopatik IgAN tanılı 2781 hastadan elde edilen verilerle geliştirilmiş bir hesaplama modelidir. eGFR'de %50 düşüş veya SDBH riskini öngörmek amacıyla tasarlanmıştır. Mobil uygulama veya web tabanlı erişime sahip olan bu tahmin aracı; yaş, ırk, biyopsi sırasında veya hemen öncesinde ölçülen eGFR, proteinüri seviyesi, diyastolik ve sistolik kan basıncı değerleri, MEST skoru ile birlikte anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) ve immünsüpresif ilaç kullanım bilgilerini içermektedir (https://qxmd.com/calculate/calculator_499/international-igan-prediction-tool-at-biopsy-adults). Risk tahmin modelinin küresel ölçekte uygulanabilirliği doğrulanmış olup, IgAN'de klinik tedavi kararlarını ve gelecekteki araştırmaları geliştirme potansiyeline sahip olduğu öngörülmektedir (41).

2.7.3. Serum IgA/C3 Oranı

IgAN patogenezinde kompleman sistem aktivasyonu ve kompleman son ürünlerinin glomerüler alandaki yoğunlukları önemli bir araştırma konusudur. Kompleman sistemi; klasik, alternatif ve lektin olmak üzere üç farklı mekanizma ile

aktive olabilir. Klasik yolun aktivasyonu, C1q varlığından anlaşılırken, IgAN hastalarının patolojik incelemelerinde C1q'ya rastlanmaması, bu yolun devreye girmediğini gösterir. C4 molekülü hem klasik hem de lektin yolunda rol oynayan bir aktivatördür. C1q birikimi olmaksızın C4d'nin varlığı ise lektin yolunun aktive olduğunu düşündürmektedir. Araştırmalar, C4d birikiminin hastaların yaklaşık üçte birinde görüldüğünü ortaya koymaktadır (27, 28).

IgAN'li hastaların patolojik incelemelerinde C3 birikimi %90'ın üzerinde saptanırken, alternatif kompleman yolunun diğer bileşenlerine de sıkça rastlanmaktadır. Yapılan çalışmalar, mezangial C3 birikiminin fazla olduğu hastalarda böbrek fonksiyonlarının daha kötü seyretme eğiliminde olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, alternatif yolun aktivasyonunun glomerüler hasarın oluşumunda rol oynadığına dair önemli bir kanıt olarak değerlendirilmektedir (47).



Şekil 3. IgAN'de Kompleman aktivasyonu şeması (48).

Böbrek biyopsisi, IgAN tanısında altın standart olmaya devam etse de, biyopsiye ihtiyaç duymadan hastalığı öngörebilecek yeni biyobelirteçlerin keşfi

üzerine çalışmalar sürmektedir. Ancak, serum biyobelirteç seviyelerindeki değişim ile IgAN tanısı arasındaki ilişkinin kesinliği hala tam olarak netleşmemiştir (49, 50).

Bazı çalışmalar, IgAN hastalarının diğer primer glomerülonefrit tiplerine sahip hastalara kıyasla genellikle daha yüksek serum IgA ve gd-IgA1 seviyelerine, ancak daha düşük serum C3 seviyelerine sahip olduğunu bildirmiştir (23, 47). Glomerüllerde IgA1 veya IgA1-IgG immün komplekslerinin birikimi nedeniyle serum C3 seviyeleri IgAN'de azalırken, serum IgA'nın artması daha yüksek bir IgA/C3 oranına yol açar. Bu oran, IgAN için potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir. Bu doğrultuda, çeşitli çalışmalar IgA/C3 oranının IgAN tanısı ve prognozunun tahmininde klinik olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırmıştır (5, 50, 51).

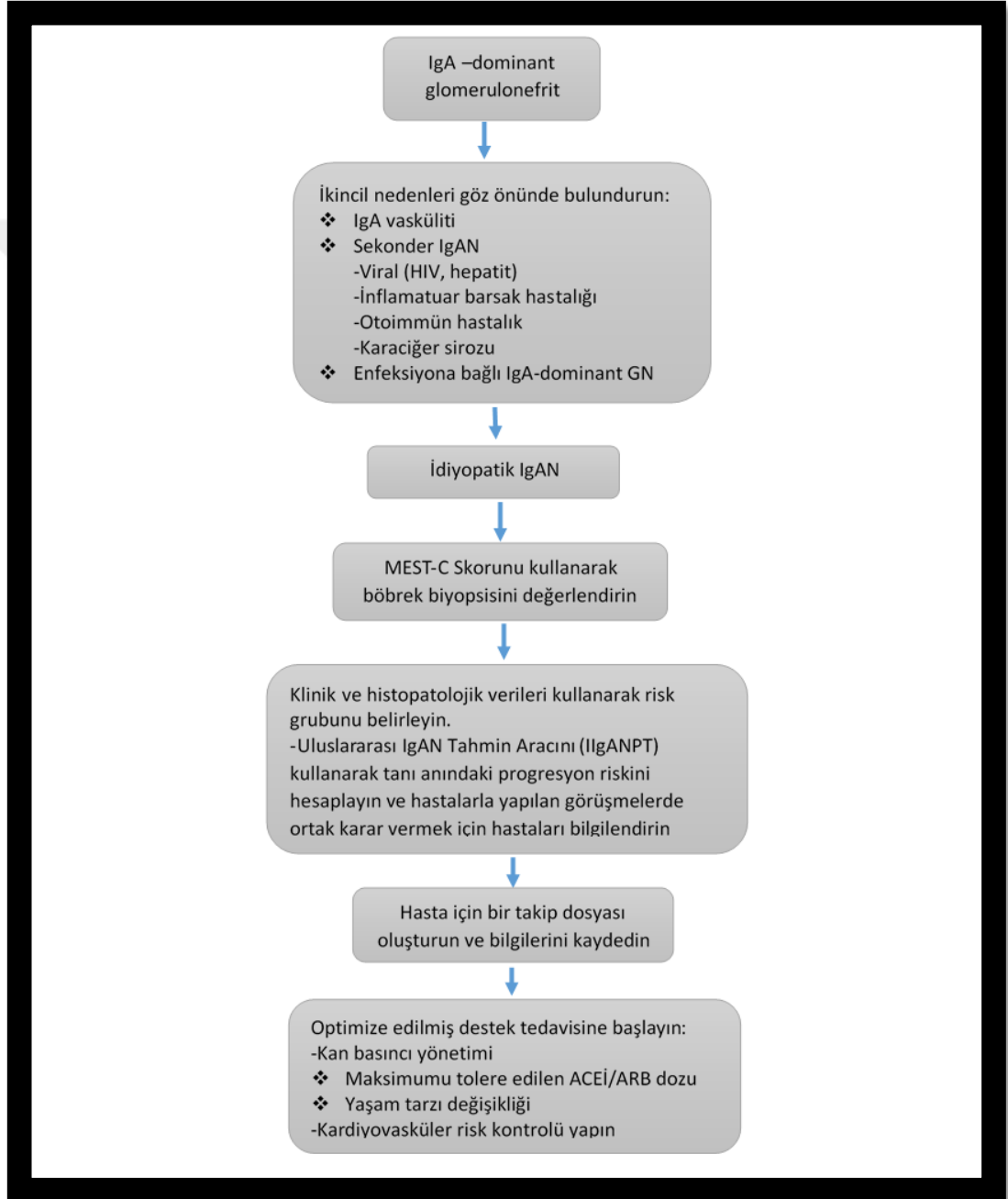
IgAN tanısını öngörmeyi amaçlayan bir çalışmada, daha yüksek serum IgA/C3 oranına sahip hastaların IgAN tanısı alma olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, diğer araştırmalar serum IgA ve C3 seviyelerinin ölçümüne ek olarak, IgA/C3 oranının şiddetli IgAN histolojik lezyonları ile hafif lezyonlar arasında belirgin bir ayırım yapabildiğini ortaya koymuştur (5, 52).

