

Research Article / Araştırma Makalesi

Nefrotik Düzey Proteinüri ile Başvurunun Çocukluk Çağı Iga Vaskülit Nefriti Seyrine Etkileri
Effects of Presentation with Nephrotic Range Proteinuria on Childhood Iga Vasculitis
Nephritis

¹Eda Didem Kurt Şükür, ²Osman Mete, ²Togay Yılmaz, ¹Bora Gülhan, ³Diclehan Orhan, ¹Fatih Özaltın,
¹Ali Düzova, ¹Rezan Topaloğlu

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Patoloji Ünitesi, Ankara, Türkiye

Özet: İmmünglobulin A vaskülit (IgAV) palpabl purpura'ya ek olarak karın ağrısı, artrit, hematüri ve/veya proteinüri, IgA baskın depolanma gösteren doku biyopsisi kriterlerinden en az birisinin birlikteliği ile tanısı konulan bir küçük damar vaskülitidir. Bu hastalarda %30-50 oranlarında değişken prezentasyonlarla böbrek tutulumu görülebilmektedir. IgAV nefritinde (IgAVN) proteinüri renal prognoz hakkında fikir vericidir. Bu çalışmada çocukluk çağı IgAVN'de proteinüri miktarının klinikopatolojik özellikler ve renal sağkalım ile ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. Çalışmaya Ocak 2005-Aralık 2021 tarihleri arasında biyopsi ile IgAVN tanısı kesinleştirilmiş 48 çocuk hasta dahil edildi. Hastaların başvuru, 3.ay, 6.ay, 12. ay ve son başvuru dönemlerine ait klinik, laboratuvar ve patolojik bulgular, aldıkları tedaviler kaydedildi. Başvuru proteinüri miktarlarına göre hastalar nefrotik düzeyde olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı. Renal sağkalım için Meadow sınıflaması kullanıldı. Hastaların ortanca tanı yaşı 8 (6-12), erkek/kız oranı 1.1 idi. Nefrotik düzey proteinürisi olan 34 hasta mevcuttu, bu hastalarda IgAV tanısından böbrek tutulumuna ve renal semptom başlangıcından biyopsi yapılmasına kadar geçen süre daha kısa (p=0.027), başvuru eGFR değerleri daha yüksekti (p=0.021). Nefrotik düzey proteinürisi olan hastaların biyopsilerinde kresent yüzdesi (p=0.036), klinikte steroid ek immunosupresif kullanımı daha fazla (p=0.011), remisyona girme süresi anlamlı olarak daha uzundu (p=0.016) ancak proteinürisi nefrotik düzeyde olan ve olmayanların renal sağkalım oranlarında anlamlı fark bulunmadı (p=0.469). Sonuç olarak, IgAVN'de proteinüri önemli bir bulgudur ve proteinürinin miktarı arttıkça böbrek hasarına katkısı artar. Daha ağır biyopsi bulguları, yoğun immunosupresif tedavi ihtiyacı ve uzamış remisyona girme süreleri göz önüne alındığında IgAV hastalarında düzenli aralıklarla idrarda protein taraması yapmak, erken tedavi başlanarak olası komplikasyonların önüne geçmek açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, Henoch Schönlein Purpurası, Nefrit

Abstract: Immunoglobulin A vasculitis (IgAV) is a small vessel vasculitis diagnosed by palpable purpura with at least one of following criteria; abdominal pain, arthritis, hematuria and/or proteinuria, IgA-predominant deposition in tissue samples. Renal involvement can be seen in 30-50% of the patients. Proteinuria in IgAV nephritis (IgAVN) is predictive of renal prognosis. In this study, we aimed to evaluate the relationship between the degree of proteinuria and clinicopathological features, renal survival in childhood IgAVN. Forty-eight patients with biopsy confirmed IgAVN between January 2005 and December 2021 were included in the study. Clinical, laboratory and pathological findings at admission, 3rd, 6th, 12th months and last visit, treatments they received were recorded. Based on degree of proteinuria at admission, patients were divided into two groups as nephrotic and non-nephrotic. Meadow classification was used for renal survival. The median age of the patients was 8 (6-12) years, and male/female ratio 1.1. There were 34 patients with nephrotic range proteinuria. In the nephrotic group, the time from IgAV to IgAVN and from IgAVN to biopsy was shorter (p=0.027), and eGFR values at admission were higher (p=0.021). In the these patients amount of crescents in biopsy (p=0.036), immunosuppressive use were more common (p=0.011) and time to remission was longer (p=0.016). No significant difference in renal survival was observed among both groups (p=0.469). In conclusion, proteinuria is an important finding in IgAVN. Considering aggressive biopsy findings, need for intensive immunosuppressive therapy, and delayed remission times, IgAV patients should be screened for proteinuria to prevent possible complications.

