

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

IMMUNGLOBULİN A NEFROPATİLİ HASTALARDA TANI
ANINDAKİ GAMA GLUTAMİL TRANSFERAZ DÜZEYLERİNİN
RENAL PROGNOZ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Caner Suna

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Aysun Toraman

Manisa, 2024

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimi süresince kendisiyle çalışmaktan büyük onur duyduğum ve kendisinden çok şey öğrendiğim, engin bilgilerini ve tecrübelerini paylaşan, her daim yardımını esirgemeyen, önerileriyle tezimin şekillenmesinde çok büyük rol oynayan tez danışman hocam Doç. Dr. Aysun Toraman'a,

Uzmanlık eğitimi süresince hasta yaklaşımı ve klinik tecrübesinden çok şey öğrendiğimiz, bilgisi ve duruşuyla bizlere örnek olan Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Timur Pırıldar'a,

Asistanlık eğitimi süresinde üstün bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, eğitimime katkı sağlayan saygıdeğer tüm hocalarıma,

4 sene boyunca iyi günde ve kötü günde her zaman yanımda olan, kardeşim gibi gördüğüm sevgili meslektaşım Dr. Fikret Yaman'a,

Bilgisi ve tecrübeleriyle bizlere her zaman yol gösteren, kendisiyle çalışmaktan çok büyük keyif aldığım Dr. Mustafa Şahin'e,

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan keyif aldığım, daima yanımda olan, desteklerini esirgemeyen tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

21 yıllık eğitim hayatı boyunca buralara gelmemde çok büyük emekleri bulunan başta babam ve annem olmak üzere tüm öğretmenlerime,

Bugünlere gelmemde emeği olan hayatım boyunca her zaman desteklerini hissettiğim annem, babam ve kardeşime,

Gelmesini büyük heyecanla beklediğim, hayat sevincim oğlum Kerem'e,

Her daim yanımda olan, desteğini ve yardımını hiçbir zaman esirgemeyen, varlığı ile beni hayata tutunduran sevgili eşim Zeynep'e,

En içten sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Caner Suna

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	II
TABLO LİSTESİ	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
KISALTMALAR	VII
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Immunglobulin A Nefropatisi	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Etiyoloji	5
2.1.4. Patoloji ve Patogenez	6
2.1.4.1. Oxford Sınıflaması	8
2.1.5. Klinik	10
2.1.6. Sekonder IgAN	12
2.1.7. Tanı	13
2.1.8. Tedavi	14
2.1.8.1. Non-İmmünsüpresif Tedavi	15
2.1.8.2. İmmünsüpresif Tedavi	16
2.1.8.3. Diğer Tedaviler	17
2.1.8.4. Transplantasyon	18
2.1.9. Takip	18
2.1.10. Prognoz	19

2.1.11. Ayırıcı Tanı	22
2.2. İnflamatuvar Belirteçler	22
2.2.1. Beyaz Küre Sayısı	23
2.2.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)	23
2.2.3. C-Reaktif Protein	24
2.2.4. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)	25
2.2.5. Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO)	26
2.2.6. Trombosit Lenfosit Oranı (PLO)	27
2.2.7. Ferritin	27
2.3. Gama Glutamil Transferaz (GGT)	28
2.3.1. GGT ve Oksidatif Stres	29
III. GEREÇ ve YÖNTEM.....	32
IV. BULGULAR.....	36
4.1. Tüm Hastaların Tanı Anındaki Verilerinin İncelenmesi	36
4.2. GGT Düzeylerine Göre Verilerin Karşılaştırılması	38
V. TARTIŞMA.....	49
VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	59
VII. ÖZET.....	61
VIII. ABSTRACT.....	62
IX. KAYNAKLAR.....	63

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Oxford Sınıflaması	10
Tablo 2. Sekonder IgAN ile ilişkili Sistemik Bozukluklar	12
Tablo 3. Hastaların demografik verileri	36
Tablo 4. Hastalara ait laboratuvar verileri	36
Tablo 5. Hastalara ait patolojik veriler	38
Tablo 6. Gruplara göre demografik verilerin karşılaştırılması	39
Tablo 7. Gruplara göre laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	40
Tablo 8. Gruplara göre hematolojik parametrelerin karşılaştırılması	43
Tablo 9. Gruplara göre Oxford sınıflamasının karşılaştırılması	44
Tablo 10. Gruplara göre patolojik boyanma durumunun karşılaştırılması ...	45
Tablo 11. Gruplara göre proteinüri takibinin karşılaştırılması	46
Tablo 12. Gruplara göre GFH takibinin karşılaştırılması	47
Tablo 13. Gruplara göre uygulanan tedaviler	48
Tablo 14. Gruplara göre kronik hemodiyaliz, nakil ve sağkalım durumunun karşılaştırılması	48

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Gama Glutamil Siklusu	30
Şekil 2. Takiplerde proteinüri düzeylerinin karşılaştırılması	46
Şekil 3. Takiplerde GFH düzeylerinin karşılaştırılması	47



KISALTMALAR

ACEİ : Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
AFR : Akut Faz Reaktanları
ALP : Alkalen Fosfataz
ALT : Alanin Aminotransferaz
ARB : Anjiyotensin Reseptör Blokörleri
AST : Aspartat Aminotransferaz
C1q : Kompleman 1q
C3 : Kompleman 3
C4d : Kompleman 4d
CRP : C-Reaktif Protein
ESH : Eritrosit Sedimentasyon Hızı
Gd-IgA1 : Galaktoz Eksikliği Olan Patojenik IgA1
GFH : Glomerüler Filtrasyon Hızı
GGT : Gama Glutamil Transferaz
GSH : Glutasyon
HIV : Human Immunodeficiency Virus
HSP : Henoch Schönlein Purpurası
IgA : Immunglobulin A
IgAN : Immunglobulin A Nefropati
IgG : Immunglobulin G
IgM : Immunglobulin M
IL-6 : İnterlökin 6
IVIG : İntravenöz Immunglobulin
KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes
RAS : Renin Anjiyotensin Sistemi
MASP-1/3 : Mannoza Bağlayıcı Lektin İlişkili Serin Proteaz 1/3
MBL : Mannoza Bağlayıcı Lektin
MHC : Büyük Doku Uygunluk Kompleksi
non-MHC : Büyük Doku Uygunluk Kompleksi Olmayan

MMF : Mikofenolat Mofetil
MPV : Ortalama Trombosit Hacmi
NLO : Nötrofil Lenfosit Oranı
PLO : Trombosit Lenfosit Oranı
SDBY : Son Dönem Böbrek Yetmezliği
VKİ : Vücut Kitle İndeksi



I. GİRİŞ VE AMAÇ

Immunglobulin A Nefropati (IgAN), tüm dünyada böbrek yetmezliğine ilerleyebilen yaygın bir primer glomerülonefrittir(1). Hastalığı ilk kez 1968 yılında Berger ve Hinglais tanımlamıştır, bu nedenle Berger hastalığı ismini de taşımaktadır. Hastalık her yaşta ortaya çıkabilmektedir fakat yaşamın ikinci ve üçüncü dekatlarında en yüksek insidansa sahiptir. Farklı coğrafi bölgelerde prevalansı değişebilmektedir(2). Ülkemizde yapılan bir çalışmada primer glomerüler hastalıkların %17,2'sini IgAN'nin oluşturduğu saptanmıştır(3).

Hastalar, asemptomatik mikroskobik hematüri ile makroskobik hematüri (çay renkli idrar) arasında değişen bir dizi belirti ve bulgu ile başvurabilirler. Hastaların yaklaşık %40-50'sinde sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonuna eşlik eden bir veya birden fazla tekrarlayan makroskobik hematüri atakları ile ortaya çıkar. IgAN'li birçok hasta, tek klinik belirtileri asemptomatik hematüri ve/veya proteinüri olduğundan, rutin idrar taramasında saptanır. IgAN kesin teşhisi ancak böbrek biyopsisi ve immünohistokimyasal inceleme ile konulabilir. IgAN tamamen iyi huylu bir durumdan hızla ilerleyen böbrek yetmezliğine kadar değişen çok değişken bir seyir gösterebilir. Hastaların %15-40'ında tanıdan sonraki 10 ile 20 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişir(4). Hastalığın erken evrelerinde, birçok hastanın belirgin semptomu yoktur. Birçok hastada, IgAN'den genellikle rutin tarama veya başka bir durumun araştırılması sırasında şüphelenilir(5).

Dünya genelinde IgAN konusunda bir fikir birliği oluşturmak, tedaviye yaklaşımı ve risk sınıflamasını geliştirmek için 2009 yılında Oxford skrolama sistemi ve 2012 yılında Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) klinik uygulama kılavuzu yayınlanmıştır. Bu çalışmalar ne kadar ilerleme kaydedilmesini sağlamış olsalar da yeterli olmaktan uzaktır. Aynı zamanda hastalığa spesifik bir tedavi de bulunmamaktadır. Günümüzde IgAN için etkili tedavi seçenekleri sınırlıdır ve primer IgAN'yi tedavi etmek yerine hastalığın ilerlemesini durdurmak için konservatif önlemlere odaklanılmaktadır. 2012 KDIGO klinik uygulama kılavuzunun da önerisiyle tedavi; renin anjiyotensin sistemi (RAS) blokerleri ve yaşam tarzı

değişikliklerinin olduğu destekleyici, kortikosteroidlerinde içinde bulunduğu immünsüpresif tedavilerden oluşmaktadır. Bu seçeneklerin birçoğu büyük ölçekli klinik çalışmalarda henüz çalışılmamıştır ve yararları için kanıtlar küçük çalışmalar ile sınırlıdır. Özellikle immünsüpresif tedaviler hakkında fikir birliği çok azdır ve mevcut öneriler düşük düzeyde kanıtlara dayanmaktadır(6–9).

Gama glutamil transferaz (GGT), plazma zarının dış yüzeyine gömülü glikozile edilmiş bir proteindir. Hem glutatyon (GSH) hem de sisteinin homeostazında rol oynar. GGT, glutamil gruplarının gama glutamil peptitlerinden diğer peptitlere transferinden sorumlu olan bir mikrozomal enzimdir. Kas hücreleri dışında, GGT diğer tüm organlarda dağılır. GGT, safra yolu tutulumunu yansıtan standart bir karaciğer enzim testidir. GGT, proteinlerin sentezini ve transmembran taşınmasını katalize eder, hücre içi GSH'nin rejenerasyonu için sistein amino asidini transfer ederek oksidatif strese karşı koyar ve bazı ilaçların detoksifikasyonuna katkıda bulunur(10).

GGT'nin oksidatif stres, hücrel antioksidan eksikliği ve çeşitli hastalık durumları için öngörücü bir belirteç olduğu saptanmıştır(11). Literatürde artmış oksidatif stres ve inflamasyonun proteinüri ve kronik böbrek hastalığına ilerlemeye neden olabileceğini destekleyen birçok çalışma bulunmaktadır(12,13).

Bu çalışmada 2013-2023 yılları arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi'nde klinik ve histopatolojik olarak IgAN tanısı almış 18 yaş ve üzeri tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Sekonder IgAN ve sekonder GGT yüksekliğine neden olabilecek durumlar dışlama kriteri olarak belirlenmiştir ve bu özelliklere sahip hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar tanı anındaki serum GGT düzeylerine göre gruplara ayrılmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalık, inflamatuvar belirteçler, laboratuvar verileri, sağkalım gibi özellikleri kaydedilmiştir. Kaydedilen verilerin gruplar arasında karşılaştırılması planlanmıştır.

Sonuç olarak IgAN yeni tedavi yaklaşımlarının gerekli olduğu, sınırlı tedavi seçeneklerine sahip, henüz aydınlatılamamış birçok noktası bulunan, yaygın, SDBY'ne ilerleyebilen bir primer glomerülo nefrittir. Literatüre bakıldığında IgAN'nin prognozunu tahmin etmek için kullanılacak belirteçlerin arayışı devam etmektedir. Bu alışmada IgAN'li hastalarda tanı anındaki serum GGT düzeyleri ile renal prognoz arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmaktadır.



II. GENEL BİLGİLER

2.1. IMMUNGLOBULIN A NEFROPATİSİ

2.1.1. Tanım

IgAN, çeşitli histopatolojik lezyonların eşlik ettiği glomerüler IgA birikintilerinin varlığı ile karakterize, immünohistolojik olarak tanımlanan immün kompleks aracılı bir glomerülofrittir. Genellikle primer IgAN iyi huylu bir hastalık olarak kabul edilse de artık çok sayıda vakanın SDBY'ne ilerlediği tespit edilmiştir. IgAN'nin kesin teşhisi ancak böbrek biyopsisi ve immünohistokimyasal inceleme ile konulabilir(5).

İzole hematüriye sahip IgAN olan hastaların genel olarak iyi huylu seyir gösterdiğinden böbrek biyopsisi genellikle 500 mg/gün'den fazla ve sürekli proteinürisi olan, şiddetli ve ilerleyici hastalık bulgusu olan (yeni başlangıçlı arteriyel hipertansiyon veya serum kreatinin konsantrasyonunda artış gibi) hastalara yapılır(14).

2.1.2. Epidemiyoloji

IgAN, tüm dünyada böbrek yetmezliğine ilerleyebilen yaygın bir primer glomerülofrittir(1). Dünya genelinde yılda 100.000'de 2,5-5'lik küresel insidans saptanmıştır(15). Hastalık her yaşta ortaya çıkabilmektedir fakat yaşamın ikinci ve üçüncü dekatlarında en yüksek insidansa sahiptir. Farklı coğrafi bölgelerde prevalansı değişebilir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm böbrek biyopsilerinin yaklaşık %12'sinde IgA saptanmıştır. Japonya'daki renal biyopsilerin %40'ında ve Avrupa'daki renal biyopsilerin %25'inde IgAN saptanmıştır. Orta Afrika'da %5'ten daha az olduğu tahmin edilmektedir. Kuzey Amerika ve Batı Avrupa popülasyonlarında erkek/kadın dağılımı yaklaşık 2/1 iken, Doğu Asya'da cinsiyetler eşit derecede etkilenmektedir(2).

2018 yılında yayımlanan bir uluslararası bir böbrek biyopsisi araştırmasında IgAN'nin Avrupa ve Kuzey Amerika'daki glomerüler hastalık teşhislerinin sırasıyla yüzde 22 ve 11'ini oluşturduğu saptanmıştır(16).

En sık Doğu Asyalılar ve Kafkaslarda görülür, Afrika kökenli bireylerde ise nispeten nadirdir(17,18). Siyah ırktaki çoğu glomerüler hastalıkların yüksek sıklığından farklı olarak hem IgAN hem de Henoch Schönlein Purpurası (HSP) Amerika Birleşik Devletleri'nde veya Afrika'daki siyah ırkta nadir görülür. Bu bulgu ırklar arasındaki böbrek biyopsisinin sıklığı ile ilişkili değildir. IgAN'nin siyahlardaki klinik seyri beyazlardan çok farklı değildir.(17) Ülkemizde yapılan bir çalışmada primer glomerüler hastalıkların %17,2'sini IgAN'nin oluşturduğu saptanmıştır(3). Türk Nefroloji Derneği Glomerüler Hastalıklar Çalışma Grubu tarafından 2020 yılında yayınlanan çalışmada IgAN sıklığının ülkemizde hızla yükselerek %25,7 ile en sık görülen primer glomerüler hastalık haline geldiği görülmüştür(19).

Bu farklılıkların genel olarak sağlık taraması uygulamalarındaki ve böbrek biyopsisi endikasyonlarındaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir(17).

2.1.3. Etiyoloji

IgAN'ye yol açan belli bir etiyolojik faktör bulunamamıştır. Bunun yanı sıra hastaların tipik makroskobik hematüri ataklarının üst solunum yolu enfeksiyonlarıyla birlikte bulunması mikrobiyolojik ajanların etiyolojide rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca etiyolojide bazı gıda antijenleri de sorumlu tutulmuş, ancak bu antijenlerden hiçbiri glomerüllerde biriken depozitlerde gösterilememiştir(20).

IgAN'li hastalarda aşikâr hematürinin mukozal enfeksiyonla provokasyonu ve mesangial IgA birikiminin immün kompleksleri temsil ettiği varsayımı, IgAN'nin bir enfeksiyon komplikasyonu olduğu görüşüne yol açmaktadır. Bu enfeksiyon ajanlarına Sitomegalovirüs, Haemophilus parainfluenzae, Staphylococcus aureus ve Toksoplazmoz dahil edilmiştir(21–26).

IgAN'nin, çölyak hastalığı ile ilişkisi göz önüne alındığında, gıda antijenlerine karşı aşırı duyarlılıktan kaynaklandığı öne sürülmüştür. Ancak, IgAN'de gıda antijenlerine karşı aşırı duyarlılık olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır(27).

Bazı klinik çalışmalarda nadir ailesel vakalar tanımlanmıştır. Mevcut genetik çalışmalar IgAN'nin tek bir gen lokusuna atfedilebilen klasik Mendel kalıtımına sahip olmayan ancak muhtemelen büyük doku uygunluk kompleksi (MHC) ve büyük doku uygunluk kompleksi olmayan (non-MHC) duyarlılık genlerini içeren karmaşık bir poligenik hastalık olduğunu göstermektedir. Bu durum IgAN'nin genetik olarak heterojen bir hastalık olduğunu ortaya koymaktadır (28,29).

2.1.4. Patoloji ve Patogenez

IgAN varlığı sadece böbrek biyopsisi ile belirlenir. Karakteristik bulgu, Immunglobulin A (IgA)'nın ya tek başına ya da Immunglobulin G(IgG), Immunglobulin M (IgM) veya hem IgG hem de IgM ile birlikte, dominant veya kodominant mesangial birikimlerin immünfloresan mikroskopide gözlenmesidir(1).

IgA yoğunluğu en az 1+ olmalı ve glomerülleri yaygın olarak tutmalıdır. Tipik olarak, IgG ve/veya IgM için daha zayıf ve daha değişken boyama ile IgA için belirgin dominant boyama vardır. Yayınlanmış 13 biyopsi serisinden derlenen 2249 IgAN vakasının %43'ünde IgG ve %54'ünde IgM pozitifliği görülmüştür. Lambda hafif zincir için çoğu durumda gözlemlenen kappa hafif zincirinden daha güçlü boyama vardır ve bu dolaşımdaki IgA1-lambda'nın baskınlığını yansıtır(30).

Biriken IgA ağırlıklı olarak J zinciri içeren polimerik IgA1'dir. Subendotelyal kapiller duvar IgA birikimi de hastaların üçte birinde mevcut olabilir. Subendotelyal kapiller duvar IgA birikimi daha yüksek histolojik aktivite (artmış mesangial ve endokapiller hipersellülarite) ve daha kötü renal prognoz ile ilişkilidir(31).

IgA ile birlikte IgG birikmesi olguların yaklaşık üçte birinde görülür ve kötü prognoz için bağımsız bir risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarda saptanmıştır(32).

Kompleman bileşeni olan kompleman 3'ün (C3) glomerüler birikimi, vakaların % 90'ından fazlasında bulunur. Kompleman 1q (C1q) çoğu zaman mevcut değildir; bu, komplemanın alternatif ve/veya lektin yoluyla aktive edildiğini gösterir. Alternatif yoldaki birikime bakıldığında properdin ve Faktör H sıklıkla bulunabilir(33). IgAN tanısı bulunan 60 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların dörtte birinde lektin yolunun; mannoz bağlayıcı lektin (MBL), L-ficolin, MBL ile ilişkili serin proteazlar (MASP-1/3) ve kompleman 4d (C4d) glomerüler birikimi ile aktive olduğunu düşündüren kanıtlar izlenmiştir(34). Bu vakalarda daha belirgin histolojik hasar ve daha yüksek proteinüri saptanmıştır. Mesangial C4d birikmesi, IgAN'de uzun vadeli daha kötü renal sonuçlarla ilişkilidir ancak daha fazla doğrulayıcı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır(35).

Mesangial IgA birikimi IgAN'de yaygın ve global olmakla birlikte, bu birikime patolojik yansıma da belirgin heterojenite vardır, fokal (glomerüllerin %50'sinden azını içeren) ve segmental (parçalı) olabilir. Işık mikroskopisinde görülen ana bulgu mesangial hipersellülarite ve matriks genişlemesidir. Bu durum genellikle fokaldır. Elektron mikroskopunda ise tipik olarak, öncelikle mesangium ile sınırlı olan (mesangial boşluklardaki mesangial hücrelerin dışında olan) elektron yoğun birikintileri ortaya çıkarır. Ancak subendotel ve subepitelyal alanlarda da oluşabilir. Bu birikintilerin sayısı ve büyüklüğü genellikle ışık mikroskopunda görülen değişikliklerin ciddiyeti ile iyi koreledir(36).

Böbrek hastalığı kanıtı olmayan kişilerde böbrek biyopsisinde IgA birikintileri de görülebilir. Japonya'da yapılan bir çalışmada renal allogreftlerden (canlı veya ölen donörlerden) nakil sırasında sıfır saatlik böbrek biyopsileri yapılmıştır. Alınan biyopsilerin %16,1'inde mesangial IgA birikimi görülmüştür. 2020 yılında ABD'de yayımlanan bir çalışmada canlı ve ölü donör böbreklerinden alınan transplantasyon sonrası sıfırıncı saat böbrek

biyopsilerin %20,4'ünde mesangial IgA birikimi saptanmıştır. Bu olgularda nefritin hiçbir klinik özelliği izlenmemekte, ancak böbrek biyopsileri IgAN ile uyumlu olduğu görülmektedir(37,38).

IgAN'si mukozal tip IgA immün yanıtlarının düzensizliğinden kaynaklanan bir otoimmün hastalıktır. Otoantijenler, galaktoz eksikliği olan patojenik IgA1 (Gd-IgA1) olarak adlandırılan, IgA1 menteşe bölgesinin azaltılmış O'ya bağlı galaktosilasyonunu sergileyen spesifik bir IgA1 O-glikoform setidir. Mukozal ve/veya sistemik bölgelerde B hücreleri tarafından üretilen dolaşımdaki bu O-glikoformların aşırı seviyeleri, menteşe glikanına özgü IgG ve IgA otoantikörlerinin oluşumuna yol açar(39,40).