2019 yılında yayınlanan Çin merkezli geniş ölçekli bir kohort sonuçlarına göre; invaziv olmayan bir belirteç olan IgA/C3 oranının, özellikle proteinürisi <1 g/gün olan primer glomerülonefritli hastalarda IgAN tanısında yüksek öngörü değerine sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, IgA/C3 oranının prediktif değeri böbrek fonksiyonundan bağımsızdır. Yine bu çalışmada; IgAN hastaları ile IgAN olmayan popülasyon arasında tanısız IgA/C3 oranı arasında 3,5304 olan bir 'cut off' değeri hesaplanmıştır (6). Bunun yanı sıra literatürde IgA/C3 oranının IgAN prognozunda önemli bir prediktör olduğunu savunan birçok çalışma mevcuttur (53-55).

2.8. TEDAVİ

IgAN tedavisinde öncelikli amaç, SDBH gelişmesini önlemektir. Diğer glomerüler hastalıklardan farklı olarak, bu hedefe ulaşmada esas olarak immünsüpresif olmayan destekleyici tedavi yaklaşımları kullanılmaktadır. Fakat yüksek risk faktörlerine sahip progresif hastalıkta veya IgAN'nin belirli varyantlarına sahip hastalarda immünsüpresif tedaviye ihtiyaç duyulabilir. IgAN tedavisi öncelikli olarak; istenilen ideal seviyelerde kan basıncı kontrolü ve proteinürinin azaltılmasını

hedefler. Bu amaçla hastalık yönetiminin temeli, uygun yaşam tarzı değişiklikleri ve renin-anjiyotensin sistemi (RAS) blokajını içeren destek tedavisine dayanmaktadır. IgAN tanısıyla değerlendirilen hastalarda tedavi yaklaşımlarını belirlemeden önce olası diğer ayırıcı tanılar gözden geçirilir. Primer IgAN tanısı sonrası hastaya ait histopatolojik ve klinik bulgular analiz edilerek hastalığın prognozunu öngören bir risk değerlendirmesi yapılmalıdır (Şekil 4) (34).



Şekil 4. IgAN hastalarında ilk değerlendirme ve yönetim algoritması (34).

Tedavi rejimi planlanırken hasta seçimi oldukça önemlidir. Ortalama arteriyel kan basıncı, proteinüri düzeyi, tanı anındaki eGFR ve histolojik bulgular göz önünde bulundurularak hastaya özgü bir tedavi planı yapılır. İzole mikroskopik hematüri veya 0.5 gr/gün'ün altında proteinürisi olan IgAN hastaları, normal kan basıncı ve eGFR düzeylerine sahip olduklarında genellikle böbrek biyopsisi ile tanı almaz. Bu gruptaki hastalar için tanı alsalar bile kılavuzlara göre medikal tedavi endikasyonu yoktur ve sadece yaşam tarzı değişiklikleri ile yıllık takiplerine uzun süreler devam etmeleri yeterli olacaktır (34).

0.5-1 g/gün üzerinde persistan proteinüriye eşlik edebilen; progresif düşüş sergilemeyen azalmış eGFR, hipertansiyon ve düşük-orta şiddette histopatolojik bulguları olan hastalarda başlangıç olarak immünsüpresif olmayan optimize edilmiş destek tedavisi başlanması önerilir. Destekleyici tedavi, kan basıncının düzenlenmesini, maksimum tolere edilebilen RAS blokajı ile proteinürinin azaltılmasını (ACE inhibitörü veya ARB kullanımı), dislipidemi tedavisini ve yaşam tarzı değişikliklerini kapsamaktadır. Bu yaşam tarzı değişiklikleri arasında sodyum (<2 g/gün) ve protein alımının kısıtlanması, sigaranın bırakılması, kilo kontrolü ve düzenli fiziksel aktivite yer almaktadır (34).

Güncel kılavuzlara göre antihipertansif tedavinin temelini ACE inhibitörü veya ARB kullanılarak RAS blokajı oluşturmaktadır. Tedavi sürecinde, hastaların tolere edebileceği en yüksek doza kadar titrasyon yapılarak uygulanmaktadır. Bu tedavi, kan basıncı normal olsa bile günlük 0,5 g üzerinde proteinürisi bulunan tüm hastalarda önerilmektedir. RAS blokajı sistemik ve intraglomerüler basıncı düşürerek hem proteinüriyi azaltmakta hem de sekonder glomerüler hasarı önlemektedir. Bu etkileri sayesinde, proteinüri ile seyreden birçok kronik böbrek hastalığında hastalığın ilerleme hızını yavaşlatmaktadır. Hastaların kan basıncı hedefleri, proteinüri düzeyine göre belirlenmektedir. Günlük proteinüri miktarı 1 g'dan az olan hastalarda hedef kan basıncı <130/80 mmHg, 1 g'dan fazla olan hastalarda ise <125/75 mmHg olarak önerilmektedir (34, 56).

Destekleyici tedaviye en son eklenen ve IgAN ilerlemesini belirgin şekilde yavaşlattığı gösterilen ilaçlardan biri dapagliflozindir. Güncel çalışmalar, eGFR ≥ 30 mL/dk/1.73 m² olan hastalarda sodyum-glukoz kotransporter-2 (SGLT-2) inhibitörlerinin kullanımının etkili ve güvenli olabileceğini ortaya koymaktadır.

Destekleyici tedavi, hastada hızlı hastalık progresyonu belirtileri olmadığı sürece en az üç ay, ideal olarak ise altı ay boyunca sürdürülmelidir. Bu süreçte, hastanın başvuru sırasındaki klinik durumu dikkate alınarak her bir ila üç ayda bir proteinüri düzeyi, serum kreatinin değeri ve idrar analizi ile hastalık seyri yakından izlenmelidir (34, 57).

