

İmmünglobulin A vaskülitinde böbrek tutulumunu etkileyen faktörler

Factors affecting renal involvement in immunoglobulin A vasculitis



Öz

Amaç: Bu çalışmada immünglobulin A vaskülitinde immünglobulin A vaskülitinde (IgAV; eski adıyla Henoch Schonlein Purpurası) olan çocuklarda böbrek tutulumunun zamanını etkileyen faktörlerin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Ocak 2015- Haziran 2022 arasında IgAV tanısı ile en az 1 yıl takip edilen hastaların verileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar verileri ve uygulanan tedaviler kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 372 IgAV hastası dahil edildi, bu hastaların 81'inde IgAV böbrek tutulumu vardı. Hastaların 46'sı (%56,8) erkek, 35'i (%43,2) kızdı. Hastaların tamamında cilt tutulumu, 32'sinde (%39,5) eklem, 44'ünde (%54,3) gastrointestinal sistem (GIS), 2'sinde (%2,5) nörolojik tutulum vardı. 3 hastada tanı anında hipertansiyon vardı. Böbrek tutulumu, 45 hastada (%55,5) tanı anında, 10 hastada (%12,4) ilk 2 hafta içinde, 12 hastada (%14,8) 2-4. haftalar arasında, 14 hastada (%17,3) 1 ay-3 ay arasında saptandı. 3 aydan sonra böbrek tutulumu olmadı. Tanı anında böbrek tutulumu ile tanı yaşının büyük ve albümin düzeyinin düşük olması; 1-3 ayda böbrek tutulumu gelişmesi ile eklem ve GIS tutulumu arasında ilişki bulundu. Böbrek tutulumu olan hastalar içinde iyileşme süresi en uzun olanlar, tanı anında böbrek tutulumu saptananlar ve nefrotik düzeyde proteinüri olan hastalardı. İyileşme süresi en kısa olanlar ise, 1-3 ay arası böbrek tutulumu olan ve hematüri saptananlardı.

Sonuç: Büyük yaşta çocuklarda ve düşük albümin düzeyi olanlarda IgAV-böbrek tutulumunun gelişimi dikkatle takip edilmelidir. Özellikle ilk 3 ay böbrek tutulumunun saptanması için riskli dönemdir.

Anahtar Sözcükler: Çocuk; immünglobulin A; proteinüri

Abstract

Aim: The aim of this study was to evaluate the factors affecting the duration of renal involvement in children with immunoglobulin A vasculitis (IgAV; formerly Henoch Schonlein Purpura).

Methods: Data from IgAV patients who were followed up on for at least a year between January 2015 and June 2022 were analyzed retrospectively. Demographic, clinical, laboratory findings and treatments were recorded.

Results: The study included 372 IgAV patients, 81 of whom had IgAV kidney involvement. Forty-six (56.8%) of the patients were male and 35 (43.2%) were female. All patients had skin involvement, 32 (39.5%) had joint involvement, 44 (54.3%) had gastrointestinal (GI) tract involvement, and 2 (2.5%) had neurologic involvement. 3 patients had hypertension at the time of diagnosis. Renal involvement was diagnosed at the time of diagnosis in 45 patients (55.5%), within the first 2 weeks in 10 patients (12.4%), between weeks 2-4 in 12 patients (14.8%), and between 1 month and 3 months in 14 patients (17.3%). After 3 months, there was no renal involvement. Renal involvement at the time of diagnosis was associated with older age and low albumin level, and renal involvement at 1-3 months was associated with joint and GI tract involvement. Among patients with renal involvement, those with renal involvement and nephrotic proteinuria at diagnosis had longer time to recovery. Patients with renal involvement and hematuria between 1-3 months had a shorter time to recovery.

Conclusion: The development of IgAV-renal involvement in older age and those with low albumin levels should be carefully monitored. Especially the first 3 months is a risky period in terms of development of renal involvement.

Keywords: Child; immunoglobulin A; proteinuria

Nimet Öner¹, Serkan Coşkun¹, Tuba Kurt¹, Vildan Güngörer¹, Elif Çelikel¹, Zahide Ekici Tekin¹, Pakize Nilüfer Tekgöz¹, Müge Sezer¹, Cüneyt Karagöl¹, Melike Mehveş Kaplan¹, Merve Cansu Polat¹, Özlem Yüksel Aksoy², Umut Selda Kavak Bayrakçı², Banu Çelikel Acar¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Kliniği

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Kliniği

Gelis/Received : 19.12.2022

Kabul/Accepted: 02.04.2023

DOI: 10.21673/anadoluklin.1221278

Yazışma yazarı/Corresponding author

Nimet Öner

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Kliniği, 06800-Bilkent, Ankara, Türkiye. E-posta: nimetpatat@gmail.com

ORCID

Nimet Öner: 0000-0003-0403-151X
Serkan Coşkun: 0000-0003-2568-9329
Tuba Kurt: 0000-0003-3711-8347
Vildan Güngörer: 0000-0002-9838-2603
Elif Çelikel: 0000-0003-0129-4410
Zahide Ekici Tekin: 0000-0002-5446-667X
Pakize N. Tekgöz: 0000-0002-2235-4489
Müge Sezer: 0000-0002-9254-9935
Cüneyt Karagöl: 0000-0002-2987-1980
Melike Mehveş Kaplan: 0000-0002-8012-2774
Merve Cansu Polat: 0000-0003-3279-8435
Özlem Yüksel Aksoy: 0000-0001-7905-3524
Umut S. K. Bayrakçı: 0000-0002-5301-2617
Banu Çelikel Acar: 0000-0002-1808-3655

GİRİŞ

İmmünglobulin A vaskülit (IgAV; eski adıyla Henoch Schonlein Purpurası) çocukluk çağıının en sık görülen, küçük damar vaskülitidir (1). Tipik klinik bulgular; non-trombositopenik purpura, eklem tutulumu, gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu ve böbrek tutulumudur (2). Genellikle kendi kendini sınırlayan bir vaskülit olmakla birlikte uzun dönem prognozu böbrek tutulumunun ağırlığına bağlı olarak değişmektedir.