Patogenez dört vuruş hipotezi ile açıklanır(41):

- * Gd-IgA1 moleküllerinin artışı
- * Gd-IgA1'i tanıyan IgG ve IgA otoantikörlerinin üretimi
- * Gd-IgA1'e bağlı IgG ve IgA otoantikörlerini içeren dolaşımdaki immün komplekslerin oluşumu
- * Bağışıklık komplekslerinin glomerüler mesangiumda birikmesi ile tetiklenen böbrek hasarı

Gd-IgA1 artmış üretimi ve bozulmuş IgA klirensi mesangiumda IgA ve dolayısı ile immün kompleks birikimini artırır. Glomerüler hasar, ağırlıklı olarak mesangial hücrelerin IgA ile indüklenen aktivasyonu ve lokal kompleman aktivasyonu ile meydana gelir(42).

2.1.4.1. Oxford Sınıflaması

IgAN'si ile ilişkili bütün bu histopatolojik özelliklerin çeşitli kombinasyonları ile pek çok sınıflandırma sistemleri geliştirilmiş, patoloji örneklerinin bu sistemler doğrultusunda incelenmesi önerilmiştir. 1982'de Lee ve 1997'de Haas ve arkadaşlarının geliştirdikleri sınıflandırma sistemleri uzun süre kullanılmıştır. Lee ve Haas'ın şemaları tek dereceli sınıflandırma

içermekteydi. Bu şemalar glomerüler ve tübülointerstisyel bölmelerin histopatolojik bulgularını oluşturan beş sınıfı kabul ediyordu. Histopatolojik özelliklerin tanımı doğrultusunda net tekrarlanabilir olmaması, değerlendiren kişiye oldukça bağlı sonuçlar elde edilmesi ve yetersiz geçerlilik çalışmaları nedeni ile Lee ve Haas klasifikasyonları prognozu öngörmeye yeterli olamamıştır(43).

Uluslararası IgAN Ağı ve Renal Patoloji Derneği üyeleri klinik seyri tahmin etme, tedavi seçimine rehberlik etme, hastaları klinik araştırmalar için sınıflara ayırma ve sonucu tahmin etme girişimlerinde kanıta dayalı bir histopatolojik sınıflandırma önermek için 2007 yılında bir araya geldi. Yapılan çalışmalar sonucu 2009 yılında tekrarlanabilir ve klinik olarak anlamlı histolojik tanımlamalar içeren Oxford sınıflandırma sistemi geliştirildi. Bu sınıflandırmayı geliştirmek için beş yıl boyunca takip edilen 265 Kafkas ve Doğu Asyalı hastadan klinik veriler ve böbrek biyopsileri elde edildi. Patologlar tarafından tekrarlanan analizler, yüksek derecede tekrarlanabilirlikle tutarlı bir şekilde yorumlanan histolojik değişkenleri tanımladı. Bunlardan dördünün, klinik verilerden bağımsız olarak böbrek sonlanımını bireysel olarak tahmin ettiği gösterilmiştir: mesangial hipersellülarite, endokapiller hipersellülarite, segmental glomerüloskleroz ve tübüler atrofi/interstisyel fibrozis. Daha sonra üzerinden geçen 7 yılda yapılan ek çalışmalar ile 2016 yılında bir güncelleme yayınlandı ve orijinal skorun dört bileşenine ek olarak bir de kresent eklendi(44,45).

Hastaların immünsüpresyon alıp almadığına bakılmaksızın, glomerüllerin en az %25'inde kresent mevcut olması renal prognoz açısından riskli olduğu tespit edilmiştir ve skora eklenmiştir(47).

Tablo 1. Oxford Sınıflaması(48)

Patolojik Özellik	Tanımlama	Skorlama Sistemi
Mesangial hipersellülarite (M)	Glomerüldeki herhangi bir mesangial alanda ≥ 4 mesangial hücre	M0: mesangial hipersellülarite glomerüllerin ≤ 50 'inde M1: mesangial hipersellülarite glomerüllerin > 50 'inde
Endokapiller hipersellülarite (E)	Glomerüler kapiller lümende artan sayıda hücre	E0: yokluğu E1: Herhangi bir glomerülde endokapiller hipersellülarite bulunması
Segmental glomerüloskleroz (S)	Glomerülün tamamını kapsamayan adhezyon veya skleroz	S0: yokluğu S1: Herhangi bir glomerülde segmental glomerüloskleroz bulunması
Tübüler atrofi/ interstisyel fibrozis (T)	Kortikal alandaki tübüler atrofi/interstisyel fibrozis yüzdesi	T0: ≤ 25 T1: $26-50$ T2: > 50
Sellüler/ fibrosellüler kresent (C)	Ekstrakapiller hücre proliferasyonu > 2 hücre katmanı kalınlığında ve < 50 matriks	C0: yokluğu C1: Glomerüllerin < 25 'inde sellüler veya fibrosellüler kresent bulunması C2: Glomerüllerin ≥ 25 'inde sellüler veya fibrosellüler kresent bulunması

2.1.5. Klinik

IgAN daha önce de bahsedildiği gibi, kliniği asemptomatik hematüriden hızlı ilerleyen glomerülo nefrite kadar geniş bir yelpazede olabilir(5). Bu çeşitlilik yaş ile de farklılık gösterir. Hastalar karşımıza klinik

olarak makroskobik hematüri, asemptomatik hematüri, asemptomatik proteinüri, nefrotik sendrom, akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği ile gelebilir.

IgAN olan hastalar %40-50 oranında makroskobik hematüri atakları ile ortaya çıkar. Makroskobik hematüri genellikle üst solunum yolları enfeksiyonu, gastroenterit sonrası ortaya çıkarak kendini gösterir. Hematüri, enfeksiyonun başlangıcından itibaren ilk 24 saatte ortaya çıkmakta ve genellikle 3-4 günden kısa sürede kaybolmaktadır(5).

Mikroskobik hematüri %22'ye kadar prevalansları bildirilen yaygın bir klinik bulgudur(49). Yapılan çalışmalarda IgAN'li hastaların yaklaşık %30-40'ında asemptomatik hematüri veya eşlik eden proteinüri görülmektedir(50) İzole mikroskobik hematürisi olan hastalarda yapılan böbrek biyopsilerinin sonuçlarına bakıldığında, bu tür hastaların yarısından fazlasında IgAN olduğu tespit edilmiştir. IgAN'de mikroskobik hematüri olmadan proteinürinin ortaya çıkması çok nadirdir(51)

IgAN'li hastaların %10'undan daha azında nefrotik sendrom veya hematüri ile birlikte ödem, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği ile karakterize akut, hızlı ilerleyen bir glomerülonefrit görülür. Nadiren IgAN malign hipertansiyon ile ortaya çıkabilir. Genelde, hastaların daha önce tespit edilmemiş uzun süredir devam eden bir hastalığa sahip oldukları varsayılmaktadır, çünkü çoğu hastaya daha önce rutin idrar tetkiki yapılmamıştır(52).

Akut böbrek yetmezliği IgAN'de nadiren görülür. Makroskobik hematüri ile birlikte tarif edilmiştir, ancak hematüri ağır olsa bile nadir görülen bir klinik problemdir. Ağır hematürik dönemde, hematürinin tübüllerde oluşturduğu tıkanıklık ve hasar da akut böbrek yetmezliğine neden olabilmektedir fakat bu durum genelde geri dönüşümlüdür. IgAN'li hastalarda glomerüldeki nekrotizan veya kresentik değişiklikler nedeniyle de akut böbrek yetmezliği gelişebilir(53).

IgAN'li hastaların yaklaşık %10-20'sinde kronik böbrek yetmezliği saptanmıştır. Kronik böbrek yetmezliği saptanan IgAN'li hastaların uzun süredir devam eden IgAN olduğu varsayılmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği sebebi olarak geç tıbbi müdahale düşünülmektedir(54).

2.1.6. Sekonder IgAN

IgAN sadece böbreklerle sınırlı kaldığında, idiopatik IgAN olarak adlandırılır. Mesangial IgA birikimleri idiopatik form dışında diğer hastalıklarda da görülebilen bir patolojik bulgudur(55) ve diğer hastalıklar ile ilişkilendirilebilir (Tablo 2). Böbrek biyopsisi ile IgAN tanısı konulduktan sonra eşlik eden tıbbi durumlara göre ikincil sebepler araştırılmalıdır.

Tablo 2. Sekonder IgAN ile ilişkili sistemik bozukluklar(55)

Gastrointestinal Sistem ve Karaciğer Hastalıkları
Kronik karaciğer Hastalığı, Çölyak Hastalığı, Crohn Hastalığı, Ülseratif Kolit
Viral Enfeksiyonlar
HIV, Sitomegalovirus, Hepatit B, Hepatit C
Diğer Enfeksiyonlar
Kronik mukozal enfeksiyonlar (Streptokok, Stafilokok), Kronik enfeksiyonlar (Stafilokok) Lyme Hastalığı, Klamidya Enfeksiyonu, Sıtma, Şistozomiyazis
Otoimmün Hastalıklar
Ankilozan Spondilit, Romatoid Artrit, Sistemik Lupus Eritematozus, Sjögren Sendromu, Psöriazis, Dermatitis Herpetiformis
Solunum Sistemi Hastalıkları
Kronik Obstrüktif Bronşiolit, Bronkopnömoni, Kistik Fibrozis, İdiopatik Pulmoner Fibrozis
Neoplaziler
IgA Myelom, Non-Hodgkin Lenfoma, Hodgkin Lenfoma, Kutanoz T Hücreli Lenfoma, Akciğer Kanseri, Renal Hücreli Kanser

Sekonder sebeplerin tümünde yüksek glomerüler IgA birikimi vardır. Bununla birlikte, çoğu hastada glomerüler hastalık kanıtı yoktur veya çok azdır. Bu gözlemler, dolaşımdaki yüksek poliklonal IgA yükünün, IgAN'nin nefrit özelliğini geliştirmek için kendi başına yeterli olmadığını göstermektedir(5).

Bazı ilişkiler iyi tanımlanmıştır fakat bazı ilişkilerin ortaya konması için iyi gözlem yapılmalıdır. Çünkü IgAN yaygın bir hastalıktır ve bu ilişki nedensel olmak yerine rastlantısal olabilir. Daha önce de bahsedildiği gibi, sağlıklı allogreftlerden alınan biyopsilerde mesangial IgA birikimi görülmüştür. Bu nedenle, diğer yaygın hastalıklarla birlikte mesangial IgA birikimlerini şans eseri bulma olasılığı nispeten yüksektir(37,56).

2.1.7. Tanı

IgAN tanısı genellikle klinik öykü ve laboratuvar verilerinden şüphelenilerek konulmaktadır. Teşhis sadece böbrek biyopsisinde IgA birikintileri için immünfloresan inceleme ile konulabilir(5).

İzole hematüriye sahip IgAN olan hastaların genel olarak iyi huylu seyir gösterdiğinden, böbrek biyopsisi genellikle 500 mg/gün'den fazla ve sürekli proteinürisi olan, şiddetli ve ilerleyici hastalık bulgusu olan (yeni başlangıçlı arteriyel hipertansiyon veya serum kreatinin konsantrasyonunda artış gibi) hastalara yapılır(14,57).

Ayrıca IgAN tanısı konan hastalarda; sekonder IgAN nedenlerinin ekarte edilmesi için bu hastalıklara yönelik ayrıntılı öykü ve fizik muayene yapılması, tüm hastalarda rutin biyokimya, kan sayımı ve idrar testlerine ek Hepatit B, Hepatit C ve Human Immunodeficiency Virus (HIV) varlığı açısından uygun testler istenmesi, seçilmiş olgularda lüzumu halinde serum protein elektroforezi, serum ve idrar immünfiksasyon elektroforezi, serum serbest hafif zincir ölçümü ve kriyoglobülin ölçümü yapılması önerilmektedir(58)

IgAN'nin değerlendirilmesi ve tanısı için, serumda Gd-IgA1'e özgü IgG tipi antikorlarının ölçümü ve belirli mikroRNA'ların ölçümü de dahil olmak

üzere bir dizi başka test önerilmiştir. Ancak bu testlerden hiçbirinin IgAN için tanısal belirteçler olarak yararlı olduğu açıkça gösterilmemiştir(59–62).

2.1.8. Tedavi

IgAN'nin tedavisinde en uygun yaklaşım bilinmemektedir. Birçok hastada görülen böbrek fonksiyonlarındaki yavaş gerileme yeterli çalışma yapmayı engellemektedir(63–65).

Klinik seyre göre non-immünsüpresif ve immünsüpresif tedavi tercih edilir. Bazı vakalarda kombine tedavi uygulanır. Yavaş klinik seyir gösteren hastalarda proteinüri var ise kan basıncı kontrolü açısından RAS blokerleri anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ) ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) gibi hastalığı özgü olmayan tedaviler tercih edilir. Kötü klinik seyir olan hastalarda ise glukokortikoidler ve/veya ek diğer immünsüpresif ajanlar tercih edilir. İlerleme riski olan proteinürlü olgularda ACEİ/ARB kullanılırken seçilen olgularda immünsüpresif tedavi kullanılır(66).

Tedavi için hasta seçimi kısme, ilerleyici böbrek hastalığı riskine bağlı olarak belirlenir. İzole hematüri, 500 mg/gün'den az proteinüri ve normal böbrek fonksiyonları ile başvuran hastalara çoğu zaman biyopsi yapılmaz ve IgAN tanısı konulamaz. Bu hastalara genellikle tedavi verilmez. Bununla birlikte, bu hastalar 6-12 aylık aralıklarla periyodik olarak izlenmelidir. Çünkü proteinüri, kan basıncı ve/veya serum kreatininindeki artışlarla kendini gösteren belirgin bir ilerleyici hastalık riski vardır(64).

1 gr/gün'den az persistan proteinüri, hızlı düşmeyen normal veya hafif azalmış glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ve böbrek biyopsisinde hafif-orta derecede histolojik bulgular olan hastalar, başlangıçta immünsüpresif olmayan tedavilerle yönetilir. Daha ciddi veya hızlı ilerleyen hastalık (örn, nefrotik düzeyde proteinüri veya 3-6 aylık ACEİ/ARB tedavisine rağmen artmakta olan proteinüri, artmış serum kreatinin ve/veya böbrek biyopsisinde ciddi histolojik bulgular) durumunda ilerlemesini yavaşlatmak için ek olarak immünsüpresif tedaviler tercih edilir(67).

2.1.8.1. Non-İmmünsüpresif Tedavi

Non-immünsüpresif tedavi olarak ACEİ/ARB hem kan basıncı kontrolü hem de böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatmak için kullanılır ve birinci basamak tedavi olarak kabul edilir. ACEİ veya ARB sistemik kan basıncını ve intraglomerüler basıncı düşürerek hem proteinüriyi hemde sekonder glomerüler hasarı azaltır ve çoğu proteinürik kronik böbrek hastalığının ilerleme hızını yavaşlatır(9). ACEİ ile karşılaştırıldığında ARB'lerin yan etkilerinin daha az olması haricinde, birbirlerinin yerine önermek için hiçbir veri bulunmamaktadır(6). ACEİ ve ARB kombinasyonu antiproteinürik etkiyi artırır. Bu bulgu, monoterapiyle karşılaştırıldığında kombine ACEİ ve ARB'lerle proteinüride yüzde 18 ila 25 oranında daha fazla azalma bulan farklı proteinürik glomerüler hastalıklardaki çalışmalarla benzerlik göstermektedir(68). Kombinasyon tedavisinin renal sonuçları iyileştirdiğini gösteren hiçbir randomize kontrollü çalışma yoktur. Aksine özellikle yaşlı ve yüksek riskli kardiyovasküler popülasyon olmak üzere daha fazla yan etki ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(30).

Statinler ve antiagreganlar tedavide önerilmemektedir(69). Sodyum ve protein kısıtlı diyet yapılan çalışmalarda etkili bulunmuştur ancak tedavide kullanımlarına dair spesifik kanıt bulunmamaktadır. Ağırılık optimizasyonu ve sigarayı bırakmanın faydalı olduğu saptanmıştır(70).

Balık yağı (omega-3) antiinflamatuvar etki gösterir. KDIGO kılavuzu, 3-6 aylık optimal destekleyici tedaviye (ACEİ/ARB ile kan basıncı kontrolünün sağlanması) rağmen 1 gr/gün'den fazla kalıcı proteinürisi olan IgAN hastalarının tedavisinde balık yağı kullanımını önermektedir(69).

Yapılan retrospektif çalışmalarda tonsillektomi ile hiçbir fayda görülmemiştir. Rekürren bakteriyel tonsillit vb. bazı durumlarda geleneksel sebeplerle tonsillektomi IgAN'de gerekebilir. Fakat KDIGO kılavuzu, IgAN tedavisinde tonsillektominin yapılmamasını önermektedir(69).

2.1.8.2. İmmüsupresif Tedavi

IgAN'de antiinflamatuvar tedavinin optimal rolü belirsizdir. Çoğunlukla, tek başına veya diğer immüsupresif ilaçlar ile kombinasyon halinde, antiinflamatuvar dozlarda glukokortikoidlerden oluşan çeşitli rejimler kullanılmıştır. Stabil veya yavaş ilerleyen hastalığı olan hastalar için immün baskılayıcı tedaviden önce anjiyotensin inhibitörü başlatılır(64).

Yapılan ilk çalışmalar, kortikosteroidlerin, IgAN'de böbrek sonuçlarını iyileştirebileceğini, 5 yıllık böbrek sağkalımını iyileştirdiğini ve destekleyici ilaçlar ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında proteinürüyü daha fazla azalttığını göstermiştir(71). Daha sonra yapılan çalışmalarda, sekiz yıllık takip sonrası ACEİ/ARB ile kombine kortikosteroidlerin renal sonucu iyileştirdiği, serum kreatininin iki katına çıkışını azalttığı, GFH'yi koruduğu ve SDBY'ni önlediği gösterilmiştir(72,73)

Glukokortikoid tedavisi tek başına ya da diğer immüsupresif ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılmaktadır. Glukokortikoidlerin kullanımı için endikasyonlar iyi tanımlanmamıştır. Bu ilaçların potansiyel toksisitesini göz önünde bulundurmak gerekir. Çoğu nefrolog hafif, stabil veya çok yavaş ilerleyen IgAN'li hastaları glukokortikoidlerle veya diğer immüsupresif ilaçlarla tedavi etmemektedir(74).

KDIGO kılavuzu, GFH >50 ml/dk/1,73m² olan hastalarda 3-6 aylık etkin destek tedavisine rağmen ≥ 1 gr/gün kalıcı proteinürisi olan hastalara 6 aylık kortikosteroid tedavi uygulanmasını önermektedir(69).

Genel olarak, aşağıdakilerden bir veya daha fazlasına ek olarak hematüri içeren aktif hastalığı ve ilerlemesini destekleyen klinik özelliklere sahip hastalarda glukokortikoidlerle antiinflamatuvar tedavi önerilmektedir(41,74):

- * Aşamalı olarak azalan GFH,
- * 3-6 ay boyunca ACEİ veya ARB ile en yüksek doz antiproteinürik tedaviden sonra devam eden 1 gr/gün üzerinde kalıcı proteinüri,
- * Böbrek biyopsisine dayanan aktif hastalığın morfolojik kanıtları

Bununla birlikte, kronik olarak yükselmiş serum kreatinin veya histolojik olarak belirgin glomerüloskleroz ve tübülointerstisyel atrofi veya fibrozis kanıtı olan hastalarda glukokortikoidlerle tedavi önerilmemektedir(75)

İmmünsupresif ilaçlar arasında glukokortikoidlerin dışında siklofosfamid, azatioprin, mikofenolat mofetil (MMF), siklosporin, takrolimus, rituksimab bulunmaktadır. Genel olarak, düşük kaliteli çalışmaların kısıtlılığı ve güvenlik sorunları nedeniyle immünsüpresanların etkililiğine ilişkin kanıtlar tartışmalı olmaya devam etmektedir. KDIGO kılavuzu IgAN hastalarında hızla kötüleşen böbrek fonksiyonu ve kresentik IgAN olmadığı sürece siklofosfamid veya azatioprinin kortikosteroidlerle kombine edilmemesini, GFH <30 ml/dk/1,73m² olan hastalarda immünsüpresif tedavinin kullanılmamasını önerir. Ayrıca IgAN hastalarında MMF kullanılmamasını tavsiye eder. MMF kullanımının IgAN tedavisindeki yeri tartışmalıdır(69).

KDIGO kılavuzu, ANCA vaskülitlerin tedavisine benzer şekilde, hızlı ilerleyen kresentik IgAN hastalarında da kortikosteroid ve siklofosfamid kullanılmasını önermektedir(69).

Kalsinörin inhibitörleri; siklosporin ve takrolimus, IgAN'li küçük hasta serilerinde araştırılmıştır. Proteinüriyi azaltabilmesine rağmen bu ajanların kullanımı ilişkili nefrotoksisite ile sınırlandırılmış ve serum kreatinin konsantrasyonunda tedavi edilmeyen hastalarda görülen daha yüksek bir artışa yol açmıştır. İlaveten, ilaç kesildikten kısa süre sonra nüks meydana gelebilmektedir(76).

Rituksimab, B lenfositlerde CD20 reseptörünü hedefleyen kimerik bir monoklonal antikordur ve yapılan küçük çaplı araştırmalar GFH düşüşünü ve proteinüri azalmasını iyileştirmede başarısız olduğunu göstermiştir. Bu yüzden IgAN'li hastaların tedavisinde rutin olarak rituksimab kullanılması önerilmez(7,70).

2.1.8.3. Diğer Tedaviler

KDIGO kılavuzlarının yayınlanması, mevcut tedavilerin etkinliğinin sınırlı olduğunu ve IgAN'deki patojenik sürece daha spesifik olan hedefe yönelik tedavilerin hala eksik olduğunu açıkça ortaya koymuştur. Bu

kapsamda hastalık patogenezinde yer alan anahtar yolları hedefleyebilecek yeni tedaviler denenmektedir. Ayrıca intravenöz immunglobulin (IVIG), plazmaferez, D vitamini analogları ve hidroksiklorokin sülfat gibi diğer başka tedaviler de IgAN hastalarında değerlendirilmiştir ancak veriler sınırlıdır(7,70).

2.1.8.4. Transplantasyon

Transplantasyon, böbrek parankiminde IgA birikiminin neden olduğu IgAN'sine bağlı ilerleyici böbrek yetmezliği olan bireyler için tercih edilen tedavi seçeneğidir. Allogreftte tekrarlayan IgA birikimi yaygındır ve hematüri, proteinüri veya ilerleyici böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Bildirilen literatürlerde IgAN nüksü yüzde 21 ile 58 arasında değişmektedir(77). IgAN nüksü için bilinen bir önleyici tedavi yoktur. Nakil alıcıları arasında glukokortikoidin kesilmesi dışında immünsüpresif tedavi seçiminin rekürrens riskini değiştirdiğine dair kesin veriler yoktur. Bu tip nüks gelişen hastalarda, IgAN'de kullanılan tedaviler denenmektedir(78).