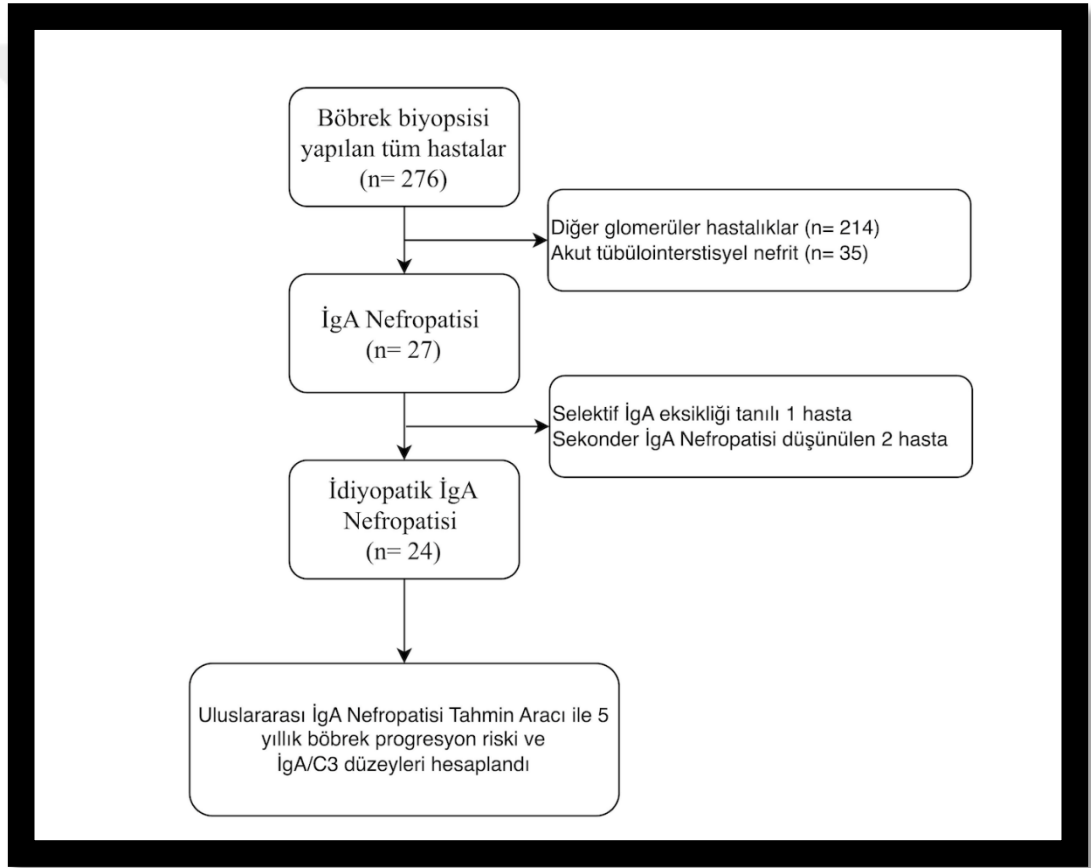
Tedavide amaç, proteinüriyi 1 g/gün altında tutmaktır. En az üç aylık optimize edilmiş destekleyici tedaviye rağmen proteinürisi ≥ 1 g/gün olan hastaların ilerleyici hastalık açısından yüksek risk altında olduğu kabul edilir. Ayrıca, başlangıçta veya takiplerinde serum kreatinin düzeyinde yükselme, biyopside ciddi histopatolojik bulguların saptanması ve nefrotik düzeyde proteinürinin varlığı da hastaları yüksek riskli grup içinde sınıflandırır. Yüksek riskli grupta, destek tedavisine ek olarak, özellikle eGFR'si 50 mL/dk/1.73 m²'den büyük olan hastalarda 6 aylık kortikosteroid tedavisi eklenmesi önerilmektedir. Tedavi düzenlenirken; ileri yaş, metabolik sendrom, obezite, diyabet, latent viral enfeksiyon varlığı ve eGFR<50 mL/dk/1.73m² olması durumlarında toksisite riski açısından dikkatli olunmalıdır. eGFR<30 mL/dk/1.73m² olan, ciddi ve geri dönüşü mümkün olmayan böbrek hasarı durumlarında; immünsüpresif tedavinin etkili olmayacağı düşünüldüğü için tedaviye eklenmesi önerilmez. Bu tür hastalarda destekleyici tedaviye devam edilmeli ve renal replasman tedavisi için gelecekteki seçenekler tartışılmalıdır. (34).

IgAN hastalarında kullanılabilecek immünsüpresif ilaçlar arasında siklofosfamid ve azatioprin bulunmaktadır. Tolere edilebilen en yüksek dozda destek tedavisi ile birlikte steroid tedavisi verilen ancak yanıt alınamayan hastalar için kesin bir tedavi yaklaşımı belirlenmemiştir. Bu hastalarda steroid tedavisinin tekrarlanması veya uygun hastalarda immünsüpresif tedavinin eklenmesi düşünülebilir. Kresantik IgAN hastaları, eGFR 30 mL/dk/1.73 m²'nin altında olsa bile immünsüpresif tedavi açısından değerlendirilebilir (34).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışma için 01.06.2009-01.06.2024 tarihleri arasında nefroloji kliniğinde böbrek biyopsisi yapılan tüm hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. IgAN tanısı alan hastaların dosyaları diğerlerinden ayrıldı. IgAN tanısı alan ancak sekonder IgAN düşünülen hastalar çalışma dışında bırakıldı. Çalışma idiyopatik IgAN tanılı hastalar ile yapıldı. Hasta seçimi Şekil 5’te gösterilmiştir.



Şekil 5. Hasta seçimi.

3.2. ULUSLARARASI İgA NEFROPATİSİ TAHMİN ARACI

Tüm hastaların tanı anındaki yaşı, ırkı, eGFR düzeyi, ortalama arteriyel basınçları, proteinüri miktarları, mezangial hiperselülerite varlığı veya yokluğu, endokapiller proliferasyon varlığı veya yokluğu, segmental skleroz varlığı veya

yokluğu, tübüler atrofi/interstisyel fibrozis varlığı ve derecesi, RAS blokeri kullanma durumu, immünsüpresif tedavi alıp almadığı belirtilerek 5 yıllık progresyon riski hesaplandı. Hesaplama tıbbi hesaplamaların yapıldığı <https://www.mdcalc.com/calc/10533/international-iga-nephropathy-prediction-tool> sitesinden yapıldı.

3.3. IgA/C3 ORANI

Tüm hastaların böbrek biyopsisi yapılmadan hemen önce çalışılmış olan serum tetkiklerinden elde edilmiş IgA ve C3 düzeyleri kayıt altına alındı. Serum IgA düzeyleri C3 düzeylerine bölünerek IgA/C3 oranı elde edildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS 27.0.1.0 paket programı ile yapıldı. Kategorik değişkenler yüzde ve frekans olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ve görsel histogramlar ile kontrol edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise ortanca ve minimum-maksimum değerler olarak ifade edildi. Beş yıllık progresyon riski ile serum IgA, serum C3 düzeyleri ve IgA/C3 oranı arasındaki korelasyon Pearson korelasyon testi ile araştırıldı. IgA/C3 oranının beş yıllık progresyon riski üzerine etkisi basit doğrusal regresyon analizi ile araştırıldı. Regresyon analizinde model olarak enter metodu kullanıldı. Sunulan tüm p değerleri iki yönlü p değeridir ve $p < 0.05$ olan değerler için istatistiksel açıdan anlamlı ifadesi kullanılmıştır.

3.5. ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Toplantı tarihi: 05.07.2024, Toplantı numarası: 2024/5, Toplantı saati: 09:30, Karar numarası: 208).

