

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İMMUNGLOBULİN A VASKÜLİTİ NEFRİTLİ VE
İMMUNGLOBULİN A NEFROPATİLİ
HASTALARIN BÖBREK BİYOPSİSİNDE
PENTRAKSİN 3 VE İNTERLÖKİN 5 BOYANMASI,
PATOGENEZE KATKISI

UZMANLIK TEZİ

DR. MERVE OĞUZ

DANIŞMAN

PROF. DR. SELÇUK YÜKSEL

DENİZLİ - 2019

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İMMUNGLOBULİN A VASKÜLİTİ NEFRİTLİ VE
İMMUNGLOBULİN A NEFROPATİLİ HASTALARIN BÖBREK
BİYOPSİSİNDE PENTRAKSİN 3 VE İNTERLÖKİN 5
BOYANMASI, PATOGENEZE KATKISI**

UZMANLIK TEZİ

DR. MERVE OĞUZ

DANIŞMAN

PROF.DR. SELÇUK YÜKSEL

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 26.06.2018 tarih ve 2018TIPF020 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ -2019

Prof. Dr. Selçuk YÜKSEL danışmanlığında Dr. Merve OĞUZ tarafından yapılan “İmmunglobulin A Vaskuliti Nefriti ve İmmunglobulin A Nefropatili Hastaların Böbrek Biyopsisinde Pentraksin 3 ve İnterlökin 5 Boyanması, Patogeneze Katkısı ” başlıklı tez çalışması 01/07/2019 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Selçuk YÜKSEL

ÜYE

Prof. Dr. Zeynep Birsin ÖZÇAKAR

ÜYE

Prof. Dr. Dolunay GÜRSES

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. .././....

Prof. Dr. Osman ÇİFTÇİ

.....
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi ve Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki eğitimim süresince örnek aldığım, desteğini hep hissettiğim tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Selçuk YÜKSEL' e,

Tezimin hazırlık aşamaları ve sonrasında sağladıkları destek ve yardımlar nedeniyle Tıbbı Patoloji Anabilim Dalı öğretim görevlisi Prof. Dr. Nagihan Yalçın ve başta Birsal Türegün olmak üzere patoloji laboratuvar çalışanlarına,

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum başta değerli hocam Prof. Dr. Dolunay GÜRSES olmak üzere Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapan hocalarım, tüm asistan, hemşire, tıbbi sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Yaşamımın her döneminde beni destekleyen, her koşulda yanımda olan annem, babam ve kardeşlerime,

En büyük şansım canım eşime

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Merve OĞUZ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
ÖZET	X
İNGİLİZCE ÖZET	XII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
İMMUNGLOBULİN A VASKULİTİ.....	4
TANIM-TARİHÇE.....	4
EPİDEMİYOLOJİ	5
ETİYOLOJİ.....	5
PATOGENEZ	6
KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK BULGULAR	8
Deri Bulguları	8
Eklem Bulguları.....	10
GİS Bulguları.....	10
Böbrek Tutulumu.....	10
Diğer Organ Tutulumları.....	15
Laboratuvar Bulguları	15
Tanı	16
Tedavi.....	17
Prognoz.....	19
İMMUNGLOBULİN A NEFROPATİSİ.....	21
TANIM-TARİHÇE.....	21
EPİDEMİYOLOJİ	21
PATOGENEZ	21

KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK BULGULAR	22
Makroskopik Hematüri.....	22
Asemptomatik Hematüri ve Proteinüri.....	22
Proteinüri ve Nefrotik Sendrom.....	23
Akut Böbrek Yetmezliği.....	23
Kronik Böbrek Yetmezliği.....	23
Tanı.....	23
Tedavi.....	24
Prognoz.....	25
Oxford Sınıflandırması.....	26
IgA VASKÜLİTİ NEFRİTİ VE IgA NEFROPATİSİ İLİŞKİSİ.....	27
PENTRAKSİN 3.....	29
İNTERLÖKİN 5	33
GEREÇ VE YÖNTEM	36
BULGULAR	38
TARTIŞMA	51
SONUÇLAR	60
KAYNAKLAR	61

SİMGELER VE KISALTMALAR

IgAVN: İmmunglobulin A Vaskülit Nefriti

IgAN: İmmunglobulin A Nefropatisi

PTX3: Pentaksin 3

IL-5: İnterlökin 5

ISKDC: International Study of Kidney Disease in Children

HSP: Henoch-Schönlein Purpura

IgA: İmmunglobulin A

C3: Kompleman 3

CRP: C-reaktif Protein

IL-1: İnterlökin 1

TNF: Tümör nekrozis faktör

CD4: Cluster of differentiation

IL-4: İnterlökin 4

IL-6: İnterlökin 6

Th: T helper

ECP: Eozinofilik Katyonik Protein

HLA: Human lökosit antijen

NO: Nitrik Oksit

TGF: Transforming growth faktör

DİF: Direkt immunflorasan

IgM: İmmunglobulin M

IgG: İmmunglobulin G

GİS: Gastrointestinal Sistem

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

ACE-I: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo-1: IgAV etiyojisinde rol alan faktörler.....	6
Tablo-2: IgAV'nde böbrek tutulumunu arttıran risk faktörleri	11
Tablo-3: IgAVN'nin Meadow'a göre sınıflandırılması.....	12
Tablo-4: IgAVN'nde böbrek biyopsi endikasyonları.....	13
Tablo-5: ISKDC'ye göre IgAVN'nde histopatolojik sınıflama.....	15
Tablo-6: IgAV 1990 tanı ölçütleri.....	16
Tablo-7: EULAR/PRINTO/PRES'e göre IgAV tanı ölçütleri.....	17
Tablo-8: IgAN'nde prognostik belirteçler	26
Tablo-9: IgAN Oxford sınıflandırması.....	27
Tablo-10: IgAVN ve IgAN Benzerlikleri.....	28
Tablo-11: IgAVN ve IgAN Farklılıklar.....	29
Tablo-12: Verilerin niceleştirilmesi için görsel değerlendirme sistemi.....	37
Tablo 13: IgAVN hastalarının demografik özellikleri ve klinik bulguları....	39
Tablo 14: IgAVN hastalarının böbrek biyopsi endikasyonları.....	40
Tablo 15: IgAVN hastalarının ISKDC sınıflamasına göre değerlendirilmesi..	41
Tablo 16: IgAVN hastalarının böbrek biyopsilerinin DIF ile incelenmesi....	41
Tablo 17: IgAN hastalarının Oxford sınıflamasına göre değerlendirilmesi...	43
Tablo 18: IgAVN hastalarının ISKDC evrelemesine göre PTX3 ve IL-5 boyanması.47	47
Tablo 19: IgAVN hastalarının Oxford sınıflamasına göre PTX3 boyanması..	48
Tablo 20: IgAN hastalarının Oxford sınıflamasına göre IL-5 ile boyanması..	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1: Anormal glikozillenmiş IgA1 içeren immün kompleksler.....	7
Şekil 2: Anormal glikozillenmiş IgA1 içeren immün komplekslerin mezengial hücrelere bağlanması.....	7
Şekil 3: IgAV’nde tipik deri döküntü.....	9
Şekil 4: Cilt biyopsisinde küçük damarların inflamasyonu ve IgA depozitleri...	10
Şekil 5: Kresent (Hilal, yarımay) oluşumu.....	13
Şekil 6: Böbrek biyopsisinde glomerüler inflamasyon ve IgA depozitleri.....	14
Şekil 7: Pentraksin ailesi.....	30
Şekil 8: Pentraksin 3 geni ve Pentraksin 3.....	30
Şekil 9: Kompleman sisteminde PTX3’ün rolü.....	31
Şekil 10: IgA sentezinde Terminal farklılaşmanın düzenlenmesi	34
Şekil 11: IL-5’in B1 hücreleri, IgA sentezi ve eozinofillere etkisi.....	35
Şekil 12: IgAVN hastalarının ISKDC sınıflamasına göre PTX3 boyanması.....	44
Şekil 13: IgAVN hastalarının PTX3 ile immunohistokimyasal boyanma özellikleri..	44
Şekil 14: IgAVN hastalarının ISKDC sınıflamasına göre IL-5 ile boyanması.....	45
Şekil 15: IgAVN hastalarının IL5 ile immunohistokimyasal boyanma özellikleri....	46
Şekil 16: IgAN hastalarının PTX3 ile immunohistokimyasal boyanma özellikleri....	49
Şekil 17: IgAN hastalarının IL-5 ile immunohistokimyasal boyanma özellikleri....	50

ÖZET

İmmunglobulin A Vaskülitli Nefritli ve İmmunglobulin A Nefropatili Hastaların Böbrek Biyopsisinde Pentraksin 3 ve İnterlökin 5 Boyanması, Patogeneze Katkısı

Dr. Merve Oğuz

İmmunglobulin A Vaskülitli Nefriti (IgAVN) ve İmmunglobulin A Nefropatisi (IgAN) klinik, histolojik ve immünolojik birçok ortak noktaya sahiptir. Her iki hastalığın patogenezinde anormal glikozillenmiş İmmunglobulin A (IgA) molekülü söz konusudur. Pentraksin 3 (PTX3) lokal enflamasyona sistemik yanıtı gösteren akut faz proteindir, glomerülonefritlerde renal dokuda birikiminin gösterilmesi glomerüler ve tübüler hasarda rol oynadığını desteklemektedir. IgAN hastaların böbrek biyopsisinde PTX3'ün mezengial hücrelerde birikimi gösterilmiş, ancak rutin patolojik incelemeyle ayırtılamayan IgAVN hastalarının böbrek biyopsilerinde PTX3 tutulumu ile ilgili yapılmış çalışma yoktur. İnterlökin 5 (IL-5), B hücreleri ve eozinofillerin işlevlerinin sürdürülmesinde görevli, mukozal IgA üretimini sağlayarak doğal bağışıklıkta rol oynayan glikoproteindir. Ayrıca IL-5'in IgA'nın anormal glikolizasyonuna neden olabileceğini, nefrit gelişimini etkileyebileceğini öne süren çalışmalar bulunmaktadır. IL-5'in IgAVN ve IgAN hastalarının böbrek biyopsi preparatlarında tutulumu ile ilgili literatürde yapılmış çalışma yoktur. Çalışmamızda IgAVN ve IgAN hastalarının böbrek biyopsi preparatlarında PTX3 ve IL-5 Poliklonal Antikoru çalışmayı, tutulumu, farkları göstermeyi ve patogeneze katkısını tespit etmeyi amaçladık.

Ocak 2012-Aralık 2018 tarihleri arasında Çocuk Nefroloji Bilim Dalı tarafından IgAVN ve IgAN tanısıyla böbrek biyopsisi yapılan hastaların parafine gömülü ince iğne böbrek biyopsi materyalleri PTX3 ve IL-5 poliklonal antikoları ile immunohistokimyasal boyanarak yeniden değerlendirildi. Glomerüllerdeki tutulum; boyanma yok(0), hafif boyanma(+1), orta-ağır boyanma(+2) olarak kaydedildi. Boyanma kontrolü için başka nedenlerle nefrektomi yapılan hastaların biyopsi preparatları kullanıldı.

Çalışmaya 28 IgAVN, 10 IgAN, toplam 38 hasta alındı. ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children) sınıflamasına göre IgAVN hastalarının 7'si (%25) Evre 1, 16'sı (%57,1) Evre 2, 5'i (%17,8) Evre 3'tü. IgAN hastalarının Oxford sınıflamasında ise 3 hasta M0E0S0T0, 4 hasta M1E0S0T0, diğer 3 hasta M1E0S0T1,

M1E0S1T2, M1E0S1T0 idi. Böbrek biyopsilerinin PTX3 ile immunohistokimyasal boyanmasının değerlendirilmesinde IgAVN grubunda 14 (%50) hastada boyanma yoktu, 11 (%39,2) hastada +1 boyanma, 3 (%10,7) hastada +2 boyanma saptandı. ISKDC sınıflamasında Evre 1 7 hastanın 2'sinde (%28,5), Evre 2 16 hastanın 7'inde (%43,7), Evre 3 5 hastanın 5'inde (%100) boyanma saptandı. PTX3 +2 boyanma olan 3 hastanın hepsi Evre 3'tü. Kresent varlığında daha yoğun boyanma görüldü. IgAN grubunda ise 5 (%50) hastada boyanma yoktu, 4 (%40) hastada +1 boyanma, 1 (%10) hastada +2 boyanma görüldü. Oxford sınıflamasına göre mezengial hipersellülarite skoru M1 olan 7 hastanın 5'inde (%71,4) boyanma vardı. Tübüler atrofi, interstisyel fibrozis skoru T1 ve T2 olan 2 hastada da PTX3 boyanması vardı, M1E0S1T2 olan hastada belirgin ve +2'ydi. Segmental glomerüloskleroza olan 2 hastada da PTX3 boyanması pozitif.

IL-5 ile immunohistokimyasal boyanmanın değerlendirilmesinde IgAVN grubunda 12 (%42,8) hastada boyanma yoktu, 15 (%53,5) hastada +1 boyanma, 1 hastada (%3,5) +2 boyanma saptandı. ISKDC sınıflamasına göre Evre 1 7 hastanın 2'sinde (%28,5), Evre 2 16 hastanın 9'unda (%56,2), Evre 3 5 hastanın 5'inde (%100) boyanma saptandı. IL5 +2 boyanma saptanan hasta Evre 3'tü. Kresent varlığı IL-5 boyanmasında artışa sebep olmadı. IgAN grubunda ise 3 (%10) hastada boyanma görülmedi, 7 (%70) hasta +1 boyandı. Boyanma saptanan hastaların hepsinin mezengial hipersellülarite skoru M1'di.

Daha önceki çalışmalarda IgAN'nde glomerüllerde PTX3 varlığının gösterilmesinden sonra çalışmamızda da IgAVN'nde de glomerüler mezengial alanda PTX3 varlığı saptandı. Ayrıca PTX3 varlığı daha ciddi histopatolojik tutulum ile koreleydi. Kresent, tübüler atrofi ve fibrozis durumlarında PTX3 varlığı fibrozis patogenezinde PTX3'ün rolü olabileceğini düşündürdü.

Ayrıca çalışmamızda in vitro olarak B hücrelerinde IgA sentezini arttırdığı bilinen IL-5'in her iki hastalıkta glomerüllerde varlığının saptanması ve boyanmanın histopatolojik olarak daha ciddi böbrek tutulumuyla korelasyonu IL-5'in IgA'nın anormal glikozillenmesi ve glomerüllerde birikmesine neden olabileceğini düşündürdü.

ABSTRACT

Pentraxin 3 and Interleukin 5 staining in the Renal Biopsy of Immunoglobulin A Vasculitis Nephritis and Immunoglobulin A Nephropathy Patients, Contribution to Pathogenesis

Dr. Merve Oğuz

Immunoglobulin A Vasculitis Nephritis (IgAVN) and Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) have many common clinical, histological and immunological features. There is an abnormal glycosylated Immunoglobulin A (IgA) molecule in the pathogenesis of both diseases. Pentraxin 3 (PTX3) is an acute phase protein that demonstrates systemic response to local inflammation. Demonstration of PTX3 in renal tissue in glomerulonephritis supports the role of glomerular and tubular damage. In renal biopsies of IgAN patients, PTX3 accumulation in mesangial cells was shown. However, there are no studies on PTX3 involvement in renal biopsies of IgAVN patients. Interleukin 5 (IL-5) is a glycoprotein that plays a role in natural immunity by inducing mucosal IgA production in the functions of B cells and eosinophils. There are also studies suggesting that IL5 may cause abnormal glycosylation of IgA and may affect nephritis. There is no study in the literature on the involvement of IL-5 in IgAVN and IgAN patients in renal biopsy preparations. In our study, we aimed to determine the presence, involvement and differences of PTX and IL-5 Polyclonal Antibodies in renal biopsy preparations of IgAVN and IgAN patients.

Between January 2012 and December 2018, renal biopsy specimens of patients with IgAVN and IgAN were re-evaluated by immunohistochemical staining with PTX3 and IL-5 polyclonal antibodies. Staining in glomeruli; no staining (0), mild staining (+1), medium-heavy staining (+2) was recorded. Biopsy preparations of patients who underwent nephrectomy for other reasons were used for staining control.

A total of 38 patients (28 IgAVN and 10 IgAN) were included in the study. 7 (25%) of IgAVN patients were stage 1, 16 (57,1%) were stage 2, 5 (17,8%) were stage 3 according to ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children) classification.

In the Oxford classification of IgAN patients, 3 patients were M0E0S0T0, 4 were M1E0S0T0, the other 3 were M1E0S0T1, M1E0S1T2, M1E0S1T0.

In the evaluation of immunohistochemical staining of renal biopsies with PTX3, there was no staining in 14 (50%) patients, +1 staining in 11 (39,2%) patients and +2 staining in 3 (10,7%) patients in the IgAVN group. According to ISKDC classification, 2 of 7 stage 1 patients (28.5%), 7 of 16 stage 2 patients (43.7%), 5 of 5 stage 3 patients (100%) had PTX3 staining in renal biopsies. All 3 patients with PTX3 +2 staining were stage 3. There was more intense staining in the presence of crescent.

In the IgAN group, there was no staining in 5 (50%) patients, +1 staining in 4 (40%) patients and +2 staining in 1 (10%) patient. According to the Oxford classification, 5 of 7 patients (71.4%) had mesangial hypercellularity score M1. Two patients with tubular atrophy, interstitial fibrosis score T 1 and T 2 had PTX3 staining, was marked in the patient with M1E0S1T2 and was + 2.

In immunohistochemical staining with IL-5, there were no staining in 12 (42,8%) patients, +1 staining in 15 (53,5%) patients and +2 staining in 1 patient (3.5%) in the IgAVN group. According to the ISKDC classification, 2 of 7 stage 1 patients (28.5%), 9 of 16 stage 2 patients (56.2%), and 5 of 5 stage 3 patients (100%) had IL-5 staining in renal biopsies. The patient with IL-5 +2 staining was stage 3. The presence of crescent did not cause an increase in IL5 staining.

In the IgAN group, there was no staining in 3 (10%) patients and 7 (70%) patients were stained in +1. All of the patients with staining had a mesangial hypercellularity score of M1.

After the presence of PTX3 in the glomeruli in IgAN in previous studies, the presence of PTX3 in the glomerular mesangial area in IgAVN was also detected in our study. In addition, the presence of PTX3 correlated with more severe histopathological involvement. Presence of PTX3 in crescent, tubular atrophy and fibrosis suggested that PTX3 may play a role in the pathogenesis of fibrosis.

In addition, IL-5, which is known to increase IgA synthesis in B cells in vitro, was detected in glomeruli in both diseases and IL-5 staining correlated histopathologically with more severe renal involvement. This suggests that IL-5 may cause abnormal glycosylation of IgA and accumulation of IgA in glomeruli.

GİRİŞ VE AMAÇ

Henoch-Schönlein Purpurası (HSP) yeni adıyla İmmunglobulin A Vaskülit (IgAV) çocuklarda böbrekler dahil olmak üzere birden fazla organda küçük damarlarda dolaşımdaki İmmunglobulin A (IgA) içeren immün komplekslerin birikimi, kompleman ve nötrofillerin infiltrasyonu ile karakterize yaygın bir sistemik hastalıktır. Yıllık insidans hızının 3-26,7/100.000 olduğu bildirilmektedir.¹ IgAV hastalarının % 30 ile 50'sinde hastalık başlangıcından 4-6 hafta sonra kendi kendini sınırlayan nefrit görülür. İmmunglobulin A Vaskülit Nefriti (IgAVN) çocukluk çağıının en yaygın sekonder glomerüler hastalığıdır. Klinik olarak idrarda değişen miktarda proteinüri, mikroskopik veya makroskopik hematüri bulunur. Ağır vakalarda hipertansiyon ve akut böbrek yetmezliği ortaya çıkabilir.

İmmunglobulin A Nefropatisi (IgAN) ise glomerüler mezengial alanda granüler IgA ve Kompleman 3 (C3) birikimine bağlı olarak çocuklarda ve erişkinlerde en sık görülen primer glomerülonefrittir.² Tekrarlayan hematüri ataklarıyla görülür ve sistemik bulgular yoktur. Başlangıç genellikle sinefeksiyöz hematüri atakları olup ilerleyen dönemde proteinüri ve renal yetmezlik gelişebilir.

IgAVN ve IgAN klinik, histolojik ve immünolojik birçok ortak noktaya sahiptir. Her ikisi de aynı hastada ardışık olarak görülebilmekle birlikte tek yumurta ikizlerinde de tanımlanmıştır.³ Bazı yazarlar IgAN'nin IgAV'nin lokalize bir şekli olduğu aynı hastalık süreci olduğuna inanmaktadır. Ancak IgAV'nde tutulum sistemikken IgAN'nde klinik böbrek bulgularıyla sınırlıdır.³

Her iki hastalığın patogeneğinde IgA1 moleküllerinin menteşe bölgesindeki O-glikanların anormal glikozillenmesi söz konusudur. IgAVN ve IgAN arasında IgA içeren komplekslerin büyüklüğü ve IgAVN'nde artmış plazma IgE düzeyleri haricinde iki hastalık arasında önemli biyolojik ve patolojik farklılık bugüne kadar gösterilememiştir. Zaten rutin patolojik incelemede bu iki hastalık birbirinden ayrılanamaz. Bu da araştırmacıları iki hastalık arasındaki farklara yönlendirmiştir. Bu yönelimler bazen klinik bazen patolojik ya da patogenetik farkları arama şeklinde olmuştur.

Pentraksinler enflamasyonun akut fazının belirteçleri olarak kabul edilen, genellikle siklik pentamerik yapı ile karakterize protein ailesidir. Kısa pentraksinler inflamatuvar mediyatörlere yanıt olarak karaciğerde üretilirler, fonksiyonları mikroplara karşı doğal immunitenin, enflamasyonun düzenlenmesi ve kompleman aktivasyonunu içerir. Pentraksin 3

(PTX3) yapısal olarak C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid P ile ilişkili uzun pentraksindir.⁴ PTX3 endotel hücrelerinden İnterlökin 1 (IL-1), fibroblastlardan Tümör Nekroz Faktör (TNF) ile indüklenir.⁵ Çalışmalar inflamatuvar yanıt ve doğal immunitenin düzenlenmesinde PTX3'ün önemli rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca PTX3 sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, septik şok, miyokard enfarktüsü, romatoid artrit, ateroskleroz, kronik böbrek hastalıkları, hipoksik beyin hasarı ve obezite gibi hastalıklarda yükselir. CRP karaciğerden salınarak lokal enflamasyona sistemik yanıtı gösterirken, PTX3 direkt hasarlı doku tarafından salınmakta ve vasküler yapının inflamatuvar durumunu yansıtmaktadır.^{6,7} PTX3'ün glomerülonefritlerde renal dokuda birikiminin gösterilmesi glomerüler ve tübüler hasar gelişiminde rol oynadığını desteklemektedir. Bussoloti ve ark. PTX3'ün glomerüler patolojilerde rolünü araştıran çalışmasında IgAN'li hastalardan elde edilen böbrek biyopsilerinin genişlemiş mezengial bölgelerinde PTX3 için yoğun boyanma gösterilmiştir.⁸ Dahası kültürlenmiş insan mezengial hücreleri TNF-alfa ve IgA ile uyarıldığında PTX3'ü sentezlemiş, bu hücreler rekombinant PTX3 için spesifik bağlanma sergilemiş ve eksojen PTX3 ile stimülasyon proinflamatuvar lipid mediyatörü PAF'ın sentezini arttırıp mezengial hücre kontraksiyonunu arttırmıştır. Serum PTX3 düzeyinin renal tutulumu olan IgAV hastalarında yüksek olduğunu saptadıktan sonra Yüksel ve ark. başlangıçta böbrek tutulumu olmayan IgAV hastalarında yüksek serum PTX3 düzeylerinin daha sonradan gelişebilecek böbrek tutulumunun habercisi olduğunu göstermişlerdir.⁹ Yine 205 IgAV hastanın cilt biyopsileriyle yapılan çalışmada ciltte PTX3 tutulumu ve IgM pozitifliği olan hastalarda böbrek tutulumunun daha sık olduğu saptanmıştır.¹⁰ Bunlarla birlikte IgAN'nde PTX3'ün mezengial hücrelerde birikiminin gösterilmesi benzer mekanizma ile IgAVN patogenezinde de rol oynayabileceğini düşündürebilir. Ancak IgAVN hastalarının böbrek biyopsilerinde PTX3 tutulumu ile ilgili yapılmış çalışma yoktur.

İnterlökin 5 (IL-5) CD4+ Th2 (Cluster of Differentiation-4 T Helper-2), granülositler ve natural killer hücreleri tarafından üretilen özellikle B hücreleri ve eozinofillerin işlevlerinin sürdürülmesinde görevli bir glikoproteindir. Mukozal IgA üretimini sağlayarak doğal bağışıklıkta rol oynar. IL-5'in fizyolojik rollerini daha kesin olarak anlamak için, lokal dokularda IL-5 üreten hücrelerin tanımlanması, karakterize edilmesi ve regülasyonlarının araştırılması önemlidir.¹¹ IgAVN'li altı hastanın dördünün kutanöz langerhans ve mast hücrelerinde IgE birikimleri gösterilmesi¹², siprofloksasin, asetil salisilik asit, vankomisin, karbidopa, levodopa, karbamazepin gibi ilaçlardan sonra IgAV kliniği gelişmesi patogeneizde hipersensivite ve

immunoalerjiye dikkati çekmiştir. Yine IgAV'nde Th1/Th2 oranında Th2 yönünde ve İnterlökin 4 (IL-4), IL-5, İnterlökin 6 (IL-6) gibi Th2 sitokinlerindeki artış bunu desteklemektedir.¹³ Kawasaki ve ark. IgAVN hastalarında IgAV hastalarına göre daha yüksek serum ECP (Eozinofilik Katyonik Protein) ve IL-5 düzeyi saptadıktan sonra IL-5'in nefrit gelişimi üzerine etkisi olabileceğini öne sürmüşlerdir.¹⁴ Lai ve ark. da IgAN'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre Th2 hücrelerinde daha yüksek IL-5 mRNA saptamışlar ve IL-5'in IgA'nın farklılaşmasında rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir.¹⁵ Yamanaka ve ark. GATA-3 transgenik IgAN'li farelerde glomerüler hasarın patogenezi inceleyen çalışmasında da IL-5'in anormal IgA üretimine neden olabileceğini ve glomerüllerde IgA birikmesini indükleyebileceği gösterilmiştir.¹⁶ Sonuçta IgA'nın anormal glikolizasyonunda rol oynayan Th2 sitokini olan IL-5'in böbrek biyopsi preparatlarında tutulumu varlığı ile ilgili literatürde yapılmış çalışma yoktur.