2.1.9. Takip

IgAN'de immünolojik aktiviteyi tanımlamak için spesifik bir serolojik belirteç yoktur, bu nedenle klinik parametreler kullanılmaktadır. Seri olarak izlenen başlıca parametreler idrar sedimenti, serum kreatinini, GFH ve idrar protein düzeyleridir(64,65,79).

Persistan hematüri genellikle devam eden immünolojik aktivitenin bir bulgusudur; ancak ilerleyici hastalığı göstermez. Hematüri tek başına herhangi bir tedavi gerektirmez, ancak bazı hastalarda proteinüri ve ilerleyici hastalık geliştiği için takip gereklidir(57).

1 gr/gün üzerindeki protein atılımı, daha şiddetli bir hastalığın belirticidir ve proteinüri düzeyinin azalmaması progresyon için önemli bir risk faktörüdür. Proteinüri derecesinin prognostik önemi nedeniyle hem protein hem de kreatinin için başlangıç 24 saatlik idrar toplanması önerilmektedir. Takiplerde, proteinüri düzeyini izlemek için spot idrar (rastgele idrar) örneğinde protein/kreatinin oranı kullanılabilir(80).

2.1.10. Prognoz

IgAN tanısı bulunan hastalara makroskobik hematüri, hipertansiyon, böbrek yetmezliği ve önemli düzeyde proteinüri dahil böbrek hastalığı bulguları ortaya çıkana kadar genellikle teşhis konmaz. Hastalarda diğer prognostik faktörlerine bağlı olarak klinik seyir, stabil böbrek fonksiyonu ile iyi huylu kalabilir veya hastalar diyaliz ve böbrek nakli gerektiren ilerleyici fibrozis ve kronik böbrek hastalığı gelişebilir. Hipertansiyon, proteinüri veya böbrek yetmezliği olmaksızın IgAN teşhisi konan hastaların teşhisten sonraki 15 yıl içinde SDBY'ye ilerleme olasılığı düşüktür. Klinik belirti ve semptomlarla veya proteinüri ile başvuran hastalar için oran %30-40'a yükselir ve tanıda böbrek yetmezliği olan hastalar için %50-70'inin SDBY'ye ilerlemesi beklenir. Dünya çapında uzun süreli takip çalışmaları gözden geçirildiğinde SDBY'ye ilerleme riskinin, hastalığın ortaya çıkmasından 5 yıl sonra %5-15, 20 yıl sonra %20-50 olduğu saptanmıştır. IgAN'de proteinüri genellikle hafif ile orta şiddette ve subnefrotiktir. Şiddetli nefrozlu hastalar, minimal değişiklik hastalığı veya primer fokal segmental glomerüloskleroz açısından değerlendirilmelidir(6).

IgAN'li hastaların yalnızca küçük bir kısmı klinik remisyona ulaşabilir. Proteinürisi çok az olan (0,5-1 gr/gün'den az) veya hiç olmayan IgAN'li hastalarda genellikle düşük ilerleme riski vardır. Bununla birlikte, uzun vadede hastaların önemli bir kısmında ilerleyici proteinüri ve böbrek yetmezliği gelişir. İlerleme hızı tipik olarak yavaştır ve GFH genellikle yılda 1-3 mL/dk düşer. Bu düşüş, kısa vadede serum kreatinin konsantrasyonunda artışa yol açmayacak bir değişikliktir. Bu nedenle, stabil ve normal serum kreatinin konsantrasyonu mutlaka stabil hastalığı göstermez. Bir çalışmada, kalıcı proteinüri ve normal veya normale yakın başlangıç serum kreatinini olan 73 hastaya 5 yılda tekrarlanan renal biyopsiler yapılmış, hastaların sadece %4'ünde histolojik iyileşme olurken %41'i stabil kalmıştır. %55'inde ilerleyici glomerüler, sekonder vasküler ve tübülointerstisyel hasar gelişmiştir(81).

İlerleyici IgAN, tipik olarak tanı sırasında daha ciddi hastalık belirteci olan aşağıdaki klinik veya laboratuvar bulgulardan birine veya daha fazlasına sahiptir(82,83):

- * Yükselmiş serum kreatinin konsantrasyonu ve azalmış GFH
- * Hipertansiyon (>140/90 mm/Hg)
- * Kalıcı (3-6 ay) 1 gr/gün üzerindeki protein atılımı

Tanı sırasında veya hastalığın seyri sırasında yüksek serum kreatinin konsantrasyonu veya GFH'deki azalma kötü renal prognoz ile ilişkilidir.

Düşük GFH'nin prognoz üzerindeki etkisi yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. IgAN tanısı bulunan hastalarda SDBY'nin yedi yıldaki kümülatif insidansının, teşhis sırasında serum kreatinin düzeyi ile doğrudan ve belirgin bir şekilde değiştiği gösterilmiştir(84):

- * Serum kreatinini $\leq 1,25$ mg/dL $\rightarrow$ % 2,5
- * Serum kreatinini 1,26 ila 1,67 mg/dL $\rightarrow$ % 26
- * Serum kreatinini > 1.68 mg/dL $\rightarrow$ % 71

Tanı konduğunda hipertansiyon olması veya kan basıncında belirgin bir yükselme daha kötü renal prognozun göstergesidir. Bu etkinin büyüklüğü, prospektif bir çalışmada gösterilmiştir. Diyaliz veya ölümün kümülatif insidansı, hipertansiyonu olan hastalarda (>140/90 mmHg), hipertansiyonu olmayanlara göre (10 yılda %15'e karşı %3, 20 yılda %41'e karşı %6) çok daha yüksek bulunmuştur(83).

Proteinürideki artış ve 1 gr/gün'ün üzerinde proteinüri olması kötü prognoz ile ilişkilidir. Proteinüri, glomerüler hastalığın ciddiyeti ile ilgili iyi bir belirteçtir. Hastalığın progresyonu, 1 gr/gün'den daha az proteinüri olan hastalarda yavaştır. Ancak günde 3,5 gr/gün'den daha fazla proteinüri olan hastalarda progresyon daha da hızlıdır(83–86).

Başvuru sırasında nefrotik sendrom kliniği ve nefrotik düzeyde proteinürisi (3,5 gr/gün'den fazla) olan hastalarda hastalık daha ağır seyredebilir. Bu durum IgAN'de kötü prognoz göstergesidir(87) Başvuru sırasında idrar strip proteinüri derecesi de prediktif değere sahiptir. Bir

çalışmada, SDBY'nin 7 yıllık kümülatif insidansı, başvuruda proteinüri olmayan veya eser proteinüri olan hastalarda %0,7 iken, başvuruda 1+, 2+ ve 3+ proteinürisi olanlarda %30.9 bulunmuştur(84).

IgAN'de proteinüri en güçlü prognostik faktördür. Birçok büyük gözlemsel çalışmada ve aynı zamanda prospektif çalışmalarda diğer risk faktörlerinden bağımsız olan doza bağımlı bir etkisi vardır. Hiperürisemi, hipertrigliseridemi ve genetik faktörler henüz KDIGO kılavuzuna girememiş üzerinde fikir birliği olmayan parametrelerdir ve üzerlerinde daha çok çalışma yapılması gerekmektedir(69) Proteinüri olmaksızın tekrarlayan makroskobik hematüri ataklarının bulunması ise iyi prognoz kriteri kabul edilmiştir(88).

Akut böbrek hasarı, IgAN olan hastalarda makroskobik hematüri atakları esnasında ortaya çıkabilir. Bu hastalarda yapılan böbrek biyopsislerinde, az miktarda glomerülde (genellikle % 25'ten az) mesangial proliferasyon ve segmental kresentler görülmüştür. Bu bulgular gelişen akut böbrek yetmezliğinin eritrositler tarafından tübüler tıkanma ile açıklanması için yetersizdir. Bununla birlikte, en yaygın histolojik lezyon akut tübüler nekrozdur. Bu durumun sebebi lokal toksik serbest oksijen radikalleri ve tübüllerdeki parçalanmış eritrositlerden salınan demir tarafından indüklenen tübüler nekrozdur(53). Serum kreatinin konsantrasyonu, bazı hastalarda geçici diyaliz ihtiyacı gerekmesine rağmen, genellikle birkaç hafta ile aylar arasında bazal seviyelere döner. Tam iyileşmeme için önemli risk faktörleri, 10 günden uzun makroskobik hematüri süresi, hastanın 50 yaşından büyük olması, başlangıçta azalmış GFH ve böbrek biyopsisinde şiddetli tübüler nekroz olmasıdır(53).

Progresif hastalık için potansiyel olarak değiştirilebilir diğer risk faktörleri obezite, hipertrigliseridemi, hiperürisemi ve sigaradır(89–91).

Klinik özellikler daha güçlü prognostik göstergeler olarak görünse de IgAN olan hastalarda renal biyopsi ile ilgili bazı bulgular, ilerleyici hastalık riski ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar arasında tüm hastalarda mevcut olan mesangial birikimlere ek olarak daha şiddetli inflamatuvar hastalık bulgusu olan kresent oluşumu, kapiller yumakta immün depozitlerin izlenmesi sayılabilir. Bunlara ek olarak kronik fibrotik hastalığın göstergesi olan

glomerüloskleroz, tübüler atrofi, interstisyel fibrozis ve vasküler hastalıkta kötü prognoz göstergesidir(92,93). Bununla ilişkili olarak daha önce bahsedildiği gibi güncel olarak kullanılan Oxford sınıflama sistemi ile kötü renal prognoz öngörülebilir(44,47)

2.1.11. Ayırıcı Tanı

Kalıtsal nefrit ve ince bazal membran nefropatisi persistan izole hematüri ile seyreden diğer iki büyük glomerülopati olarak IgAN'nin ayırıcı tanısında başta gelmektedir. Ayırıcı tanı, böbrek biyopsisi ile yapılabilir. Ailede işitme kaybının eşlik ettiği böbrek yetmezliği öyküsü varlığında kalıtsal nefrite yönelinir. Birinci derece akrabaların yaklaşık yarısında hematüri varlığında ince bazal membran hastalığı yönünde çıkarım yapılabilir(94,95).

Membranoproliferatif glomerülonefrit, çocuklarda ve genç erişkinlerde epizodik gros hematüri ile ortaya çıkabilir ve ayırıcı tanıda düşünülmelidir(96).

IgA baskın Staphylococcus aureus ilişkili glomerülonefrit tipik olarak akut böbrek hasarı, hematüri ve proteinüri ile kendini gösterir. En sık yaşlı yetişkinler ve diyabetli hastaları etkilemektedir. Bildirilen vakaların çoğu Staphylococcus aureus enfeksiyonu ile ilişkilidir. IgG ve/veya C3'ün glomerüler birikiminin hâkim olduğu poststreptokokal glomerülonefritin aksine; IgA birikimi ile karakterizedir(97).

HSP, IgA vaskülitisi olarak adlandırılır ve çocukluk çağında en sık görülen sistemik vaskülitidir. Hastalarda tipik olarak döküntü, artralji ve karın ağrısı gibi başka böbrek dışı belirtiler de görülür(98). Damar duvarında IgA birikimi görülür. Böbrek tutulumu olur ise böbrek biyopsisi histolojik olarak IgAN ile aynıdır. Böbrekteki histolojik bulguların IgAN ile aynı olması, iki hastalığın benzer patogeneizde olabileceğini düşündürmektedir(99).

2.2. İnflamatuar Belirteçler

Akut faz proteinleri, inflammatuar durumlar sırasında serum konsantrasyonları en az yüzde 25 artan veya azalan proteinler olarak tanımlanır. Bu tür proteinlere sırasıyla pozitif veya negatif akut faz reaktanları (AFR) adı verilir(100). Akut faz yanıtı, kronik ve akut inflammatuar durumlara

eşlik eder. Enfeksiyon, travma, enfarktüs, inflamatuvar artritler, diğer sistemik otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar ve çeşitli neoplazmalar dahil olmak üzere çok çeşitli bozukluklarla ilişkilidir(101). AFR seviyelerindeki değişiklikler, büyük ölçüde hepatositlerin değişen üretimini yansıtır. Bu durum öncelikle makrofajlar, monositler ve diğer çeşitli hücreler tarafından inflamatuvar süreç sırasında üretilen sitokinlerin etkilerinden kaynaklanır. İnterlökin 6 (IL-6) çoğu akut faz yanıtının ana indükleyicisidir(102).

Serum akut faz reaktanı düzeylerinin ölçümü faydalıdır çünkü anormallikler genellikle bir inflamatuvar sürecin varlığını ve yoğunluğunu yansıtır. Bununla birlikte, klinik kullanımdaki AFR ölçümleri belirli bir hastalığa özgü olmadığı gibi enfeksiyonu diğer akut ve kronik inflamasyon nedenlerinden de ayırt edemez. Akut faz yanıtı için C-Reaktif Protein (CRP), Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH), Ferritin gibi belirteçler kullanılabilmektedir(103).

2.2.1. Beyaz Küre Sayısı

Tam kan sayımının bir bileşenidir. Beyaz küre serisi; fagositler (monosit-makrofaj), granülositler (nötrofil, eozinofil ve bazofil) ve lenfositlerden oluşmaktadır. Kemik iliğinde, hematopoetik kök hücreler tarafından üretilirler. Tam kan sayımında mutlak bir sayı olarak ifade edilirken bunun yanında yüzde ve mutlak sayı alt tipleri de verilir. Akut ve kronik enfeksiyonlar, inflamatuvar durumlar, alerjik reaksiyonlar, immün yetmezlik durumları, lösemi ve lenfoma benzeri çeşitli hematolojik malignitelerde tanı koymada, tedaviye yön vermede ve tedavinin izlenmesinde oldukça önemlidir(104).

2.2.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)

Tam kan örneğindeki eritrositlerin, bir saat içindeki çökme miktarının milimetrik olarak ifadesidir. İnflamatuvar durumlarda ve hücre hasarında açığa çıkan bazı maddeler, eritrositlerin çökme hızının ve ESH düzeyinin artmasına neden olmaktadır. ESH; hiperglisemi, anemi, polisitemi, gebelik, kronik karaciğer hastalıkları, ilaç kullanımı, immünglobulin, malign neoplazmlar,

iskemi, travma ve akut faz proteinleri düzeylerinden etkilenir. Sensitif, fakat spesifik olmayan inflamatuvar bir belirtedir(105).

ESH'deki belirgin yükselmeler diğer nedenlerden çok enfeksiyona bağlıdır ancak enfeksiyon dışı bozukluklar da yaygın bir etiyolojidir. Ardışık 1006 ayakta tedavi gören hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, 100 mm/saat'in üzerindeki ESH değerlerinden en yaygın olarak enfeksiyonun (yüzde 33) sorumlu olduğu görülmüştür. Malign neoplazmların ve böbrek hastalığının her biri yüzde 17'sinden ve çeşitli inflamatuvar bozuklukların yüzde 14'ünden sorumlu olduğu saptanmıştır(106).

ESH değerleri yaşla birlikte belirgin şekilde artar ve kadınlarda erkeklere göre biraz daha yüksektir(107). Referans aralığının üst sınırı erkekler için (yıl olarak yaş)/2'ye ve kadınlar için (yıl olarak yaş + 10)/2'ye eşittir(108)

Obezite ve sigara içilmesi de ESH artışı ile ilişkilendirilmiştir(109). Eritrositleri etkileyen hastalıklar, aşırı lökositoz, kalp yetmezliği, hipofibrinojenemi, kaşeksi, düzenli fiziksel aktivite ve ölçümdeki teknik faktörler ESH'yi azalttığı bildirilmiştir(110,111).

2.2.3. C-Reaktif Protein (CRP)

CRP, 1930'da Tillett ve Francis tarafından keşfedilmiştir. Bir akut faz proteini olan CRP, primer olarak karaciğerde sentezlenmektedir. Endotelial hücreler, düz kas hücreleri ve adipoz doku hücrelerinde de üretilir. Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6 için önemli bir uyarandır. Pnömonokoku C polisakkaritini çöktürme kapasitesi nedeniyle bu isimle adlandırılmıştır(112).

Yüksek CRP düzeyleri, klinik olarak ilişkili inflamasyonu gösterirken; CRP'nin normal olması, enfeksiyon/inflamasyonun ekarte edilmesine yardımcı olur. CRP düzeylerinin takibi, inflamatuvar yanıtın ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır(113).

CRP, bir inflamasyon belirtisi olduğundan enfeksiyon dışı inflamasyon durumlarında da ciddi seviyelere ulaşabilmektedir. Akut koroner sendrom, serebrovasküler hastalıklar, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, vaskülitler, diğer konnektif doku hastalıkları, diğer otoimmün hastalıklar,

yanık, travma, tümör lizis sendromu, maligniteler, akut karaciğer yetmezliği, akut respiratuvar distres sendromu gibi inflamasyona neden olabilecek pek çok durum CRP yüksekliğine sebep olabilir(114)

CRP, enfeksiyondan veya travmadan sonra 100-1000 kat artabilir. CRP, bir akut faz reaksiyonu sırasında iki gün içinde zirve değerine hızla ulaşır. Yarılanma ömrü 18 saat olan CRP, zirve değerine ulaştıktan sonra, eğer inflamasyonu devam ettirecek etken yoksa hızla düşmeye başlar. CRP'nin 1 mg/dL'den fazla olması klinik olarak anlamlı inflamasyonu gösterir. Bu nedenle, CRP seviyelerinin izlenmesi, inflamatuvar hastalıkların aktivitesi hakkında faydalı bilgiler sağlayabilir. Bununla birlikte, klinik olarak anlamlı inflamasyon olmasa bile böbrek yetmezliğinde de CRP yükselmeleri olabilir. Çok sayıda klinik durumun CRP'yi artırması sebebiyle tanısal spesifiteye sahip değildir(113,115).

2.2.4. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)

Tam kan sayımının parametrelerinden biri de trombosit sayısıdır. Bunun yanında, trombositlerin boyutu ile ilgili sonuçlar da değerlendirilebilmektedir. Trombosit hacminin, tam kan hacmine bölünmesi ile elde edilen değer; toplam trombosit sayısına bölünmesi ile elde edilir. Bu ölçüm, hematokritin toplam eritrosit sayısına bölünmesi ile elde edilen ortalama eritrosit hacminin analoğudur. (116).

Trombositlerin fonksiyonlarını yerine getirmede sayılarının yanında büyüklükleri de etkili olmaktadır. Ortalama trombosit hacmi (MPV) gibi hacim parametreleri 1980'li yıllardan beri kullanılmaktadır, ancak trombosit sayısının klinik önemi daha iyi bilinmektedir. Kemik iliğindeki üretim faktörlerinin etkisiyle trombosit hacim heterojenitesi meydana gelir. Dolaşımda olgunlaşma gerçekleşemez.

Trombopoetik strese cevap olarak oluşan MPV artışı, megakaryositlerin artmış büyümesi ile birliktedir. Büyük trombositler "stres trombositleri" olarak tanımlanır. Megakaryosit stimülasyonunun derecesi, trombosit hacminin en önemli belirleyicisidir(117).

İnflamasyon, trombositler için önemli bir uyarandır(118). MPV de trombosit reaktivitesi ile ilişkilidir. MPV değışiklikleri, trombosit üretimi göstergesi olmakla birlikte; sepsis, tromboz, hatta solunum sıkıntısı sendromu gibi birçok hastalık durumunun şiddetindeki değışikliklerin bir göstergesidir(119).

Trombositler aktive olduklarında fagositoz yapabilirler ve sitotoksik serbest radikaller ve oksidatif moleküller oluşturabilirler(120). Ayrıca bazı organizmaların konakçı savunma mekanizmalarından kurtulmalarının yolunun trombosit aktivasyonunu bloklayan ve trombosit agregasyonuna neden olan mekanizmalarla olduğu saptanmıştır(121).

Pek çok çalışmada, MPV'nin inflamatuvar belirteç olarak rolü olduğu, kronik inflamatuvar hastalıklarda hastalık aktivitesi ve antiinflamatuvar tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılabileceğı vurgulanmıştır(122,123).

2.2.5. Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO)

Nötrofiller doğuştan gelen, lenfositler ise adaptif bağışıklık sisteminin önemli oyuncularındır. Yüksek nötrofil sayısı artmış inflamatuvar yanıtı yansıtırken düşük lenfosit sayısı, kötü beslenme durumunun ve kötü prognozun göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bu iki belirtecin bir kombinasyonu olan nötrofil lenfosit oranı (NLO), sistemik inflamatuvar durumu değerlendirmede yeni ve tercih edilebilir bir gösterge olarak önerilmiştir(124). NLO, tam kan sayımından elde edilen nötrofil ve lenfosit sayılarının birbirine oranlanması ile elde edildiğinden, oldukça ucuz ve kolay ölçülebilen bir değerdir. Bu da yaygın kullanım potansiyeli sağlamaktadır. Sistemik inflamatuvar yanıtta nötrofil düzeyleri artarken, lenfosit apoptozuna bağlı lenfopeni gelişir ve NLO artar. NLO yüksekliğinin renal ve hepatik disfonksiyon, diyabet, anormal tiroid fonksiyonu, hipertansiyon, metabolik sendrom, hematolojik maligniteler, lokal ve sistemik enfeksiyonlar ve inflamatuvar hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, sistemik veya lokal inflamatuvar yanıtın ortaya çıktığı patolojilerde tanısal ve prognostik değere sahiptir(125)

2.2.6. Trombosit Lenfosit Oranı (PLO)

Trombosit lenfosit oranı (PLO), birçok hastalıkta inflamasyonu ve prognozu öngörmek için kullanılabilen yeni bir inflamatuvar belirteçtir. Ayrıca PLO'nun mortalite üzerindeki etkisinin platelet ve lenfosit sayılarından bağımsız olduğu gösterilmiştir(126)

Kolayca hesaplanabilir ve yaygın olarak bulunur. Son çalışmalar, yüksek PLO'nun inflamasyon, ateroskleroz ve trombosit aktivasyonunu yansıttığını göstermiştir. PLO bir oran olduğundan, çeşitli değişkenlerden etkilenebilen (dehidrasyon, aşırı hidrasyon ve kan örneğinin preanalitik hazırlığı gibi) bireysel kan parametrelerinden nispeten daha stabildir(127).

