

İmmünoglobülin A Nefropatisinde Yaşam Süresi ve Yaşam Süresini Etkileyen Faktörler

Survival and the Factors Affecting It in Immunoglobulin A Nephropathy

Düriye Deren Oygur, Mehmet Rıza Altıparmak, Süheyla Apaydın, Meltam Pekpak, Rezzan Ataman, Kamil Serdengeçti

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

ÖZET

İmmünoglobülin A (IgA) nefropatisi dünyada en sık görülen primer glomerülofritlerden biridir. IgA nefropatisinin son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) majör etmenlerinden biri olduğu kabul edilmektedir. Son dönemlerde tedavisi açısından yapılan çalışmalarda artış olmasına rağmen kesin kabul görmüş bir tedavi protokolü yoktur.

Bu çalışmanın amacı kliniğimizde böbrek biyopsisiyle IgA nefropatisi tanısı almış hastaların klinik ve laboratuvar bulgularını, böbrek yaşam süresi ve yaşam süresini etkileyen faktörleri ortaya koymaktır.

Kliniğimizde 1990 ve 2003 yılları arasında böbrek biyopsisiyle tanı konulmuş ve izlenmiş 75 hasta (K:E=20:55, ortalama yaş=31.9±10.5 yıl) çalışmaya alındı. Hastaların biyopsi sırasında ve son 3 kontrolde histopatolojik özellikleri, arteryel kan basınçları, biyokimyasal değerleri, proteinüri, hematüri varlığı, 24 saatlik idrarda protein düzeyleri ve izlem süresince aldıkları tedaviler kaydedildi. Hastaların bir tedavi alıp almamalarına göre aralarındaki farklar Mann-Whitney-U testine, böbrek yaşam süreleri Kaplan-Meier yöntemine, yaşam süresine etki eden faktörler ise Cox regresyon modeline göre belirlendi.

Serum kreatinin düzeyinin başlangıcın iki katına çıkması ve/veya SDBY gelişmesi son nokta kabul edildiğinde 5 ve 10 yıllık böbrek yaşam süreleri sırasıyla %78 ve %60 olarak hesaplandı. Omega-3 yağ asitlerini kullanan hastaların kullanmayanlara göre böbrek yaşam süresinin anlamlı olarak daha uzun olduğu görüldü. Böbrek yaşam süresini anlamlı olarak etkileyen faktörler başlangıç serum kreatininini, interstisyel fibroz ve glomerüloskleroz varlığı, başlangıçtaki diyastolik kan basıncı ve izlemdeki sistolik kan basıncıydı.

Sonuç olarak bazı histopatolojik ve biyokimyasal bulguların, arteryel kan basıncı kontrolünün ve bazı ilaçların böbrek yaşam süresini etkilediği görülmüştür. Hastalığın doğal seyrinin kişiye göre değişiklik göstermesinin de böbrek yaşam süresini etkileyen önemli faktörlerden biri olduğu düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: IgA nefropatisi, son dönem böbrek yetmezliği, omega-3 yağ asitleri, böbrek sağkalımı

ABSTRACT

IgA nephropathy is one of the most widely seen glomerulonephritides. It is one of the major causes of end stage renal disease.

The aim of this study was to determine the clinical, biochemical, properties, treatment modalities, renal survival and factors affecting survival of patients with IgA nephropathy followed up in our center.

Seventy-five patients (F:M=20:55, mean age=31.9±10.5) who were biopsied in our center between 1990 and 2003 were recruited into the study. The histopathological properties, arterial blood pressures, biochemical values, urinalysis for hematuria and proteinuria and levels of daily proteinuria determined both at the time of biopsy and during last 3 controls were evaluated. The treatments given were recorded. The differences between treated and not treated patients with respect to each type of the therapy were assessed by using Mann-Whitney-U test. The renal survival was calculated by using Kaplan-Meier and the affecting factors by using Cox regression methods.

The 5- and 10-year renal survivals were calculated as 78% and 60% respectively when the final end-point was assumed to be doubling of serum creatinine with respect to initial value and/or development of ESRD. The patients who had used omega-3 fatty acids had better renal survivals. The factors affecting the renal survival significantly were initial serum creatinine, interstitial fibrosis and glomerulosclerosis, initial diastolic and final systolic blood pressures.

In conclusion some histopathologic findings, biochemical values, arterial blood pressure levels are determined to affect the renal survival. However the natural history of the disease that shows variabilities among individual patients is thought to be one of the major factors affecting the renal survival.

Keywords: IgA nephropathy, end stage renal disease, omega-3 fatty acids, renal survival

2008;17 (1) 16-25

Yazışma adresi: Dr. Düriye Deren Oygur

Sht M. Eray sok No:3, Ortaköy, Lefkoşa, Kıbrıs

GSM: 0 (533) 865 85 01

Faks: 0 (392) 223 21 50

E-posta: derenoygur@yahoo.com

Giriş

İmmüoglobülin A (IgA) nefropatisi prevalansı coğrafi alanlara göre değişmekle birlikte dünyadaki en sık primer glomerülo nefrit olarak bilinmektedir (1).

IgA nefropatisi mezangiumda IgA birikimiyle karakterize bir mezangioproliferatif glomerülo nefrittir. Bugüne kadar etiyolojik ajan olarak kesin bir ajan belirlenememekle birlikte hastalığın tipik makroskopik ataklarının üst solunum yolu enfeksiyonlarıyla ilişkili bulunması dikkatin mikrobiyolojik ajanlar üzerinde toplanmasına neden olmuştur. Yine etiyolojide bazı yiyecek antijenleri de sorumlu tutulmuştur. Ancak bu antijenlerden hiçbiri glomerüllerde biriken depozitlerde gösterilememiştir (2). Klinik olarak sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonlarını takiben görülen makroskopik hematüriyle (sinfarenjitik hematüri) karakterize olarak bilinen IgA nefropatisi aslında geniş bir klinik spektruma sahiptir ve hiçbir klinik patognomonik değildir. Prevalansının coğrafi ve genetik varyasyonlar göstermesinin yanında bölgeden bölgeye idrar anormalliklerine ve renal biyopsi yapmaya yönelik değişen yaklaşımlar da tanı sıklığının değişken olmasına neden olur; çünkü asemptomatik idrar anormallikleri oldukça yaygındır. İlk zamanlarda "Benign tekrarlayan hematüri" olarak da tanımlanan IgA nefropatisinin artık o kadar da benign olmadığı ve zaman içerisinde progresif renal yetersizliğe yol açtığı ve son dönem böbrek yetersizliğinin (SDBY) majör etmenlerinden biri olduğu kabul edilmektedir (3).