Çalışmamızda IgAVN ve IgAN'li hastalarının böbrek biyopsi materyallerinde PTX3 ve IL-5 Poliklonal Antikorlarının boyanımı ile tutulumunun varlığı, yoğunluğu ve patogeneze katkısını değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

İMMUNGLOBULİN A VASKÜLİTİ

Tanım

Henoch-Schönlein purpurası (HSP) yeni adıyla İmmunglobulin A Vaskülit (IgAV), çocukluk çağının en sık görülen vaskülitidir olup birden çok sistemi etkileyebilen, öncelikle deri, gastrointestinal sistem, eklemler ve böbreklerin küçük çaplı kan damarlarını, özellikle de postkapiller venülleri tutan, nedeni kesin olarak bilinemeyen bir hastalıktır. Hastalık; İmmunglobulin A Vaskülit, Lökositoklastik Vaskülit, Allerjik Vaskülit, Anafilaktoid Purpura, Allerjik Purpura, Purpura Romatika ve Peliosis Romatika olarak da adlandırılmaktadır.¹⁷

Tarihçe

İlk defa 1801 yılında William Heberden tarafından karın ağrısı, kusma, kanlı dışkı, eklem ağrısı, ödem, purpurik döküntü ve kanlı idrar bulguları olan 5 yaşında bir erkek çocuğu tanımlanmıştır.¹⁸ Daha sonra Johann Schönlein, 1832 yılında artrit ve purpurik döküntünün birlikte bulunduğu dikkat çekmiş, bu durumun değişik bir antite olduğunu belirterek “Purpura Rheumatica, Peliosis Rheumatica, Purpura Rubra” olarak adlandırmıştır.¹⁹ Bundan yaklaşık 40 yıl sonra Edward Henoch, dört hastada gastrointestinal tutulumu tanımlamış ve 1899 yılında da sendromun bileşenlerinin arasına böbrek tutulumunu eklemiştir.²⁰ Bu hastalıkla ilgili olarak 1895 ve 1914 yılları arasında Sir William Osler tarafından birçok çalışma yapılmış, hastalığın “anaflaksi” nedeniyle oluştuğu düşünülmüş ve ilk defa 1915 yılında da “anaflaktoid purpura” olarak adlandırılmıştır. Bazı bilim adamları ilk defa Schönlein tarafından tanımlandığı için “Schönlein-Henoch purpura” olarak da adlandırılmaktadır.²¹ Bu konuda Gairdner, 1948 yılında 12 hastada HSP’yi ayrıntılı bir şekilde tarif etmiş, klasik vaskülitik özelliklerini belirterek HSP patogenezinde β -hemolitik streptokokların rol alabileceğini vurgulamıştır.²² Altmışlı yıllarda yapılan çalışmalarla IgA’nın HSP patogenezinde önemli rolü olduğu anlaşılmış ve bu bir dönüm noktası olmuştur. Bu çalışmalar sonucunda renal mezengiumda IgA depositlerinin olduğu, serum IgA düzeyinin arttığı, cilt damar duvarlarında IgA depositlerinin varlığı ve dolaşımında IgA içeren immünkomplekslerin olduğu saptanmıştır.²³ Yetmişli yıllardan itibaren HSP nefritine benzer klinik ve immunopatolojik özellikler gösteren ve IgA nefropatisi adı verilen bir klinik antite tanımlanmıştır. İlerleyen yıllarda “The American Collage of Rheumatology” (ACR) (1990) ve

daha sonra EULAR/PReS (2005) tarafından HSP tanı kriterleri belirlenmiş, 2008 yılında European League against Rheumatism/ The Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/ Paediatric Rheumatology European Society (EULAR/PRINTO/PRES) tarafından güncellenmiştir.^{24,25}

Epidemiyoloji

IgAV, çocukluk çağında en sık görülen vaskülitir. Hastalık ortalama 6 yaş civarında, en sık 10 yaş altı çocuklarda görülür.²⁶ Bununla beraber 2 yaş altında ve yetişkinlerde de nadir olmakla birlikte görülebilir. IgAV esas olarak çocukluk çağı hastalığıdır ve erkeklerde kızlardan 1,5–2 kat fazla görülür. Yıllık insidans hızının 3-26,7/100.000 olduğu bildirilmektedir.¹ Batı Avrupa, Japonya, Uzak Doğu, Kuzey Amerika gibi soğuk iklime sahip bölgelerde daha yaygındır, siyah ırkta ise nadir görülmektedir.²⁷

Hastalığın aynı aile bireylerinde görülmesi hastalık için bir genetik yatkınlık olabileceğini düşündürmektedir. Human lökosit antijen (HLA)-DRB1*01 alleli taşıyan kişilerde IgAV'ne duyarlılığın arttığı tespit edilmekle birlikte spesifik bir komplikasyon ile ilişkilendirilememiştir. HLA-DRB1*07 alleli taşıyan kişilerde hastalığın sıklığının azaldığı ve koruyucu rol oynadığı tespit edilmiştir. HLA-B35 pozitif kişilerde IgAVN duyarlılığın arttığı ve ilgili lokusun renal komplikasyonlar için bağımsız bir faktör olduğu bildirilmiştir.²⁸ Ayrıca çalışmalarda IgAV hastalarının % 10'unda pirin/marenostin kodlayan, kaspaz 1 aktivasyonu ve IL1B üretimi sağlayan MEFV geninde homozigot mutasyon saptanmıştır.²⁹ Başka bir çalışmada da PAX2, eNOS, ACE ve CCL5'teki polimorfizmler böbrek tutulumu ile ilişkilendirilirken, IL-1p polimorfizmi şiddetli nefropati ve renal sekeller ile ilişkilendirilmiştir.³⁰

Etiyoloji

IgAV etiyojisinde kesin olarak kanıtlanamamakla birlikte enfeksiyöz nedenler suçlanmaktadır (Tablo 1). Vakaların çoğunda öyküde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu bulunması ve özellikle bazı mikroorganizmalarla ilk kez karşılaşanlarda IgAV'nin daha çok görülmesi, solunum yolu enfeksiyonlarının sık görüldüğü sonbahar ve kış aylarında vakaların artış göstermesi bunu destekler niteliktedir.³¹ Birçok vakada geçirilmiş streptokok enfeksiyonu tanımlanmıştır.³²

Enfeksiyöz etkenler dışında özellikle yetişkinlerde ilaçlar, toksinler, aşılarda, böcek

ısırmaları, allerjen gıdalar IgAV'nde primer predispozan faktör olabilir.^{12,25,30}

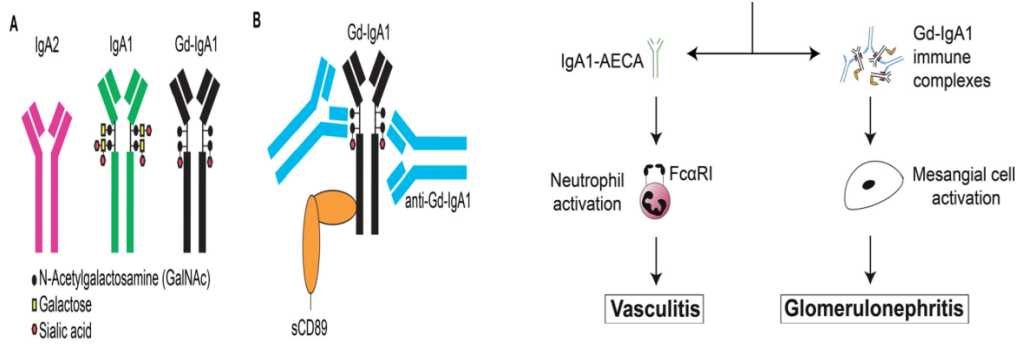
Tablo 1: İmmunglobulin A Vaskülit Etiyolojisinde rol alan faktörler ³³	
Bakteriyel	Grup A hemolitik streptokoklar, stafilakokus aureus, helikobakter pilori, mikoplazma
Viral	Hepatit A, hepatit B, hepatit E, herpes simpleks, human parvovirus B19, varisella, adenovirus, sitomegalovirus, HIV
Parazit	Toxocora canis
Aşılar	KKK (Kızamık, kızamıkçık, kabakulak), pnömokok, influenza, meningokok, hepatit B
İlaçlar	Kinolonlar, vankomisin, klaritromisin, asetil salisilik asit, asetaminofen, levodopa, karbidopa, karbamazepin, kodein, etanercept
Tümörler	Lenfoma, multiple myelom, prostat kanseri
Genetik	Alfa-1 antitripsin eksikliği, ailevi akdeniz ateşi, HLADRB1*01, HLA-B35
HIV:İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü, KKK:Kızamık, kızamıkçık, kabakulak HLA-BRB1: Human lökosit antijen-DRB1, HLA-B35: Human lökosit antijen-B35	

Patogenezi

IgAV'nin altta yatan patolojik mekanizması tam olarak bilinmemekte ve araştırmaya devam edilmektedir. Hastalık, etkilenen organlarda IgA içeren immün komplekslerin birikimiyle oluşan lökositoklastik vaskülitte karakterizedir.^{34,35}

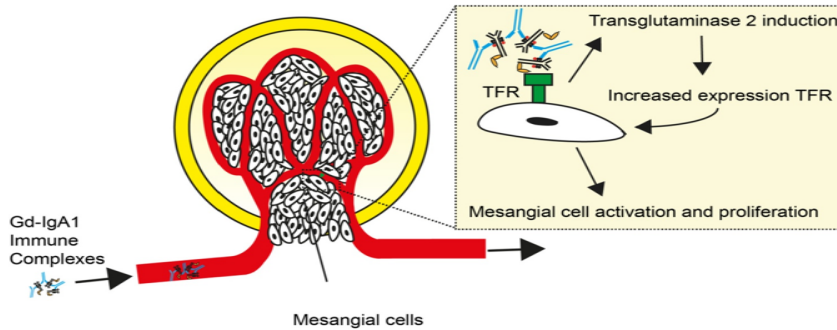
IgA, IgAV'nin patogeneziinde temel role sahiptir. IgA çoğunlukla, mukozal bölgelerde bulunan mukozal savunmada anahtar rolü olan antikor alt sınıfı olarak bilinir. Th hücrelerin, B hücrelerinden IgA yapımını IL-4, IL-5 ve IL-6 ile indükledikleri düşünülmektedir. Ek olarak IL7 de B hücre farklılaşmasını etkiler.³⁶ İmmunglobulin A1 (IgA1) ve İmmunglobulin A2 (IgA2) olmak üzere iki alt sınıf IgA bulunmaktadır. Dolaşımda mevcut IgA'nın yaklaşık% 90'ı IgA1, %10'u IgA2'dir. IgAV ve IgAN'nde IgA1 moleküllerinin menteşe bölgesindeki O-glikanların anormal glikozillenmesi sözkonusudur. Genetik yatkınlık, mukozal enfeksiyonlar, IL6 üretiminin anormal glikozilasyona yol açtığı düşünülmektedir.³⁷ Bu moleküllerinin agregasyon ve makromoleküler kompleksler oluşturma eğilimi vardır (Şekil 1). Defektif glikozilasyonlu IgA1 içeren immün kompleksler büyüklüklerinden dolayı karaciğerde tam katabolize edilemez ve

dokulara depolanarak alternatif yoldan kompleman sistemini aktive eder. Bu durum koagülasyon döngüsünü de içeren inflamatuvar olayların başlamasına neden olarak kanama, fibrin depolanması ve lökositoklastik vaskülit gelişimi ile sonuçlanır (Şekil 1).³⁸



Şekil 1: Anormal glikozillenmiş IgA1 içeren immun kompleksler¹

Suzuki ve ark.³⁴ defektif glikozilasyonlu IgA1 molekülüne karşı monoklonal antikor olan KM55 ile böbrek biyopsi preparatları üzerinde yaptığı çalışmada IgAN ve IgAVN’nde spesifik olarak boyanma gösterilmiş, IgA birikimiyle giden diğer bir nefrit olan lupus nefritinde boyanma olmamıştır. Defektif glikozilasyonlu polimerik IgA molekülleri böbrek mezangial hücrelerine transferrin reseptörü (TFR,CD71) aracılığıyla bağlanarak proliferasyona neden olur (Şekil 2). Mezangial hücrelerdeki CD71 ekspresyonunun IgAVN ve IgAN tanısı ile takip edilen çocuklarda diğer glomerüler hastalıklara göre arttığı bulunmuştur.³⁹



Şekil 2 : Anormal glikozillenmiş IgA1 içeren immun komplekslerin mezangial hücrelere bağlanması¹

IgAV patogenezi klasik olarak IgA ilişkili olmasına rağmen yeni kanıtlar patogeneizde ek faktörlerin rol aldığını düşündürmektedir. TNF-alfa, immün cevap esnasında makrofajlardan ve T-hücrelerinden salınan bir sitokindir. IgAV'nin akut döneminde doku ve plazmada TNF-alfa düzeyi yüksek olarak bulunmuştur. Çalışmalarda TNF-alfa'nın IgA ile bağlanması sonucu endotel hücrelere yüksek afinite gösterdiği ve vasküler enflamasyonda rol aldığı tespit edilmiştir.⁴⁰ TNF-alfa gibi sitokinler çeşitli hücre tiplerinde Nitrik oksit (NO) yollarını indükler. IgAV'nin akut döneminde NO üretiminin artması sonucu serum NO düzeyi ve üriner nitrat atılımı artmış olarak bulunmuştur. Nitrik oksit düzeyinin yükselişi hastalığın aktivasyonu ile ilişkili olmakla birlikte şiddetiyle ilişkili değildir.⁴¹ Hastalığın remisyona girmesiyle NO düzeyinin normale döndüğü görülmüştür. Yine endotel hücrelerden üretilen vazokonstriktör bir hormon olan endotelin de IgAV'nin akut fazında anlamlı olarak yüksek bulunmuş ancak önemi tam olarak anlaşılamamıştır.⁴² Multifonksiyonel bir kemokin olan ve IgA yapımı için anahtar faktör olan TGF-beta (Transforming Growth Factor beta) ve selektif endotel büyüme faktörü VEGF-beta (Vasküler Endotelial Growth Factor beta)'nin akut dönemde arttığını gösteren yayınlar mevcuttur.⁴⁰ IgAVN'li altı hastanın dördünün kutanöz langerhans ve mast hücrelerinde IgE birikimleri gösterilmesi¹², siprofloksasin, asetil salisilik asit, vankomisin, karbidopa, levodopa, karbamazepin gibi ilaçlardan sonra IgAV kliniği gelişmesi patogeneizde hipersensitivite ve immunoalerjiye dikkati çekmiştir. Akut IgAV'nde Th1/Th2 oranında Th2 yönünde ve IL-4, IL-5, IL-6 gibi Th2 sitokinlerindeki artış bunu desteklemektedir.¹³ Kawasaki ve arkadaşları IgAVN hastalarında IgAV hastalarına göre daha yüksek serum ECP ve IL-5 düzeyi saptadıktan sonra IL-5'in nefrit gelişimi üzerine etkisi olabileceğini öne sürmüşlerdir.¹⁴ Sitokinlerle ilgili sonuçlar ele alındığında daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

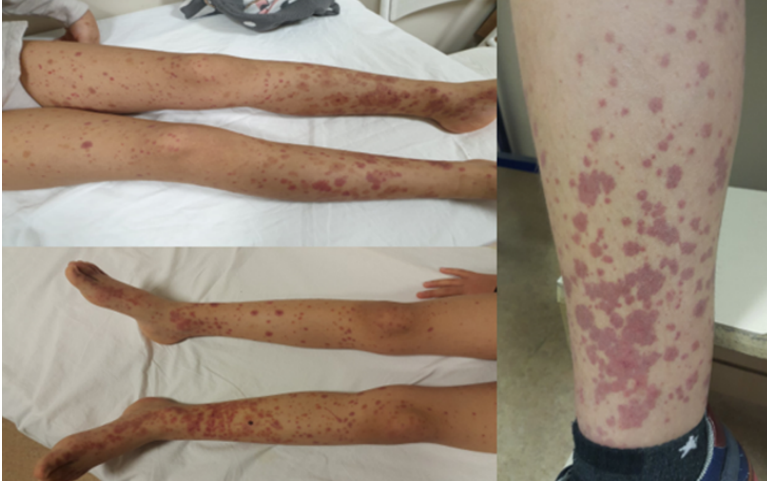
Klinik ve Histopatolojik Bulgular

IgAV akut başlangıç gösterir. Oluşan küçük damar vaskülitine bağlı olarak deri, böbrek ve gastrointestinal sistem ile ilişkili klinik semptomlar ortaya çıkmaktadır.

Deri Bulguları

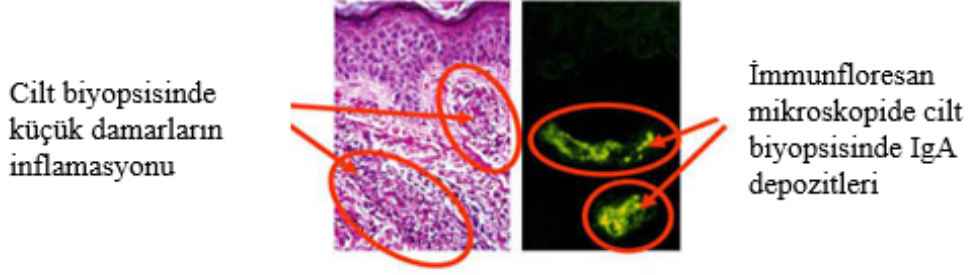
IgAV'nde karakteristik cilt bulgusu palpabl purpurik döküntüdür. Döküntü akral ve simetriktir (Şekil 3). Döküntü daha az sıklıkla üst ekstremiteler, yüz ve gövdede yerleşebilir, kaşıntısızdır. Çorap lastiğine uyumlu bölgede döküntünün yoğunlaşması elastik çorap bulgusu

(Koebner fenomeni) olarak bilinir. Döküntülerin ortalama süresi dört hafta olup altı haftada tamamen kaybolmaktadır.²⁰ IgAV hastalarının %25'inde daha ciddi böbrek bulgularıyla ilişkili olabilecek döküntü nüksü gözlenir²⁶. IgAV'nde önemli bir deri bulgusu da el, ayak, saçlı deri, yüz, orbita çevresi, skrotum veya lomber bölgede olabilen subkutan ağrılı şişliklerdir.⁴³ Çocuklardaki lokalize ağrılı ödemlerde ayırıcı tanıda IgAV mutlaka düşünülmelidir.⁴⁴



Şekil 3: IgAV'nde tipik deri döküntüsü (Prof. Dr. Selçuk Yüksel arşivinden)

Hastaların cilt biyopsilerinin histopatolojik incelemelerinde başta kapillerler olmak üzere arteriol ve venüllerin etkilendiği görülür. Hasarlı dokularda küçük damarların çevresi polimorf nüveli lökositler, eozinofiller ile çevrilidir ve eritrositler damar dışına çıkmıştır. Tutulan damarlarda ve çevrelerinde nükleer artıkları ve kollajen fibrillerine sıklıkla rastlanır. Arteriyollerde nadiren fibrinoid nekroz da görülebilir. Kapiller ve venüllerin içinde tromboz görülebilir. Tanı için zorunlu patolojik bulgu “parçalanmış polimorfonükleer lökositler” olarak tanımlanabilen lökositoklastik vaskülitir.¹⁷ Direkt immunfloresan (DİF) incelemede özellikle başta C3 olmak üzere fibrinojen, İmmunglobulin M (IgM), İmmunglobulin G (IgG) gibi immünreaktanların birlikteliğinde IgA birikiminin baskın olması tanıda yardımcıdır.⁴⁵ Cildin hem lezyonlu hem lezyonsuz bölgelerinden alınan biyopsilerin % 70'inden fazlasında belirgin IgA ve C3 birikimi gösterilmiştir (Şekil).⁴⁶



Şekil 4: Cilt biyopsisinde küçük damarların enflamasyonu ve IgA depozitleri⁴⁷

Eklem Bulguları

Artrit veya artralji IgAV'nin ikinci sıklıkta görülen klinik bulgularındandır ve olguların %50-80'inde görülmektedir.⁴⁸ Olguların yaklaşık dörtte birinde döküntülerden önce ortaya çıkabilmektedir. Eklem tutulumu genellikle ağrılı periartiküler yumuşak doku şişliği olup eklem içine kanama ve efüzyon yoktur. Eklem dağılımı poliartiküler şekildedir. Sıklıkla dizler, ayak bilekleri, dirsekler ve el bilekleri tutulur.⁴⁹ Eklem bulguları %24 oranında döküntüye eşlik etmekte ve genellikle döküntü kaybolmadan önce hafiflemeye eğilim göstermektedir.^{20,21}

Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Gastrointestinal tutulum IgAV'li vakaların %50-75'inde görülür ve yemeklerle artan kolik tarzda karın ağrısı en sık görülen gastrointestinal semptomdur.²⁵ Hastaların %14-36'sında karın ağrısının döküntüden önce görüldüğü bildirilmiştir. Bulantı, kusma, apandisiti taklit eden periumblikal ağrı, kanlı dışkılama diğer gastrointestinal sistem (GİS) semptomlarıdır.⁴⁹ Bu belirtiler; peritoneal ve visseral vaskülitin intestinal lümene kan ve interstisyel sıvının ektravazasyonuna neden olması sonucu gelişir.⁵⁰ Nadiren invajinasyon (ileoileal), barsakta iskemik nekroz, intestinal perforasyon, masif gastrointestinal kanama, akut akalkülöz kolesistit, serözit, hemorajik asit ve pankreatit görülebilir.³³

Böbrek Tutulumu

IgAV'nde uzun dönemde hastalığın prognozunu etkileyen durum böbrek tutulumudur. Bu çocukların %30-50'sinde izole hematüri veya proteinüriden böbrek yetmezliğine kadar değişen geniş bir yelpaze içinde böbrek tutulum gözlenir, genellikle hastalığın başlangıcından itibaren ilk 4 ile 6 haftada görülmekle beraber altı aya kadar uzayabilmektedir. İzole hematüri veya proteinüri genellikle kendiliğinden düzelebilirken IgAVN gelişen çocukların yaklaşık %20'sinde,

tüm IgAV'li çocukların %7'sinde nefritik veya nefrotik bir tablo gelişir ve bunların da %1-7'si son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerlemektedir.⁵¹ Hastaların düzenli izlemi ile nefrit gelişiminin erken tanısı ve tedavisiyle bu sonuçları önlemek mümkündür. Hastalığın izleminde böbrek tutulum riskini arttıran etkenler Tablo 2'de verilmiştir.^{9,52} Başlangıçta kısa süreli ilaç alımı ile böbrek tutulumu arasındaki ilişki tartışmalı olarak değerlendirilmektedir. Başvuru sırasında hematüri olması ve hastalığın seyri sırasında böbrek tutulum bulgularının devam etmesinin böbrekteki hasarlanmanın kuvvetli göstergesi olduğu işaret edilmektedir. Böbrek tutulumuna etkili olabilecek diğer faktörler; hastalığın yaz mevsiminde başlaması, başlangıcında anemi olması, tekrarlayan karın ağrısı, gastrointestinal kanama olarak gözlenmiştir.^{52, 53} Bir başka çalışmada ise tekrar sayısının 4'den fazla olması kötü prognoz olarak değerlendirilmiştir.⁵⁴

Tablo 2: IgAV'nde böbrek tutulumunu arttıran risk faktörleri ^{9,52}
Hastanın 4 yaşın üzerinde olması
Persistan karın ağrısı ve kanlı gaita
Döküntünün bir aydan uzun sürmesi (persistan purpura)
Faktör XIII düzeyinin düşük olması
Hipertansiyon
Cilt biyopsisinde IgA boyanımına ek IgM boyanımı

Meadow tarafından 1972 yılında klinik olarak yapılan sınıflama bugün hala IgAVN'de geçerliliğini korumaktadır.⁵⁵ Bu sınıflamada evre 1 hastalarda sadece mikroskopik hematüri; evre 2'de makroskopik hematüri; evre 3'de persistan hafif proteinüri; evre 4'de glomerül filtrasyon oranında (GFR) azalmanın eşlik ettiği hematüri, oligüri, hipertansiyon ve ödem bulguları ile nefritik sendrom; evre 5'de 40 mg/m²/saat proteinüri, hipoalbüminemi, hiperlipidemi ve ödeme seyreden nefrotik sendrom ve evre 6'da hem nefritik hem de nefrotik sendromun bulguları saptanır (Tablo 3).