Birkaç büyük gözlemsel çalışma, sistemik inflamasyonun ciddiyetini değerlendirmede ve inflamatuvar romatizmal hastalıklarda enfeksiyonları ve diğer komorbiditeleri tahmin etmede PLO'daki sapmaların değerini göstermiştir. PLO'nun bir inflamatuvar belirteç olarak değeri, dalgalanmaları diğer tamamlayıcı hematolojik indekslerle, özellikle hastalık aktivitesi hakkında ek bilgi sağlayan NLO ile birlikte yorumlandığında artmaktadır. PLO'nun tamamlayıcı hematolojik indekslerle birlikte yorumlanması, inflamatuvar romatizmal hastalıkları daha doğru teşhis etmek ve ilgili komorbiditeleri tahmin etmek için de tavsiye edilmektedir(128).

2.2.7. Ferritin

Ferritin, moleküler kütlesi 450 kDa olan ve 24 alt birimden oluşan bir proteindir. 1972'de immünoradyometrik bir tahlil kullanarak Addison ve arkadaşları ferritinin insan serumunda güvenilir bir şekilde tespit edilebileceğini saptamıştır(129). Serum ferritin düzeyi ile toplam vücut demir depoları arasındaki ilişkiyi belirlemek için araştırmacılar normal popülasyonda, demir eksikliği olan hastalarda ve aşırı demir yükü olan bireylerde serum ferritin düzeyini ölçmüşler. Aşırı demir yükü olan hastalarda serum ferritin düzeyinin yükseldiğini, demir eksikliği bulunan hastalarda ise

azaldığını saptamışlardır(130). 1975'te Jacobs ve Worwood, serum ferritin testinin demir depolama durumunu değerlendirmede kullanışlı ve uygun bir yöntem olduğunu bildirmiştir. Ferritin, vücuttaki demir durumunun dolaylı bir göstergesidir(131).

Yüksek ferritin ve hiperferritinemi, demir depolarının arttığını gösterebilir ancak daha sık olarak akut faz reaksiyonlarında ve karaciğer hastalığında hepatositler gibi hasarlı hücrelerden ferritin salınmasının bir sonucu olarak görülür(132). Bu durumun aynı zamanda sitokinler, oksidanlar, hipoksi, onkogenler ve büyüme faktörleri gibi çeşitli uyaranlar üzerine artan ferritin sentezi ve/veya artan hücre salgılanmasının bir sonucu olabileceği bildirilmiştir(133).

Aşırı demir yükü olmadan hiperferritineminin en yaygın nedenleri inflamatuvar bozukluklar, malignite, kronik alkol tüketimi, karaciğer hastalığı veya metabolik anormalliklerle ilgilidir(134).

2.3. Gama Glutamil Transferaz (GGT)

GGT, gama-glutamil grubunun GSH gibi gama-glutamil peptidlerinden diğer peptidlere ve L-amino asitlere transferini katalize eder. GGT, böbrekler, pankreas, karaciğer, dalak, kalp, beyin ve seminal veziküller dahil olmak üzere birçok dokudaki hücre zarlarında mevcuttur(135). Amino asit taşınmasında rol oynadığı düşünülmektedir(136). Esas olarak karaciğer, safra yolları ve pankreas hastalıklarında yüksek serum GGT aktivitesi bulunur ve hepatobiliyer hastalık spektrumunu yansıtır(135).

Serum GGT aktivitesi yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişmekle birlikte referans aralığı 37 °C'de 5-40 U/L kadardır(137). Yeni doğan bebeklerde serum GGT aktivitesi yetişkin referans aralığının üst sınırının altı ile yedi katıdır; sonrasında seviyeleri düşer ve beş ile yedi aylıkken yetişkin seviyelerine ulaşır(138).

Serum GGT ve alkalen fosfataz (ALP) oldukça iyi korelasyon gösterir. Serum GGT'nin hepatobiliyer hastalık için ALP'ye göre daha iyi duyarlılığa sahip olup olmadığı konusunda çelişkili veriler mevcuttur. Kemik hastalıklarında ALP düzeyleri artmaktadır ancak serum GGT düzeyleri sabit

kalmaktadır. Serum GGT aktivitesinin ölçümü, artan serum ALP aktivitesinin kaynağının kemik mi yoksa karaciğer mi olduğunu ayırt etmek için basit ve hassas bir seçenektir(139).

Plazma GGT aktivitesi ile ağırlık arasında bir ilişki vardır ve vücut kitle indeksi (VKİ) 30 kg/m²'nin üzerinde olan bireylerde düzeyleri %50 daha yüksektir. Bunun obez kişilerde karaciğerde yağ birikmesinden (steatoz) kaynaklandığı düşünülmektedir. Plazma GGT'sinin yükseldiği steatoz aynı zamanda diyabet, alkolsüz steatohepatit ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığında da ortaya çıkar. Alkolik siroz, primer biliyer kolanjit, primer sklerozan kolanjit, hemokromatozis, α 1-antitripsin eksikliği ve Wilson hastalığı gibi fibroz ve/veya sirozla sonuçlanan herhangi bir karaciğer hastalığı, plazma GGT'sinin yükselmesine neden olacaktır. Malignite dahil olmak üzere yer kaplayan lezyonlar, sarkoidoz ve tüberküloz gibi granülomatöz hastalıklar da plazma GGT artışıyla ilişkilidir(140).

Yeni çalışmalar, serum GGT'nin aterosklerotik süreç ile ilişkili olduğunu ve ilgili hastalıkların başlangıcını ve sonuçlarını öngördüğünü göstermiştir(141,142).

2.3.1. GGT ve Oksidatif Stres

GGT, öncü amino asitlerin asimile edilmesine ve hücre içi GSH sentezi için yeniden kullanılmasına izin veren antioksidan GSH'nin hücre dışı katabolizmasından sorumludur ve oksidatif stresle ilişkilidir(143–145). Serumda ve hemen hemen tüm hücrelerin plazma zarında bulunan gama glutamil transferaz aktivitesi, hücre dışı GSH'nin bozulmasında ilk adımı katalize eder(146). GSH'nin hücre membranından hücre içine geçişi zayıf olduğu için hücre dışında yıkılıp hücre içinde yeniden sentezlenmesi gereklidir(147). Geriye kalan dipeptid sisteinilglisin membranda bulunan dipeptidazlar tarafından sistein ve glisin amino asitlerine ayrılır ve amino asitler hücre içine alınarak burada yeniden GSH sentezinde kullanılırlar(148).

belirteci olan serum GGT düzeylerinin yüksek olduğu(153), romatoid artrit hastalarında da serum GGT seviyelerinin arttığı gösterilmiştir(154)

Serum GGT'nin kronik böbrek hastalığı ve/veya mikroalbüminüri vakaları için bir öngörücü olduğu da bildirilmiştir(155). Oksidatif stres, üremide belirgin bir özelliktir. Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz gelişiminde nedensel bir ajandır(156).

Albüminürinin böbrek yetmezliğine ilerlemenin önemli bir göstergesi olduğu kadar aterosklerotik hastalıkların da habercisi olduğu rapor edilmiştir(157). Diyabeti olan ve olmayan hastalarda yapılan iki farklı çalışmada albüminüri ile yüksek serum GGT düzeyleri arasında anlamlı düzeyde ilişki saptanmıştır(158,159).Tüm bu patolojik süreçlerin GGT enzim aktivitesi ile ilişkili oksidatif strese bağılı endotel disfonksiyonunun bir sonucu olduğu düşünölmektedir(160).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

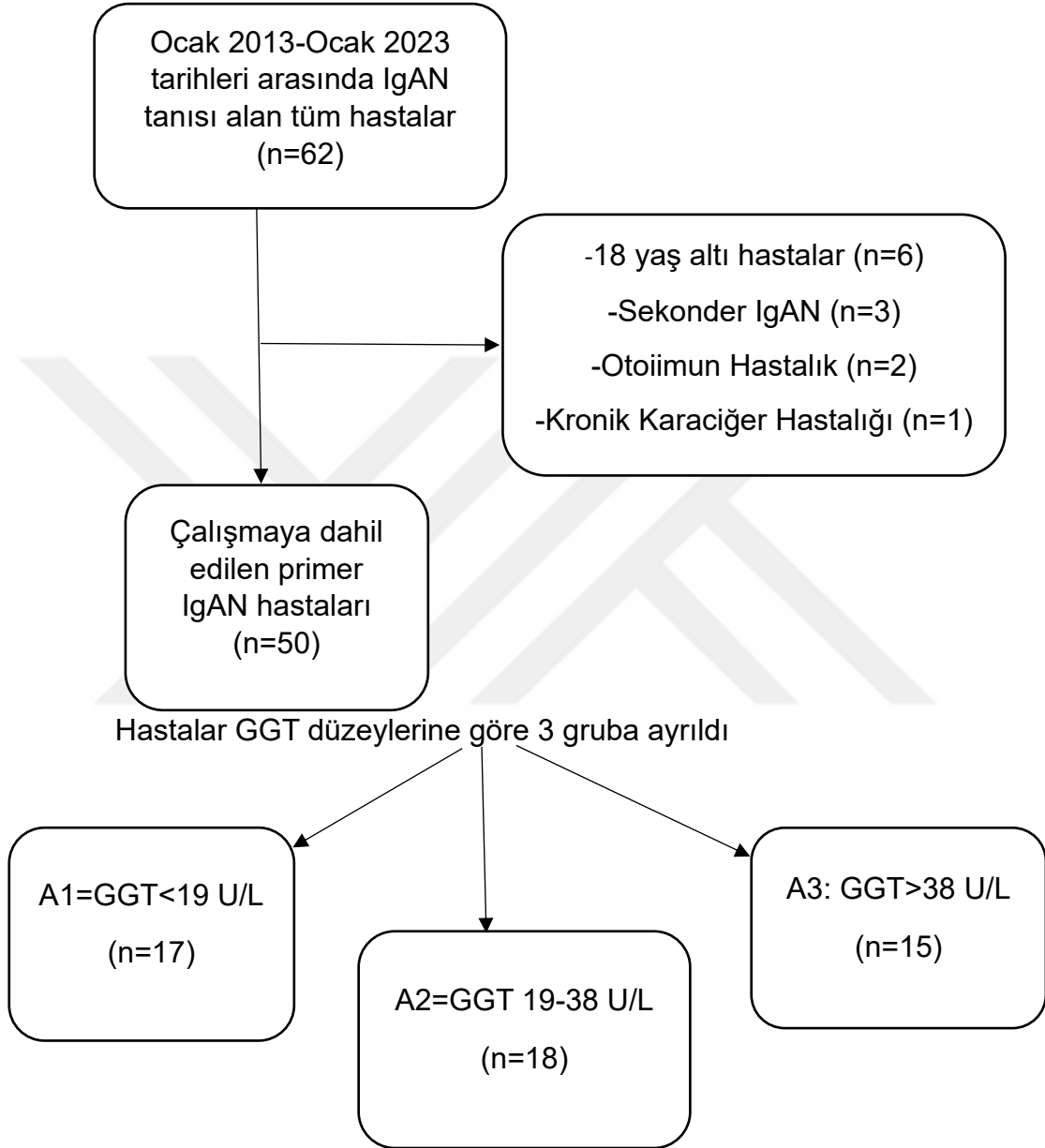
Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Nefroloji kliniğinde böbrek biyopsisi ile Ocak 2013 ve Ocak 2023 tarihleri arasında IgAN tanısı almış 18 yaş ve üzeri tüm hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi. Hematolojik veya solid organ malignitesi, monoklonal gammopati, otoimmün hastalık, çölyak hastalığı, kronik viral enfeksiyon, akut veya kronik karaciğer hastalığı, akut veya kronik safra kesesi hastalığı, pankreas hastalığı, sekonder IgAN, serum GGT düzeylerinde artış ile ilişkili olabilecek alkol veya ilaç kullanımı olması ve gerekli bilgileri eksik olması dışlama kriterleri olarak belirlendi. Bu kriterlerden en az birine sahip olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar tanı anındaki serum GGT düzeylerine göre 3 gruba ayrıldı. A1 = $GGT \leq 19$ U/L, A2 = $GGT 19.01-38$ U/L arası, A3 = $GGT >38$ U/L. GGT normal aralığı 0-38 U/L idi.

Kullanılacak veriler hastaların poliklinik notlarından ve hastane sisteminden alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, ek hastalık, sigara-alkol kullanımı, arteriyel tansiyonu kaydedildi. Tanı anındaki açlık plazma glikozu, üre, kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), lipit paneli, albümin düzeyi, GFH düzeyleri, 24 saatlik idrarda protein/albümin düzeyleri, tam idrar tetkiki, beyaz küre sayısı, MPV, NLO, PLO, ESH, CRP, ferritin ve patolojik verileri kaydedildi. Uygulanan tedavi protokolleri, 6-12 ay aralıklarla takip edilen GFH, 6-12 ay aralıklarla takip edilen proteinüri düzeyleri, son poliklinik kontrolündeki GFH düzeyleri, son poliklinik kontrolündeki proteinüri düzeyleri, hemodiyaliz, transplantasyon ve sağkalım durumları da kaydedildi. Gruplar klinik, patolojik, laboratuvar ve proteinüri açısından karşılaştırıldı.

Çalışmaya 01.01.2013-01.01.2023 tarihleri arasında hastanemizde renal biyopsi yapılarak IgAN tanısı konulan 62 hasta dahil edilmiştir. 18 yaş altı (6 hasta), sekonder IgAN (3 hasta), otoimmün hastalığı (2 hasta), kronik karaciğer hastalığı (1 hasta) olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Kalan 50 hasta tanı anındaki serum GGT düzeylerine göre 3 gruba ayrılmıştır. Tanı

anında GGT<19 U/L olan 17 hasta, GGT 19-38 U/L olan 18 hasta ve GGT>38 U/L olan 15 hasta çalışma kapsamında değerlendirilmiştir.



Hastaların eşlik eden hastalıkları not edilmiş, diyabet ve hipertansiyon varlığı kayıt altına alınmıştır. Tedavisinde oral antidiyabetik ilaç veya insülin bulunan veya HbA1c 6,5 ve üzerinde olan veya açlık kan şekeri 126 ve üzerinde olan hastalar diyabet tanılı kabul edilmiştir. Tedavisinde

antihipertansif ilaç bulunan ve/veya 140/90 mm/Hg ve üzerinde tansiyon ölçümü bulunan hastalar hipertansiyon tanılı kabul edilmiştir.

İncelenen dosyalarda proteinüri düzeyine, UPro assay yöntemi ile bakılmıştı. 24 saatlik idrar toplanılarak gr/gün birimi baz alınarak ölçülmüştü. 3,5 gr/gün üzerindeki proteinüri nefrotik düzeyde olarak değerlendirildi. 24 saatlik idrar tetkikine erişilemeyen durumlarda spot idrar protein/kreatinin oranı kullanıldı. Albüminüri düzeyi 24 saatlik idrar toplatılarak gr/gün birimi baz alınarak ölçülmüştü. İdrar albümin düzeyi 0-30 mg/gün (albüminüri yok), 30-300 mg/gün (mikroalbüminüri), 300 mg/gün üzeri (makroalbüminüri) olarak değerlendirildi.

Hastalar hematüri miktarı bakımından mikroskopla bakıldığında büyük büyütme (400x objektifte değerlendirildiğinde) ile yapılan incelemede: 0-2 eritrosit (yok), 3 ve üzeri eritrosit (hematüri) şeklinde değerlendirildi. İdrar mikroskopik incelemesinde büyük büyütme (400x objektifte değerlendirildiğinde) ile yapılan incelemede: 0-5 lökosit (yok), 5 ve üzeri lökosit (lökositüri) olarak değerlendirildi.

İncelenen dosyalarda GFH ölçümü, CKD-EPI formülü ile hesaplanmış idi. Hastaların serum kreatinini, yaş ve cinsiyetlerine bakılarak mL/dk/1.73 m² üzerinden hesaplama yapılmıştı. Uygulanan tedaviye göre; ilaç almayanlar, ACEİ veya ARB alanlar, steroid alanlar ve diğer immünsüpresif ilaç alanlar olarak kullandıkları ilaçlar da dikkate alınarak incelendi.

Tüm böbrek biyopsileri uzman bir nefropatolog tarafından değerlendirildi. Böbrek biyopsileri, ışık mikroskopisi ve immünfloresan olarak değerlendirilmişti. Analiz için Oxford skoru kaydedildi. Skor şu şekilde kullanıldı: Mesangial sellülarite için M0, glomerüllerin <%50 olan mesangial sellülarite ve M1, glomerüllerin ≥ %50 mesangial sellülarite idi. Endokapiller hipersellülarite için E0, hipersellülaritenin yokluğu ve E1, herhangi bir glomerülde hipersellülariteydi. Segmental glomerüloskleroz için S0, segmental glomerülosklerozun yokluğu ve S1, herhangi bir glomerülde segmental glomerülosklerozun varlığı idi. Tübüler atrofi/interstisyel fibrozis için T0, kortikal alanın %0-25'inde tübüler atrofi/interstisyel fibrozis, %25-50'sinde T1 ve >%50'sinde T2 idi. C0 kresentik değildi, C1 glomerüllerin

dörtte birinden azında kresentik ve C2 glomerüllerin dörtte birinden fazlasında kresentik idi. İmmünfloresan çalışmada IgG, IgA, IgM, C1q ve C3 varlığı araştırılmış idi.

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS İstatistik (Statistics for Windows, version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak sunuldu. GGT grupları arasındaki kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise ortanca(median) değer olarak sunuldu. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler One Way ANOVA testiyle, normal dağılım göstermeyen değişkenler ise Kruskal-Wallis testiyle karşılaştırıldı. Tüm p değerleri çift yönlü olup, $p<0,05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

4.1. Tüm Hastaların Tanı Anındaki Verilerinin İncelenmesi

Bu retrospektif çalışmada 2013–2023 yılları arasındaki sürede böbrek biyopsisi ile histopatolojik olarak IgAN tanısı alan 50 hasta incelendi ve bilgileri kaydedildi.

27 hasta (% 54) erkek, 23 hasta (%46) kadın idi. Hastaların tanı aldıkları yaşlar 18-72 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $36,54 \pm 12,88$ yıl olarak hesaplandı. 28 hastada (%56) hipertansiyon, 4 hastada (%8) diyabet tanısı mevcuttu. Hastalara ait demografik veriler tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Hastaların Demografik Verileri

Demografik Özellikler	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Kadın n (%)	23	46
Erkek n (%)	27	54
Diyabet n (%)	4	8
Hipertansiyon n (%)	28	56
	Ortalama $\pm$ SD	Min-Maks
Tanı Yaşı (yıl)	$36,54 \pm 12,88$	18-72
Sistolik Kan Basıncı (mm/Hg)	$135,00 \pm 22,38$	100-190
Diastolik Kan Basıncı (mm/Hg)	$82,30 \pm 13,75$	55-110
VKİ (kg/m^2)	$25,84 \pm 4,69$	16,59-38,64
Takip Süresi (ay)	$54,96 \pm 28,49$	12-120

SD: Standart Deviasyon VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Tablo 4'te hastaların tanı anındaki laboratuvar verileri gösterilmiştir. İdrar sediment bulguları tabloya eklenmiştir.

Tablo 4. Hastalara ait laboratuvar verileri

Değişken (n=50)	Ortalama $\pm$ SD	Min-Maks
Glikoz (mg/dL)	93 ± 10	76-132
Üre (mg/dL)	$68,38 \pm 59,00$	16,10-345,50
Kreatinin (mg/dL)	$1,85 \pm 1,61$	0,42-8,88
GFH (ml/dk/1.73m^2)	70 ± 43	7-148
Total Kolesterol (mg/dL)	210 ± 57	99-334

HDL Kolesterol (mg/dL)	50 ± 14	23-90
LDL Kolesterol (mg/dL)	128 ± 45	48-226
AST (IU/L)	23 ± 17	8-108
ALT (IU/L)	18 ± 15	4-79
Albümin (g/dL)	3,52 ± 0,55	1,40-4,20
Albüminüri (mg/gün)	1086,89 ± 698,32	29,40-3459,00
Proteinüri (mg/gün)	2198,16 ± 1642,16	127,20-8182,90
İdrarda Lökosit (HPF)	5 ± 8	0-43
İdrarda Eritrosit (HPF)	34 ± 63	1-402
Beyaz Küre Sayısı (10 ³ /µl)	7,92 ± 2,169	2,4-14,37
Ortalama Trombosit Hacmi (fL)	9 ± 1	7-12
Trombosit Lenfosit Oranı	111,78 ± 42,20	52,50-238,90
Nötrofil Lenfosit Oranı	2 ± 1	1-4
ESH (mm/saat)	36 ± 29	1-120
C-Reaktif Protein (mg/dL)	1,58 ± 4,65	0,01-31,40
Ferritin (ng/mL)	114,54 ± 164,13	4,00-1041,00
	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Lökositüri	6	12
Mikroskobik Hematüri	39	78
Mikroalbüminüri	5	10
Makroalbüminüri	44	88
Nefrotik Proteinüri	10	20
Normal Değerler: Glikoz 74-106 mg/dL, Üre 17-43 mg/dL, Kreatinin 0,67-1,17 mg/dL, Total Kolesterol 0-200 mg/dL, HDL Kolesterol 40-60 mg/dL, LDL Kolesterol 0-130 mg/dL, AST 0-35 U/L, ALT 0-35 U/L, Albümin 3,5-5,2 g/dL, Albüminüri 0-30 mg/gün, Proteinüri 50-80 mg/gün, Beyaz Küre Sayısı 4,5-11 10 ³ /µl, Ortalama Trombosit Hacmi 7,4-10,4 fL, Nötrofil Lenfosit Oranı 0-3,13, ESH 0-20 mm/saat, C-Reaktif Protein 0-0,5 mg/dL, Ferritin 11-306 ng/mL		

GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı AST: Aspartat Aminotransferaz

ALT: Alanin Aminotransferaz ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

SD: Standart Deviasyon

Hastalara ait patolojik veriler tablo 5'te verilmiştir. Oxford sınıflaması ve immünfloresan boyanmalar gösterilmiştir. C1q ve IgM ile boyanma hiçbir hastada görülmemiştir.

