



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**LUPUS NEFRİTİNİN KLİNİK VE LABORATUVAR  
ÖZELLİKLERİ, RENAL SAĞKALIM VE HASTA  
SAĞKALIMI İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER**

**İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi**

**Dr. Nurbanu İNCİ**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Sinan TRABULUS**

**İSTANBUL-2019**

## TEŞEKKÜR

Tez öğrencisi olmaktan ve beraber çalışmaktan büyük zevk aldığım sevgili hocam Doç. Dr. Sinan Trabulus'a,

Bu süreçte bizden akademik yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarımız Prof. Dr. Emire Seyahi ve Prof. Dr. Nurhan Seyahi'ye,

Bir baba şefkati ile bize yol gösteren İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fuat Hulusi Demirelli'ye,

Her zaman en güncel bilgileri, tecrübeleri ile harmanlayarak biz asistan hekimlerine bin bir emek ile İç Hastalıkları hekimliğinin inceliklerini öğreten tüm Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Öğretim üyeleri ve uzman hekimlerine,

Varlıklarını devamlı hissettiren, sevgi ile yanımda olan ve bütün kahrımı çeken biricik annem Ayşe İnci, babam Nurettin İnci ve canözüm bal kardeşim Nurullah İnci'ye,

Beni kırmayıp zamanını ayıran, tüm istatistiksel analizlerimle emekle ve özveriyle ilgilenen sevgili Haliç Üniversitesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Alev Bakır'a,

Çalışmam boyunca bana yardımcı olan, taramaları birlikte yürüttüğümüz, o dönem intörnüm şu an meslektaşım olan Drit Gashi'ye,

Beraber anılarımı paylaştığım başta eşkıdemim olmak üzere tüm asistan hekim arkadaşlarıma,

Bana her daim yardımcı olan, hiçbir isteğimi kırmayan poliklinik personellerimiz Semih Karakaya ve Ünal Sarıtaç'a

en samimi duygularıyla tek tek teşekkür ederim...

**Dr. Nurbanu İNCİ**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
ÖZET .....	vii
ABSTRACT .....	viii
1. GENEL BİLGİLER.....	1
2. AMAÇ .....	19
3. METOD .....	20
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA .....	58
6. KAYNAKLAR .....	65
7. EKLER.....	73

## KISALTMALAR

SLE: Sistemik lupus eritematozus

AFAS: Antifosfolipid sendromu

LN: Lupus nefriti

SLEDAI-2K: SLE disease aktivasyon indeksi

IM: Işık mikroskopisi

IF: İmmunfloresans mikroskopi

EM: Elektron mikroskopi

Bx: Biyopsi

GBM: Glomerüler bazal membran

İK: İmmun kompleks

MHC: Majör histokompatibilite kompleksi

HLA: Human lökosit antijen

EBV: Ebstein Bar virüs

IL-17: İnterlökin 17

IL-10: İnterlökin 10

IFN- $\alpha$ : İnterferon alfa

ANA: Anti nükleer antikor

Anti-dsDNA: Anti-çift zincir DNA

Anti-RNP: Antiribonükleoprotein

Anti-SM: Anti düz kas

ANCA: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor

C1-C4, C1q: Kompleman C1-4, Kompleman C1q

anti-BLyS/BAFF: B-lymphocyte stimulator/ B-cell activating factor

SS: Sabah sertliği

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

sCr: Serum kreatinin  
uPKO: idrar protein kreatinin oranı  
CRP: C-Reaktif protein  
HT: Hipertansiyon  
KBH: Kronik böbrek hastalığı  
ABH: Akut böbrek hasarı  
MCD: Minimal değişiklik hastalığı  
RPGN: Rapidly progresif glomerülonefrit  
TMA: Trombotik mikroangiopati  
TTP: Trombotik trombositopenik purpura  
MAHA: Mikroangiopatik hemolitik anemi  
PRES: Posterior reversibl ensefalopati  
FEN: Febril nötrojeni  
AVN: Avasküler nekroz  
SDBY: Son dönem böbrek yetersizliği  
RRT: Renal replasman tedavisi  
HD: Hemodiyaliz  
PD: Periton diyalizi  
Tx: Transplantasyon  
PLN: Proliferatif lupus nefriti  
DPLN: Diffuz proliferatif lupus nefriti  
FPLN: Fokal proliferatif lupus nefriti  
MLN: Membranöz lupus nefriti  
A/C: Aktivite/ Kronisite  
G/S: Global/ Segmental  
NIH: National Institutes of Health

ACR: American College of Rheumatology

EULAR:European League Against Rheumatology/Avrupa Romatizma Birliği

KDIGO:The Kidney Disease Improving Global Outcomes

ISN/RPS: International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society

SLICC: Sistemik Lupus Uluslararası İş Birliği Klinikleri

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

RAS: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi

PQ: Hidroksiklorokin

KS: Kortikosteroid

Cyc: Siklofosamid

Rtx: Rituksimab

MPA: Mikofenolik asit

MMF: Mikofenolat mofetil

AZA: Azatiyopurin

KNİ: Kalsinörin inhibitörü

SD: Standart sapma

SE: Standart error

RKÇ: Randomize kontrollü çalışma

SMR: Standart mortalite riski

## ÖZET

**Giriş ve amaç:** Lupus nefriti (LN), sistemik lupus eritematozus (SLE)'un sık ve ciddi bir tutulumu olup uzun süreli renal ve hasta sağkalımını olumsuz etkilemektedir.

**Metod:** 1994-2019 yılları arasında LN tanılı hastalar tarama formuna göre değerlendirildi. Hastaların demografik bilgileri, tanı süreleri, SLEDAI-2K skorları, renal alevlenmeleri, komorbiditeleri, ekstrarenal tutulumları, biyopsileri, otoantikörleri, tanı anındaki ve tedavinin 1. (varsa 5. yılı) ve son değerlendirmedeki GFR, serum kreatinin, proteinüri değerleri, almış olduğu tedavi rejimleri ve yan etkileri kaydedildi. Renal sonlanım gelişmiş olan hastalar, aldıkları RRT türleri, ölen hastalar, ölüm nedenleri ve ölen hastaların son renal durumları incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya 145 hasta (116K/29E) alındı. Başlangıçta kreatinin 1.19 mg/dl, GFR 87 ml/dk ve proteinüri 4.4 gr/gün bulundu ve hastaların %67'sinde hematüri vardı. Son kontrolde kreatinin 1.35 mg/dl, GFR 90 ml/dk, proteinüri 825 mg/gün saptandı ve hastaların %18'inde hematüri vardı. Proliferatif LN nefriti olan ve olmayan hasta oranı, kadınlarda 1.9 erkeklerde ise 2.6 olup; erkek hastalarda proliferatif LN riskinin artmış olduğu görüldü. Anti-Sm, anti-SS-A/B ve AFAS antikörleri, MSS, kardiyak ve hematolojik tutulumların kreatinin, GFR ve proteinüri üzerine etkileşimi saptandı. RRT tedavisi başlanan hastaların %80'inin ve hasta ölümlerinin %66'sının proliferatif LN olduğu görüldü. Hastaların %13.7'sinde RRT başlandı. Hasta mortalite oranı %7.9 idi.

**Sonuç:** Çalışmamızda hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, anti-fosfolipid sendromunun, MSS ve kardiyak tutulumun daha sık olduğu gözlemlendi. Erkek hastalarda LN ve proliferatif LN riskinin artmış olduğu görüldü. Hastaların önemli kısmının proliferatif LN ve pür class 4 LN olduğu saptandı. Anti-SS-A/B, AFAS antikörü ve extrarenal tutulumların eşlik ediyor olmasının prognoz açısından GFR, kreatinin ve proteinüri seyrini olumsuz etkilediği görüldü.

## ABSTRACT

**Introduction:** Lupus nephritis (LN) is the most common and severe involvement of systemic lupus erythematosus (SLE), adversely affecting long-term renal and patient survival.

**Methods:** Patients were selected according to the screening form between 1994-2019. Demographic information, duration since diagnosis, SLEDAI-2K scores, renal flares, comorbidities, extra renal involvements, biopsies, autoantibodies, GFR at the time of diagnosis and 1<sup>st</sup> (5th year if there is) and last evaluation of treatment, serum creatinine, amount of proteinuria, the commenced treatment regimens and their side effects were documented.

**Results:** 145 patients (116F/29M) were included. Initially, serum creatinine was 1.19 mg/dl, GFR was 87.0 ml/min, proteinuria was 4.4 g/day and 67% had hematuria. In the final, serum creatinine was 1.35 mg/dl, GFR was 90 ml/min, proteinuria was 825 mg/day and 18% of the patients had hematuria. 68% of our patients were found as proliferative LN and 40% were found as pure class 4 LN. The proportion of patients with and without proliferative LN nephritis was 1.9 in females and 2.6 in males. In addition, Anti-Sm, anti-SS-A/B and AFAS antibodies, CNS, cardiac and hematological involvement were found effect on serum creatinine, GFR and proteinuria. RRT was started in 13.7% of the patients. Patient mortality rate was 7.9%.

**Conclusion:** HT, CKD, AFAS, CNS and cardiac involvement were more common. Male patients had an increased risk of having PLN. The presence of anti-SS-A/B, AFAS antibody and extra renal involvement (CNS, cardiac) had a negative impact in the course of GFR, serum creatinine and proteinuria. Furthermore, patients who started RRT and a significant portion of the patient who died were patients with proliferative LN.



# 1. GENEL BİLGİLER

## TANIM

Sistemik lupus eritematozus (SLE); kronik, inflamatuvar, sebebi bilinmeyen, alevlenme ve remisyonlarla seyreden, otoimmün, birçok organ ve sistemi tutan, nükleer antijenlere karşı otoantikör pozitifliği gösteren bir bağ dokusu hastalığıdır [1][2][3].

Klinik seyir oldukça geniş olup; ateş, konstitüsyonel bulgular, rash, artrit, serozit gibi tutulumlardan böbrek, santral sinir sistemi, kalp, akciğer gibi hayatı tehdit edici organ ve sistemlerin etkilenmesine kadar çeşitlilik gösterir [4].

## TARİHÇE

Lupus; Latince köken olarak kurt kelimesinden gelmekte olup, hastalık ilk kez 13. yüzyılda kullanılmaya başlanmış, 1833'de Bielt ve daha sonra öğrencisi Cazenava kronik dermatolojik bir rahatsızlık olarak lupusu tanımlamıştır. 1872'de Kaposi, 1890'da Osler cilt tutulumuna ek olarak sistemik özelliklerine dikkat çekmiş ve ilk kez böbrek tutulumundan bahsetmiştir. 1948'de Hargraves kemik iliğinde lupus eritematozus hücrelerini tanımlamıştır. 1957'de Holman ve Kunkel tarafından immunfloresan (IF) yöntem ile antinükleer antikör (ANA) varlığının gösterilmesi ve sonrasında ds-DNA antikörünün saptanması hastalığın patogeneğinde önemli gelişmeleri doğurmuştur [5][6].

## EPİDEMİYOLOJİ

Prevalansı yaş, cinsiyet, etnik gruplar, jeografik bölgeler ve tanıda kullanılan kriterlere göre farklılık göstermekle birlikte 100.000 de 15-200 arasındadır [7][8].

Hastaların %65'i doğurganlık çağındaki kadınlardır (K/E 8-15:1). Hastaların %20'si 16 yaş altında ve %15'i 55 yaş üstünde tanı almakta olup, bu gruplarda K/E oranı 2:1'e düşmektedir [5][7]. Çoğu araştırmalarda erkeklerde renal etkilenme kadınlardan daha sık görülmektedir. LUMINA(LUpus in MInorities NAture versus Nurture) çalışmasında erkek hastalarda daha erken ve ağır hastalık gidişatı saptanmıştır [9][10].

## ETYOLOJİ ve GENETİK FAKTÖRLER

Etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte; multipl genlerin çevresel faktörler

(kimyasallar, UV ışınları, silika vb.), sigara, stres, hormonlar, cinsiyet, mikrobiyal enfeksiyonlar, ilaçlar gibi tetikleyiciler sonucu anormal immun yanıt oluşturarak otoimmunitiyi başlattığına inanılmaktadır [11]. Genetik risk Avrupalılarda en düşük, Asyalılarda daha yüksek, Afrikalılarda ise en yüksek oranda bulunmaktadır [12].

TNF- $\alpha$ , IFN tip 1 /2, B lenfosit stimülatör (BLyS), IL6, IL17 ve IL10 gibi proinflamatuvar sitokinlerin artmış ekspresyonu mevcuttur. C1q,r,s, C2 ve C4'ün homozigot eksiklikliği SLE'ye güçlü bir predispozisyon oluşturur. FcR2A/3A, MBL, PDCD genleri nefrit; MCP-1 geni artrit ve vaskülit ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar dışında genom çalışmalarında HLA-A1, B8, DR 2, 3, 8, PTPN22, STAT4, IRF5, BLIK, BANK1, IRAK1, PRDM1, JAZF1, UHRF1BP1 ve TLR7genlerinin de katkıda bulunduğu gösterilmiştir [13]. Lupus nefriti (LN)'nde saptanan MYH-9, ACE, TNIP-1 ve APOL-1 genleri kötü prognoz ile ilişkilidir [14].

## OTOANTİKORLAR

SLE'de etkilenen organlardan daha çok cilt ve böbrek üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Her iki durumda da dokuda antikor ve komplemanın oluşturduğu immunkompleks (İK) birikimi ve inflamasyon belirgindir. Otoantikorlar LN patogenezi için çok önemlidir ve glomerülde İK birikimi tipik özelliğidir. ANA lupuslu tedavi edilmemiş hastaların %90'dan fazlasının serumunda bulunur. Oldukça hassas olmasına rağmen spesifik değildir. LN hastaları dsDNA, Sm antijeni, C1q, Ro (ribonükleoprotein kompleks), La (RNA-binding protein), nükleozom, membran fosfolipitleri ve diğer antijenlere karşı antikorlar bulundurur. Ancak bunlardan sadece anti-dsDNA, anti-nükleozom ve anti-  $\alpha$ -aktinin antikorları ile LN arasında güçlü bağlantı saptanmıştır. DsDNA antikorlarının glomerüler bazal membrana (GBM) doğrudan bağlanması ve ayrıca antikor ile GBM arasında kromatin gibi pozitif yüklü nükleozom bileşenlerinin çapraz bağlanması vardır. DsDNA antikoru hastalığa oldukça spesifik olup, titresi hastalık aktivitesi ile koreledir ve hastaların %70'inde serumda saptanmaktadır. Smith antikoru (Anti-Sm) oldukça spesifiktir, ancak nefritli hastaların sadece %15 ila 50'sinde saptanır. Anti-C1q antikoru aktif renal hastalık ve kötü prognoz ile ilişkilidir [15][16]. LN'de anti-Ro pozitifliğinin SDBY'e ilerleme için önemli olduğu vurgulanmıştır [17]. Tedavi edilmemiş lupusta özellikle LN'de hemolitik kompleman ve serum kompleman bileşenleri olan C3 ve C4 genelde düşüktür. Genellikle ikisi de düşük olmakla birlikte C4 düşüklüğünün olması klasik kompleman yolağının aktif olduğunu gösterir.

## **PATOGENEZ**

SLE’de patojenik faktörlerin aktifleşmesi self-toleransın bozulmasına, otoantikor ve immunkompleks oluşumuna yol açarak hedef hücre hasarı oluşturmaktadır. Kompleman kaskadı, apoptozisin azalması, bozulmuş adaptif immunité ve B hücreleri hastalığın merkezindedir [18][19].

LN, bir immün kompleks glomerülo nefritidir. Böbrekte İK’ler öncelikle subendotelial ve mezengial alanlarda daha sonra bazal membranda ve subepitelial alanda birikir. Proliferatif LN (PLN)’de subendotelial ve membranöz LN (MLN)’de ise subepitelial alanda İK bulunmaktadır. İK’lerin glomerüldeki yerleşimi; antijenlerin büyüklük, yük, spesifite, aviditesine ayrıca mezengiumun ve lokal hemodinaminin klirens kapasitesine bağlıdır. Özellikle subendotelial alandaki glomerüller İK’ler proinflatuar mekanizmaları (kompleman yolağı, lökosit Fc reseptörleri, proliferasyon ve matrix formasyonunu uyaran sitokinleri, prokoagulan faktörleri) aktive eder. Nukleozom, Toll-like reseptör 2 ve 9’a bağlanan rezidans dendritik hücreleri aktive eder. Bu yolakların aktivasyonu kompleman ilişkili renal hasar, intraglomerüler hipertansiyon, koagülasyon ve proteolitik enzimlerin salınımı ile sonuçlanır.

LN’de baskın glomerüller immünoglobulin IgG olmasına rağmen, IgA ve IgM onun dışında C1q ve C3 birikimi de sıklıkla görülür ve “full-house patern” modelini oluşturur. Güçlü glomerüller C1q boyanması LN’ni düşündürmektedir.

## **SLE’DE KLASİFİKASYON KRİTERLERİ**

SLE tanısı seroloji ve histopatoloji ile klinik olarak desteklenir. Tanısal kriterlerin yokluğunda, klinisyenler bu hastaları uygun şekilde yönetmek için çeşitli araştırma kuruluşları tarafından önerilen sınıflandırma kriterlerini kullanırlar (Tablo 1)[20].

American College of Rheumatology (ACR)’nin 1982’de çıkarıp 1997’de (LE hücresinin çıkarılması, immünolojik kriterlerin değiştirilmesi, antikardiyolipin antikorlarının eklenmesi) revize ettiği kriterler uzunca bir süredir kullanılmaktaydı [21][22]. Her ne kadar 10 yılı aşkın bir süredir kullanımda olsa da 1997 ACR kriterleri kutanöz lupus terimlerinin tekrarlanması, miyelit ve biyopsi kanıtlı LN gibi başvuru şekillerinin ihmal edilmesi gibi eksiklikler barındırmaktaydı. Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012 yılında yeni sınıflandırma kriterleri geliştirerek onayladı (Tablo 1). Tanı için en az bir

klirik ve bir immunolojik olmak üzere dört ve üzeri kriterin sağlanması veya biyopsi ile kanıtlı LN varlığında ANA/dsDNA pozitifliğinin olması ('stand alone' kriter) gerekmektedir [23]. SLICC Sınıflandırma kriterleri daha az yanlış sınıflandırma ve daha fazla duyarlılık ile sonuçlanmasına karşın daha az özgüllüğe sahiptir. Amezcua-Guerra ve ark., 1997 ACR ve 2012 SLICC kriterlerini karşılaştırmış ve performanslarını sağkalım için benzer bulmuşlardır [24].

**Tablo1.** ACR 1997 ve SLICC 2012 Tanı kriterleri karşılaştırmalı.

	<b>KLİNİK</b>	<b>İMMUNOLOJİK</b>
1. Malar rash	Akut/subakut kutanöz lupus	- ANA pozitifliği
2. Diskoid rash	Kronik kutanöz lupus	- Anti-dsDNA pozitifliği
3. Fotosensitivite	Non-skar alopesi	(üst sınır X 2)
4. Oral/nazofarengeal ülserler	Oral/ nazal ülser	- Anti-Sm pozitifliği
5. Noneroziv artrit	Sinovit (+SS)	- C3, C4 ve CH50 düşüklüğü
6. Plörit/perikardit	Serozit	- AFAS paneli pozitifliği (lupus antikoagulanı, antikardiyolipin
7. Renal hastalık (>500mg proteinüri/ dipstick ile +3/selüler bulgular)	Renal hastalık	Ig A*, Ig G veya Ig M ve beta2 glikoprotein Ig A*, Ig G veya Ig M antikoru, yabancı pozitif VDRL)
8. Nörolojik bozukluklar	Nörolojik bozukluklar	
9. Hematolojik bozukluklar	Hemolitik anemi	
10. İmmünolojik bulgular (anti-dsDNA/ anti-Sm/ AFAS paneli/ yanlış pozitif VDRL)	Lökopeni/lenfopeni	- Direk coombs pozitifliği (hemolitik anemi yokluğunda)
11. ANA pozitifliği	Trombositopeni	
	<b>Stand alone kriter: Bx kanıtlı LN+ ANA/anti ds-DNA</b>	

## **KLİNİK SEYİR**

Klinik seyir oldukça geniş olup; ateş, konstitüsyonel bulgular, rash, artrit, serozit gibi tutulumlardan böbrek, santral sinir sistemi, kalp, akciğer gibi hayati tehdit edici organ ve sistemlerin etkilenmesine kadar çeşitlilik gösterir. Deri ve müköz membran tutulumu en sık klinik bulgusudur. Perikardit en sık görülen kardiyak tutulum şeklidir. Daha ciddi olarak miyokardit ve Libman-Sacks fibrinöz endokardit gelişebilir. En sık pulmoner tutulum olmakla beraber akciğerde interstisyel fibrozis, pulmoner hipertansiyon ve intra-alveoler hemoraji gibi tablolar ortaya çıkabilir. Gastrointestinal etkilenme bulguları genellikle bulantı,

kusma ve karın ağrısıdır. Splenomegali ve lenfadenopati %25 hastada görülebilir. Mezenterik vaskülit nadir ancak perforasyona kadar gidebilen ve hayati tehlike oluşturabilen bir tutulum şeklidir. Vasküler manifestasyonları; Raynaud fenomeni, livedo retikularis, sekonder Antifosfolipid sendromu (AFAS)'na bağlı arteriyal veya venöz tromboz şeklinde olabilir. MSS'de baş ağrısı-mood değişikliklerinden, psikoz, nöbet, kranial ve periferik nöropatiler, CVH ve serebrite kadar gidebilen tutulumlar görülebilir [4][14][25].

Hastalık aktivitesi, ds-DNA düzeyi ve eritrosit sedimentasyon hızı artışı, kompleman düzeyi ve lenfosit sayımının düşüşü ile korelasyon gösterir. SLE'de CRP artışı beklenmez; görülmesi durumunda serozit ve artrit tablosu dışında enfeksiyon varlığını akla getirmelidir.

SLE'de renal etkilenimi de içeren hastalık aktivasyon kriterleri için SLEDAI-2K, BILAG, ECLAM ve SLAM-R skorlama sistemleri ve hastalık hasarı için SLICC/ACR damage index skorlama sistemi tanımlanmıştır. Bizim de çalışmamızda kullandığımız SLEDAI-2K skorlama sisteminde böbrek dışında; MSS, seroza, kas/eklem, vasküler, vizüel, cilt, hematolojik tutumlar, ateş, kompleman düşüklüğü ve dsDNA pozitifliğini içeren 24 parametre bakılmaktadır. Renal açıdan üriner sediment zenginliği, hematüri (büyük büyütmede 5'ten fazla eritrosit), steril piyüri (büyük büyütmede 5'ten fazla lökosit), proteinüri (>0.5 gr/24 saat) olmak üzere her biri 4 puan olan dört madde içermektedir [26][27].

## **LUPUS NEFRİTİ (LN)**

SLE hastalarının %35'inde tanı anında, %50-60'ında ise tanıdan sonraki 10 yıl içinde nefrit görülmektedir. LN gelişen hastaların %40-60'ı lupus teşhisi konulduğunda belirgin böbrek hastalığı olanlardır. Erkek cinsiyet, Afrika kökenli Amerikalılar, Asyalılar ve Hispaniklerde bu oran daha yüksektir [28]. LN, lupusun sık ve ciddi bir tutulumu olup uzun süreli renal ve hasta sağkalımını olumsuz etkilemektedir.

Kliniğe asemptomatik üriner anormalliklerle gelebileceği gibi hızlı ilerleyen kresentik glomerülo nefrit (RPGN) ve son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) şeklinde de başvurabilir. Böbrek tutulumu proteinüri (> 0.5 gr/gün), aktif idrar sedimenti (eritrosit/lökosit silendirleri, steril lökositüri, akantositler, hematüri) varlığı ya da serum kreatinininde (sCr) açıklanamayan bir yükseliş ile karakterizedir. Böbrek bulgularının görülme sıklığı Tablo 2'de özetlenmiştir [29]. Alışılmışın dışında; mesangiyal proliferasyon gibi immunsupresif tedavi gerektirmeyen benign böbrek lezyonları hematüri ile seyrederken, proliferatif lezyonlar sessiz sediment ile gidebilir [30].

**TABLO 2.**LN hastalarında böbrek bulgularının prevalansı (%).

Proteinüri	100
--Nefrotik sendrom	45-65
Hematüri	
--Mikroskobik	80
--Gross	1-2
--Glomerüler eritrosit kaçağı	10
Sedimette sellüler zenginlik	30
Renal fonksiyonda bozulma	40-80
--RPGN	10-20
--ABH	1-2
Hipertansiyon	15-50
Hiperkalemi	15

LN aktivitesi; estimated glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ya da 24 saatlik idrar toplanarak kreatinin klirensi hesaplanması, proteinüri ve idrar sedimentinin aralıklı incelenmesiyle izlenir. Nüksleri erken saptayarak tedaviye başlamak için bu üç parametrenin birlikte değerlendirilmesi önemlidir [31].

## **BİYOPSİ VE HİSTOPATOLOJİK KLASİFİKASYON**

Böbrek biyopsisi(bx) evreleme, aktivite ve kronisitenin değerlendirilmesi ile tedavinin şekillenmesi, tübüler ve vasküler etkilenmeyi de gösterebilmesi açısından önemli ve tanı için altın standarttır. [26] Böbreğin etkilenmesinin daha iyi anlaşılabilmesi için International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society (ISN/RPS) tarafından 2003 yılında 6 sınıf histopatolojik klasifikasyon oluşturulmuştur (Tablo 3)[32].

Class 1; immünofloresans/elektron mikroskopisi (IF/EM) ile tanımlanan İK'lerin mesangial birikimine sahip (ışık mikroskopisi-IM normal) minimal mezangial LN'dir.

Class 2; İK'lerin mezangiuma depolanması ile oluşan IM'de mezangial hiperselülerite/matriks genişlemesinin izlendiği mezangial proliferatif LN'dir.