Keywords: Child, Henoch Schönlein Purpura, Nephritis

ORCID ID of the authors: EDKŞ. [0000-0003-1451-4443](https://orcid.org/0000-0003-1451-4443), OM. [0000-0001-7657-2572](https://orcid.org/0000-0001-7657-2572) TY. [0000-0002-5951-4394](https://orcid.org/0000-0002-5951-4394),
BG. [0000-0003-0236-5786](https://orcid.org/0000-0003-0236-5786), DO. [0000-0003-3637-5392](https://orcid.org/0000-0003-3637-5392), FÖ. [0000-0003-1194-0164](https://orcid.org/0000-0003-1194-0164), AD. [0000-0002-4365-2995](https://orcid.org/0000-0002-4365-2995),
RT. [0000-0002-6423-0927](https://orcid.org/0000-0002-6423-0927)

Received 15.05.2023

Accepted 07.07.2023

Online published 11.07.2023

Correspondence: Eda Didem KURT ŞÜKÜR - Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
e-mail: edadidemsukur@hacettepe.edu.tr

1. Giriş

İmmünglobulin A (IgA) vaskülit (IgAV), (Henoch-Schönlein purpurası) küçük damarları tutan ve sıklıkla cilt, gastrointestinal sistem, eklemler ve böbrekleri etkileyen bir hastalıktır. Hastalığın tanısı trombositopeni ilişkili olmayan palpabl purpura'ya (zorunlu kriter) ek olarak karın ağrısı, artrit veya artralji, hematüri ve/veya proteinüri, IgA baskın depolanma gösteren doku biyopsisi (deri/böbrek) kriterlerinden en az birisinin birlikteliği ile konulur (1). Erkeklerde görece daha sık görülür (E/K oranı 1.5:1) (2). IgAV'nin seyri genellikle iyidir ve kendi kendini sınırlar, ancak hastaların %30-50'sinde proteinürinin eşlik ettiği veya etmediği mikroskobik hematüriden nefritik veya nefrotik sendroma, hızlı ilerleyen glomerülonefrite kadar uzanan bir prezentasyonla böbrek tutulumu görülebilir.

Renal bulgular vakaların %85'inde hastalığın 1. ayında ve %97'sinde ilk 6 ay içinde gelişir (3). Ağır akut böbrek hasarı, nefritik sendrom veya nefrotik sendrom, 4 hafta sebat eden nefrotik düzeyde proteinüri (spot idrar protein/kreatinin >2 mg/mg), üç ay sebat eden nefrotik olmayan düzey proteinüri (spot idrar protein/kreatinin 1-2 mg/mg) durumlarında böbrek biyopsisi önerilir (4, 5).

IgA vaskülit nefriti'nde (IgAVN) kronik böbrek hastalığı (KBH) riski %5-45 aralığında (nefrotik prezentasyonlarda en yüksek oranlarla) bildirilmiştir (3, 6-9). Nefritik/nefrotik sendromlu hastalar KBH açısından daha risklidir (7, 8). Proteinüri hem böbrek hasarının bir belirtisi hem de hasarının ilerleyişinin nedenidir (10). Bu nedenle proteinürinin tespiti ve kontrol altına alınması çok önemlidir. Bu çalışma ile kliniğimizde izlenen nefrotik ve nefrotik olmayan düzeyde proteinüri ile prezente olmuş IgAVN biyopsi tanı hastalarda prezentasyondaki proteinüri miktarının klinikopatolojik özellikler ve renal sağkalım üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı'nda Ocak 2005 ile Aralık 2021 tarihleri arasında trombositopeni ilişkili olmayan palpabl purpura'ya ek olarak

karın ağrısı, artrit veya artralji, hematüri ve/veya proteinüri kriterlerinden en az birisinin birlikteliği ile IgA vaskülit tanısı almış ve biyopsi ile IgAVN tanısı kesinleştirilmiş, en az 6 aylık izlem verisi bulunan hastalar dahil edilmiştir.

Hastaların demografik verileri, tanı (biyopsi tarihi), 3.ay, 6.ay, 12. ay ve son başvuru dönemlerine ait yaş, boy, kilo, kan basıncı, serum kreatinini, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), hematüri varlığı, 24 saatlik idrardaki protein atılım miktarları, spot idrar protein/kreatinin oranı, spot idrar albümin/kreatinin oranı, almakta oldukları tedaviler hastane dosyalarından kaydedildi. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (estimated glomerular filtration rate- eGFR) hesaplanmasında modifiye Schwartz formülü kullanıldı (11). Hipertansiyon tanısı 2016 Avrupa Hipertansiyon Derneği kılavuzuna göre koyuldu (12).