Tablo 5. Hastalara ait patolojik veriler

Patolojik Veriler		Hasta Sayısı (n)	Yüzde(%)
M skoru	M0	3	6
	M1	47	94
S skoru	S0	29	58
	S1	21	42
E skoru	E0	34	68
	E1	16	32
T skoru	T0	24	48
	T1	13	26
	T2	13	26
C skoru	C0	39	78
	C1	5	10
	C2	6	12
Immunglobulin G boyanma	Boyama yok	46	92
	+1 Boyanma	3	6
	+2 Boyanma	1	2
C3 boyanma	Boyama yok	14	28
	+1 Boyanma	10	20
	+2 Boyanma	18	36
	+3 Boyanma	8	16
Immunglobulin A boyanma	+1 Boyanma	5	10
	+2 Boyanma	25	50
	+3 Boyanma	20	40

M: Mesangial hipersellülarite S: Segmental Glomerüloskleroz

E: Endokapiller Hipersellülarite T: Tübüler atrofi/İnterstisyel fibrozis

C: Sellüler/Fibrosellüler kresent C3: Kompleman 3

4.2. GGT Düzeylerine Göre Verilerin Karşılaştırılması

50 hastanın dahil edildiği çalışmada hastalar tanı anındaki serum GGT düzeylerine göre 3 gruba ayrıldı.

Yaş ortalamaları A1 grubunda $36,8 \pm 10$, A2 grubunda $42,1 \pm 8,9$, A3 grubunda $44,6 \pm 17,1$ yıl olarak bulunmuştur. GGT grupları arasında yaş

açısından fark bulunmamıştır. A1 grubunda kadınlar erkeklerden A2 ve A3 gruplarına göre anlamlı olarak daha fazladır. (Tablo 6)

Tablo 6. Gruplara göre demografik verilerin karşılaştırılması

	A1 (n=17)	A2 (n=18)	A3 (n=15)	P
Tanı Yaşı (yıl) Ort±SD	36,8±10	42,1±8,9	44,6±17,1	0,194
Cinsiyet				0,005
Kadın n (%)	13 (76,5)	4 (22,2)	6 (40)	
Erkek n (%)	4 (23,5)	14 (77,8)	9 (60)	
VKİ (kg/m ²) Ort±SD	26,1±4	25,3±5,3	26±4,7	0,870
Tanı yaşı (yıl) Ort±SD	32,2±10,5	37,2±9,5	40,4±17,3	0,194
Takip süresi (ay) Ort±SD	54,3±29,4	59,3±25,8	50,4±31,4	0,674
Diyabet				0,317
Evet n (%)	0 (0)	2 (11,1)	2 (13,3)	
Hayır n (%)	17 (100)	16 (88,9)	13 (86,7)	
Hipertansiyon				0,083
Evet n (%)	6 (35,3)	13 (72,2)	9 (60)	
Hayır n (%)	11 (64,7)	5 (27,8)	6 (40)	
SKB (mm/Hg) Median (IQR)	130 (25)	130 (23)	120 (40)	0,335
DKB (mm/Hg) Median (IQR)	80 (25)	85 (10)	80 (30)	0,332

SKB:Sistolik Kan Basıncı DKB:Diyastolik Kan Basıncı VKİ:Vücut Kitle İndeksi

Ort: Ortalama SD: Standart Deviasyon

Parametrik dağılan sürekli veriler, gruplar arasındaki karşılaştırmalar için Ortalama±SD olarak sunulmuştur. Bu verilerin analizinde one-way ANOVA testi kullanılmıştır. Kategorik veriler yüzdelik dilimler n (%) şeklinde ifade edilmiş ve bu verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi tercih edilmiştir. Nonparametrik dağılan sürekli veriler, gruplar arasındaki karşılaştırmalar için Median (IQR) olarak sunulmuştur. Bu verilerin analizinde, Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

Hastaların tanı anındaki kan ve idrar laboratuvar sonuçları analiz edildi. Üre düzeyleri A1 grubunda, A2 ve A3 gruplarından anlamlı olarak düşüktür. A2

ve A3 grupları arasında üre düzeyleri anlamlı olarak farklı değildir. Kreatinin düzeyleri A1 grubunda, A2 ve A3 gruplarından anlamlı olarak düşüktür. A2 ve A3 grupları arasında kreatinin düzeyleri anlamlı olarak farklı değildir. GFH düzeyleri A1 grubunda, A2 ve A3 gruplarından anlamlı olarak yüksektir. A2 ve A3 grupları arasında GFH düzeyleri anlamlı olarak farklı değildir. ALT düzeyleri A1 grubunda, A2 ve A3 gruplarından anlamlı olarak düşüktür. A2 ve A3 olan grupları arasında ALT düzeyleri anlamlı olarak farklı değildir. CRP düzeyleri A3 grubunda, A1 ve A2 gruplarına göre anlamlı olarak yüksektir. CRP düzeyleri A1 ve A2 grupları arasında anlamlı olarak farklı değildir. Ferritin düzeyleri A1 grubunda A2 ve A3 gruplarına göre anlamlı olarak düşüktür. Ferritin düzeyleri A2 grubunda, A3 grubundan anlamlı olarak düşüktür. Albüminüri düzeyleri A3 grubunda, A1 ve A2 gruplarına göre anlamlı olarak yüksektir. Albüminüri düzeyleri A1 ve A2 grupları arasında anlamlı olarak farklı değildir. Proteinüri düzeyleri A3 grubunda, A1 ve A2 gruplarına göre anlamlı olarak yüksektir. Proteinüri düzeyleri A1 ve A2 grupları arasında anlamlı olarak farklı değildir. Nefrotik proteinürisi olan hasta sayısı A3 grubunda, A1 ve A2 gruplarına göre anlamlı olarak yüksektir. Nefrotik proteinürisi olan hasta sayısı A1 ve A2 grupları arasında anlamlı olarak farklı değildir. (Tablo 7)

Tablo 7. Gruplara göre laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	A1 (n=17)	A2 (n=18)	A3 (n=15)	P
Glikoz (mg/dl) Ort±SD	92±8,1	93,5±7,4	95±14,6	0,705
Üre (mg/dL) Median (IQR)	26,8 (6,2)	57,1 (47,5)	94 (74,1)	<0,001
Kreatinin (mg/dL) Median (IQR)	0,7 (0,8)	1,4 (1,2)	2,3 (2,1)	<0,001
GFH (ml/dk/1,73m ²) Median (IQR)	112 (45)	61 (53)	28 (51)	<0,001

Total kolesterol (mg/dL) Ort±SD	213,4±61,9	209,2±49,3	207,8±62,8	0,960
HDL (mg/dL) Ort±SD	54,8±13,5	45,9±12,8	47,9±14,8	0,145
LDL (mg/dL) Ort±SD	130,4±49,8	130,7±38,8	122,2±49,7	0,843
AST (U/L) Median (IQR)	15 (5)	19 (9)	20 (21)	0,069
ALT (U/L) Median (IQR)	11 (5)	15,5 (10)	17 (21)	0,029
Albümin (g/dl) Ort±SD	3,5±0,3	3,6±0,4	3,3±0,7	0,456
ESH (mm/saat) Median (IQR)	27 (49)	18,5 (27)	37 (30)	0,110
CRP (mg/dL) Median (IQR)	0,2 (0,5)	0,5 (0,7)	3,5 (3,2)	0,05
Ferritin (ng/mL) Median (IQR)	32,9 (46,3)	77 (84,9)	127 (201,0)	0,002
Albüminüri (mg/gün) Ort±SD	819,01±610,4	941,6±504,6	2098,1±1362	<0,001
Proteinüri (mg/gün) Median (IQR)	1482,5 (1244,7)	1639,8 (1826,5)	3745,8 (3050,0)	<0,001
Nefrotik Proteinüri durumu				0,018
Yok n (%)	15 (88,2)	17 (94,4)	8 (53,3)	
Var n (%)	2 (11,8)	1 (5,6)	7 (46,7)	
İdrarda Lökosit (HPF) Median (IQR)	3 (8)	2 (4)	3 (6)	0,473
Lökositüri durumu				
Yok n (%)	13 (76,5)	18 (100)	13 (86,7)	0,099
Var n (%)	4 (23,5)	0 (0)	2 (13,3)	

İdrarda Eritrosit (HPF) Median (IQR)	18 (63)	15 (26)	10 (41)	0,509
Mikroskopik Hematüri durumu				
Yok n (%)	3 (17,6)	5 (27,8)	3 (20)	0,751
Var n (%)	14 (82,4)	13 (72,2)	12 (80)	
Normal Değerler: Glikoz 74-106 mg/dL, Üre 17-43 mg/dL, Kreatinin 0,67-1,17 mg/dL, Total Kolesterol 0-200 mg/dL, HDL Kolesterol 40-60 mg/dL, LDL Kolesterol 0-130 mg/dL, AST 0-35 U/L, ALT 0-35 U/L, Albümin 3,5-5,2 g/dL, Albüminüri 0-30 mg/gün, Proteinüri 50-80 mg/gün, ESH 0-20 mm/saat, C-Reaktif Protein 0-0,5 mg/dL, Ferritin 11-306 ng/mL				

GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı AST: Aspartat Aminotransferaz

ALT: Alanin Aminotransferaz ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

CRP: C-Reaktif Protein SD: Standart Deviasyon Ort: Ortalama

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

Parametrik dağılan sürekli veriler, gruplar arasındaki karşılaştırmalar için Ort±SD olarak sunulmuştur. Bu verilerin analizinde one-way ANOVA testi kullanılmıştır. Nonparametrik dağılan sürekli veriler, gruplar arasındaki karşılaştırmalar için Median (IQR) olarak sunulmuştur. Bu verilerin analizinde Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik veriler yüzdelik dilimler n (%) şeklinde ifade edilmiş ve bu verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi tercih edilmiştir. *Kategorik veriler yüzdelik dilimler n (%) şeklinde ifade edilmiştir. Değişkenin çok kategorisinin olması nedeniyle veriler gruplar arasında serum GGT düzeyleri açısından karşılaştırılmış olup analizde one-way ANOVA testi kullanılmıştır.

GGT grupları arasında hematolojik parametreler anlamlı olarak farklı saptanmamıştır. (Tablo 8)

Tablo 8. Gruplara göre hematolojik parametrelerin karşılaştırılması

	A1 (n=17)	A2 (n=18)	A3 (n=15)	p
Beyaz Küre Sayısı Ort±SD	7,698±1,678	8,328±2,163	7,682±2,687	0,616
Ortalama Trombosit Hacmi Median (IQR)	9,3 (1)	9,2 (2)	9,3 (1)	0,738
Trombosit Lenfosit Oranı Ort±SD	115,8±40	109,1±43,2	110,3±45,7	0,887
Nötrofil Sayısı Ort±SD	4531,1±1151,5	5079,4±1978,1	4160±2033,6	0,577
Lenfosit Sayısı Ort±SD	2411,7±593,4	2361,1±509,9	2360,6±882,2	0,968
Nötrofil Lenfosit Oranı Ort±SD	1,9±0,4	2,2±1	2±0,7	0,449
Normal Değerler: Beyaz Küre Sayısı 4,5-11 10 ³ /µl, Ortalama Trombosit Hacmi 7,4-10,4 fL, Nötrofil 2,1-6,1 10 ³ /µl, Lenfosit 1,3-3,5 10 ³ /µl, Nötrofil Lenfosit Oranı 0-3,13				

Parametrik dağılan sürekli veriler, gruplar arasındaki karşılaştırmalar için Ort±SD olarak sunulmuştur. Bu verilerin analizinde, one-way ANOVA testi kullanılmıştır. Nonparametrik dağılan sürekli veriler, gruplar arasındaki karşılaştırmalar için Median (IQR) olarak sunulmuştur. Bu verilerin analizinde Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

Ort:Ortalama SD:Standart Deviasyon

Oxford sınıflaması açısından karşılaştırıldığında tübüler atrofi/interstisyel fibrozis saptanan hasta sayısı A3 grubunda, A1 ve A2

gruplarına göre anlamlı olarak yüksektir. A1 ve A2 grupları arasında anlamlı fark görülmemiştir. (Tablo 9)

Tablo 9. Gruplara göre Oxford sınıflamasının karşılaştırılması

	A1 (n=17)	A2 (n=18)	A3 (n=15)	p
Mesangial hipersellülarite				
M0 n (%)	1 (5,9)	0 (0)	2 (13,3)	0,275
M1 n (%)	16 (94,1)	18 (100)	13 (86,7)	
Segmental glomerüloskleroz				
S0 n (%)	9 (52,9)	11 (61,1)	9 (60)	0,872
S1 n (%)	8 (47,1)	7 (38,9)	6 (40)	
Endokapiller hipersellülarite				
E0 n (%)	13 (76,5)	10 (55,6)	11 (73,3)	0,361
E1 n (%)	4 (23,5)	8 (44,4)	4 (26,7)	
Tübüler atrofi/interstisyel fibrozis				
T0 n (%)	12 (70,6)	9 (50)	3 (20)	0,002*
T1 n (%)	3 (17,6)	7 (38,9)	3 (20)	
T2 n (%)	2 (10,8)	2 (11,1)	9 (60)	
Kresent				
C0 n (%)	13 (76,5)	14 (77,8)	12 (80)	0,595*
C1 n (%)	2 (11,8)	2 (11,1)	1 (6,7)	
C2 n (%)	2 (11,8)	2 (11,1)	2 (13,3)	

Kategorik veriler, yüzdeler n (%) şeklinde ifade edilmiş ve bu verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi tercih edilmiştir. *Kategorik veriler, yüzdeler n (%) şeklinde ifade edilmiştir. Değişkenin çok kategorisinin olması nedeniyle veriler gruplar arasında serum GGT düzeyleri açısından karşılaştırılmış olup analizde one-way ANOVA testi kullanılmıştır.

GGT düzeyleri ile arasında immünfloresan boyanma açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Tablo 10)

Tablo 10. Gruplara göre patolojik boyanma durumunun karşılaştırılması

	<19 U/L (n=17)	19-38 U/L (n=18)	>38 U/L (n=15)	p
IgG boyanma				
Boyama yok n (%)	17 (100)	17 (94,4)	12 (80)	0,896*
+1 Boyanma n (%)	0 (0)	1 (5,6)	2 (13,3)	
+2 Boyanma n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (6,7)	
C3 boyanma				
Boyama yok n (%)	5 (29,4)	4 (22,2)	5 (33,3)	0,329*
+1 Boyanma n (%)	5 (29,4)	2 (11,1)	3 (20)	
+2 Boyanma n (%)	5 (29,4)	8 (44,4)	5 (33,3)	
+3 Boyanma n (%)	2 (11,8)	4 (22,2)	2 (13,3)	

*Kategorik veriler, yüzdelik dilimler n (%) şeklinde ifade edilmiştir. Değişkenin çok kategorisinin olması nedeniyle veriler gruplar arasında serum GGT düzeyleri açısından karşılaştırılmış olup analizde one-way ANOVA testi kullanılmıştır.

IgG: Immunglobulin G C3: Kompleman 3

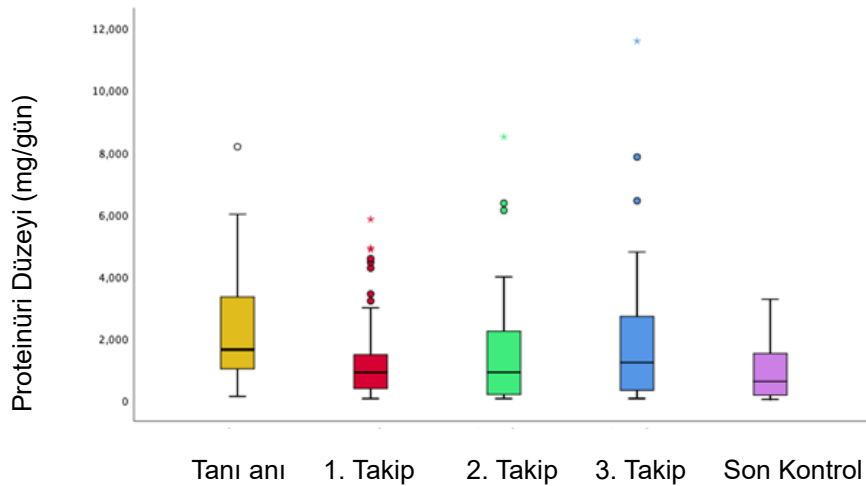
Serum GGT düzeylerine göre ayırım yapmadan tüm grup değerlendirildiğinde takiplerde proteinüri düzeyleri değişmiştir. Serum GGT düzeylerine göre gruplama yapıldığında bu anlamlılık analizde devam etmektedir. Başlangıç proteinüri düzeyleri tüm gruplarda takip eden ölçümlerden anlamlı olarak yüksektir. (Tablo 11)

Tablo 11. Gruplara göre proteinüri takibinin karşılaştırılması

Proteinüri	Tanı Anında	1. Takip	2. Takip	3. Takip	Son Takip	p
Tüm grup Median (IQR)	1636,4 (2330,2)	900,5 (1160,8)	906 (2074,1)	1222,6 (2453,8)	610,2 (893,6)	<0,001
A1 Median (IQR)	1482,5 (1244,7)	806,4 (1006,6)	852,4 (977,9)	608,6 (1115)	343 (838,5)	<0,001
A2 Median (IQR)	1639,8 (1826,5)	1119,7 (1592)	1003,4 (1931)	1721 (2439,3)	1147,8 (1106,5)	0,024
A3 Median (IQR)	3745,8 (3050,0)	926 (2793)	847 (3602,5)	1624 (3434,8)	1164 (1617,8)	0,003

Nonparametrik dağılan sürekli veriler, bağımlı gruplar arasındaki karşılaştırmalar için Median (IQR) olarak sunulmuştur. Bu verilerin analizinde Friedman testi kullanılmıştır.

Aşağıdaki Şekil 2’de GGT gruplaması yapılmadan tüm grupta proteinüri düzeylerinin karşılaştırılması gösterilmektedir.



Şekil 2. Takiplerde proteinüri düzeylerinin karşılaştırılması

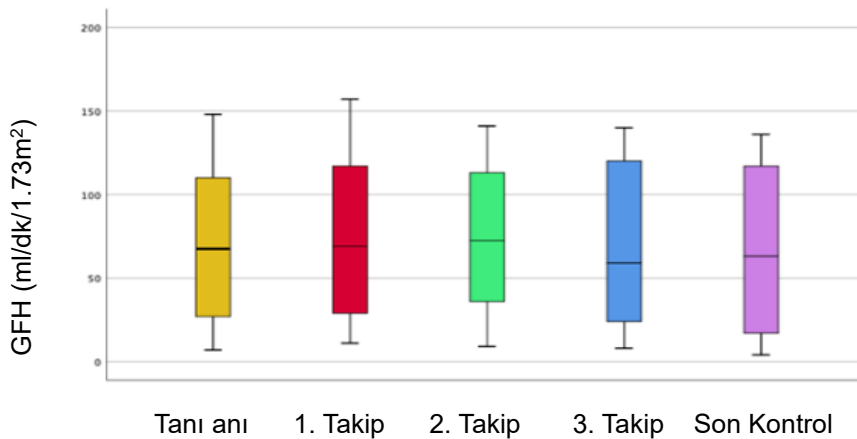
Serum GGT düzeylerine göre ayırım yapmadan tüm grup değerlendirildiğinde takiplerde GFH düzeyleri değişmiştir. Serum GGT düzeylerine göre gruplama yapıldığında bu anlamlılık analizde görülmemektedir. (Tablo 12)

Tablo 12. Gruplara göre GFH takibinin karşılaştırılması

GFH	Tanı Anında	1. Takip	2. Takip	3. Takip	Son Takip	p
Tüm grup Median (IQR)	67,5 (84)	69 (89)	72,5 (78)	59 (97)	63 (101)	0,046
A1 Median (IQR)	112 (45)	117 (26)	115 (34)	115 (26)	112 (37)	0,249
A2 Median (IQR)	61 (53)	57 (26)	60,5 (48)	37,5 (51)	36,5 (56)	0,403
A3 Median (IQR)	28 (51)	29 (81)	37 (56)	34 (71)	31 (79)	0,456

Nonparametrik dağılan sürekli veriler, bağımlı gruplar arasındaki karşılaştırmalar için Median (IQR) olarak sunulmuştur. Bu verilerin analizinde Friedman testi kullanılmıştır.

Aşağıdaki Şekil 3'te GGT gruplaması yapılmadan tüm grupta GFH düzeylerinin karşılaştırılması gösterilmektedir.



Şekil 3. Takiplerde GFH düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 13 'te hastalara uygulanan tedaviler gösterilmiştir.

Tablo 13. Gruplara göre uygulanan tedaviler

Tedavi Durumu	A1 (n=17)	A2 (n=18)	A3 (n=15)
Tedavi almamış n (%)	2 (11,8)	0 (0)	0 (0)
Non-immünsüpresif tedavi n (%)	10 (58,8)	4 (22,2)	1 (6,6)
Steroid tedavisi n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (13,3)
Non-immünsüpresif+steroid tedavisi n (%)	1 (5,9)	6 (33,3)	2 (13,3)
Steroid+immünsüpresif tedavi n (%)	4 (23,5)	8 (44,4)	10 (66,6)

Serum GGT düzeylerine göre yapılan gruplamalar kronik hemodiyaliz nakil ve sağkalım durumuna göre anlamlı olarak farklı değildir. (Tablo 11)

Tablo 14. Gruplara göre kronik hemodiyaliz, nakil ve sağkalım durumunun karşılaştırılması

	A1 (n=17)	A2 (n=18)	A3 (n=15)	p
Kronik hemodiyaliz				
Evet n (%)	2 (11,8)	5 (27,8)	7 (46,7)	0,09
Hayır n (%)	15 (88,2)	13 (72,2)	8 (53,3)	
Nakil				
Evet n (%)	2 (11,8)	2 (11,1)	2 (86,7)	0,98
Hayır n (%)	15 (88,2)	16 (88,9)	13 (86,7)	
Sağkalım				
Sağ n (%)	17 (100)	16 (88,9)	12 (80)	0,167
Ölü n (%)	0 (0)	2 (11,1)	3 (20)	

Kategorik veriler, yüzdeler dilimler n (%) şeklinde ifade edilmiş ve bu verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi tercih edilmiştir.

V. TARTIŞMA

IgAN, tüm dünyada yaygın olarak görülen SDBY'ne ilerleyebilen, hastalık gelişimi ve prognozunda etkili çok sayıda faktöre sahip kompleks bir hastalıktır(1). Patogenezi henüz kesin olarak açıklığa kavuşturulmamış olmakla birlikte inflamatuvar süreçlerin bu patofizyolojik duruma katkıda bulunan temel mekanizmalar olduğu varsayılmaktadır(161). Oksidatif stresin ve inflamasyonun proteinüriye ve SDBY'ne yol açabileceği gösterilmiştir (12,13). Serum GGT düzeyinin oksidatif stres ile ilişkisi literatürde birçok çalışmada tespit edilmiştir(11,145). Çalışmamızda serum GGT düzeyinin histopatolojik olarak IgAN tanısı almış hastalarda klinik, laboratuvar ve patolojik verilerle ilişkisi araştırıldı. Tanı anındaki serum GGT düzeylerinin proteinüri, böbrek yetmezliği derecesi ve inflamatuvar parametreler olan sedimantasyon, ferritin, CRP ile ilişkili olduğu saptandı. Ayrıca serum GGT düzeyleri arttıkça tübüler atrofi/interstisyel fibrozisin daha şiddetli olduğu tespit edildi. Literatüre bakıldığında IgAN tanılı hastalarda serum GGT düzeyinin proteinüri ve kreatininle ilişkisi gösterilmiş olsa da bu çalışma IgAN tanılı hastalarda histopatolojik bulgularla serum GGT ilişkisini tespit edilen ilk çalışmadır.