Tablo 3: IgAVN Meadow'a göre sınıflandırılması⁵⁵
Evre 1: Mikroskopik hematüri
Evre 2: Makroskopik Hematüri
Evre 3: Persistan hafif proteinüri (> 20 mg/m2/saat +/- hematüri)
Evre 4: Nefritik sendrom (hematüri, GFR'de azalma, oligüri, hipertansiyon, ödem)
Evre 5: Nefrotik sendrom (40 mg/m2/saat proteinüri, hipoalbüminemi, hiperlipidemi, ödem)
Evre 6: Mikst nefritik/nefrotik sendrom

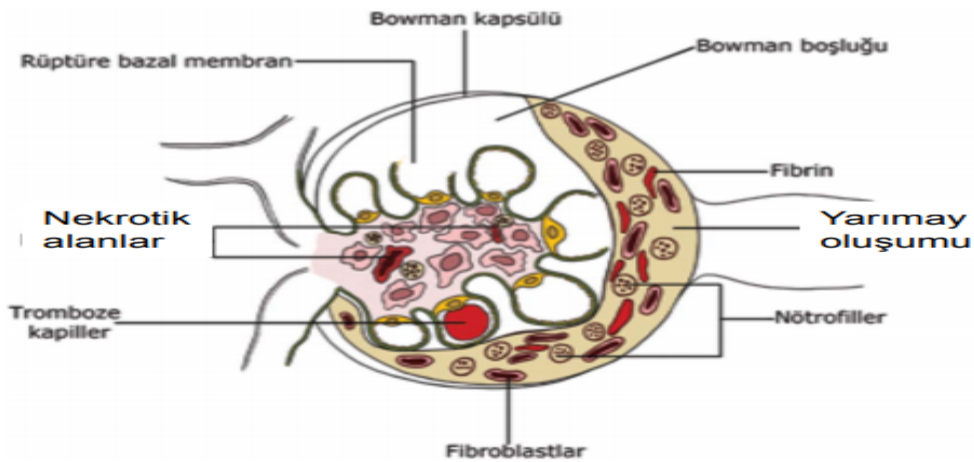
IgAVN'nde patofizyolojik mekanizma halen araştırılmaya devam edilmektedir. Bunlardan biri A grubu streptokoklarda bulunan nefrit ilişkili plazmin reseptörünün IgAVN'e neden olabileceğidir, çünkü %20-30 olguda streptokok enfeksiyonu kanıtları bulunmuştur.⁵⁶ Anormal glikozillenmiş IgA1 içeren immun kompleksler mezengial alanda depolandıktan sonra mezengial hücreleri aktive ederler, makrofaj ve lenfositlerin proliferasyonu ile profibrojenik sitokinler ve kemokinler salınır, mezengial hücre proliferasyonu ve matriks genişlemesi oluşur.^{56,57}

IgAVN'nde en erken bulgu genellikle hematürüdür. Böbrek tutulumunu gösteren bulgular izole mikroskopik hematüri veya düşük düzeyde proteinüri gibi hafif düzeyde olabileceği gibi makroskopik hematüri, nefritik veya nefrotik sendrom, hipertansiyon ve akut böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilen ağır klinik tablo şeklinde karşımıza çıkabilir.^{51,53} Böbrek histopatolojisi IgAVN'nde, minimal lezyon hastalığından, ağır kresentrik glomerülonefrite kadar geniş bir yelpaze içerisinde olabilmektedir. Bu tür hastaların %1-7'sinde son dönem böbrek yetmezliği görülmektedir. Nefrotik ve akut nefritik sendromun birlikte görülmesi IgAVN'nde en ağır form olarak bildirilmektedir. Bu hastalarda böbrek yetmezliği gelişme riskinin %50'nin üzerinde olduğu gözlenmektedir, en hafif IgAVN'de ise bu risk %5'in altındadır. Ağır glomerülonefrit, nefrotik sendrom veya %50'den fazla glomerülde kresent varlığında ileri dönemde böbrek komplikasyonları ve son dönem böbrek yetmezliği riski daha fazladır.²⁵ Nefritik ve nefrotik sendromun tek başına mikroskopik hematüri ile karşılaştırmasında uzun dönemde böbrek yetmezliği geliştirme oranı rölatif riski 11,9 olarak tespit edilmiştir.⁵³ Buna rağmen IgAV'li hastalarda nefritin ağır formları bile iyileşebilmektedir.⁵⁸ Bu nedenle tedavi yolunu seçmede histolojik bulgular yol gösterici olmaktadır. Başvuruda akut renal hasar veya nefritik

sendrom olması; böbrek fonksiyonları bozulmaksızın 4 hafta nefrotik sendromun devam etmesi; nefrotik düzeyde proteinürinin (idrara protein/kreatin > 250 mg/mmol) 4-6 hafta devam etmesi ve persistan proteinüri varlığının (idrara protein/kreatin > 100 mg/mmol) tanının kesin olmadığı durumlarda 3 aydan uzun sürmesi günümüzde böbrek biyopsisi için endikasyon olarak görülmektedir (Tablo 4).²⁵

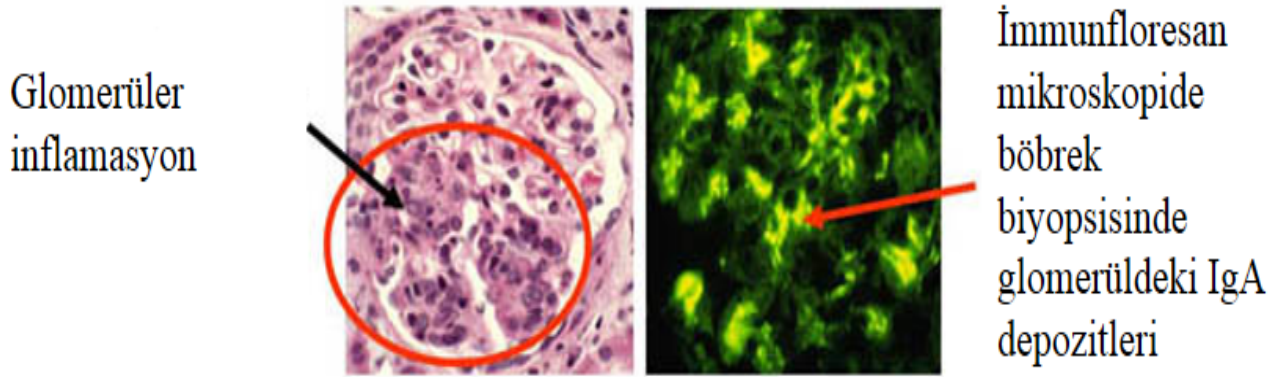
Tablo 4: IgAVN’nde böbrek biyopsi endikasyonları²⁵
Başvuruda akut renal bozukluk/nefrotik sendrom varlığı
Normal böbrek fonksiyonları ile birlikte 4 hafta nefrotik sendromun devam etmesi
Nefrotik düzeyde proteinüri varlığı
Persistan proteinüri

IgAVN’de histolojik olarak proliferatif glomerülonefrit başlıca renal lezyondur, proliferasyon endotelial ve mezengial hücrelerin her ikisinde de görülür. Glomerüller, polimorfonükleer hücrelerle doludur. Tutulum fokal ve segmental özellik gösterir, diffüz tutulum nadirdir. Mezengial hücreler ve matriksteki fokal ve segmental proliferasyon kresent oluşumuna kadar ilerleyebilir. Patolojik gelişim mekanizması hala açıklanamayan bu lezyonlar makrofajlar ve nötrofiller de dahil olmak üzere inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ve endokapiller proliferasyonun eşlik ettiği fibrinoid nekroz nedeniyle oluşan kapiller duvar yıkımı ile ilişkilidir (Şekil 5).⁵⁹



Şekil 5: Kresent (Hilal, yarım ay) oluşumu⁵⁹

IgAVN'nde hiperselülarite, segmental skleroz, fibroz ve mononükleer hücre infiltrasyonu başlıca bulgulardır. En sık görülen lezyon ise hafif, fokal segmental mezengial proliferasyondur. İnterstisyel alanda da enflamasyonun özellikleri bulunur. Tutulan glomerüllerin mezengiumunda IgA depozitleri görülür (Şekil).⁶⁰ Böbrek biyopsi bulguları Tablo 5'te verilen International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) sınıflamasına göre 6 gruba ayrılmıştır.⁶¹ Elektron mikroskopunda en sık mezengial ve daha seyrek olarak subendotelyal ve subepitelyal birikimler gözlenir. Işık mikroskopisinde fokal değişiklikler görülürken immunfloresan incelemede genellikle yaygın tutulum gözlenir. İmmünfloresan yöntemlerle mezengiumda IgA ve bazen de IgG ve kompleman birikimi görülür. İmmünfloresan mikroskopunda özgün ve tanısal bulgu, mezengiumda benekli (granüler) IgA ve buna eşlik edebilen C3, fibrinojen, properdin, hafif zincirler ile daha nadir olarak IgG ve IgM birikimlerinin görülmesi, C4 ve C1q depolanmasının ise genelde görülmemesi beklenir.^{51,60}



Şekil 6: Böbrek biyopsisinde glomerüler enflamasyon ve IgA depozitleri⁴⁷

Tablo 5: ISKDC'ye göre IgAVN'nde histopatolojik sınıflama⁶¹
Evre I: Minimal glomerüler değişiklikler
Evre II: Kresent olmaksızın mezengial proliferasyon
a) Fokal mezengial proliferasyon
b) Diffüz mezengial proliferasyon
Evre III: Mezengial proliferatif glomerülonefrit ve kresent <%50
a) Fokal mezengial proliferasyon
b) Diffüz mezengial proliferasyon
Evre IV: Mezengial proliferatif glomerülonefrit ve kresent %50 -%75
a) Fokal mezengial proliferasyon
b) Diffüz mezengial proliferasyon
Evre V: Mezengial proliferatif glomerülonefrit ve kresent >%75
a) Fokal mezengial proliferasyon
b) Diffüz mezengial proliferasyon
Evre VI: Psödomezengiokapiller glomerülonefrit

Diğer organ tutulumları

IgAV vakalarda %2-38 oranında testiküler tutulum görüldüğü bildirilmiştir. Akut skrotum olgularının %3 kadarı orşittir. Genitoüriner sistemle ilgili nadir olarak görülen diğer komplikasyonlar üretrit, mesane duvarında hematoma, ureterde kalsifikasyon, hidronefroz olarak sayılabilir.³¹ Hastalarda subkonjunktival kanama, tekrarlayan burun kanamaları ve bilateral santral retinal arter tıkanıklığına bağlı körlük bildirilmiştir.⁶² İnterstisyel pnömoni, hemoptizi ile birlikte pulmoner kanama görülebilir.¹⁷ Yine hastalarda nadiren vaskülit ve kanama diyatezi sonucu meydana gelen santral sinir sistem tutulumu; başağrısı, davranış bozuklukları, nöbet, ataksi ve koma görülebilir.⁶³ IgAV'nde göz tutulumu, tekrarlayan burun kanamaları, kardit ve subkonjunktival kanama nadiren görülen klinik bulgulardır, kas içi kanamaları da görülebilmektedir.⁶⁴

Laboratuvar Bulguları

IgAV'nde tanı koymada spesifik yol gösterici bir laboratuvar bulgusu yoktur. Lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızında artma ve eozinofili, CRP artışı sık olarak saptanmaktadır.

Trombosit sayısı, kanama zamanı, PT ve aPTT normaldir, bazı hastalarda trombositoz görülebilmektedir.⁶⁵ Renal tutulumda hematüri, lökositüri, proteinüri ve böbrek fonksiyon testlerinde bozulma saptanabilmektedir. Serum IgA düzeyi olguların %10-50'sinde artmış olarak saptanabilmektedir.³¹ IgAV'li çocukların üçte birinde ASO titrelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir.¹² Antikardiyolipin ve antifosfolipit antikorları nadiren pozitif olabilmektedir.⁶⁶

Tanı

IgAV tanı kriterleri Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) tarafından 1990 yılında yayınlanmıştır (Tablo 6). Bu ölçütlerden ikisinin varlığıyla IgAV tanısı konabilmektedir. En az iki ölçütün bulunması durumunda IgAV tanısı için duyarlılığı %87,1, özgüllüğü %87,7 olarak belirtilmektedir.⁶⁷

1- Trombositopeni olmadan görülen, yüzeyden hafifçe kabarık, dokunmakla hissedilebilen hemorajik deri lezyonu
2- İlk belirtilerin ortaya çıktığı anda hastanın 20 yaş ve altında olması
3- Yemekle şiddetlenen yaygın karın ağrısı veya kanlı ishal gibi barsak iskemisi bulgularının olması
4- Arteriol ve venül duvarlarında granülosit varlığını gösteren histolojik bulguların saptanması

2008 yılında European League against Rheumatism/ The Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/ Paediatric Rheumatology European Society (EULAR/PRINTO/PRES) tarafından HSP tanı kriterleri güncellenmiştir. Alt ekstremitelerde yaygın palpabl purpura mutlak kriter olarak belirlenmiş, diğer 4 kriterden birinin varlığında IgAV tanısı konabileceği belirtilmiştir (Tablo 7).²⁵

Tablo 7: EULAR/PRINTO/PRES'e göre IgAV tanı ölçütleri ²⁵
Mutlak kriter: Trombositopeni olmadan palpabl purpura şeklinde ve özellikle alt ekstremitelerde yaygın olarak bulunan döküntü
Diğer kriterler:
1- Karın ağrısı (akut gelişen, yaygın abdominal ağrı)
2- Histopatoloji (IgA depolanmasının eşlik ettiği lökositoklastik vaskülit ya da proliferatif glomerülonefrit)
3- Artrit/artralji (akut başlangıçlı)
4- Böbrek tutulumu:
İdrarda proteinüri >0.3g/24 saat veya
İdrar albumin/kreatin >30 mmol/mg veya
Mikroskopik hematüri (> 5 eritrosit)

Tedavi

IgAV çoğunlukla kendini sınırlar. Hastaneye yatırılan hastalar sıklıkla semptomların kontrol altına alınması ve takip edilmesini gerektiren primer bakım hastalarıdır. ⁶⁸ Bu hastalarda çoğu zaman uygun yumuşak diyet, yeterli hidrasyon, analjezi ve vital bulguların izlenmesi destek tedavisi için yeterlidir. ⁶⁹

Abdominal ağrı ve eklem ağrısı için semptomatik tedavi asetaminofen veya non-steroid antiinflatuvar (NSAİ) ilaçları içerir. Aktif gastrointestinal kanaması olan ve glomerülonefritli hastalarda bu ilaçların kullanımı plateletleri ve renal perfüzyonu olumsuz etkileyeceğinden dolayı kontrendikedir. IgAV hastaların semptomatik tedavisi için naproksen 10-20 mg/kg/gün şeklinde, emilimi artırmak amacıyla 2 doz olarak kullanılması önerilir. Ergen ve yetişkinlerde günlük maksimum doz 1500 mg olarak belirtilmiştir. Uzun süreli kullanımlar içinse maksimum günlük doz 1000 mg/gündür. İbuprofen ve diğer NSAİ ilaçlar bazı hastalar tarafından daha kolay tolere edilebilmekte olup etkileri bakımından farkları yoktur. ⁷⁰

IgAV hastalarda glukokortikoid kullanımı konusu tartışmalıdır. Özellikle GİS tutulumu olan hastalarda (barsak duvarında ödem gibi durumlarda) enteral ilaçların emilimi bozulabilir. Bu sebeple bu ilaçların (NSAİ ilaçlar ve glukokortikoidler) başarısızlıkları oral kullanıma bağlanabilir.

Glukokortikoidlerin tedavideki muhtemel faydaları aşağıdaki gibi bildirilmiştir.⁷¹

- Kısılmış abdominal ağrı süresi
- İnvajinasyon riskinde azalma
- Gastrointestinal prosedürlerin riskinde azalma (endoskopi, görüntüleme, cerrahi)⁷²
- Rekürrens riskinde azalma

IgAV tanıli hastalarda glukokortikoidlerin uzun dönem yararlarına ilişkin bir kanıt olmasa da prednizon 1-2 mg/kg/gün olarak ve günlük maksimum doz 60-80 mg olacak şekilde; oral alımı etkileyecek düzeyde şiddetli semptomları olanlarda, günlük aktivitelerini yapamayacak düzeyde hastalıktan etkilenmiş olanlarda veya hastaneye yatması gereken hastalarda önerilir. Oral ilaçları tolere edemeyen hastalara prednizonla aynı dozlarda parenteral metilprednizolon uygulanabilir (0,8-1,6 mg/kg/gün maksimum günlük doz 60 mg/gün olacak şekilde). Steroide bağlı etkilerden kaçınmak amacıyla ilaç dozları 4-8 haftada yavaşça azaltılarak kesilir.⁷¹

IgAVN Tedavi

IgAV renal tutulum gösterdiğinde tedaviye bağlı olarak sekelsiz iyileşebileceği gibi, ağır kresentik glomerülonefrit ile sonuçlanabilir. Böbrek hastalığının tedavisi IgAVN'de 2 kategoriye ayrılabilir. Tedavi hafif şiddette IgAVN (kronik ya da persistan) ve kresentik IgAVN tedavisi olarak ayrılır. Yaygın olarak hafif böbrek tutulumu tanımı; akut nefritik ya da nefrotik sendrom ya da normal böbrek fonksiyonu ile birlikte persistan non-nefrotik proteinüri, biyopside kresent ya da sklerozun %50 den az olduğu böbrek tutulumu olarak, diğer bulgular ise ağır glomerülonefrit olarak tanımlanmıştır. Randomize olmayan çalışmalarda kortikosteroid ile birlikte immünsüpresif ajanlar, balık yağı, ACE-I (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri), tonsillektomi tedavileri ile değişik sonuçlar elde edilmiştir. Farklı tedavi protokolleri IgAVN'nde küçük olgu serilerinde uygulanmıştır ve bu olgularda tedavi başarısı tam olarak sağlanamamıştır. Yüksek doz intravenöz pulse metilprednizolonun, azatioprin veya siklofosfamidle kombine edilmesinin ağır nefritli hastalarda yarar sağlayabileceği düşünülmektedir.⁷³ Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO, Küresel Sonuçları İyileştiren Böbrek Hastalığı) kılavuzları, persistan proteinürili IgAVN'li çocukların ACE-I veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ile tedavi edilmesi gerektiğini önermektedir. KDIGO yönergelerine göre, nefrotik sendromlu ve/veya kötüye giden böbrek fonksiyonuna sahip olan kresentli IgAVN'li hasta, kresentik IgAN'lı hastalar ile aynı şekilde tedavi edilmelidir.⁷⁴ Steroidlerin IgAV'nde

böbrek tutulumunu önlemekte ve tedavisinde etkili olup olmadığı konusunda halen bir uzlaşıya varılamamıştır. Purpuranın uzun sürdüğü, şiddetli gastrointestinal bulguları olan 7 yaş üzerinde olan çocuklarda renal tutulum riskinin yüksek olduğu, bu nedenle bu olgularda erken dönemde başlanan kortikosteroidlerin böbrek hasarını önleyebileceği halen tartışılmaktadır. Bu nedenle bazı merkezler hastalığın başlangıcında kısa süreli, toksisiteye yol açmayacak kadar düşük dozda profilaktik steroid başlanmasını uygun bir yaklaşım olarak görmektedir.⁷⁵

Ağır IgAVN acil bir durumdur ve yoğun tedavi gerektirir. Böbrek yetersizliği, hipertansiyon ve nefrotik sınırdaki proteinüri varlığında böbrek biyopsisi yapılmalıdır. Tedavinin yönünü böbrek biyopsisindeki kresentik glomerüllerin sayısı belirler. Eğer biyopside %50'den fazla kresentik glomerül saptanmışsa ciddi bir tedaviye hemen başlanması gerekmektedir. Tedavide metilprednizolon 30 mg/kg/doz'dan toplam 1 gramı geçmemek üzere her gün veya gūnaşırı 3-6 doz intravenöz olarak uygulanır. Bu yükleme dozlarından sonra kortikosteroidler 1-2 mg/kg/gün dozda kullanılmaya devam edilir. Hastalığın gidişine göre tedavi süresi ve gerekirse ek tedaviler düzenlenebilir. Sekiz haftalık kortizon tedavisine yanıt vermeyen olgularda azatioprin ve siklofosfamid gibi immünsüpresif ilaçlar tedaviye eklenmelidir.^{51,60,61} Ağır IgAVN'li çocuklarda trombotik bir süreçte, antikardiyolipin ve antifosfolipit antikor pozitifliğinde antikoagülanlar ve antitrombotikler, dipiridamol ve özellikle asetilsalisilik asit 80mg/gün dozunda kullanılabilir.⁷⁶ Ağır IgAVN olgularında plazmaferez, Faktör XIII konsantresi ve ürokinaz kullanan merkezler bazı olgularda başarılı olduklarını bildirmişlerdir.^{49,77} IgAVN'ne bağlı akut böbrek yetersizliği oluştuğunda periton diyalizi veya hemodiyaliz uygulamak gerekmektedir. Kronik böbrek yetmezliği oluştuğundan sonra böbrek transplantasyonu bir tedavi seçeneğidir. Ancak IgAVN'nin bazı olgularda transplante böbrekte de tekrarladığı görülmüştür.⁷⁸

Son zamanlarda IgAVN'nde rituksimab tedavisiyle ilgili umut verici sonuçlar alınmıştır.⁷⁹ IgAVN genellikle sekelsiz düzelmekle beraber bazı olgularda ilerleyici seyir göstermektedir. Son dönem böbrek yetmezliği gelişimi için prognostik faktörler ağır proteinüri ya da nefrotik sendrom ve/veya %50'den fazla kresentik glomerülo nefrit olarak tanımlanmıştır.⁸⁰

Prognoz

IgAV genellikle iyi seyir gösteren ve bulguları kendiliğinden kaybolan bir hastalıktır. Başlangıçta olan böbrek tutulumunun derecesi, GİS ve SSS'te oluşan komplikasyonlar IgAV'nde prognozu belirleyen esas faktörlerdir.

Hastalığın bulguları genellikle ilk on gün içinde geriler, fakat klasik iyileşme süresi ortalama 4–6 haftadır. Olguların yaklaşık % 50'sinde birkaç yıl sonraya kadar sistem bulgularında tekrarlamalar görülebilir.⁸¹ Özellikle deri döküntüleri ilk 6 hafta içinde tekrarlayabilir. Döküntünün tekrarlamasının prognozu olumsuz yönde etkilemediği, ancak ağır döküntülerle giden, döküntüleri tekrarlayan ve ağır gastrointestinal tutulumu olan hastalarda böbrek tutulumunun eşlik etme ihtimalinin arttığı bildirilmiştir⁸².

Hastalık invajinasyon ve perforasyon gibi akut karın tablosuyla komplike olabilir. İnvajinasyon gelişen olgularda postoperatif mortalite % 20 iken, operasyona alınmayan olgularda mortalitenin % 50 olduğu saptanmıştır²⁵.

Son dönem böbrek yetersizliği olan hastaların %1-5'inden IgAV'ne bağlı böbrek tutulumunun sorumlu olduğu belirtilmiştir.⁶³ Böbrek tutulumu olan hastaların uzun dönem takibinde gelişebilecek komplikasyonları tahmin etmek güçtür. IgAVN'ne bağlı mortalite %1-3'tür.

Nonnefrotik sınırlarda proteinüri ve proteinüri olmadan hematüri saptanan vakaların çoğu 3–6 ay içerisinde düzelir. Bu hastalarda böbrek biyopsisi ve tedavi gerekmez. Ancak bu hastaların %15'inde başlangıç bulgularından bağımsız olarak ciddi böbrek yetersizliği gelişebildiğinden uzun dönem yakından takip edilmelidirler.

Nefritik ve nefrotik sendrom bulguları olan hastalarda iki yıl sonra %40 oranında normal böbrek fonksiyonları sağlanırken, %20 hastada minör ve kalan hastalarda ciddi böbrek yetersizliği saptanır. Nefrotik düzeyde proteinüri, makroskopik hematüri saptanması ve kreatinin klirensinin 70 ml/dk/1.73m²'den düşük olması son dönem böbrek yetersizliği gelişmesi için risk faktörleridir.⁸³

IgAVN olan hastaların uzun dönem takipleri sonucunda, hastalığın başlangıçtaki şiddeti ile sonucu arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Narchi'nin yaptığı, 1133 IgAV'li çocuğu içeren çalışmada, ilk başvuruda izole hematüri veya nefrotik düzeyde olmayan proteinürisi olan çocukların uzun dönem takiplerinde, %1,6'sında renal bozukluk geliştiği, nefrotik ya da nefritik sendrom ile başvuran hastaların % 19,5'inde uzun dönemde böbrek yetersizliği geliştiği tespit edilmiştir.⁵³ Başka bir çalışmada izole hematüri ya da proteinüri ile başvuranların %11-13'ünde, nefritik ya da nefrotik sendrom ile başvuranların %35-44'ünde uzun dönemde böbrek yetersizliği geliştiği saptanmıştır⁸⁴.

İlk tanı koyulduğunda böbrek yetersizliği, hipertansiyon ve nefrotik sendrom bulguları

olan vakalara böbrek biyopsisi yapılmalı ve tedavi ona göre planlanmalıdır. Böbreğin histopatolojik incelemesinde minimal değişiklikler ve hafif fokal segmental glomerülonefrit saptanan hastaların önemli bir kısmında böbrek fonksiyonları iki yıl içinde tamamen normale dönerken, geri kalan hastalarda minör idrar bulgularındaki bozukluk devam edebilir. Kresent görülen vakaların önemli bir kısmının uygun tedavi ile yıllar içinde normal idrar bulgularına ve böbrek fonksiyonlarına sahip olabildiği görülmüştür. Tekrarlanan biyopsilerde ise yalnızca %10 hastada bulguların ilerlediği saptanmıştır⁸⁵.

İMMUNGLOBULİN A NEFROPATİSİ

Tanım – Tarihçe

Immunglobulin A Nefropatisi (IgAN), ilk olarak Berger ve Hinglais tarafından 1968’de tanımlanmıştır ve glomerüler mezengiumda baskın globüler IgA birikimi ile karakterizedir. Birincil glomerüler hastalıklar içerisinde ilk sırada yer almaktadır. Klinikte asemptomatik hematüriden, hızlı ilerleyen glomerülonefrite kadar geniş çeşitlilik gözlenebilir^{86,87}.

Epidemiyoloji

Birden fazla ülkeyi kapsayan biyopsi bazlı çalışmaların sistematik derlemesinde yıllık insidans hızı 2,5/100.000 saptanmıştır.⁸⁸ Her ırkta görülebilmekle beraber Asya ve Kafkas ırkları gibi bazı topluluklarda daha sık görülmektedir.⁸⁹ Çin topluluğunu içeren bir çalışmada IgAN'nin tüm birincil glomerülonefritlerin % 45’ini oluşturduğu görülmüştür. Kuzey Amerika’da bu oran % 10 Avrupa’da ise % 20’dir. Her yaş grubunu etkilese de tanı anında hastaların %80’i 16-35 yaşları arasındadır, 10 yaşın altındaki çocuklarda nadiren görülmektedir.^{90,91,92} Erkeklerde kızlardan 2 kat fazla görülür.

Patogenez

IgAN'ne duyarlılık ve hastalık ilerlemesi riski, genetik ve çevresel faktörlerin bir araya gelmesinden etkilenir. IgA, IgAV’nde olduğu gibi IgAN patogenezinde de temel role sahiptir.⁹³ IgAN hastaların akrabalarında anormal glikozillenmiş IgA1 moleküllerinin kan düzeyleri %25 oranında daha yüksektir.⁹⁴ Bu immün kompleksler nefritojeniktir ve doğrudan glomerüler iltihaplanma ve mezengial proliferasyona katkıda bulunur. Lokal ve sistemik renin anjiyotensin sisteminin aktivasyonu ve kompleman aktivasyonu da sonuçta glomerüloskleroz ve tübulo-

interstisyel fibrozise katkıda bulunur ve böbrek fonksiyon kaybına neden olur. Hipertansiyon ve sigara içme gibi bir arada bulunan risk faktörleri potansiyel olarak mikrovasküler yaralanma nedeniyle hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur.⁹⁵ Eşlik eden IgG ve C3 birikimleri de görülmekte; bu birikimlerin de hastalık patogenezi ve şiddeti ile ilişkili olduğu düşünülmektedir; fakat glomerülonefrit gelişiminde tetikleyici faktörün, diğer birikimlerden ziyade mezengial IgA1 birikimi olduğu çeşitli hayvan ve insan çalışmaları ile ortaya konmuştur.⁹³

Klinik Özellikler

IgAN daha önce de belirtildiği gibi, klinikte asemptomatik hematüriden hızlı ilerleyen glomerülonefrite dek geniş çeşitlilik gösterebilir; bu çeşitlilik yaş ile de değişebilmektedir.