Geniş klinik spektruma sahip olması ve etiyopatogenezinin kesin olarak açıklanamaması nedeniyle IgA nefropatisi için kesin kabul görmüş bir tedavi protokolü geliştirmek oldukça zordur (4).

Bu çalışmanın amacı bir referans hastanesinde IgA nefropatisi tanı sıklığını bulmak, tedavi seçimini ortaya koymak, hastalık seyrini belirleyerek dünyadaki diğer merkezlerle karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

1990 ve 2003 yılları arasında renal biyopsi ile IgA nefropati tanısı konulmuş 75 hasta dosyası retrospektif olarak incelendi. En az 6 ay izlenen 18 yaşından büyük hastalar çalışmaya alındı.

Hastaların renal biyopsilerinin histopatolojik özellikleri (glomerüller skleroz (gs), interstisyel fibroz (if), tubuler atrofi (ta), kresent varlığı), patolojik tanı sırasındaki yaş, sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) hemoglobin, kreatinin klirens, serum

kreatinini, total kolesterol, trigliserid ve albümin düzeyleri, IgA düzeyi, proteinüri, hematüri varlığı, 24 saatlik idrarda protein düzeyi ve hepatik viral serolojileri hasta poliklinik dosyalarından kaydedildi.

Hastaların 6-12 ay aralıklı takiplerinde ve çalışmanın sonlandırılmasından en fazla 6 ay öncesinde yapılan son kontrollerinde kan basıncı, hemoglobin, kreatinin klirensi, serum kreatinin, total kolesterol, trigliserid ve albümin düzeyleri, proteinüri, hematüri varlığı, 24 saatlik idrarda protein düzeyi hasta poliklinik dosyalarından kaydedildi. Hastaların kan basıncının 140/90 mmHg'dan yüksek olması hipertansiyon, serum total kolesterol düzeylerinin 200 mg/dl ve/veya serum trigliserid düzeylerinin 150 mg/dl üzerinde olması hiperlipidemi olarak kabul edildi. Başlangıç serum kreatininin 1.3 mg/dl veya üzerinde olması renal yetmezlik, 24 saatlik idrarda protein atılımının 3.5 gr/gün veya fazla olması nefrotik düzeyde proteinüri olarak kabul edildi.

Hem patolojik tanı sırasındaki hem de son 3 kontroldeki medyan 24 saatlik idrar protein değerinin 0.5 gr/gün ve altında olması proteinüri yokluğu (NP); patolojik tanı sırasındaki 24 saatlik idrar protein değerinin 0.5 gr/gün üzerinde ve son 3 kontroldeki medyan değerinin 0.5 gr/gün ve altında olması komplet remisyon (KR), başlangıçta nefrotik (3.5>gr/dl) olanlardaki 24 saatlik idrarda protein değerlerinin non-nefrotik düzeye düşmesi, olmayanlardaki düzeyin ise %50'den fazla azalması parsiyel remisyon (PR), bu koşulların her ikisinin sağlanmaması ise hiç remisyon olmaması (NR) olarak kabul edildi.

Hastalara patolojik tanı konulduktan sonra başlanan tedaviler (steroid, siklofosamid, azatioprin, anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri (ACE-I), anjiyotensin-reseptör antagonistleri (ATRA), kalsiyum kanal blokerleri (KKB), omega-3 yağ asitleri, statinler ve antiagreganlar) hasta poliklinik dosyalarından kaydedildi. İmmünosupresif ajanlar tek bir grup altında incelendi (steroid ve/veya siklofosamid veya azatioprin). Steroid (prednizolon) 1 mg/kg olarak başlanıp daha sonra tedricen idame doza indirildi (4-8 mg/gün) ve 12 ay kullanıldı, siklofosamid 750 mg/m² olarak 6 ay kullanıldı, azatioprin başlangıçta 2 mg/kg/gün olarak başlanıp daha sonra tedricen azaltılarak 6 ay kullanıldı. ACE-I ve ATRA tedavisi bir grupta incelendi. Diğer kullanılan ilaçlar KKB, statin, antiagregan ve omega 3 yağ asitleriydi.

Her tedavi için o tedaviyi alan ve almayan hastaların patolojik tanı sırasında bazı bulgularındaki (if, 24 saatlik idrarda protein, serum kreatinin, albümin,

SKB, DKB, kolesterol, trigliserid) farklılıklar ki-kare testiyle belirlendi.

Tedavi alan ve almayan hastalar izlem sonunda bazı bulgular yönünden (serum kreatinin, 24 saatli idrar proteini, serum albümin, SKB, DKB, kolesterol, trigliserid, KR ve/veya PR oranı ve NP oranı) her tedavi protokolü için ayrı ayrı T-testi ve Mann-Whitney-U testiyle karşılaştırıldı.

Renal sağkalım Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak üç durum için hesaplandı (5). Aşağıdaki üç parametrenin varlığı son nokta kabul edildi.

1. Kreatinin ≥ 1.3 mg/dl olması
2. SDBY gelişmesi
3. Başlangıç kreatinin düzeyinin iki katına çıkması ve/veya SDBY gelişmesi

Renal sağkalımı (başlangıç kreatinin düzeyinin iki katına çıkması ve/veya SDBY gelişmesi son nokta kabul edilerek) etkileyen faktörler ilk önce tek yönlü varyans yöntemine göre sonra Cox-regresyon hazard modeline göre analiz edildi (6).

Renal sağkalım (başlangıç kreatinin düzeyinin iki katına çıkması ve/veya SDBY gelişmesi son nokta kabul edilerek) patolojik tanı esnasında renal yetmezlik, nefrotik sendrom, yaşın 30'un üzeri olup olmamasına, cinsiyete ve tedavi gruplarına göre log-rank yöntemine göre karşılaştırıldı.

Sonuçlar

Hastaların 55'i erkek, 20'si kadındı. Ortalama yaş 31.9 ± 10.5 (18-55) idi. Ortalama izlem 67 ± 12.4 (6-150) aydı. Hastaların 36'sında (%48) glomerüler skleroz, 19'unda (%25) interstisyel fibroz, 16'sında (%21) tubuler atrofi ve 6'sında (%8) kresent oluşum

gözlemlendi.