Böbrek tutulumu, hastaların yaklaşık 1/3'ünde görülür, genellikle ilk başvurudan sonra 4-6 hafta içinde gözlenir (3). Çoğunlukla mikroskobik hematüri ve/veya hafif proteinüri ile seyreden hafif formdadır. Vakaların büyük çoğunluğunda böbrek tutulumuna ait bulgular düzelse de nadiren son dönem böbrek yetmezliğine yol açabilen şiddetli glomerülonefrite neden olabilir. Şiddetli nefritte uygun tedavinin gecikmesi fibrozise ve kronik böbrek hastalığına ilerlemeye yol açabilir (4).

İmmünglobulin A vaskülit tanısı konulan çocuklarda hastalık başlangıcından sonraki 2 ay boyunca haftalık idrar analizleri ile hematüri ve/veya proteinüri varlığının kontrol edilmesi gereklidir. Hatta izlemde IgAV nüks ederse veya nefrit gelişirse bireysel olarak izlem süresi uzatılmalıdır.

Böbrek tutulumunun erken belirlenmesi, geri dönüşü olmayan böbrek hasarı sıklığının azaltılması ve uygun tedavinin planlanması açısından önemlidir. Bu çalışmada, IgAV tanılı hastalarda böbrek tutulumu açısından en riskli zamanın belirlenmesi, bu zamanı etkileyen faktörlerin ortaya konulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2015-Haziran 2022 tarihleri arasında kliniğimizde, 2008 Ankara-EULAR/PRINTO/PRES kriterlerine (5) göre IgAV tanısı konulan ve izlenen hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. En az 1 yıl süreyle takip edilen IgAV hastaları çalışmaya dahil edildi. Dosya verileri eksik olan, takip süresi 1 yıldan kısa olan ve ek hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların yaş, cinsiyet, yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon ve aşı öyküleri, böbrek tutulum zamanı, tutulan diğer sistemler, sistolik ve diyastolik kan basıncı (KB) değerleri, tam kan sayımı, karaciğer (AST-ALT) ve böbrek fonksiyon [(kan üre azotu (BUN) ve kreatinin (kr)], albümin, kompleman düzeyleri (C3-C4),

anti-streptolizin O (ASO), akut faz reaktanları [eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP)], spot idrar/24 saatlik idrar tetkikleri ve patoloji sonuçları hastane tıbbi kayıtlarından alındı.

Tanı anındaki idrar strip analizi ile saptanan hematüri ve proteinüri sonuçları ile spot idrar protein, spot idrar kr düzeyleri kaydedildi. Böbrek tutulumu olan hastaların 24 saatlik idrar toplanılması ile hesaplanan proteinüri düzeyi değerlendirildi.

Böbrek tutulum zamanları; tanı anında, ilk 2 hafta, 2-4 hafta, 1-3 ay, >3 ay olarak belirlendi.

Tanımlamalar

IgAV tanı yaşı >10 yaş olanlar "büyük yaş", ≤10 yaş olanlar "küçük yaş" olarak tanımlandı.

Böbrek tutulumu, mikroskobik/makroskobik hematüri, proteinüri, hematüri + proteinüri ve/veya böbrek fonksiyon testlerinde bozulma olarak tanımlandı (6,7).

Mikroskobik incelemede beş veya daha fazla eritrosit görülmesi veya strip ile kan reaksiyonu olması hematüri olarak tanımlandı. Makroskobik hematüri tanısı, idrarda kanın çıplak gözle görülmesiyle konuldu (8). Proteinüri, stripte pozitiflik veya spot idrarda >20 mg/mmol protein/kr; nefrotik aralıkta proteinüri >200 mg/mmol spot idrar protein/kr oranı olarak tanımlandı. 24 saatlik idrarda >40 mg/m²/saat üzerinde proteinüri, nefrotik düzeyde proteinüri, >4 mg/m²/saat - <40 mg/m²/saat proteinüri, nefritik düzeyde proteinüri olarak tanımlandı (9).

Amerikan Pediatri Akademisi kılavuzlarına göre, normal KB 1-13 yaş arası çocuklar için <90. persentil ve 13 yaşından büyük çocuklar için <120/80 mmHg'dir. KB >95. persentil hipertansiyon (HT) olarak tanımlandı (10).

Glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), Schwartz formülüne göre, plazma kreatinin ve boy uzunluğu kullanılarak hesaplandı (11,12).

International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) sınıflandırması, böbrek biyopsi örneklerinin patolojik değerlendirilmesi için kullanıldı:

1. Minimal glomerüler değişiklikler
2. Kresent olmaksızın mezengial proliferasyon
3. Mezengial proliferatif glomerülonefrit ve <%50 kresent
4. Mezengial proliferatif glomerülonefrit ve %50-%75 kresent

5. Mezengial proliferatif glomerülonefrit ve >%75 kresent
6. Psödomezengiokapiller glomerülonefrit olarak sınıflandırılmıştır (13).