Böbrek tutulumu mikroskobik hematüri ± hafif proteinüri, nefritik sendrom, nefritik sendrom + nefrotik düzeyde proteinüri, nefrotik sendrom olarak gruplandı. Nefritik sendrom tanısı hematüri, hipertansiyon ve/veya ödem, oligüri ve değişen derecelerde anormal böbrek fonksiyonları, nefrotik sendrom tanısı ise ödem, hipoalbuminemi (<2,5 g/dL) ve ağır proteinüri (Spot protein/kreatinin >2 mg/mg veya 24 saatlik idrarda >40 mg/m²/sa protein atılımı) ile konuldu. Mikroskobik hematüri her sahada beşten fazla kırmızı küre bulunması olarak tanımlandı (13). Renal replasman tedavileri periton diyalizi/ hemodiyaliz veya böbrek nakli olarak kaydedildi.

Biyopsi örnekleri Hacettepe Üniversitesi Çocuk Patolojisi Ünitesi'nde değerlendirildi. Patolojik derecelendirme Oxford Sınıflaması kriterlerine göre yapıldı. Buna göre; glomerüllerin %50'sinden fazlasında mezangial hiperselülarite olması/olmaması (M0/M1), herhangi bir glomerülde endokapiller hiperselülarite varlığı (E1), segmental glomerüloskleroz varlığı (S1), kortikal alanda fibrozis miktarının %1-25/%26-50/>%50 olması (T0/T1/T2) ve glomerüllerde kresent miktarının %1-

25/>%25 olması (C1/C2) olarak tanımlandı (14).

Hastalar kullandıkları tedavilere göre destek tedavi; sadece ACEi (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü) ve/ veya ARB (anjiyotensin reseptör blokörü); steroid tedavisi ve steroide ek immüno-supresif ajan (azatiyopürin-AZA, siklofosamid, rituksimab, mikofenolat mofetil-MMF, siklosporin-CSA, takrolimus) olarak 3 gruba ayrıldı.

Renal sağkalım, Meadow kriterlerine göre değerlendirildi; A:normal (klinik veya laboratuvar anormallığı yok), B: minör üriner anormallikler (idrar albümin 30-300 mg/gün ±hematüri), C: aktif böbrek hastalığı (idrar albumin >300 mg/gün, hipertansiyon veya eGFR \geq 60 ml/dk/1.73m² olan yüksek plazma kreatinin düzeyi), D: anormal böbrek fonksiyonu (eGFR < 60 ml/dk/1.73m²) (15). Son kontrolde Meadow kriterlerine göre B,C,D grubu olan hastalar kötü prognoza sahip olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analizler

Veriler IBM SPSS 23. sürüm (Statistical Package for Social Sciences-23) programına kaydedildikten sonra grupların genel özellikleri için tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Nicel değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov/Shapiro Wilk normallik testi ve histogram ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan veriler için ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan veriler için ortanca ve 25-75 persentil değerleri ile verilmiştir. Kategorik değişkenler ise olgu sayısı (n) ve yüzdesi (%) ile gösterilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare ve Fisher'in exact testleri, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım varsa Student's t-testi ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA), normal dağılım yoksa Mann Whitney-U testi ve Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Bağımlı üç ve daha fazla grubun zaman içindeki değişiminin

karşılaştırılmasında standardize olmayan rezidüellerin dağılımı normal olduğunda Repeated Measures ANOVA testi, normal olmadığında ise Friedman testi kullanılmıştır. Tüm hipotez testlerinde $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma onayı alınmıştır (Proje No: GO 22/455, Karar No:2022/08-34).

3. Bulgular

Çalışmaya IgAVN tanısı olan 48 hasta dahil edildi. Hastaların ortanca tanı yaşı 8 (6-12) idi. Erkek/kız oranı 1.1 (26/22) idi. IgAV tanısından renal semptom başlangıcına kadar geçen süre 8.5 gün (0-30.75), renal semptom başlangıcından böbrek biyopsisine kadar geçen süre ise 23.5 gün (14-41,75) olarak bulundu. Tanı anında ortanca serum kreatinin değeri 0,46 mg/dl (0,33-0,65), ortalama eGFR 169,5±68 ml/dk/1,73m² idi. Başvuruda eGFR değeri <60 ml/dk/1.73m² olan iki hasta vardı. Sadece bir hastada (%2) tanıda akut böbrek yetmezliği mevcuttu ve bu hasta volüm yükü nedeniyle kısa süre hemodiyalizde izlendi. Hastaların hepsinde değişen derecelerde proteinüri ve %87,5'inde hematüri mevcuttu. Mikroskobik hematüri ± hafif proteinüri 10 (%21), nefritik sendrom 4 (%8), nefritik sendrom + nefrotik düzeyde proteinüri 24 (%50), nefrotik sendrom 10 (%21) hastada mevcuttu.