Patolojik tanı sırasında hastaların 69'unda (%92) dipstik ile hematüri (tek başına hematüri 12'sinde), 63'ünde (%84) proteinüri (tek başına proteinüri 6'sında) mevcuttu; hastaların 32'si (%43) hipertansif, 23'ü (%37.3) hiperlipidemikti, 24'ünün (%32) kreatinin düzeyi 1.3 ve üzerindedi. Hastaların 25'inin (%33.3) IgA düzeyleri yüksek, 2'sinde (%2.6) hepatit B antijeni, 1'inde (%1.3) hepatit C antijeni pozitifti. Tüm hastaların yirmi dört saatlik proteinüri dağılımı aşağıdaki gibiydi:

1. Proteinüri yok veya ≤ 0.5 gr/gün: 25 hasta (%33.3)
2. Proteinüri >0.5 gr/gün >3.5 gr/gün: 41 hasta (%54.7)
3. Proteinüri ≥ 3.5 gr/gün (nefrotik düzeyde proteinüri): 9 hasta (%12)

Hastaların tanı sırasındaki kan basınçları ve biyokimyasal değerleri medyan olarak Tablo I'de görülmektedir.

Hastaların son 3 kontrollerindeki kan basınçları ve biyokimyasal değerlerinin medyanları Tablo I'de görülmektedir.

Son 3 kontrolde kaydedilen 24 saatlik idrarda protein değerlerinin medyanına göre izlem sonunda hastaların 23'ünde (%30.7) KR, 5'inde (%6.7) PR, 28'inde (%37.3) NR tespit edildi. Hastaların 19'unda (%25.3) idrarda 24 saatlik protein değerleri hem patolojik tanı sırasında hem de son 3 kontrolün medyan değeri alındığında 0.5 gr/gün veya altındaydı (NP).

İzlem süresi sonunda hastaların 36'sının (%48) serum kreatinin düzeyleri 1.3 gr/dl veya üzerinde idi; 28'inin (%37.3) serum kreatininini başlangıç düze-

Tablo I. Patolojik tanı sırasındaki ortalama kan basıncı ve biyokimyasal değerler

	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)	kr (gr/dl)	kr klirens (ml/dak)	idrар prot (gr/gün)	Hb (gr/dl)	kolest (mg/dl)	Tg (mg/dl)	alb (gr/dl)
Medyan	132.5	83	1.1	74.2	1	13	176.5	121	4
	(95-200)	(60-130)	(0.4-3.2)	(30-175)	(0-13)	(6-15.5)	(108-478)	(49-621)	(2.2-5.1)

Son 3 kontrolün kan basıncı ve biyokimyasal değerleri

	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)	kr (gr/dl)	kr klirens (ml/dak)	idrар prot (gr/gün)	Hb (gr/dl)	kolest (mg/dl)	Tg (mg/dl)	alb (gr/dl)
Medyan	120	80	1.2	60	1.1	12	180	135.9	4
	(100-180)	(70-110)	(0.3-16.7)	(3-154)	(0-9)	(7-16.1)	(110-350)	(51-305)	(1.8-4.8)

Not: kr=kreatinin, Hb=hemoglobin, Kolest=kolesterol, tg=trigliserid, alb=albümin

Tablo II. Patolojik tanı sırasında tedaviye başlanmadan önce aşağıdaki tedavileri alıp almama durumuna göre hastalar arasındaki bazı farklılıkları gösteren ki-kare tablosu (p değerleri).

Tedavi	IF	kr	Esbach	alb	SKB	DKB	kolest	tg
IS (+ vs -)	ad	ad	0.001	0.01	ad	ad	ad	ad
ACE-I veya ATRA (+ vs -)	ad	ad	ad	ad	ad	ad	ad	ad
KKB (+ vs -)	ad	ad	ad	ad	0.01	ad	ad	ad
Statin (+ vs -)	ad	ad	0.002	ad	ad	ad	0.04	ad
Antiagregan (+ vs -)	0.02	ad	ad	ad	ad	ad	ad	ad
Omega-3 (+ vs -)	ad	ad	ad	ad	ad	ad	ad	ad

Not: ad=anlamli değil, kr=kreatinin, Hb=hemogloblin, Kolest=kolesterol, tg=trigliserid, alb=albümin

yinin 2 katıydı veya SDBY gelişmişti; 23'ünde (%30.7) ise SDBY gelişmişti.

Hastaların tedavi protokol dağılımı aşağıdaki gibiydi:

1. İmmüno-supresif (IS) (Steroid ve/veya (siklofosfamid veya azatioprin)): 13 hasta
2. ACE-I veya ATRA: 31 hasta
3. Kalsiyum kanal blokerleri (KKB): 17 hasta
4. Statinler: 17 hasta
5. Antiagreganlar: 41 hasta (ACE-I kullananlar 18, KKB kullananlar 6)
6. Omega-3 yağ asitleri: 42 hasta (ACE-I kullananlar 16, KKB kullananlar 10)

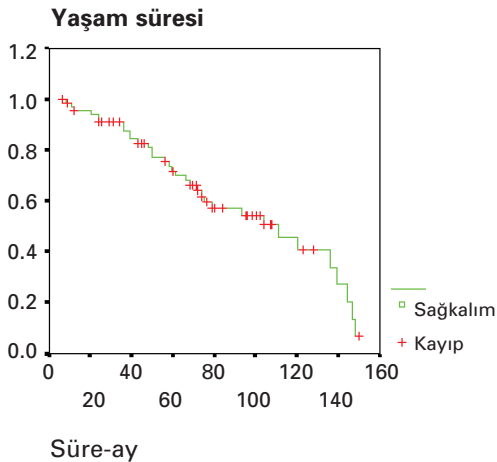
Her tedavi modalitesi için o tedaviyi alan ve almayan hastaların patolojik tanı sırasındaki bazı bulgularındaki farklılıklar Tablo II'de görülmektedir.

İzlem sonunda hastaların her tedavi modalitesini alıp almamalarına göre elde edilen bulguların medyanları arasındaki farklılıklar Tablo II'te görülmektedir.

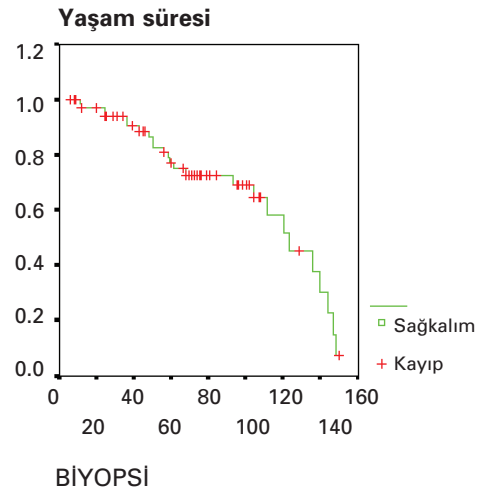
Kreatinin düzeyinin ≥ 1.3 mg/dl olması son nokta olarak kabul edildiğinde 5 ve 10 yıllık sağkalım sırasıyla %78 ve %58 (Şekil 1); SDBY gelişmesi son nokta olarak kabul edildiğinde %80 ve %60 (Şekil 2);

Başlangıç kreatinin düzeyinin iki katına çıkması ve/veya SDBY gelişmesi son nokta olarak kabul edildiğinde ise %78 ve %60 olarak bulundu (Şekil 3).