Makroskopik Hematüri

Hastaların % 40 - 50'sinde başvuru şekli, ataklar halindeki makroskopik hematüridir. Ataklar sırasında idrar rengi koyulaşmakta, çoğu zaman kahverengiye (çay rengi) çalmaktadır. Atak esnasında böbrek kapsül gerilimine bağlı yan ağrısı görülebilir. Hematüri atakları genellikle tonsillit ve farenjit gibi üst solunum yolları enfeksiyonlarını takip ettiğinden bu durum "sinfarenjitik" nefrit olarak da adlandırılmaktadır. Daha az sıklıkla idrar yolları enfeksiyonları veya gastroenterit gibi diğer sistemleri etkileyen enfeksiyonlardan sonra da ataklar ortaya çıkabilmektedir. Hematüri, enfeksiyon bulgularının başlangıcını izleyen ilk 24 saatte belirginleşmekte ve genellikle 3-4 günden kısa sürede kaybolmaktadır. Atak sıklığı yaş ilerledikçe azalmaktadır. Her ne kadar kanıtlanamamış olsa da ilk atağın hastalığın başlangıcı olduğu düşünülmektedir. Ataklar arasında mikroskopik hematüri kalıcı olmaktadır, bazen mikroskopik hematüriye proteinüri de eşlik edebilmektedir. Nadiren atak sırasında akut böbrek yetmezliği de gelişebilir.^{96,97}

Asemptomatik Hematüri ve Proteinüri

Hastaların yaklaşık % 30 - 40'ında asemptomatik hematüri veya eşlik eden proteinüri görülmektedir. Belirgin klinik semptomu olmayan bu hastalar; genellikle rutin tarama programları veya başka nedenler için yapılan rutin idrar analizleri ile tanınırlar. Proteinüri 2 g/gün'ün altındadır. Bu hastaların tespitinde ulusal tarama programları ve biyopsi yönelimleri belirleyici olmaktadır. Asemptomatik hematürisi olan hastaların yaklaşık % 25'inde ilerleyen

dönemlerde makroskopik hematüri atakları da gelişebilmektedir.^{91,98}

Proteinüri ve Nefrotik Sendrom

Hastaların yaklaşık %5-10'unda nefrotik düzeyde proteinüri veya nefrotik sendrom görülmektedir. Nefrotik sendrom hastalığın erken safhalarında minimal glomerüler değişiklikler veya aktif mezengial proliferatif glomerülo nefrit şeklinde gelişebilmekte; geç safhalarda ise kronik glomerüler sklerozun bir sonucu olarak ortaya çıkabilmektedir. Nefrotik sendrom veya IgAN'nin bir diğer seyir şekli olan hızlı ilerleyen glomerülo nefritte ödem, hipertansiyon, hematüri ve böbrek yetmezliği saptanabilmektedir.^{91,98}

Akut Böbrek Yetmezliği

Özellikle yaşlı popülasyonları irdeleyen serilerde, sıklığı %27'ye dek varabilse de akut böbrek yetmezliği IgAN başlangıcı ve seyrinde nadiren görülmektedir. Geniş çalışmalarda IgAN'sinde akut böbrek yetmezliği sıklığı %5'in altındadır. Akut böbrek yetmezliği gelişiminde sürecin başında veya gebelikte olduğu gibi takipte ortaya çıkabilen, nekrotizan veya kresentik değişiklikler sorumlu tutulmaktadır. Bazen ağır hematürik dönemlerde kırmızı kan hücrelerinin tübüllerde yarattığı tıkanıklık da kliniğe akut böbrek yetmezliği olarak yansıyabilmektedir.⁹⁹

Kronik Böbrek Yetmezliği

Bazı hastalarda tanı anında, hali hazırda, değişik derecelerde böbrek yetmezliği mevcuttur. Geniş çaplı çalışmalarda IgAN'li hastaların başvuru anında yaklaşık %10 ile %20'sinde kronik böbrek yetmezliği saptanmıştır. Bu hastaların çoğu ileri yaş gruplarında bulunduğundan, ön planda hastalarda uzun süreli IgAN bulunduğu, fakat geç tespit edilebildiği düşünülmektedir.^{91,100}

Tanı

Tanı, çoğu hastalıkta olduğu gibi öykü, fizik muayene ve laboratuvar verilere dayanır; fakat kesinleştirilmesi ancak böbrek biyopsisi ile mümkün olmaktadır. Hastalar, özellikle makroskopik hematüri atakları ve bu atakların enfeksiyöz durumlarla olan ilişkisi açısından detaylı sorgulanmalıdır. Mutlaka dikkatli bir şekilde idrar analizi yapılmalıdır. İdrar örneği, sabah ilk idrardan elde olunmalı ve sediment, olası glomerüler problemi işaret edebilecek eritrosit

silendirleri, eritrosit kaskları ve dismorfik eritrositler açısından dikkatle incelenmelidir. İdrar protein atılımı, ya 24 saatlik idrar ya da spot idrar protein/kreatinin oranı yöntemleri kullanılarak hesaplanmalıdır. Bir diğer önemli husus da serum kreatinin ölçümü kullanılarak hastaların glomerüler filtrasyon hızlarının belirlenmesidir. Bütün bu ölçümler tanıda yardımcı olduğu gibi prognozu ön görmede de önemlidir. Serum IgA düzeyi, C3, IgA-fibronektin agregatları, dolaşımdaki IgA içeren immun kompleksler gibi pek çok laboratuvar inceleme yöntemi geliştirilmiş, fakat hiçbirisi kesin tanının oluşmasında böbrek biyopsisinin yerini alamamıştır.^{96,101}

İyi bir laboratuvar inceleme ardından biyopsi gerekliliğine karar verilmelidir. Yalnızca hematürisi olan hastalarda, klinik iyi seyirli olacağından biyopsi, 0,5-1 gram/gün'ün üzerinde proteinüri, artmış plazma kreatinin konsantrasyonu veya hipertansiyon gibi klinik seyrin kötü olabileceğini düşündüren bulguların eşliğinde uygulanmalıdır. Biyopsi uygulanmayan hastalar da yıllık kontrollerle takip edilmelidir.

Tedavi

Tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonlarının, özellikle tonsillitin, IgAN'nde makroskopik hematüri ve renal disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir. Tonsillektominin IgAN'li hastaları sık üst solunum yolu enfeksiyonundan koruduğu ve fokal enfeksiyon sıklığını azalttığı için bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir.¹⁰² Palatin tonsillerin IgAN patogenezi ile yakından ilişkili olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁰³ Suzuki ve ark. IgAN hastalarının tonsillerinde sık bulunan bir bakteri olan H. parainfluenza dış membran antijenlerini ve bunlara karşı oluşan antikorların glomerüler mezengiumda bulunduğunu göstermişlerdir.¹⁰⁴ Bu nedenle tonsillektomi IgA üreten aktive hücreleri içeren lenfoid dokunun yok olmasını ve serum IgA seviyelerinde azalmayı sağlar. Mezengial IgA birikiminin azalmasına, bu da IgAN'nde remisyona neden olur.

Nishi ve ark. yaptığı çalışmada ise tonsillektomi yapılmış IgAN'li hastalarda 25 yıl sonraki uzun dönem prognozun iyi olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁵

İleri evre IgAN'nde ise renal hasarın durdurulması için sadece tonsillektomi yeterli olmayabilir. Bu hastalarda tonsillektominin ek olarak yüksek doz metilprednizolon veya immunsupresif ilaçların birlikte kullanılması gerekebileceği belirtilmiştir.¹⁰⁶

Nefrotik düzeyde proteinürisi olan veya akut hızlı ilerleyen glomerülonefriti olan

hastalarda steroidlerle birlikte çeşitli diğer immunsupresif tedaviler uygulanmalıdır. IgAN tedavisinde sık kullanılan immunsupresifler, siklofosamid, azatioprin, mikofenolat mofetil ve siklosporin olarak sıralanabilir.⁹⁷

Prognoz

IgAN prognozu, uzun süreli takip çalışmaları ile net bir şekilde aydınlatılmıştır. Hastaların ancak % 10'unda idrar bulgularında gerileme olmaktadır. Değişik serilerde tüm hastaların % 10 - 40'ının son dönem böbrek yetmezliğine ilerlediği gösterilmiştir. Son dönem böbrek yetmezliği genellikle tanıdan sonraki 10 ile 20 yıl içerisinde gerçekleşmekte, hastaların büyük bir kısmında hemodiyaliz veya böbrek nakli gibi böbrek yerine koyma tedavileri gerekmektedir. İlk semptomlar başladıktan sonra her yıl hastaların yaklaşık % 1,5'inde son dönem böbrek yetmezliği gelişeceği öngörülmektedir.⁹⁰

Tanımlandığı günden beri, klinik gidişi önceden ön gördürebilecek ve ağır seyirli hastalara erken müdahale edebilme imkânını tanıyacak, klinik ve histopatolojik özellikler pek çok çalışmaya konu olmuş ve bu özelliklerle kötü klinik gidiş arasındaki ilişkiler net olarak ortaya konmuştur (Tablo 8).^{89,107}

Tablo 8: IgAN’nde Prognostik Belirteçler ¹⁰⁸	
Klinik Belirteçler	Histopatolojik Belirteçler
Kötü Prognoz	Kötü Prognoz
İleri Yaş	Işık Mikroskopisi
Semptomların varoluş süresi	Kapsüller yapışıklıklar ve kresentler
Proteinürinin şiddeti	Glomerüler skleroz
Hipertansiyon	Tübüler atrofi
Böbrek fonksiyon bozukluğu	İnterstisyel fibroz
Yüksek beden kitle indeksi	Damar duvarı kalınlık artışı
İyi Prognoz	İmmunfloresan Mikroskopisi
Tekrarlayan makroskopik hematüri	Kapiller yumak IgA birikimleri
Prognozu Etkilemeyen	Elektron Mikroskopisi
Cinsiyet	Mezengiyolizis
Etnisite	Glomerüler bazal membran defektleri
Serum IgA düzeyi	İyi Prognoz
	Işık mikroskopisinde minimal değişiklikler
	Prognozu Etkilemeyen
	IgA birikim yoğunluğu
	Eşlik eden mezengial IgG, IgM ve C3 birikimleri

Oxford Sınıflandırma Sistemi

IgAN’nde klinik gidişi, kamta dayalı bir şekilde ön gördürebilecek, patolog ve klinisyenler tarafından kolaylıkla tekrarlanabilecek ve gelecekteki çalışmalarda ortak bir dil oluşmasını sağlayabilecek histopatolojik sınıflandırma sistemleri geliştirilmeye çalışılmış; bu doğrultuda Uluslararası IgAN Ağı üyesi klinisyen ve patologlar geçerli, tekrarlanabilir bir sınıflandırma sistemi gerçekleştirebilmek amacı ile 2007 yılında “Oxford Sınıflandırma Sistemi” çalışmasını başlatmışlardır. Bu çalışmaya dört kıtadaki değişik ülkelerden biyopsi ile birincil IgAN tanısı almış, 24 saatlik idrar protein atılımı 500 mg ve üzerinde olan, başlangıç glomerüler filtrasyon hızları 30 ml/dk/1,73 m²’nin üzerinde, en az 12 aylık takip verileri bulunan; özellikle takiplerinin 5 yılı içerisinde belirgin klirens kaybı olmuş toplam 206 erişkin ve 59 çocuk hasta dahil edilmiş; hastaların klinik ve patolojik özellikleri geriye dönük olarak incelenmiştir. Çalışma

2009 yılında tamamlanmış ve yayınlanmıştır. Endokapiller hipersellülarite özelliği de immunsupresif ilaç kullanımından yüksek faydalanım ile ilişkili olduğundan sınıflandırma sistemine dâhil edilmiş ve sistem mezengial hipersellülarite skoru (M), endokapiller hipersellülarite (E), segmental glomerüloskleroz (S) ve tübüler atrofi – interstisyel fibroz skoru (T) özelliklerini içermiştir.¹⁰⁹ Oxford sınıflamasında yakın zamanda S skoruna podositopatik özelliklerin varlığı veya yokluğu ve kresent varlığı eklenip revize edilmiştir (Tablo 9)¹¹⁰.

Tablo 9: Oxford Sınıflaması¹¹⁰	
Mezengial Hipersellülarite skoru:	
M0	Glomerüllerin %50'si ve daha azında mezengial hücre artışı var.
M1	Glomerüllerin %50'sinden fazlasında mezengial hücre artışı var.
Endokapiller hipersellülarite	
E0	Yok
E1	Var
Segmental glomerüloskleroz/adezyon	
S0	Yok
S1	Var
	S1 biyopsilerinde podosit hipertrofi varlığı/yokluğu
Tübüler atrofi/interstisyel fibrozis	
T0	Tübüllerin \leq %25'ini etkilemişse
T1	Tübüllerin %26-50'sini etkilemişse
T2	Tübüllerin \geq %50'sini etkilemişse
Sellüler kresent	
C0	Kresent yok
C1	En az bir glomerülde kresent
C2	Glomerüllerin %25'inden fazlasında kresent varlığı

IgAVN ve IgAN İlişkisi

IgAVN ve IgAN aynı hastada birbiri ardına karşılaşılabildiğinden, ikizlerde tanımlandığından ve aynı patolojik ve biyolojik anormallikleri taşıdığından, bağlantılı hastalıklar olarak kabul edilir ve renal biyopsi bulguları aynıdır. IgAN olan erişkin hastaların %30'unda IgAV'ne benzeyen

döküntü ve eklem belirtileri görülür. IgAN tanısı için en yüksek yaş 15 ile 30 arasında değişmekte olup, IgAVN çoğunlukla çocukluk çağında görülmektedir. Nefritik ve /veya nefrotik sendromlar IgAVN'nde daha sık görülür. IgAN'ın aksine, IgAVN aşırı duyarlılıkla birlikte tarif edilmiştir.³ Zhou ve ark. 120 IgAV'li ve 31 IgAN'li hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında glomerüller global sklerozu IgAN'nde %35,5 IgAVN'nde ise sadece %3,1 oranında, mezengial sklerozu IgAN'nde %41,9 IgAVN'nde %6,3 oranında, endokapiller proliferasyonu IgAN'nde %29, IgAVN'nde %65,6 oranında saptamıştır. Bu çalışmada toplam 20 ay süresince izlenen IgAVN hastalarının %72,5'unun ve ortalama 34 ay izlenen IgAN hastalarının %19,4'ünün tam remisyona girdikleri bildirilmektedir.¹¹¹ İki hastalık arasındaki farklılıklar ve benzerlikler tabloda özetlenmektedir (Tablo 10,11).³

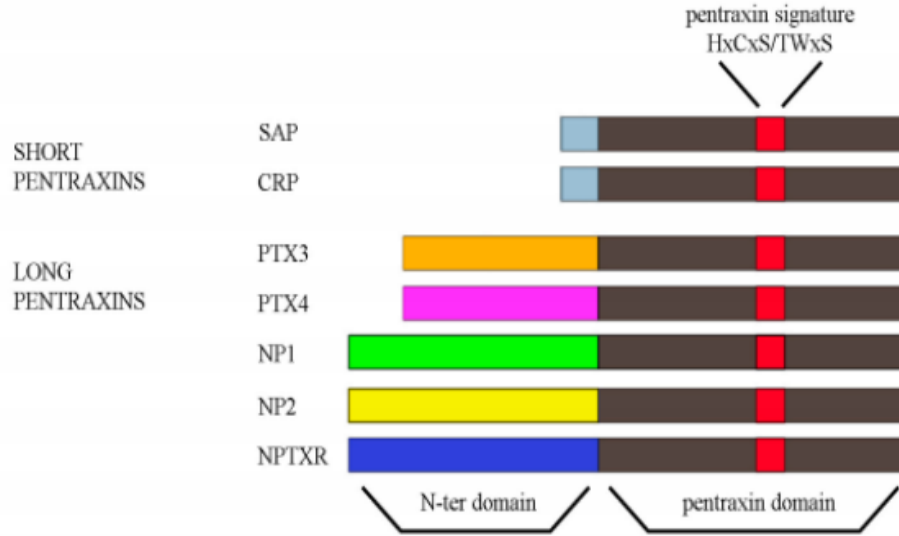
Tablo 10: IgAVN ve IgAN Benzerlikleri³	
Klinik özellikler	Diğer immunolojik anormallikler
Erkeklerde daha sık	Azalmış retikuloendotelial sistem aktivasyonu
Solunum yolu enfeksiyonun tetiklediği hematüri	Düşük kompleman aktivasyonu
Kronik böbrek yetmezliğine neden olabilme	Yüksek plazma IgE düzeyleri
Transplantasyon sonrası tekrarlama	Yüksek C4B
Histoloji	Üriner TNF-alfa ve IL-1 atılımında artış
Mezengial IgA1 depozitleri	Mukozal bariyer anormallikleri
Mezengiumda elektron dense depozitler	Artmış intestinal permabilite
Mezengial proliferasyon	Artmış karbonmonoksit difüzyonu
Kutanöz IgA depozitleri	Koagülasyon anormallikleri
IgA'nın immunolojik anormallikleri	Artmış VWF (von Willebrand faktör) düzeyi
Anormal IgA1 glikolizasyonu	Bozulmamış çapraz bağlı fibrin (XFb)
Plazma IgA düzeyinde artış	
Plazma IgA1 düzeyinde artış	
Plazma polimerik IgA düzeyinde artış	
Dolaşan IgA içeren kompleksler	
B lenfositlerinden IgA sentezi artışı	

Tablo 11: IgAVN ve IgAN Farklılıklar³		
	IgAN	IgAVN
Klinik Özellikler		
Böbrek dışı bulgular	-	+
Başvuru yaşı	>15 yaş	<15 yaş
Nefritik/nefrotik sendrom	+/-	+++
KBY riski	+	++
Hipersensivite	-	+
Sekonder form	+	-
Histoloji		
Endokapiller proliferasyon	+/-	++
Epitelyal kresent	+/-	++
Perivasküler glomerüler IgA	+/-	++
Subepitelyal/subendotelyal dense depozit	+/-	++
Artmış lambda/kappa	+	-
Fibrin depozit	+/-	++
Dolaşan IgA anormallikleri		
IgA içeren komplekslerin büyüklükleri	7S-19S	>19S
Diğer		
Artmış plazma IgE düzeyi	+	++
Yüksek ECP (eozinofilik katyonik protein)	-	+

PENTRAKSİN 3 (PTX3)

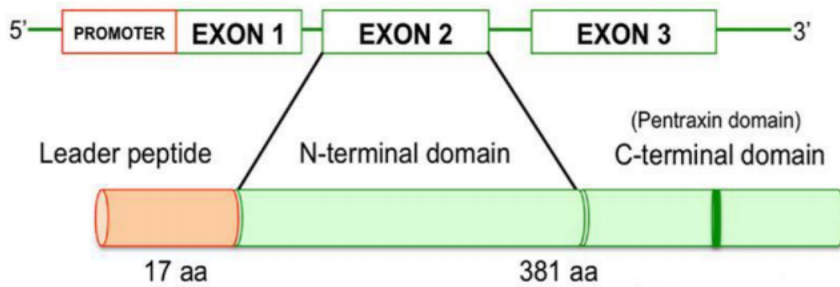
Pentraksinler, yıllar önce at nalı yengecinden (*Limulus polyphemus*) birkaç farklı formu keşfedilmiş olan glikoproteinlerdir.¹¹² Pentraksin terimi Yunanca “Penta” (beş) ve “Ragos” (meyveler) kelimelerinden köken almıştır.¹¹³ Pentraksinler, evrimsel olarak korunmuş olan bir protein ailesidir. Pentraksin ailesi, karboksi-terminal bölgesinde bulunan korunmuş sekiz aminoasit uzunluğunda “Pentraksin domain”, kalsiyuma bağımlı ligand bağlama ve baklagil lektinlerine benzer farklı bir düzleştirilmiş β-jellyroll yapısı ile karakterize edilir. Beş özdeş alt birimden oluşan akut faz reaktanları olup, yapı olarak siklik pentamerlerden oluşan, diskoid yapıda oldukça stabil proteinlerdir.¹¹⁴ Pentraksin ailesi, proteinin primer yapısına göre kısa ve uzun pentraksinler olarak ikiye ayrılır (Şekil 7). IL-6 gibi proinflamatuvar araçların yanıt olarak

hepatositlerde ürettiği yaklaşık 25-kDa'lık C Reaktif Protein (CRP) ve Serum Amiloid P Bileşeni (SAP) kısa pentraksinler olarak adlandırılır. Tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa) gibi inflamatuvar uyarıcıya tepki olarak üretilen Nöronal pentraksin reseptörü (NPTXR), Nöronal pentraksin-1 (NPTX1), Nöronal pentraksin-2 (NPTX2), Pentraksin 4 (PTX4) ve Pentraksin 3 (PTX3) ise uzun pentraksinler olarak adlandırılır. ¹¹⁵



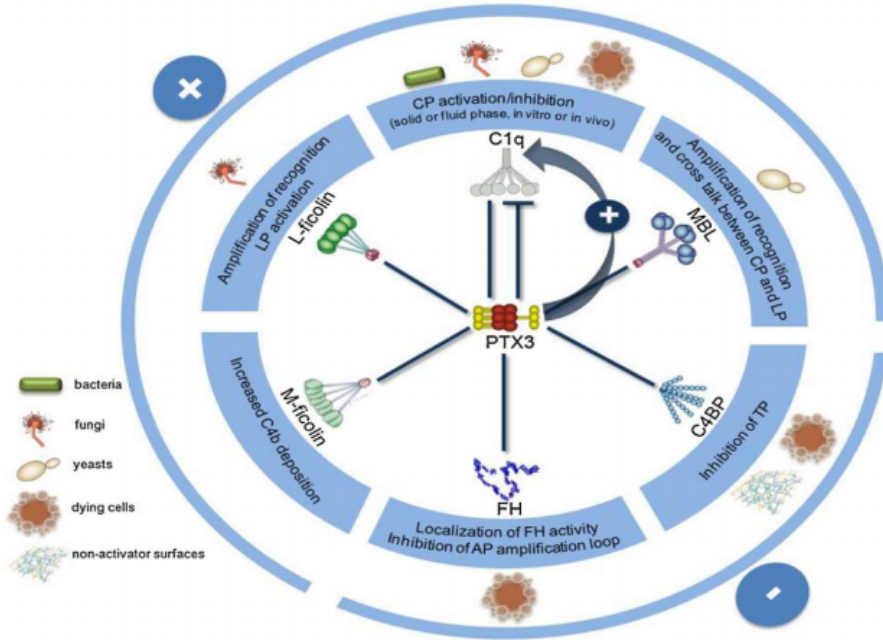
Şekil 7: Pentraksin ailesi

Uzun pentraksinler kısa pentraksinlere göre; gen organizasyonunda, kromozom lokalizasyonunda, ligand-tanıma yeteneğinde farklılık gösterebilirler. Uzun pentraksinlerin en önemli üyesi PTX3, ilk olarak endotelial hücreler ve fibroblastlarda bir sitokin ile uyarılabilir bir gen olarak 1990'lı yılların başlarında keşfedilmiştir. PTX3, TNF 14 geni tarafından kodlanan, 17 sinyal peptidi olmak üzere 381 amino asitten oluşan multimerik bir glikoproteindir. İnsan PTX 3 geni, 3.kromozomda q 25 bantına lokalize olmuştur. İki intron ve üç ekson içerir (Şekil 8). ¹¹⁶



Şekil 8: Pentraksin 3 geni ve Pentraksin 3 ¹¹⁵

Kompleman sistem, konağın savunmasında ve inflamatuvar olayların düzenlenmesinde önemli rolleri olan plazma proteinlerinden oluşur. Kompleman sisteminin 30 kadar proteinden meydana geldiği; hücre membran regülatör proteini ve yedi hücre membran reseptörünün olduğu; klasik ve alternatif yola ilaveten bir de lektin yolunun olduğu bilinmektedir. Kompleman sisteminin normalde ve bir uyarın olmadığı sürece inaktif olduğu bilinmektedir. Kompleman sisteminin aktivasyonu çeşitli biyolojik yanıtlara yol açar. PTX3 C1q, lektinler ve faktör H veya C4BP ile etkileşime girerek üç yolun da aktivasyonu sağlar. PTX3, C1q molekülüne bağlanarak kompleman sisteminin klasik yolunu aktive eder ve makrofajlar tarafından patojenlerin tanınmasını sağlar. PTX3, C1q bağlanan klasik pentraksinlerden farklı olarak, bu etkileşim kalsiyumdan bağımsız gerçekleşir. PTX3 lektin yolunun üyeleri olan fikolin1, fikolin2 ve mannoz bağlayıcı lektin (MBL) ile etkileşime girerek lektin yolunu, klasik ve lektin yollarına ek olarak, faktör H ve C4BP ile etkileşime girerek alternatif yolu aktive eder (Şekil 9).¹¹⁷



Şekil 9: Kompleman sisteminde PTX3'ün rolü¹¹⁷

PTX3, spesifik granüllerde yerleşmiştir ve mikrobiyal tanıma ile inflamatuvar durumlarda salınırlar. PTX3, nötrofillerin ekstrasellüler kısımlarında yerleşmiş olabilir. Eozinofiller ve bazofiller PTX3'ün preformunu içermezler. PTX3'ü eksik nötrofillerin patojeni tanıma ve

fagositoz görevi defektiftir ve aspergillus fumigatusa karşı oluşturulan koruma nötrofil bağımlı olmaz. Dolayısıyla, nötrofiller, PTX3 için bir rezervuardır ve salınımı için her an hazır olduğundan doğal humoral immünitede önemli bir rolü vardır.¹¹⁸ PTX3 geç apoptotik nötrofillerin makrofajlar tarafından temizlenmesini inhibe etmektedir. Bu nedenle lökositoklastik vaskülit gelişiminde rol oynadığı düşünülen bir faktördür.¹¹⁹

Sağlıklı bireylerde PTX3 düzeyleri cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), lipit profili ve kan şekeri ile ilişkilidir. Normal durumda PTX3 plazma düzeyleri ≤ 2 ng/mL'dir. Birçok patolojik durumda plazma düzeyi hızla yükselme gösterdiği için tanısız ve prognostik role sahip olabilir. Plazma PTX3 düzeyleri erkeklerde kadınlara göre düşüktür. Plazma PTX3 seviyeleri erkeklerde yaşla birlikte yükselmektedir. Kadınlarda ise yaşla birlikte değişmemektedir.¹²⁰

Klinikte; otoimmün hastalıklar, küçük damarları tutan vaskülitler, kadın infertilitesi, preeklampsi, erken membran rüptürü ve intraamniyotik enfeksiyonların tanısı, miyokardiyal hastalıklar, akut miyokard enfarktüsü, ateroskleroz, enfeksiyöz hastalıklar (sepsis, menenjit vb.), hipoksik iskemik beyin hasarı, obezite gibi çok çeşitli hastalık alanlarında takip ve tedaviyi yönlendirmede kullanılabileceğinden söz edilmektedir.¹²¹

Renal hastalıklar ve PTX3 ile yapılmış çok sayıda çalışma vardır. PTX3, böbrek dokusunda saptanabilen tek uzun pentraksindir.⁸ PTX3 mRNA normal proksimal renal tübüler epitel hücrelerinde¹²² eksprese edilir, ancak normal insan glomerüllerinde⁸ marjinal olarak bulunur.