Nüks, semptomsuz en az 1 aylık bir sürenin ardından semptomların yeniden ortaya çıkması olarak tanımlandı.

Tedavi

IgAV hastalarına, 2019 SHARE (14) önerileri doğrultusunda, sistem tutulumuna göre ilaçsız takip veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ), oral veya intravenöz (IV) steroid [hastalık ağırlığına göre, 2 mg/kg prednizolon- 30 mg/kg/g, maximum 1 gr/g, olacak şekilde IV pulse metil prednizolon (PMP)], IV immüno-globulin (IVIG), siklofosfamid (CYC), plazma değişimi tedavileri uygulandı.

Böbrek tutulumunda tedavi, yine 2019 SHARE (14) önerilerine göre, tedavisiz izlem veya anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri/ anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) ve steroid olarak düzenlendi.

Çalışma, Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (tarih: 14.09.2022, karar no: E2-22-2393) ve Helsinki Deklarasyonu Prensipleri takip edildi.

İstatistiksel analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences package program version 26.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma sahip olup olmadıkları Kolmogorov-Simirnov/ Shapiro-Wilk testi ile belirlendi. Tanımlayıcı istatistik kısmında kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile sürekli değişkenler ise ortanca (minimum-maksimum) ve ortalama (ort) (standart sapma) ile sunuldu. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Ki-Kare test kullanıldı. İki den fazla grubu karşılaştırmak için Varyans analizi (Oneway Anova) kullanıldı. Anlamli bulunan grubun belirlenmesinde Tukey Post-hoc analiz yapılmıştır. IgAV böbrek tutulumunun olası öngörürücülerini belirlemek için lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralıklarıyla birlikte odds oranları olarak sunulmuştur. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada IgAV tanısı konulan 403 hastanın dosyası incelendi. Dahil edilme kriterlerini karşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldıktan sonra 372 hasta ile çalışma tamamlandı. Hastaların 194'ü (%52,2) erkek; 178'i (%47,8) kızdı. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı $7,4 \pm 3,2$ yıl (aralık 17 ay- 211 ay), takip süresi ortalama 2,2 yıl (aralık 1-6,6 yıl) idi. Hastaların tanı yaşı 256 hastada (%68,8) ≤ 10 yaş, 116'sında (%31,2) > 10 yaştı.

Hastaların 372'sinde (%100) palpabl purpura, 122'sinde (%32,8) artrit ve/veya artralji, 101'inde (%27,2) gastrointestinal sistem tutulumu, 81'inde (%21,8) böbrek tutulumu, 3'ünde (%0,8) nörolojik tutulum ve erkeklerin 18'inde (%4,8) skrotal tutulum vardı.

İki yüz yedi hastada (%55,6) son 1 ay içinde geçirilmiş enfeksiyon, 14 hastada (%3,8) son 1 ay içinde aşı öyküsü vardı.

Üç yüz yetmiş iki hastadan 202 hastaya (%54,3) NSAİİ, 97 hastaya (26,1) oral/IV 2 mg/kg steroid, 44 hastaya (%11,8) PMP, 9 hastaya (%2,4) CYC, 12 hastaya (%3,2) IVIG, 2 hastaya (%0,5) plazma değişimi tedavileri uygulandı. IVIG uygulanan 12 hastanın tamamında GİS tutulumu vardı. 2 hastada eş zamanlı izole hematüri şeklinde böbrek tutulumu mevcuttu. Bu 2 hastaya GİS tutulumları nedeniyle IVIG öncesi PMP tedavisi uygulandı ve tedaviler sonrasında böbrek tutulumu geriledi. Plazma değişimi yapılan 2 hastanın GİS tutulumu vardı.

Takipte 8 hastada, nüks oldu.

Böbrek tutulumu olan hastalar

IgAV ile takip edilen 372 hastanın 81'inde (%21,8) böbrek tutulumu vardı. 81 hastanın 46'sı (%56,8) erkek, 35'i (%43,2) kızdı. Hastaların yaşları ortalama $9,3 \pm 3,2$ yıl idi. 44 hasta büyük yaş grubundaydı.

Böbrek tutulumu olan 81 hastanın, tümünde cilt, 32'sinde (%39,5) eklem, 44'ünde (%54,3) GİS, 2'sinde (%2,5) nörolojik tutulum vardı. 3 hastada tanı anında HT vardı.

Elli yedi (%70,4) hastada son 1 ay içinde geçirilmiş enfeksiyon öyküsü vardı. Son 1 ay içinde aşı öyküsü olan hasta yoktu.

Tablo 1'de hastaların demografik, klinik ve laboratuvar değerleri gösterilmiştir.