Literatürde serum GGT düzeyleriyle oksidatif stres ilişkisinden bahseden birçok çalışma bulunmaktadır. Koenig ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmada serum GGT'nin hipertansiyon, insülin direnci, arter kalsifikasyonu, albüminüri, lipitler, kreatinin, ürik asit, HbA1c ve CRP ile düzeylerinin ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Serum ferritin seviyelerinin, serum GGT seviyelerine yakından paralel olduğunu ve GGT'nin, serbest demir varlığında arter duvarında oksidatif strese neden olduğunu saptamışlardır. Serum GGT'nin azalmış GSH seviyeleri ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir(11). Lee ve arkadaşları 2004 yılında yaptığı derlemede GGT'nin demir veya diğer geçiş metallerinin varlığında reaktif oksijen türlerinin oluşumunda da rol oynayabileceğini belirtmişlerdir. Serum GGT'nin oksidatif stresin erken ve duyarlı bir belirteci olabileceğini bildirmişlerdir(145).

Nerpin ve arkadaşlarının 647 olgu ile yaptığı çalışmada yaşlı hastalardaki hafif böbrek yetmezliğinde inflamasyon ve oksidatif stresin rolü araştırılmıştır.

Böbrek fonksiyon bozukluğunun erken evrelerinde sitokin aracılı inflamasyonun rol oynadığını ancak siklooksijenaz aracılı inflamasyonun bu aşamada rol oynamadığını saptamışlardır(13). Jha ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmada diyabetik böbrek hastalığında oksidatif stresin rolü araştırılmıştır. Diyabetteki renal oksidatif stresin, kronik hiperglisemiye yanıt olarak pro-oksidan seviyeleri arasında dengesizliğe neden olan ve antioksidan savunma mekanizmalarına karşı koyan bir dizi patolojik olayın sonucu olduğunu saptamışlardır. Oluşan reaktif oksijen radikallerinin oluşturduğu oksidatif stres ve inflamasyonun albüminüri ve böbrek yetmezliğine sebep olabileceği bildirilmiştir.(12).

Kazan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IgAN tanısı bulunan hastalar tanı anındaki serum GGT düzeylerine göre 4 gruba ayrılmıştı. Gruplar demografik ve laboratuvar verileri açısından karşılaştırıldı. İdiyopatik IgAN'li hastalarda artan serum GGT düzeylerinin artan proteinüriye eşlik ettiği saptandı. Serum GGT düzeyleri arttıkça böbrek fonksiyonlarının daha kötü seyir gösterdiği saptandı. (162). Bizim çalışmamızda da artan serum GGT düzeylerinin artan proteinüri ve azalan böbrek fonksiyonlarına eşlik ettiği saptanmıştır.

Ko ve arkadaşlarının 2017 yılında Kore'de diyabetik olmayan ve böbrek fonksiyonları korunmuş 3948 olgu ile yaptığı çalışmada serum GGT düzeyi ile albüminüri arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı. Serum GGT değeri ≤ 30 IU/L ile karşılaştırıldığında, GGT >30 IU/L olan olgularda 1,96 kat daha fazla albüminüri olduğu saptanmıştır(159). Bizim çalışmamızda da artan serum GGT düzeyi artan albüminüriye eşlik etmektedir.

Li ve arkadaşlarının 2015 yılında Avustralya'da 1971 olgu ile yaptığı çalışmada albüminürisi olan ve olmayan kişiler ağırlık, bel çevresi, kan basıncı, açlık glikozu, lipid profili, GGT, sigara içme, alkol alımı ve fiziksel aktivite açısından karşılaştırıldı. Albüminürinin kilo, hiperglisemi, obezite ve yüksek serum GGT düzeyleri ile ilişkili olduğu saptandı(163). Bizim çalışmamızda ise GGT grupları açlık kan şekeri, VKİ, trigliserid, hipertansiyon, diyabet gibi metabolik sendrom bileşenleri açısından benzer

olmasına rağmen, idiyopatik IgAN hastalarında serum GGT düzeyleri arttıkça albüminüri ve proteinürinin arttığı görülmektedir.

Ryu ve arkadaşlarının 2007 yılında Kore’de yaptığı çalışmada 10337 olgu çalışmaya dahil edilmiş. Serum GGT düzeyleri ile kronik böbrek hastalığı gelişme riski arasındaki ilişkiyi incelemek için prospektif bir çalışma yapılmış. Diyabeti ve hipertansiyonu olmayan olgularda, serum GGT'nin başlangıçtaki kronik böbrek hastalığı gelişimi için erken bir belirleyici olabileceği saptanmıştır(155).

Yılmaz ve arkadaşları 2012 yılında GGT'nin oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu ile ilişkisini göz önünde bulundurarak bir çalışma yayınlamış. 214 diyabetik olmayan kronik böbrek hastası ile katıldığı çalışmada hastaların serum GGT, CRP düzeyleri, GFH ve 24 saatlik idrarda proteinürisi ölçülmüş. Brakiyal arterin endotel bağımlı vazodilatasyonu, yüksek çözünürlüklü ultrason kullanılarak değerlendirilmiş. Serum GGT düzeylerinin endotel disfonksiyonu ile anlamlı derecede ilişkili olduğu saptanmış. Kronik böbrek hastalarında serum GGT düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür(160). Bizim çalışmamızda da serum GGT düzeyleri arttıkça böbrek fonksiyon testlerinin daha kötü seyir gösterdiği saptanmıştır.

Coppo ve arkadaşlarının 2014 yılında 13 Avrupa ülkesinde 1147 IgAN tanılı hasta ile yaptığı VALIGA çalışmasında Oxford sınıflamasının prognoz üzerindeki etkisi araştırılmış. Çalışma M, S ve T skorlarının bağımsız olarak GFH kaybını ve daha düşük böbrek sağkalımını öngördü. GFH 30ml/dk/1,73 m² altında olan bireylerde, M ve T skorlarının bağımsız olarak mortalite üzerinde etkili olduğu bulundu(164). Gowrishankar ve arkadaşları yaptığı çalışmada IgAN patolojisinde sık kullanılan Oxford sınıflamasının klinik ve hastalık prognozu ilişkisi araştırılmış. 3345 IgAN tanısı bulunan hastayla yapılan çalışmada Oxford sınıflamasının hematüri, hipertansiyon, proteinüri ve böbrek yetmezliği ilişkisi araştırılmış. S skorunun hipertansiyon; E, T ve C skorlarının kreatinin düzeyi ve hematüri derecesi; T skorunun proteinüri ile ilişkili olduğunu saptanmıştır(165). Shen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada izole mikroskobik hematürisi olan ve ortalama 92 ± 28 ay takip edilen 135 IgAN tanılı hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Renal progresyonla ilişkili

faktörleri belirlemek için başlangıçtaki klinik ve patolojik veriler gözden geçirilmiştir. Tübülointerstisyel lezyonların SDBY'ye ilerleme açısından yüksek risk oluşturduğu belirtilmiştir(166). Bizim çalışmamızda patoloji yönünden sadece tübüler atrofi/interstisyel fibrozis skoru GGT grupları arasında anlamlı farklılık göstermiş olup prognoz açısından önemli rol oynayabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda serum GGT düzeylerinin proteinüri ile ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda tübüler atrofi/interstisyel fibrozis skorunun proteinüri ile ilişkili olabileceği de saptanmıştır.

Chen ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı retrospektif kohort çalışmasında kresentik IgAN hastalarının, kresentik olmayanlara göre daha kötü sağkalıma sahip olduğu ortaya konmuştur(167). Zhang ve arkadaşlarının 2018 yılında Çin'de yaptığı çalışmada ise kresentik IgAN hastalarının kresentik olmayanlara göre daha şiddetli klinik ve patolojik belirtilere sahip olduğu saptanmıştır. Fakat bir yıldan fazla takip edilen IgAN hastalarında kresent formasyonu ve böbrek fonksiyonlarının progresyonu arasında ilişki gösterilememiştir(168). Bizim çalışmamızda ise GGT grupları arasında kresent oluşumu açısından fark görülmemiştir.

Bir çalışmada IgAN'li hastalarda patolojik olarak IgA ile birlikte IgG birikiminin olguların yaklaşık üçte birinde olduğu ve kötü prognoz için bağımsız bir risk faktörü olabileceği saptanmıştır(32). Yayımlanmış 13 biyopsi serisinden derlenen 2249 IgAN vakasının %43'ünde IgG ve %54'ünde IgM pozitifliği görülmüştür. C3 glomerüler boyama IgAN biyopsilerinin %90-95'inden fazlasında mevcuttur. C1q genellikle negatiftir (vakaların %90'ında), vakaların %10'undan azı düşük (<1+) ortalama yoğunlukta yetersiz C1q boyaması sergiler(30). Bizim çalışmamızda ise GGT grupları arasında C3 ve IgG boyanma açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Çalışmamızda hiçbir hastada IgM ve C1q boyanma görülmemiştir.

Çalışmamızda tüm grupta biyopsi sırasındaki ortalama proteinüri düzeyi $2198,16 \pm 1642,16$ mg/gün olarak hesaplandı. Maixnerova ve arkadaşlarının 2014 yılında Çek Cumhuriyeti'nde yaptığı çalışmada IgAN hastalarının başlangıç ortalama proteinüri düzeyi 2510 ± 2860 mg/gün olarak saptanmıştır(169). Reich ve arkadaşlarının Kanada'da yaptığı çalışmada 542

IgAN hastası incelenmiş ve proteinürinin prognoz üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Başlangıç proteinürisi 2370 ± 2500 mg/gün olarak hesaplanmıştır(86). Okonogi ve arkadaşlarının 2018 yılında Japonya'da yaptığı çalışmada IgAN hastalarında klinik ve patolojik incelemenin prognoz ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmada ortalama proteinüri düzeyi 810 mg/gün olarak hesaplanmıştır. Doğu Asya ülkelerinde daha erken yaşta rutin idrar taraması yapılması sebebiyle hastalar daha erken evrelerde tetkik edilmekte ve renal biyopsi yapılmaktadır. Bu nedenle bu ülkelerde yapılan çalışmalarda başlangıç idrar proteini daha düşük saptanmaktadır(170). Çalışmamız başlangıç ortalama proteinüri düzeyi açısından Avrupa ve Amerika'da yapılan çalışmalara benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda IgAN tanılı hastaların %20'sinde nefrotik düzeyde proteinüri mevcuttur.

Proteinüri IgAN'de en güçlü prognostik faktörlerden biri olarak kabul edilir. Literatürde IgAN tanılı hastalarda artmış proteinüri ve kötü prognoz arasında ilişki olduğunu belirten birçok çalışma bulunmaktadır(83,170,171). 2012 KDIGO kılavuzu IgAN'de proteinürinin en güçlü prognostik faktör olduğunu ve birçok büyük gözlemsel çalışmada ve aynı zamanda prospektif çalışmalarda diğer risk faktörlerinden bağımsız doz bağımlı bir etkisi olduğunu ifade etmektedir(69). Çalışmamızda GGT grupları arasında proteinüri ve albüminüri düzeyi açısından anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Serum GGT düzeyi yükseldikçe proteinüri ve albüminüri artmaktadır.

Çalışmamızda tüm grupta biyopsi sırasındaki ortalama değeri GFH değeri 70 ml/dk/1,73 m² olarak saptandı. Moriyama ve arkadaşlarının Japonya'da IgAN tanılı 1012 hasta ile yaptığı 30 yıllık tek merkezli retrospektif kohort çalışmasında biyopsi sırasında ortalama GFH değeri 78,5 ml/dk/1,73 m² olarak saptanmış(4). Coppo ve arkadaşlarının 2014 yılında 13 Avrupa ülkesinde 1147 IgAN tanılı hasta ile yaptığı VALIGA çalışmasında ortalama başlangıç GFH değeri 73 ml/dk/1,73 m² olarak saptanmış(164). Çalışmamız bu açıdan literatür ile benzerlik göstermekteydi.

Wakai ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı prospektif çalışmada IgAN hastalarında renal prognozu öngörmek amaçlanmış. Tanı anındaki serum kreatinini ve GFH, SDBY için önemli öngürücü olarak belirlenmiştir(84). Bir

başka çalışmada, IgAN tanılı 206 hasta ortalama 9,2 yıl takip edilmiş ve serum kreatinin düzeyinin renal prognozu tahmin etmek için güvenilir risk faktörlerinden biri olduğu gösterilmiştir(172). Bizim çalışmamızda ise GGT grupları arasında tanı anındaki kreatinin ve GFH değerleri anlamlı farklılık göstermiştir. Serum GGT düzeyleri arttıkça tanı anındaki serum kreatinin yükselmekte GFH değeri düşmektedir. Tanı anındaki serum GGT düzeylerinin böbrek yetmezliğini öngörmeye rol oynadığı düşünülmüştür.

IgAN, patogenezi henüz kesin olarak açıklığa kavuşturulmamış olmakla birlikte inflamasyonun bu patofizyolojik duruma katkıda bulunan temel mekanizma olduğu varsayılmaktadır(161). Li ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı çalışmada IgAN tanılı hastalarda beyaz küre sayısı, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayıları dahil tam kan sayımı sonuçları tıbbi kayıtlardan toplanmış. NLO ve PLO değerleri hesaplanmıştır. Kontrollere kıyasla IgAN hastalarında tanı anında beyaz küre sayısı, nötrofil, NLO ve PLO seviyelerinin yüksek ve lenfosit seviyelerinin ise düşük olduğu tespit edilmiştir. Tek değişkenli sağkalım analizinde beyaz küre sayısı, nötrofil ve NLO'nun IgAN tanılı hastalarda prognoz ile anlamlı ilişkili olduğu saptanmıştır(124). Kaartinen ve arkadaşlarının IgAN tanılı 174 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada sistatin-C, kreatinin klirensi, CRP, albümin, IL-6 ve beyaz küre sayısının prognoz ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Sistatin-C düzeylerinin normal sınırları aşması veya kontroller arasında %20'den fazla yükselmesi, renal transplantasyon ve hemodiyaliz ilerleyici hastalık olarak tanımlanmıştır. CRP, albümin ve beyaz küre sayısının IgAN'ın prognozu ile önemli ölçüde ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Tüm inflamatuvar değişkenler, eşzamanlı böbrek fonksiyonu seviyesi ile de önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur(173). Başka bir çalışmada ise IgAN ilerlemesini erken tahmin eden belirteçler araştırılmıştır. IgAN tanılı 120 hasta prospektif bir kohort çalışmasına dahil edilmiş ve her hastada CRP seviyeleri belirlenmiştir. Başlangıçtaki GFH'nin %50 azalması, renal sonlanım noktası olarak seçilmiş ve hastalar buna göre iki gruba ayrılmıştır. İki grup arasında CRP düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır(174). Bizim çalışmamızda ise GGT grupları arasında beyaz küre sayısı, NLO, PLO, MPV gibi hematolojik

parametreler açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. ESH, CRP ve ferritin düzeyleri açısından GGT grupları arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Serum GGT düzeyi yükseldikçe ESH, CRP ve ferritin düzeyleri artmıştır. GGT grupları arasında albümin düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi.

Bu çalışma, bilindiği kadarıyla IgAN'de ESH düzeylerinin prognostik rolünün değerlendirildiği ilk çalışmadır. CRP'nin IgAN için prognostik önemini değerlendiren çalışma da oldukça az sayıdadır. Bu durum göz önüne alındığında, IgAN'de CRP ve ESH'nin prognostik değerini araştırmak için daha büyük bir örneklem ile yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Astor ve arkadaşları 21688 kronik böbrek hastasıyla yaptığı çalışmada daha düşük GFH ve daha yüksek proteinürinin, mortalite ve SDBY'yi bağımsız olarak öngördüğünü bildirmiştir(175). Bizim çalışmamızda da tanı anındaki serum GGT düşük seviyede seyreden grupta yüksek GFH, düşük proteinüri ve uzun dönemde iyi prognoz olduğu görülmüştür. Tanı anındaki serum GGT yüksek seviyede seyreden grupta daha düşük GFH, yüksek proteinüri ve uzun dönemde daha kötü prognoz olduğu görülmüştür.

Tanı anındaki serum GGT düzeyinin düşük seyrettiği hastalarda daha çok non-immünsüpresif tedaviler tercih edilirken tanı anındaki serum GGT düzeyi yükseldikçe steroid ve immünsüpresif tedavilerin daha çok tercih edildiği çalışmamızda tespit edilmiştir. Hasta takiplerinde tüm gruba bakıldığında GFH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme görülmüştür. GGT gruplarına ayrı ayrı bakıldığında GFH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görülmemiştir. Hasta takiplerinde bakılan proteinüri düzeyleri hem tüm grupta hem de GGT gruplarında belirgin derecede azalmıştır. GGT grupları arasında nakil ve sağkalım açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Kronik hemodiyalize giren hasta sayısı tanı anındaki serum GGT düzeyleri yüksek olan grupta daha fazla bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir. Hasta sayısının az olması bu anlamda kısıtlayıcı faktör olarak görülebilir.

Moriyama ve arkadaşlarının Japonya'da IgAN tanılı 1012 hasta ile yaptığı 30 yıllık tek merkezli retrospektif kohort çalışmasında hastaların %40,5'i

erkekti(4). Coppo ve arkadaşlarının 2014 yılında 13 Avrupa ülkesinde 1147 IgAN tanılı hasta ile yaptığı VALIGA çalışmasında hastaların %73'ü erkek olarak saptanmıştı(164). Çalışkan ve arkadaşlarının 2016 yılında Türkiye'de yaptığı çalışmada IgAN prognozunda ürik asit ve komplemanların rolü araştırılmış. Çalışmada 111 hastanın %62,2'si erkek olarak saptanmış(176). IgAN Amerika ve Avrupa'da kadınlara göre erkeklerde daha fazla görülmekteyken Doğu Asya'da cinsiyetler eşit derecede etkilenmektedir(2). Bizim çalışmamızda tüm grupta hastaların %54'ü erkekti. Çalışmamız Avrupa ve Amerika'daki çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

Okonogi ve arkadaşlarının 2018 yılında Japonya'da yaptığı çalışmada IgAN hastalarında klinik ve patolojik incelemenin prognoz ile ilişkisi araştırılmış. Erkek cinsiyetin SDBY'ye ilerlemeye anlamlı düzeyde ilişkili olduğu saptanmıştır(170). 2016 yılında Estonya'da Riispere ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IgAN tanılı hastalarda cinsiyetin prognoz üzerindeki etkisi araştırılmış. IgAN tanılı erkeklerde kadınlara göre daha kötü renal prognoz olduğu ve GFH düşüşünün daha hızlı olduğu saptanmıştır(177). Bizim çalışmamızda ise tanı anındaki serum GGT seviyeleri düşük olan grupta kadın popülasyonunun anlamlı düzeyde daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu sebeple IgAN tanılı kadın hastaların erkek hastalara göre daha iyi renal prognoz gösterdiği düşünülmüştür.

Çalışmamızda ortalama takip süresi tüm grupta $54,96 \pm 28,49$ ay olarak hesaplandı. IgAN her yaşta ortaya çıkabilmektedir ancak 20 ve 30'lu yaşlarda en yüksek insidansa sahiptir(2). Çalışmamızda ortalama tanı yaşı tüm grupta $36,54 \pm 12,88$ yıl olarak hesaplandı. Haas ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptığı çalışmada 244 IgAN hastası klinik ve patolojik olarak incelenmiştir. Çalışmada tanı yaşını ortalama 35 ± 14 yıl olarak hesaplanmıştır(88). Chen ve arkadaşları 2018 yılında minimal proteinürili IgAN tanılı hastalarda klinik ve patolojik özellikleri incelemiştir. Çalışmada ortalama tanı yaşı $34,7 \pm 9,46$ yıl olarak saptanmıştır(178). Çalışmamız tanı yaşı açısından literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Angel ve arkadaşlarının 2019 yılında İspanya'da yaptığı çalışmada yaşlı IgAN tanılı hastaların daha kötü prognozlu olduğu ve bu durumdan

antikoagölan tedavinin sorumlu olabileceği belirtilmiştir(179). Duan ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı çalışmada yaşlılığın IgAN'ın SDBY'ye ilerlemesi için bir risk faktörü olduğu ortaya çıkarılmıştır. Yaşlı IgAN hastalarında SDBY insidansının, yaşlı olmayan IgAN hastalarına göre 1,95 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır(180). Bizim alışmamızda ise GGT grupları arasında tanı yaşı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

F. Paolo Schena'nın yapmış olduğu retrospektif çalışmada IgAN tanılı hastalarda hipertansiyon görülme sıklığı Avustralya'da %52, Avrupa'da %24,7, Kuzey Amerika'da %24,2, Asya'da %6 olarak izlenmiştir(181). Çalışmamızda hastaların %8'inde diyabet, %56'sında hipertansiyon tanısı mevcuttu. Diyabet ve hipertansiyon literatürde kronik böbrek hastalığının önemli sebepleri olarak bilinmektedir(182). Hipertansiyon, IgAN için kötü prognoz göstergesidir(4). Berthoux ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı çalışmada IgAN tanısı almış hastalarda hemodiyaliz veya mortalite insidansı araştırılmıştır. Hipertansiyonu olan IgAN hastalarında, hipertansiyonu olmayanlardan çok daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, tedavi edilmediğinde hipertansiyonun ilerleyici böbrek hastalığına doğrudan katkıda bulunabileceği de bilinmektedir(83). Bizim alışmamızda GGT grupları arasından diyabet ve hipertansiyon yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hasta sayısının az olması bu anlamda kısıtlayıcı faktör olarak görülebilir.