Bussoloti ve ark. PTX3'ün glomerüler patolojilerde rolünü araştıran çalışmasında tip I membranöz glomerülo nefrit ve IgAN'li hastalardan elde edilen böbrek biyopsilerinin genişlemiş mezengial bölgelerinde PTX3 için yoğun boyanma gösterilmiş ancak yaygın proliferatif lupus nefropatisi, membranöz glomerülo nefrit veya fokal segmental glomerüloskleroza olan hastaların böbrek biyopsilerinde glomerüllerde neredeyse negatif olarak saptanmıştır.⁸ Dahası kültürlenmiş insan mezengial hücreleri TNF-alfa ve IgA ile uyarıldığında PTX3'ü sentezlemiş, bu hücreler rekombinant PTX3 için spesifik bağlanma sergilemiş ve eksojen PTX3 ile stimülasyon proinflatuvar lipit mediyatörü PAF'ın sentezini arttırıp mezengial hücre kontraksiyonunu arttırmıştır.

Pang ve ark. 288 lupus hastasında yaptıkları çok merkezli bir çalışmada böbrek tutulumu olan ve olmayan lupuslu hastaların serum PTX3 seviyesi, idrar PTX3 düzeyi ve böbrek biyopsilerinde PTX3 ile tutulumları karşılaştırılmış. Çalışmanın sonucunda lupus nefritinin aktif

dönemde olduğu hastalarda serum ve idrar PTX3 düzeyinin daha yüksek olduğu ve böbrek biyopsilerinde PTX3 antikorunun tutulumunun belirgin olarak fazla olduğu bildirilmiştir. Özellikle PTX3 antikorunun fibroblastlar çevresinde lokalize olduğu ve tübülointerstisyel hasarı göstermede duyarlılığının daha fazla olabileceği sonucuna varmışlardır. Remisyona giren hastalarda PTX3 düzeyinin düştüğü de gösterilmiş ve PTX3'ün lupus nefritinde tübülointerstisyel hasarın progresyonunu göstermede bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir.¹²³

Bir iskemi-reperfüzyon hasarı modelinde, PTX3 ekspresyonu böbrek endotel hücrelerinde arttığı bunun lökosit adezyonu ve göçünü sınırlayarak immün aktivasyondan koruduğu, hızlı ve etkili onarım için steril enflamasyon oluşturduğu gösterilmiştir.¹²⁴

Sun ve ark. streptozotosinin neden olduğu diyabetik nefropatili fare modelinde PTX3 tedavisinin M2 makrofajların gelişimini sağlayarak koruyucu etkisinden bahsetmişlerdir.¹²⁵ Ayrıca çalışmalar PTX3'ün diyabetik nefropatide böbrek hasarının derecesini ölçmek, renal tübül hasarının erken değerlendirmesinde potansiyel bir gösterge olduğunu gösterilmiştir.¹²⁶

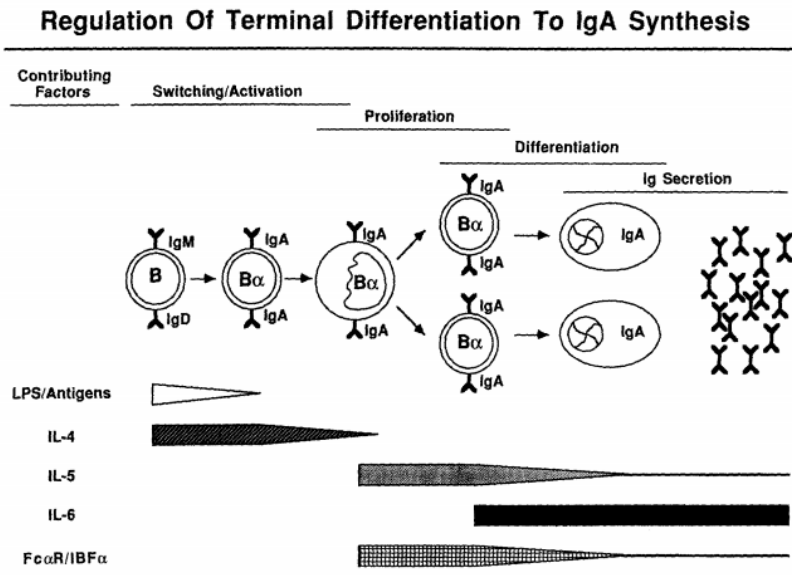
Hemodiyaliz hastalarında PTX3'ün nötrofillerde aşırı ekspresyonu, reaktif oksijen radikalleri aşırı üretimi ve endotel disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir.¹²⁷

Serum PTX3 düzeyinin renal tutulumu olan IgAV hastalarında yüksek olduğunu saptadıktan sonra Yüksel ve ark. başlangıçta böbrek tutulumu olmayan IgAV hastalarında yüksek serum PTX3 düzeylerinin daha sonradan gelişebilecek böbrek tutulumunun habercisi olduğunu göstermişlerdir.⁹ Yine 205 IgAV hastasının cilt biyopsisi üzerinde yapılan çalışmada ciltte PTX3 tutulumu ve IgM pozitifliği olan hastalarda böbrek tutulumunun daha sık olduğu saptanmıştır.¹⁰

İNERLÖKİN-5

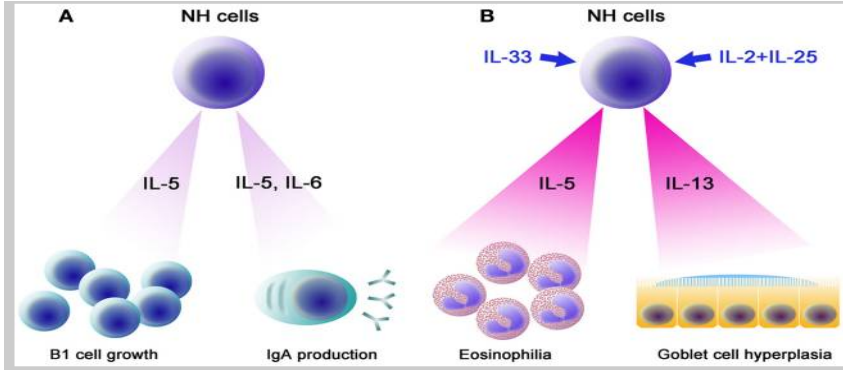
Eozinofil üretimine katılan T hücre kaynaklı sitokinlerin moleküler yapısını ortaya çıkarmak için 1980'lerde sayısız girişimlerde bulunulmuştur. Şaşırtıcı şekilde T hücre kaynaklı B hücresi farklılaşma faktörünün, eozinofillerin çoğalma ve farklılaşmasını sağladığı keşfedildi. İnterlökin 5 (IL-5) 12.5 kDa kütleye sahip bir 134 aminoasitten oluşan polipeptitir. Mycobacterium tuberculosis, Toxocara canis veya alerjenlerle stimülasyondan sonra Th2 hücreleri ve alerjen-IgE kompleksi ile stimülasyon üzerine mast hücreleri tarafından üretilir. Özellikle IL-5, fare B hücrelerinin homeostatik proliferasyonunu ve hayatta kalmasını sağlamak için vazgeçilmezdir. İnsanlarda, IL-5'in biyolojik etkileri en iyi eozinofiller için karakterize edilir. Eozinofillerin terminal olgunlaşmasının indüklenmesine ek olarak, IL-5, eozinofillerin hayatta

kalmasını uzatmakta, kemotaksisini modüle etmekte, endotel hücrelerine yapışmasını arttırmakta ve efektör fonksiyonlarını arttırmaktadır. Ayrıca çalışmalar, T hücre ve klonlarından saflaştırılmış IL-5'in, LPS ile tetiklenen splenik B hücre kültürlerinde IgA sentezini arttırdığını ve bu etkinin, IL-4 ile güçlendirildiğini göstermiştir. B hücresi cevabına interlökinlerin etkisi Şekil 10'da gösterilmiştir. Olgun (mIgM, mIgD) B hücreleri, mitojen (LPS) veya IL-4 ile aktive edilebilen mlgA-pozitif hücrelere geçer. IL-5, aktive edilmiş B hücrelerinin hücre döngüsü boyunca ilerlemesine neden olarak klonal genişlemeyi sağlar. Sonunda, IL-6 ve IL-5 B hücre farklılaşmasını yüksek miktarlarda IgA salgılayan plazma hücrelerine indükler.¹²⁸



Şekil 10: IgA sentezinde Terminal farklılaşmanın düzenlenmesi¹²⁸

Doğal yardımcı hücrelerin IL-5, IL-6 ve IL-13 üreterek *in vitro* B hücrelerinden IgA üretimini desteklemesinin yanı sıra *in vivo* ve *in vitro* B hücrelerinin kendi kendini yenilemesini arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca IL-5, periton boşluğunda B1 hücrelerinin büyümesini destekler. Helmin enfeksiyonundan sonra, epitelyal hücreler, endotelyal hücreler ve / veya adipositler tarafından üretilen IL-33, doğal yardımcı hücreler tarafından yüksek seviyelerde IL-5 ve IL-13'ü indükleyerek, eozinofili ve goblet hücresi hiperplazisi ile sonuçlanır (Şekil 11).¹²⁹



Şekil 11: IL-5'in B1 hücreleri, IgA sentezi ve eozinofillere etkisi¹²⁹

Natural killer, sitotoksik T hücreleri veya epitel hücreleri de dahil olmak üzere hematopoetik olmayan hücreler de IL-5 üretebilir. IL-5'in, hipereozinofilik sendromların ve eozinofil bağımlı inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı görülmektedir. Bununla birlikte, IL-5'in astım hastalarında vazgeçilmez olup olmadığı hala açık değildir, zira son zamanlarda IL-5'i hedef alan tedavileri astım hastalarının hava yollarında eozinofillerin birikmesini önleme girişimleri sınırlı başarıya sahiptir.

IL-5 reseptörü, ligand bağlayıcı alfa alt birimi ve IL-3, GM-CSF tarafından paylaşılan sinyal ileten beta alt biriminden oluşur.¹³⁰ IL-5'in fizyolojik rollerini daha kesin olarak anlamak için, lokal dokularda IL-5 üreten hücrelerin tanımlanması, karakterize edilmesi ve regülasyonlarının araştırılması önemlidir.¹¹

IgAVN'li altı hastanın dördünün kutanöz langerhans ve mast hücrelerinde IgE birikimleri gösterilmesi,¹² siprofloksasin, asetil salisilik asit, vankomisin, karbidopa, levodopa, karbamazepin gibi ilaçlardan sonra IgAV kliniği gelişmesi patogeneşte hipersensivite ve immunoalerjiye dikkati çekmiştir. Yine akut IgAV'nde Th1/Th2 oranında Th2 yönünde ve IL-4, IL-5, IL-6 gibi Th2 sitokinlerindeki artış bunu desteklemektedir.¹³ Kawasaki ve ark. IgAVN hastalarında IgAV hastalarına göre daha yüksek serum ECP (eozinofilik katyonik protein) ve IL-5 düzeyi saptadıktan sonra IL-5'in nefrit gelişimi üzerine etkisi olabileceğini öne sürmüşlerdir, ancak sonuçlar kresent oluşumu, proteinüri, IgAVN'nin şiddetiyle ilişkilendirilememiştir.¹⁴

Lai ve ark. da IgAN'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre T2 hücrelerinde daha yüksek IL-5 mRNA saptamışlar ve IL-5'in IgA'nın farklılaşmasında rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir.¹⁵ Yamanaka ve arkadaşlarının GATA-3 transgenik IgA nefropatili farelerde glomerüler hasarın patogeneğini inceleyen çalışmasında da IL-5'in anormal IgA üretimine neden

olabileceğini ve glomerüllerde IgA birikmesini indükleyebileceği gösterilmiştir. ¹⁶

GEREÇ VE YÖNTEM

HASTA SEÇİMİ

Bu çalışmada Ocak 2012-Aralık 2018 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda (BD) öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulgularıyla tanı koyulan IgAVN ve IgAN hastaları retrospektif olarak değerlendirildi. Takiplerinde klinik gerekçeleri nedeniyle biyopsi yapılmış 44 hasta incelendi. Altı hasta teknik aşamada biyopsi dokusundaki yetersizlik nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 28 IgAVN, 10 IgAN tanılı 38 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak başka nedenlerle nefrektomi yapılan ve proteinürisi olmayan 21 hastanın sağlıklı böbrek dokuları seçildi.

ETİK KURUL

“İmmunglobulin A Vaskülitli Nefritli ve İmmunglobulin A Nefropatili Hastaların Böbrek Biyopsisinde Pentraksin 3 ve İnterlökin 5 Boyanması, Patogeneze Katkısı” adlı tez çalışmamız için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Etik Kurulu tarafından 03.04.2018 tarih ve 07 sayılı kurul toplantısında kurul kararı ile etik kurul onayı alındı.

YÖNTEM

Hastalara ait yaş, cinsiyet, başvuru semptomları, laboratuvar değerleri, biyopsi zamanı, tedaviler, biyopsi öncesi tedavi alıp almadıkları, cilt ve böbrek histopatoloji bulguları, gelişen komplikasyonlar, izlem bulguları gibi veriler Çocuk Nefroloji BD dosya arşivinden ve hastane bilgi sisteminden tarandı. Seçilmiş olan hastaların formalin ile tespit edilmiş parafine gömülü böbrek biyopsi doku örnekleri Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD arşivinden çıkarıldı. Tüm hastaların böbrek dokularından alınan iki ayrı ve kontrol hastalarının sağlam böbrek dokularından yeniden hazırlanan kesitler immünohistokimyasal yöntemlerle PTX3 ve IL-5 ile boyandı.

İMMÜNOHİSTOKİMYA

İmmünohistokimyasal boyama için seçilen dokulardan elektrostatik yüklü lamlara 2 µm kalınlığında kesitler alındı ve etüvde 60 °C'de en az iki saat kurutuldu. Hasta kesitlerine ek olarak

proteinürisi olmayan ve başka nedenlerle nefrektomi yapılmış 21 hastanın sağlıklı böbrek dokuları seçildi ve aynı işlemlerle alınan kesitler negatif kontrol karşılaştırması için her bir lama yerleştirildi. Tüm hastalara PTX3 ve IL-5 ile 37 °C'de 1:400 dilüsyonda 100 dakika inkübe edilerek immünohistokimyasal boyama yapıldı. PTX3 ve IL-5 için Bioss Firmasının poliklonal antikorları kullanıldı (PTX3; TNFAIP5 Polyclonal Antibody, bs-5783R, Bioss, USA) (IL5; IL-5 Polyclonal Antibody, bs-1318R, Bioss, USA). Pozitif kontrol olarak PTX3 için küçük hücreli akciğer kanseri dokusu, IL-5 için nazal polip dokusu kullanıldı. Deparafinizasyon ve antijen açığa çıkarma işlemleri de dahil olmak üzere, tüm boyama süreci Ventana, Benchmark LT tam otomatik immünohistokimya boyama cihazında gerçekleştirildi. Zıt boyama, Hematoksilen ve mavileştirici solüsyon ile cihazda tamamlandı. Kesitlerin dehidratasyonu, ksilen ile şeffaflandırılmaları ve lamel ile kapatılma aşamaları elde yapılarak immünohistokimya boyama protokolü tamamlandı.

DEĞERLENDİRME

İmmünohistokimyasal boyanma özellikleri x400 büyütme ile ışık mikroskopunda incelendi. Glomerüllerdeki tutulum; boyanma yok(0), hafif boyanma(+1), orta-ağır boyanma(+2) olarak kaydedildi (Tablo 12).

Tablo 12: Verilerin nicelleştirilmesi için görsel derecelendirme sistemi	
0	Boyanma yok
+1	Hafif hissedilebilir boyanma
+2	Orta-ağır derecede boyanma

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm analizler, SPSS paket programı (Version 22.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler için sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca ile en düşük ve en yüksek değerler verilmiştir. İstatistiksel analiz için; yüzdelerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi, ortalamaların karşılaştırılmasında verinin dağılımına uygun olarak yan parametrik testler (Student-T testi, ANOVA ve posthoc testler) ya da nonparametrik testler (Kruskall-Wallis; Mann-Whitney U) kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ocak 2012 - Aralık 2018 tarihleri arasında IgAVN tanısıyla izlenen 28, IgAN tanısıyla izlenen 10 hasta olmak üzere toplam 38 hasta çalışmaya alındı.

IgA Vaskülit Nefriti Hastalarının Demografik Özellikleri, Klinik ve Laboratuvar Bulguları

IgAV tanısı sonrası takipte IgAVN tanısı olarak böbrek biyopsisi yapılan 28 hastanın 13'ü (%46) kız, 15'i (%54) erkek, erkek/kız oranı 1,15'ti. IgAV tanısı anındaki ortalama yaşları $9,2 \pm 4$ (4-18 yıl) yıl, medyan yaş 8'di. Hastaların 13'ü (%47) kış, 6'sı (%21) ilkbahar, 5'i (%18) sonbahar, 4'ü (%14) yaz mevsiminde başvurmuştu. Etiyoloji sorgulandığında 17 (%61) hastada geçirilmiş üst solunum yolu öyküsü vardı.

Başvuru yakınması 21 (%75) hastada palpable purpura iken, 5 (%18) hasta eklem ağrısı, 2 (%7) hasta kırmızı idrar ile başvurmuştu. Tüm hastalarda palpable purpurik döküntü, 3 (%10,7) hastada ek olarak kafa derisi ödemi vardı. Gastrointestinal semptom ve bulgulara bakıldığında hastaların 22'sinde (%79) karın ağrısı vardı, 9'unda (%32) gaitada gizli kan (GGK) pozitifliği, 1 hastada takipte rektal kanama, 1 hastada hematokezya gelişti. Karın ağrısı, batında hassasiyet, GGK pozitifliği nedeniyle batın ultrasonu yapılan ve invajinasyon saptanan 3 (%10,7) hasta çocuk cerrahisi tarafından opere edildi. Eklem bulgularına bakıldığında 22 (%79) hastada eklem ağrısı şikayeti vardı, 14 (%50) hastada muayene ile artrit saptandı (Tablo 13).

Tablo 13: IgAVN hastalarının demografik özellikleri ve klinik bulguları	
Yaş	n (%)
<7 yaş	9 (32)
≥ 7 yaş	19 (68)
Cinsiyet	
Kız	13 (46)
Erkek	15 (54)
Mevsim dağılımı	
Kış	13 (47)
İlkbahar	6 (21)
Sonbahar	5 (18)
Yaz	4 (14)
Risk faktörü	
ÜSYE	17 (61)
Sistem tutulumu	
Cilt	28 (100)
Eklemler	22 (79)
GİS	22 (79)
Tedavi	
Semptomatik	1 (3,5)
Steroid	27 (96,5)
Pulse steroid	10 (%35,7)
Böbrek tutulum zamanı	
1 ay	22 (78,5)
1-3 ay	3 (10,7)
4-6. ay	3 (10,7)

Hastaların ortalama döküntü süresi 24,6±12,6 (10-70 gün) gündü. Tüm hastalara cilt biyopsisi yapılmıştı. Cilt biyopsilerinin hepsi lökositoklastik vaskülit olarak değerlendirildi. Cilt

biyopsilerinin DIF ile incelemesinde tüm hastalarda IgA'nın yanında 12 (%42,8) hastada fibrinojen, 7 (%25) hastada IgM, 3 (%10,7) hastada IgG, 6 (%21,4) hastada C3c, 2 (%7) hastada C1q pozitifliği vardı.

IgAV tanısından medyan 3-4 (1 hafta-12 ay) hafta sonra hastalarda böbrek tutulumu tespit edilip ve böbrek biyopsisi yapılmıştı. Böbrek biyopsi endikasyonları 2 (%7) hastada başvuruda akut böbrek yetmezliği olması, 14 (%50) hastada nefrotik düzeyde proteinüri, 11 (%39,5) hastada devam eden proteinüri, 1 (%3,5) hastada 12 ay devam eden hematüriydi.

Tablo 14: IgAV hastalarının böbrek biyopsi endikasyonları	
Başvuruda akut renal bozukluk	2 (%7)
Nefrotik proteinüri	14 (%50)
Devam eden proteinüri	11 (%39,5)
Hematüri	1 (%3,5)

Biyopsi öncesi laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde hemoglobin ortalama $12,4 \pm 1,7$ gr/dl (6,1-15,6), lökosit sayısı $12270 \pm 4968/\text{mm}^3$ (5600-30670), eozinofil sayısı ortalama $182 \pm 152/\text{mm}^3$ (10-600), trombosit sayısı $360000 \pm 75735/\text{mm}^3$ (234000-496000), MPV $7,1 \pm 0,6$ fL (5,5-8,9) idi. Böbrek fonksiyon testlerine bakıldığında BUN $16 \pm 11,7$ mg/dl (6-62), üre $32,1 \pm 23$ mg/dl (12-133), kreatin $0,46 \pm 0,29$ mg/dl (0,17-1,63), albümin $3,8 \pm 0,59$ gr/dl (1,65-4,71) saptandı, 2 (%7,1) hastada kreatin yaşa göre yüksek, 1 hastada albümin düşüktü. Tüm hastalarda serum elektrolit düzeyleri normal sınırlardaydı. Akut faz reaktanlarından sedim ortalama $27,5 \pm 17,7$ (7-81)/saat, CRP $2,3 \pm 2,2$ mg/dl (0,06-8,1) idi. Glomerüler filtrasyon hızı biyopsi öncesi ortalama 135 ± 49 (35-262) ml/dk saptandı, iki hastada biyopsi öncesi belirgin düşüktü. Serum IgA düzeyleri ortalama $184 \pm 84,3$ mg/dl (71-460)'ydi, tüm hastalarda serum IgA düzeyi yaşa göre normal sınırlardaydı. Anti streptolizin O (ASO) ortalama $180 \pm 256,4$ IU/ml (1-1104) saptandı ve 13 (%46,4) hastada 200 IU/ml'nin üzerindeydi. Serum C3 düzeyi ortalama 126 ± 26 mg/dl (60-173) olup başvuruda 2 hastada yaşa göre düşüktü ancak takipte normale döndü. Tam idrar tetkiklerinde 21 (%75) hastada mikroskopik veya makroskopik hematüri vardı. Tüm hastalarda proteinüri düzeyi 24 saatlik idrar protein ölçümü ve spot idrar protein/kreatin oranı ile değerlendirilmişti. Hastaların 27'sinde (%97) biyopsi öncesi proteinüri vardı, 15'inde (%54) <1 gr/gün proteinüri saptanırken, 12 (%43) hastada proteinüri >1 gr/gündü. Biyopsi öncesi

hastalarda proteinüri ortanca değeri 2060 mg/gün (52,5–8572) , 81,19 mg/m²/saat (2,1–325) idi.

IgAVN hastalarının MEFV gen mutasyonlarına bakıldığında 4 hastada (%14,2) mutasyon saptandı. İki hastada V726A heterozigot, bir hastada M694V-R202Q iki heterozigot, bir hastada da M694V-R202Q-V726A üç heterozigot mutasyon vardı.

IgAVN hastalarının böbrek biyopsi preparatlarının ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children) morfolojik sınıflamasına göre hastaların 7'si (%25) Evre 1, 16'sı (%57,1) Evre 2, 5'i (%17,8) Evre 3'tü (Tablo 15). ISKDC evrelemesine göre proteinüri düzeylerine bakıldığında Evre 1'de ortalama proteinüri 57,9 mg/m²/saat, Evre 2'de 95 mg/m²/saat, Evre 3'te 69,2 mg/m²/saat olarak saptandı, anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 15: IgAVN hastalarının böbrek biyopsilerinin ISKDC sınıflamasına göre değerlendirilmesi	
Evre	n (%)
Evre 1	7 (25)
Evre 2	16 (57,1)
Evre 3	5 (17,8)

Böbrek biyopsilerinin DIF ile incelemesinde 28 hastanın (%100) hepsinde IgA pozitifliği ek olarak 11 hastada (%39,2) fibrinojen, 15 hastada (%53,5) IgM, 10 hastada (%35,7) IgG, 6 hastada (%21,4) C1q, 11 hastada (%39,2) C3c pozitifliği vardı (Tablo 16).

Tablo 16: IgAVN hastalarının böbrek biyopsilerinin DIF ile incelenmesi	
Pozitiflik	n (%)
DIF-IgA	28 (100)
DIF-fibrinojen	11 (39,2)
DIF-IgM	15 (53,5)
DIF-IgG	10 (35,7)
DIF-C1q	6 (21,4)
DIF-C3c	11 (39,2)

Tedavilere bakıldığında 17 hasta steroid ve destek tedaviler, 10 hasta pulse steroid ve destek tedaviler almıştı. Hastaların 17'si biyopsi öncesi gastrointestinal semptomlar veya artrit nedeniyle 2 mg/kg/gün, 3'ü hasta pulse steroid tedavisi almıştı. Takipte 4 hasta devam eden yüksek proteinüri nedeniyle siklofosamid, 3 hasta azatiopürin kullanmıştı.

Takipte hastalar medyan 4-6. (1-72 ay) ayda remisyona girmiş, sekelsiz takip edilmektedir. ISKDC evrelemesine göre remiyon sürelerine bakıldığında Evre 1'de hastalar ortalama 3,2 ayda, Evre 2'de 15,6 ayda, Evre 3'te 20 ayda remisyona girmişti. Evreleme arttıkça hastaların remisyona girme süreleri uzamıştı ($p<0,05$).

IgA Nefropatili Hastalarının Demografik Özellikleri, Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Çalışmaya alınan IgAN tanılı 10 hastanın 3'ü kız, 7'si erkekti. Hastaların tanı sırasında yaş ortalaması $11,3\pm 4,4$ (5-17 yıl) yılı. Başvuru yakınması 2 (%20) hastada tekrarlayan sinfarenjitik makroskopik hematüri, 4 (%40) hastada hematüri ve nefrotik düzeyde proteinüri, 1 (%10) hastada nefrotik düzeyde proteinüri iken, 3 hasta ise böbrek yetmezliği nedeniyle yönlendirilmişti. Biyopsi öncesi laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde hemoglobin ortalama $12,3\pm 1$ gr/dl (10,7-13,9), lökosit sayısı $8175\pm 2400/\text{mm}^3$ (5170-12660), eozinofil sayısı ortalama $285\pm 140/\text{mm}^3$ (120-610), trombosit sayısı $279500\pm 48074/\text{mm}^3$ (215000-354000), MPV $7,7\pm 0,9$ fL (5,6-9,2) idi. Böbrek fonksiyon testlerine bakıldığında BUN $17,4\pm 7,8$ mg/dl (8-31), üre $37\pm 16,6$ mg/dl (18-66), kreatin $0,9\pm 0,6$ mg/dl (0,2-1,9), albümin $3,45\pm 0,74$ gr/dl (1,9-4,3) saptandı, 3 hastada kreatin yaşa göre yüksek, 3 hastada albümin düşüktü. Tüm hastalarda serum elektrolit düzeyleri normal sınırlardaydı. Serum IgA düzeyleri ortalama 235 ± 123 mg/dl (71-490)'ydi, 2 (%20) hastada serum IgA düzeyi yaşa göre yüksekti. Serum C3 düzeyi ortalama 117 ± 18 mg/dl (95-119) olup tüm hastalarda yaşa göre normaldi. Hastaların 7'sinde (%70) makroskopik veya mikroskobik hematüri vardı. Tüm hastalarda proteinüri düzeyi 24 saatlik idrar protein ölçümü ve spot idrar protein/kreatin oranı ile değerlendirilmişti. Hastaların 4'ünde (%40) <1 gr/gün proteinüri saptanırken, 4 hastada (%40) proteinüri > 1 gr/gündü. Biyopsi öncesi hastalarda proteinüri ortanca değeri 2006 mg/gün (56 – 9193) , $63,3$ mg/m²/saat (3,2 – 214) idi.