Tablo 1. Böbrek tutulumu olan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar değerleri

Değişkenler (n=81)	Değerler
Yaş, yıl (ort ± SD)	9,3±3,2
Cinsiyet, n (%)	
Kız	35 (%43,2)
Erkek	46 (%56,8)
Öykü, n (%)	
Geçirilmiş enfeksiyon	57 (%70,4)
Aşı	0
Klinik, n (%)	
Cilt	81 (%100)
Eklem	32 (%39,5)
GİS	44 (%54,3)
Nörolojik	2 (%2,5)
Kan basıncı, n (%)	
<90 mmhg	78 (%96,3)
>90 mmhg	3 (%3,7)
Böbrek tutulumu özelliği, n (%)	
Hematüri	42 (%51,9)
Proteinüri	12 (%14,8)
Hematüri/proteinüri	27 (%33,3)
Böbrek tutulum zamanı, n (%)	
Tanı anında	45 (%55,5)
İlk 2 hafta	10 (%12,4)
2-4.hafta	12 (%14,8)
1-3 ay	14 (%17,3)
Böbrek biyopsisi yapılanlar, n (%)	15 (%18,5)
Böbrek biyopsi sonuçları, n (%)	
Evre 1	1 (%6,67)
Evre 2	4 (%26,67)
Evre 3	5 (%33,32)
Evre 4	4 (%26,67)
Evre 5	1 (%6,67)
Evre 6	0
Laboratuvar bulguları (ort ± SD)	
Beyaz küre sayısı, (10 ³ /µL)	11,4 ± 7,3
Platelet sayısı, (10 ³ /µL)	345,6 ± 105,4
eGFR, <90 mL/min/1,73 m ² ; n, (%)	10 (%12,3)
ASO, IU/mL	370,5 ± 280,2
ESH, mm/saat	25,8 ± 17,4
CRP, g/L	62,6 ± 16
C3, g/L	113,9 ± 27
C4, g/L	25,2 ± 7,1
Albumin, g/dL	4,51 ± 0,3
Spot idrar Protein/Kr, mg/mmol	37 ± 23
Tedavi, n (%)	
İlaçsız takip	8 (%9,9)
Steroid 2 mg/kg	26 (%32,1)
PMP	16 (%19,7)
ACE inh/ARB	31 (%38,3)

ACE: Anjiotensin konvertent enzim; ARB: Anjiotensin reseptör blokerleri; ASO: Anti-streptolizin O; CRP: C-reaktif protein; C3: Kompleman 3; C4: kompleman 4; eGFR: Tahmini glomeruler filtrasyon hızı; ESH: Eritrosit sedimentation hızı; GİS: Gastrointestinal sistem; n: Hasta sayısı; ort: Ortalama, PMP: Pulse metilprednizolon, SD: Standart deviasyon

* Biyopsi yapılan 15 hastanın yüzdesi

Tablo 2. Hastaların böbrek tutulumu zamanı açısından birbirleriyle karşılaştırılması

Değişkenler (n=81)	Tanı anında n=45	İlk 2 hafta n=10	2-4 hafta n=12	1-3 ay n=14	p
Yaş, yıl (ort ± SD)	10,4 ± 5,3	8,5 ± 2,6	7,7 ± 1,9	8,6 ± 2,5	0,02
Cinsiyet, n (%)					
Kız	19 (%42,2)	5 (%50)	5 (%41,7)	6 (%42,9)	0,6
Erkek	26 (%57,8)	5 (%50)	7 (%58,3)	8 (%57,1)	0,83
Öykü, n (%)					
Geçirilmiş enfeksiyon	32 (%71,1)	7 (%70)	8 (66,7)	10 (71,4)	0,73
Aşı	0	0	0	0	
Klinik, n (%)					
Cilt	45 (%100)	10 (%100)	12 (%100)	14 (%100)	1
Eklem	16 (%35,6)	4 (%40)	5 (%41,7)	7 (%50)	0,038
GİS	23 (%51,1)	5 (%50)	6 (%50)	10 (%57,1)	0,028
Nörolojik	2 (%4,4)	0	0	0	0,24
Tansiyon, n (%)					
>90 p	3 (%6,7)	0	0	0	0,047
Böbrek tutulumu özelliği, n (%)					
Hematüri	24 (%53,3)	5 (%50)	6 (%50)	7 (%50)	0,77
Proteinüri	7 (%15,5)	1 (%10)	2 (%16,7)	2 (%14,3)	0,06
Hematüri/proteinüri	15 (%33,3)	3 (%30)	4 (%33,3)	5 (%35,7)	0,63
Laboratuvar bulguları (ort ± SD)					
Beyaz küre sayısı, (10 ³ /µL)	11,8 ± 7,9	10,5 ± 6,7	10,8 ± 7	11 ± 7,3	0,8
Platelet sayısı, (10 ³ /µL)	320,7 ± 110,4	360,7 ± 123,5	371,3 ± 118,5	368,4 ± 110,3	0,56
eGFR, <90 mL/min/1,73 m ² ; n, (%)	8 (%15,6)	1 (%10)	0	1 (%7,1)	0,045
ASO, IU/mL	395,2 ± 290,4	350,4 ± 200,1	364,3 ± 174,3	368,4 ± 229,4	0,4
ESH, mm/saat	23,3 ± 16,4	26,4 ± 18,4	27,1 ± 17,5	25,9 ± 17,2	0,64
CRP, g/L	65,7 ± 17,3	60,3 ± 13,9	62,9 ± 16,8	61,5 ± 12,5	0,53
C3, g/L	110,5 ± 25,4	117 ± 23,5	121,6 ± 28,3	112,3 ± 32	0,44
C4, g/L	27,4 ± 8,7	23,1 ± 5,9	24,7 ± 6,8	23,9 ± 7,1	0,57
Albumin, g/dL	2,8 ± 0,1	4,6 ± 0,5	5,1 ± 0,4	4,9 ± 0,4	0,043
Spot idrar Protein/Kr, mg/mmol	41,5 ± 25	35,5 ± 21,4	34,9 ± 22,8	36,8 ± 22,9	0,63