Üç hastada (%6,3) hipertansiyon tespit edildi, hepsinde evre 1 seviyesindeydi, üç hasta da nefrotik düzey proteinüri grubundaydı.

Nefrotik düzey proteinürisi olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında nefrotik düzey proteinürisi olan hastalarda IgAVN tanısından böbrek tutulumuna ve renal semptom başlangıcından biyopsi yapılmasına dek geçen sürelerin anlamlı olarak daha kısa olduğu ve eGFR değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 1).

Tablo 1. Nefrotik ve nefrotik olmayan düzey proteinüri ile başvuran IgAVN hastalarının tanı anındaki klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Nefrotik olmayan düzey proteinüri n=14	Nefrotik düzey proteinüri n=34	p
Cinsiyet, n (%)			0,710
Erkek	7 (50)	19 (56)	
Kadın	7 (50)	15 (44)	
Tanı yaşı (yıl)*	8 (6-11)	10 (6-14,5)	0,802
IgAV tanısından renal semptom başlangıcına kadar geçen süre (gün)*	21 (0-446)	2,5 (0-29,5)	0,027
Renal semptom başlangıcından biyopsiye kadar geçen süre (gün)*	50 (21-69)	19,5 (3-122)	0,027
Sistolik Kan Basıncı*	100 (94-110)	105 (100-115)	0,174
Hipertansiyon (%)	0 (0)	3 (9)	0,25
Serum kreatinin (mg/dl)*	0,57 (0,43-0,83)	0,38 (0,32-0,57)	0,033
Serum albümin (g/dl)*	3,8 (3,7-4)	3,3 (2,8-3,7)	0,003
eGFR (ml/dk/1,73 m ²) [†]	141(±78)	186 (±69)	0,021
eGFR değerine göre hasta dağılımı, n (%)			0,389
<90 ml/dk/1,73 m ²	3 (21)	4 (12)	
>90 ml/dk/1,73 m ²	11 (79)	30 (88)	
24 saatlik idrar protein atılımı (mg/m ² /sa), n (%)	19 (9,3-32)	112 (88,4-185,8)	<0,001
Spot idrar protein/kreatinin (mg/mg)*	0,5 (0,24-1,17)	5,98 (2,33-11)	<0,001

*Not: * Ortanca (25-75p) değerler sunulmuştur. [†] Ortalama±standart deviasyon değerleri sunulmuştur. ACEi: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı*

Biyopsilerin patolojik değerlendirmesinde hastada (%58,3) glomerüler kresent mevcuttu Oxford sınıflandırılmasına göre M1 47 (Tablo 2), Nefrotik düzey proteinürisi olan (%96,3), E1 39 (%81,3), S1 18 (%37,5), T1 8 hastaların biyopsilerinde kresent yüzdesi (%16,7), T2 1 (%2,1), hastada görüldü, 28 anlamlı olarak daha fazla bulundu.

Tablo 2. Oxford sınıflandırılmasına göre patolojik bulgular ve kullanılan tedaviler

Oxford Sınıflandırması	Nefrotik olmayan düzey proteinüri n=14	Nefrotik düzey proteinüri n=34	p
M0	0	1	0,517
M1	14	33	
E0	5	4	0,053
E1	9	30	
S0	7	23	0,251
S1	7	11	
T0	11	28	0,705
T1	3	5	
T2	0	1	
C0	9	11	0,125
C1	4	18	
C2	1	5	
Kresent varlığı	5	23	0,057
Kresent yüzdesi*	0 (0-8)	10 (0-7-18,7)	0,036
Biyopsi öncesi IS kullanımı, n (%)	7 (50)	27 (79)	0,078
Tedavi, n (%)			0,011
Destek tedavi	3 (0)	0 (0)	
Destek tedavi+ Steroid	8 (57)	18 (53)	
Steroid+İS	3 (21)	16 (47)	

*Not: * Ortanca (25-75p) değerler sunulmuştur, IS:immunsupresif tedavi*

IgAVN'de 26 hastanın (%54,2) destek İmmunsupresif tedavi alan hastalar tedaviye ek olarak steroid tedavisi aldığı, 19 incelediğinde; 5 hastada (%10,4) hastanın (%39,6) diğer immunsupresif siklofosamid, 6 hastada (%12,5) AZA, 1 ajanlara ihtiyaç duyduğu gözlemlendi. hastada (%2,1) MMF, 1 hastada (%2,1) CSA,