Hastaların böbrek biyopsilerinin DIF ile incelemesinde tüm hastalarda IgA pozitifliğine ek olarak 5 (%50) hastada fibrinojen, 4 (%40) hastada IgG, 5 (%50) hastada IgM, 4 (%40) hastada C1q, 7 (%70) hastada C3c pozitifliği saptandı.

Hastaların böbrek biyopsi preparatlarının Oxford sınıflandırmasına bakıldığında 3 hasta M0E0S0T0, 4 hasta M1E0S0T0, diğer 3 hasta M1E0S0T1, M1E0S1T2, M1E0S1T0 idi (Tablo 17).

Tablo 17: IgAN hastalarının Oxford sınıflamasına göre değerlendirilmesi	
Hasta	Evre
Y.K	M1,E0,S0,T1
C.K	M1,E0,S0,T0
B.Ç	M0,E0,S0,T0
Ö.T	M0,E0,S0,T0
A.K	M0,E0,S0,T0
M.G	M1,E0,S0,T0
S.G	M1,E0,S1,T2
T.A	M1,E0,S0,T0
B.K.K	M1,E0,S0,T0
A.Ö	M1,E0,S1,T0

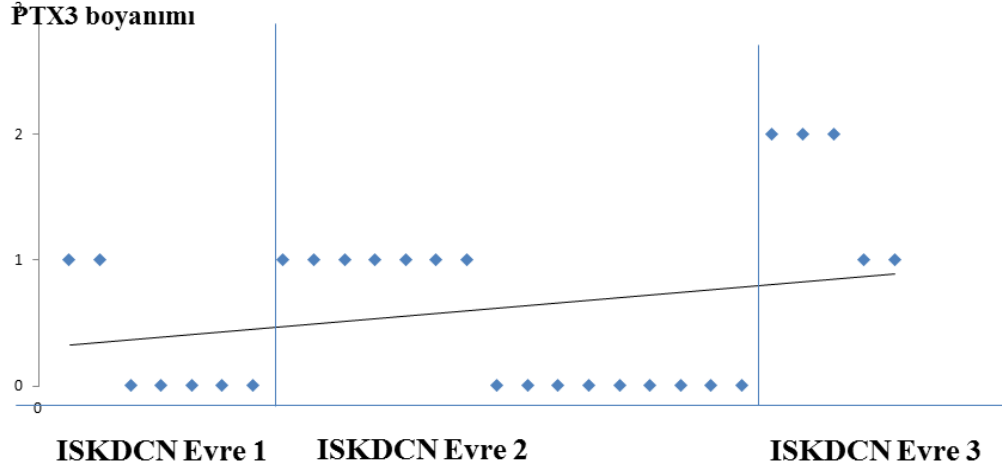
Takipte böbrek yetmezliği kliniği ile başvuran 14 yaş erkek hastaya tanıdan 8 ay sonra böbrek nakli yapıldı, 15 yaşında kız hasta ise prediyaliz kronik böbrek yetmezliği nedeniyle takip ediliyor. Diğer 8 hasta ACE-İ ve balık yağı tedavileri almakta ve ortalama 4 yıldır takiplere devam etmektedir.

IgAVN hastalarının böbrek biyopsi preparatlarının PTX3 ile immunohistokimyasal boyanmasının değerlendirilmesi

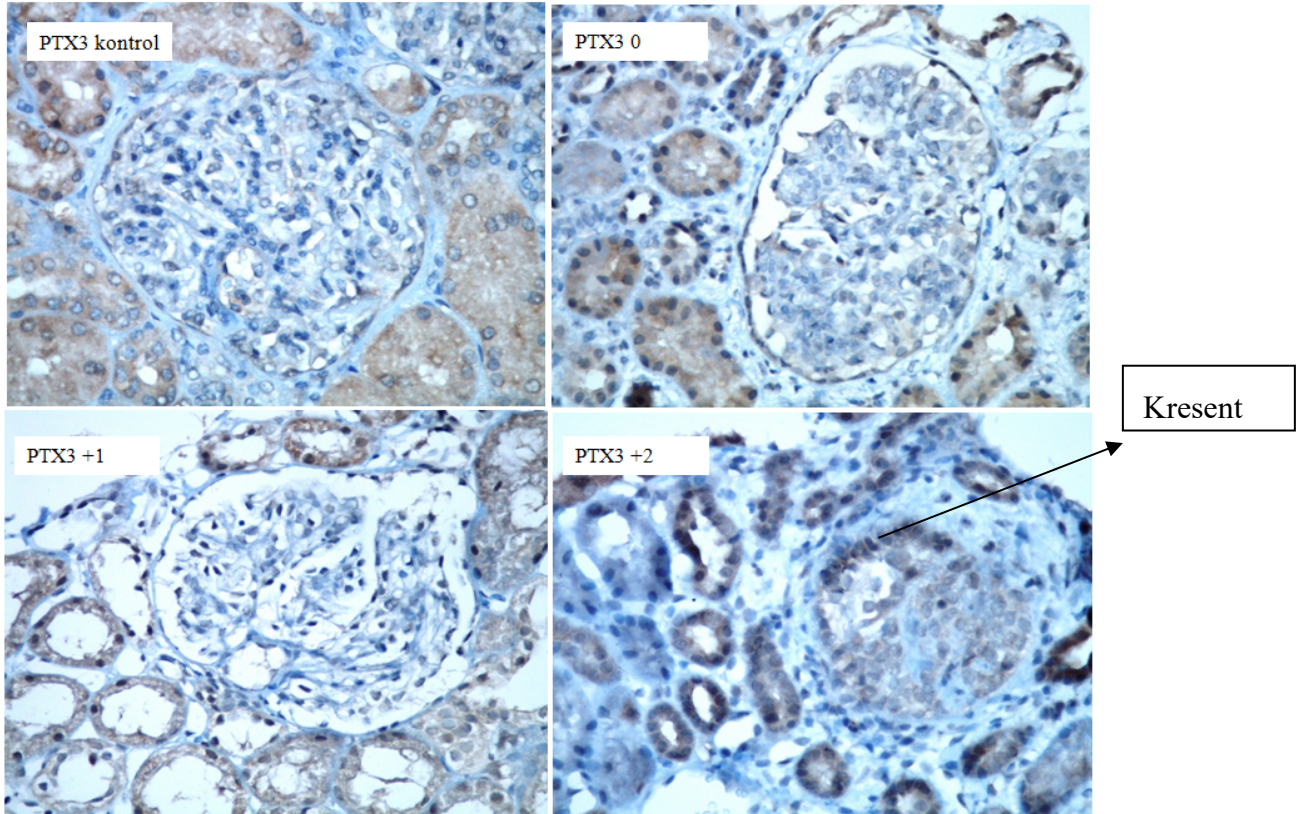
IgAVN tanılı 28 hastanın böbrek biyopsi preparatlarının PTX3 ile boyanmasında 14 (%50) hastada boyanma vardı, 11 (%39,2) hastada +1 boyanma, 3 (%10) hastada +2 boyanma saptandı (Tablo 18). ISKDC sınıflamasında Evre 1 7 hastanın 2'sinde (%28,5), Evre 2 16 hastanın 7'inde (%43,7), Evre 3 5 hastanın 2'sinde (%40) +1 boyanma, 3'ünde (%60) +2 boyanma saptandı (Şekil 12). PTX3 +2 boyanma olan 3 hastanın hepsi Evre 3'tü. Kresent varlığında daha yoğun boyanma görüldü. IgAVN hastalarının PTX3 ile immunohistokimyasal boyanma özellikleri Şekil 13'te gösterilmiştir.

PTX3 boyanma ile proteinüri ilişkisine bakıldığında boyanma olan hastaların ortalama proteinüri düzeyi 73,37 mg/m²/saat saptanırken, boyanma olmayan grupta 89,01 mg/m²/saat

olarak saptandı, anlamlı farklılık yoktu. Remisyon süreleri ile boyanma karşılaştırıldığında ise PTX3 boyanma olan hastalar ortalama 10,7 ayda remisyonla girerken boyanma olmayan hastalar 15,9 ayda remisyonla girmişti ($p>0,05$).



Şekil 12: IgAVN hastalarının ISKDC sınıflamasına göre PTX3 boyanması

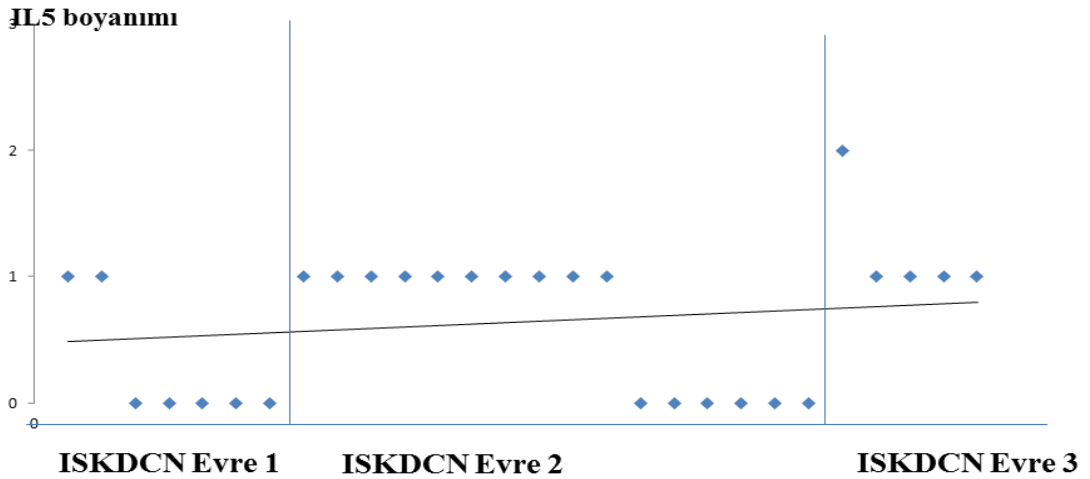


Şekil 13: IgAVN hastalarının PTX3 ile immunohistokimyasal boyanma özellikleri

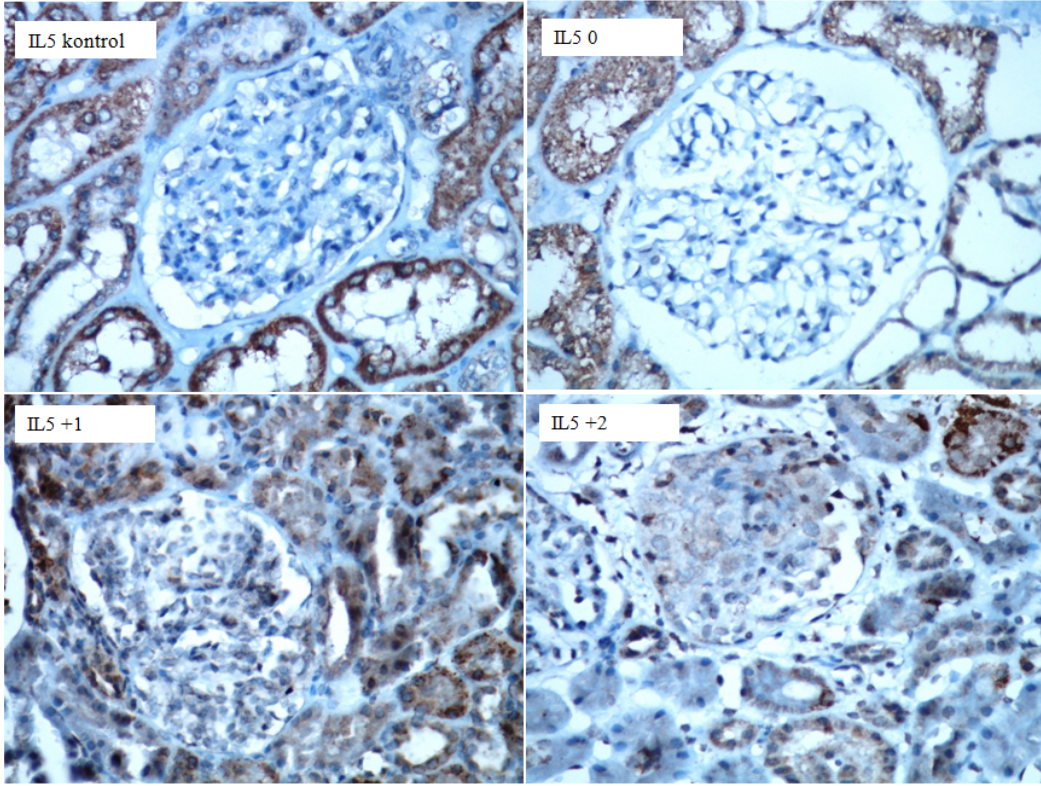
IgAVN hastalarının böbrek biyopsi preparatlarının IL-5 ile immunohistokimyasal boyanmasının değerlendirilmesi

IgAVN tanılı 28 hastanın böbrek biyopsi preparatlarının IL-5 ile immunohistokimyasal boyanmanın değerlendirilmesinde 16 hastada (%55,1) boyanma vardı, 15 (%53,5) hastada +1 boyanma, 1 hastada (%3,5) +2 boyanma saptandı (Tablo 18). ISKDC sınıflamasına göre Evre 1 7 hastanın 2'sinde (%28,5), Evre 2 16 hastanın 9'unda (%56,2), Evre 3 5 hastanın 4'ünde (%80) +1 boyanma, 1'inde (%20) +2 boyanma saptandı (Şekil 14). IL-5 +2 boyanma saptanan hasta Evre 3'tü. Kresent varlığı IL-5 boyanmasında artışa sebep olmadı. IgAVN hastalarının IL-5 ile immunohistokimyasal boyanma özellikleri Şekil 15'te gösterilmiştir.

IL-5 boyanması ile proteinüri düzeyine bakıldığında boyanma olan hastaların ortalama proteinüri düzeyi 75,8 mg/m²/saat saptanırken, boyanma olmayan grupta 88,3 mg/m²/saat olarak saptandı, anlamlı farklılık yoktu. Remisyon süreleri ile boyanma karşılaştırıldığında ise IL-5 boyanma olan hastalar ortalama 10,6 ayda remisyon girerken boyanma olmayan hastalar 16,8 ayda remisyon girmişti (p>0,05).



Şekil 14: IgAVN hastalarının ISKDC sınıflamasına göre IL-5 boyanması



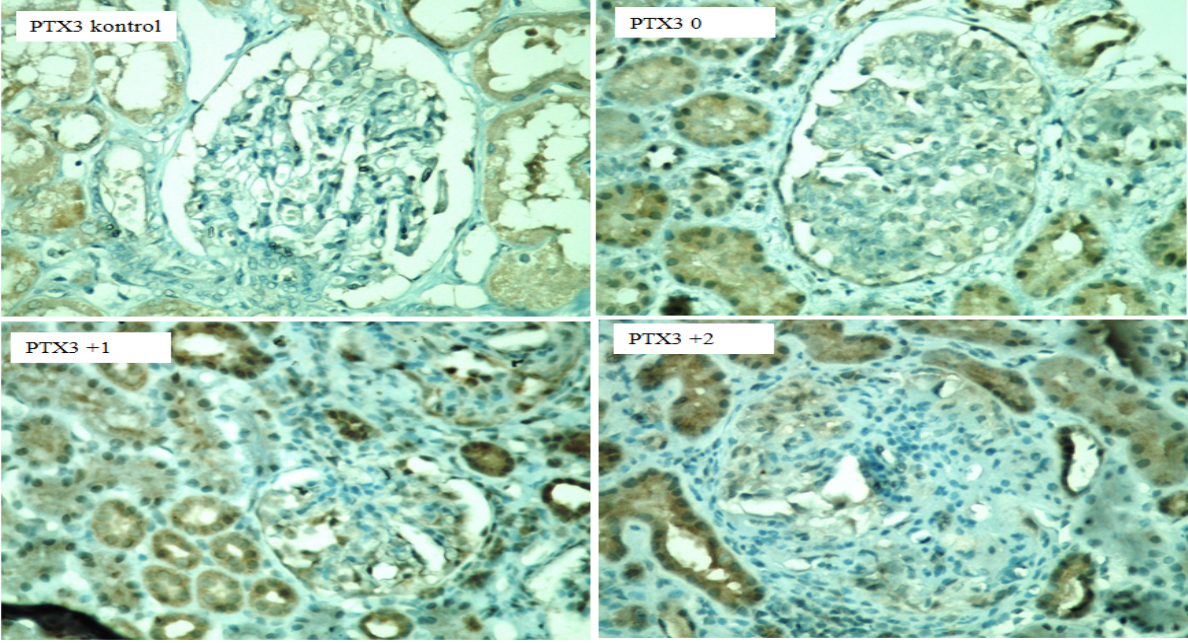
Şekil 15: IgAVN hastalarının IL-5 ile immunohistokimyasal boyanma özellikleri

Tablo 18: IgAVN hastalarının ISKDC evrelemesi göre PTX3 ve IL-5 boyanması			
İsim	ISKDC Evre	PTX boyanma	IL-5 boyanma
S.A	3	+2	+1
Ş.Y	3	+2	+2
M.S	2	+1	+1
S.Ö	2	0	0
E.Ç	2	+1	+1
H.Y	2	+1	+1
Ö.E.A	1	+1	0
Y.K	2	0	0
B.Ö	2	+1	+1
İ.Ç	1	0	0
E.A	3	+2	+1
E.E.Ü	1	0	0
R.B.G	2	0	+1
F.Y	1	+1	+1
A.K	2	0	0
E.S.A	2	0	0
M.A.E	2	0	0
S.U	2	+1	0
F.K	3	+1	+1
M.S.E	2	0	+1
İ.Ç	3	+1	+1
Y.A.C	1	0	0
A.B	2	0	0
R.Y.K	2	+1	+1
S.G	2	+1	+1
M.G.I	1	0	+1
Ö.E.G	2	0	+1
K.E	1	0	0

IgAN hastalarının böbrek biyopsi preparatlarının PTX3 ile immunohistokimyasal boyanmasının değerlendirilmesi

IgAN tanılı 10 hastanın böbrek biyopsi preparatlarının PTX3 ile immunohistokimyasal boyanması sonucu 5 (%50) hastada boyanma yoktu, 4 (%40) hastada +1 boyanma, 1 (%10) hastada +2 boyanma görüldü (Tablo 19). Oxford sınıflamasına göre mezengial hipersellülarite skoru M1 olan 7 hastanın 5'inde (%71,4) boyanma vardı. Tübüler atrofi, interstisyel fibrozis skoru T1 ve T2 olan 2 hastada da PTX3 boyanması vardı, M1E0S1T2 olan hastada belirgin ve +2'ydi. Segmental glomerüloskleroz olan 2 hastada da PTX3 boyanması pozitif. IgAN hastalarının PTX3 ile immunohistokimyasal boyanma özellikleri Şekil 16'da gösterilmiştir.

Hasta	Oxford	PTX3
Y.K	M1,E0,S0,T1	+1
C.K	M1,E0,S0,T0	0
B.Ç	M0,E0,S0,T0	0
Ö.T	M0,E0,S0,T0	0
A.K	M0,E0,S0,T0	0
M.G	M1,E0,S0,T0	+1
S.G	M1,E0,S1,T2	+2
T.A	M1,E0,S0,T0	+1
B.K.K	M1,E0,S0,T0	+0
A.Ö	M1,E0,S1,T0	+1

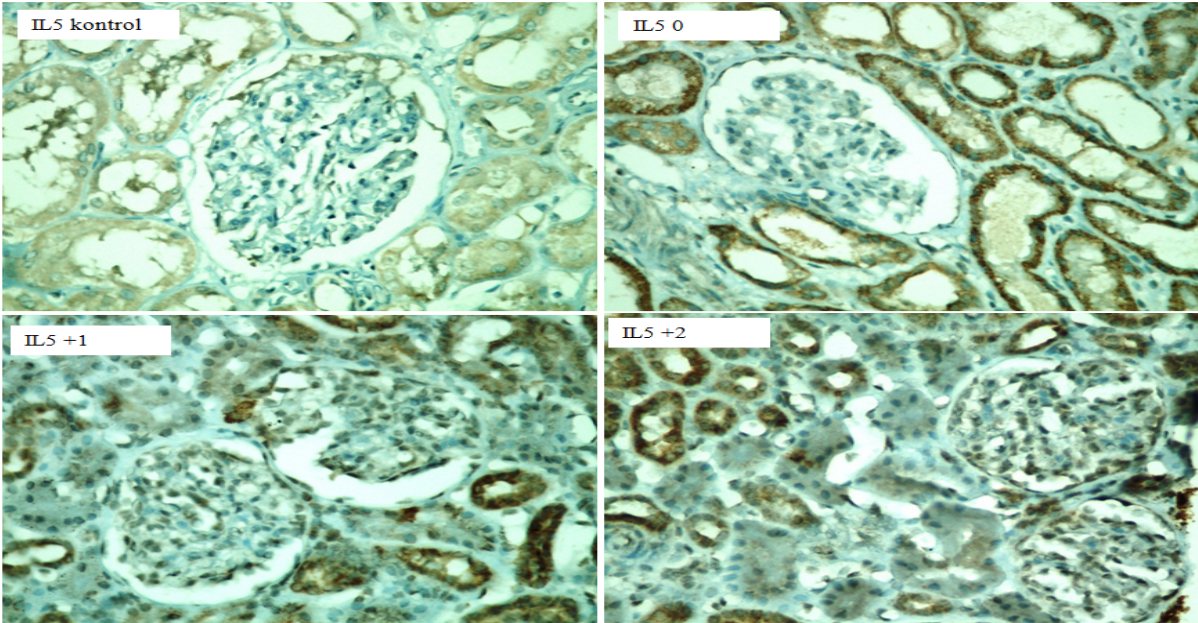


Şekil 16: IgAN hastalarının PTX3 ile immunohistokimyasal boyanma özellikleri

IgAN hastalarının böbrek biyopsi preparatlarının IL-5 ile immunohistokimyasal boyanmasının değerlendirilmesi

IgAN tanılı 10 hastanın hastanın böbrek biyopsi preparatlarının IL-5 ile immunohistokimyasal boyanmasının değerlendirmesinde 7 (%70) hasta +1 boyandı, 3 (%10) hastada boyanma görülmedi. Boyanma saptanan hastaların hepsinin Oxford sınıflamasına göre mezengial hipersellülarite skoru M1'di (Tablo 20). IgAN hastalarının IL-5 ile immunohistokimyasal boyanma özellikleri Şekil 17'de gösterilmiştir.

Tablo 20: IgAN hastalarının Oxford sınıflamasına göre IL-5 ile boyanması		
Hasta	Oxford	IL5
Y.K	M1,E0,S0,T1	+1
C.K	M1,E0,S0,T0	+1
B.Ç	M0,E0,S0,T0	0
Ö.T	M0,E0,S0,T0	0
A.K	M0,E0,S0,T0	0
M.G	M1,E0,S0,T0	+1
S.G	M1,E0,S1,T2	+1
T.A	M1,E0,S0,T0	+1
B.K.K	M1,E0,S0,T0	+1
A.Ö	M1,E0,S1,T0	+1



Şekil 17: IgAN hastalarının IL-5 ile immunohistokimyasal boyanma özellikleri

TARTIŞMA

IgAV birçok sistemi etkileyebilen, çocukluk çağının en sık görülen küçük damar vaskülitidir. En sık 2-15 yaş arası çocuklarda görülür. Erkeklerde kızlara göre 2:1 oranında daha sıktır. Yıllık insidans hızının 3-26,7/100.000 olduğu bildirilmektedir.¹ Chang ve arkadaşlarının¹³¹ yaptıkları çalışmada böbrek tutulumu olan hastaların yaş ortalaması 8,6±4,7 yıl olarak bulunmuştur. Başka bir çalışmada böbrek tutulumu olan 14 hastanın yaş ortalaması 9,3 yıl ve tüm hastaların 6 yaşından büyük olduğu bildirilmiştir.¹³² Almeida ve arkadaşlarının¹³³ çalışmasında böbrek tutulumu olan hastaların yaş ortalaması 6,7±2,9 yıl olarak tespit edilmiştir. Böbrek tutulumu olan hastaların %83'ü 4 yaşından büyük, %43'ü 7 yaşından büyük olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda IgAVN grubunda hastaların yaş ortalaması 9,2±4 yıl olarak bulundu. Erkek/kız oranı 1.15/1 idi. Hastalarımızın 9'u (%32) 7 yaş altıydı, 4 yaş ve altı hastamız yoktu. Olgularımız en fazla kış aylarında olmak üzere sıklık sırasına göre ilkbahar, sonbahar ve yaz aylarında gelmişlerdi. Bu bulgular literatür ile uyumluydu.

Çalışma grubumuzdaki olguların %61'inde IgAV'nin ortaya çıkmasından önce üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü vardı. Çeşitli yayınlarda da bulguların görülmesinden önce %50'ye varan üst solunum yolu enfeksiyonu bildirilmiştir.³¹ Ancak IgAV'nin sık görüldüğü kış ve sonbahar aylarında üst solunum yolu enfeksiyonlarının da fazla olması nedeni ile bu durumun rastlantısal olup olmadığı açıklık kazanmamıştır. Çalışmalarda etiyolojisi ile ilgili kesinleşmiş bir bilgi olmayan IgAV ile streptokoklar, varisella, mikoplazmalar, parvovirus, adenovirus, Epstein-Barr virüsü, Yersinia, Legionella ve daha birçok enfeksiyon etkeni arasında ilişki olabileceği düşünülmüştür.¹³⁴ Üzerinde en çok durulan mikroorganizma streptokoklardır. Grubumuzda ASO yüksekliğini %46 oranında bulduk. Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde yapılan bir çalışmada IgAV'li çocuklarda streptokoksik göstergeler sağlıklı çocuklara göre yüksek; mutlak streptokoksik ilişkili hastalıklara göre düşük bulunmuştur.³¹ IgAV bulguları görülmeden önce grubumuzdaki olguların hiçbirinde aşılama, ilaç kullanımı, böcek ısırması veya değişik gıda alımı öyküsü yoktu.