IM'de subendotelyal immun depolanmalar (wireloops) ve proliferatif glomerüler değişiklikler tüm glomerüllerin %50'den azını içeriyorsa fokal proliferatif/ class 3, %50'den fazlasını içeriyorsa diffüz proliferatif/ class 4 LN'dir. Class 3 ve 4 LN, lezyonların histopatolojisine göre aktif (A) ve kronik(C) olarak ayrılmaktadır. Aktif ve sklerotik lezyonlar

hesaba katılarak yaygınlık hesaplanır. Class 4 LN etkilenen glomerülün yarısından fazlasını tutup tutmamasına göre segmental/ global (S/G) olarak ayrılmaktadır.

Class 5; glomerullerin yarısından fazlasının etkilendiği devamlı granüler subepitelyal depolanmalar ile karakterize membranöz LN'dir. Class 3 veya 4 LN'ye eşlik edebilir. Class 6; >%90 global glomeruloskleroz içeren, aktif lezyonun saptanmadığı nadir görülen ileri evre LN'dir [33][34].

**TABLO 3.**ISN/RPS 2003 LN klasifikasyonu.

<b>CLASS 1</b>	Minimal mesangial LN
<b>CLASS 2</b>	Mesangial proliferatif LN
<b>CLASS 3</b>	Fokal PLN (glomerullerin <%50'si) (A,A/C ve C)
<b>CLASS 4</b>	Diffüz PLN (glomerullerin ≥%50'si) (S ve G; A, A/C ve C)
<b>CLASS 5</b>	Membranöz LN
<b>CLASS 6</b>	Sklerozan LN

Class 1 hastalarda böbrek hastalığının neredeyse hiç bulgusu yoktur. Class 2 hastalarda minimal klinik tutulum olabilir. Class 3, genellikle aktif lupus hastalığı ve serolojisi ile ilişkilidir. Bu hastalar hipertansiyon, proteinüri (>1 g/gün), yüksek sCr ve/veya nefrotik sendroma sahip olma eğilimindedir. Class 4, en aktif ve şiddetli klinik bulgularla gelir. Class 3'e ek olarak, yüksek anti-DNA antikor titreleri, düşük serum kompleman seviyeleri, aktif idrar sedimenti ve şiddetli nefrotik sendrom bulguları ile gelirler. Class 5, genellikle nefrotik sendrom bulguları ve artmış tromboz riski mevcuttur. Anti-fosfolipaz A2 reseptör (anti-PLA2R) antikoru negatiftir. Class 6, renal skleroza yol açan sık nüks öyküleri, hipertansiyon, azalmış GFR ile karakterizedir[25].

LN'de glomerül dışında interstisyel inflamatuvar infiltratlar, interstisyel fibrozis, tübüler atrofi, lupus vaskülopatisi, vaskülit, trombotik mikroanjiopatiler görülebilir. SLE'de vasküler tutulum bulguları İK eşlik etsin etmesin SDBY riskini artırır [35].

National Institutes of Health (NIH) aktivite ve kronisite Tablo 4'de verilmiştir. Her ikisi de prognoz açısından önemlidir ancak; aktif lezyonlar tedavi için reversibl kabul edilirken, kronik lezyonlar irreversibl olup uzun dönem prognozu belirlemek açısından daha anlamlıdır.

**TABLO 4.** Modifiye NIH Aktivite ve kronisite indeksi.

<b>Modifiye NIH aktivite indeksi</b>	<b>Bulgular(%)</b>	<b>Skor (24)</b>
Endokapiller hiperselülerite	<25 , 25-50, >50	0, 1, 2, 3
Nötrofiller ve/veya karyoreksis	<25 , 25-50, > 50	0, 1, 2, 3
Fibrinoid nekroz	<25 , 25-50, > 50	(0, 1, 2, 3) X 2
Hyalin depositler/wire loop	<25 , 25-50, > 50	0, 1, 2, 3
Sellüler/ fibrosellüler kresentler	<25 , 25-50, > 50	(0, 1, 2, 3) X 2
İnterstisyel inflamasyon	<25 , 25-50, > 50	0, 1, 2, 3
<b>Modifiye NIH kronisite indeksi</b>	<b>Bulgular(%)</b>	<b>Skor (12)</b>
Total glomerüloskleroz skoru	<25 , 25-50, > 50	0, 1, 2, 3
Fibröz kresentler	<25 , 25-50, > 50	0, 1, 2, 3
Tübüler atrofi	<25 , 25-50, > 50	0, 1, 2, 3
İnterstisyel fibrozis	<25 , 25-50, > 50	0, 1, 2, 3

Schwartz ve ark. Class 4-G'de global glomeruloskleroz dışında wireloop gibi aktif lezyonların olduğunu söylemiş, S ve G arasındaki sağkalım benzerliğinin bu lezyonların tedaviye olan cevabından kaynaklanabileceğini vurgulamışlar [36].

Hiramatsu ve ark. ISN/RPS'yi baz alarak 92 hastanın renal sağkalımını incelemiş ve 4-G hastaların (S ile fark çok düşük) en kötü prognoza sahip olduğunu saptamış; aktif lezyonlar tedaviye daha iyi cevap verdiği için kronik lezyonların kötü prognoz ile ilgili olduğunu söylemişlerdir [37].

Hill ve ark. Class 4 G ve S arasında 10 yıllık takipte sCr artışı açısından renal sağkalımda fark saptamamışlardır. Patogenezlerinin farklı olduğunu söylemişlerdir ve Class 4-S'deki lezyonları ANCA aracılı nekrotizan ve kresentik glomerulonefritteki pauci-immun mekanizmaya benzetmişlerdir [38].

Nasr ve ark. histopatolojide hem LN hem de ANCA ilişkili kresentrik ve nekrotizan GN bulguları gösteren seropozitif 10 SLE tanılı vaka bildirmişlerdir [39]. SLE'de indirek İF ile ANCA pozitifliği oranı %20 civarında olup bu hastaların ELISA ile MPO ve PR3 antijeni açısından konfirme edilmesi önerilmektedir [40].



## TEDAVİ

LN tedavisine renal histopatolojik bulgular ve klinik parametreler ile karar verilir.

ACE-İ, ARB, anti-malaryal, steroid ve HMG-CoA redüktaz inhibitörleri gibi ilaçlar tedavinin önemli bileşenleridir.

Kronik böbrek hastalığı (KBH) gibi LN'nin ilerlemesi de kısmen intra-glomerüler hipertansiyon ile ilişkilidir. Proteinüri ve hipertansiyon gibi risk faktörleri optimize edilmeli (sistolik kan basıncı=110-129 mmHg), özellikle  $\geq 0.5$  gr/gün proteinürisi olan hastalara renin anjiyotensin reseptör (RAS) blokajı ve lipid düşürücü tedavi (önemli kardiyovasküler yarar) verilmelidir [41][42].

Hidroksiklorokin (PQ) gibi antimalaryaller uzun süredir lupus için bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır ve son kanıtlar LN başlaması, alevlenmeler ve SDBY'e gidişten koruyabileceğini söylemektedir. Antiinflamatuvar, antitrombotik, immunomodulatuvar ve ayrıca lipid profili üzerine olumlu etkileri vardır. Tüm LN olan hastalar, özel bir kontrendikasyon olmadıkça PQ (max 6-6.5 mg/kg/gün) ile tedavi edilmelidir. Retina toksisitesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle hastalara yıllık göz muayenesi yaptırılmalıdır.

AFAS varlığı renal açıdan kötü prognostik özelliktir. Protombotik olup antiagregan ve antikoagulan tedavi de gerektirir.

Aktif şiddetli tabloda (PLN ve bazı MLN) inflamasyonu durduracak güçlü immunsupresif tedavi ile indüksiyon sonrasında, nüksleri önlemek için düşük doz immunsupresif tedavi ile idame fazı yapılmalıdır.

Siklofosamid (CYC) veya mikofenolat mofetil (MMF) ile kortikosteroid (KS) kombinasyonu şiddetli LN için kabul görmüş indüksiyon rejimidir [28][43][44][45].

MMF veya azatiyopurin (AZA) ile KS kombinasyonu, her ne kadar yüksek riskli grupta MMF'nin renal nüksleri önlemede daha etkili olabileceğini düşündüren veriler olsa da, standart idame tedavi rejimidir. AZA sıklıkla Asya toplumlarında maliyet sebebiyle veya gebelikte güvenilirliğinden tercih edilmektedir.

Steroidlerle ilişkili birçok yan etki göz önüne alındığında, mümkün olan en düşük dozda kullanılmaya devam edilmelidir. LN ilgili çoğu çalışmada yer almasa da steroid dozunun düşürülebilmesi sonlanım açısından önemlidir.

**Class 1 ve 2 LN'de tedavi;** hastalık aktivitesi ve optimal kan basıncı kontrolü için düzenli izlemdir. Genellikle çok iyi bir prognoza sahiptir. Proteinüri  $< 1$  gr/gün olan class II LN hastaları için tedavi, lupusun ekstrarenal klinik bulguları tarafından belirlenir [28][43].

Proteinüri >3 gr/gün olan hastalar minimal change hastalığı (MCD) gibi KS veya kalsinörin inhibitörleri (KNİ) ile tedavi edilmelidir.

**Proliferatif (class 3-4) LN** ilerleyici böbrek fonksiyon kaybını önlemek ve ilişkili morbidite ve mortaliteyi en aza indirmek için agresif immunsupresif tedavi gerektirir. Çoğu çalışmada indüksiyon fazı ortalama 3-6 ay, idame 2-3 yıldır ve beklenen remisyon süresi 10 aydır.

**Class 3 ve 4 LN'de indüksiyonda;** intravenöz CYC rejimi (yüksek doz-0.5-1 mg/m<sup>2</sup>/ay 6-7 ay devamında 3 ayda bir idame/iv) National Institutes of Health (NIH) tarafından hala kabul gören standart tedavi protokolüdür. KDIGO, EULAR/ERA-EDTA'ya göre KS+ CYC/MMF tedavisi ile indüksiyon yapılarak hastalar ilk 3 ay yakından izlenmeli sCr veya proteinüride artma gibi kötüye gidiş bulguları görülür ise ajanın diğeri ile değiştirilmesini önermektedir [43][44][46]. Tek başına KS tedavisi immunomodulator ilaç kombinasyonuna göre daha az etkili bulunmuştur [47]. Steroid dozu için net çizgi olmamakla birlikte çoğu çalışmada intravenöz metilprednizolon 500-1000 mg üç gün sonrasında oral prednizolon 0.5-1 mg/kg devamında doz azaltılarak 5-10 mg/gün idame devam edilmiştir [48].

Euro-lupus klinik çalışmalarında beyaz ırkta düşük doz CYC (0.5 mg/m<sup>2</sup>/ 2 hafta toplam 6 doz sonrasında 10 hafta AZA 2 mg/kg/gün devam) standart doz rejim kadar etkili bulunmuş, böylelikle cyc yan etkileri minimize (özellikle enfeksiyon, gonadal toksisite, hemorajik sistit, malignite vb.) edilmiştir. Ancak henüz Asya'lılar için yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır [49][50].

Oral CYC ile KS kombinasyonu bazı Asya merkezlerinde, intravenöz tesislere ihtiyaç duyulmaması ve maliyet etkinliği sebebiyle kullanılmaktadır [51].

İndüksiyon için şu anda önerilen MMF dozu 1.5-3 gr/gündür [28][52]. Siyah ırk ve Hispanik hastalar MMF ile remisyon elde etmede daha başarılı olup diğer ırklara göre daha yüksek indüksiyon dozu gerekmektedir. Enterik kaplı mikofenalat sodyumun (MPA) MMF'ye benzer etkinlik gösterdiği ve gis yan etkilerinin daha az olduğu bildirilmiştir [53].

Hızlı yükselen sCr ve biyopside yoğun kresent gözlenen hastada indüksiyonda öncelikle cyc tercih edilmesi önerilmektedir [54]. Ancak yine de yan etkiler, hasta tercihi ve tolerasyonu ile tedaviye karar verilmelidir.

KNİ (siklosporin-CysA, takrolimus-TAC) standart tedaviyi tolere edemeyen hastalarda kullanılabilir. CysA'nın antiproteinürik etkisinin olmasına rağmen tedavi sonunda

eGFR değeri CYC alanlara göre daha düşük bulunmuştur [55]. Uzun süreli kullanımda bu ilaçların dar terapötik aralığının olduğu ve ilaç doz takibi gerektirdiği, nefrotoksisite ve relaps riski açısından dikkatli olunulması gerektiği unutulmamalıdır.

Ritüksimab (Rtx- kimerik anti-CD20 B hc ajanı) nceden indüksiyon tedavisi için kullanılmış. şu anda ilk seri tedaviye dirençli refrakter hastada eklenmesi düşünülebilir ancak birinci sırada indüksiyonda kullanılmamaktadır.

**Class 3 ve 4 LN'de idamede;** düşük doz KS ile birlikte AZA veya MMF kullanılmaktadır. Daha önceleri cyc de idame tedavisinde kullanılmaktaydı ancak 2004 yılında Contreras ve ark. yaptığı çalışmada idamede AZA/MMF/CYC karşılaştırılmış, ölüm ve KBH'nın cyc ile daha fazla olduğu gösterilmiştir [56]. AZA'nın hepatotoksisitesi de göz önüne alınarak HBV hastalarında tercih edilmemelidir. MMF hem indüksiyon hem de idame tedavide devam edilebilir. Toplam tedavi süresi 2 yıla tamamlanan hastalarda indüksiyon sonrası MMF ve AZA etkinliği karşılaştırılmış relapsız sağkalım sırasıyla 5 ve 10 yılda 76 vs. 56% ve 69 vs. 32% (p = 0.019) saptanmış; MMF bazlı rejimlerle hastaneye yatışların daha az ve tedavi komplikasyonlarının daha düşük olduğu ancak mortalite ve SDBY ilerlemede fark olmadığı belirtilmiştir [55][57]. En az bir yıl komplet remisyon sonrası doz azaltımına başlanılabilir.

**Membranöz (class 5) LN'de tedavi;** proteinüri seviyesi ve proliferatif lezyon eşlik edip etmemesine göre yönlenmektedir. Sub-nefrotik ve pr membranöz olan hastalar iyi prognoza sahiptir ve RAS blokajı yeterlidir. Nefrotik proteinürisi olan hastalara KS+ immunsupresif tedavi verilmelidir. Bir çalışmada remisyon oranı; tek KS ile %27, KS+Cyc ile %60 CysA (proteinüride daha hızlı azalma ancak relaps cyc'de daha düşük) ile %83 idi[58]. MMF'de cyc kadar etkili olup remisyon oranı ve relaps açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

**Class 6 LN** ileri dönem sklerotik lezyonlar olup renal açıdan tedavi önerilmemektedir.

ŞEKİL 1.PLN'DE TEDAVİ ALGORİTMASI.

**PROLİFERATİF LUPUS NEFRİTİNDE TEDAVİ**

CLASS 3A, 3A/C,4A, 4A/C ±5 İNDÜKSİYON FAZI



**CİDDİ PROLİFERATİF LN: İV METİLPREDNİZOLON 0.5-1GR/GÜN 1-3 GÜN  
1 MG/KG/GÜN ORAL MP  
ARTI:**

İV CYC 0.5-  
1 GR/M<sup>2</sup>/AY  
(6 AY)

ORAL  
MMF 2-3  
GR/GÜN  
(6 AY)

ORAL CYC 1-  
1.5 (MAX 150  
MG)  
MG/KG/GÜN  
(2-4 AY)

DÜŞÜK DOZ  
İV CYC 500  
MG/ 2 HAFTA  
(3 AY)

İDAME FAZI

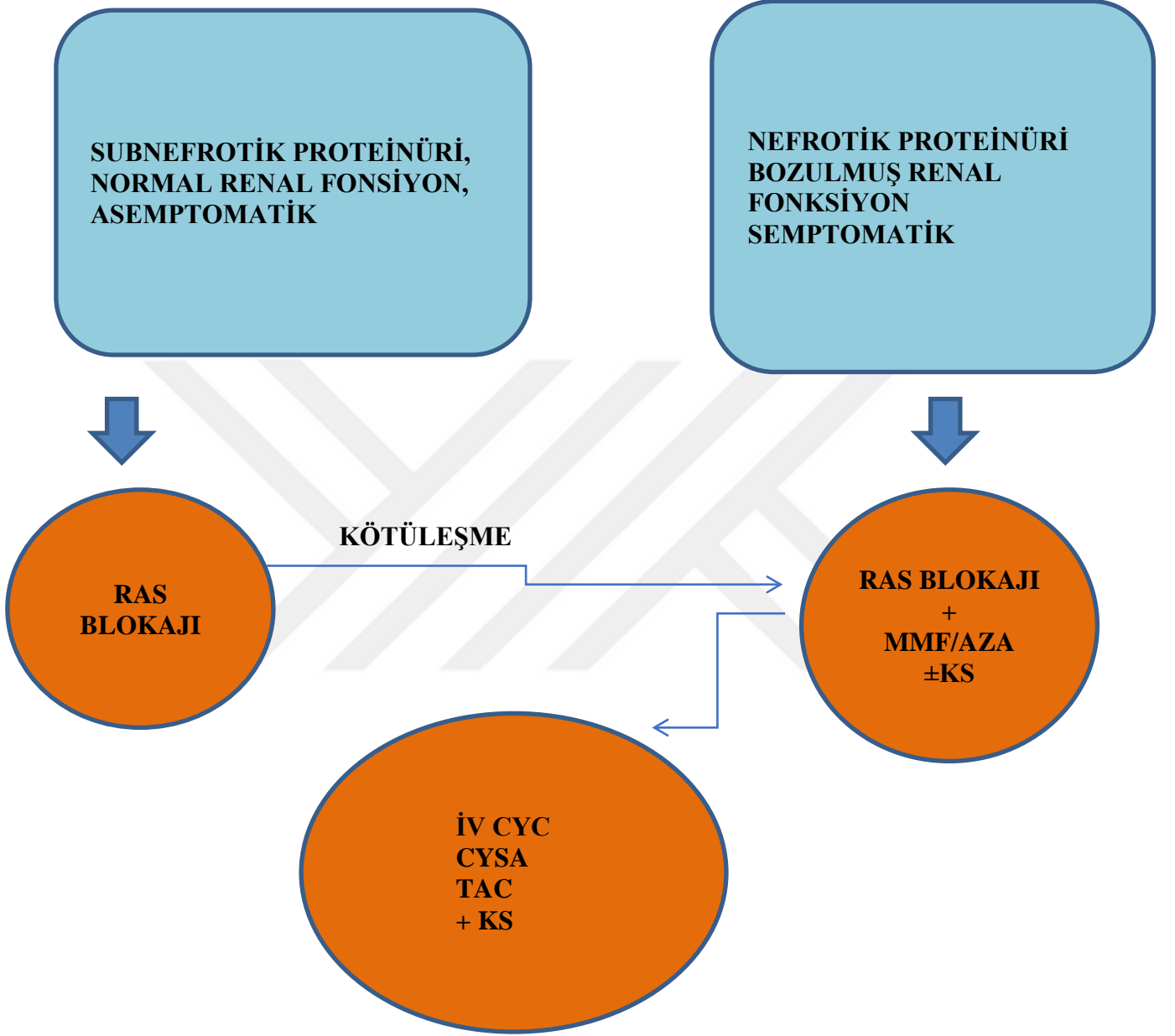


**MP 5-10 MG/ GÜN İDAME DOZ  
ARTI:**

- MMF 1-2 GR/GÜN (İLK SEÇENEK)
- AZA 1-2.5 MG/KG/GÜN (ÖZEL ENDİKASYONLARDA)
- CYSA 2.5-4 MG/KG/GÜN (MMF/AZA KULLANILAMADIĞI DURUMLARDA)
- TAC 4-6 NG/ML (MMF/AZA KULLANILAMADIĞI DURUMLARDA)

ŞEKİL 2. MLN'DE TEDAVİ ALGORİTMASI.

**PÜR MEMBRANÖZ LUPUS NEFRİTİNDE TEDAVİ**



## **Biyolojik tedaviler/ Refrakter hastalık**

**Belimumab:** B hc aktivasyon factör/B lenfosit stimülatör (Blys) inhibitörü, CD 20+ B lenfositlerini azaltıyor ve plazma hücre ömrünü kısaltıyor. Alevlenmeleri, hastalığın şiddetini ve proteinüriyi azalttığı gösterilmiş [41][59].

**Rituksimab** (kimerik monoklonal CD20 antikoru), **Okrelizumab** (humanize), **Epratuzumab** (humanize anti CD22) indüksiyon ya da idamede diğer tedavilere üstünlüğü gösterilememiş ancak dirençli hastalıkta denenebilir [41]. Mikst membranöz+proliferatif ve class 3 refrakter LN'de etkili olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Ancak progresif multifokal lökoensefalopati olan vakalar bildirilmiştir.

**Abatacept**, solubl Fc: CTLA-4 füzyon protein, CD28 ile yarışarak T hc aktivasyonunu durdurur [41]. MMF'e abatacept eklemenin etkinliği ve güvenilirliğini değerlendiren bir çalışmada (Access) 52 hafta tedavi periyodunda (komplet cevap olarak eGFR değerinde düşüş olmaması, minimal proteinüri ve inaktif idrar sedimenti hedeflendi) izlendi ancak beklenene göre düşük cevap oranı görüldü [60][61][62].

**Epratuzumab, atacicept ve abetimus** gibi diğer biyolojik ajanlarla yapılan denemelerde LN'de etkinlik gösterilememiştir. TNF antagonistleri veya IL-1 blokajı önerilmemektedir.

Bir anti-Blys monoklonal antikoru olan **Tabalumab**, faz II / III denemelerinde de incelenmektedir.

İnterferon yolunun SLE patogenezinde de yer alabileceği göz önüne alındığında, anti-interferon ajanları ile birkaç çalışma yapılmıştır. Ne yazık ki, hiçbiri henüz klinik etkinlik göstermemiştir [59][63].

**Mizoribin** bir Japon çalışmasında araştırılmış ancak tek başına KS ile karşılaştırıldığında yarar görülmemiş, ayrıca TAC tedavisine eklemek de tartışma konusu olmuştur.

**Leflunamid** refrakter, dirençli hastada tedaviye eklenebilir.

**mTor inhibitörlerinin** nefrin ve podosin üzerinden renal fonksiyonları düzeltebileceği, ds-DNA düzeyini ve proteinüriyi düşürebileceği araştırılmıştır.

**Plazmaferez** hızlı bir şekilde antikorumları uzaklaştırabileceği için düşünülmüş ancak sağkalıma bir katkısı gösterilememiştir. Yüksek serolojik aktivite, ilerleyici refrakter nefrit, trombotik mikroanjyopati tablolarında düşünülebilir.

Aktif hayati tehlike oluşturan SLE ve enfeksiyon durumlarında refrakter hastalıkta **immunoglobulin** tedavisi düşünülebilir.

**Laquinimod**; NF-kb aktivasyonunu bloke etmekte ve çalışmaları devam etmektedir.

**Proteozom inhibitörleri (bortezomib, karfilzomib)** patogenezi kırabilecekleri için düşünülmüştür.

**Anifrolumab**; IFN- $\alpha$  tip 1 reseptör monoklonal antikoru non-renal lupusta etkinliği gösterilmiş LN için çalışmaları devam etmektedir.

**Anti-TWEAK ve anti-IL6 antikorlarının** PLN'de etkinliği gösterilememiştir.

**Allojenik mezaşimal kök hücretransplantasyonu** alternatif tedavi olarak son dönemlerde araştırılmaktadır. Lenfoid ışınlama ve yüksek doz cyc+ATG ile immunablasyon±otolog stem cell nakli hayati tehlike oluşturan birkaç durumda denenmiştir.

## REMİSYON KRİTERLERİ

**Kısmi renal yanıt**, başlangıç GFR'si düşük olan hastalarda en az %25 artış, proteinüride %50 azalma veya uPKO 0.2–2.0 ve idrar sedimentinin inaktifleşmesi iken; **tam renal yanıt** eGFR>90 ml/dk, proteinüride >%50 azalma veya uPKO <0.2 ve inaktif idrar sedimenti olarak tanımlanmaktadır (Tablo 5)[64].

Bazı çalışmalarda remisyon terimi; sCr artışının olmaması, 24 st idrarda proteinüri <1 gr ve idrar sedimentinde <10 rbc/hpf olarak tanımlamıştır [65].

Komplet yanıt için standart kriterler olmamakla birlikte proteinürinin 0.3 gr/gün'ün altına düşmesi ya da 3 gr/gün'ün altında ve >%50 azalma, başlangıç eGFR $\geq$ 60 ml/dk olan hastalarda stabil kalması <60 ml/dk olan hastalarda ise %50'den fazla düzelme olması olarak tanımlanabilir [66].

**TABLO 5.** ACR 2006 tedavi cevap/ remisyon kriterleri.

<b>Renal fonksiyon</b>	İyileşme	Bazalden GFR $\geq$ %25 artış (başlangıçta <60 ml/dk ise)
	Değişmeme	Stabil kalması
	Kötüleşme	$\geq$ %25 GFR'de düşüş olması
<b>Proteinüri</b>	Kısmi yanıt	uPKO $\geq$ %50 azalma veya 0.2-2 olması
	Tam yanıt	uPKO <0.2
	Kötüleşme	uPKO $\geq$ %100 artış
<b>İdrar sedimenti</b>	İyileşme	İnaktifleşmesi (<5 rbc/wbc ve sellüler silendir yokluğu)

İdrar sedimenti, eGFR ve proteinüriye bakılarak komplet/parsiyel remisyonda kabul edilen hastalarda yapılan re-biyopsilerde histolojik diskordans saptanmış. Bu sonuçlar, LN için remisyon ölçütlerini tanımlamak için, renal biyopsi protokollerinin tekrarlanması gerekebileceği endişesini getirmektedir [67].