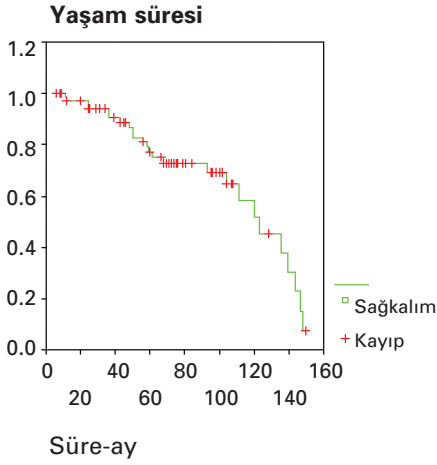
Başlangıç kreatinin düzeyinin iki katına çıkması ve/veya SDBY gelişmesi son nokta olarak kabul edildiğinde patolojik tanı sırasında renal yetmezlik olup olmamasına göre renal sağkalım hesaplanmıştır (Şekil 4). Renal yetmezlik olanlarda 5 ve 10 yıllık



Şekil 1: Kreatinin düzeyinin ≥ 1.3 mg/dl olması son nokta olarak kabul edildiğinde Kaplan-Meier yöntemine göre renal sağkalım.



Şekil 2: SDBY gelişmesi son nokta olarak kabul edildiğinde Kaplan-Meier yöntemine göre renal sağkalım.



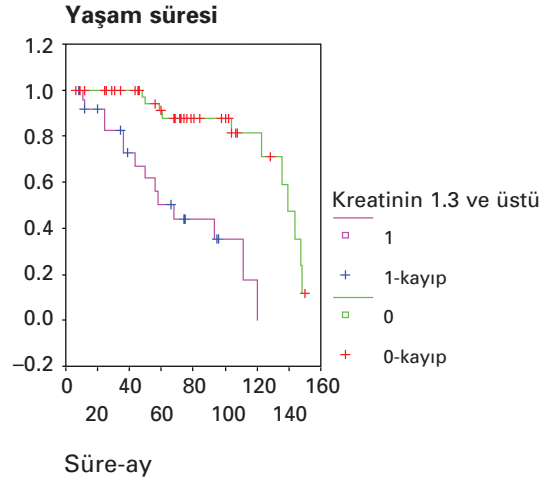
Şekil 3. Başlangıç kreatinin düzeyinin 2 katına çıkması ve/veya SDBY gelişmesi son nokta olarak kabul edildiğinde Kaplan-Meier yöntemine göre renal sağkalım.

renal sağkalım sırasıyla %50 ve %20 iken renal yetmezliği olmayanlarda 5 ve 10 yıllık renal sağkalım %92 ve %82 idi. (log rank=0.001)

Başlangıç kreatinin düzeyinin iki katına çıkması ve/veya SDBY gelişmesi son nokta olarak kabul edildiğinde patolojik tanı sırasında nefrotik sendrom olup olmaması, yaşın 30'un üzerinde olup olmaması ve cinsiyetin renal sağkalımı anlamlı etkilemediği görülmüştür (log rank=ad).

Aynı noktaya göre kendi başlarına IS, ACE-I veya ATRA, statin, Omega-3, kullanımları renal sağkalımı anlamlı etkilemezken (log rank=ad); kendi başına KKB (log rank=0.001) veya antiagregan kullanımının (log rank=0.03) renal sağkalımı kötü yönde etkiledikleri görülmüştür.

Tek yönlü varyans analizine göre if (0.003), gs (0.01), patolojik tanı sırasındaki SKB (0.05), DKB (0.04) serum kreatinin düzeyinin (0.04), son 3 kontrolde medyan değeri alınan SKB (0.05) ve DKB (0.05) ve izlem sonunda K/PR (0.02) ve NP (0.03) durumlarının, Omega-3 (0.001), KKB (0.02), antiagregan (0.04), simvastatin (0.05) kullanımının başlangıç kreatinin düzeyinin iki katına çıkması ve/veya SDBY gelişmesi son nokta olarak kabul edildiğinde renal sağkalımı anlamlı olarak etkileyen faktörler olduğu görülmüştür. Bunun yanında cinsiyet, diğer histolojik bulguların (ta, kresent), patolojik tanı sırasındaki yaşın, dipstik ile proteinüri ve/veya hematüri varlığının, 24 saatlik idrar protein değerlerinin, IgA düzeyinin yüksek olup olmamasının,



Şekil 4. Başlangıç kreatinin düzeyinin 2 katına çıkması ve/veya SDBY gelişmesi son nokta olarak kabul edildiğinde patolojik tanı sırasında renal yetmezlik olup olmamasına göre renal sağkalım.

serum albümin, kolesterol ve trigliserid düzeylerinin renal sağkalımı anlamlı olarak etkilemediği bulunmuştur.

Cox-regresyon hazard modeline göre renal sağkalımı etkileyen risk faktörleri ise Tablo VIII'de gösterilmiştir.

Tartışma

Hastaların ortalama yaşı 28.9 ± 10.5 yıl idi. Bugüne kadar yapılan yayınlarda bildirilen yaş ortalamaları 22 ve 40 arasında değişmekle birlikte çoğunlukla 25-30'dur (7). Hastaların erkek/kadın oranı 55/20 idi ve diğer yayınlarda bildirilen 3/1 oranıyla uyumluydu (3). Hastaların %25'inin patolojik materyalinde interstisyel fibroz tespit edilmişti. Bu bulgu diğer yayınlarda da uyumludur (%20-30) (8,19). Patolojide kresent oluşumu 6 (%8) hastada görülmüştür. Bu bulgu diğer literatürlerde bildirilen %5'ten biraz fazla idi (9).

Yaşla klinik farklılıklar görülmekle birlikte en yaygın bulgu özellikle genç hastalarda hematüridir (3). Bizim hasta popülasyonumuzda da en sık görülen idrar bozukluğu dipstik ile tespit edilen hematüriydi (%92). Tek başına proteinüri 6 (%8), nefrotik sendrom ise 9 (%12) hastada mevcuttu; Her iki durumun da IgA nefropatisinde nadir görüldüğü bildirilmiştir (3).