4. BULGULAR

Çalışmaya 24 idiyopatik IgAN tanılı hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 53.08 ± 17.9 yıldır. Hastaların %79.2'si erkek (n= 19) ve %20.8'i ise kadındır (n= 5). Hastaların genel karakteristik özellikleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların karakteristik özellikleri

	N=24 (Ort±SD) (Median(25-75 persentil)) (%-n)
Yaş (yıl)	53.08±17.9
eGFR(ml/dk/1.73m²)	62.21±27.2
Ortalama arteriyel basınç (mmHg)	99 (82-116)
Proteinüri (g/gün)	2.25 (1.1-7.5)
Renin-anjiyotensin blokeri kullanımı, %-n	29.2-7
Tanı anında immünsüpresyon kullanımı, %-n	0
Mezangial hiperselülerite, %-n	75-18
Endokapiller proliferasyon, %-n	8.3-2
Segmental skleroz, %-n	29.2-7
Tübüler atrofi/interstisyel fibrozis, %-n	66.7-16

(eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, Ort.±SD: ortalama±standart sapma)

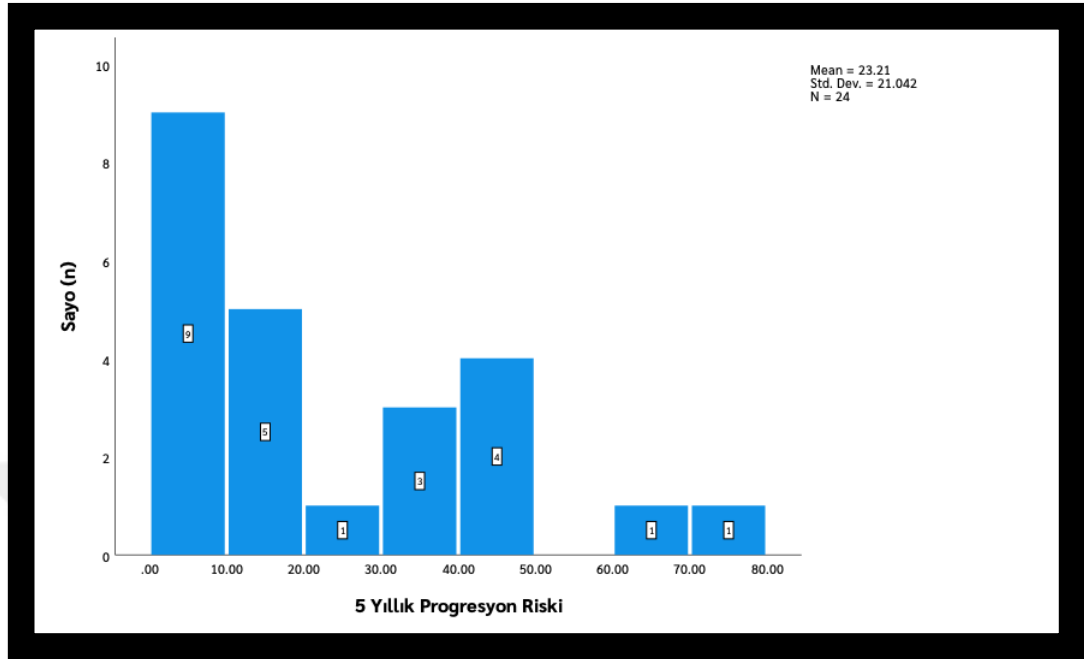
Hastaların ortalama serum IgA, C3 ve IgA/C3 oranları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastaların ortalama IgA, C3 ve IgA/C3 oranları

	N=24 (Ort±SD)
IgA (mg/dL)	292.67±63.2
C3 (mg/dL)	113.42±23.3
IgA/C3 oranı	2.67±0.7

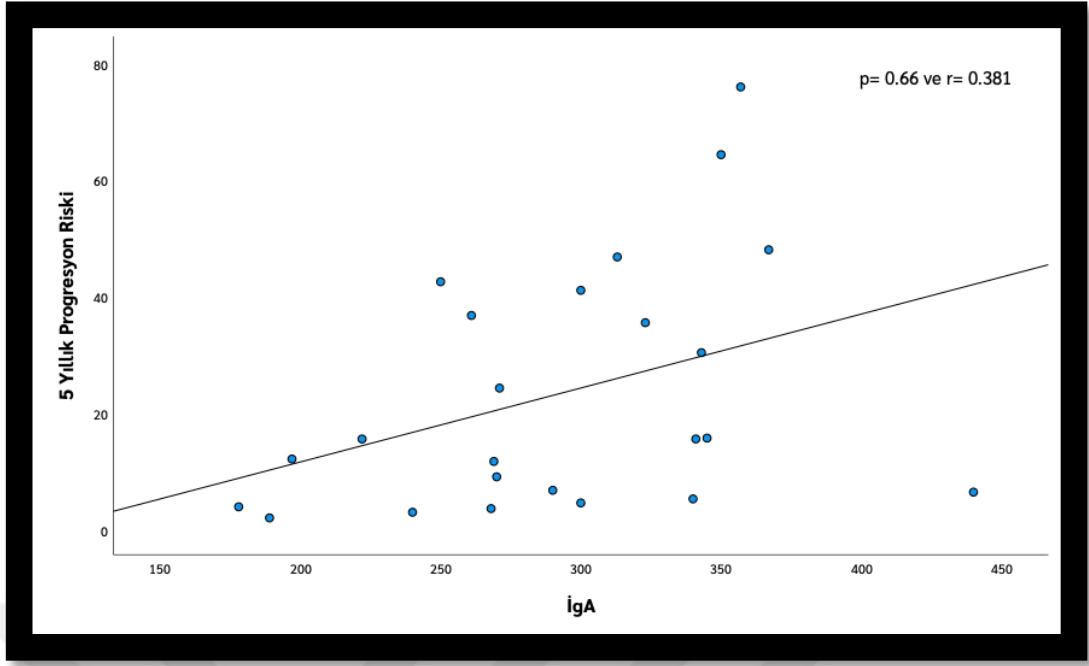
(IgA: İmmunoglobulin A, C3: Kompleman 3, Ort.±SD: ortalama±standart sapma)

Hastaların 5 yıllık ortalama progresyon riski 23.21 ± 21.1 olarak hesaplandı. Şekil 6 hastaların 5 yıllık progresyon risklerinin dağılımını göstermektedir.

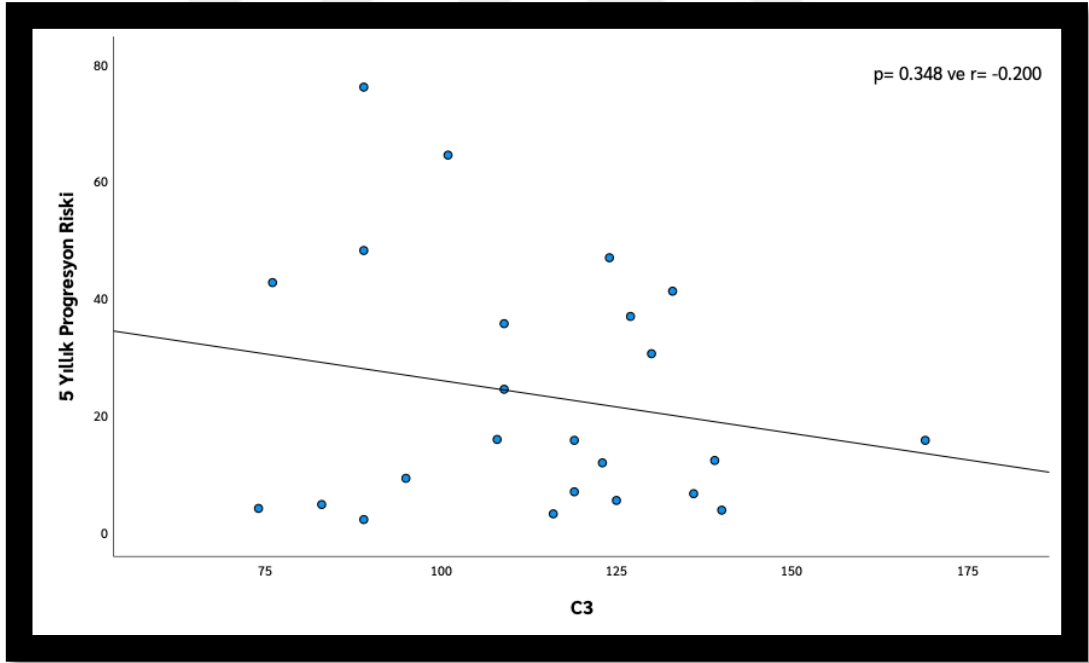


Şekil 6. Hastaların 5 yıllık progresyon risklerinin dağılımı.