1 hastada (%2,1) farklı zamanlarda AZA ve CSA, 1 hastada (%2,1) farklı zamanlarda AZA ve takrolimus, 4 hastada (%8,3) siklofosamid ve devamında AZA tedavileri kullanıldığı görüldü. Nefrotik düzey proteinüri ile başvuran hastalarda steroide ek immunsupresif kullanımı anlamlı olarak daha fazlaydı. (Tablo 3)

Hastaların ortanca takip süresi 37 (22,5-71,5) aydı, remisyona girme süresi 109 (89,5-186,5) gün olarak tespit edildi. İzlem süresi sonunda ortalama eGFR değerlerinde belirgin farklılık yoktu (Şekil 1) (nefrotik düzey olmayan proteinüri p=0,852, nefrotik düzey proteinüri p=0,122). Son kontrolde tüm hastalarda proteinüride anlamlı azalma görüldü (p<0,001). Nefrotik düzey proteinürisi olan hastaların remisyona girme süresi anlamlı olarak daha uzundu (p=0,016) (Tablo 3).

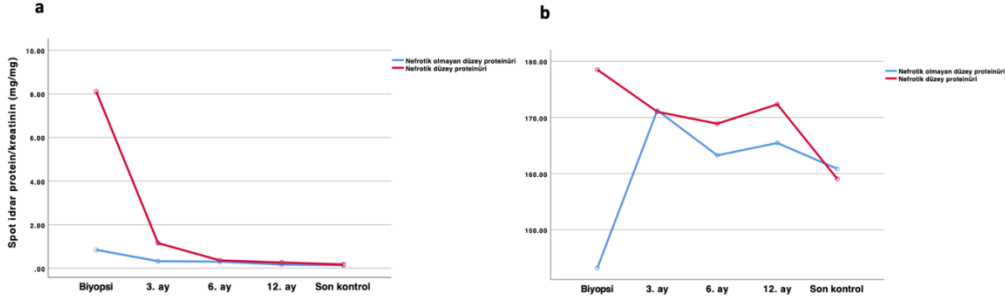
Meadow'un kriterlerine göre renal sağkalım incelendiğinde 30 hasta A (klinik veya laboratuvar anormallığı yok), 16 hasta B (minör üriner anormallikler) ve iki hasta C (aktif böbrek hastalığı: idrar albumin >300 mg/gün, hipertansiyon veya eGFR \geq 60 ml/dk/1,73 m² olan yüksek plazma kreatinin düzeyi) grubunda idi. D kategorisinde yani son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan hasta yoktu. İyi prognozlu (Meadow grup A) hastalarla karşılaştırıldığında kötü prognozlu (Meadow grup B,C,D) hastalarda remisyona girme süresi daha uzun (sırasıyla 100 ve 172 gün, p=0,001) ,biyopside segmental glomerüloskleroz (sırasıyla %23,3 ve %61,1, p=0,009) ve kresent yüzdeleri (sırasıyla %46,7 ve %77,8, p=0,034) daha fazlaydı. Nefrotik düzey proteinürisi olan ve olmayanların renal sağkalım oranları arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,469).

Tablo 3. IgAVN hastalarının son kontroldeki klinik ve laboratuvar özellikleri

	Nefrotik olmayan düzey proteinüri n=14	Nefrotik düzey proteinüri n=34	p
Takip süresi* (ay)	36,5 (28,5-82,5)	33,5 (22,3-73,8)	0,874
Son kontrol sistolik KB (mm Hg)*	110 (105,110)	105 (102,5-117,5)	0,663
Son kontrol hipertansiyon, n(%)	1 (7)	0 (0)	0,121
Son kontrol serum kreatinin (mg/dl)*	0,55 (0,40-0,76)	0,57 (0,41-0,71)	0,789
Son kontrol eGFR (ml/dk/1,73 m ²) †	166 (\pm 24,3)	163 (\pm 43,7)	0,307
Son kontrol serum albumin (g/dl)*	4,5 (4,22-4,63)	4,7 (4,56-4,73)	0,076
Son kontrol proteinüri* (mg/m ² /sa)	2,4 (1,6-8,6)	3 (1,8-6,2)	0,292
Son kontrol hematüri, n (%)	2 (14)	10 (29)	0,271
Remisyona girme süresi*	78 (70-100)	130 (107-179)	0,016
Renal Sağkalım (Meadows's), n (%)			0,469
A	10 (71)	20 (59)	
B	3 (21)	13 (38)	
C	1 (7)	1 (3)	

Not: * Ortanca (25-75p) değerler sunulmuştur., † Ortalama \pm standart deviasyon değerleri sunulmuştur. **KB:** kan basıncı, **eGFR:**Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, Meadow kriterleri; A: normal (klinik veya laboratuvar anormallığı yok), B: minör üriner anormallikler (idrар albümin 30-300 mg/gün \pm hematüri), C: aktif böbrek hastalığı (idrар

albumin >300 mg/gün, hipertansiyon veya eGFR \geq 60 ml/dk/1.73 m² olan yüksek plazma kreatinin düzeyi), D: eGFR < 60 ml/dk/1.73 m²