Hastalarımızın tamamında döküntü vardı ve %75'inde ilk bulguydu. Döküntü daha çok kalça ve ayaklarda olmak üzere simetrik, ciltten kabarık, basmakla solmayan, mor renkte kaşıntısız purpura şeklindeydi. Bütün olgularda cilt biyopsisi lökositoklastik vaskülit ile uyumluydu. Biyopsi örneklerinin DİF inceleme sonuçlarının böbrek tutulumu üzerine etkilerini araştıran yayınlar da bulunmaktadır. Girişgen ve arkadaşlarının çalışmasında¹³⁵ 71 HSP olgusunun cilt biyopsi sonuçları değerlendirilmiş; IgA ile birlikte fibrinojen birikimi %58, C3

birikimi %46, IgM ve/veya IgG birikimi %46 olarak saptanmıştır. Cilt biyopsisi DİF incelemede C3, IgM, IgG ve fibrinojen birikimi ile böbrek tutulumu arasında ilişki saptanmamıştır. Yüksel ve arkadaşları⁹ 60 hasta ile yaptıkları prospektif çalışmada cilt biyopsisi DİF incelemesinde IgA birikimine ek olarak fibrinoid nekroz, fibrinojen, eozinofil, IgG, C3c, C1q birikimi ile böbrek tutulumu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamış ancak; böbrek tutulumu olanlarda IgM birikiminin istatistiksel olarak yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda tüm hastaların cilt biyopsileri DİF ile değerlendirildi. IgA birikiminin yanında %%42,8 fibrinojen, %21,4 C3, %25 IgM, %10,7 IgG birikimi saptandı.

Literatürde gastrointestinal tutulum %50-75 oranında bildirilmiştir.²⁵ Peru ve arkadaşları¹³⁶ yaptıkları çalışmada 76 böbrek tutulumu olan hastanın %64,5'inde GİS tutulumu tespit etmişlerdir. Hastalarımızın %79'unda karın ağrısı yakınması vardı, 3 hasta invajinasyon nedeniyle opere edildi. Gastrointestinal sistem tutulumunun yüksek saptanması çalışma grubumuzun sadece IgAVN hastalarından oluşması olabilir.

Artrit veya artralji IgAV'nin ikinci sıklıkta görülen klinik bulgularındandır ve olguların %50-80'inde görülmektedir.⁴⁸ Olguların yaklaşık dörtte birinde döküntülerden önce ortaya çıkabilmektedir. Böbrek tutulumu ile eklem tutulumu birlikteliğini değerlendiren literatürde çalışmalar bulunmaktadır. Almeida ve arkadaşlarının¹³³ çalışmasında böbrek tutulumu olan hastaların %66'sında eklem tutulumu tespit edilmiştir. Peru ve arkadaşlarının¹³⁶ çalışmasında da 76 böbrek tutulumu olan hastanın %55'inde eklem tutulumu tespit edilmiştir. Bu çalışmalar eklem tutulumu ile böbrek tutulumu birlikteliğinin yüksek olduğunu göstermiştir. Ancak Shin ve arkadaşlarının¹³⁷ çalışmasında ise tam tersi yönde sonuçlanmış olup böbrek tutulumu olan hastalarda, artrit prevalansı anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Çalışmamızda da hastalarımızın %79'unda eklem tutulumu olup, %18 hastada eklem şikayetleri döküntüden önceydi, %50 hastada artrit saptandı.

IgAV'li hastalarda serum IgA düzeyinin yüksek olduğu, ancak IgA yüksekliğinin prognostik bir faktör olmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır.⁸⁰ Shin ve arkadaşlarının¹³⁷ yaptığı çalışmada ise böbrek tutulumu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, gruplar arasında ortalama serum IgA düzeyi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Almeida ve arkadaşlarının¹³³ retrospektif çalışmasında IgAV' li çocukların % 40'ında serum IgA düzeyi yüksek tespit edilmiş, ancak böbrek tutulumu olan ve olmayan grup arasında fark saptanmamıştır. İlginç olarak çalışma grubumuzda 28 IgAVN hastanın tümünde IgA serum düzeyleri yaşa göre

normal sınırlardaydı. Bunun sebebi hasta grubumuzun sadece IgAVN'li hastalardan oluşması ve hasta sayısının az olması olabilir. Zaten IgAV'nde serum IgA yüksekliği şart değildir.

Ekinci ve ark. çalışmasında IgAV hastalarının %50,7'sinde MEFV geni varyasyonu ve bunların %13,2'sinde de homozigot veya birleşik heterozigot saptanmıştır.¹³⁸ Hastalarımızın %14,2'sinde MEFV geninde mutasyon saptandı ve takipte bir hastaya Ailevi Akdeniz Ateşi tanısıyla kolşisin başlandı.

Böbrek tutulumu IgAV'nde en önemli prognostik faktördür. Böbrek tutulumu hastalığın başlangıcından, haftalar-aylar sonrasına kadar gelişebilmektedir. Kaku ve arkadaşları¹³⁹ böbrek tutulumunun, en erken hastalık sonrası ilk üç günde, en geç hastalık başlangıcından itibaren 17 ay sonra görüldüğü bildirilmiştir. Kumar ve arkadaşları¹⁴⁰ çalışmasında böbrek tutulumunun en sık hastalığın başlangıcından sonraki 2 ay içinde geliştiğini belirtmişlerdir. Literatürde böbrek tutulumun sıklıkla ilk 3 ay içerisinde geliştiği vurgulanırken, yapılan çalışmaların çoğunda izlem sıklığından bahsedilmemektedir.²⁵ Çalışmamızdaki vakalar haftalık olarak poliklinik kontrolleri ile izlenmişti ve IgAV tanısından ortalama 3-4 hafta sonra böbrek tutulumu tespit edilmişti. Proteinüri, hematüri, böbrek fonksiyon testlerinde bozulma böbrek tutulumu olarak değerlendirildi. İki hastada (%7,1) böbrek tutulumu hastalık başlangıcından sonra ilk üç gün içerisindeydi.

IgAV'li hastalarda başvuru aşamasında böbrek hasarının derecesinin önemli bir prognostik faktördür. İzole mikroskopik hematüri ile başvuranlarda prognozun iyi olduğu, ciddi proteinüri ve makroskopik hematüri ile başvuranlarda ise prognozun kötü olduğu belirtilmektedir. Böbrek tutulumu en sık izole mikroskopik hematüri olarak görülmektedir. Bunu hafif veya orta derecede proteinüri ve/veya hematüri, daha az sıklıkla nefritik sendrom ve nefrotik sendromun takip ettiği bildirilmektedir.¹³⁹ Yapılan bir çalışmada 219 HSP'ye bağlı böbrek tutulumu olan çocuk ve erişkin hasta incelenmiş hastaların %47'sinde mikroskopik hematüri, %25'inde nefrotik sendrom, %31'inde böbrek yetmezliği, %23'ünde hipertansiyon saptanmıştır¹⁴¹. Shin ve arkadaşları¹³⁷ yaptıkları çalışmada hastaların %27'sinde izole hematüri, %23'ünde hematüri ve hafif proteinüri, %50'sinde anlamlı proteinüri, %37'sinde nefrotik sınırdaki proteinüri ve %8'inde akut nefritik sendrom tespit etmişlerdir. Çalışmamızda IgAVN tanılı 28 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenmiş 1 hastada izole hematüri, 21 hastada hematüri, 11 hastada hafif proteinüri, 16 hastada nefrotik düzeyde proteinüri, 2 hastada böbrek fonksiyon testlerinde bozulma vardı.

Böbrek tutulumu olan çocukların tedavisinin düzenlenmesinde tutulum şiddetinin belirlenmesi klinisyenleri zorluğa düşüren durumlardandır. Böbrek tutulumu evrelemesine göre IgAVN'li hastalarda en ağır klinik nefrit bulguları bile spontan olarak iyileşebilmektedir. Histopatolojik bulgular tedaviyi belirlemede önemli ölçüde yol gösterici olmaktadır.²⁵ Yapılan bir çalışmada böbrek tutulumu olan 14 hastanın 8'ine böbrek biyopsisi yapılmış ve bu hastaların histolojik evrelemesi; 2 (%25) hasta evre 2, 3 (%37,5) hasta evre 3, 2 (%25) hasta evre 4, 1 (%12,5) hasta evre 5 olarak saptanmıştır.¹⁴⁰ Başka bir çalışmada 1987–2008 yılları arasında HSP tanısı alan 110 hastanın böbrek biyopsi sonuçları değerlendirilmiş ve %87'sinin evre IIIB ve üzeri olduğu görülmüştür.¹⁴² Peru ve arkadaşlarının¹³⁶ çalışmasında 76 böbrek tutulumu olan hastanın 20'sine biyopsi yapılmış ve %57,6'sının evre 3 ve üzeri olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda hastaların %25'i ISKDC'ye göre Evre 1, %57,1'i Evre 2, %17,8'i Evre 3 olarak değerlendirildi. Böbrek biyopsilerinin DIF ile incelemesinde hastaların hepsinde IgA pozitifliğine ek olarak %39,2 fibrinojen, %53,5 IgM, %35,7 IgG, %21,4 C1q, %39,2 C3c pozitifliği vardı.

IgAV'ne bağlı böbrek yetmezliği günümüzde çocuklarda son dönem böbrek yetmezliğinin nadir bir nedenidir. Yapılan çalışmalarda Amerika Birleşik Devletleri'nde böbrek tutulumu olan hastaların %1,2'sinde ve Avrupa'da ise %1,7'sinde son dönem böbrek yetmezliği geliştiği belirtilmiştir.¹⁴³ İspanya'da IgAVN'ne bağlı son dönem böbrek yetmezliği oranı %1,4 olarak tespit edilmiştir.¹⁴⁴ Çalışmamızda hastalar ortalama 13 ayda remisyona girmişti, hiçbirinde son dönem böbrek yetmezliği gelişmedi.

IgAN ise çocuklarda en sık görülen kronik glomerüler hastalıktır, biyopsi bazlı çalışmalarda yıllık insidans hızı 2,5/100.000 saptanmıştır.⁸⁸ Erkekler kızlardan daha fazla etkilenmekte ve 10 yaşın altındaki çocuklarda nadiren görülmektedir.⁹⁰

Çalışmamızda IgAN grubunda hastaların yaş ortalaması 11,3±4,4 yıl olarak bulundu. Erkek/kız oranı 2,3/1 idi. IgAN'nde klinik asemptomatik hematüriden hızlı ilerleyen glomerülonefrite dek geniş çeşitlilik gösterir. Çalışma grubumuzda 10 IgAN hastasının 2'si (%20) tekrarlayan sinfarenjitik makroskopik hematüri, 4'ü (%40) hematüri ve nefrotik düzeyde proteinüri, 1'i (%10) nefrotik düzeyde proteinüri, 3'ü (%30) ise böbrek yetmezliği nedeniyle başvurmuş ve biyopsi yapılmıştı. Makroskopik hematürinin daha çok proteinüri ve böbrek yetmezliği olmadan ortaya çıktığı ve tek başına tedavi endikasyonu bulunmadığı göz önüne alındığında çalışmamızdaki makroskopik hematüri semptomunun azlığı bu hastaların daha çok biyopsi yapılmadan izlendiği şeklinde yorumlanabilir. Yine çalışmamızda proteinürili hastaların

literatürde tanımlanan oranlara göre fazlalığı böbrek biyopsisinin tanı ve tedavi için zorunlu olduğu durumlara saklanması kaynaklanabilir.

IgAN çocukluk çağında 1/3 oranında remisyona girebilmektedir.⁹⁰ Bizim de hastalarımızın %80'i remisyonda, semptomsuz takip edilmekte iken 2 hastamız kronik böbrek yetmezliği nedeniyle takip edilmektedir.

Histolojik olarak benzer olmasına rağmen IgAVN ve IgAN için farklı patolojik sınıflamalar vardır. IgAVN için ISKDC şu anda en yaygın kullanılan sınıflama sistemidir. Mezengial hipersellülarite ve glomerüler kresent varlığı ISKDC'nin temel parametreleridir. Patolojik gelişim mekanizması hala net olarak açıklanamayan kresent; makrofajlar ve nötrofiller de dahil olmak üzere inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ve endokapiller proliferasyonun eşlik ettiği fibrinoid nekroz nedeniyle oluşan kapiller duvar yıkımı ile ilişkilidir.⁵⁹

Oxford sınıflaması ise sadece histolojik özelliklere değil aynı zamanda gözlemciler arası güvenilirliklerine ve klinik uygulamalara odaklanan IgAN'nin histolojik bir sınıflamasıdır. Olgular dört histolojik parametrenin (mezengial hipersellülarite, endokapiller proliferasyon, segmental skleroz veya adezyon, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis) yokluğuna veya varlığına göre sınıflandırılır. Kresent varlığı orijinal Oxford sınıflamasında dikkate alınmamış ancak çok yakın zamanda revize edilmiş versiyonuna dahil edilmiştir.¹¹⁰ ISKDC sınıflamasında ise damar ve tübülointerstisyum gibi önemli bileşenler atlanır. Son zamanlarda Oxford sınıflamasının endokapiller proliferasyonu ve tübüler atrofi/interstisyel fibrozis yönlerinin ISKDC sınıflandırmasının kresent oluşumuyla birlikte IgAVN hastalarının böbrek sağ kalımları ile önemli ölçüde ilişkide olduğu bildirilmiştir.⁵⁹ Çalışmamızda böbrek biyopsi preparatları IgAVN grubunda ISKDC sınıflamasına, IgAN grubunda orijinal Oxford sınıflamasına göre deneyimli patolog tarafından yeniden değerlendirildi. Böbrek biyopsisi yapılan 28 IgAVN'li hastanın biyopsi preparatlarının ISKDC evrelemesine göre 7'si (%25) Evre 1, 16'sı (%57,1) Evre 2, 5'i (%17,8) Evre 3'tü. IgAN'li 10 hastanın böbrek biyopsi preparatlarının Oxford sınıflamasına göre değerlendirilmesinde ise 3 hasta M0E0S0T0, 4 hasta M1E0S0T0, diğer 3 hasta M1E0S0T1, M1E0S1T2, M1E0S1T0 idi.

PTX3 ile çeşitli akut ve kronik böbrek hastalıkları arasındaki ilişki gündemde olan bir konudur. Böbrek hastalıklarındaki rolü hakkında sınırlı bilgimiz olsa da, PTX3'ün bu hastalıkların immünopatolojisinde bir rolü olduğu konusunda yaygın bir fikir vardır. Ge ve arkadaşları¹²¹ PTX3 ve IgAV arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmada serum PTX3 düzeyini

IgAVN çocuklarda, IgAV çocuklar ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptamıştır. Yine bu çalışmada IgAVN grubunda PTX3 konsantrasyonunun idrar mikroalbumin ve beta2-mikroglobulin ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Yüksel ve arkadaşları⁹ da çalışmasında IgAVN hastalarında böbrek tutulumunun laboratuvar ve klinik kanıtı olmadan, başlangıçta daha yüksek serum PTX3 düzeyi saptamış, daha yüksek PTX3 seviyelerinin daha ciddi böbrek tutulumuyla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuçlar, yazarların PTX3'ün IgAVN'nde önemli bir rol oynadığını ve muhtemelen IgAVN'nin erken teşhisinde yararlı bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür.

Doku düzeyinde yapılan çalışmalara bakıldığında Bussoloti ve arkadaşları⁸ PTX3'ün glomerüler inflamasyondaki yerini araştıran çalışmasında glomerülonefritler iki ana başlık altında incelenmiştir. Bu çalışmada birinci grubu proliferasyon ve inflamasyonla karakterize olan IgAN, membranoproliferatif glomerülonefrit ve diffüz proliferatif lupus nefriti oluştururken, bir diğer grubu ise proliferasyon ve inflamasyonun olmadığı membranöz glomerülonefrit ve fokal segmental glomerüloskleroz hastalarından oluşturmaktadır. Çalışmada IgAN'li 25 hastanın 22'inde glomerüllerde PTX3 ile boyanma saptanmıştır. IgAN'nde PTX3 ile boyanma mezengial olup bazı glomerüllerde ise eşzamanlı olarak endotelial ve mezengial olduğu gözlemlenmiştir. Dahası PTX3 boyanması böbrek interstisyumu içine sızan iltihabi hücrelerde ve peritübüler kapillerlerde de gözlenmiştir. İnflamatuvar kökenli hücrelerde eksprese olan CD14'e karşı monoklonal antikör olan anti-CD14 antikoru ile PTX3'ün çift immunofloresan boyanması interstisyumdaki monosit ve makrofajlarda saptanmış, buna karşılık glomerüler PTX3 pozitif hücrelerde gözlenmemiştir. Çalışmada membranoproliferatif glomerülonefritli 6 hastanın 4'ünün glomerüllerinde PTX3 boyanma özellikle anti-CD14 pozitifliğiyle birlikte saptanırken, inflamatuvar ve proliferatif glomerülonefrit olan diffüz proliferatif lupus nefritli 9 hastanın glomerüllerinde boyanma olmamıştır. Bu sonuçlar IgAN'nde aktive mezengial ve endotelial glomerüler hücrelerin PTX3 sentezlediğini göstermektedir. Buradan yola çıkarak aynı çalışmada kültürlenmiş insan mezengial hücrelerin bazal PTX3 sentezlediği, TNF-alfa ve IgA ile uyarıldığında PTX3 sentezinin arttığı gösterilmiştir. IL-1 ve LPS (lipopolisakkarit) gibi monositlerde PTX3 sentezini arttıran ve mezengial hücreleri aktive ettiği bilinen diğer aracı maddelerle mezengial hücrelerde PTX3 sentezi artmamıştır. Bununla birlikte IgA içeren immun komplekslerin varlığı, diğerleri gibi proliferasyon ve inflamatuvar süreçlere rağmen diffüz proliferatif lupus nefritinde glomerüllerde PTX3 boyanmasının olmaması, IgAN'nde anormal

glikozillenmiş IgA'nın varlığı ile birlikte mezengial hücrelerde PTX3 sentezinin daha da arttığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda böbrek biyopsi preparatlarının PTX3 ile immunohistokimyasal boyanmasında 28 IgAVN'li çocuk hastanın %50'sinde, 10 IgAN'li çocuk hastanın %50'sinde glomerüllerde boyanma saptandı. Işık mikroskopik değerlendirmede boyanmanın glomerüler mezengial hücrelerde özellikle lezyonlu bölgede olduğu görüldü.

Patolojik evrelemelere göre PTX3 boyanmasına bakıldığında IgAVN grubunda ISKDC sınıflamasına göre sadece minimal glomerüler değişikliklerin olduğu Evre 1'de %28,5 hastada glomerüllerde boyanma saptanırken, Evre 2 ve 3'te toplam %57,1 hastada glomerüllerde boyanma vardı. Yine IgAN grubunda mezengial hipersellülarite skoru M1 olan yani glomerüllerin %50'sinden fazlasında mezengial hücre artışı olan hastaların %71,4'ünde glomerüllerde boyanma vardı. Bu durum histopatolojik olarak daha ciddi böbrek tutulumunun PTX3 varlığı ile korele olduğunu gösterdi.

Çalışmamızdan elde edilen bu sonuç ve literatür bilgileri ışığında, patogenezinde mezengial proliferasyonun söz konusu olduğu bu iki hastalıkta özellikle proliferasyonun olduğu lezyonlu bölgede PTX3 boyanmasının görülmesi ve mezengial proliferasyon arttıkça boyanma sıklığının artması anormal glikozillenmiş IgA'nın varlığı ile birlikte mezengial hücrelerde PTX3 sentezinin daha da arttığını destekler nitelikteydi.

Çalışmalarda kronik böbrek hastalıklarında serum PTX3 seviyeleri yüksek saptanmış ve PTX3 seviyesi böbrek fonksiyon testleriyle negatif korelasyon göstermiştir.^{124,125} Bununla ilgili olarak Hung ve arkadaşlarının PTX3'ün kültürlenmiş insan proksimal epitel hücreleri ve tek taraflı üreteral obstrüksiyonu olan sıçanlarda renal fibrozis üzerine etkisini araştıran çalışmasında PTX3'ün epitelyal mezenkimal geçişi düzenleyerek hücre göçünü indüklediği ve fibrozis patogenezinde rolü olduğunu vurgulamıştır.¹⁴⁵ Çalışmamızda IgAVN grubunda Evre 3 hastalarda boyanma özellikle bowman aralığına hücre ve fibrin dolması ile oluşan kresentlerde saptandı. IgAN grubunda ise tübüler atrofi, interstisyel fibrozis skoru T1 ve T2 olan 2 hastada da PTX3 boyanması vardı, T2 olan hastada PTX3 boyanımı orta-ağırdı. Tüm bunlar fibrozisin patogenezinde PTX3'ün ilave rolü olduğunu düşündürdü.

IgAVN'i ve IgAN'si patogenezinde dolaşımdaki anormal glikozillenmiş IgA içeren immun komplekslerin yeri bilindiğinden günümüzde çalışmalar immun sistem ve ona etkili olan sitokinler üzerinde yoğunlaşmıştır. Nitekim AIDS, hepatobilyer hastalık ve mukozal neoplaziler

gibi dolaşımdaki IgA içeren komplekslerin olduğu hastalıklarda bu kompleksler glomerüllerde birikmeye ve glomerüler işlevi değiştirmeye eğilimli değildir. Muhtemelen IgAVN ve IgAN’nde IgA içeren immun kompleksler benzer artışlara sahip diğer hastalıklardan niteliksel olarak farklıdır. IL-5’in in vivo B hücre farklılaşmasını sağladığı in vitro olarak da B hücrelerini IgA salgılayan plazma hücrelerine indüklediği gösterilmiştir. Ayrıca IL-5 hipereozinofilik sendromların ve eozinofil bağımlı inflamatuvar hastalıkların patogenezinde rol almakta ve bu hastalıklarda IL-5’i hedef alan tedaviler kullanılmaktadır.¹¹

IL-5, IgAV le ilgili çalışmalara bakıldığında Li ve arkadaşları¹³ çalışmasında IgAV hastalarında IL-4, IL-5, IL-6 gibi Th2 sitokinlerinde artış saptanmış, bu durum IgAV patofizyolojisinde söz konusu olan hipersensitiviteye dikkat çekmiştir. Kawasaki ve arkadaşları¹⁴ IgAVN hastalarında IgAV hastalarına göre daha yüksek serum ECP (eozinofilik katyonik protein) ve IL-5 düzeyi saptadıktan sonra IL-5’in nefrit gelişimi üzerine etkisi olabileceğini öne sürmüşler, ancak sonuçlar kresent oluşumu, proteinüri, IgAVN’nin şiddetiyle ilişkilendirilememiştir.

IgAN ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında ise IgAN’li hastaların tonsillerinde kronik tonsillitli hastalara göre daha düşük Th1/Th2 saptanmış, Th2 sitokini olan IL-4’ün (IL-5’in değil) insan B hücrelerinde IgA’nın anormal glikolizasyonuna sebep olabileceği gösterilmiştir.¹⁴⁷ Lai ve arkadaşları¹⁵ IgAN’li hastalarda sağlıklı kontrollere göre Th2 hücrelerinde daha yüksek IL-5 mRNA saptamışlar ve IL-5’in IgA’nın farklılaşmasında rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir. Yamanaka ve arkadaşları¹⁶ GATA-3 transgenik IgAN’li farelerde glomerüler hasarın patogenezini inceleyen çalışmasında da IL-5’in anormal IgA üretimine neden olabileceğini ve glomerüllerde IgA birikmesini indükleyebileceği gösterilmiştir.

Tüm bunlar glomerüllerde anormal glikozillenmiş IgA içeren immun komplekslerin birikimiyle oluşan iki hastalık olan IgAVN ve IgAN patogenezinde IL-5’in önemi olabileceğini düşündürdü. Ancak literatürde IL-5 ile doku düzeyinde yapılan çalışmaya rastlanmadı.

Biz böbrek biyopsi preparatlarının IL-5 ile boyanmasının değerlendirilmesinde IgAVN grubunda %57,1 hastada glomerüllerde boyanma olduğunu gördük. ISKDC’ye göre evreleme arttıkça IL-5 boyanımı arttı. Boyanma varlığının proteinüri düzeyiyle veya remisyona girme süreleri ile ilişkisi saptanmadı. IgAN grubunda ise %70 hastada boyanma saptandı. Mezengial hipersellülarite skoru 1 olan yani glomerüllerinde %50’sinden fazlasında mezengial hipersellülarite olan hastaların hepsinde boyanma olduğu görüldü.

Çalışmalarda IgAVN ve IgAN'nde anormal glikozillenmiş IgA1 içeren immün komplekslerin mezengial alanda depolandıktan sonra mezengial hücreleri aktive ederek profibrinojenik sitokinler ve kemokinler yoluyla mezengial proliferasyon ve matriks genişlemesine neden olduğu bilinmektedir.⁵⁷ B hücre farklılaşmasıyla ve IgA üretimiyle ilişkili olan IL-5'in doku düzeyinde boyanmasının IgAVN'nde evreleme arttıkça artması, IgAN'nde mezengial proliferasyon arttıkça artması IL-5'in IgA sentezine veya anormal glikozillenmesine katkı yoluyla mezengial proliferasyonu artış yönünde etkilediğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak daha önce yapılan çalışmalar serum PTX3 seviyesinin IgAV'nde böbrek tutulumunu öngörmeye kullanılabileceğini göstermişti. Doku düzeyinde IgAN'nde glomerüllerde PTX3 varlığının gösterilmesinden sonra çalışmamızda da aynı patolojik anormalliklere sahip IgAVN'nde glomerüllerde PTX3 varlığını gösterdik. Geçmişte yapılan çalışmalar ile birlikte sonuçları değerlendirildiğimizde hem IgAVN'nde hem de IgAN'deki anormal glikozillenmiş IgA'nın mezengial hücreleri etkileyerek PTX3'ün mezengiumda varlığını arttırdığı şeklinde bir sonuç çıkarılabilir. Ayrıca IgAVN ve IgAN hastalarında histopatolojik olarak daha ciddi böbrek tutulumunun PTX3 varlığı ile korele olduğunu gösterdik. Benzer şekilde, kresent varlığı ve tübüler atrofi, interstisyel fibrozis durumunda yoğun PTX3 boyanımı olması PTX3'ün fibrozisle birlikteliğini gösterdi.

IL-5'in IgAVN ve IgAN hastalarında serum düzeyleriyle yapılan çalışmalarından yola çıkarak yaptığımız çalışmamızda her iki hastalıkta glomerüllerde IL-5 varlığını gösterdik. Yine IL-5 varlığının histopatolojik olarak daha ciddi böbrek tutulumuyla korele olduğunu gösterdik.

Çalışmamızın PTX3 ve IL-5'in, IgAVN ve IgAN'nde glomerüler patolojideki yerini araştırarak çalışmalara yol gösterici olabileceği kanısındayız.