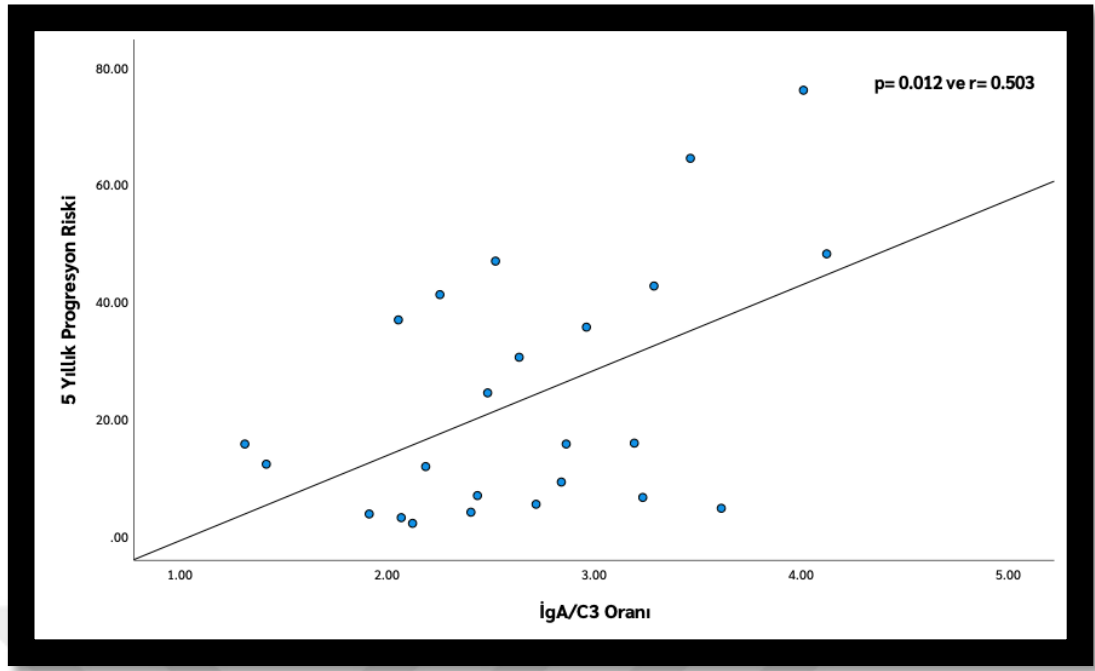
Beş yıllık progresyon riski ile serum IgA ve C3 düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmazken (sırası ile $p= 0.66$ ve $r= 0.381$; $p= 0.348$ ve $r= -0.200$), IgA/C3 oranı ile beş yıllık progresyon riski arasında pozitif yönde orta derecede ve istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon tespit edildi ($p= 0.012$ ve $r= 0.503$). Şekil 7, Şekil 8, Şekil 9 ve Şekil 10 beklenen 5 yıllık progresyon riski ile IgA, C3 ve IgA/C3 oranı arasındaki korelasyonu göstermektedir.



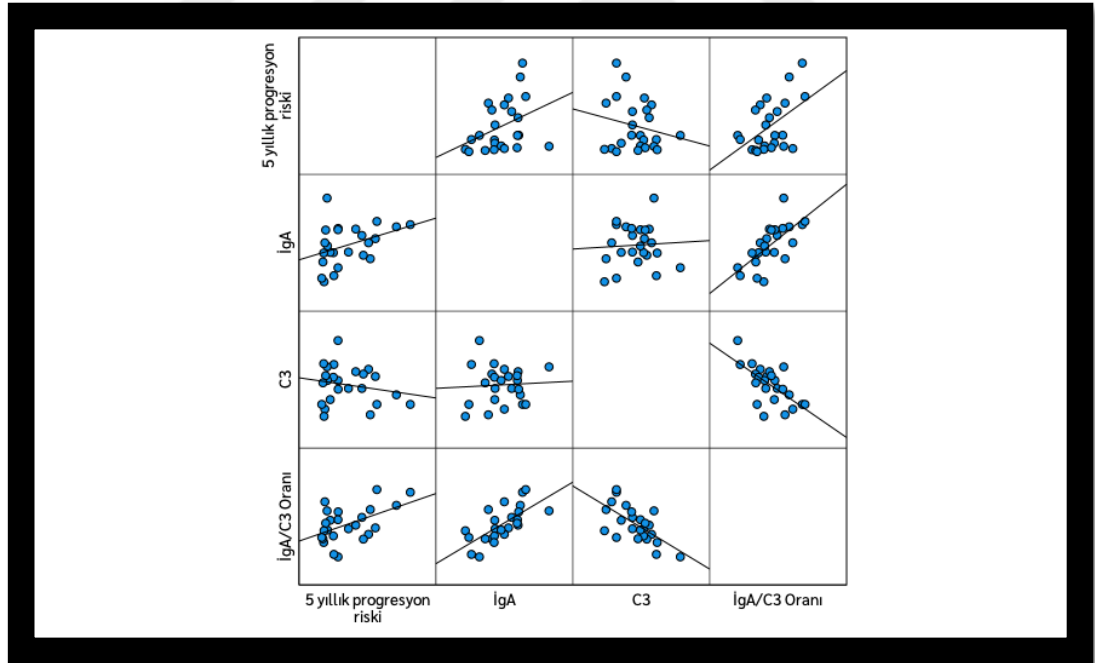
Şekil 7. Hastaların 5 yıllık progresyon riski ile serum IgA düzeyleri arasındaki ilişki.



Şekil 8. Hastaların 5 yıllık progresyon riski ile serum C3 düzeyleri arasındaki ilişki.



Şekil 9. Hastaların 5 yıllık progresyon riski ile İgA/C3 düzeyleri arasındaki ilişki.



Şekil 10. Hastaların 5 yıllık progresyon riski ile serum İgA, serum C3 ve İgA/C3 oranı arasındaki ilişkinin matris grafiği.

Doğrusal regresyon analizi sonuçlarına göre IgA/C3 oranının 5 yıllık progresyon riskindeki değişimin %25.3'ünü açıklayabileceği tespit edildi. Tablo 5 IgA/C3 oranının 5 yıllık progresyon riski üzerine etkisinin araştırıldığı doğrusal regresyon analizi sonuçlarını göstermektedir.

Tablo 5. IgA/C3 oranının 5 yıllık progresyon riski üzerine etkisini gösteren doğrusal regresyon analizi sonuçları

Değişken	B	SE	%95 Güven Aralığı		t	p
			Alt limit	Üst limit		
Constant	-15.6	14.7	-46.2	14.9	-1.061	0.300
İgA/C3	14.535	5.331	3.479	25.591	2.727	0.012
R²	0.253					

n= 24

5. TARTIŞMA

Güncel nefroloji pratiğinde, IgA nefropatisi tanısı alan bir hasta için prognoz tayini yapılırken Uluslararası IgA Nefropatisi Tahmin Aracı kullanılmaktadır. Bu tahmin aracında hastalığın progresyon riski ile ilişkili olan yaş, ortalama arteriyel kan basıncı, RAS inhibitörü kullanımı ve immünsüpresif ilaç kullanımı gibi klinik; eGFR ve proteinüri gibi laboratuvar; mezangial hiperselülerite, endokapiller proliferasyon, segmental skleroz ve tübüler atrofi gibi patolojik birçok parametre bulunmasına rağmen hastalık patogenezinde ciddi rol oynayan kompleman sistemi ve IgA ile ilgili bir parametre bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda; daha önce de IgA nefropatisi prognozu ile ilişkili olabileceği konusunda yayınlar yapılmış olan IgA/C3 düzeyleri ile halihazırda kullanılan prognoz tayin aracı Uluslararası IgA Nefropatisi Tahmin Aracı arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçlamıştık. Bu çalışmada, Uluslararası IgA Nefropatisi Tahmin Aracı ile serum IgA ve C3 düzeyleri arasında IgA ve C3 tek tek alındığında bir korelasyon bulunmaz iken IgA/C3 düzeyi olarak bakıldığında orta derecede kuvvetli pozitif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir.