Not: eGFR:Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Şekil 1. IgAVN tanılı hastalarda eGFR ve proteinüri seyri

4. Tartışma

Bu çalışmada nefrotik düzey proteinüri ile başvuran hastalarda IgAV tanısından renal semptom başlangıcına kadar geçen süre daha kısa, böbrek biyopsisinde glomerüler kresent yüzdesi daha fazla, immunosupresif tedavi ihtiyacı daha yoğun ve remisyona girme süresi daha uzun bulunmuştur. Nefrotik düzey proteinürisi olan hastalara daha erken böbrek böbrek biyopsisi yapılmış ve bu hastalarda IgAV tanısından daha kısa süre sonra renal tutulum gözlenmiş olmasının kliniğin gürlütlü oluşu nedeniyle tetkiklerin daha hızlı yapılmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

IgAV nefriti sekonder bir glomerulonefrittir. IgA nefropatisi patogenezi açıklanmaya çalışan 'dört vuruş hipotezi' IgAV ile ilişkili nefritin de temelini oluşturmaktadır. Galaktozdan fakir IgA1 oluşumu 'ilk vuruş' ve bu anormal immunglobuline özgü antikorların üretimi 'ikinci vuruş'tur. Otoantikorlar ve Gd-IgA1 birleşerek 'üçüncü vuruş' olan immün kompleksleri, immün komplekslerin mezangial birikimi 'dördüncü vuruş'u oluşturur (16). İnflamatuvar hücrelerin klirensinde azalma, apoptotik disregulasyon ve vasküler endotel büyüme faktörü gibi büyüme faktörleri de hastalık gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (17, 18).

Literatürde nefrotik düzey proteinüriyle prezente olan IgAVN hastalarının ağırlıklı

olarak erkek olduğu bildirilmiştir (19, 20) ancak bizim çalışmamızda erkek/kız oranları benzerdir. IgAV'de böbrek tutulumunun genellikle ilk 4 hafta içinde görülmektedir (4). Bu çalışmamızda da benzer şekilde renal bulgular ortanca 8 gün içerisinde ortaya çıkmıştır. IgAVN'de nefrotik prezentasyon %16-21, nefrotik düzey proteinüri %32 oranlarında bildirilmiştir (4,21-23). Bu çalışmada tanı anında hastaların %14.6'sında nefrotik sendrom, %71'inde nefrotik düzeyde proteinüri görülmüştür.

Bu çalışmada eGFR < 90 ml/dak/1,73m² olan 7 hasta (%14.5) mevcuttur, literatürde bu oran %1.4-45 arasında bildirilmiştir (4). Nefrotik olmayan proteinüri ile başvuran hastalarda eGFR değerleri daha düşük bulunmuş, bu durum grubun içerdiği nefritik sendromlu hastalar ile ilişkilendirilmiş ancak nefritik sendromun bir komponenti olan hipertansiyon açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Literatürde IgAVN'de başvuruda nefrotik sendrom %16-20 aralığında değişmektedir (4), bu çalışmada %21 olarak bulunmuştur. Nefrotik düzeyde proteinüri ile başvuran hastalarda serum albumin değerlerinin anlamlı olarak daha düşük bulunması, bu hastalar arasında nefrotik sendromla başvurunun da yer alışı ile ilişkilendirilmiştir.

Nefrotik düzey proteinürisi olan IgAVN hastalarında daha ağır histopatolojik bulgular bildirilmiştir (24). Feng ve ark. nefrotik düzey proteinürisi olan IgAVN hastalarında histolojik bulguların nefrotik düzey olmayan proteinürisi olan hastalara göre daha ağır olduğunu paylaşmıştır (19). Bizim çalışmamızda MEST-C skorları açısından belirgin fark olmasa da nefrotik düzey proteinürisi olan hastaların biyopsilerinde glomerüler kresent oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Halen IgAVN tedavisi konusunda fikirbirliği yoktur. Konu hakkında yazılmış rehberler de kesin kanıta dayalı bir tedavi bulunmadığını belirlemektedir (25, 26). Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı (KDIGO) önerileri persistan proteinürisi olan hastalarda ($>0,5$ - 1 g/gün/ $1,73$ m²) ACEi ve/veya ARB verilmesi, bu tedaviye rağmen >1 g/gün/ $1,73$ m² proteinüri ve GFR >50 ml/dak/ $1,73$ m² olan hastalarda 6 ay boyunca steroid tedavisi verilmesi şeklindedir (27). Kresentik IgAVN, nefrotik sendrom ve/veya böbrek hasarı olan vakalarda bolus steroid, siklofosamid, plazmaferez düşünülebilir. Farklı çalışmalarda MMF, AZA, CSA kullanımı da bildirilmiştir (20,28,29). Bizim çalışmamızda da tedavi seçiminin klinik ve laboratuvar bulgulardan etkilendiği görülmüş, tüm hastalarda ACEİ kullanılmış, nefrotik düzey proteinürisi olan hastalarda steroide ek immunosupresan kullanımı anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p=0.011$).