ASO: Anti-streptolizin O; CRP: C-reaktif protein; C3: Kompleman 3; C4: Kompleman 4; eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı; GİS: Gastrointestinal sistem; n: Hasta sayısı

Tablo 3. Lojistik regresyon analizi

Değişkenler	Çok değişkenli lojistik regresyon analizi		
	Odds oranı	%95 güven aralığı	p
Yaş	2,10	0,38-7,42	0,02
Eklem tutulumu	0,35	0,14-3,60	0,033
GİS tutulumu	2,36	1,30-5,07	0,015
HT varlığı	0,28	0,22-3,14	0,084
eGFR düşüklüğü	0,00	0,00-0,02	0,099
Albumin düşüklüğü	0,00	0,00-0,01	0,01

GİS: Gastrointestinal sistem; HT: Hipertansiyon; eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Tablo 4. Böbrek tutulumu olan hastaların yaş gruplarına göre demografik, klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

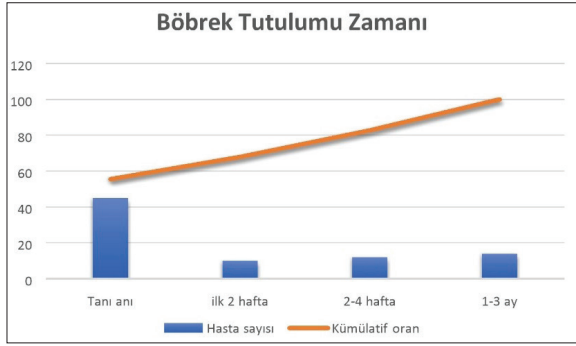
Değişkenler (n=81)	Küçük yaş, n=37	Büyük yaş, n=44	p
Yaş, yıl (ort ± SD)	6,2 ± 2,1	12,1 ± 3,6	
Cinsiyet, n (%)			
Kız	20 (%54,1)	13 (%29,5)	0,62
Erkek	17 (%45,9)	31 (%70,5)	0,02
Öykü, n (%)			
Geçirilmiş enfeksiyon	27 (%73)	30 (%68,2)	0,44
Aşı	0	0	
Klinik, n (%)			
Cilt	37 (%100)	44 (%100)	1
Eklem	15 (%40,5)	17 (%38,6)	0,78
GİS	20 (%54,1)	24 (%54,6)	0,83
Nörolojik	1 (%2,7)	1 (%2,3)	0,91
Tansiyon, n (%)			
>90 mmHg	1 (%2,7)	2 (%4,5)	0,07
Böbrek tutulumu özelliği, n (%)			
Hematüri	20 (%54,1)	22 (%50)	0,34
Proteinüri	5 (%13,5)	7 (%15,9)	0,21
Hematüri/proteinüri	12 (%32,4)	15 (%34,1)	0,69
Laboratuvar bulguları, (ort ± SD)			
Beyaz küre sayısı, (10 ³ /µL),	10,4 ± 6,9	12,2 ± 7,5	0,77
Platelet sayısı, (10 ³ /µL),	338,4 ± 102,4	350,4 ± 111,6	0,39
eGFR, <90 mL/min/1,73 m ² ; n (%)	4 (%10,8)	6 (%13,6)	0,24
ASO, IU/mL	351,8 ± 250,4	384,2 ± 304,1	0,71
ESH, mm/saat	22,1 ± 15,2	27,5 ± 18,7	0,57
CRP, g/L	57,9 ± 13,3	65,3 ± 15,4	0,23
C3, g/L	114,5 ± 24,3	111 ± 28,6	0,87
C4, g/L	23,4 ± 6,2	26,1 ± 7,7	0,48
Albumin, g/dL	5,6 ± 0,5	3,7 ± 0,2	0,18
Spot idrar Protein/Kr, mg/mmol	31,9 ± 21,4	42,1 ± 24,7	0,53
Tedavi, n (%)			
İlaçsız takip	3 (%8,1)	5 (%11,4)	0,2
Steroid 2 mg/kg	12 (%32,4)	14 (31,8)	0,68
PMP	7 (%18,9)	9 (%20,5)	0,55
ACE inh/ARB	15 (%40,5)	16 (36,4)	0,18
Böbrek tutulum zamanı, n (%)			
Tanı anında	21 (%56,8)	24 (%54,6)	0,46
İlk 2 hafta	5 (%13,5)	5 (%11,4)	0,27
2-4 hafta	5 (%13,5)	7 (%15,9)	0,39
1-3 ay	6 (%16,2)	8 (%18,2)	0,31

ACE inh/ARB: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/Anjiotensin reseptör blokleri, ASO: Anti-streptolizin O, CRP: C-reaktif protein, C3: Kompleman 3, C4: Kompleman 4, eGFR: Tahmini glomeruler filtrasyon hızı, GİS: Gastrointestinal sistem, n: Hasta sayısı, ort: Ortalama, PMP: Pulse metil prednizolon, SD: Standart deviasyon

Tablo 5. Hastaların böbrek bulgularına ve tutulum zamanlarına göre iyileşme süreleri

Değişkenler	İyileşme süresi
Klinik, gün (ort ± SD)	
Hematüri	15,3 ± 4,2
Hematüri+ proteinüri	25,3 ± 7,5
Proteinüri	
Nefritik düzeyde	57,2 ± 21,7
Nefrotik düzeyde	149,1 ± 71,2
Tutulum zamanı, gün (ort ± SD)	
Tanı anında	163,4 ± 74,2
İlk 2 hafta	46,2 ± 23,1
2-4 hafta	27,4 ± 17,2
1-3 ay	68,9 ± 25,3

n: hasta sayısı, ort: Ortalama, SD: Standart sapma



Şekil 1. Hastaların böbrek tutulum zamanı ve kümülatif oranları

42/81 hastada izole hematüri, 12/81 hastada izole proteinüri, 27/81 hastada proteinüri ve hematüri birlikteliği vardı. İzole proteinüri olan 12 hastanın 3'ünde nefritik, 9'unda nefrotik düzeyde proteinüri vardı. Proteinüri + hematüri olan 27 hastanın 20'sinde nefritik, 7'sinde nefrotik düzeyde proteinüri vardı.