Kompleman sisteminin IgAN patogenezindeki rolünün keşfi çok eski zamanlara dayanmaktadır. Hastalık Berger tarafından ilk kez 1969 yılında tanımlandığında mezangiyumdaki IgA birikimine C3 birikiminin de eşlik ettiği ifade edilmiştir (58). Daha sonra yapılan IgA nefropatisi çalışmalarında IgA nefropatili hastalarda böbrek mezangiyumunda C3 birikiminin %90'lara kadar görülebileceği ortaya konmuştur (27). Nam ve ark. 2020 yılında yaptıkları çalışmada mezangial C3 birikimi hastalık progresyonu ile ilişkili bulunmuştur (28). Mezangial alanda biriken C3 serumda kompleman seviyesinin düşmesine yol açmaktadır ve serumda düşük C3 seviyeleri de bu nedenle kompleman sisteminin de aktive olduğunun göstergesi olarak kabul edilir. Rossi ve ark. 2024 yılında yaptıkları bir çalışmada trombotik mikroanjiyopatinin varlığı veya yokluğundan bağımsız olarak serumdaki C3 hipokomplementemisinin IgA nefropatili hastalarda böbrek hastalığının SDBH riskini öngörebileceği gösterilmiştir (59). Uluslararası IgA Nefropatisi Tahmin Aracında bu anlamda kompleman seviyeleri ile ilgili bir parametre bulunmaması şaşırtıcıdır. Çalışmamızda serum kompleman seviyesi düştükçe artış gösteren bir parametre olan IgA/C3 düzeyleri ile uluslararası tahmin aracı arasında bir korelasyon

tespit etmek beklediğimiz bir bulgu idi. Regresyon analizi sonuçlarımız da uluslararası tahmin aracındaki değişimlerin dörtte birinin IgA/C3 düzeyi ile açıklanabileceğini ortaya koymaktadır. İçerisinde kompleman sistemine ait bir parametreyi de içeren bir skorlama sisteminin IgAN prognozunu daha doğru tahmin edebileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda 5 yıllık ortalama progresyon riski %25'e yakın bir oranda saptanmıştır. Çalışmamız bu açıdan literatürdeki bazı çalışmalara benzerken bazılarında ise daha düşük progresyon riskine sahip görünmektedir. Örneğin Moriyama ve ark. tek merkezde takip edilen hastaların 30 yıllık verilerinin retrospektif analizi sonucunda hastaların yarısında SDBH geliştiğini raporladılar (60). Bu çalışmada takip süresi çok uzun olduğu için progresyon SDBH progresyon oranlarının çok yüksek olduğu aşıkardır. İngiltere merkezli başka bir çalışmada ise 10 yıldan kısa bir süre içerisinde bu oran %29.7 olarak bildirilmiştir. 1147 IgAN hastasının değerlendirildiği Validation Study of the Oxford Classification of IgAN (VALIGA) çalışması sonuçlarına göre ise; hastaların 10 yıllık eGFR'de yarıya düşme ve SDBH riski %26 olarak saptanmıştır (60-62). Bu durumun IgAN tanısı için klinikler arası biyopsi endikasyonlarının çok değişken olmasından ve bildirilen progresyon riski yılları arasında ciddi farklılıklar olmasından kaynaklandığı düşünülebilir.

IgAN prognozu üzerinde etkili olan faktörler hastalığın tanımlandığı ilk yıllardan beri araştırma konusu olmuştur. Yapılan çalışmalarda IgAN hastalarında diğer glomerülonefrit tiplerine kıyasla daha yüksek serum IgA ve daha düşük serum C3 seviyeleri saptanmıştır. Bu durum IgA/C3 oranının potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmüş ve çok sayıda çalışma için bir çıkış noktası olmuştur (5, 50). Bizim çalışmamızda da IgA/C3 düzeyleri, kabul görmüş ve güncel pratikte kullanılan Uluslararası IgA Nefropatisi Tahmin aracı ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi.

IgA/C3 düzeyi IgA nefropatili hastalarda farklı amaçlar ile araştırılmıştır. Tomino ve ark. çok merkezli bir çalışmada, IgAN hastaları, IgA dışı glomerülonefrit hastaları ve sağlıklı yetişkinleri incelediler. Serum IgA için 315 mg/dL veya IgA/C3 oranı için 3.01 düzeyini tanısal standart kriter seviyesi olarak tanımlamışlardır. Çalışmada IgAN hasta grubunda IgA, C3 ve IgA/C3 ortalamaları sırasıyla 336

mg/dL, 114 mg/dL ve 3.01 olarak saptanmış ve diğer gruplar ile farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışma IgA/C3 oranının, serum IgA düzeyleri ile birlikte IgAN için ayırt edici olduğunu göstermektedir (5). Çin merkezli bir kohort sonuçlarına göre; IgA/C3 oranının, özellikle proteinürisi <1 g/gün olan primer glomerülonefritli hastalarda IgAN tanısında yüksek öngörü değerine sahip olduğu gösterilmiştir. Çalışmada IgAN hasta grubunda IgA, C3 ve IgA/C3 ortalamaları sırasıyla 286 mg/dL, 102 mg/dL ve 2.98 olarak saptanmıştır. Yine bu çalışmada; IgAN hastaları ile IgAN olmayan popülasyon arasında tanısız IgA/C3 oranı arasında 3,5304 olan bir ‘cut off’ değeri hesaplanmıştır (6). Bu iki çalışmada IgA/C3 düzeyinin IgAN için tanısız bir parametre olabileceği bildirilmiştir.