Gjerstad ve ark. 14 yıllık izleme sahip IgAVN hastalarının %8'inde SDBH geliştiğini bildirmiştir (30). Ülkemiz verileri ise IgAVN'li hastaların çoğunun uzun dönemde tamamen iyileştiğine ve %1.2-6.7'sinde SDBH geliştiğine işaret etmiştir (21, 31). Bizim çalışmamızda ortalama 3.2 yıllık izlem

sonunda hastaların %87.5'inde (42/48) tam düzelme veya minör üriner anormallikler (16 hasta) görüldü, son kontrolünde SDBH olan hasta yoktu.

IgAV nefritinde nefritik veya nefrotik sendrom ile prezente olan hastalarda prognozun daha kötü olduğu bilinmektedir (10, 32). Bir sistematik derleme, izole hematüri ve/veya proteinüri için izlemde böbrek yetmezliği riskinin %0.5-3.8 arasında değiştiğini, bu oranın nefritik sendrom veya nefrotik sendrom ile prezente olan hastalar için %11-32'ye yükseldiğini bildirmiştir (3). Bizim çalışmamızda nefrotik düzeyde proteinürisi olan ve olmayan hastalar arasında renal sağkalım açısından anlamlı fark bulunmamıştır ancak remisyona girme süresi nefrotik düzeyde proteinüri ile başvuran grupta anlamlı olarak daha uzundur ($p=0,016$). Literatür nefrotik olmayan düzey proteinüri ile prezente olmuş hastaların izleminin önemine dair veriler sunmaktadır. Yakın zamanlı bir çalışmada nefrotik olmayan düzey proteinüri veya nefritik sendrom ile prezente olmuş IgAVN hastalarında %10'lara varan oranlarda kötü renal sağkalım bildirilmiştir (4).

Bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında; retrospektif ve kesitsel yapısı, sınırlı örneklem büyüklüğü, takip süresinin görece kısa oluşu (ortalama <5 yıl) ve yalnızca pediatrik yaş dönemi izlemine içermesi sayılabilir.

Sonuç olarak, çocukluk çağı IgAV'de nefrotik düzeyde proteinüri önemli bir bulgudur. Daha ağır biyopsi bulguları, daha yoğun immunosupresif tedavi ihtiyacı ve daha uzun remisyona girme süreleri göz önüne alındığında proteinüriyi erken tanımak ve tedavisini sağlamak, olası morbiditelerin önüne geçmek açısından büyük öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Ozen S, Pistorio A, Iusan S, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. Paediatric Rheumatology International Trials organisation (PRINTo). EUJAR/PRINTo/PRES

criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood pol yarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008.Part

- II: final classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2008;2010:798-806.
- Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *The Lancet.* 2002;360:1197-202.
 - 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. *Archives of disease in childhood.* 2005;90:916-20.
 - Kurt-Şükür ED, Sekar T, Tullus K. Biopsy-proven Henoch-Schönlein purpura nephritis: a single center experience. *Pediatric Nephrology.* 2021;36:1207-15.
 - Oni L, Gritzfeld JF, Jones C, Sinha MD, Wallace D, Stack M, et al. Comment on: European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis—the SHARE initiative. *Rheumatology.* 2021;60:e179-e80.
 - Koskimies O, Mir S, Rapola J, Vilksa J. Henoch-Schönlein nephritis: long-term prognosis of unselected patients. *Archives of disease in childhood.* 1981;56:482-4.
 - Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *The Lancet.* 1992;339:280-2.
 - Bogdanović R. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: risk factors, prevention and treatment. *Acta Paediatrica.* 2009;98:1882-9.
 - Butani L, Morgenstern BZ. Long-term outcome in children after Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Clinical pediatrics.* 2007;46:505-11.
 - Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, Marcantoni C, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Ruggenti P, Remuzzi G, Levey AS; AIPRD Study Group. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Progression of Renal Disease. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int.* 2001 Sep;60:1131-40.
 - Schwartz G, Haycock G, Edelmann Jr C, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics.* 1976;58:259-63.
 - Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Journal of hypertension.* 2016;34:1887-920.
 - Vehaskari VM, Rapola J, Koskimies O, Savilahti E, Vilksa J, Hallman N. Microscopic hematuria in schoolchildren: epidemiology and clinicopathologic evaluation. *The Journal of pediatrics.* 1979;95:676-84.
 - Rodrigues JC, Haas M, HN R. IgA Nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN.* 2017;12:677-86.
 - Meadow S, Glasgow E, White R, Moncrieff M, Cameron J, Ogg C. Schönlein—henoch nephritis. *QJM: An International Journal of Medicine.* 1972;41:241-60.
 - Hastings MC, Rizk DV, Kiryluk K, Nelson R, Zahr RS, Novak J, et al. IgA vasculitis with nephritis: update of pathogenesis with clinical implications. *Pediatric Nephrology.* 2021:1-15.
 - Topaloglu R, Sungur A, Baskin E, Besbas N, Saatci U, Bakkaloglu A. Vascular endothelial growth factor in Henoch-Schonlein purpura. *The Journal of Rheumatology.* 2001;28:2269-73.
 - Ozaltin F, Besbas N, Uckan D, Tuncer M, Topaloglu R, Ozen S, et al. The role of apoptosis in childhood Henoch-Schonlein purpura. *Clinical rheumatology.* 2003;22:265-7.
 - Feng D, Huang WY, Hao S, Niu XL, Wang P, Wu Y, Zhu GH. A single-center analysis of Henoch-Schonlein purpura nephritis with nephrotic