Patolojik tanı sırasında bizim hastalarımızın %43'ünde hipertansiyon mevcuttu. Literatürde bu veri %6 ile %49 arasında değişmektedir (7). Bu farklılık tanı sırasında hastalığın hangi evrede olduğuyla

Tablo III. İzlem süresi sonunda tedavilerin etkileri (t-testi, MWU testi)

TEDAVİ

	IS		ACE-I /ATRA		KKB		Statin		Antiagregan		Omega-3					
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-				
kr	3.3	3.2	ad		4.4	2.9	0.01	4.1	2.9	ad	4.1	2.1	0.01	2.9	3.6	ad
ld. pr. (gün)	2.8	0.9	0.01		1.3	1.1	ad	2.4	0.8	0.001	1.4	0.7	0.05	0.8	1.6	0.05
alb	3.3	4.0	0.01		3.7	4.0	ad	3.7	4.0	0.03	3.9	4.0	ad	4.0	3.9	ad
SKB	121.4	129.1	ad		133.1	126.9	ad	131.9	127.3	ad	130.2	125.5	ad	123.9	134.7	0.01
DKB	80	83.1	ad		84.4	82.3	ad	85	82.1	ad	83.2	82.1	ad	80	86.6	0.01
kol	211	187.5	ad		201.9	187	ad	207.5	179.5	ad	183.4	203.6	ad	181.3	202.1	ad
tg	179.2	129	0.03		158.6	128.3	ad	165.3	123.5	ad	129.6	146.9	ad	153.8	121.2	0.04
KRP	29.6	38.3	ad		26.3	40.6	0.01	25.8	40.1	0.01	39.5	41.2	ad	41.3	32.6	ad
NP	33.3	37.9	ad		30.3	39.3	0.05	28	40.3	0.01	34.3	41.5	ad	41.5	35	ad

Not: ld. pr.=ldrar protein, kr=kreatinin, Hb=hemoglobün, Kolest=kolesterol, tg=trigliserid, alb=albümin

ve kan basıncı yüksekliği tanımıyla ilgili olabilir. Nitekim çalışmaya dahil olan hastaların %32'sinde tanı sırasında yüksek kreatinin mevcutken bu oran literatürde %2 ile %59 arasında değişmektedir (7).

Serum IgA hastaların yaklaşık 1/3'ünde yükselmiştir (3). Bizim hastalarımızın da 25'inde (%33.3) serum IgA düzeyi yüksek bulunmuştu.

IgA nefropatisi önceleri benign hematüri olarak adlandırılmış olsa da daha sonraki yayınlara göre SDBY'nin sık görülen bir nedeni olduğu kabul edilmektedir. Her ne kadar da yayınlar arası farklılıklar olsa da hastaların %20-30'unda 20 yıl içinde SDBY görüldüğü bildirilmiştir (3). Bildirilen bu farklı sonuçların hastalığın kendi seyrindeki farklılıklardan, merkezler arası biyopsi yapma kriterlerindeki değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir. On üç yıllık izlem sonunda bizim hasta popülasyonumuzda 23 hastada (%30.7) SDBY gelişirken 13'ünde (%17) renal fonksiyon kaybı (serum kreatinin düzeyi ≥ 1.3 mg/dl) vardı.

Hafif hastalık durumlarında kendiliğinden proteinüride remisyonlar bildirilmişse de genel kanı zaman içerisinde hastalığın yavaş bir ilerleme gösterdiğidir (3). Schena ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analizde tedavi görmeyen hastaların %28.5'inde, tedavi gören (immünosupresif ve/veya steroid) hastaların ise %49'unda proteinüride komplet veya parsiyel remisyon olduğu görülmüştür (10). Bizim hastalarımızda düşük oranda (%17) immünosupresif kullanılmasına rağmen komplet veya parsiyel remisyon oranı %44'tür.

IgA nefropatisinin heterojen bir klinik tabloyla ve progresyonla seyretmesi tedavi protokolü oluşturmakta zorluklar yaratmaktadır (4). Bugüne kadar oluşturulmuş kesin bir tedavi protokolü olmasa da çalışmalarla etkinliği kanıtlanmış bazı tedavi şekilleri mevcuttur (8,11-16). Bunlar immünosupresif ilaçlar (steroid, siklofosamid, azatioprin), antihipertansif ilaçlar (ACE-I, ATRA, kalsiyum kanal blokerleri), antitombosit ilaçlar (dipiridamol), balık yağı ve statinlerdir.

Bizim hasta popülasyonumuzda sadece 13 hasta herhangi bir veya birden fazla immünosupresif kullanmıştı. Bu hastaların patolojik tanı sırasında 24 saatlik idrarda protein düzeyleri diğerlerinden anlamlı olarak yüksekti (Tablo II). Yine bu hastalarda izlem sonunda bu düzeyin immünosupresif kullanmayan hastalarinkine göre anlamlı olarak yüksek kaldığı görülmektedir (Tablo III). Schena ve arka-

Tablo IV. Cox-regresyon hazard modeline göre renal sağkalımı (başlangıç kreatinin düzeyinin iki katına çıkması ve/veya SDBY gelişmesi son nokta olarak kabul edildiğinde) etkileyen risk faktörleri

Risk Faktörleri	OR	P
Kreatinin	30.2	0.01
İnerstisyel fibroz	17.8	0.04
DKB (tanı)	5	0.05
SKB (son 3 kontrol)	5	0.05
Omega-3	5	0.001
ACE-I ve ATRA	1.2	0.05
SKB (tanı)		ad
DKB (ilk)		ad
NP		ad
K/PR		ad
KKB		ad
Statin		ad
Antiagregan		ad

daşları tarafından bildirilen immüno-supresif kullanımdan sonra proteinüride anlamlı düşüş bizim verilerimizde görülmemektedir. Bu durum izlem süremizin uzunluğu ve hasta sayısının azlığıyla açıklanabilir. Nitekim Goumenos ve arkadaşlarının azatioprin ve steroid tedavisi ile yaptığı çalışmada da 10 yıllık izlem sonunda proteinüri açısından remisyonun kullandıkları tedavi ve kontrol grupları arasında farklılık göstermediği görülmüştür (8). Çalışmamızda izlem sonunda diğer bulgular açısından da immüno-supresif tedavi alan ve almayan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo III).