## **PROGNOZ ve TAKİP**

Hastalık %18-46 oranında relaps riski taşımaktadır [25]. Bu yüzden remisyondaki hastalarda 3 ayda bir kan basıncı, böbrek fonksiyonu, idrar bulguları, C3, C4 düzeyi, proteinüri ve en az 2 yılda bir anti-dsDNA düzeyi takibi önerilmektedir. Uzun dönem takipte remisyondaki hastada nüks geliştiğinde histolojik değişiklik şüphesi varsa, persistan proteinüri, böbrek fonksiyonlarında bozulma ya da tedavi kesilmesinin planlanması durumlarında bx tekrarı gerekebilir. Proliferatif LN nükslerde proliferatif kalma eğiliminde iken class 2 ve 5 vakalar proliferatife dönebilir [68].

Renal hasarı göstermek için en yaygın kullanılan marker proteinürüdür, ancak erken dönemde nefriti yakalamak için yetersiz kalabilir. Aktivitenin en önemli göstergeleri anti-dsDNA, anti C1q ve kompleman düzeyleridir. Biyomarkerler, sadece kötü prognostik hastaları tanımlamak için değil, aynı zamanda erken tanı, aktivite, tedaviye yanıtı değerlendirmek ve biyopsi ihtiyacını azaltmak için de hevesle beklenmektedir. Hem serum hem de idrar komponentleri araştırılmış olsa da, idrardaki markerların böbrek hasarını daha iyi yansıtacağı düşünülmektedir. VCAM1, IL6, IP10, P-selektin, RANTES, MCP1, CXCL16, CX3CL1, TWEAK ve TNFR1 gibi adezyon molekülleri, sitokinler, kemokinler ve bunların reseptörlerini içermektedir. Ayrıca transferrin, seruloplasmin, hepsidin 20, hepsidin 25,  $\alpha$ 1-asid-glikoprotein, lipokalin- tip prostaglandin D-sentetaz ve lipokalin- nötrofil gelatinaz ilişkili gibi idrar proteinleri de araştırılmaktadır [69].

\*Tam remisyon sağlanamayan, tedavi sonrası kompleman seviyeleri düzelmeyen, uzun sürede remisyona giren ve tedaviye geç başlanan hastalar nüks için önemli risk faktörleridir. Alevlenmelerde en son etkili olan tedaviye geri dönülmesi önerilmektedir [70].

İlerleyici böbrek hastalığı için göreceli risk (sCr ikiye katlanması) renal nükste 6.8 kat, nefritik nükslerde (sCr>%30 artış) 27 kat daha fazla saptanmıştır. Bu nedenle, şiddetli LN'nde



remisyona girme ve sürdürme yeteneği renal sonlanım için son derece öngörücüdür ve tedavinin amacı olmalıdır.

\*Genç yaş, düşük sosyoekonomik düzey, uzun süreli hastalık varlığı, hipertansiyon varlığı, SLE için çok sayıda ACR kriterlerinin olması ve ailede SLE öyküsü LN için risk faktörlerindedir. Kötü prognostik olan diğer faktörler arasında yaş, cinsiyet, ırk, sosyoekonomik statü, SLE tanı süresi, kontrolsüz hipertansiyon, anemi, yüksek sCr, GFR'de hızlı düşüş oranı, başlangıç proteinüri düzeyi, nöksler, tedaviye cevapsızlık, tanıda gecikme, ek tübülointerstisyel hastalık varlığı, yüksek kroniklik indeksi ve renal skar varlığıdır [6]. APL antikollarının varlığı kötü renal sonlanım ile ilişkilidir [17].

\*Böbrek hasarı renal mezangiuma sınırlı, minimal ve sınırlı glomeruler hasarı olan hastaların prognozu oldukça iyidir. Class III LN, class IV'e ilerleyebilir. Daha fazla proliferasyon olması, histopatolojide nekrotizan özellikler veya kresent formasyonu kötü prognostik özelliklerdir. Biyopside geniş glomerüloskleroz, interstisyel fibroz ve tübüler atrofi gösteriyorsa, diğer GN türlerine benzer şekilde uzun süreli böbrek prognozu kötüdür [6][44].

SLE'de endotel hücreleri İK ve inflamatuvar hücreler ile hasar görmektedir. Ateroskleroza atfedilen vasküler olaylar SLE hastalarında anlamlı bir şekilde artmaktadır [71]. SLE'nin ilk yıllarında yüksek doz glukokortikoid kullanımının da etkisi ile hastalık aktivitesi, akut renal yetmezlik ve bakteriyal enfeksiyonlar mortalite nedeniyken; 5 yıllık takipte en önemli mortalite sebebi kardiyovasküler komplikasyonlar, malignite ve böbrek tutulumudur [72].

LN'nin SDBY'e ilerlemesi ile hastaların çoğunda SLE'nin ekstrarenal özellikleri remisyona girer. Ancak aktivitenin devam ettiği durumlarda renal replasman desteği (RRT) alınırken immnsupresif tedavi gerekebilir.

LN varlığında progresif böbrek yetmezliği riski %60'lara kadar çıkmaktadır ancak yeni tedaviler ile bu oranlar oldukça azalmıştır. İmmünosupresif tedaviye rağmen, LN'li hastaların %10-30'u tanıdan sonraki 15 yıl içinde SDBY'e ilerleyecektir. Tüm SDBY hastalarının ise %1-2 kadarı lupusa atfedilmiştir.

Genel sağkalım tanıdan sonra 5 yıl için yaklaşık %95, 10 yıl için %92 civarındadır. LN varlığında 10 yıllık sağkalım %88'lere düşmektedir [73][74][75]. Standart indüksiyon tedavisi sonrası (mmf-cyc) uzun dönem prognoz çalışmalarında 10 yıllık hasta survi %91,

renal survi %86 olarak saptanmıştır. LN'de tedavi ile remisyon elde edilmiş ise 10 yıllık sağkalım %95 civarındadır.

Her ne kadar histolojik tipine göre değişse de LN'lerinin %5-10 kadarı 10 yıllık takipte SDBY'ne ilerler [76].Ancak tedavisiz genel prognoz çok zayıftır, Class 4 LN'de 15 yılda SDBY riski %44'e kadar çıkabilir ve 5 yıllık sağkalım %17 civarında bildirilmiştir. KS+cyc bazlı rejimlerin kullanılmasıyla birçok vakada sağkalım %90'lara yükselmiştir [50][51][77].

Bir çalışmada pür class 5 LN'de 10 yıllık sağkalım %72, ancak proliferatif lezyon eşlik ediyorsa %20-48'lere düştüğü saptanmıştır [6].

SLE mortalite riskini 2.4 kat, LN varlığında 6-6.8 kat arttırır. KBH gelişme riskini 14 kat, SDBY'yi ise 26 kat arttırır [29]. Çoğu büyük ölçekli çalışma, LN'ye bağlı SDBY'li hastalar diğer nedenlere bağlı hastalarla eşdeğer böbrek ve hasta sağkalımını göstermektedir [78].

EULAR/ ERA-EDATA'ya göre, hemodiyaliz (HD) periton diyalizi (PD)'ne göre özellikle APL+ hastalarda vasküler trombozla ilişkili komplikasyonlarda ve uzun dönemde enfeksiyon oranında artma ile ilişkilidir. Böbrek nakli, en iyi rehabilitasyon yöntemidir. Lupus hastalarında da allogreft sağkalım oranları diğer hastalarla benzerdir. Nakil, hastalık en az 6 ay (3-12) remisyonda olduktan sonra yapılmalıdır. Canlı donörden yapılan nakillerde sonuçlar daha iyidir. APL+ olanların greft yetersizlik riski daha yüksektir. Nakil sonrası LN nüksü nadirdir (%2-11) ve genellikle uzun dönemde greft kaybı beklenmemektedir [46]. LN sekonder SDBY olan böbrek nakli hastaları, diğer böbrek hastalıkları olan hastalara benzer greft ve hasta sağkalım başarı oranlarına sahiptir.

## 2. AMAÇ

Bu çalışmada; LN tanısı almış, takip ve tedavisi yürütülen 18 yaş ve üzeri hastalarda böbrek tutulumunun klinik ve laboratuvar özelliklerini, renal sağkalım ve hasta sağkalımı ile ilişkili faktörleri inceleyerek değerlendirmeyi amaçladık.



### 3. METOD

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nefroloji ve Romatoloji Bilim Dallarında 1994-2019 yılları arasında LN tanısı almış 161 hastanın arşiv kayıtları incelendi. Çalışmaya 18 yaş üzeri olan 145 hasta dahil edildi.

Hastaların dosyalarından yaşı, cinsiyeti, sigara-alkol kullanımı, aile öyküsü, komorbid hastalıkları, SLE tanı süresi, nefrit tanı süresi ve böbrek dışı lupus tutulumları ve özellikli fizik muayene bulguları (kan basıncı, pretibial ödem, yüksek ateş, döküntü, hematoma vb.) kaydedildi.

Otoantikor pozitifliği, kompleman seviyesi, başlangıç- 1.yıl- 5.yıl ve son değerlendirmedeki serum kreatinin, kreatinin klirensi, proteinüri miktarı ve idrar sedimenti bulguları, renal biyopsi sonuçları, tekrarlanan biyopsiler, alınan tedaviler ve yan etkileri incelendi. Hastaların son durumu (ölüm, diyalize başlanması, transplantasyon, takip dışı, takibe devam) araştırıldı, ölen hastaların ölüm nedeni ve tarihi kaydedildi. Son durumu ile ilgili olarak dosyasında herhangi bir bilgi bulunmayan hastalar telefon ile aranarak bilgi alındı.

Hastaların tanı anındaki kreatinin klirensi (24 saatlik idrar toplanarak), 24 saatlik idrarda protein miktarı, serum kreatinin, ürik asit, idrar sedimenti, hemogram (hemoglobin, lökosit, lenfosit, trombosit), elektrolitler (sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor), parathormon, total protein, albümin, CRP, sedimentasyon ve otoantikor paneli (ANA, anti-dsDNA, anti-Sm, anti SS-A ve SS-B, ANCA, AFAS antikorları [LAC, anti kardiyolipin IG M/IG G, anti beta2 glikoprotein IG M/IG G] ve Coombs antikor) kaydedildi. Tedavinin 1. ve 5. yılındaki ve son değerlendirmedeki serum kreatinin, kreatinin klirensi, proteinüri miktarı ve idrar sedimenti kaydedildi.

Tüm hastaların hastalık aktivitesi SLEDAI-2K skoruna göre hesaplandı [26][27].

Hematolojik tutulum olarak hemolitik anemi, lökopeni, lenfopeni ve trombositopeni varlığı; MSS tutulumu olarak lupus ensefalopatisi, psikoz, mononöritis multiplex, miyelit, periferik/kranial nöropati, akut konfüzyonel durum, İ-CVH ve lupus başağrısı olması; kardiyak tutulum olarak da endokard, miyokard ve perikard tutulumunun olması kabul edildi [3][4][14].

SLE hastasında açıklanamayan sCr artışı, 24 saatlik idrarda protein miktarının  $\geq 1$  gram/gün saptanması, en az 2 kez  $\geq 500$  mg/gün proteinüri varlığında ve idrar sedimentinde  $>5$  rbc/hpf saptanması veya hücre silindirler olması durumlarında böbrek biyopsisi yapıldı [29]. Biyopsi patolojileri LN yönünden 2003 ISN/RPS sınıflamasına göre değerlendirildi [32].

Tanı ve biyopsi sonrası hastaların aldığı tedavi rejimleri, süreleri ve yan etkileri incelendi. Ayrıca plazmafereze giren hastalar, nedenleri, renal durumları ve sonlanımları incelenerek kaydedildi.

Nefritik sedimentle birlikte sCr düzeyinde bazale göre en az %30 artış nefritik alevlenme ve proteinüride en az 2 gr/gün olacak şekilde artış proteinürik alevlenme olarak kabul edildi [64]. RRT ihtiyacı doğması, GFR'nin %50'den fazla düşmesi, persiste eden sCr artışı ve tedavi altında renal nüks tedavi başarısızlığı olarak değerlendirildi [64][70].

Son dönem böbrek yetmezliği gelişen (24 saatlik idrar ile ölçülen kreatinin klirensi <15 ml/dak) ve RRT başlanan hastalar renal sonlanım olarak değerlendirildi ve almış olduğu RRT türü kaydedildi.

Ölen hastaların ölüm nedenleri ve son değerlendirmedeki renal durumu incelenerek kaydedildi.

## **ETİK KURUL ONAYI**

Çalışmamıza Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 03.10.2017 tarihli, 83045809-604.01.02sayılı etik kurul başvurusunda etik açıdan uygunluk onayı verilmiştir.



## İSTATİKSEL ANALİZ

Veri setinin tanımlayıcı istatistikleri; sürekli değişkenler için ortalama (mean)  $\pm$  standart sapma (SD), minimum ve maksimum değerleri ile, kesikli değişkenler için sıklık (frequency) ve yüzde ile ifade edildi. Aksi belirtilmedikçe değerler ortalama $\pm$ SD olarak verildi. Nicel değişkenlerde bağımsız 2 grubun karşılaştırılmasında; veri normal dağılıyorsa Independent Student T testi, veri normal dağılmıyorsa Mann-Whitney U testi kullanıldı. Eşlendirilmiş konumdaki nicel verilerin analizinde; veri normal dağılıyorsa Paired Sample T testi, veri normal dağılmıyorsa Wilcoxon testi kullanıldı. Nicel değişkenlerin normal dağılımına Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde verinin dağılımına göre Pearson ki-kare testi ya da Fisher's Exact testi kullanıldı.

Eşlendirilmiş konumdaki kıyaslamalarda, diğer değişkenlerin etkisine bakabilmek için repeated measure yöntemler uygulandı. Sağ kalım analizlerinde Kaplan-Meier yöntemi, grupların karşılaştırılmasında Log-Rank testi kullanıldı.  $P<0.05$  istatistiki olarak anlamlı kabul edildi. Çalışmada SPSS 20.0 (SPSS inc, ABD) kullanıldı.

## 4. BULGULAR

Toplam 161 hasta tarandı, 8 hastanın renal bx olmadığı, 3 hastanın bx LN uyumlu olmadığı ve 5 hasta 1993 öncesi tanı aldığı için çalışmaya alınmadı. 1994-2019 yılları arasında tanı alan toplam 145 hasta çalışmaya dahil edildi. Tablo 6’da hastaların tanı yıllarını 5 ve 10 yıllık aralarla görmekteyiz.

**Tablo 6.** Hastaların 5 ve 10 yıl arayla tanı yılları.

Tanı yılları	Hasta sayısı (n)
<b>5 yıl arayla</b>	
1990-1995	2
1996-2000	10
2001-2005	29
2006-2010	41
2011-2015	38
2016-2019	25
<b>10 yıl arayla</b>	
1990-2000	12
2001-2010	70
2011-2019	63

Tablo 7’de çalışmaya alınan 145 (116K/ 29E) LN hastasının yaş, cinsiyet, LN tanı yaşı, LN süresi, SLE süresi, SLEDAI-2K skoru, başlangıçtaki, 1.yıl-5.yıldaki ve son kontroldeki sCr, GFR, proteinüri değerleri ve hematüri varlığı verilmiştir.

Hastaların %80’i kadın olup K/E oranı 4/1 idi.

Hastaların yaş ortalaması  $44\pm 13.2$  yıl ve tanı aldığı dönem yaş ortalaması  $34\pm 13.3$  yıl idi.

LN hastalık süresi ortalama  $10\pm 5.9$  yıl bulundu. En az süreyle takip edilen hasta 3 ay içinde exitus(ex) olmuştu.

SLE hastalık süresi ortalama  $12.36\pm 7.5$  yıl olarak saptandı. LN gelişene kadar geçen süre ortalama  $2.4\pm 5$  yıl olup; hastaların çoğunluğunda (79 hasta) tanı anında nefrit saptanmış, buna karşın en geç gelişen bir hastada ise 30 yıl sonra tanı konulmuştu.

Tüm hastaların ekstrarenal tutulumları, komorbiditeleri ve laboratuvar tahlilleri de incelendikten sonra SLEDAI-2K skoruna göre hastalık aktiviteleri hesaplandı. Ortalama  $33.8\pm 12.6$  saptandı; minimum 16 maksimum 82 puan gibi geniş bir aralıkta olduğu görüldü.

Tanı anında ortalama GFR  $87\pm 41$  ml/dk, sCr  $1,19\pm 1.06$  mg/dl ve proteinüri  $4,5\pm 3.6$  gr/gün saptandı. Hastaların başlangıçta %67’sinde aktif idrar sedimenti izlendi.

Tedavi sonrası 1. yılda ortalama GFR  $97\pm 38$  ml/dk, sCr  $0,97\pm 0.69$  mg/dl ve proteinüri  $873\pm 1353$  mg/gün idi ve hastaların %39’unda aktif idrar sedimenti mevcuttu.



Tedavi sonrası 5. yılda ortalama GFR 93±46 ml/dk, sCr 1,15±1.11 mg/dl ve proteinüri 831±1500 mg/gün ve hastaların %17'sinde aktif idrar sedimenti mevcuttu.

Son poliklinik vizitinde saptanan ortalama GFR 90±47 ml/dk, sCr 1,35±1.56 mg/dl ve proteinüri 825±1190 mg/gün idi.

**Tablo 7.** Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar parametreleri.

	Ortalama (n=145)	Sıklık(%)	Minimum	Maximum
<b>Cinsiyet</b>	K=116 E=29 (4/1)	80 20		
<b>Yaş</b>	43.54 ± 13.21		20	85
<b>Tanı yaşı</b>	33.94 ± 13.32		11	78
<b>Hastalık süresi</b>	9.97± 5.89 YIL 119± 71 AY		0 4	25 300
<b>Lupus süresi</b>	12.36± 7.59 YIL 148.30± 91.14 AY		0 4	44 528
<b>LN gelişene kadar geçen süre</b>	2.41± 5.01 YIL 28.72± 59.94ay		0 (tanıda)	32 384
<b>SLEDAI-2K skoru</b>	33.83± 12.65		16	82
<b>Başlangıç:</b> -GFR(ml/dk) -Üre(mg/dl) -sCr(mg/dl) -Proteinüri(mg/gün)	87.43± 41.88 44.57± 31.40 1.19± 1.06 4446.39± 3664.73		8 12 0,28 175	205 170 7,50 28000
<b>Hematüri:</b> -Başlangıçta olan -1. yıl kontrol -5.yıl kontrol	97 hasta 39 hasta 16 hasta	67 33,1 17,6		
<b>1.yıl</b> -GFR(ml/dk) -sCr(mg/dl) -Proteinüri(mg)	97.23± 38.41 0.97± 0.69 873± 1353.76		15 0,40 9	200 4,60 8413
<b>5.yıl</b> -GFR(ml/dk) -sCr(mg/dl) -Proteinüri(mg)	93± 46.83 1.15± 1.11 831± 1502.05		3 0,44 2	217 5,60 7625
<b>Son kontrol</b> -GFR(ml/dk) -sCr(mg/dl) -Proteinüri(mg)	90.61± 47.09 1.35± 1.56 825± 1191		6 0,35 60	212 9,80 7500

## KOMORBİDİTELER

40 hastanın herhangi bir komorbiditesi bulunmamaktaydı. 3 hastada malignite gelişmişti.

26 hastada AVN/osteoporoz kemik patolojisi gelişmişti. 2 hastada Sjögren sendromu, 1 hastada mikst bağ doku hastalığı, 3 hastada romatoid artrit, 2 hastada vitiligo, 2 hastada psöriazis, 15 hastada hipotiroidi ve 1 hastada hipertiroidi birlikteliği mevcuttu.

LN'ye eşlik eden HT, KBH, DM ve AFAS hasta sayısı ve sıklığı araştırıldı (Tablo 8).

Hastalarımızda; AFAS'ın yaşa göre beklenenden 5-20 kat, KBH'nin 2-3 kat ve HT'nin 1.5 kat daha sık olduğu görüldü.

**Tablo 8.** LN'ye eşlik eden komorbiditeler.

	Hasta sayısı	Sıklık (%)
HT	50	34,5
KBH	36	24,3
AFAS	27	18,6
DM	9	6,2

## EKSTRARENAL ORGAN TUTULUMLARI

Böbrek dışı organ tutulumu varlığı ve hangi organların ne sıklıkta etkilendiği araştırıldı (Tablo 9). Hastaların %90'a yakın kısmında ekstrarenal organ tutulumu olup en sık cilt/eklem (%70) tutulumu görüldü. Bunu yaklaşık olarak %40 hematolojik, % 20 seroza ve göz, %15 kardiyak ve MSS etkilenmeleri izlemektedir.

**Tablo 9.** Böbrek dışı organ tutulumları.

	Hasta sayısı	Sıklık(%)
Extrarenal tutulum	130	89,7
Cilt/ eklem	101	69,7
Hematolojik	57	39,3
Seroza	28	19,3
Göz	14	18,9
Kardiyak	21	14,5
MSS	21	14,5

Göz değerlendirmesi sadece 74 hastada mevcuttu.

## OTOANTİKOR VE KOMPLEMAN DÜZEYLERİ

Toplam 142 hastanın ELISA ile ANA titresi bakılmış ve 140'ında (%98,6) pozitiflik elde edilmişti. 141 hastanın ds-DNA antikorunu, C3 ve C4 düzeyi bakılmış ve 124'ünde (%87,9) ds-DNA pozitifliği, 103'ünde (%73) C3 düşüklüğü ve 69'unda (%48,9) C4 düşüklüğü saptanmıştı (Tablo 10).

**Tablo 10.** Otoantikor pozitiflikleri ve kompleman düşüklüğü sıklığı.

	Pozitif saptananlar	Sıklık (%)
<b>ANA</b>	140	98,6
<b>ANTI-dsDNA</b>	124	87,9
<b>C3 düşüklüğü</b>	103	73
<b>C4 düşüklüğü</b>	69	48,9

ANA 142 hastada, anti-dsDNA 141 hastada, C3 ve C4 141 hastada bakılmıştı.

Diğer otoantikörlere çoğu hastada bakılamamıştı, ancak kayıtlardan saptanabildiği kadarıyla 25 hastada anti SS-A/SS-B (%17,7), 19 hastada AFAS antikorları (%13,4), 11 hastada anti- Sm (%7,9), 10 hastada ANCA (%7,1) ve 3 hastada ise Coombs testi (%2,1) pozitifliği saptanmıştı (Tablo 11).

**Tablo 11.** Diğer otoantikor pozitiflikleri.

	Pozitif saptananlar	Sıklık (%)
<b>Anti SS-A/SS-B</b>	25	17,7
<b>AFAS</b>	19	13,4
<b>Anti-Sm</b>	11	7,9
<b>ANCA</b>	10	7,1
<b>COOMBS</b>	3	2,1

## RENAL BİYOPSİ SEBEPLERİ, RE-BİYOPSİLER ve SINIFLAMASI

Çalışmaya dahil edilen 145 hastanın 140'ında renal bx 2003 ISN/RPS sınıflamasına göre yapılmış ancak 2001 yılındaki 1 hastanın bx MPGN-LN ile uyumlu olup bu şekilde değerlendirilememiş, 1 hasta klinik olarak LN ile uyumlu olduğu halde bx de glomerül saptanmamış, 1 hasta pediatriye tanı alarak takibe SDBY'de girmiş ve 2 hasta başvuru anından itibaren SDBY tablosunda olduğundan bx yapılamamıştı.

Biyopsisi LN ile uyumlu olan 140 hastanın biyopsi yapılma sebepleri Tablo 12'de gösterilmiştir.

**Tablo 12.** Biyopsi sebepleri.

	Hasta sayısı	Sıklık (%)
Proteinüri	135	93,1
Aktif sediment	97	66,9
GFR düşüklüğü/sCr artışı	32	22,1

Biyopsi sonuçları pür ve mikst komponentler olarak incelenerek Tablo 13'de sayıları tek tek belirtilmiştir.

**Tablo 13.** Biyopsi sınıflarının dağılımı.

	Hasta sayısı (n=140)	Sıklık (%)
Pür class 1	4	2
Pür class 2	13	9
Pür class 3	18	12.85
Pür class 4	40	28.57
Pür class 5	26	18.57
Pür class 6	2	1.42
Mikst class 1+3	17	12.14
Mikst class 3+4	5	3.57
Mikst class 4+5	7	5
Mikst class 3+5	4	2
Mikst class 2+5	1	0.71
Mikst class 2+3+5	1	0.71
Mikst class 3+4+5	1	0.71
Mikst class 3+6	1	0.71
Proliferatif LN içerenler (class 3 ve/veya 4)	95	67,4

Aktivite ve kronisite skorları az sayıda bx'de mevcut olup Tablo 14'de gösterilmiştir.

**Tablo 14.** Aktivite ve kronisite skorları.

	Hasta sayısı	Mean	Minimum	Maximum
<b>Aktivite</b>	32	5,50± 4,40	1	14
<b>Kronisite</b>	30	2,63± 1,77	0	6

LN remisyon ve nükslerle seyreden bir nefrit olduğu için alevlenmelerde patern değişikliği düşünülen hastalarda biyopsi tekrarı gerekebilmektedir. Bizim merkezimizde taradığımız hastalardan 22 hastaya 2 kez, 5 hastaya ise 3 kez re-bx yapılmıştı (toplam 27 hasta).

2 kez re-bx yapılan hastalarda; 3 kişi class 5, 2 kişi class 4, 1 kişi class 2, 1 kişi class 3+5 olup bx sonucu değişmemiştir. 3 kişinin ilk bx sonucu MPGN olup 2. bx sırasıyla class 4, 4+5 ve 5 olarak gelmiş ve 1 kişinin ilk bx sonucu FSGS olup 2. bx class 5 olarak raporlanmıştır. Kalan 11 kişinin birinci ve ikinci bx sonuçları değişmiş olup Tablo 15'de gösterilmiştir.