IgA/C3 düzeyi IgAN için sadece bir tanısız belirteç olarak çalışılmamış aynı zamanda prognostik bir belirteç olabileceği yönünde de yayınlar bulunmaktadır. Japonya’da gerçekleştirilen ve sonuçları 2024 yılında yayınlanan çok merkezli bir çalışmada; biyopsi ile IgAN tanısı alan 718 hasta incelendi. Çalışmada IgA, C3 ve IgA/C3 ortalamaları sırasıyla 308 mg/dL, 101 mg/dL ve 3,3 olarak saptanmıştır. Yüksek serum IgA/C3 oranları özellikle sınır değeri 3.3 olmakla beraber kötü prognoz ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. Ayrıca hasta takiplerinde bu oranın %15 azalması ile proteinürinin tam remisyonu arasında anlamlı derecede bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (63). Avrupa merkezli bir çalışmada; 2.91’in üzerindeki IgA/C3 oranının IgAN hastaları için kötü bir prognostik faktör olduğu bildirilmiş ve IgA/C3 oranının Avrupa popülasyonunda da prognozun makul bir öngörücüsü olduğu ileri sürülmüştür (55). Literatür incelendiğinde; tüm bu çalışmalara ek olarak, IgA/C3 oranının hastalığın prognozunu öngörme noktasında faydalı bir biyobelirteç olduğunu destekleyen çok sayıda araştırmaya rastlanmaktadır (53, 54, 64). Bizim çalışmamız literatürdeki çalışmalardan farklı olarak genel kabul görmüş bir prognostik belirteç olan Uluslararası IgA Nefropatisi Tahmin Aracı ile IgA/C3 düzeyi arasında bir ilişki varlığını ortaya koymaktadır. Klinik olarak çok geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilen ve yapılan çalışmalarda son derece heterojen bir SDBH gelişim riski atfedilen IgAN hastalarında doğru bir prognoz tahmini yapabilmek, klinik anlamda hastalar ve tedavi süreçleri için ciddi faydalar sağlayacaktır. IgA/C3 oranının önemi; IgAN hastalarında uzun yıllardır tanısız ve prognostik bir biyobelirteç olarak çok sayıda araştırmaya konu olmuştur. Bu araştırmaların büyük bir kısmı IgA/C3 oranının önemli bir prognostik faktör

olduğunu vurgulamıştır. Uluslararası IgA Nefropatisi Tahmin Aracı ise IgAN prognozunu öngörme amacıyla kullanılan bir başka önemli yöntemdir. Etkinliği ve uygulanabilirliği kanıtlanmış olan bu tahmin aracından halihazırda günlük klinik yaklaşım ve uygulamalarımızda sıkça faydalanmaktayız.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında, retrospektif dizayn edilmiş tek merkezli bir çalışma olması ve hasta sayısının görece az olmasından bahsedilebilir. Ancak literatür incelendiğinde bu çalışmanın Uluslararası IgA Nefropatisi Tahmin Aracı ile IgA/C3 oranı arasındaki korelasyonu değerlendiren ilk çalışma olduğu görülmektedir.



6. SONUÇ

IgAN ile ilgili yapılan literatür incelemesi doğrultusunda, hastalığın prognozunun doğru bir şekilde öngörülebilmesinin, klinik anlamda hastalar ve tedavi süreçleri için ciddi faydalar sağlayacağı net bir şekilde ortaya konmuştur. Prognozu etkileyen faktörler ve hastalığın klinik seyri, coğrafik bölgeler ve etnik gruplar arasında ciddi farklılıklar gösterse de prognostik belirteçleri dünya genelinde standardize ederek en doğru sonuca ulaşma çabası hala birçok çalışmaya ilham vermektedir.

Biz de bu çalışmamızda rutin klinik yaklaşımlarımızda kullandığımız, doğruluğu ve etkinliği kanıtlanmış olan Uluslararası IgA Nefropatisi Tahmin Aracı ile birçok geniş ölçekli ve kontrollü çalışma tarafından önemli bir prognostik belirteç olduğu öne sürülen IgA/C3 oranı arasındaki korelasyonu değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızın sonuçları Uluslararası IgA Nefropatisi Tahmin Aracı ile IgA/C3 oranı arasında orta derecede kuvvetli ve istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca Uluslararası IgAN Tahmin Aracı'ndaki değişimlerin dörtte birinin IgA/C3 düzeyleri ile açıklanabileceği tespit edilmiştir.

Literatürde bu iki tahmin aracı arasındaki korelasyonu değerlendiren başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızdan elde edilen bilgilerden yola çıkarak; IgAN prognozunu daha yüksek bir doğrulukla tespit etmek amacıyla Uluslararası IgA Nefropatisi Tahmin Aracı ve IgA/C3 oranını kombine eden analiz yöntemlerinin geliştirilmesinin faydalı olabileceğini düşünmekteyiz. Elde ettiğimiz çıkarımların kanıta dayalı bilimin gerektirdiği gibi; daha iyi dizayn edilmiş, randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizler ile desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Berger J. Intercapillary deposits of IgA-IgG, French. J Urol Nephrol (Paris). 1968;74:694-5.
2. Schena FP. A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy worldwide. The American journal of medicine. 1990;89(2):209-15.
3. Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. New England Journal of Medicine. 2002;347(10):738-48.
4. Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, Moldoveanu Z, Herr AB, Renfrow MB, et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology. 2011;22(10):1795-803.
5. Tomino Y, Suzuki S, Imai H, Saito T, Kawamura T, Yorioka N, et al. Measurement of serum IgA and C3 may predict the diagnosis of patients with IgA nephropathy prior to renal biopsy. Journal of clinical laboratory analysis. 2000;14(5):220-3.
6. Gong W-y, Liu M, Luo D, Liu F-n, Yin L-h, Li Y-q, et al. High serum IgA/C3 ratio better predicts a diagnosis of IgA nephropathy among primary glomerular nephropathy patients with proteinuria ≤ 1 g/d: an observational cross-sectional study. BMC nephrology. 2019;20:1-12.
7. Cattran DC, Feehally J, Cook HT, Liu ZH, Fervenza FC, Mezzano SA, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. Kidney International Supplements. 2012;2(2):139-274.
8. Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, Cattran DC. Predicting progression in IgA nephropathy. American journal of kidney diseases. 2001;38(4):728-35.
9. Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, Liu Z-H, Suzuki Y, Matsuzaki K, et al. Evaluating a new international risk-prediction tool in IgA nephropathy. JAMA internal medicine. 2019;179(7):942-52.
10. 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. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(6):1724-34.

11. Pattrapornpisut P, Avila-Casado C, Reich HN. IgA nephropathy: core curriculum 2021. *American Journal of Kidney Diseases*. 2021;78(3):429-41.
12. Kiryluk K, Li Y, Sanna-Cherchi S, Rohanizadegan M, Suzuki H, Eitner F, et al. Geographic differences in genetic susceptibility to IgA nephropathy: GWAS replication study and geospatial risk analysis. *PLoS genetics*. 2012;8(6):e1002765.
13. Li L-S, Liu Z-H. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies. *Kidney international*. 2004;66(3):920-3.
14. Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;12(4):677-86.
15. Gül CB, Küçük M, Öztürk S, Demir E, Eren N, Şumnu A, et al. Trends of primary glomerular disease in Turkey: TSN-GOLD registry report. *International urology and nephrology*. 2022;54(9):2285-94.
16. Li PKT, Ho KKL, Szeto CC, Yu L, Lai FMM. Prognostic indicators of IgA nephropathy in the Chinese—clinical and pathological perspectives. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002;17(1):64-9.
17. Rajasekaran A, Julian BA, Rizk DV. IgA nephropathy: an interesting autoimmune kidney disease. *The American journal of the medical sciences*. 2021;361(2):176-94.
18. Woo KT, Lau YK, Choong HL, Tan HK, Foo MW, Lee EJ, et al. Genomics and disease progression in IgA nephritis. *Ann Acad Med Singap*. 2013;42(12):674-80.
19. Group KW. Chapter 10: immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:209-17.
20. Habas E, Ali E, Farfar K, Errayes M, Alfitori J, Habas E, et al. IgA nephropathy pathogenesis and therapy: Review & updates. *Medicine*. 2022;101(48):e31219.