Böbrek tutulumunun saptandığı dönemde 81 hastanın 10'unun eGFR'si $< 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (aralık $48 \text{ mL/min/1,73 m}^2 - 86 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) idi. En düşük eGFR olan hastanın eGFR'si $48 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ idi. Bu hastada nefrotik düzeyde proteinüri ± hematüri vardı. Takipte, eGFR $< 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ olan hastaların 9'unun böbrek hasarı düzelerken, eGFR'si $48 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ olan bir hastada kronik böbrek hasarı gelişti.

Dokuz hastada nefrotik düzeyde proteinüri, 1 hastada hematüri ve nefritik düzeyde proteinüriye eşlik eden eGFR'de düşüklük, 5 hastada proteinürinin > 3 ay devam etmesi nedeniyle olmak üzere, toplamda 15 hastaya böbrek biyopsisi yapıldı. En yaygın değerlendirme, ISKDC Evre 3 idi (Tablo 1). Biyopside 10 hastada kresent vardı (ISKDC Evre 3 ve üzeri).

Böbrek tutulumu ile ilgili ilk bulgu; 45 hastada (%55,5) tanı anında, 10 hastada (%12,4) ilk 2 hafta içinde, 12 hastada (%14,8) 2-4. haftalar arasında, 14 hastada (%17,3) 1 ay-3 ay arasında saptandı (Şekil 1). 3 aydan sonra böbrek tutulumu olan ek hasta olmadı.

Hastaların böbrek tutulumu zamanı açısından karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir. Tanı anında böbrek tutulumu olan IgAV hastalarında düşük albümin, büyük yaş, HT, düşük GFR daha fazla iken, sonrasında tanı konulan hastalarda eklem ve GİS tutulumu daha fazla bulundu. Tüm zamanlarda ASO yüksekliği belirgindi, fakat tutulum zamanı açısından

fark yoktu. Böbrek tutulum zamanı ile cinsiyet arasında ilişki saptanmadı. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenlere lojistik regresyon analizi uygulandı ve tanı anında böbrek tutulumu ile düşük albümin, büyük yaş; 1-3 ayda böbrek tutulumu ile eklem ve GİS tutulumu arasında ilişki bulundu (Tablo 3). Hastalar IgAV'nin başlangıç yaşına göre gruplandırıldığında, böbrek tutulum zamanı açısından iki grup arasında fark yoktu ($p > 0,05$). Ayrıca, Tablo 4'te küçük ve büyük yaşta başlangıçlı IgAV hastalarının demografik, klinik ve laboratuvar değerleri karşılaştırılmıştır.

Böbrek tutulumu olan hastalarda uygulanan tedaviler ve izlem

8/81 hasta ilaçsız takip edildi. Tedavi olarak, 42 hastaya steroid (26/42 hastaya oral 2 mg/kg steroid, 16/42 hastaya oral+pulse metil prednizolon), 31 hastaya ACE inhibitörü /ARB tedavisi uygulandı. Steroid kullanma süresi ortanca 131 gün (min: 21- maks: 385 gün) idi. Steroid ve ACE inhibitörü /ARB tedavisi ile klinik bulgular ve laboratuvar bulgularında düzelmeye olduğu için ek immünesüpresif ajan verilmedi. Takip sonunda sadece 4 hasta ACE inhibitörü/ARB tedavisi almaktaydı. Diğer hastalar ilaçsız takip ediliyordu.

Son vizitte; 19 hastada izole hematüri, 4 hastada izole proteinüri, 2 hastada proteinüri ve hematüri birlikteliği mevcut. Proteinüri olan hastaların tamamında nefritik düzeyde proteinüri vardı.

Tutulum zamanı olarak, tanı anında böbrek tutulumu olan hastaların iyileşme süresi en uzunken, 1-3 ay arası böbrek tutulumu olan hastaların iyileşme süreleri en kısaydı. Klinik olarak, nefrotik düzeyde proteinüri olan hastaların iyileşme süreleri en uzunken, hematüri olan hastaların iyileşme süreleri en kısaydı (Tablo 5).

Takipte, bir hastada kronik böbrek hastalığı gelişti. Bu hastanın IgAV tanısı sırasında eGFR değeri $48 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ idi ve nefrotik düzeyde proteinürisi vardı. Böbrek biyopsisi ISKDC Evre 3 ile uyumluydu. Hastaya ACE inhibitörü ve steroid tedavisi verildi. Takip süresi 19 ay olan hastanın son vizitinde eGFR'si $77 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ saptandı, nefritik düzeyde proteinürisi ve mikroskobik hematürisi devam etmekteydi.

Böbrek tutulumu nedeniyle tedavi edilen hastalardan 3'ünde böbrek tutulumunda progresyon olmaksızın IgAV nüksü oldu.