**Tablo 15.** 2 kez re-bx yapılmış ve sınıfı değişmiş hastalar.

1. BİYOPSİ	2. BİYOPSİ	SIKLIK
CLASS 2	CLASS 3+5	1 KİŞİ
CLASS 3	CLASS 4	1 KİŞİ
CLASS 3	CLASS 4+5	2 KİŞİ
CLASS 3	CLASS 3+5	1 KİŞİ
CLASS 3	CLASS 6	1 KİŞİ
CLASS 4	CLASS 3	1 KİŞİ
CLASS 4	CLASS 3+4	1 KİŞİ
CLASS 4+5	CLASS 3	1 KİŞİ
CLASS 5	CLASS 3	1 KİŞİ
CLASS 5	CLASS 3+5	1 KİŞİ

3 kez re-bx yapılmış olan hastalardan 1 kişinin sonucu class 4 olarak kalmış, diğer 4 hastanın ise Tablo 16’da verilmiştir.

**Tablo 16.** 3 kez re-bx yapılmış ve sınıfı değişmiş hastalar.

1. BİYOPSİ	2. BİYOPSİ	3. BİYOPSİ
MPGN	CLASS 5	CLASS 2
FSGS	CLASS 3	CLASS 1
MCD	CLASS 5	CLASS 5
CLASS 3	CLASS 4+5	CLASS 4+5

Biyopsi sonucu proliferatif olan ve olmayan hastalar, SLEDAI-2K, başlangıç GFR, sCr, proteinüri ve yaş açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Ancak PLN olan hastalarda maksimum SLEDAI-2K skoru daha yüksek, başlangıç laboratuvar değerlerinin tamamının daha yüksek ve GFR değerlerinin daha düşük olduğu görüldü (Tablo 17).

İki grup cinsiyet açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak cinsiyetleri kendi içinde proliferatif olma ve olmama açısından değerlendirdiğimizde, kadınlarda  $74/38=1.9$  bulunurken erkeklerde  $21/8=2.6$  olarak daha yüksek bulundu.

**Tablo 17.** Proliferatif olan ve olmayan hastaların, SLEDAI-2K, başlangıç GFR-üre-sCr-proteinüri ve yaş açısından karşılaştırılması.

	Proliferatif olanlar	Diğerleri	p
<b>Cinsiyet (K/E)</b>	74/21	38/8	0,669
<b>Yaş (min-max)</b>	42± 12 (20-80)	46± 13.6 (21-76)	0,102
<b>SLEDAI-2K skoru (min-max)</b>	33.41 (17-75)	33.98 (16-69)	0,858
<b>Başlangıç:</b>			
-GFR(ml/dk)	87.44 (8-165)	93.59 (15-205)	0,426
-Üre (mg/dl)	45 (14-170)	40 (12-146)	0,502
-sCr(mg/dl)	1.14 (0.28-4.6)	1.004 (0.41-5.2)	0,159
-Proteinüri(mg/gün)	4604 (175-28.000)	4262 (200-13.000)	0,666

## TEDAVİLER

Hemen hemen her hasta hastalığı kontrol altında tutan minimal dozda steroid tedavisi almıştı. Kontrendikasyon gelişmediği sürece PQ tedavisi ve RAS blokajı verilmişti. 119 (%82) hastanın pulse steroid ihtiyacı olmuş, bu hastaların 49'unda (%35) birden fazla kez alevlenme sebebi ile pulse steroid verilmişti.

Tüm hastaların ve proliferatif lezyonu olanların ilk ve ikinci tedavide almış olduğu ajanlar Tablo 18'de özetlenmiştir.

**Tablo 18.** Tüm hastaların ve PLN'lerin 1. ve 2. rejim tedavileri.

Tüm hastalar (n=145)		Proliferatif olanlar (n=95)	
1. rejim	2. rejim	1. rejim	2. rejim
89 hasta cyc	8 hasta cyc	63 hasta cyc	8 hasta cyc
21 hasta mmf	43 hasta mmf	13 hasta mmf	29 hasta mmf
29 hasta aza	44 hasta aza	17 hasta aza	28 hasta aza
	20 hasta rtx		15 hasta rtx
	3 hasta kni		2 hasta kni

\* Tüm hasta grubunda 1 hastaya 1. rejimde plazmaferez tedavisi uygulanmıştır.

Refrakter hastalar ayrıca tarandığında maksimum 6. tedaviye kadar gidildiği görüldü. Sadece bir hastada renal ve ekstrarenal tutulumların ağırlığı nedeniyle 8. tedaviye kadar gidildiği saptandı. 1 hastada 5. rejimde ilomedin, 1 hastada abatacept ve 1 hastada tocilizumab tedavisi eklendiği görüldü. 1 hasta halen belimumab tedavisi almaktadır. 4 hasta eklem tutulumları sebebiyle mtx almıştı.

Toplamda 4 hastanın plazmaferez ihtiyacı olmuştu. Plazmafereze giren hastalar incelendiğinde; 1 hasta PRESS, 1 hasta MAHA, 1 hasta pansitopeni-MSS tutulumu-proteinüri birlikteliği ile hastalık aktivasyonu durdurulamadığında, son hasta ise gebelik isteğiyle cyc verilemediği için dirençli nefrotik sendrom ve tromboz bulgularıyla tanı anında plazmafereze girmişti. Bu hastaların tamamı kadın olup; yaş ortalaması 30.0±2.5, SLEDAI-

2K ortalaması  $50 \pm 17$ , 4 hastanın AFAS'ı mevcut olup, iki hasta PLN diğer iki hasta ise class 5 LN idi. 3'ünün nefrotik düzeyde proteinürisi mevcut olup, bir tanesinin nefritik bulguları hakim seyretmişti. Bu hastalardan bir tanesi sepsis+ CMV ensefaliti- MSS tutulumu tablosuyla ex olmuş, bir hastada ise SDBY gelişmesi üzerine HD'e başlanmıştı. 1 hasta halen rtx+ mmf tedavisi ile izlenmekte olup, son hasta ise belimumab+mmf tedavisi altında takip edilmektedir.

Tek tek cyc, mmf, aza ve rtx için hangi rejimde kaç hastanın bu tedavileri aldığı incelendi (Sırasıyla Tablo 19, 20, 21 ve 22).

**Tablo 19.** Cyc tedavisi alan hastalar.

	Tüm hastalar	Proliferatif olanlar
1. rejimde cyc alanlar	89	63
2. rejimde cyc alanlar	8	8
3. rejimde cyc alanlar	5	4
4. rejimde cyc alanlar	1	1
<b>Toplamda cyc alanlar</b>	<b>103 hasta</b>	<b>76 hasta</b>

**Tablo 20.** Mmf tedavisi alan hastalar.

	Tüm hastalar	Proliferatif olanlar
1. rejimde mmf alanlar	21	13
2. rejimde mmf alanlar	43	29
3. rejimde mmf alanlar	37	30
4. rejimde mmf alanlar	7	7
5. rejimde mmf alanlar	1	0
<b>Toplamda mmf alanlar</b>	<b>109 hasta</b>	<b>79 hasta</b>



**Tablo 21.** Aza tedavisi alan hastalar.

	Tüm hastalar	Proliferatif olanlar
1. rejimde aza alanlar	29	17
2. rejimde aza alanlar	43	28
3. rejimde aza alanlar	9	9
4. rejimde aza alanlar	3	2
<b>Toplamda aza alanlar</b>	<b>84 hasta</b>	<b>56 hasta</b>

**Tablo 22.** Rtx tedavisi alan hastalar.

	Tüm hastalar	Proliferatif olanlar
2. rejimde rtx alanlar	20	15
3. rejimde rtx alanlar	23	15
4. rejimde rtx alanlar	23	15
5. rejimde rtx alanlar	4	4
6. rejimde rtx alanlar	1	1
<b>Toplamda rtx alanlar</b>	<b>71 hasta</b>	<b>50 hasta</b>

95 PLN olan hastadan 83 tanesi indüksiyon rejiminde cyc ve/veya rtx tedavisi almış, kalan 11 hastadan (1 hasta kayıp vaka) 6 tanesi mmf ve 5'i aza tedavisi almıştı. Sadece 1 hasta cyc'i 2 ay süren iv tedavi sonrasında oral olarak almış, diğer hastalara NIH protokolünde **her ay 0.5-1 gr/m<sup>2</sup> dozunda** 6 ay süreyle iv olarak verilmişti. Ayrıca bir hastada (1997 yılında tanı alan) idamede 3 ayda bir cyc ile gidilmişti.

Dirençli/diğer rejimlerin kullanılmadığı vakalarda kni ve ivig tedavisi alanlar Tablo 23 ve 24'de verilmiştir.

**Tablo 23.** Kni tedavisi alan hastalar.

	<b>Tüm hastalar</b>	<b>Proliferatif olanlar</b>
2. rejimde kni alanlar	3	2
3. rejimde kni alanlar	2	
4. rejimde kni alanlar	3	2
5. rejimde kni alanlar	2	1
<b>Toplamda kni alanlar</b>	<b>10 hasta</b>	<b>5 hasta</b>

**Tablo 24.** İvıg tedavisi alan hastalar.

	<b>Tüm hastalar</b>	<b>Proliferatif olanlar</b>
2. rejimde ıvıg alanlar	1	1
3. rejimde ıvıg alanlar	2	1
4. rejimde ıvıg alanlar	6	5
5. rejimde ıvıg alanlar	2	1
6. rejimde ıvıg alanlar	1	1
<b>Toplamda ıvıg alanlar</b>	<b>12 hasta</b>	<b>9 hasta</b>

## YANETKİLER

Cyc, mmf ve aza tedavisi verilen hastalarda zona, karaciğer fonksiyon testlerinde artış, lökopeni, nütropeni ve cmv enfeksiyonu görülmüştü.

Rtx dahil dört ilaç ile de artmış pnömoni, enfeksiyon, sepsis, ateş ve fen tablosu gözlenmişti.

Cyc alan 3 hastada ABH gelişmiş, 1 hastada döküntü, 1 hastada hipertansif kriz, 1 hastada psoas absesi ve 1 hastada acinetobacter pnömonisi görülmüştü. 2 hastada allerjik reaksiyon gözlenmiş, 1 hastada anaflaktoid bulgular ve 3 hastada malignite (lenfoma, kr. miyelofibrozu, meme ca) sebebiyle ilaca devam edilememiştir.

Mmf alan çoğu hastada gis intoleransı şikayetleri oluşmuş, ancak sadece 3 hastada kapsüle MPA'ya geçmek gerekmiş; ayrıca miyalji, döküntü ve allerji de seyrek olarak görülmüştü.

Rtx ile 4 hastada ciddi allerjik reaksiyon oluşmuş, anafilaksi gelişmemiştir ancak yine de tedaviye devam edilememiştir.

Tac ile 2 hastada ABH ve 1 hastada hipertansif kriz gözlenmişti (Tablo 25).

**Tablo 25.** Yanetkiler.

İmmünesupresif ilaç	Sıklık sırasına göre görülen yanetkiler
Cyc, mmf, aza, rtx	Enfeksiyon, ateş, pnömoni, sepsis, FEN
Cyc, mmf, aza	Zona, kcft↑, lökopeni, nütropeni, CMV enf.
Cyc, mmf, rtx	Döküntü, allerji, anafilaksi
Cyc	ABH, HT, psoas absesi, malignite
Mmf	Gis intoleransı, miyalji
Tac	ABH, HT

## PROGNOZU BELİRLEYEN FAKTÖRLER

\*: istatistiksel anlamlı çıkmayan sonuçlar

\*\*\*: istatistiksel anlamlı ve/ veya ilişkili görülmüş ancak muhtemel örneklem küçüklüğünden anlamı gösterilememiş sonuçlar

--Prognoz açısından hastaların başlangıç ve son kontrollerindeki **GFR değerleri üzerine** faktörlerin etkisi karşılaştırıldı.

\*Cinsiyet ile GFR değerleri açısından gruplar arasında, ölçümler arasında ve etkileşim yönünden anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p:0.150-0.868-0.904).

\*Yaş ile GFR değerleri açısından gruplar arasında, ölçümler arasında ve etkileşim yönünden anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p:0.907-0.548-0.554).

\*SLEDAI-2K skoru ile GFR değerleri açısından gruplar arasında, ölçümler arasında ve etkileşim yönünden anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p:0.907-0.292-0.279).

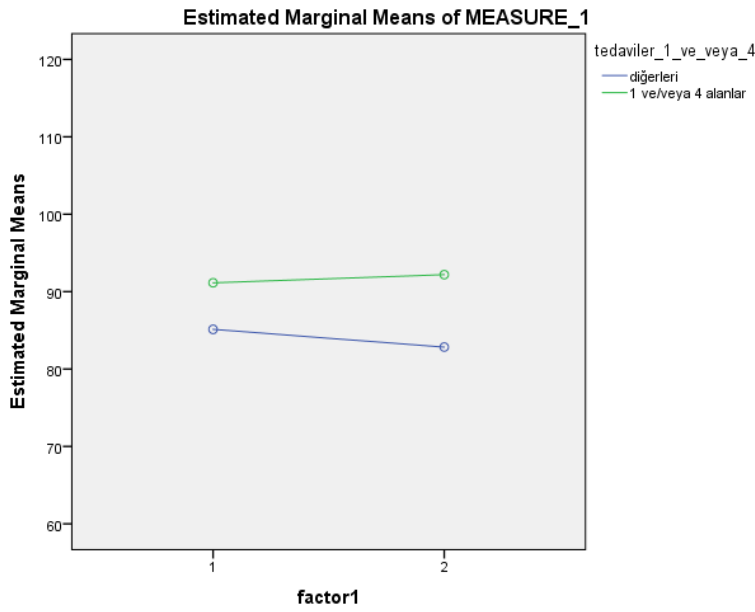
\*Biyopsi sonucu PLN olan ve olmayanlar arasında, ölçümler arasında ve etkileşim yönünden anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p:0.962-0.815-0.527).

\*Aktivite skoru ile gruplar arasında, ölçümler arasında ve etkileşim yönünden anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p:0.075 -0.392-0.751).

\*Kronisite skoru ile gruplar arasında, ölçümler arasında ve etkileşim yönünden anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p:0.089-0.599-0.602).

\*\*\*Tedavide cyc±rtx indüksiyon tedavisi alanlar ve almayanlar açısından gruplar arasında, ölçümler arasında ve etkileşim yönünden anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p: 0.384 -0.893-0.718). Tedavi alanlarda başlangıç GFR ortalaması 91±3.8ml/dk, almayanlarda 85±8.4ml/dk iken, sonlanımda 92±4.5 ml/dk ve 82±9.7 ml/dk idi (Figür 1).

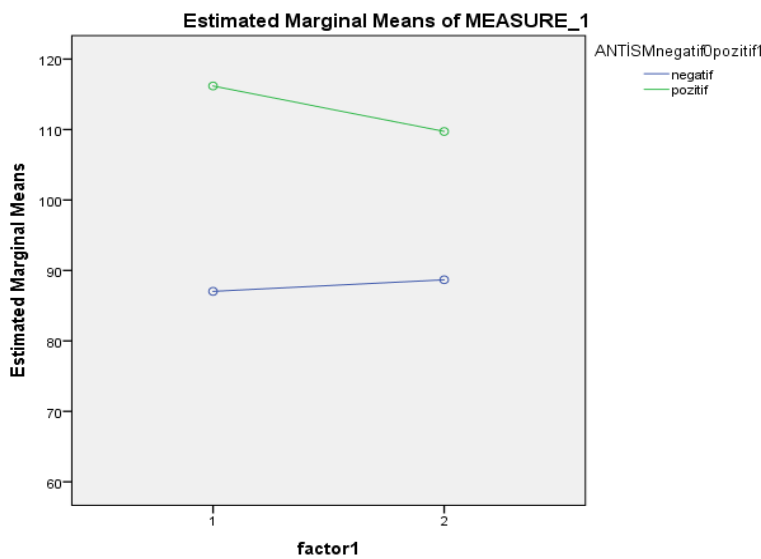
**Figür 1.** Tedavide cyc±rtx alan ve almayan hastalardaki başlangıç ve sonlanım GFR ölçümü.



\*Anti ds-DNA negatif bulunan (16 hasta) ve pozitif bulunan (119 hasta) arasında GFR değerleri açısından fark saptandı, ancak etkileşim yönünden istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0,409).

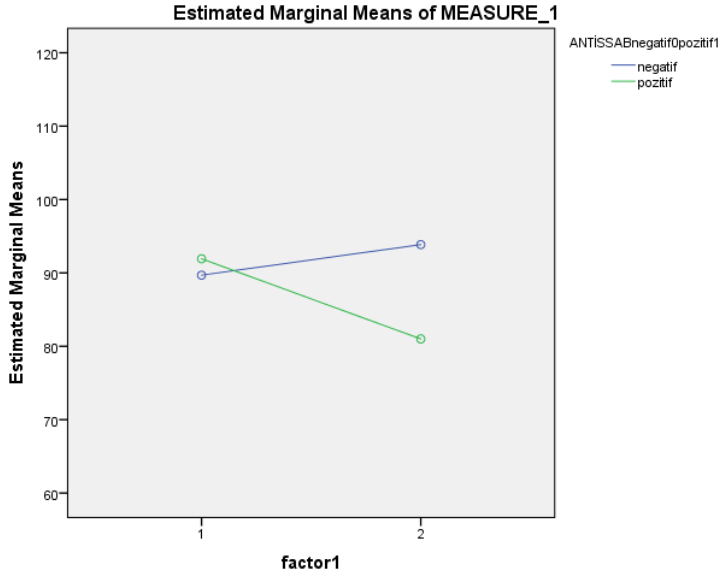
\*\*\*Anti-Sm pozitif olan 11 hasta mevcut olup, pozitif ve negatif grupların GFR değerleri arasında anlamlı fark vardı (**p:0.041**), ancak etkileşim yönünden anlamlı bulunmadı (p:0.520). Anti-Sm negatif olanların başlangıç GFR ortalaması  $87\pm 3.7$  pozitif olanların  $116\pm 12.14$  iken, sonlanım GFR ortalamaları sırasıyla  $88\pm 4.2$  ve  $109\pm 13.98$  idi (Figür 2).

**Figür 2.** Anti-Sm negatif ve pozitif olan hastalardaki başlangıç ve sonlanım GFR ölçümü.



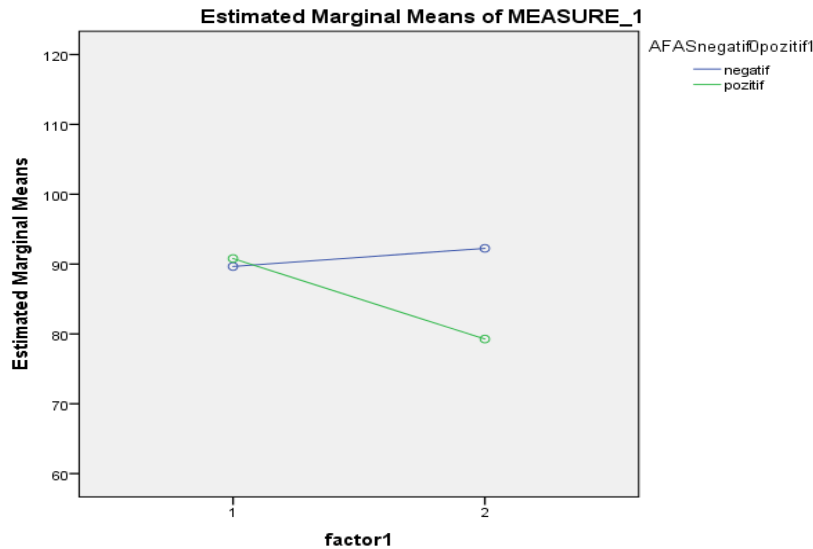
\*\*\*Anti SS-A/B pozitif olan 25 hasta mevcut olup; pozitif ve negatif grupların GFR değerleri arasında ve ölçümlerinde anlamlı fark yoktu (sırasıyla p:0.545 ve 0.446) ve etkileşim yönünden anlamlı değildi (ancak p:0.090). Anti SS-A/B negatif olan hastaların başlangıç GFR ortalaması  $89 \pm 3.9$  pozitif olanların  $91 \pm 8.2$  iken, sonlanım değerleri sırasıyla  $93 \pm 4.5$  ve  $81 \pm 9.4$  idi (Figür 3).

**Figür 3.** Anti-SS-A/B negatif ve pozitif olan hastalardaki başlangıç ve sonlanım GFR ölçümü.



\*\*\*AFAS antikoru pozitif olan 19 hasta mevcut olup; pozitif ve negatif grupların GFR değerleri arasında ve ölçümlerinde anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p:0.541 ve 0.360) ve etkileşim yönünden anlamlı değildi (ancak p:0.148). AFAS antikoru negatif olan hastaların başlangıç GFR ortalaması  $89 \pm 3.8$  pozitif olanların  $90 \pm 9.4$  iken, sonlanım değerleri sırasıyla  $92 \pm 4.3$  ve  $79 \pm 10.6$  idi (Figür 4).

**Figür 4.** AFAS antikoru negatif ve pozitif olan hastalardaki başlangıç ve sonlanım GFR ölçümü.

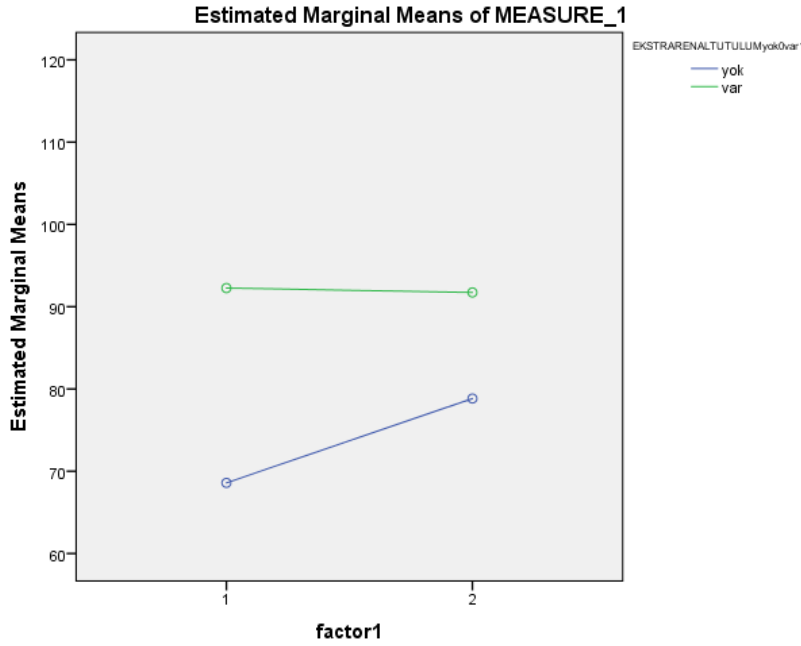


\*C3 kompleman düşüklüğü olan 99 hasta mevcut; grupların GFR değerleri arasında ve ölçümlerinde anlamlı fark yok (sırasıyla p:0.087 ve 0.912), etkileşim açısından anlamlı değildi (p:0.766 ).

\*C4 kompleman düşüklüğü olan 66 hasta mevcut; ölçümlerinde anlamlı fark yok (p:0.968) ve etkileşim açısından anlamlı değildi (p:0.770 ).

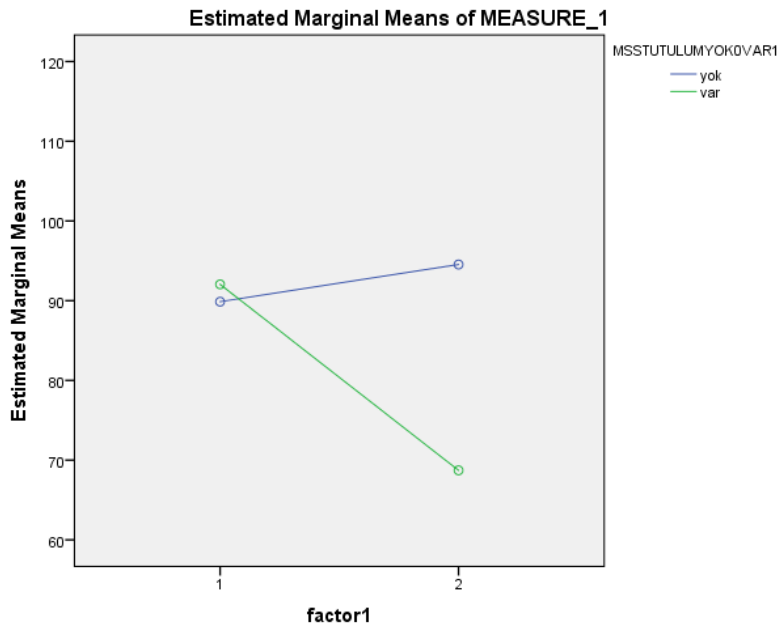
\*\*\*Ekstrarenal tutulum 126 hastada mevcut olup; bu hastalarda GFR değerleri açısından gruplar arasında, ölçümler arasında ve etkileşim yönünden anlamlı fark bulunmamıştır. (sırasıyla p:0.121-0.432-0.383). Ekstrarenal tutulumu olan hastalarda başlangıç GFR ortalaması  $92 \pm 3.6$  olmayanlarda  $68 \pm 11.6$  iken, sonlanım değerleri sırasıyla  $91 \pm 4.2$  ve  $78 \pm 13.6$  idi.