IgA nefropatisinde ACE-I ve ATRA'lerin hem antihipertansif hem de antiproteinürik etkisinden yararlanılmaktadır. Diyabetik olmayan proteinürik renal hastalıklarda ACE-I inhibitörlerinin proteinüri üzerindeki azaltıcı ve renal fonksiyonda azalmayı yavaşlatıcı etkisi bilinmektedir (17). Bu nedenle bu ilaçların IgA nefropatisinde de hem hipertansif hem de normotensif proteinürik (>1gr/dl) hastalarda kullanılması önerilmektedir. Ancak IgA nefropatisinde ACE-I kullanımı ile ilgili az sayıda yayın vardır. Bu yayınların bazılarında proteinürinin azaldığı; ancak renal fonksiyonun etkilenmediği gösterilirken, bazılarında her ikisinin de etkilenmediği görülmektedir (18,19). Bizim çalışmamızda 31 hasta ACE-I veya ATRA kullanmaktaydı. Başlangıçta bu ilaçları kullanan ve kullanmayan hastaların özellikleri arasında fark yoktu (Tablo II). İzlem sonunda bu ilaçları kullanan hastaların kullanmayanlara göre medyan serum kreatinin ve 24 saatlik idrar protein düzeyi değerleri daha dü-

şük; KR ve/veya PR'ye giren hastaların sayısı daha yüksek olmakla birlikte fark anlamlı değildi (Tablo III).

KKB'ler antihipertansif olarak 17 hastada kullanılmıştır. Bu hastaların başlangıçta SKB'si kullanmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo II). Bu hastaların sadece üçü aynı zamanda ACE-I veya ATRA kullanıyordu. İzlem sonunda KKB kullanan hastalarda kullanmayanlara göre serum kreatinin ve 24 saatlik idrar protein düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü (Tablo III). Bunun ACE-I kullanılmamasına (17 hastadan 14'ü) bağlı olup olmadığını söylemek renal fonksiyonun birden fazla faktörden etkilenebildiği göz önüne alındığında oldukça zordur. Banniste ve arkadaşlarının enapril ile nifedipini karşılaştırdığı bir çalışmada ACE-I alan hastalarda proteinürinin anlamlı olarak daha çok azaldığı ama renal fonksiyon kaybında iki ilaç arasında farklılık görülmediği gösterilmiştir; ancak bu çalışmada izlem oldukça kısadır (18).

IgA nefropatisinde statin tedavisiyle Buemi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 6 aylık fluvastatin tedavisi sonrası proteinürinin azaldığı gösterilmiştir (15). Bizim çalışmamızda statin kullanan 17 hastanın başlangıçta 24 saatlik idrar proteini ve kolesterol düzeyleri anlamlı olarak yüksekti (Tablo II). Bu ilaç yüksek proteinürisi olan hiperkolesterolemik (nefrotik sendromlu tüm hastalar) hastalarda kullanılmıştı. Ayrıca bu hastaların tamamı mutlaka diğer ilaçlardan bir veya birden fazlasını da kullanmaktaydı. İzlem sonunda bu hastaların 24 saatlik

idrar protein düzeyleri diğerlerine göre hâlâ anlamlı olarak yüksekti (Tablo III). Buemi ve arkadaşları (17) tarafından yapılan çalışmada ise hastaların proteinürisi hafif-orta düzeydeydi ve izlem sadece 6 aydı. Bu ilaçlarla daha kesin bir sonuca varmak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Antiagregan (dipiridamol) başlanan hastaların (41 hasta) histopatolojilerinde if oranı, kullanmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo II). Bu hastaların 18'i aynı zamanda ACE-I, 6'sı ise KKB kullanılmaktaydı. Bu hasta grubunun izlem sonunda hem serum kreatinin hem de idrarda 24 saatlik protein düzeyleri antiagregan kullanmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo III). Bu ilaçlarla yapılan hemen hemen tüm yayınlarda dipiridamol ile birlikte varfarin kullanımı görülmektedir. Bu yayınların bazıları bu ilaçların proteinüri azalması ve renal fonksiyon korunması açısından yararlı, bazıları ise yetersiz olduğunu göstermiştir (20,21). Bizim çalışmamızda antiagregan olarak sadece dipiridamol kullanılmıştır. İzlem sonunda bu hasta grubunda görülen yüksek 24 saatlik idrar protein düzeyleri ve serum kreatinin düzeyleri başlangıçta zaten ilerlemiş olan böbrek dokusunun kaybına bağlanmıştır (yüksek if değeri).

IgA nefropatisi tedavisinde belki de en çok tartışılan tedavi omega-3 yağ asitleridir. Bu ilaçların sitokin yapımını azaltıp, membran akışkanlığını ve trombosit agregasyonunu azaltarak renal hasarın neden olduğu renal fonksiyon kaybının progresyonunu engellediği düşünülmektedir. Donadio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1 yıl omega-3 yağ asidi kullanan hastalarda 2 yıllık izlem sonunda renal fonksiyon kaybının anlamlı olarak azaldığı; ancak proteinüri ile kan basınçlarında azalma olmakla birlikte bu azalmanın anlamlı olmadığı gösterilmiştir (16). Bazı yayınlarda ise bu ilacın IgA nefropatisinde faydası gösterilememiştir (22). Nolin ve arkadaşlarının yayınladığı bir meta-analizde proteinürisi 1-3 gr/dl veya >3 gr/dl olan, ancak renal klirensi 70 ml/dak altında bulunan hastalarda omega-3 yağ asitlerinin kullanılması önerilmektedir (23). Bizim çalışmamızda başlangıçta omega-3 yağ asidi başlanan hastalarla (42 hasta) başlanmayan hastalar arasında fark yoktu (Tablo II). İzlem süresi sonunda 24 saatlik idrar protein düzeylerinin, SKB ve DKB'nin diğer gruba göre anlamlı olarak düşük olduğu görülmektedir; serum kreatinin düzeyinin de anlamlı olmakla birlikte kullanmayan hasta grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Tablo III). Bu has-

taların 16'sı aynı zamanda ACE-I, 10'u ise KKB kullanılmaktaydı. O nedenle bu etkilerin sadece omega-3 yağ asidine bağlı olup olmadığını söylemek oldukça zordur. Belki de bu ilaçların aditif etkisi söz konusudur.