TARTIŞMA

İmmünglobulin A vaskülit, genellikle iyi seyirli ve kendi kendini sınırlayan bir hastalık olarak bilinmesine rağmen, böbrek tutulumu olan hastalarda klinik, ilerleyici olabilir ve olumsuz sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle böbrek tutulumunun en kısa sürede tanınması ve uygun şekilde tedavi edilmesi gereklidir. Çalışmamızda böbrek tutulumu olan hastaların yaklaşık %55'inde tanı anında böbrek tutulumunun olduğu; böbrek tutulumu olan diğer hastalarda ise idrar bulgularının ilk 3 ayda ortaya çıktığı görülmüştür. Tanı anında böbrek tutulumu olan hastaların yaşlarının daha büyük, serum albümin düzeyinin daha düşük olduğu saptanmıştır.

Böbrek tutulumu IgAV hastalarının %30-50'sinde, çoğunlukla mikroskobik hematüri ve/veya hafif proteinüri ile seyreden hafif formda görülür. Hastaların %1-7'sinde ise, nefritik veya nefrotik sendrom, hatta böbrek yetmezliği şeklinde kendini gösteren ve son dönem böbrek hastalığına kadar ilerleyebilen daha ciddi hasar görülebilir (15,16). Çalışmamızda böbrek tutulumunu ve bunun zamanını etkileyen faktörler incelenmiş ve hastaların %21,8'inde böbrek tutulumu olduğu; bunların da %55,5'inin IgAV tanısı anında olduğu görülmüştür. Narchi (17), 12 çalışmayı ve 1133 IgAV hastasını içeren derlemesinde, böbrek tutulumunun hastaların %37'sinde tanı anında saptandığını bildirdi. Jauhola ve ark. (18) 223 böbrek tutulumu olan IgAV'li pediatrik hastada yaptığı çalışmada, böbrek tutulumunun IgAV tanısından ortalama 14 gün sonra olduğunu ve vakaların çoğunda 1 ay içinde ortaya çıktığını gösterdi. Ayrıca 2 ay sonra böbrek tutulumu gelişme riskini %2 olarak buldular. Literatürde genel eğilim, hastaların büyük çoğunluğunun ilk 1 ay içinde tanı alabileceği yönündedir. Çalışmamızda da böbrek tutulumunun hastaların yaklaşık yarısında tanı anında bulunduğu, geri kalan hastalarda ise ilk 3 ay içinde tanı konulduğu gösterildi.

SHARE (14) önerilerine göre, ilk veriler normal olsa bile IgAV hastalarının böbrek tutulumu açısından en az 6-12 ay boyunca KB ölçümlerinin ve idrar analizlerinin yapılması gerekir. Bulgularımız her ne kadar hastaların böbrek tutulumunun ilk 3 ayda başladığını gösterse de SHARE önerileri doğrultusunda böbrek tutulumunun geç başlangıcını tespit etmek için 1 yıla kadar yakın takip edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Böbrek tutulumu çeşitli bulgularla ortaya çıkabilir. Literatürde, en fazla görülen bulgu mikroskobik/makroskobik hematüri olarak bilinmektedir (19,20). IgAV böbrek tutulumu olan hastalarının yaklaşık %20'sinde ise nefritik ya da nefrotik düzeyde proteinüri olduğu bilinmektedir (21). Çalışmamızda böbrek tutulumu olan hastaların %85,2'sinde hematüri, %28,4'ünde nefritik düzeyde proteinüri, %19,7'sinde nefrotik düzeyde proteinüri vardı.

Böbrek tutulumunun gelişmesi ile ilişkili olabilecek çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Chan ve ark. (22) bir meta-analizde, 10 yaşından büyük olma, erkek cinsiyet, şiddetli GİS belirtilerinin varlığı, inatçı purpura, nükslerin ortaya çıkması ve lökositöz veya trombositöz gibi bazı laboratuvar anormalliklerinin yanı sıra C3 seviyelerinde azalmanın IgAV'li çocuklarda daha yüksek nefrit riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu meta-analizde aynı zamanda yüksek ASO seviyelerini de artmış böbrek tutulumu riskiyle ilişkilendirilmiştir. Yine Jauhola ve ark. (18) ve Carucci ve ark. (19) çalışmalarında yaşın büyük olmasının ve karın ağrısının böbrek tutulumu açısından risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Bu risk faktörlerinin böbrek tutulum zamanı üzerine etkisini içeren bir çalışma olmamakla birlikte; yaygın görüş, risk faktörlerinin hem böbrek tutulum zamanını daha erken olacak şekilde etkilediğini hem de prognozu olumsuz yönde etkilediğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda böbrek tutulumu gelişimi; tanı yaşının büyük olması, şiddetli eklem ve GİS tutulumunun varlığı, düşük albümin seviyeleri ile ilişkili bulundu. Tanı anında böbrek tutulumu olanlarda düşük albümin, büyük yaş; daha sonra tanı konulan hastalarda ise eklem ve GİS tutulumu daha fazla idi. Öte yandan, cinsiyetin, IgAV tetikleyicilerinin, beyaz küre ve trombosit sayısının, HT varlığının, GFR, C3-C4 düzeylerinin, ESH ve CRP değerlerinin böbrek gelişimi ile ilişkisi gösterilmedi. Seksen bir böbrek tutulumu olan IgAV hastasından yalnızca 16'sında nefrotik düzeyde proteinüri vardı. Hastaların yaklaşık %80'inde proteinürinin nefrotik düzeyde olmaması düşük albümin düzeyinin proteinüriye ikincil olmadığını düşündürmektedir. Bu da negatif akut faz reaktanı olan albüminin böbrek tutulumu ile ilişkisinin ESH ve CRP'ye göre daha kıymetli olabileceğine işaret etmektedir.