**Figür 5.** Ekstrarenal tutulumu olan ve olmayan hastalardaki başlangıç ve sonlanım GFR ölçümü.



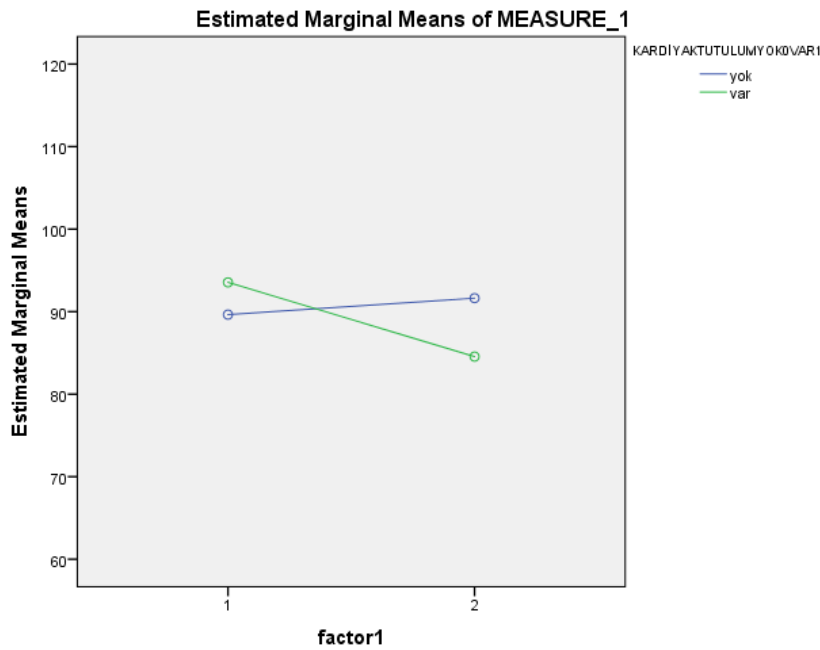
\*\*\*Ekstrarenal tutulumlardan ciddi organ tutulumları tek tek ele alındığında MSS tutulumu olan 21 hasta olup; gruplar arası fark saptanmadı (p:0.202), ölçümler arasında (**p:0.049**) ve etkileşim yönünden (**p:0.003**) anlamlı fark mevcuttu. MSS tutulumu olanlarda başlangıç GFR  $92 \pm 8.9$  olmayanlarda  $89 \pm 3.8$  iken, sonlanım değerleri de sırasıyla  $68 \pm 10.1$  ve  $94 \pm 4.3$  idi.

**Figür 6.** MSS tutulumu olan ve olmayan hastalardaki başlangıç ve sonlanım GFR ölçümü.



\*\*\*Kardiyak tutulumu olan 20 hasta olup; gruplar arasında, ölçümler arasında ve etkileşim yönünden anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla  $p:0.867-0.479-0.266$ ). Kardiyak tutulumu olanlarda başlangıç GFR  $93\pm 9.1$  olmayanlarda  $89\pm 3.8$  iken, sonlanım değerleri de sırasıyla  $84\pm 10.6$  ve  $91\pm 4.3$  idi .

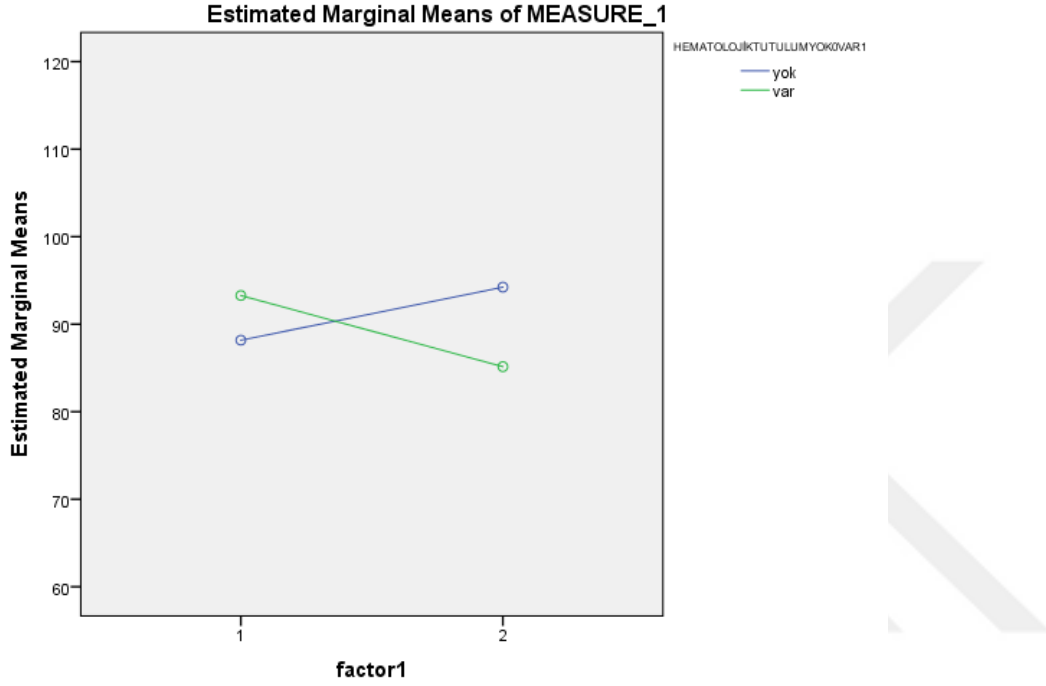
**Figür 7.** Kardiyak tutulumu olan ve olmayan hastalardaki başlangıç ve sonlanım GFR ölçümü.





\*\*\*Hematolojik tutulumu olan 55 hasta olup; gruplar arasında ve ölçümler arasında anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla p:0.770-0.769) ancak etkileşim yönünden anlamlı fark mevcuttur (**p:0.045**). Hematolojik tutulumu olanlarda başlangıç GFR  $93\pm 5.5$  olmayanlarda  $88\pm 4.5$  iken, sonlanım değerleri de sırasıyla  $85\pm 6.3$  ve  $94\pm 5.2$ .

**Figür 8.** Hematolojik tutulumu olan ve olmayan hastalardaki başlangıç ve sonlanım GFR ölçümü.

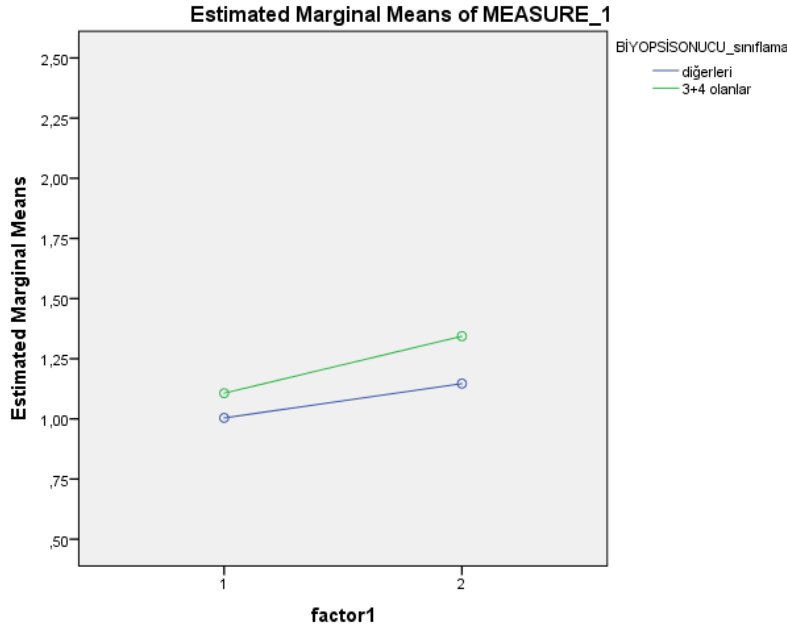


\*Hastalık süresi ortalama  $120\pm 71$  ay olup; GFR değerleri açısından gruplar arasında, ölçümler arasında ve etkileşim yönünden anlamlı fark bulunmamıştır. (sırasıyla p:0.907-0.858-0.777)

--Prognoz açısından hastaların başlangıç ve son kontrollerindeki **sCr değerlerine** faktörlerin etkisi karşılaştırıldı.

\*\*\*Biyopsi sonucunda PLN saptanan hastalar ve diğerleri arasında, ölçümler arasında ve etkileşim yönünden anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p:0.378-0.113-0.693). PLN olan grubun başlangıç sCr ortalaması  $1.10 \pm 0.1$  mg/dl diğerleri  $1.004 \pm 0.1$  mg/dl iken, sonlanım değerleri  $1.34 \pm 0.1$  mg/dl ve  $1.14 \pm 0.2$  mg/dl idi (Figür 9).

**Figür 9.** PLN olan ve olmayan hastalardaki başlangıç ve sonlanım sCr ölçümü.



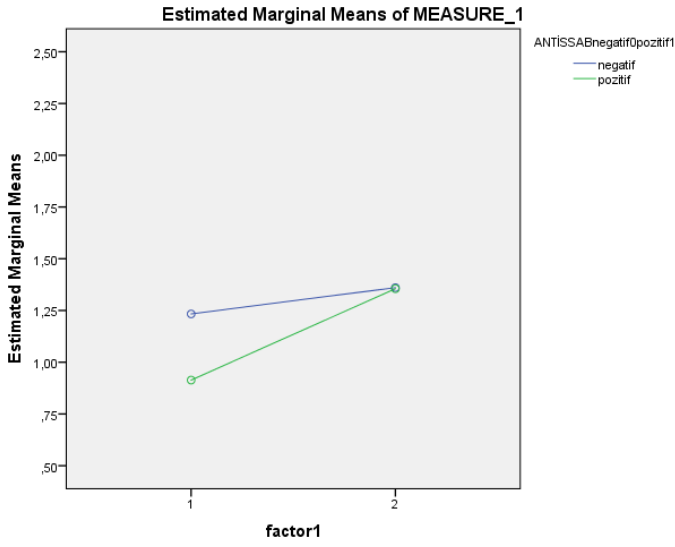
\*Tedavide cyc±rtx alanlar ve diğerleri açısından gruplar arasında, ölçümler arasında ve etkileşim yönünden anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p:0.269-0.276-0.946).

\*Anti ds-DNA negatif olan 17 hasta mevcuttu (pozitif 123); grupların sCr değerleri arasında ve ölçümlerinde anlamlı fark yoktu (sırasıyla p:0.292 ve 0.255), etkileşim yönünden de anlamlı değildi (p:0.574).

\*Anti Sm pozitif olan 11 hasta mevcuttu; grupların sCr değerleri arasında ve ölçümlerinde anlamlı fark yoktu (sırasıyla p:0.228 ve 0.479), etkileşim yönünden de anlamlı değildi (p:0.945).

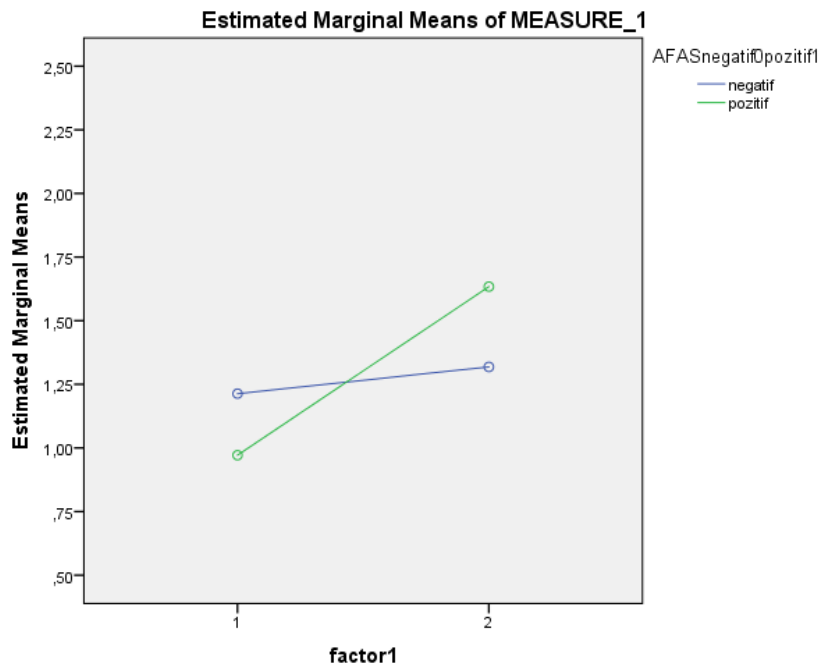
\*\*\*Anti SS-A/B pozitif olan 25 hasta mevcuttu; grupların sCr değerleri arasında ve ölçümlerinde anlamlı fark yoktu (sırasıyla p: 0.509-0.092), etkileşim yönündende anlamlı değildi (p:0.350). Anti SS-A/B negatif olan hastaların başlangıç sCr ortalaması  $1.23 \pm 0.1$  mg/dl pozitif olanların  $0.91 \pm 0.2$  mg/dl ancak sonlanım değerleri sırasıyla  $1.36 \pm 0.15$  mg/dl ve  $1.35 \pm 0.31$  mg/dl olarak saptandı (Figür 10).

**Figür 10.** Anti SS-A/B pozitif ve negatif olan hastalardaki başlangıç ve sonlanım sCr ölçümleri.



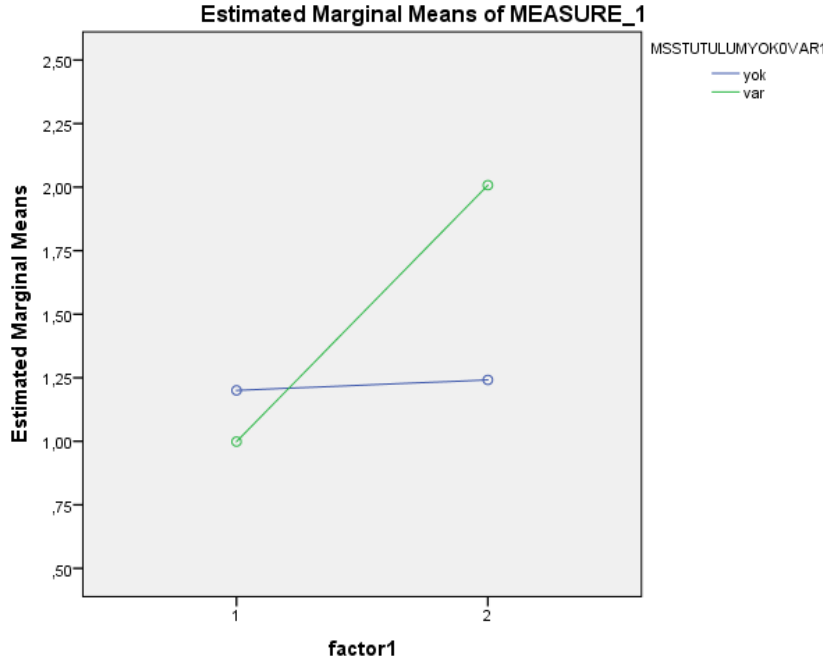
\*\*\*AFAS antikoru pozitif olan 19 hasta mevcuttu; grupların sCr değerleri arasında fark yoktu (p:0.893) ancak ölçümler arasında fark mevcuttu (**p:0.041**), yine de etkileşim yönünden anlamlı değildi (p: 0.136). AFAS antikoru negatif olan hastaların başlangıç sCr ortalaması  $1.21 \pm 0.1$  mg/dl pozitif olanların  $0.97 \pm 0.24$  mg/dl ancak sonlanım değerleri sırasıyla  $1.31 \pm 0.15$  mg/dl ve  $1.63 \pm 0.36$  mg/dl olarak bulundu (Figür 11).

**Figür 11.** AFAS antikoru pozitif ve negatif olan hastalardaki başlangıç ve sonlanım sCr ölçümleri.



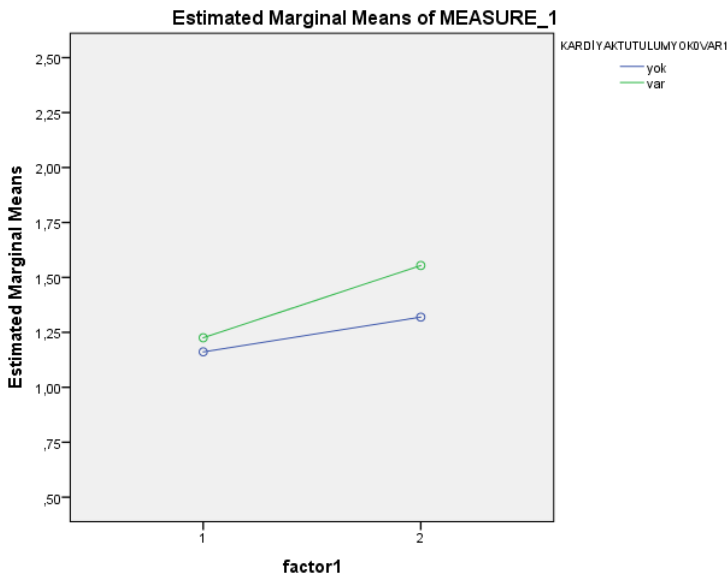
\*\*\*MSS tutulumu olan 21 hasta olup; gruplar arasında fark saptanmadı (p:0.277), ölçümler arasında (p:0.003) ve etkileşim yönünden (p:0.006) anlamlı fark mevcuttu. MSS tutulumu olanlarda başlangıç sCr 0.99±0.2 mg/dl olmayanlarda 1.20±0.1 mg/dl iken, sonlanım değerleri de sırasıyla 2.00±0.3 mg/dl ve 1.24±0.1 mg/dl idi (Figür 12).

**Figür 12.** MSS tutulumu olan ve olmayan hastalardaki başlangıç ve sonlanım sCr ölçümleri.



\*\*\*Kardiyak tutulumu olan 21 hasta olup; gruplar arasında, ölçümler arasında ve etkileşim yönünden istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p:0.565-0.172-0.631). Kardiyak tutulumu olanlarda başlangıç sCr 1.22±0.2 mg/dl olmayanlarda 1.16±0.1 mg/dl iken, sonlanım değerleri de sırasıyla 1.55±0.3 mg/dl ve 1.32±0.1 mg/dl idi (Figür 13).

**Figür 13.** Kardiyak tutulumu olan ve olmayan hastalardaki başlangıç ve sonlanım sCr ölçümleri.



\*Hematolojik tutulumu olan 56 hasta olup; gruplar arasında, ölçümler arasında ve etkileşim yönünden istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p:0.955-0.143-0.811).

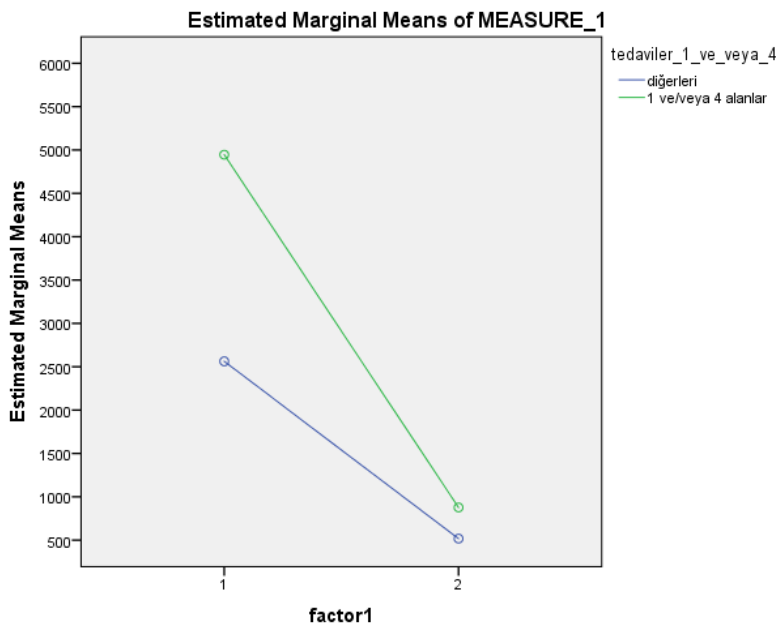
\*Hastalık süresi ortalama  $120 \pm 71$  ay olup; sCr değerleri arasında gruplar arasında, ölçümler arasında ve etkileşim yönünden anlamlı fark bulunmadı (p:0.146-0.979-0.356).

--Prognoz açısından hastaların başlangıç ve son kontrollerindeki **proteinüri değerlerine** faktörlerin etkisi karşılaştırıldı.

\*Biyopsisinde PLN saptanan hastalar ve diğer hastalarda ölçümler arasındaki fark ileri derecede anlamlı bulundu (**p<0.01**), grupların proteinüri değerleri arasında fark yoktu (p:0.288) ve etkileşim yönündende anlamlı değildi (p: 0.942).

\*\*\*Tedavide cyc±rtx alan hastalar ve diğer hastalarda ölçümler arasındaki fark ileri derecede anlamlı bulundu (**p<0.01**), grupların proteinüri değerleri arasındaki fark yönünden (**p:0.003**) ve etkileşim yönündende anlamlıydı (**p:0.011**) Tedavi alanlarda başlangıç proteinüri ortalaması  $4945 \pm 347$  mg/gün almayanlarda  $2562 \pm 725$  mg/gün iken, sonlanımda  $876 \pm 112$  mg/gün ve  $517 \pm 235$  mg/gün idi (Figür 14).

**Figür 14.** Tedavide cyc±rtx alan ve almayan hastalardaki başlangıç ve sonlanım proteinüri ölçümleri.

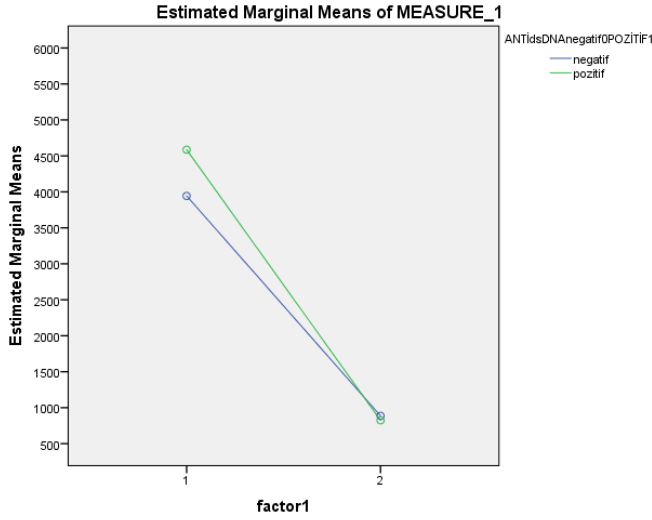


\*Aktivite skorunda ölçümler arasındaki fark anlamlıydı (**p:0.004**), grupların proteinüri değerleri arasında fark mevcuttu (**p:0.009**) fakat etkileşim yönünden anlamlı değildi (p: 0.264).

\*Kronisite skorunda ölçümler arasındaki fark anlamlıydı (**p:0.002**), fakat grupların proteinüri değerleri arasında fark yoktu (p:0.649) ve etkileşim yönündende anlamlı değildi (p: 0.958).

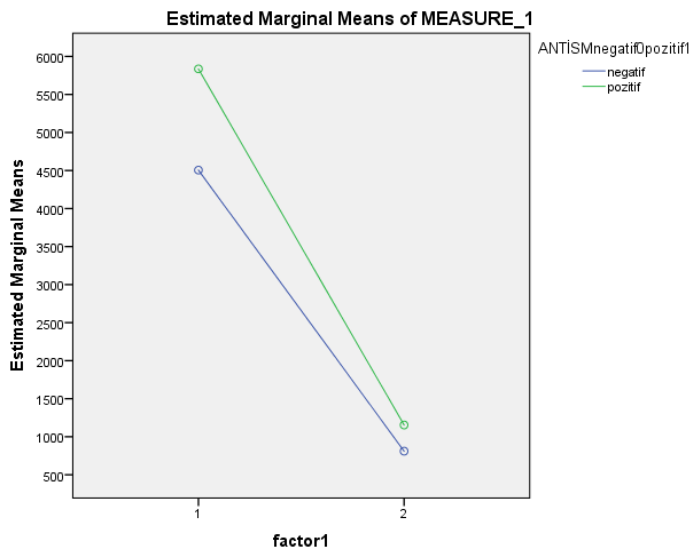
\*\*\*Anti ds-DNA negatif olan 15 hasta mevcuttu (pozitif 119); ölçümler arasındaki fark ileri derecede anlamlıydı ( $p < 0.01$ ), fakat grupların proteinüri değerleri arasında fark yoktu ( $p:0.615$ ) ve etkileşim yönündende anlamlı değildi ( $p:0.478$ ). Anti ds-DNA negatif olan hastaların başlangıç proteinüri ortalaması  $3943 \pm 963$  mg/gün pozitif olanların  $4586 \pm 342$  mg/gün ölçülürken, sonlanım değerleri ise sırasıyla  $886 \pm 309$  mg/gün ve  $823 \pm 109$  mg/gün olarak bulundu (Figür 15).

**Figür 15.** Anti-ds-DNA pozitif ve negatif hastalardaki başlangıç ve sonlanım proteinüri ölçümleri.



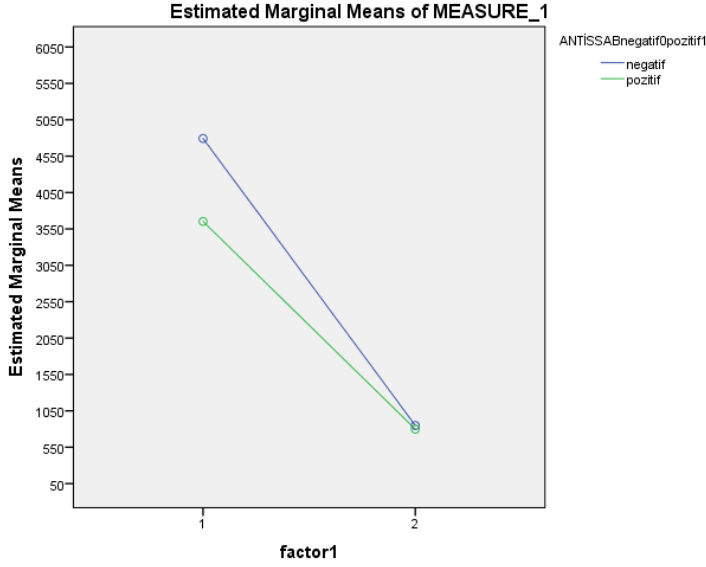
\*\*\*Anti Sm pozitif olan 11 hasta mevcuttu; ölçümler arasındaki fark ileri derecede anlamlıydı ( $p < 0.01$ ), fakat grupların proteinüri değerleri arasında fark yoktu ( $p:0.209$ ) ve etkileşim yönündende anlamlı değildi ( $p:0.392$ ). Anti-Sm negatif olan hastaların başlangıç proteinüri ortalaması  $4504 \pm 345$  mg/gün pozitif olanların  $5836 \pm 1129$  mg/gün saptanırken, sonlanım değerleri sırasıyla  $810 \pm 112$  mg/gün ve  $1154 \pm 366$  mg/gün olarak ölçüldü (Figür 16).