21. Oortwijn BD, Rastaldi MP, Roos A, Mattinzoli D, Daha MR, van Kooten C. Demonstration of secretory IgA in kidneys of patients with IgA nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007;22(11):3191-5.
22. Kerr M. The structure and function of human IgA. *Biochemical journal*. 1990;271(2):285.
23. Moldoveanu Z, Wyatt R, Lee J, Tomana M, Julian B, Mestecky J, et al. Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels. *Kidney international*. 2007;71(11):1148-54.
24. Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, Okazaki K, Yanagawa H, Ieiri N, et al. Serum levels of galactose-deficient immunoglobulin (Ig) A1 and related immune complex are associated with disease activity of IgA nephropathy. *Clinical and experimental nephrology*. 2014;18:770-7.
25. Rizk DV, Maillard N, Julian BA, Knoppova B, Green TJ, Novak J, et al. The emerging role of complement proteins as a target for therapy of IgA nephropathy. *Frontiers in immunology*. 2019;10:504.
26. Obrișcă B, Sinescu I, Ismail G, Mircescu G. Has the time arrived to refine the indications of immunosuppressive therapy and prognosis in IgA nephropathy? *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(10):1584.
27. Tortajada A, Gutierrez E, Pickering MC, Terente MP, Medjeral-Thomas N. The role of complement in IgA nephropathy. *Molecular immunology*. 2019;114:123-32.
28. Nam KH, Joo YS, Lee C, Lee S, Kim J, Yun H-R, et al. Predictive value of mesangial C3 and C4d deposition in IgA nephropathy. *Clinical Immunology*. 2020;211:108331.
29. 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. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2012;23(10):1753-60.
30. Shen P, He L, Huang D. Clinical course and prognostic factors of clinical early IgA nephropathy. *Neth J Med*. 2008;66(6):242-7.

31. Barbour SJ, Reich HN. Risk stratification of patients with IgA nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*. 2012;59(6):865-73.
32. Le W, Liang S, Chen H, Wang S, Zhang W, Wang X, et al. Long-term outcome of IgA nephropathy patients with recurrent macroscopic hematuria. *American journal of nephrology*. 2014;40(1):43-50.
33. Lv J, Yang Y, Zhang H, Chen W, Pan X, Guo Z, et al. Prediction of outcomes in crescentic IgA nephropathy in a multicenter cohort study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;24(12):2118-25.
34. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney international*. 2021;100(4):S1-S276.
35. Saha MK, Julian BA, Novak J, Rizk DV. Secondary IGA nephropathy. *Kidney international*. 2018;94(4):674-81.
36. Roberts IS. Pathology of IgA nephropathy. *Nature Reviews Nephrology*. 2014;10(8):445-54.
37. Bellur SS, Troyanov S, Cook HT, Roberts IS. Immunostaining findings in IgA nephropathy: correlation with histology and clinical outcome in the Oxford classification patient cohort. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(8):2533-6.
38. Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *American journal of kidney diseases*. 1997;29(6):829-42.
39. Wakai K, Kawamura T, Endoh M, Kojima M, Tomino Y, Tamakoshi A, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(10):2800-8.
40. Jarrick S, Lundberg S, Welanders A, Carrero J-J, Höjjer J, Bottai M, et al. Mortality in IgA nephropathy: a nationwide population-based cohort study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;30(5):866-76.
41. Barbour SJ, Espino-Hernandez G, Reich HN, Coppo R, Roberts IS, Feehally J, et al. The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy. *Kidney international*. 2016;89(1):167-75.

42. 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 international*. 2017;91(5):1014-21.
43. Haas M, Verhave JC, Liu Z-H, Alpers CE, Barratt J, Becker JU, et al. A multicenter study of the predictive value of crescents in IgA nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;28(2):691-701.
44. D'Amico G, editor *Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome*. Seminars in nephrology; 2004: Elsevier.
45. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(25):2402-14.
46. Syrjänen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2000;15(1):34-42.
47. Kim SJ, Koo HM, Lim BJ, Oh HJ, Yoo DE, Shin DH, et al. Decreased circulating C3 levels and mesangial C3 deposition predict renal outcome in patients with IgA nephropathy. *PloS one*. 2012;7(7):e40495.
48. Medjeral-Thomas NR, Cook HT, Pickering MC, editors. *Complement activation in IgA nephropathy*. Seminars in immunopathology; 2021: Springer.
49. Maillard N, Wyatt RJ, Julian BA, Kiryluk K, Gharavi A, Fremeaux-Bacchi V, et al. Current understanding of the role of complement in IgA nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;26(7):1503-12.
50. Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, Kiryluk K, Gharavi AG, Matsuoka K, et al. A panel of serum biomarkers differentiates IgA nephropathy from other renal diseases. *PloS one*. 2014;9(5):e98081.
51. Satake K, Shimizu Y, Sasaki Y, Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, et al. Serum under-O-glycosylated IgA1 level is not correlated with glomerular IgA deposition based upon heterogeneity in the composition of immune complexes in IgA nephropathy. *BMC nephrology*. 2014;15:1-14.

52. Mizerska-Wasiak M, Małdyk J, Rybi-Szumińska A, Wasilewska A, Miklaszewska M, Pietrzyk J, et al. Relationship between serum IgA/C3 ratio and severity of histological lesions using the Oxford classification in children with IgA nephropathy. *Pediatric Nephrology*. 2015;30:1113-20.
53. Komatsu H, Fujimoto S, Hara S, Sato Y, Yamada K, Eto T. Relationship between serum IgA/C3 ratio and progression of IgA nephropathy. *Internal medicine*. 2004;43(11):1023-8.
54. Ishiguro C, Yaguchi Y, Funabiki K, Horikoshi S, Shirato I, Tomino Y. Serum IgA/C3 ratio may predict diagnosis and prognostic grading in patients with IgA nephropathy. *Nephron*. 2002;91(4):755-8.
55. Stefan G, Stancu S, Boitan B, Zugravu A, Petre N, Mircescu G. Is there a role for IgA/C3 ratio in IgA nephropathy prognosis? An outcome analysis on an European population. *Iran J Kidney Dis*. 2020;14(6):470-7.
56. Wu M-Y, Chen C-S, Yiang G-T, Cheng P-W, Chen Y-L, Chiu H-C, et al. The emerging role of pathogenesis of IgA nephropathy. *Journal of clinical medicine*. 2018;7(8):225.
57. Reich HN, Floege J. How I treat IgA nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2022;17(8):1243-6.
58. Berger J. IgA glomerular deposits in renal disease. *Transplant Proc*. 1969;1:939-44.
59. Rossi GM, Ricco F, Pisani I, Delsante M, Maggiore U, Fiaccadori E, et al. C3 Hypocomplementemia Predicts the Progression of CKD towards End-Stage Kidney Disease in IgA Nephropathy, Irrespective of Histological Evidence of Thrombotic Microangiopathy. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(9):2594.
60. 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.
61. Coppo R, Troyanov S, Bellur S, Cattran D, Cook HT, Feehally J, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney international*. 2014;86(4):828-36.

62. Storrar J, Chinnadurai R, Sinha S, Kalra PA. The epidemiology and evolution of IgA nephropathy over two decades: A single centre experience. PLoS One. 2022;17(9):e0268421.
63. Torikoshi K, Endo T, Tsukamoto T, Yasuda T, Yasuda Y, Kawamura T, et al. Serum IgA/C3 ratio: a useful marker of disease activity in patients with IgA nephropathy. International Urology and Nephrology. 2024;56(10):3389-96.
64. Zhang J, Wang C, Tang Y, Peng H, Ye Zc, Li Cc, et al. Serum immunoglobulin A/C 3 ratio predicts progression of immunoglobulin A nephropathy. Nephrology. 2013;18(2):125-31.