Böbrek tutulumunun erken tanısının konulması ve zamanında uygun tedaviye başlanması, ileride olu-

şabilecek kalıcı böbrek hasarının önüne geçmek açısından önemlidir. 2019 SHARE (14) ve 2021 KDIGO (23) kılavuzlarında hafif proteinüri vakalarında, renin anjiotensin aldosteron sistemini bloke ettiği ve böbrek hasarını azalttığı için ACE inhibitörlerinin/ARB'lerin ilk tercih olarak başlanması ve bu vakalarda gerekirse daha erken kortikosteroid uygulanması önerilmektedir. Fakat profilaktik kortikosteroid uygulaması böbrek tutulumu açısından koruyucu bulunmamıştır. Diğer immünsüpresif tedavilerin ise gereklilik durumunda dikkatli ve yakın takip ile verilmesi önerilmiştir. Ayrıca Jauhola ve ark. (18) kortikosteroid profilaksinin böbrek tutulum zamanını da etkilemediğini göstermiştir. Çalışmamızda böbrek tutulumu olan 81 hastanın %9,9'unun ilaçsız takip edildiği, %51,9'unun steroid, %38,2'sinin ACE inhibitörleri/ARB ile takip edildiği görüldü.

Çalışmamızdaki hastaların prognozu, kronik böbrek hastalığına ilerleme sadece 1 hastada görüldüğü için olumludur, ancak nispeten bu olumlu sonuçlar çalışmamızdaki kısa takip sürelerine bağlı olabilir. Ayrıca geriye dönük bir çalışma ve tek merkez deneyimi olması çalışmamızın diğer kısıtlılığıdır. Daha geniş hasta sayısı ve daha uzun süreli takip süresi ile yapılacak çalışmalar böbrek tutulumu ile ilişkili ek faktörlerin ortaya konulmasını sağlayacaktır.

Sonuç olarak; IgAV hastalarında böbrek tutulumunun tespiti için ilk 3 aydaki düzenli izlem çok önemlidir. Tanı anındaki böbrek tutulumu ile büyük yaş, düşük albümin arasında ilişki vardır. Hastalığın erken döneminde GİS ve eklem tutulumu olan hastalarda ilk 3 ay içinde böbrek tutulumu arasında ilişki olabilir. Risk faktörü olmasa bile ilk 3 ayda daha sık aralıklarla olmak üzere, ilk bir yıl aralıklı takip uygun olacaktır.

Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

- Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17(5):603–6.

- Chen J, Fang X, Dang X, et al. Association of the paired box 2 gene polymorphism with the susceptibility and pathogenesis of Henoch Schönlein purpura in children. *Mol Med Rep.* 2015;11(3):1997-2003.
- Yakut HI, Kurt T, Uncu N et al. Predictive role of neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume in Henoch-Schönlein purpura related gastrointestinal and renal involvement. *Arch. Argent. Pediatr.* 2020;118:139–42.
- Davin JC, Ten Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura nephritis?. *Kidney Int.* 2001;59(3):823–34.
- Ozen S, Pistorio A, Iusan S, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(5):798-806.
- Edström HS, Söderberg MP, Berg UB. Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:1101–8.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1–138.
- Kawasaki Y, Suyama K, Yugeta E, et al. The incidence and severity of Henoch-Schoenlein purpura nephritis over a 22- year period in Fukushima Prefecture, Japan. *Int Urol Nephrol.* 2010;42(4):1023-9.
- Yap K, Lau PYW. Hematuria and proteinuria. In: *Pediatric Kidney Disease.* Springer, Berlin, Heidelberg. 2016;p.391-418.
- Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Subcommittee on Screening and Management of High Blood Pressure in Children. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2017;140(3):e20171904.
- Mian AN, Schwartz GJ. Measurement and estimation of glomerular filtration rate in children. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24:348-56.
- Salvador CL, Tondel C, Rowe AD, et al. Estimating glomerular filtration rate in children: evaluation of creatinine- and cystatin C-based equations. *Pediatr Nephrol.* 2019;34:301-11.
- Barnett HL. International study of kidney disease in children. *Nihon Jinzo Gakkai Shi.* 1979;21(10):1141-4.
- Ozen S, Marks SD, Brogan P, et al. European consensus-

- based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis—the SHARE initiative. *Rheumatology*. 2019;58(9):1607-16.
15. Rai A, Nast C, Adler S. Henoch-Schönlein purpura nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:2637-44.
 16. Coppo R, Mazzucco G, Cagnoli L, et al. 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.
 17. 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(9):916-20.
 18. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, et al. Renal manifestations of Henoch-Schönlein purpura in a 6-month prospective study of 223 children. *Arch Dis Child*. 2010;95(11):877-82.
 19. Carucci NS, La Barbera G, Peruzzi L, et al. Time of Onset and Risk Factors of Renal Involvement in Children with Henoch-Schönlein Purpura: Retrospective Study. *Children* 2022;9:1394.
 20. Davin JC, Coppo R. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(10):563-73.
 21. Pohl M. Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(2):245-52.
 22. Chan H, Tang YL, Lv XH, et al. Risk factors associated with renal involvement in childhood Henoch-Schönlein Purpura: a meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0167346.
 23. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney international*. 2021;100(4):753-79.