Bizim serimizde serum kreatinin düzeyinin başlangıçtaki 2 katına çıkması son nokta kabul edildiğinde 5 ve 10 yıllık sağkalım sırasıyla %78 ve %60'tır. Yapılan çalışmalarda 10 yıllık sağkalım için %57 ve %94 arasında değişen rakamlar verilmektedir (7). Asya ve Avrupa'daki yayınlarda sağkalım %80, Amerikadaki yayınlarda ise %60 civarında olduğu görülmektedir. Bu farklı bildirimlerin nedenleri: bazı çalışmalarda semptomların başlangıcının, bazı çalışmalarda ise patolojik tanının hastalık başlangıcı kabul edilmesi; biyopsi endikasyonlarının merkezler arası farklılıklar göstermesi; hasta gruplarının başlangıçta farklı bulgulara sahip olması olabilir. Bizim çalışmamızda patolojik tanının konulması hastalık başlangıcı olarak kabul edilmiştir; Merkezimizde 1990'ların başlarında renal biyopsi proteinürisi olmayan hastalara yapılmamaktaydı; patolojik tanı sırasında hasta grubumuzun %43'ü hipertansifti, %33.3'ünün renal fonksiyon kaybı vardı. Bu nedenler 10 yıllık renal sağkalımın %60 olmasını açıklamaktadır. Ayrıca Merkezimizin bir referans hastanesi olması ve daha hafif seyirli vakaların sevk edilmemesi diğer bir neden olabilir.

Üç farklı son noktaya (Şekil 1-3) göre hesaplanan renal sağkalımın birbirinden çok farklı olmaması (örneğin kreatinin 1.3 ve üzeri son nokta kabul edildiğinde 10 yıllık renal sağkalım %58 iken SDBY son nokta kabul edildiğinde 10 yıllık renal sağkalım %60) belli bir grup hastanın serum kreatinin düzeyinin yani renal fonksiyonunun zamana rağmen korunduğunu düşündürmüştür; bu grup hastaların patolojik tanı sırasında serum kreatininini 1.3 mg/dl altında olan hastalar olduğu düşünülmüştür. Şekil 4'te de görüldüğü gibi bu hastaların renal sağkalımı diğerlerine göre anlamlı olarak daha iyidir (10 yıllık sağkalım %82'ye karşılık %20, log=0.002). Bu bulgu başlangıçtaki serum kreatininin hastalarda renal sağkalımı en çok etkileyen faktör olduğunu doğrulamaktadır (Tablo IV).

Birçok yayında histopatolojik bulgular olarak gs ve if hem tek yönlü varyans hem de Cox-Regresyon analizlerinde renal sağkalımı etkileyen en güçlü faktörler olarak bulunmuştur (9,24,25). Bizim çalışmamızda da gs tek yönlü varyans analizinde, if ise her ikisinde de sağkalımı etkileyen faktörler olarak bu-

lunmuştur. Kresent oluşumu ise bazı çalışmalarda kötü prognostik faktör (26) olarak gösterilmişse de bizim çalışmamızda etkisiz bulunmuştur. Klinik bulgular olarak tanı esnasında serum kreatinin düzeyi (9,24,25), arteryel kan basıncı (9,24) ve proteinüri (9,25,26) birçok çalışmada bağımsız anlamlı risk faktörü olarak bulunmuştur. Özellikle başlangıçta nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalarda renal sağkalımın kısa olduğu bildirilmiştir (3). Bizim çalışmamızda patolojik tanı sırasındaki serum kreatinin düzeyinin Cox-regresyon analizinde renal sağkalımı en kuvvetli etkileyen risk faktörü olduğu görülmüştür. Tek yönlü varyans analizinde tanı sırasındaki hem SKB hem de DKB anlamlı risk faktörüken, Cox-regresyon analizinde sadece DKB'nin anlamlı olduğu görülmüştür. Bunun nedeni antihipertansif ilaçların Cox analizine alınmasından dolayı olabilir. Ayrıca çalışmamızda patolojik tanı sırasında dipstik ile tespit edilen proteinürinin ve 24 saatlik idrar protein değerinin anlamlı risk faktörü olmadığı bulunmuştur. Başlangıçta nefrotik sendrom olup olmamasına göre log-rank yöntemiyle karşılaştırılan renal sağkalımda anlamlı fark olmadığı görülmüştür; bu durum nefrotik sendromla başvuran hasta sayısının düşük olmasından kaynaklanmış olabilir. Ancak tedavi sonunda proteinürinin parsiyel veya komplet remisyon gösterme durumunun tek yönlü varyans analizinde renal sağkalımı etkilediği görülmüştür. Bu durum Cox'ta kaybolmaktadır. Bunun nedeni Cox'a proteinüriyi gereletici ilaçların eklenmesi olabilir. Bu bulgular başlangıç proteinüri düzeyinden çok izlemde proteinürinin remisyona girip girmemesinin ve tedaviyle azalıp azalmamasının renal sağkalımda daha etkili olduğunu düşündürmektedir. Bazı yayınlarda makroskopik veya mikroskopik hematüri varlığının iyi prognoza işaret ettiği gösterilmiştir (3,21,24). Bizim çalışmamızda mikroskopik hematürinin renal sağkalıma etki etmediği bulunmuştur. Arteryel kan basıncının kontrolünün tüm progresif renal hastalıklarda etkili bir faktör olduğu bilinmektedir (27). Hastaların izlem sonrası medyan SKB ve DKB değerlerinin tek yönlü varyans analizinde renal sağkalımı anlamlı etkilediği görülmüştür. Cox'ta ise sadece SKB değerinin anlamlı olduğu görülmektedir. Bazı yayınlarda erkek cinsiyetinin ve ileri yaşın risk faktörleri (28,29) olduğu bildirilmişse de bizim çalışmamızda her ikisi de etkisiz bulunmuştur. Bunların yanında serum IgA düzeylerinin yüksek olması, serum albümin, total kolesterol ve trigliserid düzeylerinin renal sağkalımı anlamlı olarak etkilemediği görülen diğer faktörlerdir.

Tek yönlü varyans analizinde KKB ve antiagreganların renal sağkalımı kötü yönde etkilediği görülmüştür; ancak bu etki kan basıncının (KKB kullanan hastalarda yüksek, Tablo II) ve if'nin (Antiagregan kullanan hastalarda çok, Tablo II) Cox'a girmesiyle ortadan kalkmaktadır. Bu veriler bu hasta gruplarında neden renal sağkalımın daha kötü olduğunu daha iyi açıklamaktadırlar. IS ilaçlar renal sağkalım üzerinde etkisiz bulunurken, ACE-I veya ATRA ve omega-3 yağ asitlerinin bağımsız olarak Cox'a göre renal sağkalımı anlamlı olarak etkilediği görülmüştür. Ancak ACE-I veya ATRA ve omega-3 yağ asitlerini tek başına alıp almamaya göre Kaplan Meier log rank hesaplarında renal sağkalım daha iyi görünmekle birlikte fark anlamlı değildi.