- proteinuria in children. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017; 4:15:15.
20. Du Y, Hou L, Zhao C, Han M, Wu Y. Treatment of children with Henoch-Schönlein purpura nephritis with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol*. 2012;27:765-71.
21. Mir S, Yavascan O, Mutlubas F, Yeniay B, Sonmez F. Clinical outcome in children with Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatric nephrology*. 2007;22:64-70.
22. Hennies I, Gimpel C, Gellermann J, Möller K, Mayer B, Dittrich K, et al. Presentation of pediatric Henoch-Schönlein purpura nephritis changes with age and renal histology depends on biopsy timing. *Pediatric Nephrology*. 2018;33:277-86.
23. Delbet JD, Geslain G, Auger M, Hogan J, Salomon R, Peuchmaur M, Deschênes G, Buob D, Parmentier C, Ulinski T. Histological prognostic factors in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2020 Feb;35:313-320.
24. Nickavar A, Mehrazma M, Lahouti A. Clinicopathologic correlations in Henoch-Schonlein nephritis. *Iran J Kidney Dis*. 2012 Nov;6:437-40.
25. Davin JC, Coppo R. Pitfalls in recommending evidence-based guidelines for a protean disease like Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2013 ;28:1897-903.
26. Floege J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9:320-7.
27. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int Suppl*. 2021;VOLUME 100(ISSUE 4S):126-27
28. Coppo R, Mazzucco G, Cagnoli L, Lupo A, Schena FP. Long-term prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in adults and children. Italian Group of Renal Immunopathology Collaborative Study on Henoch-Schönlein purpura. *Nephrol Dial Transplant*. 1997 ;12:2277-83.
29. Ronkainen J, Ala-Houhala M, Huttunen NP, Jahnukainen T, Koskimies O, Ormälä T, Nuutinen M. Outcome of Henoch-Schoenlein nephritis with nephrotic-range proteinuria. *Clin Nephrol*. 2003 ;60:80-4.
30. Gjerstad AC, Skrunes R, Tøndel C, Åsberg A, Leh S, Klingenberg C, et al. Kidney biopsy diagnosis in childhood in the Norwegian Kidney Biopsy Registry and the long-term risk of kidney replacement therapy: a 25-year follow-up. *Pediatric Nephrology*. 2022:1-8.
31. Çakıcı EK, Gür G, Yazılıtaş F, Eroğlu FK, Güngör T, Arda N, et al. A retrospective analysis of children with Henoch-Schonlein purpura and re-evaluation of renal pathologies using Oxford classification. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2019;23:939-47.
32. Counahan R, Winterborn M, White R, Heaton J, Meadow S, Bluett N, et al. Prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in children. *Br Med J*. 1977;2:11-4.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: 2022/08, Tarih: 10.05.2022)

Onam: Bu çalışma için katılımcılardan sözlü onam alınmıştır.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: "Fikir/kavram: E.D.K.Ş., R.T.; Tasarım: E.D.K.Ş.,R.T.; Veri Toplama: O.M, E.D.K.Ş.,T.Y., B.G., F.Ö., A.D.; Veri İşleme: O.M., T.Y., E.D.K.Ş., Analiz/Yorum: E.D.K.Ş, O.M.; B.G., F.Ö, A.D., R.T.; Literatür taraması: E.D.K.Ş., O. M.,Yazma: E.D.K.Ş.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.