Çalışmamızda tanı anında hastaların ortalama VKİ $25,84 \pm 4,69 \text{ kg/m}^2$ olarak hesaplandı. Berthoux ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı çalışmada IgAN hastaları arasında VKİ normal kişilerle karşılaştırıldığında obez hastalarda 1 g/gün'den fazla proteinüri prevalansının anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir(183). Wu ve arkadaşlarının 2018 yılında in'de yaptığı çalışmada 481 IgAN tanılı hasta retrospektif olarak taranmış. VKİ renal prognoz için bağımsız bir belirleyici olarak bulunmamıştır. Ancak VKİ yüksek kişilerde interstisyel fibrozisin daha yaygın olduğu saptanmıştır(184). 2022 yılında Kanbay ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde VKİ'nin IgAN prognozundaki rolü araştırılmıştır. Obezite ile daha düşük böbrek fonksiyonlarının ilişkili olabileceği ancak diğer böbrek hasarı ve sonuçlarına

ilişkin kanıtların yetersiz olduğu bildirilmiştir(185). Bizim çalışmamızda GGT grupları arasında VKİ yönünden fark saptanmamıştır. Hasta sayısının az olması bu anlamda kısıtlayıcı faktör olarak görülebilir.

Literatüre bakıldığında IgAN kliniğinde %30-40 oranında mikroskobik hematüri olduğu görülmektedir(5,17). Bizim çalışmamızda hastaların %78'inde mikroskobik hematüri saptanmıştır. Shen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada izole mikroskobik hematürisi olan ve ortalama 92 ± 28 ay takip edilen 135 IgAN tanılı hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Renal prognoz ile ilişkili faktörleri belirlemek için başlangıçtaki klinik ve patolojik veriler gözden geçirilmiştir. Hematürinin böbrek yetmezliği açısından yüksek risk altındaki hastaların belirlenmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir(166). Bizim çalışmamızda ise GGT grupları arasında hematüri ve lökositüri yönünden anlamlı farklılık görülmemiştir.

Sonuç olarak IgAN fizyopatolojisinin tam olarak açıklanabilmesi için yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir. IgAN kesin teşhisi ancak böbrek biyopsisi ile konulabilir. Tanının gecikmesi renal prognozunu kötüleşmesine yol açmaktadır. Çalışmalar devam etmesine rağmen tanı koydurucu non-invaziv yöntem henüz mevcut değildir. İyi huylu ve yavaş seyirli bir hastalık olarak görülse de önemli oranda SDBY'ye sebep olmaktadır. Hastalığa yönelik efektif bir tedavi henüz bulunamamıştır. Literatüre bakıldığında IgAN prognozunu tahmin etmek için kullanılabilecek belirteçlerin arayışı devam etmektedir. Devam eden çalışmalar daha etkin tanı ve tedavi modellerine olanak sağlayacaktır.

Çalışmamızın retrospektif bir çalışma oluşu, vaka sayısının azlığı, hasta takiplerinde oluşan aksaklıklar ve takip süresinin kısalığı çalışmanın sınırlılıkları arasında sayılabilir.

VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

IgAN, yeni tedavi yaklaşımlarının gerekli olduğu, sınırlı tedavi seçeneklerine sahip, henüz aydınlatılamamış birçok noktası bulunan, SDBY'ne ilerleyebilen yaygın bir primer glomerülonefrittir. Literatüre bakıldığında IgAN prognozunu tahmin etmek için kullanılabilecek belirteçlerin arayışı devam etmektedir.

Çalışmamızda Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Nefroloji bölümünde 2013-2023 yılları arasında histopatolojik inceleme ile IgAN tanısı almış 27'si erkek 50 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalar tanı anındaki serum GGT düzeylerine göre gruplara ayrılmış demografik, laboratuvar ve patolojik verileri kaydedilmiş ve karşılaştırılmıştır.

- * Tanı anındaki serum GGT düzeyi yükseldikçe hastalarda daha yüksek üre, kreatinin daha düşük GFH saptandı.
- * Tanı anındaki serum GGT düzeyi yükseldikçe daha yüksek albüminüri ve proteinüri tespit edildi.
- * Tanı anındaki serum GGT düzeyi yüksek seyreden hastalarda tübüler atrofi/interstisyel fibrozis daha sık görüldü.
- * Tanı anındaki serum GGT düzeylerinin düşük seyrettiği grupta kadın hastaların çoğunlukta olduğu görüldü.
- * GGT grupları arasında metabolik sendrom ile ilişkili glikoz değeri, lipit profili, VKİ değeri, diyabet ve hipertansiyon sıklığı benzerdi.
- * Tanı anındaki serum GGT düzeyleri yükseldikçe inflamatuvar belirteçler CRP, ESH ve ferritinin yükseldiği görüldü.
- * İmmünsüpresif tedavilerin tanı anındaki serum GGT düzeylerinin yüksek olduğu grupta daha çok tercih edildiği saptandı.
- * Tanı anındaki serum GGT düzeylerinin IgAN prognozunu tahmin etmede yardımcı olabileceği düşünüldü.

IgAN, SDBY ve mortalite ile sonuçlanabilmektedir. Tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Prognostik faktörler iyi değerlendirilmeli, ona göre takip ve tedavi düzenlenmelidir. Hastalığa erken tanı konulup yakın takip edilmesi ve

tedavinin düzenlenmesi renal prognoz açısından önemlidir. IgAN şüphesi olan hastalara yönelik biyopsi endikasyonları nefrologlar arasında farklılık göstermektedir. Bu durum tanı ve tedaviyi geciktirmektedir. Serum GGT düzeyleri endotel disfonksiyonu, oksidatif stres ve inflamasyon ile ilişkilidir. Artmış oksidatif stres ve inflamasyon proteinüri ve kronik böbrek hastalığına ilerlemeye neden olmaktadır. Bu çalışmada tanı anındaki serum GGT düzeyleri ile proteinüri ilişkisinin araştırılması amaçlandı. Çalışmamızda serum GGT düzeyleri ile proteinüri ve böbrek yetmezliği ilişkisi göz önünde bulundurularak tanı anındaki serum GGT düzeylerinin IgAN tanılı hastalarda prognozu öngörmede önemli bir belirteç olabileceği düşünülmüştür. IgAN tanı, takip, tedavi ve prognozunu aydınlatmak için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Devam eden çalışmalar IgAN'da daha etkin tanı ve tedavi modellerine olanak sağlayacaklardır.

VII. ÖZET

Immunglobulin A Nefropatili Hastalarda Tanı Anındaki Gama Glutamil Transferaz Düzeylerinin Renal Prognoz ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

Amaç: Immunglobulin A Nefropati (IgAN), tüm dünyada böbrek yetmezliğine ilerleyebilen yaygın görülen bir primer glomerülonefrittir. IgAN tamamen iyi huylu bir durumdan hızla ilerleyen böbrek yetmezliğine kadar değişen çok değişken bir seyir gösterebilir. IgAN patogeneğinde inflamatuvar süreçlerin bu patofizyolojik duruma katkıda bulunan temel mekanizmalar olduğu varsayılmaktadır. Gama Glutamil Transferaz (GGT) oksidatif stres, inflamasyon, hücrel antioksidan eksikliği ve çeşitli hastalık durumları için öngörücü bir belirteç olduğu bilinmektedir. Artmış oksidatif stres ve inflamasyon proteinüri ve kronik böbrek hastalığına ilerlemeye neden olmaktadır. IgAN tanılı hastalarda tanı anındaki serum GGT düzeylerinin klinik, laboratuvar ve patolojik verilerle ilişkisinin incelenmesi planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamızda 01.01.2013 ile 01.01.2023 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Nefroloji Kliniğinde takipli IgAN tanılı hastaların verileri retrospektif olarak taranmıştır. Bu hastaların demografik özellikleri, ek hastalıkları, laboratuvar parametreleri ve patolojik verileri kaydedilmiştir. Hastalar tanı anındaki serum GGT düzeylerine göre 3 gruba ayrılmış olup verilerin karşılaştırılması planlanmıştır.

Bulgular: IgAN tanısı bulunan toplam 50 hasta değerlendirildi. Değerlendirmeye alınan hastaların %54'ünü erkek cinsiyet oluşturmaktaydı. Hastaların ortalama tanı yaşı $36,54 \pm 12,88$ yıl olarak hesaplandı. Hastalar tanı anındaki serum GGT düzeylerine göre 3 gruba ayrıldı ve verileri karşılaştırıldı. GGT düzeylerinin düşük seyrettiği grupta kadın cinsiyet çoğunlukta idi. GGT düzeyleri yüksek olan grupta proteinürinin artmış olduğu görüldü. GGT düzeyleri yüksek olan grupta böbrek yetmezliği ve kronik hemodiyaliz durumunun daha fazla olduğu saptandı. GGT düzeyleri yükseldikçe inflamatuvar parametrelerde artış olduğu tespit edildi. Patolojik olarak tübüler atrofi/interstisyel fibrozis sıklığının tanı anındaki serum GGT düzeylerinin yüksek seyrettiği grupta daha fazla olduğu görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda IgAN tanısı bulunan hastalarda tanı anındaki serum GGT düzeylerinin renal prognozu öngörmede önemli bir belirteç olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: immunglobulin A nefropati, gama glutamil transferaz, renal prognos

VIII. ABSTRACT

Evaluation of the Relationship between Gamma Glutamyl Transferase Levels at Diagnosis and Renal Prognosis in Patients with Immunoglobulin A Nephropathy

Introduction and aim: Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) is a common primary glomerulonephritis worldwide that can progress to renal failure. IgAN can have a very variable course, ranging from a completely benign condition to rapidly progressing renal failure. In the pathogenesis of IgAN, inflammatory processes are assumed to be the main mechanisms contributing to this pathophysiological condition. Gamma Glutamyl Transferase (GGT) is known to be a predictive marker for oxidative stress, inflammation, cellular antioxidant deficiency and various disease states. Increased oxidative stress and inflammation cause proteinuria and progression to chronic kidney disease. It was planned to examine the relationship between serum GGT levels at the time of diagnosis and clinical, laboratory and pathological data in patients diagnosed with IgAN.

Materials and Methods: In our study, the data of patients diagnosed with IgAN who were followed up at Manisa Celal Bayar University Nephrology Clinic between 01.01.2013 and 01.01.2023 were retrospectively scanned. Demographic characteristics, comorbidities, laboratory parameters and pathological data of these patients were recorded. The patients were divided into 3 groups according to their serum GGT levels at the time of diagnosis, and it was planned to compare the data.

Results: A total of 50 patients diagnosed with IgAN were evaluated. 54% of the patients evaluated were male. The average age at diagnosis of the patients was calculated as 36.54 ± 12.88 years. The patients were divided into 3 groups according to their serum GGT levels at diagnosis and their data were compared. In the group where GGT levels were low, female gender was the majority. It was observed that proteinuria increased in the group with high GGT levels. Renal failure and chronic hemodialysis were found to be more common in the group with high GGT levels. It was determined that as GGT levels increased, inflammatory parameters increased. Pathologically, the frequency of tubular atrophy/interstitial fibrosis was observed to be higher in the group with high serum GGT levels at the time of diagnosis.

Conclusion: In our study, it was thought that serum GGT levels at the time of diagnosis could be an important marker in predicting renal prognosis in patients diagnosed with IgAN.

Keywords: immunoglobulin A nephropathy, gamma glutamyl transferase, renal prognosis

IX. KAYNAKLAR

1. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med*. 2013 Jun 20 ;368(25):2402–14.
2. Yeo SC, Goh SM, Barratt J. Is immunoglobulin A nephropathy different in different ethnic populations? *Nephrology*. 2019;24(9):885–95.
3. Ozturk S, Sumnu A, Seyahi N, Gullulu M, Sipahioglu M, Artan S, et al. Demographic and clinical characteristics of primary glomerular diseases in Turkey. *Int Urol Nephrol*. 2014 Dec 1;46(12):2347–55.
4. 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. 2014 Mar 21;9(3):12.
5. Donadio J V., Grande JP. IgA nephropathy. *N Engl J Med*. 2002 Sep 5;347(10):738–48.
6. Lafayette RA, Kelepouris E. Immunoglobulin A Nephropathy: Advances in Understanding of Pathogenesis and Treatment. *Am J Nephrol*. 2018 Jun 1;47(Suppl. 1):43–52.
7. Zhang YM, Zhang H. Update on treatment of immunoglobulin A nephropathy. *Nephrology*. 2018 Oct 1; 23:62–7.
8. Suzuki H. Biomarkers for IgA nephropathy on the basis of multi-hit pathogenesis. *Clin Exp Nephrol*. 2019 Jan 22;23(1):26.
9. 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 Aug 20;7(8).
10. Sotil EU, Jensen DM. Serum enzymes associated with cholestasis. *Clin Liver Dis*. 2004 Feb 1;8(1):41–54.
11. Koenig G, Seneff S. Gamma-Glutamyltransferase: A Predictive Biomarker of Cellular Antioxidant Inadequacy and Disease Risk. *Dis Markers*. 2015;2015
12. Jha JC, Banal C, Chow BSM, Cooper ME, Jandeleit-Dahm K. Diabetes and Kidney Disease: Role of Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal*. 2016 Oct 10;25(12):657.
13. Nerpin E, Helmersson-Karlqvist J, Risérus U, Sundström J, Larsson A, Jobs E, et al. Inflammation, oxidative stress, glomerular filtration rate, and albuminuria in elderly men: a cross-sectional study. *BMC Res Notes*. 2012; 5:537.
14. 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 Jan 1 ;17(1):64–9.

15. McGrogan A, Franssen CFM, De Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011 Feb 1 ;26(2):414–30.
16. O'Shaughnessy MM, Hogan SL, Thompson BD, Coppo R, Fogo AB, Jennette JC. Glomerular disease frequencies by race, sex and region: results from the International Kidney Biopsy Survey. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018 Apr 1 ;33(4):661.
17. Galla JH. IgA nephropathy. *Kidney Int*. 1995 ;47(2):377–87.
18. Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: Analysis based on 13,519 renal biopsies. *Kidney Int*. 2004 Sep 1;66(3):920–3.
19. Turkmen A, Sumnu A, Cebeci E, Yazici H, Eren N, Seyahi N, et al. Epidemiological features of primary glomerular disease in Turkey: a multicenter study by the Turkish Society of Nephrology Glomerular Diseases Working Group. *BMC Nephrol*. 2020 Dec 1;21(1):1–11
20. Barratt J, Feehally J, Smith AC. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Semin Nephrol*. 2004 May 1 ;24(3):197–217.
21. Satoskar AA, Nadasdy G, Plaza JA, Sedmak D, Shidham G, Hebert L, et al. Staphylococcus infection-associated glomerulonephritis mimicking IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 ;1(6):1179–86.
22. Park JS, Song JH, Yang WS, Kim SB, Kim YK, Hong CD. Cytomegalovirus is not specifically associated with immunoglobulin A nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1994 Feb ;4(8):1623–6.
23. Bryson Waldo F, Tomana M, Britt WJ, Julian BA, Mestecky J. Non-Specific Mesangial Staining With Antibodies Against Cytomegalovirus In Immunoglobulin-A Nephropathy. *The Lancet*. 1989 Jan 21 ;333(8630):129–31.
24. Suzuki S, Sato H, Tsukada H, Arakawa M, Nakatomi Y. Haemophilus parainfluenzae antigen and antibody in renal biopsy samples and serum of patients with IgA nephropathy. *The Lancet*. 1994 Jan 1 ;343(8888):12–6.
25. Nasr SH, Markowitz GS, Whelan JD, Albanese JJ, Rosen RM, Fein DA, et al. IgA-dominant acute poststaphylococcal glomerulonephritis complicating diabetic nephropathy. *Hum Pathol*. 2003 Dec 1;34(12):1235–41.
26. Koyama A, Sharmin S, Sakurai H, Shimizu Y, Hirayama K, Usui J, et al. Staphylococcus aureus cell envelope antigen is a new candidate for the induction of IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2004 Jul 1 ;66(1):121–32.
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 Jan; 6(1):74–86.

28. Hsu SIH, Ramirez SB, Winn MP, Bonventre J V., Owen WF. Evidence for genetic factors in the development and progression of IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2000 ;57(5):1818–35.
29. Kiryluk K, Li Y, Scolari F, Sanna-Cherchi S, Choi M, Verbitsky M, et al. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. *Nat Genet*. 2014 Nov 5 ;46(11):1187.
30. Magistroni R, D'Agati VD, Appel GB, Kiryluk K. New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2015 Nov 1 ;88(5):974.
31. Bellur SS, Troyanov S, Cook HT et al. Immunostaining findings in IgA nephropathy: correlation with histology and clinical outcome in the Oxford classification patient cohort. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011 Aug 1 ;26(8):2533–6.
32. Shin DH, Lim BJ, Han IM, Han SG, Kwon YE, Park KS, et al. Glomerular IgG deposition predicts renal outcome in patients with IgA nephropathy. *Modern Pathology*. 2016 Jul 1 ;29(7):743–52.
33. Roberts ISD. Pathology of IgA nephropathy. *Nature Reviews Nephrology* 2014 10:8. 2014 May 27 ;10(8):445–54.
34. 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 Jun ;17(6):1724–34.
35. Espinosa M, Ortega R, Sanchez M, Segarra A, Salcedo MT, Gonzalez F, et al. Association of C4d deposition with clinical outcomes in IgA nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2014 May 5 ;9(5):897–904
36. Emancipator SN. IgA Nephropathy: Morphologic Expression and Pathogenesis. *American Journal of Kidney Diseases*. 1994 Mar 1 ;23(3):451–62.
37. Suzuki K, Honda K, Tanabe K, Toma H, Nihei H, Yamaguchi Y. Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. *Kidney Int*. 2003 Jun 1 ;63(6):2286–94.
38. Gaber LW, Khan FN, Graviss EA, Nguyen DT, Moore LW, Truong LD, et al. Prevalence, Characteristics, and Outcomes of Incidental IgA Glomerular Deposits in Donor Kidneys. *Kidney Int Rep*. 2020 Nov 1 ;5(11):1914–24.

39. Hiki Y, Odani H, Takahashi M, Yasuda Y, Nishimoto A, Iwase H, et al. Mass spectrometry proves under-O-glycosylation of glomerular IgA1 in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2001 ;59(3):1077–85.
40. Berthoux F, Suzuki H, Thibaudin L, Yanagawa H, Maillard N, Mariat C, et al. Autoantibodies targeting galactose-deficient IgA1 associate with progression of IgA nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2012 Sep ;23(9):1579–87.
41. Lai KN, Tang SCW, Schena FP, Novak J, Tomino Y, Fogo AB, et al. IgA nephropathy. *Nature Reviews Disease Primers* 2016 2:1. 2016 Feb 11 ;2(1):1–20.
42. Tomana M, Novak J, Julian BA, Matousovic K, Konecny K, Mestecky J. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. *Journal of Clinical Investigation.* 1999 Jul 7 ;104(1):73.
43. Soares MF. An update on pathology of IgA nephropathy. *Brazilian Journal of Nephrology.* 2016 Dec 1 ;38(4):435–40.
44. Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts ISD, Troyanov S, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int.* 2009 Sep ;76(5):534–45.
45. Roberts ISD, Cook HT, Troyanov S, Alpers CE, Amore A, Barratt J, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int.* 2009 Sep ;76(5):546–56.
46. Haas M, Verhave JC, Liu ZH, Alpers CE, Barratt J, Becker JU, et al. A Multicenter Study of the Predictive Value of Crescents in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Feb 1 ;28(2):691–701.
47. 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 May 1 ;91(5):1014–21.
48. Markowitz G. Updated Oxford Classification of IgA nephropathy: a new MEST-C score. *Nature Reviews Nephrology* 2017 13:7. 2017 May 22 ;13(7):385–6.
49. Topham P, Feehally J. Glomerular disease as a cause of isolated microscopic haematuria. *QJM.* 1994;87(9):575.
50. Hall CL, Bradley R, Kerr A, Attoti R, Peat D. Clinical value of renal biopsy in patients with asymptomatic microscopic hematuria with and without low-grade proteinuria. *Clin Nephrol.* 2004 ;62(4):267–72.
51. Barratt J, Feehally J. IgA nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2005 ;16(7):2088–97.

52. Chacko B. IgA nephropathy in India: What we do know. *Ren Fail.* 2011 Feb ;33(1):102–7.
53. Gutiérrez E, González E, Hernández E, Morales E, Martínez MÁ, Usera G, et al. Factors that determine an incomplete recovery of renal function in macrohematuria-induced acute renal failure of IgA nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2007 Jan ;2(1):51–7.
54. Floege Jd, Feehally J. IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2000 Dec ;11(12):2395–403.
55. Saha MK, Julian BA, Novak J, Rizk D V. Secondary IgA Nephropathy. *Kidney Int.* 2018 Oct 1 ;94(4):674.
56. Waldherr R, Rambašek M, Duncker WD, Ritz E. Frequency of mesangial IgA deposits in a non-selected autopsy series. *Nephrol Dial Transplant.* 1989 ;4(11):943–6.
57. Szeto CC, Lai FMM, To KF, Yuk-Hwa Wong T, Chow KM, Cheung-Lung Choi P, et al. The natural history of immunoglobulin a nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *Am J Med.* 2001 Apr 15;110(6):434–7.
58. Yardımcıları E, Şumnu A, Cebeci E. Türk Nefroloji Derneği Ulusal Uzlaş Raporu Primer Glomerüler Hastalıkların Tanı ve Tedavisi
59. Selvaskandan H, Shi S, Twaij S, Cheung CK, Barratt J. Monitoring Immune Responses in IgA Nephropathy: Biomarkers to Guide Management. *Front Immunol.* 2020 Oct 6 ;11.
60. Serino G, Pesce F, Sallustio F, De Palma G, Cox SN, Curci C, et al. In a retrospective international study, circulating MIR-148b and let-7b were found to be serum markers for detecting primary IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2016 Mar 1 ;89(3):683–92.
61. Suzuki H, Fan R, Zhang Z, Brown R, Hall S, Julian BA, et al. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J Clin Invest.* 2009 Jun 6 ;119(6):1668.
62. Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Lee JY, Tomana M, Julian BA, Mestecky J, et al. Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels. *Kidney Int.* 2007 Jun 1 ;71(11):1148–54.
63. Hotta O, Furuta T, Chiba S, Tomioka S, Taguma Y. Regression of IgA nephropathy: A repeat biopsy study. *American Journal of Kidney Diseases.* 2002 Mar 1 ;39(3):493–502.
64. Barratt J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2006 Jun 1 ;69(11):1934–8.