**Figür 16.** Anti-Sm pozitif ve negatif hastalardaki başlangıç ve sonlanım proteinüri ölçümleri.



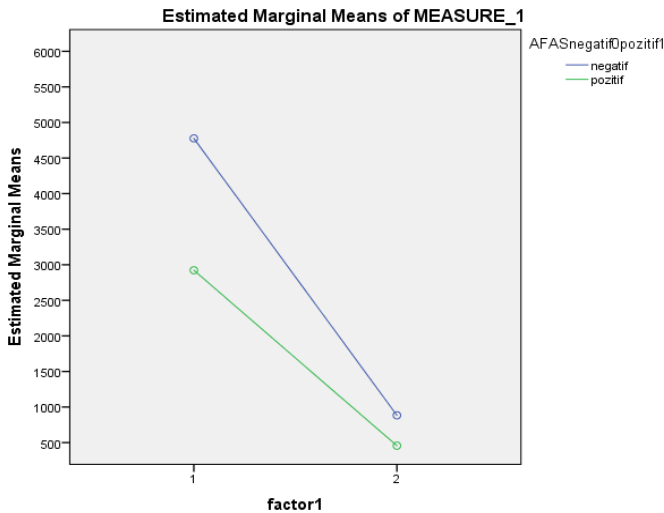
\*\*\*Anti SS-A/B pozitif olan 24 hasta mevcuttu; ölçümler arasındaki fark ileri derecede anlamlıydı ( $p<0.01$ ), fakat grupların proteinüri değerleri arasında fark yoktu ( $p:0.211$ ) ve etkileşim yönünden de anlamlı değildi ( $p:0.185$ ). Anti-SS-A/B negatif olan hastaların başlangıç proteinüri ortalaması  $4793\pm360$  mg/gün pozitif olanların  $3652\pm760$  mg/gün bulunurken, sonlanım değerleri sırasıyla  $848\pm117$  mg/gün ve  $798\pm247$  mg/gün olarak ölçüldü (Figür 17).

**Figür 17.** Anti SS-A/B pozitif ve negatif hastalardaki başlangıç ve sonlanım proteinüri ölçümleri.



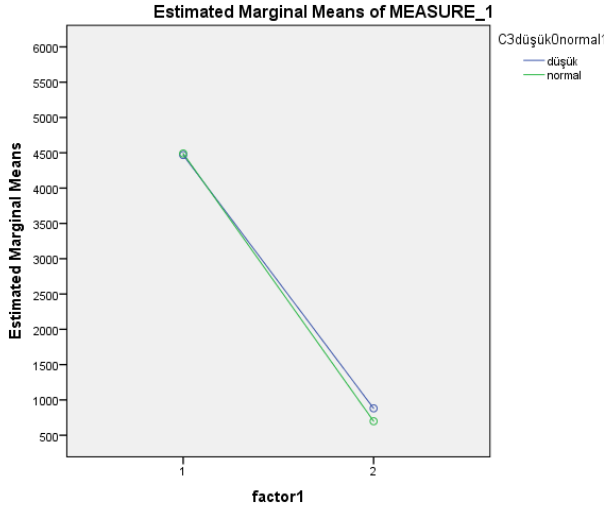
\*\*\*AFAS antikorları pozitif olan 17 hasta mevcuttu; ölçümler arasındaki fark ileri derecede anlamlıydı ( $p<0.01$ ), grupların proteinüri değerleri arasındaki fark ta anlamlıydı ( $p:0.037$ ) ancak etkileşim yönünden anlamlı değildi ( $p:0.131$ ). AFAS antikorları negatif olan hastaların başlangıç proteinüri ortalaması  $4775\pm345$  mg/gün pozitif olanların  $2922\pm899$  mg/gün, sonlanım değerleri sırasıyla  $883\pm112$  mg/gün ve  $456\pm290$  mg/gün olarak bulundu (Figür 18).

**Figür 18.** AFAS antikoru pozitif ve negatif hastalardaki başlangıç ve sonlanım proteinüri ölçümleri.



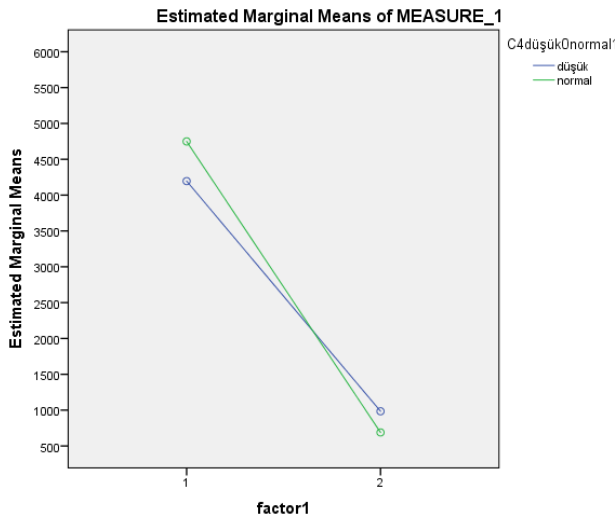
\*\*\*C3 kompleman düşüklüğü olan 100 hasta mevcuttu; ölçümler arasındaki fark ileri derecede anlamlıydı ( $p < 0.01$ ), fakat grupların proteinüri değerleri arasında fark yoktu ( $p: 0.851$ ) ve etkileşim yönündende anlamlı değildi ( $p: 0.780$ ). C3 kompleman düşüklüğü olan hastaların başlangıç proteinüri ortalaması  $4468 \pm 376$  mg/gün normal olanların  $4490 \pm 655$  mg/gün bulunurken, sonlanım değerleri sırasıyla  $880 \pm 120$  mg/gün ve  $698 \pm 209$  mg/gün olarak ölçüldü (Figür 19).

**Figür 19.** C3 düşüklüğü olan ve olmayan hastalardaki başlangıç ve sonlanım proteinüri ölçümleri.



\*\*\*C4 kompleman düşüklüğü olan 66 hasta mevcuttu; ölçümler arasındaki fark ileri derecede anlamlıydı ( $p < 0.01$ ), buna karşın grupların proteinüri değerleri arasında fark yoktu ( $p: 0.725$ ) ve etkileşim yönündende anlamlı değildi ( $p: 0.178$ ). C4 kompleman düşüklüğü olan hastaların başlangıç proteinüri ortalaması  $4195 \pm 462$  mg/gün normal olanların  $4748 \pm 458$  mg/gün, sonlanım değerleri sırasıyla  $983 \pm 147$  mg/gün ve  $688 \pm 145$  mg/gün olarak bulundu (Figür 20).

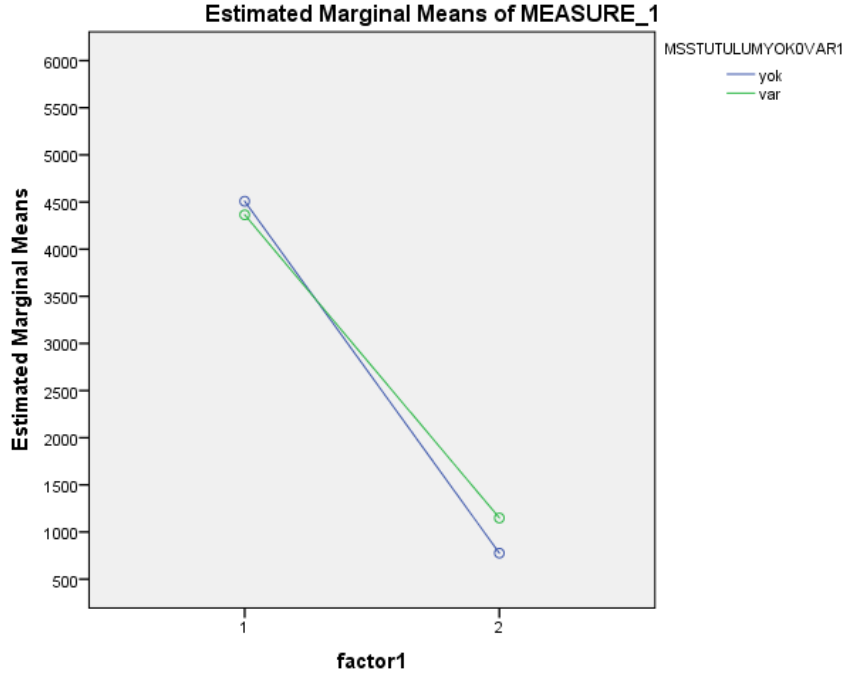
**Figür 20.** C4 düşüklüğü olan ve olmayan hastalardaki başlangıç ve sonlanım proteinüri ölçümleri.





\*\*\*MSS tutulumu olan 18 hasta olup; ölçümler arasındaki fark ileri derecede anlamlıydı ( $p<0.01$ ), fakat grupların proteinüri değerleri arasında fark yoktu ( $p:0.830$ ) ve etkileşim yönünden de anlamlı değildi ( $p:0.573$ ) MSS tutulumu olanlarda başlangıç proteinüri düzeyi  $4364\pm880$  mg/gün, olmayanlarda  $4508\pm345$  mg/gün iken, sonlanım değerleri sırasıyla  $1148\pm280$  mg/gün ve  $776\pm110$  mg/gün idi (Figür 21).

**Figür 21.** MSS tutulumu olan ve olmayan hastalardaki başlangıç ve sonlanım proteinüri ölçümleri.

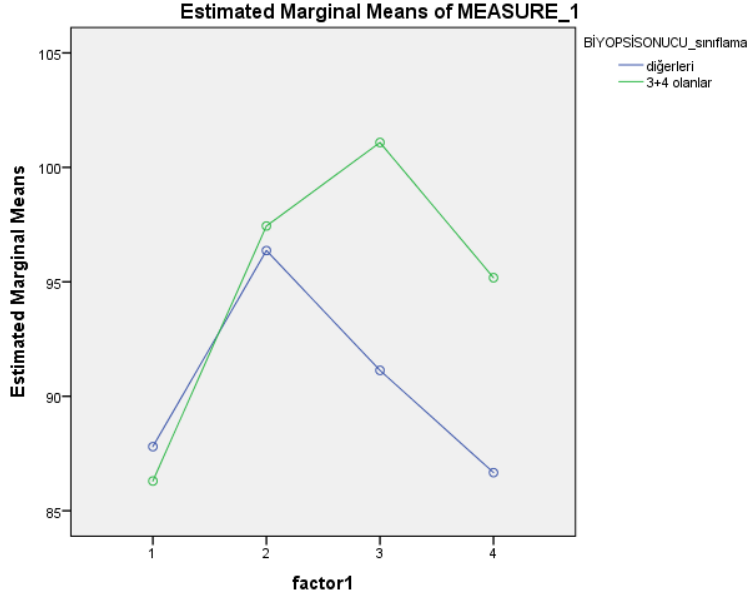


\*Kardiyak tutulumu olan 20 hasta olup; ölçümler arasındaki fark ileri derecede anlamlıydı ( $p<0.01$ ), fakat grupların proteinüri değerleri arasında fark yoktu ( $p:0.825$ ) ve etkileşim açısından da anlamlı değildi ( $p:0.848$ ).

\*Hematolojik tutulumu olan 55 hasta olup; ölçümler arasındaki fark ileri derecede anlamlıydı ( $p<0.01$ ), buna karşın grupların proteinüri değerleri arasında fark yoktu ( $p:0.205$ ) ve etkileşim açısından da anlamlı değildi ( $p:0.852$ ).

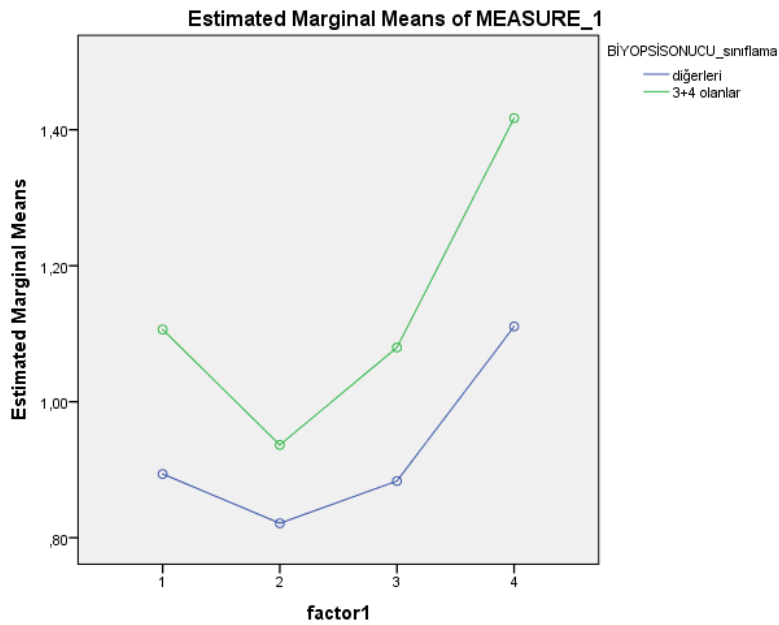
\*Hastalık süresi ortalama  $120\pm71$  ay olup; ölçümler arasındaki fark ileri derecede anlamlıydı ( $p<0.01$ ), fakat grupların proteinüri değerleri arasında fark yoktu ( $p:0.224$ ) ve etkileşim açısından da anlamlı değildi ( $p:0.482$ ).

**Figür 22.** Hastaların başlangıç, 1.yıl, 5.yıl ve son kontroldeki GFR ölçümlerinin PLN olan ve olmayan hastalardaki seyri.



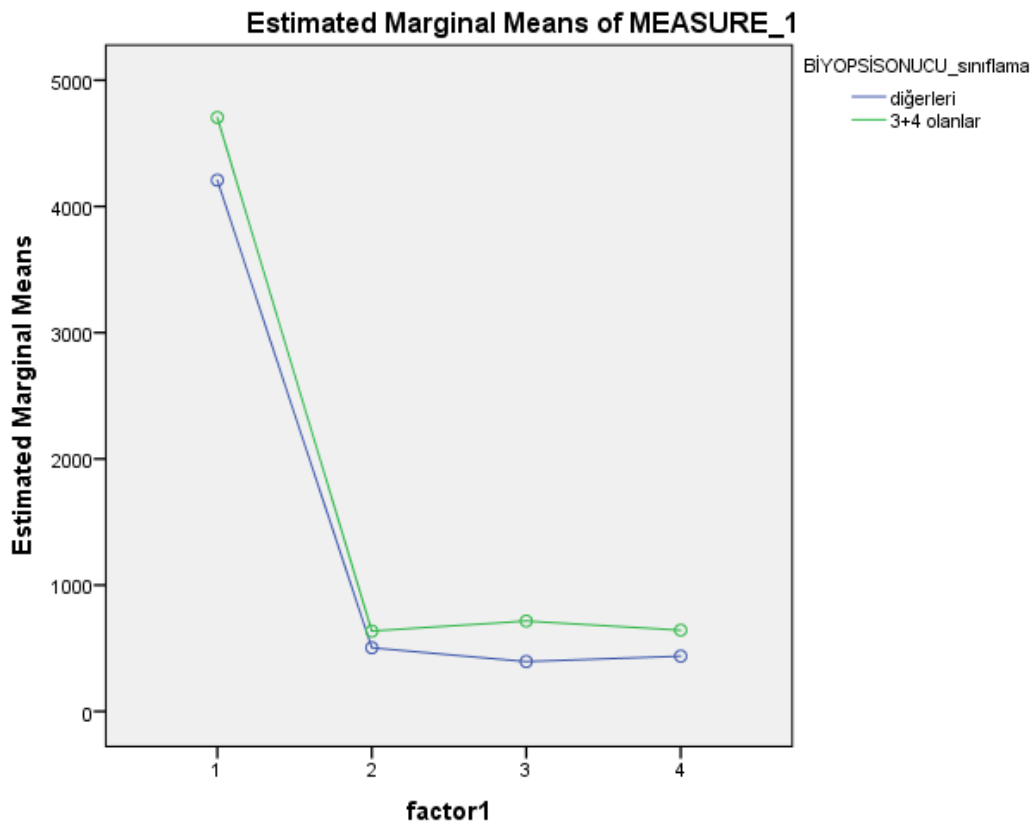
Hastaların başlangıç, 1.yıl, 5.yıl ve son kontroldeki GFR değerleri Figür 22’de görülmektedir. Ölçümler arasında kendi içinde fark saptanmadı (p:0,106). Gruplar arasında ise PLN olan hastaların diğer hastalara göre hafif düşük (p:0,498) değerlerle başladığı ancak tedavinin 1.yılında diğer hastaları yakaladığı, 5. yılda daha iyi bir ortalama olduğu ve son kontrolde ise kısmen düşüş olsa da daha yüksek GFR değerinde olduğu görülmektedir.

**Figür 23.** Hastaların başlangıç, 1.yıl, 5.yıl ve son kontroldeki sCr gidişatının PLN olan ve olmayan hastalardaki seyri.



Hastaların başlangıç, 1.yıl, 5.yıl ve son kontroldeki sCr değerleri Figür 23’de gösterilmiştir. Ölçümler arasında kendi içinde her iki grupta da bazale göre artış olmakla birlikte istatistiksel olarak fark saptanmadı (p:0,050). Gruplar arasında ise sCr gidişatı bakımından anlamlı fark bulunmadı (p:0,898). PLN olan hastaların diğer hastalara göre bazal değerlerinin daha yüksek olduğu, tedavinin ilk yılında daha hızlı düştüğü ancak sonrasında yine artış gösterdiği ve son kontrolde ise sCr değerinin daha yüksek sonlandığı görülmektedir.

**Figür 24.** Hastaların başlangıç, 1.yıl, 5.yıl ve son kontroldeki proteinüri gidişatının PLN olan ve olmayan hastalardaki seyri.



Hastaların başlangıç, 1.yıl, 5.yıl ve son kontroldeki proteinüri değerleri Figür 24’de görülmektedir. Ölçümler arasında kendi içinde anlamlı derecede fark vardı (**p<0,001**); başlangıç ölçümleri, 1.yıl, 5.yıl ve son kontrol ölçümlerinden anlamlı derecede daha yüksek saptandı. Gruplar arasında ise PLN olan hastaların başlangıç değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü ancak gidişat ve sonlanım bakımından anlamlı bir fark bulunmadı (p:0,767).

## SDBY GELİŞEN HASTALAR (RENAL SONLANIM) VE ALDIKLARI RRT TÜRLERİ

Taranan tüm hastalardan 19 tanesinde (K/E=17/2) RRT başlanmıştır. Bu hastalar renal sonlanım olarak kabul edildi. 11 hastada eksitus gelişmişti. 7 hasta ise son 5 yıldan daha uzun bir süredir takibe gelmemiş, ölüm bildirim sisteminde yaşıyor olarak görünen ancak son renal durumunu bilmediğimiz ve mevcut telefon numaraları ile ulaşamadığımız vakalar olup bu hastalar kayıp vaka olarak kabul edilmiştir (Tablo 26).

**Tablo 26.** Sonlanımlar.

Sonlanımı bilinenler	145-7 kayıp= 138	Sıklık (%)
RRT başlananlar	19 (K/E=17/2)	13.77
--Hemodiyalize girenler	18	94.74
--Periton diyalizine girenler	1 (önce HD)	5.26
--Transplantasyon yapılanlar	6 (1 kişi öncesinde diyaliz olmadan nakil)	31.58
Ölen hastalar	11 (K/E=10/1)	7.97
Kayıp vakalar	7	

Tüm hastalarda RRT başlanan hasta oranı %13.77 olarak bulundu. 1 hasta tanı anında ABH ile başvurmuş olup bir yıl kadar HD'e girmiş ancak sonrasında hemodiyalizsiz evre 4-5 KBH olarak takip edilmektedir. Yine bir hasta tanıda ABH ile HD'e girmiş ve sonrasında 7 yıl SDBY olarak diyalizsiz takipten sonra tekrar düzenli HD ihtiyacı olduğundan alınmaya başlanmıştır.

SDBY gelişen hastaların neredeyse tamamı (1 hastada direkt böbrek nakli dışında) hemodiyalize girmişti (%94.7). Bu 18 hastadan 1 tanesi daha sonra PD ile devam etmiş, 5 hastaya böbrek nakli yapılmış, 2 hasta eksitus olmuş ve kalan 10 hasta halen HD tedavisine devam etmektedir. Bir hastanın da nakil hazırlığı başlamıştır.

Tüm RRT alan hastalar incelendiğinde; 1 hastanın bx MPGN (2001 yılında) olarak raporlanmıştı, 3 hastanın ise biyopsisi yoktu. Kalan 15 hastanın renal bx sonuçları Tablo 27'de gösterilmiştir. RRT alan hastaların %80'ini PLN oluşturmaktadır.

**Tablo 27.** RRT başlanan hastaların renal bx sonuçları.

	<b>n=15</b>	<b>Sıklık (%)</b>
<b>Class 2</b>	<b>1 Kişi</b>	<b>6.67</b>
<b>Class 3</b>	<b>1 Kişi</b>	<b>6.67</b>
<b>Class 3/ Class 4</b>	<b>1 Kişi</b>	<b>6.67</b>
<b>Class 3+5</b>	<b>1 Kişi</b>	<b>6.67</b>
<b>Class 4</b>	<b>9 Kişi</b>	<b>60</b>
<b>Class 5</b>	<b>2 Kişi</b>	<b>13.33</b>
<b>PROLİFERATİF OLANLAR</b>	<b>12 Kişi</b>	<b>80</b>

## HASTA ÖLÜMÜ

Toplamda 11 hasta eks olmuştu (K/E= 10/1, yaş ortalaması 46±19.93 yıl). Bu hastalardan 2'si (%18), SDBY tablosu ile birlikte pulmoner ödem gelişmesi üzerine eks olmuştur. Tüm hastalarda mortalite yüzdesi %7.97 olarak bulundu.

Kalan 9 hastadan 4'ünün ölüm sebebi bilinmemektedir. Diğer hastaların ölüm sebebi sırasıyla

- 1) Cmv ensefaliti, sepsis, mss tutulumu
- 2) Pnömozeptis, septik şok ve kanama ile multiorgan yetmezliği gelişmesi
- 3) Barsak tutulumu sonrası perforasyon ve sepsis
- 4) Alveoler hemoraji
- 5) Pansitopeni, dissemine intravasküler koagülasyondur.

Tüm ölen hastaların renal durumu incelendiğinde proteinüri 6 hastada, renal fonksiyon bozukluğu (GFR<20 ml/dk) 2 hastada mevcuttu ve 2 hasta SDBY tablosunda olup ikisi de HD'e girmektedir. 3 hastanın renal durumunun normal olduğu gözlemlendi (Tablo 28).

**Tablo 28.** Ölen hastalarda son renal durum.

	n=11	Sıklık(%)
<b>Proteinürisi olan</b>	<b>6 kişi</b>	<b>54.55</b>
<b>Renal fonksiyon bozukluğu (GFR&lt;20)</b>	<b>2 kişi</b>	<b>18.18</b>
<b>SDBY</b>	<b>2 kişi</b>	<b>18.18</b>
<b>Renal fonksiyonları normal</b>	<b>3 kişi</b>	<b>27.27</b>
<b>Tüm renal etkilenme</b>	<b>8 kişi</b>	<b>72.73</b>

Ölen hastaların böbrek biyopsi sınıflarına bakıldığında ise bir hasta başvuru anında evre 5 böbrek yetmezliğinde olup bx yapılmamış, bir hasta başvuruda ABH tablosunda olup bx'de glomerül saptanmamış yine de ciddi LN olarak kabul edilip tedavi edilmişti. Kalan 9 hastanın bx sonuçları Tablo 29'da gösterilmiştir.

**Tablo 29.** Ölen hastaların renal bx sonuçları.

	n=9	Sıklık (%)
Class 2	1 kişi	11
Class 3+5	2 kişi	22
Class 3/ class 4+5	1 kişi	11
Class 4	3 kişi	33
Class 5	1 kişi	11
Class 6	1 kişi	11
<b>PROLİFERATİF OLANLAR</b>	<b>6 Kişi</b>	<b>66,6</b>

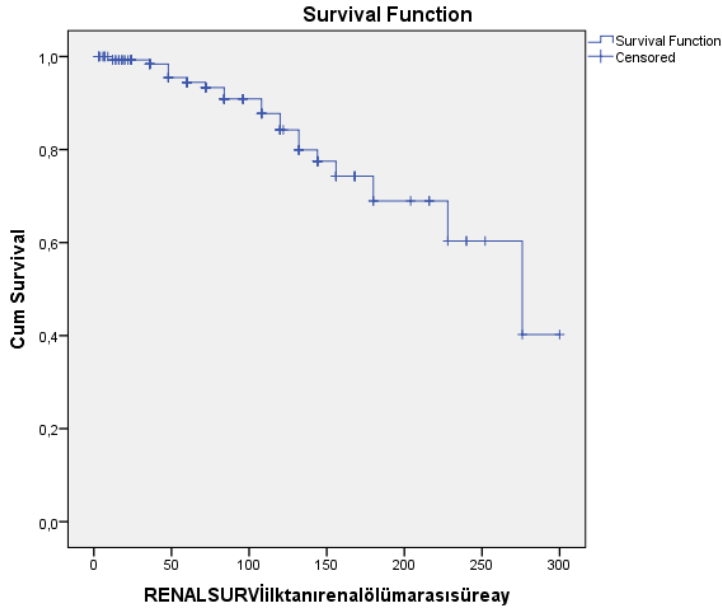
Hastaların takip ortalaması  $96 \pm 71$  ay olup, minimum takip edilen hasta 3 ay içinde ex olmuştu. Ortalama renal sağkalım süresi  $91 \pm 66$  ay, total hasta sağkalımı süresi ise  $114 \pm 71$  aydır (Tablo 30).