Sonuç olarak, Merkezimizde IgA nefropatisi prevalansı %20 ile tüm primer glomerülo nefritler arasında ikinci sıradaydı. Bu hastalarda 5 ve 10 yıllık sağkalım sırasıyla %78 ile %60'tu. Hastaların prognozunu en çok etkileyen faktörler serum kreatinin düzeyi, histopatolojide interstisyel fibroz ve glomerüler skleroz varlığı, başlangıçtaki diyastolik kan basıncı ve izlemdeki sistolik kan basıncıydı. ACEI ve omega 3 yağ asitlerinin sağkalımı olumlu yönde etkilediği görüldü. Bu sonucun bu ilaçların proteinüri remisyonunu ve kan basıncı regülasyonunu sağlamaları nedeniyle ortaya çıktığı düşünüldü. Ancak hastalığın kendi doğal seyrinin değişkenlik göstermesinin sağkalımı en çok etkileyen durum olduğu düşünüldü.

Kaynaklar

1. Levy M, Berger J. Worldwide perspective of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1988;12:340-47.
2. Russel MW, Mestecky J, Julain BA, et al: IgA-associated renal diseases: Antibodies to environmental antigens in sera and deposition of immunoglobulins and antigens in glomeruli. *J Clin Immunol.* 1986 Jan;6(1):74-86.
3. Feehally J. IgA Nephropathy and Henoch-Schönlein Nephritis. In Johnson RJ, Feehally J (eds) *Comprehensive Clinical Nephrology* second edition 2003;319-329. Harcourt Publishers Limited 2003.
4. Feehally J. IgA Nephropathy and Henoch-Shönlein-Purpura. In Brady HR, Wilcox CS (eds), *Therapy in Nephrology and Hypertension* second edition 2003;165-176. Saunders 2003.
5. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 1958;53:457-81.
6. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc [B]* 1972;34:187-220.
7. Giuseppe D'Amico. Natural History of Idiopathic IgA Nephropathy: Role of Clinical and Histological Prognostic Factors. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:227-37.
8. Goumenos DS, Daviourous P, El-Nahas AM, Ahuja M, Short-

- land JR, Viachojannis JG, Brown CB. Prednisolone and Azathioprine in IgA Nephropathy. *Nephron Clin Pract.* 2003;93:58-68.
9. Bögenschütz O, Bohle A, Batz C, et al. IgA Nephritis: On Importance of Morphological and Clinical Parameters in the Long-Term Prognosis of 239 Patients. *Am J Nephrol* 1990;10:137-47.
 10. Schena FP, Montenegro M, Scivittaro V. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials in Patients with Primary IgA Nephropathy (Berger's Disease). *Nephrol Dial Transplant* 1990;Suppl.1:47-52.
 11. Pozzi C, Balosca P, Fogazzi G, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *The Lancet* 1999;353:883-87.
 12. Ballardie WF, Roberts ISD. Controlled Prospective Trial of Prednisolone and Cytotoxics in Progressive IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2001;13:142-48.
 13. Rasche FM, Christoph HK, David C, Karges W, Jehle PM, Mertz A, Keller F. Cyclophosphamide Pulse Therapy in Advanced Progressive IgA Nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2003;93:131-36.
 14. Praga M, Gutierrez E, Gonzalez E, Morales E, Hernandez E. Treatment of IgA Nephropathy with ACE Inhibitors: A Randomized and Controlled Trial. *JaM Soc Nephrol;* 2003: 1578-83.
 15. Buemi M, Allehra A, Corica F, Aloisi C, Giacobbe M, Pettinato G, Corconello A, Senatore M, Frisina N. Effect of fluvastatin on proteinuria in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;67:427-31.
 16. Donadio JV, Bergstralh EJ, Kenneth P et al. For the Mayo Nephrology Collaborative Group. A Controlled Trial of Fish Oil in IgA Nephropathy. *N Engl J Med.* 1994;331:1194-99.
 17. The GISEN group: Randomised placebo controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857-63.
 18. Bannister KM, Weaver A, Clarkson AR, Woodroffe AJ: Effect of angiotensin converting enzyme and calcium channel inhibition on progression og IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 1995;111:184-193.
 19. Cheng IKP, Fang GX, Wong MC, Ji YL, Chan KW, Yeung HWD: A randomised prospective comparison of nadolol captopril with or without ticlopidine on disease progression of IgA nephropathy. *Nephrology* 1998;4:19-26.
 20. Walker RG, Yu SH, Owen JE, et al: The treatment of mesangial IgA nephropathy with cyclophosphamide, dipyridamol and warfarin: a two-year prospective trial. *Clin Nephrol* 1990;34:103-107.
 21. Lee GSI, Choong HL, Chang GSC, Woo KT. Three-year randomised controlled trial of dipyrimadole and low-dose warfarin in patients with IgA nephropathy and renal impairment. *Nephrology* 1997;3:117-121.
 22. Bennett WM, Walker RG, Kincaid-Smith P. Treatment of IgA nephropathy with eicosapentaenoic acid (EPA). A two-year prospective trial. *Clin Nephrol* 1989;31:128-129.
 23. Nolin L, Courteau M. Management of IgA nephropathy: Evidence-based recommendations. *Kidney Int.* 1999; 70; 56-62.
 24. Katafuchi R, Oh Y, Hori k, Komota T, Yanase T et al. An important role of glomerular segmental lesions on progression og IgA nephropathy: A multivariate analysis. *Clin Nephrol* 1994;41:191-98.
 25. Kobayashi Y, Kokubo T, Horii A, Hiki Y, Tateno S. Prognostic prediction of long-term clinical course in individual IgA nephropathy patients. *Nephrology* 1997;3:35-40.
 26. Packham DK, Yan HD, Hewitson TD, Nicholls KM, Fairley KF, Kincaid-Smith P. The significance of focal and segmental hyalinosis and sclerosis and nephrotic range proteinuria in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1996;46:225-29.
 27. Abbate M, Remuzzi G. Progression of Renal Insufficiency, part two: Mechanisms. In Massry SG, Glasscock RJ (eds); *Massry And Glasscock's Textbook Of Nephrology* (fourth ed) 2001;1210-1217. Lippincott Williams And Wilkins 2001.
 28. D'Amico G, Minetti L, Ponticelli C, Fellin G, Ferrario F et al. Prognostic indicators in idiopathic IgA mesengial nephropathy. *Q J Med* 1986;59:363-378.
 29. Droz D, Kramar A, Nawar T, Noel LH. Primary IgA nephropathy: Prognostic factors. *Contrib Nephrol* 1984;40:202-207.