65. Appel GB, Waldman M. The IgA nephropathy treatment dilemma. *Kidney Int.* 2006 Jun 1;69(11):1939–44.
66. Chapter 10: Immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int Suppl* (2011). 2012 Jun ;2(2):209.
67. Coppo R. Treatment of IgA nephropathy: Recent advances and prospects. *Nephrol Ther.* 2018 Apr 1;14: S13–21.
68. Catapano F, Chiodini P, De Nicola L, Minutolo R, Zamboli P, Gallo C, et al. Antiproteinuric Response to Dual Blockade of the Renin-Angiotensin System in Primary Glomerulonephritis: Meta-analysis and Metaregression. *American Journal of Kidney Diseases.* 2008 Sep 1 ;52(3):475–85.
69. Official Journal Of The International Society Of Nephrology KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. 2012
70. Selvaskandan H, Cheung CK, Muto M, Barratt J. New strategies and perspectives on managing IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2019 May 1 ;23(5):577.
71. Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, Melis P, Fogazzi GB, Altieri P, et al. Corticosteroid Effectiveness in IgA Nephropathy: Long-Term Results of a Randomized, Controlled Trial. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2004 Jan ;15(1):157–63.
72. Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2009 Dec 1 ;24(12):3694–701.
73. Lv J, Zhang H, Chen Y, Li G, Jiang L, Singh AK, et al. Combination Therapy of Prednisone and ACE Inhibitor Versus ACE-Inhibitor Therapy Alone in Patients With IgA Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Kidney Diseases.* 2009 Jan 1;53(1):26–32.
74. Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzi C. The patient with IgA glomerulonephritis-- what is the role of steroid treatment? *Nephrology Dialysis Transplantation.* 1999 May 1 ;14(5):1057–60.
75. Alexopoulos E, Madias NE, Tsakiris D, Sakellariou G, Zoubaridis N, Vlahakos D, et al. Treatment of primary IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2004 Jan 1;65(1):341–55.
76. Kim YC, Chin HJ, Koo HS, Kim S. Tacrolimus Decreases Albuminuria in Patients with IgA Nephropathy and Normal Blood Pressure: A Double-Blind Randomized Controlled Trial of Efficacy of Tacrolimus on IgA Nephropathy. 2013 ;8(8).

77. Moroni G, Longhi S, Quaglini S, Gallelli B, Banfi G, Montagnino G, et al. The long-term outcome of renal transplantation of IgA nephropathy and the impact of recurrence on graft survival. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013 May 1 ;28(5):1305–14.
78. Moroni G, Belingheri M, Frontini G, Tamborini F, Messa P. Immunoglobulin A Nephropathy. Recurrence After Renal Transplantation. *Front Immunol*. 2019 ;10(JUN):1332.
79. Reid S, Cawthon PM, Craig JC, Samuels JA, Molony DA, Strippoli GF. Non-immunosuppressive treatment for IgA nephropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011 Mar 16 ;(3).
80. Donadio J V., Bergstralh EJ, Grande JP, Rademacher DM. Proteinuria patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002 Jul 1 ;17(7):1197–203.
81. Alamartine E, Sabatier JC, Berthoux FC. Comparison of pathological lesions on repeated renal biopsies in 73 patients with primary IgA glomerulonephritis: value of quantitative scoring and approach to final prognosis. *Clin Nephrol*. 1990 Aug 1 ;34(2):45–51.
82. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: Role of clinical and histological prognostic factors. *American Journal of Kidney Diseases*. 2000 Aug 1;36(2):227–37.
83. Berthoux F, Mohey H, Laurent B, Mariat C, Afiani A, Thibaudin L. Predicting the Risk for Dialysis or Death in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Apr ;22(4):752.
84. 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 Oct 1 ;21(10):2800–8.
85. Le WB, Liang SS, Hu YL, Deng KP, Bao H, Zeng CH, et al. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012 Apr 1 ;27(4):1479–85.
86. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007 Dec ;18(12):3177–83.
87. Cheng IKP, Chan KW, Chan MK. Mesangial IgA Nephropathy With Steroid-Responsive Nephrotic Syndrome: Disappearance Of Mesangial IgA Deposits Following Steroid-Induced Remission. *American Journal of Kidney Diseases*. 1989 ;14(5):361–4.

88. Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: A clinicopathologic study of 244 cases. *American Journal of Kidney Diseases*. 1997 Jun 1;29(6):829–42.
89. Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, Iwatani H, Hamano T, Kawada N, et al. Cigarette Smoking and Progression of IgA Nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*. 2010 Aug 1;56(2):313–24.
90. Syrjänen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2000 Jan 1 ;15(1):34–42.
91. Bonnet F, Deprele C, Sassolas A, Moulin P, Alamartine E, Berthezène F, et al. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2001 Apr 1;37(4):720–7.
92. Daniel L, Saingra Y, Giorgi R, Bouvier C, Pellissier JF, Berland Y. Tubular lesions determine prognosis of IgA nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*. 2000 Jan 1;35(1):13–20.
93. Weber CL, Rose CL, Magil AB. Focal segmental glomerulosclerosis in mild IgA nephropathy: a clinical-pathologic study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009 Feb 1 ;24(2):483–8.
94. Iseki K, Miyasato F, Uehara H, Tokuyama K, Toma S, Nishime K, et al. Outcome study of renal biopsy patients in Okinawa, Japan. *Kidney Int*. 2004 Sep 1;66(3):914–9.
95. Van Paassen P, Van Breda Vriesman PJC, Van Rie H, Tervaert JWC. Signs and symptoms of thin basement membrane nephropathy: A prospective regional study on primary glomerular disease. *Kidney Int*. 2004 Sep 1;66(3):909–13.
96. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative Glomerulonephritis — A New Look at an Old Entity. *New England Journal of Medicine*. 2012 Mar 22 ;366(12):1119–31.
97. Nasr SH, D'Agati VD. IgA-Dominant Postinfectious Glomerulonephritis: A New Twist on an Old Disease. *Nephron Clin Pract*. 2011 Aug 1 ;119(1):c18–26.
98. Oni L, Sampath S. Childhood IgA Vasculitis (Henoch Schonlein Purpura) Advances and Knowledge Gaps. *Front Pediatr*. 2019 ;7(JUN):257.
99. Kiryluk K, Moldoveanu Z, Sanders JT, Eison TM, Suzuki H, Julian BA, et al. Aberrant Glycosylation of IgA1 is Inherited in Pediatric IgA Nephropathy and Henoch-Schönlein Purpura Nephritis. *Kidney Int*. 2011 ;80(1):79.

100. Kushner I. The Phenomenon Of The Acute Phase Response. *Ann N Y Acad Sci.* 1982 Jun 1 ;389(1):39–48.
101. Ebersole JL, Cappelli D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontol 2000.* 2000 Jun 1 ;23(1):19–49.
102. Gauldie J, Richards C, Harnish D, Lansdorp P, Baumann H. Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc Natl Acad Sci.* 1987 ;84(20):7251.
103. Mantovani A, Garlanda C. Humoral Innate Immunity and Acute-Phase Proteins. *New England Journal of Medicine.* 2023 Feb 2 ;388(5):439–52.
104. Riley L, Rupert J. Evaluation of Patients with Leukocytosis. *Am Fam Physician.* 2015 Dec 1 ;92(11):1004–11.
105. Olshaker JS, Jerrard DA. The Erythrocyte Sedimentation Rate. *J Emerg Med.* 1997;(6):9–874.
106. Fincher RME, Page MI. Clinical Significance of Extreme Elevation of the Erythrocyte Sedimentation Rate. *Arch Intern Med.* 1986 Aug 1 ;146(8):1581–3.
107. Hayes GS, Stinson IN. Erythrocyte Sedimentation Rate and Age. *Archives of Ophthalmology.* 1976 Jun 1 ;94(6):939–40.
108. Miller A, Green M, Robinson D. Simple rule for calculating normal erythrocyte sedimentation rate. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983 Jan 1 ;286(6361):266.
109. Alende-Castro V, Alonso-Sampedro M, Vazquez-Temprano N, Tuñez C, Rey D, García-Iglesias C, et al. Factors influencing erythrocyte sedimentation rate in adults: New evidence for an old test. *Medicine.* 2019 ;98(34).
110. Jurado RL. Why Shouldn't We Determine the Erythrocyte Sedimentation Rate? *Clinical Infectious Diseases.* 2001 Aug 15 ;33(4):548–9.
111. Sox HC, Liang MH. The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use. *Ann Intern Med.* 1986;104(4):515–23.
112. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *Journal of Emergency Medicine.* 1999 Nov 1 ;17(6):1019–25.
113. Gabay C, Kushner I. Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. 1999 Feb 11 ;340(6):448–54.
114. Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What Does Minor Elevation of C-Reactive Protein Signify? *Am J Med.* 2006 Feb 1;119(2):166.e17-166.e28.
115. Kushner I, Antonelli MJ. What Should We Regard as an “Elevated” C-Reactive Protein Level? 2015 Aug 18 ;163(4):326–7.

116. Briggs C, Harrison P, Machin SJ. Continuing developments with the automated platelet count¹. *Int J Lab Hematol*. 2007 Apr 1 ;29(2):77–91.
117. Tomita E, Akatsuka JI, Kokubun Y. Differential Diagnosis of Various Thrombocytopenias in Childhood by Analysis of Platelet Volume. *Pediatric Research* 1980 14:2. 1980 ;14(2):133–7.
118. Mannaioni PF, Di Bello MG, Masini E. Platelets and inflammation: Role of platelet-derived growth factor, adhesion molecules and histamine. *Inflammation Research*. 1997 ;46(1):4–18.
119. Canpolat FE, Yurdakök M, Armangil D, Yiit Ş. Mean platelet volume in neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics International*. 2009 Apr 1 ;51(2):314–6.
120. Yeaman MR. The role of platelets in antimicrobial host defense. *Clinical Infectious Diseases*. 1997 Nov 1 ;25(5):951–70.
121. Scheifele DW, Olsen EM, Pendray MR. Endotoxemia and Thrombocytopenia during Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *Am J Clin Pathol*. 1985 Feb 1 ;83(2):227–9.
122. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk MA, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2008 May 1;75(3):291–4.
123. Douda T, Bureš J, Rejchrt S, Kopáčová M, Pecka M, Malý J. [Mean platelet volume (MPV) in Crohn's disease patients]. *Cas Lek Cesk*. 2006 Jan 1 ;145(11):870–3.
124. Li Q, Chen P, Shi S, Liu L, Lv J, Zhu L, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent inflammatory indicator of poor prognosis in IgA nephropathy. *Int Immunopharmacol*. 2020 Oct 1;87:106811.
125. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001 ;102(1):5–14.
126. Kurtul A, Murat SN, Yarlioglues M, Duran M, Ergun G, Acikgoz SK, et al. Association of Platelet-to-Lymphocyte Ratio With Severity and Complexity of Coronary Artery Disease in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol*. 2014 Oct 1;114(7):972–8.
127. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets*. 2015 Oct 3 ;26(7):680–1.

128. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. *Ann Lab Med*. 2019 ;39(4):345.
129. Addison GM, Beamish MR, Hales CN, Hodgkins M, Jacobs A, Llewellyn P. An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol*. 1972 Apr 1 ;25(4):326–9.
130. Jacobs A, Miller F, Worwood M, Beamish MR, Wardrop CAJ. Ferritin in the Serum of Normal Subjects and Patients with Iron Deficiency and Iron Overload. *Br Med J*. 1972 Oct 10 ;4(5834):206.
131. Jacobs A, Worwood M. Ferritin in Serum. 2010 Jan 13 ;126(38):1733–7.
132. Beaton MD, Adams PC. Treatment of hyperferritinemia. *Ann Hepatol*. 2012 May 1;11(3):294–300.
133. Torti FM, Torti S V. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood*. 2002 May 15;99(10):3505–16.
134. Hearnshaw S, Thompson NP, McGill A. The epidemiology of hyperferritinaemia. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2006 Sep 9 ;12(36):5866.
135. Goldberg DM. Structural, Functional, and Clinical Aspects of γ -Glutamyltransferase. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci*. 1980 ;12(1):1–58.
136. Meister A. The γ glutamyl cycle. Diseases associated with specific enzyme deficiencies. *Ann Intern Med*. 1974;81(2):247–53.
137. McPherson RA, Pincus MR. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods E-book. 2021;1618.
138. Cabrera-Abreu JC, Green A. γ -Glutamyltransferase: value of its measurement in paediatrics. 2002 Jan 1 ;39(1):22–5.
139. Lum G, Gambino SR. Serum Gamma-Glutamyl Transpeptidase Activity as an Indicator of Disease of Liver, Pancreas, or Bone. *Clin Chem*. 1972 Apr 1 ;18(4):358–62.
140. Whitfield JB. Gamma Glutamyl Transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2001 ;38(4):263–355.
141. Ruttmann E, Brant LJ, Concin H, Diem G, Rapp K, Ulmer H. γ -Glutamyltransferase as a Risk Factor for Cardiovascular Disease Mortality. *Circulation*. 2005 Oct 4 ;112(14):2130–7.
142. Emdin M, Pompella A, Paolicchi A. Gamma-Glutamyltransferase, Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2005 Oct 4 ;112(14):2078–80.

143. Dominici S, Valentini M, Maellaro E, Del Bello B, Paolicchi A, Lorenzini E, et al. Redox modulation of cell surface protein thiols in U937 lymphoma cells: the role of γ -glutamyl transpeptidase-dependent H₂O₂ production and S-thiolation. *Free Radic Biol Med*. 1999 Sep 1;27(5–6):623–35.
144. Drozd R, Parmentier C, Hachad H, Leroy P, Siest Gérard, Wellman M. γ -glutamyltransferase dependent generation of reactive oxygen species from a glutathione/transferrin system. *Free Radic Biol Med*. 1998 Nov 1;25(7):786–92.
145. Lee DH, Blomhoff R, Jacobs DR. Reviews Serum Gamma Glutamyltransferase a Marker of Oxidative Stress? *Free Radic Res*. 2004 Jun ;38(6):535–9.
146. Dominici S, Paolicchi A, Corti A, Maellaro E, Pompella A. Prooxidant Reactions Promoted by Soluble and Cell-Bound γ -Glutamyltransferase Activity. *Methods Enzymol*. 2005 Jan 1;401:484–501.
147. Forman HJ, Zhang H, Rinna A. Glutathione: Overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Mol Aspects Med*. 2009 Feb ;30(1–2):1.
148. Orlowski M, Meister A. The γ -Glutamyl Cycle: A Possible Transport System for Amino Acids. *Proc Natl Acad Sci*. 1970 ;67(3):1248.
149. Şener A, Çevik Ö. Gama-glutamil transferazın oksidatif stres ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi. *Cumhuriyet Tıp Dergisi*. 2013 Jun 27 ;35(2):291–301.
150. Corti A, Duarte TL, Giommarelli C, De Tata V, Paolicchi A, Jones GDD, et al. Membrane gamma-glutamyl transferase activity promotes iron-dependent oxidative DNA damage in melanoma cells. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2009 Oct 2;669(1–2):112–21.
151. Spoto B, D'Arrigo G, Tripepi G, Bolignano D, Zoccali C. Serum gamma-glutamyltransferase, oxidized LDL and mortality in the elderly. *Aging Clin Exp Res*. 2021 May 1 ;33(5):1393–7.
152. Lee DH, Jacobs DR, Gross M, Kiefe CI, Roseman J, Lewis CE, et al. γ -Glutamyltransferase Is a Predictor of Incident Diabetes and Hypertension: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Clin Chem*. 2003 Aug 1 ;49(8):1358–66.
153. Lozovoy MAB, Simão ANC, Oliveira SR, Iryioda TMV, Panis C, Cecchini R, et al. Relationship between iron metabolism, oxidative stress, and insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2013 ;42(4):303–10.
154. Rambabu K, Ansari AA, Shaafie IA, Chelvam AP, Ziu MM. γ -Glutamyl transpeptidase in synovial fluid, serum, and urine of patients with rheumatoid arthritis. *Biochem Med Metab Biol*. 1990 Jun 1;43(3):183–92.

155. Ryu S, Chang Y, Kim D Il, Kim WS, Suh BS. γ -Glutamyltransferase as a Predictor of Chronic Kidney Disease in Nonhypertensive and Nondiabetic Korean Men. *Clin Chem*. 2007 Jan 1 ;53(1):71–7.
156. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: Oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int*. 2002 Nov 1 ;62(5):1524–38.
157. Gerstein HC, Mann JFE, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and Risk of Cardiovascular Events, Death, and Heart Failure in Diabetic and Nondiabetic Individuals. *JAMA*. 2001 Jul 25 ;286(4):421–6.
158. Lee DH, Jacobs DR, Gross M, Steffes M. Serum γ -Glutamyltransferase Was Differently Associated with Microalbuminuria by Status of Hypertension or Diabetes: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Clin Chem*. 2005 Jul 1 ;51(7):1185–91.
159. Ko SH, Baeg MK, Han K Do, Ko SY, Shin SB, Ko SH, et al. Association between gamma-glutamyltransferase and albuminuria in nondiabetic adults with normal renal function. *Clin Exp Nephrol*. 2017 Oct 1 ;21(5):835–41.
160. Yilmaz MI, Turgut F, Kanbay M, Saglam M, Sonmez A, Yaman H, et al. Serum gamma-glutamyltransferase levels are inversely related to endothelial function in chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2013 Aug 15;45(4):1071–8.
161. Rauen T, Floege J. Inflammation in IgA nephropathy. *Pediatric Nephrology*. 2017 Dec 1 ;32(12):2215–24.
162. Kazan S, Tunca O, Kazan ED, Ozdemir C, Koyuncu S, Akgun H. Relationship of Gamma-glutamyl Transferase Levels at Diagnosis with Clinicopathological Features in idiopathic IgA Nephropathy. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2022 Dec 1;32(12):1548–52.
163. Li M, McDermott R. Albuminuria and its associated biomedical factors among indigenous adults in far north Queensland: A 7-year follow up study. *BMC Nephrol*. 2015 Dec 10;16(1).
164. Coppo R, Troyanov S, Bellur S, Cattaran D, Cook HT, Feehally J, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int*. 2014 Jan ;86(4):828.
165. Gowrishankar S, Gupta Y, Vankalakunti M, Gowda KK, Kurien AA, Jansi Prema KS, et al. Correlation of Oxford MEST-C Scores With Clinical Variables for IgA Nephropathy in South India. *Kidney Int Rep*. 2019 Oct 1 ;4(10):1485.
166. Shen P, He L, Li Y, Wang Y, Chan M. Natural History and Prognostic Factors of IgA Nephropathy Presented with Isolated Microscopic Hematuria in Chinese Patients. *Nephron Clin Pract*. 2007 Jul 1 ;106(4):c157–61.

167. Chen CH, Wu MJ, Wen MC, Tsai SF. Crescents formations are independently associated with higher mortality in biopsy-confirmed immunoglobulin A nephropathy. 2020 Jul 1 ;15(7).
168. Zhang X, Shi S, Ouyang Y, Yang M, Shi M, Pan X, et al. A validation study of crescents in predicting ESRD in patients with IgA nephropathy. J Transl Med. 2018 May 3 ;16(1):1–8.
169. Maixnerova D, Neprasova M, Skibova J, Mokrisova J, Rysava R, Reiterova J, et al. IgA Nephropathy in Czech Patients - Are We Able Reliably Predict the Outcome? Kidney Blood Press Res. 2014 Dec 1 ;39(6):555–62.
170. Okonogi H, Kawamura T, Joh K, Koike K, Miyazaki Y, Ogura M, et al. A grading system that predicts the risk of dialysis induction in IgA nephropathy patients based on the combination of the clinical and histological severity. Clin Exp Nephrol. 2019 Jan 22 ;23(1):16.
171. Zhao YF, Zhu L, Liu LJ, Shi SF, Lv JC, Zhang H. Measures of Urinary Protein and Albumin in the Prediction of Progression of IgA Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2016 Jun 6 ;11(6):947.
172. Yagame M, Suzuki D, Jinde K, Saotome N, Murakami R, Asakura K, et al. Value of pathological grading in prediction of renal survival in IgA nephropathy. Nephrology. 1996 Apr 1 ;2(2):107–17.
173. Kaartinen K, Syrjänen J, Pörsti I, Hurme M, Harmoinen A, Pasternack A, et al. Inflammatory markers and the progression of IgA glomerulonephritis. Nephrology Dialysis Transplantation. 2008 Apr 1 ;23(4):1285–90.
174. Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Gausson V, Mothu N, et al. Early prediction of IgA nephropathy progression: Proteinuria and AOPP are strong prognostic markers. Kidney Int. 2004 Oct 1 ;66(4):1606–12.
175. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Van Der Velde M, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and end-stage renal disease: a collaborative meta-analysis of kidney disease cohorts. Kidney Int. 2011 ;79(12):1331.
176. Caliskan Y, Ozluk Y, Celik D, Oztop N, Aksoy A, Ucar AS, et al. The Clinical Significance of Uric Acid and Complement Activation in the Progression of IgA Nephropathy. Kidney Blood Press Res. 2016 Mar 1 ;41(2):148–57.
177. Riispere Ž, Laurinavičius A, Kuudeberg A, Seppet E, Sepp K, Ilmoja M, et al. IgA nephropathy clinicopathologic study following the Oxford classification: Progression peculiarities and gender-related differences. Medicina (B Aires). 2016 Jan 1;52(6):340–8.

178. Chen D, Liu J, Duan S, Chen P, Tang L, Zhang L, et al. Clinicopathological Features to Predict Progression of IgA Nephropathy with Mild Proteinuria. *Kidney Blood Press Res.* 2018 Jun 1 ;43(2):318–28.
179. Sevillano AM, Diaz M, Caravaca-Fontán F, Barrios C, Bernis C, Cabrera J, et al. IgA nephropathy in elderly patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2019 Aug 7 ;14(8):1183–92.
180. Duan ZY, Cai GY, Chen YZ, Liang S, Liu SW, Wu J, et al. Aging Promotes Progression of IgA Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Nephrol.* 2013 Sep 1 ;38(3):241–52.
181. Paolo Schena F. A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy worldwide. *Am J Med.* 1990 Aug 1 ;89(2):209–15.
182. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Åsberg A, Powe NR, Romundstad S, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2006 Aug ;17(8):2275–84.
183. Berthoux F, Mariat C, Maillard N. Overweight/obesity revisited as a predictive risk factor in primary IgA nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2013 Nov 1 ;28(suppl_4):iv160–6.
184. Wu C, Wang AY, Li G, Wang L. Association of high body mass index with development of interstitial fibrosis in patients with IgA nephropathy. *BMC Nephrol.* 2018 Dec 29 ;19(1):1–10.
185. Kanbay M, Yildiz AB, Yavuz F, Covic A, Ortiz A, Siriopol D. The role of body mass index on IgA nephropathy prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2022 Mar 12 ;54(10):2567–79.