**Tablo 30.** Poliklinik takip süresi, renal ve total hasta sağkalımı.

	Ortalama	Minimum	Maximum
Pol takip süresi (ay)	$96,54 \pm 71,29$	3	300
Renal sağkalım süresi (ay)	$91,04 \pm 66,24$	3	300
Total sağkalım süresi (ay)	$114,73 \pm 71,76$	3	300

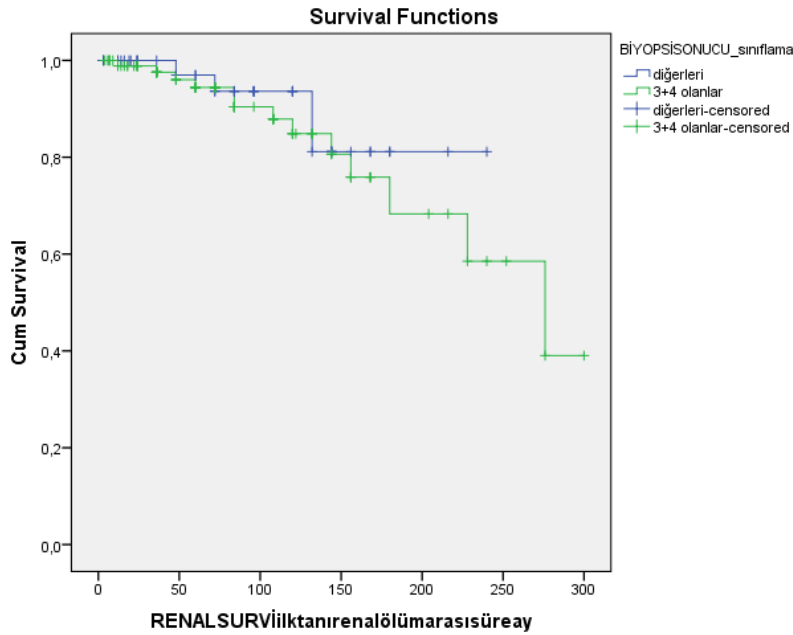
## SAĞKALIM ÜZERİNE

**Figür 25.** Renal sağkalım.



Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanan medyan renal survi  $276 \pm 42,57$  ay olarak bulundu (Figür 25). Renal sonlanım K/E oranı 17/2 olduğu için cinsiyete göre hesaplama yapılamadı. Aralarında Log-Rank testi ile anlamlı bir fark bulunmadı (p: 0.626).

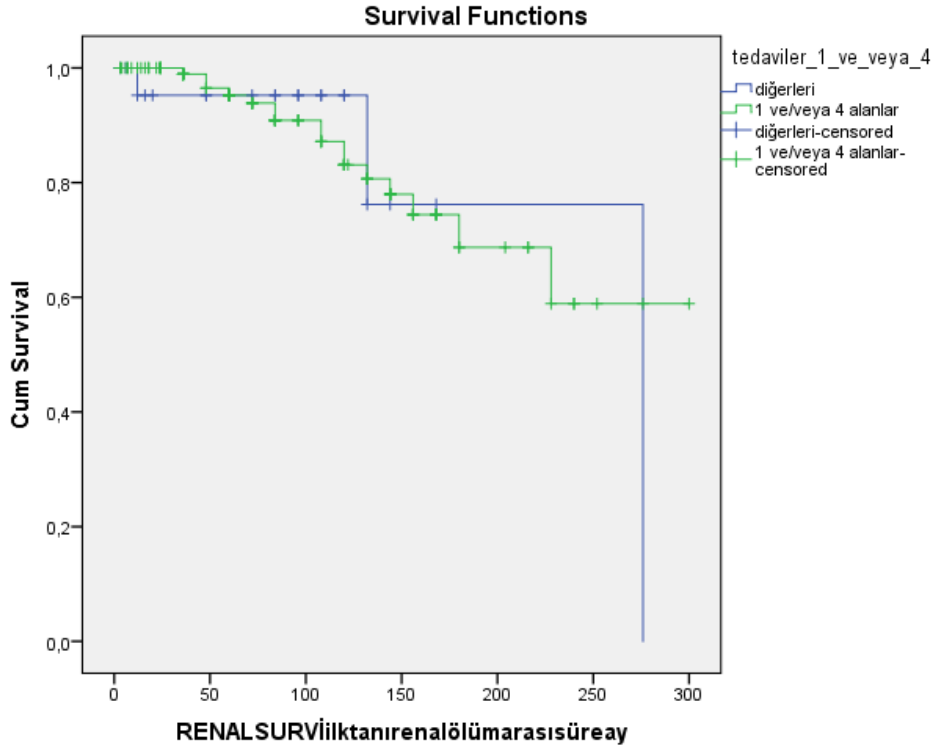
**Figür 26.** PLN olan ve olmayan hastaların renal sağkalım analizi.





PLN olan ve olmayan grupta hasta oranı 12/3 olduğu renal sağkalım hesaplanamadı (Figür 26). Aralarında Log Rank (Mantel-Cox) testi ile anlamlı bir fark bulunamadı (p:0.601).

**Figür 27.** Cyc±rtx tedavi alanlar ve almayanların renal sağkalım analizi.



Renal sonlanım gerçekleşen 19 hastadan 3 tanesi tedavide cyc ve/veya rtx almamıştı. Tedavi almayan grupta çok az kişi olduğu için sağlıklı karşılaştırma yapılamadı. Tedavi alanlarve almayanlar arasında Log-Rank (Mantel-Cox) testi ile anlamlı bir fark saptanmadı (p:0.945) (Figür 27).

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada LN tanısı ile takipli hastalarda; böbrek tutulumunun klinik ve laboratuvar özelliklerini, prognozu etkileyen faktörleri, renal ve hasta sağkalımını değerlendirmeyi amaçladık. 1994-2019 tarihleri arasında LN tanısı konulan 161 hastanın retrospektif olarak dosyaları incelendi. Çalışmaya 145 hasta alındı.

Çalışmamızdaki hastaların 116'sı kadın ve 29'u erkek olup renal etkilenme riskinin erkeklerde artmış olduğu görüldü. Austin ve ark. da benzer şekilde 102 LN hastasında (K/E: 87/15) renal yetmezlik riskinin erkeklerde 4.8 kat arttığını bulmuşlardır [79].

Hasta grubumuzda eşlik eden HT, KBH ve AFAS sıklığı %34, %24 ve %20 olup, normal popülasyona göre sırasıyla 1.5 kat, 2-3 kat ve 5-20 kat arttığı görüldü. Almaani ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada HT sıklığı çalışmamıza benzer şekilde %30 oranında bildirilmiştir [70]. Benzer şekilde Tektonidou ve ark.'nın yaptığı retrospektif bir çalışmada da SLE hastalarında %10-39 oranında AFAS nefropatisi bildirilmiştir [80]. Sinico ve ark.'nın yaptığı retrospektif taramalarda primer AFAS hastalarında %9-10 oranında böbrek tutulumuna rastlanmıştır [81]. Silvarino ve ark., LN'de AFAS varlığında HT, nefrotik sendrom, renal hasar ve renal yetmezlik açısından fark saptamamışlar ancak sCr düzeyinin daha yüksek olduğunu görmüşlerdir [82].

Hastalarda %15'e yaklaşan sıklıkta eşlik eden MSS tutulumu ve kardiyak tutulum olduğu görüldü. Bu oran tek başına SLE'de beklenene göre daha yüksekti.

Hastaların tanı anındaki GFR ve sCr değerlerinin, tedavinin 1. yılında başlangıca göre düzelme gösterdiği ancak takipte GFR değerlerinde düşme ve sCr'de artma olduğu gözlemlendi. Proteinüride ise başlangıçta nefrotik düzeyde olan ortalamanın tedavinin 1. yılında 1 gramın altına indiği ve genellikle bu seviyede seyrettiği görüldü. Tanı sırasında hastaların %70'ine yakınında hematüri/idrar sediment bulguları varken, bu oran 1. yılda %33 ve 5. yılda %17 hastada devam etmişti. Literatürde de benzer şekilde başvuru anında %80'e yakın sıklıkta hematüri gözlenmiştir [29].

Hastalarda %98.6 oranında ANA ve %87.9 oranında da anti-dsDNA antikoru pozitif saptandı. Diğer antikordlarda ise %7-17 arasında pozitiflik olduğu görüldü. LN'li hastalarda yapılan Lumina çalışmasında %97 ANA, %51 anti-dsDNA, %11 anti-Sm ve %16 AFAS antikoru pozitifliği bildirilmiştir [10]. 2000'e yakın SLE hastasından oluşan uluslararası kohort çalışmasında ise ANA pozitifliği %96 olarak saptanmıştır [83].

PLN grubunda diğer hastalara göre; beklendiği şekilde maksimum SLEDAI-2K skoru daha yüksek, başlangıç laboratuvar değerlerinin tamamının daha yüksek ve GFR'nin daha düşük olduğu görüldü [26].

PLN nefriti olan ve olmayan hasta oranı, kadınlarda 1.9 erkeklerde ise 2.6 olup; erkek hastalarda PLN sıklığının artmış olduğu görüldü. Andrade ve ark.'nın Multiethnic US Cohort'unda yaptıkları çalışmada, SLE hastalarında Afrikalılar, Hispanikler ve erkeklerde nefrit kliniğinin daha sık ve erken görüldüğü ve daha ciddi seyrettiği bildirilmiştir [9].

Çalışmamızda renal biyopsi, %90'ın üzerinde sıklıkta proteinüri sebebi ile yapılmış (genellikle nefrotik düzeyde), bunu %70 aktif idrar sedimenti ve %22 GFR düşüklüğü/sCr yüksekliği izlemiştir. Literatürde de benzer şekilde; en sık başvuru şekli tamamına yakınında proteinüri, %80 hematüri, %20 sCr yüksekliği ve %2 ABH'dır [29]. Bastian ve ark.'nın yürüttüğü Lumina kohort çalışmasında; LN hastalarında başlangıçta %77 oranında  $\geq 2+$  proteinüri, %75 oranında anormal idrar sedimenti ve %29 oranında sCr yüksekliği saptanmıştır [84].

Tüm biyopsi yapılan hastaların %67 (95 hasta)'si PLN ve %30'a yakını (40 hasta) pür class 4 LN'di. Yap ve ark.'nın 230 hasta (K/E:204/26 K:%89 E:%11) üzerinde yaptığı sağkalım çalışmasında 208 hastanın biyopsisi olup; bizim sonuçlarımıza hemen hemen benzer şekilde %66.8 (139)'i PLN ve %40 (85)'i pür class 4 LN olduğunu saptamışlardır. MLN olan hastaların PLN olanlara göre önemli ölçüde daha iyi renal sağkalımı olduğunu bulmuşlardır. [85].

Aktivite ortalaması  $5.5 \pm 4.4$ , kronisite ortalaması  $2.63 \pm 1.8$  olarak saptandı, ancak çoğu biyopside aktivite ve kronisite raporlanmadığı için tedavi cevabı ve kronik gidişat için karşılaştırma yapılamadı.

KDIGO'ya göre, 12 aylık idame tedaviden sonra tam remisyon sağlanamamış ise bx tekrarının düşünülmesi önerilmektedir [43]. Hasta grubumuzda 22 hastaya 2 kez ve 5 hastaya ise 3 kez re-bx yapılmıştı. Sonuç olarak 8 hastada tanı değişmemiş, 7 hastanın önceden bx LN değil iken İK nefriti saptanmış, 6 hastanın lezyonları başlangıçta proliferatif değilken PLN belirlenmiş ve 4 hasta fokal lezyonlardan DPLN'ye ilerlemiştir. Pagni ve ark.'nın 142 LN hastasında yaptığı bir çalışmada hastaların %40'ında histolojik sınıfın değiştiği bildirilmiştir. Class 2 LN'lerin yarısının class 4 LN'ye ilerlediği, class 4 LN'nin %18.9'unun ise class 2 LN olduğu görülmüştür [68].

Prognoz açısından GFR üzerine etkili faktörleri incelediğimizde; anti-Sm, anti-SS-A/B, AFAS antikoru, extrarenal tutulumun varlığı (özellikle MSS, kardiyak, hematolojik) ve

indüksiyon tedavisi ile arada bağlantı olduğu görüldü. Fakat bunlardan sadece anti-SS-A/B'de, MSS ve hematolojik tutulum varlığı istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Anti-Sm pozitif olan hastalarda başlangıç GFR'si daha yüksek olmasına rağmen, sonlanımda antikor negatif olanlar stabil seyrederken bu hastaların değerlerinin düştüğü gözlemlendi. Anti-SS-A/B ve AFAS antikoru pozitif olan hastaların başlangıç GFR değerleri diğerleri ile hemen hemen aynı saptanırken, sonlanımda ise negatif olanlar kısmen arttı ancak pozitif olanların değerlerinde belirgin düşüş gözlemlendi. Korbet ve ark.'nın yürüttüğü LN uluslararası çalışma grubunda, ds-DNA antikoru, fazla sayıda ACR kriterinin varlığı (ekstrarenal tutulumlar dahil), vasküler lezyonların (AFAS) varlığı ve trombüs varlığı kötü prognostik parametreler olarak saptanmıştır [17][80].

Ekstrarenal tutulumu olan hastaların başlangıç GFR değerleri diğer hastalardan daha yüksek olmasına rağmen, sonlanımda diğer hastalarda yükselme olurken böbrek dışı tutulumu olanların GFR'si sabit kalmıştır. Bunlardan MSS tutulumlu olan hastaların başlangıç GFR değerleri diğer hastalar ile aynı, ancak sonlanımda diğer hastalarda kısmen düzelme varken bunlarda ciddi bir düşüş olduğu görüldü. Govoni ve ark., MSS tutulumunu nöropsikiyatrik lupus (NP) olarak tanımlamış ve kötü hasta sağkalımı ile ilişkili olduğunu ayrıca vasküler lezyonların patogeneizde önemli olduğunu bildirmiştir [86]. Kardiyak tutulumu olanlarda da başlangıç GFR değerleri aynı iken, sonlanımda ise diğer hastalar sabit kalırken bu hastalarda düşüş görüldü. Hematolojik tutulumu olanlarda başlangıç GFR değerleri daha yüksek, ancak sonlanımda diğer hastalarda artış olurken bu hastalarda düşüş saptandı. Imran ve ark.'nın yaptıkları çalışmada trombositopeni ve aneminin kötü prognostik faktör olduğu bildirilmiştir [25]. Bastian ve ark.'nın yaptığı çalışmada ACR kriter sayısı fazla olan ve ciddi organ etkilenmesi (serozit, psikoz, trombositopeni) olan hastaların LN riskinde anlamlı artış bildirilmiştir [84].

Diğer bir önemli bulgu da, indüksiyon tedavisi almayan hastalarda GFR'de düşüş saptanırken, tedavi alan grupta GFR değerlerinin sabit seyretmiş olmasıdır. Hernandez ve ark. 168 LN hastasında indüksiyon tedavisine verilen cevabı etkileyen prognostik faktörleri incelediklerinde, 24 ay sonraki değerlendirmede PLN olan hastaların ve C3 düşüklüğü olan hastaların tedaviye daha iyi yanıt verdiğini saptamışlardır [87].

Prognoz açısından sCr üzerine etkili faktörleri değerlendirdiğimizde; PLN saptanması, anti-SS-A/B, AFAS antikoru, MSS ve kardiyak tutulum varlığı ile arada bağlantı olduğu görüldü. Fakat bunlardan sadece AFAS antikoru ve MSS tutulumu varlığı istatistiksel olarak anlamlı saptandı. AFAS antikoru pozitif olan hastaların başlangıç sCr değerleri diğer hastalardan daha düşükken, takip sırasında her iki grupta da artış olduğu halde pozitif

olanlarda sonlanımda çok daha yüksek olduğu görüldü. MSS tutulumu olanlarda da sCr başlangıçta daha düşükken diğer hastalarda sabit kaldığı, ancak bu hastalarda sonlanımda çok belirgin bir yükselme olduğu görüldü. Govoni ve ark., MSS tutulumunun kötü hasta sağkalımı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [86]. Silvarino ve ark., bizim çalışmamızdan farklı olarak LN'de AFAS varlığında sCr düzeyinin başlangıçta da daha yüksek olduğunu ileri sürmüşlerdir [87]. Austin ve ark., 102 LN hastasında (PLN olan/PLN olmayan: 72/30) yaptıkları çalışmada 11 hastada renal yetmezlik bulunduğunu, bu hastaların tamamının PLN olduğunu ve sCr değerinin daha yüksek seyrettiğini saptamışlardır [17][25][79]. Mok ve ark., başlangıçtaki sCr yüksekliğinin tam remisyona için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir [51].

Prognoz açısından proteinüri üzerine etkili faktörleri incelediğimizde; anti-dsDNA, anti-Sm, anti-SS-A/B, AFAS antikoru, C3 ve C4 düzeyleri, aktivite skoru, MSS tutulumu varlığı ve indüksiyon tedavisi ile arada bağlantı olduğu görüldü. Fakat bunlardan sadece AFAS antikoru ve indüksiyon tedavisi istatistiksel olarak anlamlı saptandı. İndüksiyon tedavisi daha yüksek proteinüri hastalara verilmiş ve sonlanım değerleri de bu grupta daha yüksek ölçülmüştü, ancak tedavi almayanlara göre daha anlamlı düşüş mevcut olduğu görüldü. AFAS antikoru pozitif olanların başlangıç proteinürisi negatif olanlara göre ciddi düşük olmasına rağmen, sonlanımda daha düşük bulundu ancak düşme hızının negatif olanlara göre belirgin yavaş olduğu görüldü. Anti-SS-A/B pozitif olan hastaların başlangıç proteinürisi çok daha düşük olmasına rağmen sonlanımda hemen hemen aynı olduğu görüldü. C4 düşüklüğü olan hastaların başlangıç proteinürisi daha düşük olduğu halde sonlanımda daha yüksek olduğu görüldü. Korbet ve ark.'nın yürüttüğü LN uluslararası çalışma grubunda, anti-Ro (SS-A) pozitifliği SDBY riski ile ilişkili bulunmuş, başlangıç sCr yüksekliğinin SDBY için en önemli parametrelerden biri olduğu vurgulanmış ve ayrıca ds-DNA antikoru, fazla sayıda ACR kriterinin varlığı (ekstrarenal tutulumlar dahil), vasküler lezyonların (AFAS) varlığı, trombüs varlığı, irreversibl bulguların olması (yüksek kronisite), C3 ve C4 düşüklüğü kötü prognostik parametreler olarak saptanmıştır [17].

MSS tutulumu olanlarda başlangıç proteinürisi daha düşük olmasına rağmen sonlanımda daha yüksek olduğu görüldü. Rasic ve ark., kranial ve periferik NP lupus hastalarında başlangıçta nefrotik sendrom bulgularının da olduğunu bildirmiş ve 2 ay cyc ile yapılan indüksiyon tedavisi sonrasında proteinürinin gerilediğini gözlemlemiştir [88]. Govoni ve ark., MSS tutulumunu kötü prognoz ile ilişkilendirmiş, patogeneizde iskemik küçük ve orta çaplı damar vaskülitinin rol aldığını vurgulamışlardır [86].

Louvain ve ark., PLN saptanan 98 hastayı tanıdan sonraki bir yıl boyunca izlemiş, altı aylık tedaviden sonra proteinürinin önemli ölçüde daha yüksek olmasının uzun vadede böbrek yetmezliği için uyarıcı olduğunu ve proteinürinin böbrek sonlanımını öngörebilen en iyi biyomarker olduğunu doğrulamışlardır [89]. Bu sebeple tanıdan sonraki süreçte proteinüriyi hızlı düşürmek amacıyla LN ortak çalışma grubu, Euro-lupus nefrit deneme grubu ve ASPREVA Lupus Management Study (ALMS) ile birlikte yoğun immunsupresif tedavi±plazmaferez gereksinimi tartışılmış ancak plazmaferezin renal sağkalıma katkısını gösterememişlerdir [90].

PLN olan hastaların diğer hastalara göre GFR değerlerinin hafif düşük olduğu ancak tedavinin 1. yılında diğer hastalara ulaştığı, 5. yılda daha iyi bir ortalama olduğu ve son kontrolde ise kısmen düşüş olsa da daha yüksek GFR değerlerinin olduğu görülmektedir. Ancak buna ters olarak başlangıçta sCr bazal değerlerinin daha yüksek olduğu, tedavinin ilk yılında daha hızlı düştüğü ancak sonrasında yine artış gösterdiği ve son kontrolde ise daha yüksek olarak sonlandığı görülmektedir. Proteinüri açısından sonlanımda her iki grupta da anlamlı bir düşüş görülmüştür. PLN olan grubun daha yüksek başlangıç proteinürisi olup sonlanımda hemen hemen iki grupta aynı seyretmiştir. Bu durumun alınan yoğun immunsupresif rejimlere bağlı olumlu bir etkinin sonucu olduğu düşünülmektedir.

Appel ve ark., tam remisyon sağlanamamasının böbrek nöksleri için majör risk faktörlerinden olduğunu bildirmiştir [66]. Korbet ve ark., şiddetli LN olan hastalarda, klinik böbrek anormalliklerinin remisyonunu, uzun süreli dramatik iyileşme ve renal sağkalım ile ilişkili bulmuştur [17]. Proteinürinin düzeliyor olması böbrek servisi açısından güçlü bir göstergedir. Bir çok retrospektif çalışmada tedavi başlangıcındaki sCr değeri, nöks sırasında sCr'deki artışın büyüklüğü, tanı-tedavi arasındaki gecikmenin >3 ay olması ve proteinürinin ciddiyetinin remisyon sağlanamamasında önemli belirteçler olduğu ileri sürülmüştür [51][91][92]. Baldwin ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada sCr>2 mg/dl olan grupta %17 oranında remisyon sağlanırken, buna karşın sCr<2 mg/dl olan grupta %47 oranında remisyon sağlandığı gösterilmiştir [93]. Houssiau ve ark.'nın çalışmasında 10 yıllık takipte immunsupresif tedaviye yanıt açısından proteinürideki anlamlı düşüşün pozitif prediktif gösterge olduğu ileri sürülmüştür [50]. Schwartz ve ark., LN'nin klinik şiddetini belirleyen en önemli tablonun histolojik kötü prognostik özellikler olduğunu vurgulamışlardır [36].

Merkezimizdeki RRT'ne başlanma oranı %13.7 (19 hasta, K/E:17/2) ve hasta mortalite oranı ise %7.97 (11 hasta, K/E:10/1) olarak saptandı. Renal sonlanım gerçekleşen hastalarda PLN dışı grupta 3 kişi bulunduğu ve tedavide cyc±rtx almayan 3 kişi olduğundan dolayı renal sağkalım analizlerinde anlamlı bulgu elde edilemedi. Ölen

hastalardan 2'si (%18) SDBY tablosundaydı ve HD'e girmekteydi. Bununla birlikte ölen hastalar incelendiğinde bu hastaların %72'sinde renal hasar bulguları (proteinüri, GFR düşüklüğü) olduğu ve bu hastalarda %66 oranında PLN olduğu görüldü. Wang ve ark., Çin'deki gözlemsel çalışmaların sistematik bir incelemesini yaptıkları analizde, SLE'de 5 ve 10 yıllık mortalitenin %94 ve %89 olduğunu, ayrıca en sık ölüm sebebinin enfeksiyon (%33), ikinci olarak böbrek tutulumu (%18), sonrasında %13 oranında lupus ensefalopatisi ve %11.5 oranında kardiyovasküler hastalıklar olduğunu saptamışlardır [75]. Mok ve ark.'nın tedavi üzerine yaptıkları çalışmada, 10 yıllık takipte %11 oranında RRT ihtiyacı oluşmuştur [51]. Tektonidou ve ark.'nın yürüttüğü Bayesian metaanalizinde, DPLN'de SDBY oranını 5, 10 ve 15 yıllık takipte sırasıyla %19-33-44 olarak bulmuşlardır [94].

Yap ve ark., 1968-2008 tarihleri arasında 230 LN hastasında (çoğunluğu PLN) 24 ölüm bildirmiş ve 5, 10 ve 20 yıllık mortaliteyi sırasıyla %98.6, 98.2 ve 90.5 olarak saptamışlardır [85]. 5, 10 ve 20 yıllık renal sağkalım oranlarını ise sırasıyla % 99.5, 98.0 ve 89.7 olarak saptamışlardır. Bernatsky ve ark., standart mortalite riskinin (SMR) lupusta 2.6 kat arttığını; Yap ve ark. ise renal tutulum varlığında 5.9 kat ve SDBY varlığında 26 kat arttığını belirtmişlerdir [73][85]. Faurschou ve ark., 100 LN hastasını içeren çalışmasında renal tutulumun SMR'ni 6.8-7.9 kat artırdığını bildirmiş ancak renal tutulumun ciddiyetini belirtmemiştir [95]. Mok ve ark., 368 (%53)'i LN olan 694 SLE hastası ile yaptığı çalışmada; %66'sının PLN ve %47'sinin pür class 4 LN olduğunu saptamış ve bu hastaların %11'inde renal hasar geliştiğini ve %3'ünün SDBY'e ilerlediğini bildirmiştir. SMR'nin lupusta 4 kat, LN'de 9 kat, PLN'de 9.8 kat, MLN'de 6.1 kat, renal hasar varlığında 14 kat ve SDBY'de 63 kat arttığını bulmuşlardır [96].