SONUÇLAR

- 1- Hem IgAVN hem de IgAN'nde evreleme arttıkça PTX3 varlığı da artmaktadır.
- 2- Bu iki hastalıkta PTX3'ün ana kaynağının mezengium olduğu belirlenmiştir.
- 3- Çalışmamızın sonuçları ve önceki çalışmaların sonuçları birlikte değerlendirildiğinde PTX3'ün mezengiumda artmasının sebebinin anormal glikozillenmiş IgA'nın mezengiumda yaptığı direkt etkiden kaynaklanabilir.
- 4- PTX3 özellikle glomerüllerdeki kresent bölgelerinde artış göstermekte olup bu durumun koruyucu bir mekanizmanın sonucu mu olduğu yoksa, fibrozisin yarattığı bir durum mu olduğu tam açık değildir.
- 5- IL-5 hem IgAVN hem de IgAN'nde patolojik evreleme arttıkça daha fazla ortaya çıkmaktadır.
- 6- IL-5'in her iki hastalıkta da varlığı PTX3'te de olduğu gibi anormal glikozillenmiş IgA'nın indüklediği mezengiumda yoğunlaşması dikkat çekicidir.
- 7- IL-5 IgA sentezine katkı yoluyla mezengial proliferasyonun artışına sebep olabilir.

KAYNAKLAR

1. Heineke MH, Ballering AV, Jamin A, Ben Mkaddem S, Monteiro RC, Van Egmond M. New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura). *Autoimmun Rev.* 2017;16:1246-53.
2. Milillo A, Molinario C, Costanzi S, et al. Defective activation of the MAPK/ERK pathway, leading to PARP1 and DNMT1 dysregulation, is a common defect in IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *J Nephrol.* 2018;31:731-41.
3. Davin JC, Ten Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis?. *Kidney Int.* 2001;59:823-34.
4. Van Rossum AP, Pas HH, Fazzini F, et al. Abundance of the long pentraxin PTX3 at sites of leukocytoclastic lesions in patients with small-vessel vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:986-91.
5. Inforzato A, Jaillon S, Moalli F, et al. The long pentraxin PTX3 at the crossroads between innate immunity and tissue remodelling. *Tissue Antigens.* 2011;77:271-82.
6. Mantovani A, Garlanda C, Doni A, Bottazzi B. Pentraxins in innate immunity: From C-reactive protein to the long pentraxin PTX3. *J Clin Immunol.* 2008;28:1-13.
7. Ortega-Hernandez OD, Bassi N, Shoenfeld Y, Anaya JM. The Long Pentraxin 3 and Its Role in Autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;39:38-54.
8. Bussolati B, Peri G, Salvidio G, Verzola D, Mantovani A, Camussi G. The long pentraxin PTX3 is synthesized in IgA glomerulonephritis and activates mesangial cells. *J Immunol.* 2003;170:1466-72.
9. Yuksel S, Caglar M, Evrengul H, et al. Could serum pentraxin 3 levels and IgM

deposition in skin biopsies predict subsequent renal involvement in children with Henoch–Schönlein purpura?. *Pediatr Nephrol.* 2015;30:969-74.

10. Hepduman P, Yüksel S. Henoch Schölein Purpuralı çocukların deri biyopsisinde pentraksin 3 poliklonal antikörünün bakılması, böbrek tutulumu ile ilişkisinin gösterilmesi. *Tıpta Uzmanlık Tezi. Pamukkale Üniversitesi, 2016.*

11. Takatsu K. Interleukin-5 and IL-5 receptor in health and diseases. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2011;87:463-85.

12. Davin JC, Pierard G, Dechenne C, et al. Possible pathogenic role of IgE in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol.* 1994;8:169-71.

13. Li Y, Li C, Wang G, Yang J, Zu Y. Investigation of the change in CD4+ T cell subset in children with Henoch-Schonlein purpura. *Rheumatol Int.* 2012;32:3785-92.

14. Kawasaki Y, Hosoya M, Suzuki H. Possible pathogenic role of interleukin-5 and eosinophilic protein in Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Int.* 2005;47:512-17.

15. Lai KN, Lui SF, Li PK, et al. CD4 positive cells from patients with IgA nephropathy demonstrate increased mRNA of cytokines that induce the IgA switch and differentiation. *J Pathol.* 1994;174:13-22.

16. Yamanaka T, Tamauchi H, Suzuki Y, et al. Release from Th1-type immune tolerance in spleen and enhanced production of IL-5 in Peyer's patch by cholera toxin B induce the glomerular deposition of IgA. *Immunobiology.* 2016;221:577-85.

17. Bagga A, Dillon MJ. Leukocytoclastic vasculitis. In: Cassidy JT, Petty RE (eds). *Textbook of Pediatric Rheumatology* WB Saunders Company. Philadelphia, 2001;569-79.

18. Reamy BV, Williams PM, Lindsay TJ. Henoch-Schönlein purpura. *Am Fam*

Physician. 2009;80:697-704.

19. Hetland LE, Susrud KS, Lindahl KH, Bygum A. Henoch-Schönlein Purpura: A Literature Review. *Acta Derm. Venereol.* 2017;97:1160-66.

20. Haycock G. The nephritis of Henoch-Schönlein purpura. In: Davison AM, Grunfeld JP, Kerr DNS et al. EDS. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* University Press. 1998:858-76.

21. Robson W.L, Leung A. K. Henoch Schonlein purpura. *Adv Pediatr.* 1994;41:163-94.

22. Gairdner D. The Schönlein-Henoch syndrome (anaphylactoid purpura). *Q J Med.* 1948;66:95-122.

23. Brun C, Bryld C, Fenger L, Jorgensen F. Glomerular lesions in adults with the Schönlein-Henoch syndrome. A light and electron microscopy study. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1971;79:569-83.

24. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC K, T, Lindsley C, Petty RE, Prieur AM, Ravelli A, Woo P. EULAR/PRes endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculides. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:936-41.

25. McCarthy HJ, Tizard EJ. Clinical practice: Diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr,* 2010;169: 643–50.

26. Trnka P. Henoch-Schönlein purpura in children. *J Paediatr Child Health.* 2013;49:995-1003.

27. Shin JI. Henoch-schönlein purpura nephritis. *Pediatr Kidney Disease* Second Ed. 2017:781-98.

28. Gonzalez L.M, Janniger C.K, Schwartz RA. Pediatric Henoch Schonlein Purpua. *Int J*

Dermatol. 2009;48:1157-65.

29. Gershoni-Baruch R, Broza Y, Brik R. Prevalence and Significance of Mutations in the Familial Mediterranean Fever Gene in Henoch-Schönlein Purpura. *J Pediatr.* 2003;143:658-61.
30. González-Gay MA, López-Mejías R, Pina T, Blanco R, Castane S. IgA Vasculitis: Genetics and Clinical and Therapeutic Management. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20:24.
31. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Henoch-Schonlein purpura. *Türk Pediatri Arşivi.* 2002;37:122-29.
32. Al-Sheyyab M, El-Shanti H, Ajlouni S, Batiha A, Daoud AS. Henoch-Schonlein purpura: Clinical experience and contemplations on a streptococcal association. *J Trop Pediatr.* 1996;42:200-03.
33. Sohagia AB: Henoch-schonlein purpura- a case report report and review of the literature. *Gastroenterol Res Pract.* 2010:597-648.
34. Suzuki H, Yasutake J, Makita Y, et al. IgA nephropathy and IgA vasculitis with nephritis have a shared feature involving galactose-deficient IgA1-oriented pathogenesis. *Kidney Int.* 2018;93:700-05.
35. Hetland LE, Susrud KS, Lindahl KH, Bygum A. Henoch-schönlein purpura: A literature review. *Acta Derm Venereol.* 2017;97:1160-66.
36. Quirós AB, Blanco C, Alvarez J, Solis P, Conde F, Gomez S. Anti-immunoglobulin antibodies in children with Schönlein-Henoch syndrome. Absence of serum anti-IgA antibodies. *Eur J Pediatr.* 1994;153:103-06.
37. Yang YH, Chuang YH, Wang LC, Huang HY, Gershwin ME, Chiang BL. The immunobiology of Henoch-Schönlein purpura. *Autoimmun Rev.* 2008;7:179-84.

38. Miller ML, Pachman LM. Vasculitis syndromes: Henoch-Schönlein purpura. In Behrman RE, Kliegman RB, Jensen HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th edition. Philadelphia: W.B. Saunders. 2000:729.
39. Haddad E, Moura IC, Arcos-Fajardo M, et al. Enhanced expression of the CD71 mesangial IgA1 receptor in Berger disease and Henoch-Schönlein nephritis: Association between CD71 expression and IgA deposits. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:327-37.
40. Yang YH, Wang SJ, Chuang YH, Lin YT, Chiang BL. The level of IgA antibodies to human umbilical vein endothelial cells can be enhanced by TNF- α treatment in children with Henoch-Schönlein purpura. *Clin Exp Immunol.* 2002;130:352-57.
41. Soylemezoglu O, Ozkaya O, Erbas D, Akkok N, Buyan N, Hasanoglu E. Nitric oxide in Henoch-Schönlein purpura. *Scand J Rheumatol.* 2002;31: 271–74.
42. Muslu A, Islek I, Gok F et al. Endothelin levels in Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Nephrol.* 2002;11: 920–25.
43. Özçakar Ö, Fitöz S, Yalçınkaya F. Henoch Schinlein purpura. *Klinik Gelişim Dergisi.* 2006;19:52–55.
44. Maedow SR, Glasgow EF, White RHR et al. Schölein-Henoch nephritis. *Q J Med.* 1972; 41:241-58.
45. Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, Soylemezoglu O, et al. Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey. *Clin Rheumatol.* 2007;26:196-200.
46. Miller ML, Pachman LM. Vasculitis syndromes: Henoch-Schönlein purpura. In Behrman RE, Kliegman RB, Jensen HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 16th edition. Philadelphia: WB Sunders Company. 2000; 729-819.

47. North Carolina University, UNC Kidney Center, erişim: [https://unckidneycenter.org/kidneyhealthlibrary/glomerular-disease/iga-vasculitis formerly-henoch-schonlein-purpura-or-hsp/](https://unckidneycenter.org/kidneyhealthlibrary/glomerular-disease/iga-vasculitis_formerly-henoch-schonlein-purpura-or-hsp/).
48. Topaloglu R, Bayrakci US, Cil B, Orhon D, Bakkaloglu A. Henoch-Schonlein purpura with high factor VII levels and deep venous thrombosis: an association or coincidence?. *Rheumatol Int.* 2008;28:935- 37.
49. Kawasaki Y, Ono A, Ohara S, Suzuki Y, Suyama K, Suzuki J, Hosoya M. Henoch-Schönlein Nephritis in Childhood: Pathogenesis, Prognostic Factors and Treatment. *Fukushima J Med Sci.* 2013;59:15-26.
50. Gonzalez LM, Janniger CK, Schwartz RA. Pediatric Henoch-schonlein purpura. *Int J Dermatol.* 2009;48:1157–65.
51. Scott K, Why V, Avner ED. Henoch-Schönlein purpura nephritis. In *Nelson Textbook of Pediatrics 20th ed* (Eds RM, Kliegman, BF Stanton, JW St. Geme, NF Schor, RE Behrman): Philadelphia E. 2016;2505.
52. Buscatti IM, Casella BB, Aikawa NE, Watanabe A, Farhat SCL, Campos LMA , Silva CA. Henoch-Schönlein purpura nephritis: initial risk factors and outcomes in a Latin American tertiary center. *Clin Rheumatol.* 2018;37:1319-24.
53. Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schönlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2005;90:916-20.
54. Lucas García J, Alvarez Blanco O, Sanahuja Ibáñez MJ, Ortega López PJ. Outcome of Henoch-Schönlein nephropathy in pediatric patients. Prognostic factors. *Nefrologia.* 2008;28:627-32.

55. Meadow S.R. et al. Schönlein-Henoch nephritis. *Q J Med.* 1972;41:241-58.
56. Masuda M, Nakanishi K, Yoshizawa N, Iijima K . Group A streptococcal antigen in the glomeruli of children with Henoch-Schönlein nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:366-70.
57. Novak J, Moldoveanu Z, Renfrow MB, et al. IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura nephritis: aberrant glycosylation of IgA1, formation of IgA1-containing immune complexes and activation of mesangial cells. *Contrib Nephrol.* 2007;57:134-38.
58. Koskimies O, Mir S, Rapola J, Vilska J. Henoch-Schönlein nephritis: Long term prognosis of unselected patients. *Arch Dis Child.* 1981; 56:482-84.
59. Kim J, Choi S-E, Lee KH, Jeong HJ, Shin J Il, Lim BJ. Tubulointerstitial Infiltration of M2 Macrophages in Henoch-Schönlein Purpura Nephritis Indicates the Presence of Glomerular Crescents and Bad Clinical Parameters. *Biomed Res Int.* 2019;20:1-10.
60. Chen JY, Mao JH. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: incidence pathogenesis and management. *World J Pediatr.* 2015;11:29-34.
61. Brogan P, Bagga A. Leukocytoclastic vasculitis. In *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 6th ed (Eds JT Cassidy, RE Petty, RM Laxer, CB Lindsey): Philadelphia, Saunders Elsevier Company. 2011;483-90.
62. Wu TT, Shen SJ, El Dairi MA , et al. Bilateral subperiosteal orbital hematomas and Henoch-Schönlein purpura. *Arch Ophthalmol.* 2002;120: 1398-99.
63. Yalçındag A, Sundel R. Vasculitis in childhood. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13: 422-27.
64. Osman A. Cardiac Vasculitis in Henoch-Schonlein Purpura. *Circulation.* 2000; 101: 69-70.

65. Emancipator SN. IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura. In: Jenette JC, Olson JL, Schwartz MM, et al, editors. *Heptinstall's pathology in of the kidney*. Philadelphia: Lippincott-Raven.1998;479.
66. Behrmann CM Jr, Bernstein J, Meadow SR, et al. Schönlein-Henoch Syndrome. In:*Pediatric Kidney Disease*, (2nd edition), Little, Brown and Company. 1992; 1525- 33.
67. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. 1990;33:1114-21.
68. McCarthy HJ, Tizard EJ. Clinical practice: Diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr*. 2010;169:643-50.
69. Ardoin SP, Fels E. Vasculitis Syndromes. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St. Geme III JW, Behrman RE (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2011: 867-71
70. Dedeoglu F, Kim S, Sundel R. Clinical manifestations and diagnosis of HenochSchönlein purpura (IgA vasculitis) Uptodate. [www.uptodate.com/contents/ Clinical manifestations and diagnosis of Henoch-Schönlein purpura](http://www.uptodate.com/contents/Clinical_manifestations_and_diagnosis_of_Henoch-Schönlein_purpura). Last updated: Apr 08, 2013.
71. Weiss PF, Feinstein JA, Luan X, et al. Effects of corticosteroid on HenochSchönlein purpura: a systematic review. *Pediatrics*. 2007; 120:1079.
72. Weiss PF, Klink AJ, Localio R, et al. Corticosteroids may improve clinical outcomes during hospitalization for Henoch-Schönlein purpura. *Pediatrics*, 2010, 126: 674.
73. Bogdanovic R. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: risk factors prevention and treatment. *Acta Paediatr*. 2009;12:1882-89.

74. KDIGO (no otors). Chapter 11: Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Kidney Int Suppl* (2011). 2012;2:218-20.
75. Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schönlein purpura: a retrospective cohort study. *Lancet* 2002; 360:666-70.
76. Ninchoji T, Kaito H, Nozu K, Hashimura Y, Kanda K, Kamioka I, et al. Treatment strategies for Henoch-Schönlein purpura nephritis by histological and clinical severity. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26:563-69.
77. Shenoy M, Ognjanovic MV, Coulthard MG. Treating severe Henoch-Schönlein and IgA nephritis with plasmapheresis alone. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22:1167-71.
78. Samuel JP, Bell CS, Molony DA, Braun MC. Long-term outcome of renal transplantation patients with Henoch- Schönlein purpura. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6:2034-40.
79. Donnithorne KJ, Atkinson TP, Hinze CH, Nogueira JB, Saeed SA, Askenazi DJ. Rituximab therapy for severe refractory chronic Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr*. 2009; 155: 136-39.
80. Coppo R, Mazzucco G, Cagnoli L, Lupo A, Schena FP. Long -term prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in adults and children. *Nephrol Dial Transplant*. 1997; 12; 2277-83.
81. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, Resti M, Chiappini E, Falcini F, De Martino M. Henoch-Schönlein purpura in childhood; epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5 year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2005; 35: 143.
82. Szer IS. Henoch-Schönlein purpura: when and how to treat. *J Rheumatol*. 1996;23:1661-65.
83. Ozaltin F, Bakkaloglu A, Ozen S, et al. The significance of IgA class of antineutrophil

cytoplasmic antibodies (ANCA) in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Clin Rheumatol.* 2004;23:426-29.

84. Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, et al. Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey. *Clin Rheumatol.* 2007;26:196-200.

85. Miller ML, Pachman LM. Vasculitis syndromes: Henoch-Schönlein purpura. In: Behrman RE, Kliegman RB, Jensen HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 16th ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 2000:728-29.

86. Berger J, Hinglais N. Intercapillary deposits of IgA-IgG. *J Urol Nephrol (Paris).* 1968;74:694-95.

87. Berger, J. IgA glomerular deposits in renal disease. *Transplant Proc.* 1969;4: 939-44.

88. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: A systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;26:414-30.

89. D'Amico G. The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *Q J Med.* 1987;64:709-27.

90. Geddes CC, Rauto V, Gronhagen-Riska C, et al. A tricontinental view of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1541-48.

91. Floege J, Feehally J. IgA nephropathy: recent developments. *J Am Soc Nephrol.* 2000;1:2395-403.

92. Feehally J. Predicting prognosis in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:881-83.

93. Barratt J, et al. Immunopathogenesis of IgAN. *Semin Immunopathol.* 2007;29: 427-43.

94. Gharavi AG, Moldoveanu Z, Wyatt RJ, et al. Aberrant IgA1 Glycosylation Is Inherited in Familial and Sporadic IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.*2008;19:1008-14
95. Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, et al. Cigarette smoking and progression of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2010;56:313-24.
96. Donadio J, Grande JP. IgA nephropathy. *N Engl J Med.* 2002;5:738-48.
97. Feehally J, Floege J. (2007) IgA nephropathy and HenochSchonlein nephritis. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ (ed) *Comprehensive clinical nephrology*, 3rd edn. Mosby, Philadelphia, pp 253–64.
98. 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; 62:267-72.
99. Gutierrez E, Gonzalez E, Hernandez E, et al. Factors that determine an incomplete recovery of renal function in macrohematuria-induced acute renal failure of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:51-57.
100. Kincaid-Smith P, Bennett WM, Dowling JP, Ryan GB. Acute renal failure and tubular necrosis associated with hematuria due to glomerulonephritis. *Clin Nephrol.* 1983;19:206-10.
101. Suzuki H, Fan R, Zhang Z, et al. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J Clin Invest.* 2009;119:1668-77.
102. Sanai A, Kudoh F. Effects of tonsillectomy in children with IgA nephropathy, purpura nephritis or other chronic glomerulonephritides. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1996;523:172-74.
103. Xie Y, Nishi S, Ueno M, et al. The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in

patients with IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2003;63:1861-67.

104. Suzuki S, Nakatomi Y, Sato H, Tsukada H. Haemophilus parainfluenzae antigen and antibody in renal biopsy samples and serum of patients with IgA nephropathy. *Lancet.* 1994;343:12-16.

105. Nishi S, Xie Y, Ueno M, et al. The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2003;63:1861-67.

106. Abe K, Miyazaki M, Shiohita K, Harada T, Koji T. Clinical and immunohistochemical study of immunoglobulin A nephropathy (IgAN) before and after tonsillectomy. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2004;555:20-24.

107. Coppo R, D'Amico G. Factors predicting progression of IgA nephropathies. *J Nephrol.* 2005;5:503-12.

108. Barratt J, Feehally J. IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16: 2088-97.

109. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Cattran D.C, Coppo R. et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int.* 2009;76:534-45.

110. Trimarchi H, Barratt J, Cattran D.C, et al. "Oxford Classification, IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int.* 2017;37:1014-21.

111. Zhou J, Huang A, Liu T, Kuang Y. Childhood Henoch-Schonlein purpura nephritis and IgA nephropathy: one disease entity?--A clinico-pathologically comparative study. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci.* 2005;25:538-42.

112. Robey FA, Liu TY. Limulin: a C-reactive protein from *Limulus polyphemus*. *J Biol*

Chem. 1981;256:969–75.

113. Xiao Y, Yang N, Zhang Q, Wang Y, Yang S, Liu Z. Pentraxin 3 inhibits acute renal injury-induced interstitial fibrosis through suppression of IL-6/Stat3 pathway. *Inflammation*. 2014;37:1895-1901.

114. Emsley J, White HE, O'Hara BP, et al. Structure of pentameric human serum amyloid P component. *Nature*. 1994;367:338-45.

115. Lu J, Marnell LL, Marjon KD, Mold C. Structural recognition and functional activation of FcγR by innate pentraxins. *Nature*. 2008;456:989-92.

116. Balhara J, Koussih L, Zhang J, Gounni S.A. Pentraxin 3: An Immuno-Regulator in the Lungs. *Front Immunol*. 2013;4:127.

117. Inforzato A, Doni A, Barajona I, Leonea R, Garlanda C, Bottazzi B, Mantovani A. PTX3 As A Paradigm For The Interaction Of Pentraxins With The Complement System. *Seminars in Immunology*. 2013;25:79 -85.

118. Jaillon S, Peri G, Delneste Y, et al. The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps. *J Exp Med*. 2007;194:793-804.

119. Daigo K, Mantovani A, Bottazzi B. The yin-yang of long pentraxin PTX3 in inflammation and immunity. *Immunol Lett*. 2014;161:38-43.

120. Günaştı N, Balcı Ş, Tamer L. Pentraksinler. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2017;10:65-71.

121. Ge W, Wang HL, Sun RP. Pentraxin 3 as a novel early biomarker for the prediction of Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Eur J Pediatr*. 2014;193:213-18.

122. Nauta A. J., de Haij S, Bottazzi B, et al. Human renal epithelial cells produce the long pentraxin PTX3. *Kidney Int.* 2005;67:543-53.
123. Pang Y, Tan Y, Li Y, et al. Pentraxin 3 Is Closely Associated With Tubulointerstitial Injury in Lupus Nephritis: A Large Multicenter Cross-Sectional Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e2520.
124. Lech M, Römmele C, Gröbmayer R, et al. Endogenous and exogenous pentraxin-3 limits postischemic acute and chronic kidney injury. *Kidney Int.* 2013;83:647-61.
125. Sun H, Tian J, Xian W, Xie T, Yang X. Pentraxin-3 Attenuates Renal Damage in Diabetic Nephropathy by Promoting M2 Macrophage Differentiation. *Inflammation*. 2015;38:1739-47.
126. Chen X, Luo J, Wu M, et al. Study on Association of Pentraxin 3 and Diabetic Nephropathy in a Rat Model. *J Diabetes Res.* 2018;2018:8968573.
127. Dell'Oglio MP, Simone S, Ciccone M, et al. Neutrophil-dependent pentraxin-3 and reactive oxygen species production modulate endothelial dysfunction in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:1540-49.
128. McGhee JR, Mestecky J, Elson CO, Kiyono H. Regulation of IgA synthesis and immune response by T cells and interleukins. *J Clin Immunol.* 1989;9:175-99.
129. Koyasu S, Moro K. Role of innate lymphocytes in infection and inflammation. *Front Immunol.* 2012;3:1-13.
130. Maltby S, McNagny KM, Ackerman SJ, Du J, Mori Y, Iwasaki H, Lee NA. (2013). Eosinophilopoiesis. In *Eosinophils in Health and Disease*. pp. 73-119.
131. Chang WL, Yang YH, Ling YT. Gastrointestinal manifestations in Henoch-Schönlein

purpura: a review of 261 patients. *Acta Paediatr.* 2004;93:1427-31.

132. Yang YH, Hung CF, Hsu CR, Wang LC, Chuang YH, Lin YT. A nationwide survey on epidemiological characteristics of childhood Henoch-Schönlein purpurain Taiwan. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:618-22.

133. Almeida JL, Campos LM, Paim LB, et al. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of initial prognostic factors. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83:259-66.

134. Kalman S, Ibrahim Aydin H, Atay A. Henoch-Schönlein purpura in a child following varicella. *J Trop Pediatr.* 2005;51:240-41.

135. Girisgen İ, Sönmez F, Tataroglu C. The Evaluation of İmmün Deposits on Skin of the Patients with. Henoch Schönlein Purpura. *Annals of Paediatric Rheumatology.* 2012;1:133-38.

136. Peru H, Soylemezoglu O, Bakkaloglu S, et al. Henoch Schonlein purpura in childhood: clinical analysis of 254 cases over a 3-year period. *Clin Rheumatol.* 2008;27:1087-92.

137. Shin JI, Park JM, Shin YH, Hwang DH, Kim JH, Lee JS. Predictive factors for nephritis, relapse, and significant proteinuria in childhood Henoch-Schönlein purpura redictive factors for nephritis. *Scand J Rheumatol.* 2006;35:56-60.

138. Ekinçi RMK, Balci S, Bisgin A, et al. MEFV gene variants in children with Henoch-Schönlein purpura and association with clinical manifestations: a single-center Mediterranean experience. *Postgrad Med.* 2019;131:68-72.

139. Kaku Y, Nohara K, Honda S. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of prognostic factors. *Kidney Int.* 1998;53:1755-59.

140. Kumar L, Singh S, Goraya JS, et al. Henoch-Schonlein purpura: the Chandigarh

experience. *Indian Pediatr.* 1998;35:19-25.

141. Lucas García J, Alvarez Blanco O, Sanahuja Ibáñez MJ, Ortega López PJ, Zamora Martín I. Outcome of Henoch-Schönlein nephropathy in pediatric patients. Prognostic factors. *Nefrologia.* 2008;28:627-32.

142. Kawasaki Y, Suzuki J, Sakai N, Nemoto K, Nozawa R, Suzuki S et al. Clinical and pathological features of children with Henoch-Schönlein purpura nephritis: risk factors associated with poor prognosis. *Clin Nephrol.* 2003;60:153–60.

143. Scharer K, Krmar R, Qerfeld U, et al. Clinical outcome of Schönlein-Henoch purpura nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 1999;13: 816-23.

144. Zamora I, Vallo A. Registro Espanol Pediatrico de insuficiencia renal terminal. *Nefrologia.* 2000;20:32-39.

145. Hung TW, Tsai JP, Lin SH, Lee CH, Hsieh YH, Chang HR. Pentraxin 3 Activates JNK Signaling and Regulates the Epithelial-To-Mesenchymal Transition in Renal Fibrosis. *Cell Physiol Biochem.* 2016;40:1029-38.

146. Speeckaert MM, Speeckaert R, Carrero JJ. Biology of human pentraxin 3 (PTX3) in acute and chronic kidney disease. *J Clin Immunol.* 2013;33:881-90.

147. Ruszkowski J, Lisowska KA, Pindel M, Heleniak Z, Debska-Slizien A, Witkowski JM. T cells in IgA nephropathy: role in pathogenesis, clinical significance and potential therapeutic target. *Clin Exp Nephrol.* 2019;23:291-303.