Çalışmamızın sınırlamalarının birincisi, örneklem sayımızın kısmen az olmasıdır. Sağkalım ile ilgili analizlerin bu nedenle anlamlı olarak sonuçlanmadığını düşünmekteyiz. İkinci sınırlamamız, çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle bazı hastaların dosyalarından 5. yıl verilerine ulaşılamaması ve bu nedenle 5. yıl verileri yerine sonlanım verilerinin kullanılmış olmasıdır. Üçüncü sınırlamamız, düzenli takip olmayan hastaların son renal durumlarına ulaşamamızdır. Dördüncü sınırlamamız, ANCA pozitif ve biyopsisinde aktivite ve kronisite skorları bulunan hasta sayımız düşük olduğu için bu konuda prognoz üzerine yorum yapamamızdır.

Sonuç olarak, çalışma grubumuzda hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı ve AFAS'un normal popülasyona göre daha sık olduğu gözlemlendi. Ayrıca MSS ve kardiyak tutulumu, nefriti olmayan SLE hastalarına göre daha fazla rastlandı. Erkek hastalarda PLN riskinin artmış olduğu görüldü. Hastaların önemli bir kısmının PLN ve pür class 4 LN olduğu

saptandı. Bu hastaların başlangıçta daha yüksek SLEDAI-2K skoru, kreatinin ve proteinüri değerlerine ve daha düşük GFR değerine sahip olduğu ve son kontrollerindeki kreatinin değerlerinin de daha yüksek olduğu tespit edildi. Anti-SS-A/B, AFAS antikoru ve extrarenal tutulumların (MSS, kardiyak) eşlik ediyor olmasının prognoz açısından GFR, kreatinin ve proteinüri seyrini olumsuz etkilediği görüldü. Özellikle MSS tutulumu ve AFAS antikoru olan hastaların başlangıç değerleri daha düşük bile olsa sonlanımda daha kötü seyrettiği gözlemlendi. İndüksiyon tedavisi alan grupta renal fonksiyonların daha stabil seyrettiği ve proteinürideki gerilemenin daha hızlı olduğu saptandı. RRT tedavisi başlanan hastaların ve hasta ölümlerinin önemli bir bölümünün PLN'li hastalardan oluştuğu görüldü.

LN, SLE hastaları için önemli bir morbidite ve mortalite kaynağı olmaya devam etmektedir. Şiddetli LN'nin erken tanı ve tedavisinde gösterilen çabaların remisyonun sağlanmasını optimize edeceği düşünülmektedir. Son on yılda, immünosupresif tedaviler uzun vadeli sonuçları önemli ölçüde iyileştirmiştir. Bu ajanların progresif böbrek hasarını önlediği öne sürülmüş ancak uzun dönem izlemde hasta sayılarının ve farklı etnik grupların azlığı eleştiri konusu olmuştur. LN için tanı ve takipte optimal marker, remisyon, alevlenme, nüksler için kriterler ve tedavi üzerine çalışmalar halen devam etmektedir.



## 6. KAYNAKLAR

- [1] A. F. Haynes Barton, *Harrison's Internal Medicine, Immunology*, 21th edition .
- [2] S. A. Goldman Lee, *Goldman Cecil Medicine, Rheumatic Diseases*.
- [3] J. J. Manson and A. Rahman, "Systemic lupus erythematosus," *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 1, no. 1, p. 6, Dec. 2006.
- [4] A. Rahman, DA. Isenberg, "Systemic Lupus Erythematosus," *N. Engl. J. Med.*, vol. 358, no. 22, pp. 2412–2413, May 2008.
- [5] D. Nurşen, *Text-book of Rheumatology, Sistemik Lupus Eritematozus.* .
- [6] S. C. Budd RC, F.G., Genovese MC, sergent JS, RuddyS, *Kelly's Textbook of Rheumatology*, 9th editio. 2012.
- [7] G. J. Pons-Estel, G. S. Alarcón, L. Scofield, L. Reinlib, and G. S. Cooper, "Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus.," *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 39, no. 4, pp. 257–68, Feb. 2010.
- [8] W. Maidhof and O. Hilar, "Lupus: an overview of the disease and management options.," *P T*, vol. 37, no. 4, pp. 240–9, Apr. 2012.
- [9] R. M. Andrade, G. S. Alarcón, M. Fernández, M. Apte, L. M. Vilá, and J. D. Reveille, "Accelerated damage accrual among men with systemic lupus erythematosus XLIV. Results from a multiethnic US cohort," *Arthritis Rheum.*, vol. 56, no. 2, pp. 622–630, Feb. 2007.
- [10] G. S. Alarcón *et al.*, "Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort: LUMINA XXXV. Predictive factors of high disease activity over time," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 65, no. 9, pp. 1168–1174, Sep. 2006.
- [11] J. A. James, K. M. Kaufman, A. D. Farris, E. Taylor-Albert, T. J. A. Lehman, and J. B. Harley, "An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus," *J. Clin. Invest.*, vol. 100, no. 12, pp. 3019–3026, Dec. 1997.
- [12] A. Perdriger, S. Werner-Leyval, and K. Rollot-Elamrani, "The genetic basis for systemic lupus erythematosus.," *Joint. Bone. Spine*, vol. 70, no. 2, pp. 103–8, Mar. 2003.
- [13] J. Castro, E. Balada, J. Ordi-Ros, and M. Vilardell-Tarrés, "The complex immunogenetic basis of systemic lupus erythematosus.," *Autoimmun. Rev.*, vol. 7, no. 5, pp. 345–51, May 2008.

- [14] G. C. Tsokos, "Systemic lupus erythematosus, Mechanisms of disease review article," *N. Engl. J. Med.*, vol. 365, no. 22, pp. 2110–21, Dec. 2011.
- [15] X. Yang, Y. Tan, F. Yu, and M. Zhao, "Combination of anti-C1q and anti-dsDNA antibodies is associated with higher renal disease activity and predicts renal prognosis of patients with lupus nephritis.," *Nephrol. Dial. Transplant*, vol. 27, no. 9, pp. 3552–9, Sep. 2012.
- [16] C. C. Mok, L. Y. Ho, H. W. Leung, and L. G. Wong, "Performance of anti-C1q, antinucleosome, and anti-dsDNA antibodies for detecting concurrent disease activity of systemic lupus erythematosus.," *Transl. Res.*, vol. 156, no. 6, pp. 320–5, Dec. 2010.
- [17] S. M. Korbet *et al.*, "Factors Predictive of Outcome in Severe Lupus Nephritis," vol. 35, no. 5, pp. 904–914, 2000.
- [18] H. T. Cook and M. Botto, "Mechanisms of Disease: the complement system and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus.," *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*, vol. 2, no. 6, pp. 330–7, Jun. 2006.
- [19] K. Kościelska-Kasprzak, D. Bartoszek, M. Myszka, M. Zabińska, and M. Klinger, "The complement cascade and renal disease.," *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*, vol. 62, no. 1, pp. 47–57, Feb. 2014.
- [20] A. Jaryal and S. Vikrant, "Current status of lupus nephritis.," *Indian J. Med. Res.*, vol. 145, no. 2, pp. 167–178, Feb. 2017.
- [21] E. M. Tan *et al.*, "The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus," *Arthritis Rheum.*, vol. 25, no. 11, pp. 1271–1277, 1982.
- [22] M. C. Hochberg, "Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.," *Arthritis Rheum.*, vol. 40, no. 9, p. 1725, Sep. 1997.
- [23] M. Petri *et al.*, "Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus," *Arthritis Rheum.*, vol. 64, no. 8, pp. 2677–2686, Aug. 2012.
- [24] L. M. Amezcua-Guerra, V. Higuera-Ortiz, U. Arteaga-García, S. Gallegos-Nava, and C. Hübbe-Tena, "Performance of the 2012 SLICC and the 1997 ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus in a real-life scenario.," *Arthritis Care Res (Hoboken)*, vol. 68, pp. 22–28, 2014.
- [25] T. F. Imran *et al.*, "Lupus nephritis: an update.," *Clin. Exp. Nephrol.*, vol. 20, no. 1, pp. 1–13, Feb. 2016.
- [26] K. M. Corapi, M. A. Dooley, and W. F. Pendergraft, "Comparison and evaluation of

- lupus nephritis response criteria in lupus activity indices and clinical trials,” *Arthritis Research and Therapy*, vol. 17, no. 1. BioMed Central Ltd., 28-Apr-2015.
- [27] D. D. Gladman, D. Ibanez, and M. B. Urowitz, “Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000.,” *J. Rheumatol.*, vol. 29, no. 2, pp. 288–291, 2002.
- [28] B. H. Hahn *et al.*, “American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis,” *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, vol. 64, no. 6, pp. 797–808, 2012.
- [29] F. J. Feehally John, *Comprehensive Clinical Nephrology, Glomerular Disease, Lupus Nephritis*, Six editio. .
- [30] Renal Disease Subcommittee of the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria, “The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials.,” *Arthritis Rheum.*, vol. 54, no. 2, pp. 421–32, Feb. 2006.
- [31] D. J. Birmingham *et al.*, “Spot PC ratio estimates of 24-hour proteinuria are more unreliable in lupus nephritis than in other forms of chronic glomerular disease.,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 73, no. 2, pp. 475–6, Feb. 2014.
- [32] J. J. Weening *et al.*, “The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited.,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 15, no. 2, pp. 241–50, Feb. 2004.
- [33] S. Wilhelmus *et al.*, “The revisited classification of GN in SLE at 10 years: Time to re-evaluate histopathologic lesions,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 26, no. 12, pp. 2938–2946, Dec. 2015.
- [34] L.-H. Wu *et al.*, “Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions.,” *Kidney Int.*, vol. 83, no. 4, pp. 715–23, Apr. 2013.
- [35] G. Banfi *et al.*, “Renal vascular lesions as a marker of poor prognosis in patients with lupus nephritis. Gruppo Italiano per lo Studio della Nefrite Lupica (GISNEL),” *Am J Kidney Dis*, vol. 18, no. 2, pp. 240–248, 1991.
- [36] M. M. Schwartz, S. M. Korbet, E. J. Lewis, and Collaborative Study Group, “The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis.,” *Nephrol. Dial. Transplant*, vol. 23, no. 4, pp. 1298–306, Apr. 2008.
- [37] H. A. Austin III, D. T. Boumpas, E. M. Vaughan, and J. E. Balow, “High-risk features of lupus nephritis: importance of race and clinical and histological factors in 166 patients,” *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 10, no. 9, pp. 1620–1628, 1995.

- [38] G. S. Hill, M. Delahousse, D. Nochy, and J. Bariéty, “Class IV-S versus class IV-G lupus nephritis: clinical and morphologic differences suggesting different pathogenesis.,” *Kidney Int.*, vol. 68, no. 5, pp. 2288–97, Nov. 2005.
- [39] S. H. Nasr *et al.*, “Necrotizing and crescentic lupus nephritis with antineutrophil cytoplasmic antibody seropositivity.,” *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 3, no. 3, pp. 682–90, May 2008.
- [40] D. Sen and D. A. Isenberg, “Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in systemic lupus erythematosus.,” *Lupus*, vol. 12, no. 9, pp. 651–8, 2003.
- [41] A. T. Borchers, N. Leibushor, S. M. Naguwa, G. S. Cheema, Y. Shoenfeld, and M. E. Gershwin, “Lupus nephritis: a critical review.,” *Autoimmun. Rev.*, vol. 12, no. 2, pp. 174–94, Dec. 2012.
- [42] S. Durán-Barragán, G. McGwin, L. M. Vilá, J. D. Reveille, G. S. Alarcón, and LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort, “Angiotensin-converting enzyme inhibitors delay the occurrence of renal involvement and are associated with a decreased risk of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus--results from LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort.,” *Rheumatology (Oxford)*, vol. 47, no. 7, pp. 1093–6, Jul. 2008.
- [43] K. Glomerulonephritis Work Group, “KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis,” *Kidnet Int. Suppl.*, vol. 2, no. 2, pp. 1–274, 2012.
- [44] G. K. Bertsias *et al.*, “Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 71, no. 11, pp. 1771–1782, 2012.
- [45] D. Y. H. Yap and T. M. Chan, “Lupus Nephritis in Asia: Clinical Features and Management.,” *Kidney Dis. (Basel, Switzerland)*, vol. 1, no. 2, pp. 100–9, Sep. 2015.
- [46] G. K. Bertsias *et al.*, “EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 67, no. 2, pp. 195–205, 2008.
- [47] R. S. Flanc, M. A. Roberts, G. F. M. Strippoli, S. J. Chadban, P. G. Kerr, and R. C. Atkins, “Treatment for lupus nephritis.,” *Cochrane database Syst. Rev.*, no. 1, p. CD002922, 2004.
- [48] D. T. Boumpas *et al.*, “Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis.,” *Lancet (London,*

- England*), vol. 340, no. 8822, pp. 741–5, Sep. 1992.
- [49] F. A. Houssiau *et al.*, “Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide,” *Arthritis Rheum.*, vol. 46, no. 8, pp. 2121–2131, 2002.
- [50] F. A. Houssiau *et al.*, “The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 69, no. 1, pp. 61–64, Jan. 2010.
- [51] C. C. Mok, C. T. K. Ho, K. W. Chan, C. S. Lau, and R. W. S. Wong, “Outcome and prognostic indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine,” *Arthritis Rheum.*, vol. 46, no. 4, pp. 1003–13, Apr. 2002.
- [52] T.-M. Chan, K.-C. Tse, C. S.-O. Tang, M.-Y. Mok, F.-K. Li, and Hong Kong Nephrology Study Group, “Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 16, no. 4, pp. 1076–84, Apr. 2005.
- [53] K. L. Hardinger, S. Hebbar, T. Bloomer, and D. Murillo, “Adverse drug reaction driven immunosuppressive drug manipulations: a single-center comparison of enteric-coated mycophenolate sodium vs. mycophenolate mofetil,” *Clin. Transplant.*, vol. 22, no. 5, pp. 555–61.
- [54] M. Walsh, M. James, D. Jayne, M. Tonelli, B. J. Manns, and B. R. Hemmelgarn, “Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis,” *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 2, no. 5, pp. 968–75, Sep. 2007.
- [55] L. K. Henderson *et al.*, “Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 61, no. 1, pp. 74–87, Jan. 2013.
- [56] G. Contreras *et al.*, “Sequential therapies for proliferative lupus nephritis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 350, no. 10, pp. 971–980, 2004.
- [57] K. C. Tse, C. S. O. Tang, M. F. Lam, D. Y. H. Yap, and T. M. Chan, “Cost comparison between mycophenolate mofetil and cyclophosphamide-azathioprine in the treatment of lupus nephritis,” *J. Rheumatol.*, vol. 36, no. 1, pp. 76–81, Jan. 2009.
- [58] H. A. Austin, G. G. Illei, M. J. Braun, and J. E. Balow, “Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 20, no. 4, pp. 901–11, Apr. 2009.
- [59] R. F. van Vollenhoven, I. Parodis, and A. Levitsky, “Biologics in SLE: towards new

- approaches.,” *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, vol. 27, no. 3, pp. 341–9, Jun. 2013.
- [60] D. Wofsy, J. L. Hillson, and B. Diamond, “Abatacept for lupus nephritis: alternative definitions of complete response support conflicting conclusions.,” *Arthritis Rheum.*, vol. 64, no. 11, pp. 3660–5, Nov. 2012.
- [61] ACCESS Trial Group, “Treatment of lupus nephritis with abatacept: the Abatacept and Cyclophosphamide Combination Efficacy and Safety Study.,” *Arthritis Rheumatol. (Hoboken, N.J.)*, vol. 66, no. 11, pp. 3096–104, Nov. 2014.
- [62] D. Wofsy *et al.*, “Treatment Of Lupus Nephritis With Abatacept Plus Low-Dose Pulse Cyclophosphamide Followed By Azathioprine (the Euro-Lupus Regimen): Twenty-Four Week Data From a Double-Blind Controlled Trial.: 884,” *Arthritis Rheum.*, vol. 65, 2013.
- [63] F. A. Houssiau and B. R. Lauwerys, “Current management of lupus nephritis.,” *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, vol. 27, no. 3, pp. 319–28, Jun. 2013.
- [64] Renal Disease Subcommittee of the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria, “The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials.,” *Arthritis Rheum.*, vol. 54, no. 2, pp. 421–32, Feb. 2006.
- [65] F. A. Houssiau, “Therapy of lupus nephritis: lessons learned from clinical research and daily care of patients.,” *Arthritis Res. Ther.*, vol. 14, no. 1, p. 202, Jan. 2012.
- [66] G. B. Appel *et al.*, “Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 20, no. 5, pp. 1103–1112, 2009.
- [67] A. Zickert, B. Sundelin, E. Svenungsson, and I. Gunnarsson, “Role of early repeated renal biopsies in lupus nephritis.,” *Lupus Sci. Med.*, vol. 1, no. 1, p. e000018, 2014.
- [68] F. Pagni *et al.*, “The value of repeat biopsy in the management of lupus nephritis: an international multicentre study in a large cohort of patients.,” *Nephrol. Dial. Transplant*, vol. 28, no. 12, pp. 3014–23, Dec. 2013.
- [69] S. Soliman and C. Mohan, “Lupus nephritis biomarkers.,” *Clin. Immunol.*, vol. 185, pp. 10–20, 2017.
- [70] S. Almaani, A. Meara, and B. H. Rovin, “Update on Lupus Nephritis.,” *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 12, no. 5, pp. 825–835, May 2017.
- [71] M. B. Urowitz *et al.*, “Atherosclerotic vascular events in a multinational inception cohort of systemic lupus erythematosus.,” *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, vol. 62, no.

- 6, pp. 881–7, Jun. 2010.
- [72] A. Kuhn, G. Bonsmann, H. J. Anders, P. Herzer, K. Tenbrock, and M. Schneider, “The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus,” *Deutsches Arzteblatt international*, vol. 112, no. 25. pp. 423–432, 19-Jun-2015.
- [73] S. Bernatsky *et al.*, “Mortality in systemic lupus erythematosus,” *Arthritis Rheum.*, vol. 54, no. 8, pp. 2550–2557, Aug. 2006.
- [74] K. Lerang, I.-M. Gilboe, D. Steinar Thelle, and J. T. Gran, “Mortality and years of potential life loss in systemic lupus erythematosus: a population-based cohort study.,” *Lupus*, vol. 23, no. 14, pp. 1546–52, Dec. 2014.
- [75] Z. Wang *et al.*, “Long-term survival and death causes of systemic lupus erythematosus in China: a systemic review of observational studies.,” *Medicine (Baltimore)*, vol. 94, no. 17, p. e794, May 2015.
- [76] F. A. Houssiau *et al.*, “Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial.,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 69, no. 12, pp. 2083–9, Dec. 2010.
- [77] J. S. Cameron, “Lupus nephritis.,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 10, no. 2, pp. 413–24, Feb. 1999.
- [78] M. M. Ward, “Outcomes of renal transplantation among patients with end-stage renal disease caused by lupus nephritis.,” *Kidney Int.*, vol. 57, no. 5, pp. 2136–43, May 2000.
- [79] H. A. Austin III *et al.*, “Prognostic factors in lupus nephritis: contribution of renal histologic data,” *Am. J. Med.*, vol. 75, no. 3, pp. 382–391, 1983.
- [80] M. G. Tektonidou, “Renal involvement in the antiphospholipid syndrome (APS)-APS nephropathy.,” *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, vol. 36, no. 2–3, pp. 131–40, Jun. 2009.
- [81] R. A. Sinico *et al.*, “Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome: retrospective analysis of 160 patients.,” *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 5, no. 7, pp. 1211–7, Jul. 2010.
- [82] R. Silvariño *et al.*, “Nephropathy associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus.,” *Lupus*, vol. 20, no. 7, pp. 721–9, Jun. 2011.
- [83] J. G. Hanly *et al.*, “The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study.,” *Rheumatology (Oxford)*, vol. 55, no. 2, pp. 252–62, Feb. 2016.
- [84] H. M. Bastian *et al.*, “Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis.,” *Lupus*, vol. 11, no. 3, pp. 152–60, 2002.

- [85] D. Y. H. Yap, C. S. O. Tang, M. K. M. Ma, M. F. Lam, and T. M. Chan, "Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis.," *Nephrol. Dial. Transplant*, vol. 27, no. 8, pp. 3248–54, Aug. 2012.
- [86] M. Govoni *et al.*, "The diagnosis and clinical management of the neuropsychiatric manifestations of lupus.," *J. Autoimmun.*, vol. 74, pp. 41–72, 2016.
- [87] D. Miranda-Hernández, C. Cruz-Reyes, U. Angeles, L. J. Jara, and M. A. Saavedra, "Prognostic factors for treatment response in patients with lupus nephritis.," *Reumatol. Clin.*, vol. 10, no. 3, pp. 164–9.
- [88] S. Rasić, J. Dzemiđić, A. Srna, K. Aganović, D. Rebić, and A. Muslimović, "[Neuropsychiatric lupus and lupus nephritis as a clinical manifestations of systemic lupus erythematosus].," *Med. Arh.*, vol. 59, no. 6, pp. 393–5, 2005.
- [89] J. Vandepapelière, S. Aydin, J.-P. Cosyns, G. Depresseux, M. Jadoul, and F. A. Houssiau, "Prognosis of proliferative lupus nephritis subsets in the Louvain Lupus Nephritis inception Cohort.," *Lupus*, vol. 23, no. 2, pp. 159–65, Feb. 2014.
- [90] D. Isenberg *et al.*, "Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study.," *Rheumatology (Oxford)*, vol. 49, no. 1, pp. 128–140, 2010.
- [91] G. Contreras *et al.*, "Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis.," *Lupus*, vol. 14, no. 11, pp. 890–5, 2005.
- [92] S. M. Korbet, M. M. Schwartz, J. Evans, E. J. Lewis, and Collaborative Study Group, "Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome.," *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 18, no. 1, pp. 244–54, Jan. 2007.
- [93] D. S. Baldwin, M. C. Gluck, J. Lowenstein, and G. R. Gallo, "Lupus nephritis. Clinical course as related to morphologic forms and their transitions," *Am. J. Med.*, vol. 62, no. 1, pp. 12–30, 1977.
- [94] M. G. Tektonidou, A. Dasgupta, and M. M. Ward, "Risk of End-Stage Renal Disease in Patients With Lupus Nephritis, 1971-2015: A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis.," *Arthritis Rheumatol. (Hoboken, N.J.)*, vol. 68, no. 6, pp. 1432–41, 2016.
- [95] M. Faurschou, L. Dreyer, A.-L. Kamper, H. Starklint, and S. Jacobsen, "Long-term mortality and renal outcome in a cohort of 100 patients with lupus nephritis.," *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, vol. 62, no. 6, pp. 873–80, Jun. 2010.
- [96] C. C. Mok, R. C. L. Kwok, and P. S. F. Yip, "Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus.," *Arthritis Rheum.*, vol. 65, no. 8, pp. 2154–60, Aug. 2013.



## 7. EKLER

**Merkez adı:**

**Hasta adı, soyadı:**

**Yaş, doğum tarihi ve yeri, cinsiyet:**

**Hasta telefonu:**

**TC:**

**Sigara-alkol kullanımı:**

**Eğitim durumu:**

**Dosya no:**

**Semptomları:**

dizüri; pollaküri; hematüri; noktüri; ateş;  
halsizlik;kilo kaybı; iştahsızlık; diğer;

**Semptomların başlangıç tarihi:**

**Aile öyküsü:**

**Tanı yılı:**

**Eşlik eden hastalıklar ve kullandığı ilaçlar :**

KBH; D.M; HT; Malignite; SJS; AFAS; Diğer;

kullandığı ilaçlar;  
immünsüpresif ilaçlar;

**Patolojik fizik muayene bulguları :**

boy-kilo; nabız; kan basıncı; aksiller ateş; rash;  
pretibial ödem; artrit; nörolojik bulgu; diğer;

**SLE ile ilgili fizik muayene bulguları:**

**Göz dibi incelemesi:**

**Laboratuvar bulguları :**

İdrarda protein ve eritrosit;  
idrarda sedimenti ;  
24 saatlik idrarla kreatinin klirensi;  
24 saatlik idrarda proteinüri;  
üre, kreatinin ;  
serum Na, K, Ca, Fosfor ;  
açlık kan şekeri, ürik asit ;  
serum total protein, albümin ;  
Parathormon:

ALT, AST ;  
Alkalem fosfataz:  
CRP ;  
sedimentasyon ( saatlik );  
Hct, Hb ;  
lökosit, lenfosit, trombosit;  
ANA;  
Anti-dsDNA;  
C3, C4;  
Protein elektroforezi:  
Hepatit B, C ve HIV serolojisi;

**Görüntüleme yöntemleri :**

akciğer grafisi;  
el grafileri;  
ultrasonografi;  
renal arter Doppler USG;  
ekokardiyografi;  
bilgisayarlı tomografi;  
magnetik rezonans;  
sintigrafi (DMSA, DTPA);

**Patoloji bulguları :**

Böbrek biyopsi yeri ve sonucu;  
Yılı;  
Biyopsi sebebi;

**Eş zamanlı böbrek dışı tutulum (varsa yeri ) :**

**Uygulanan tedavi :**

Birinci tedavi (doz, süre, YE);  
İkinci tedavi (doz, süre, YE);  
Üçüncü tedavi (doz, süre, YE);  
Şu an kullandığı ilaçlar;

**Son kontrol zamanı:**

**Hemodiyaliz /Periton diyalizi öyküsü:**

**Böbrek transplant öyküsü:**

**Hastanede yatış (süre):**

**Tedavi sonucu:**

yaşıyor;  
ölüm (zamanı, nedeni);

**Tedavi sonucu böbrek fonksiyonu:**

Böbrek fonksiyon kaybı (serum kreatinini, kreatinin klirensi, proteinüri)