



T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BAŞKAN: Prof. Dr. Fehmi AKÇİÇEK**

**2011-2016 YILLARI ARASINDA EGE ÜNİVERSİTESİ TIP  
FAKÜLTESİ HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM  
DALI'NDA YAPILAN, BÖBREK BİYOPSİSİNDE HIZLI  
İLERLEYEN/KRESENTRİK, FOKAL VE DİFFÜZ  
PROLİFERATİF GLOMERULONEFRİT TANISI ALAN  
HASTALARIN ALDIKLARI TEDAVİYE  
YANITLARININ RETROSPEKTİF OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Beril KARATAŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Meltem SEZİŞ DEMİRCİ**

**İZMİR 2018**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresinde bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren,sabır ve anlayışıyla tecrübelerini aktaran,ilgi ve desteğini hiç esirgemeyen değerli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Fehmi AKÇİÇEK' e,

İç Hastalıkları Uzmanlığı eğitimim süresince kendilerinden her konuda bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim, uzmanlık eğitimimde büyük katkıları olan, asistanlığım boyunca gösterdikleri sabır ve desteğini esirgemeyen tüm hocalarıma,

Bu çalışmamın gerçekleşmesi için gerekli koşulları sağlayan, tezin planlanmasından, tamamlanmasına dek her aşamada destek olan ve yardım eden Doç.Dr.Meltem SEZİŞ DEMİRCİ'ye, manevi desteğini hiç esirgemeyen, her daim yanımda olan can dostum Dr. Aslı ÇELİK'e ve Dr. Orhan ÇATMA'ya , hayat tecrübeleriyle bana yol gösteren, dostluğumuzun daim olmasını dilediğim sevgili Mehmet ISÇE'ye ve Hakan DUMAN'a ve asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Çalışma hayatım boyunca birlikte çalıştığım hemşire arkadaşlarıma ,yardımcı sağlık personeline ve tüm Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları ailesine,

Ve son olarak,

Eğitim hayatım boyunca her türlü fedakarlıkta bulunarak bugünlere gelmemi sağlayan, öğretileri ve bilgeliğiyle bana her zaman yol gösteren sevgili babama, tüm varlığı ve ruhuyla her an yanımda olan biricik anneme, birlikte dünyaya geldiğimiz, her şeyimi paylaştığım canım ikiz kardeşim Bengi'ye ,hayatımıza sevgi ve neşe katan kardeşim İnci'ye sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim.

İZMİR – 2018

Dr. Beril KARATAŞ

# İÇİNDEKİLER

I.TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
II.KISALTMALAR.....	v
III.ÖZET .....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hızlı ilerleyen (kresentik) glomerulonefritin sınıflandırılması ve tedavisine genel bakış	3
2.2. Granümatöz ve mikroskopik polianjitisin klinik bulguları ve tanısı .....	6
2.3. Granümatöz polianjitis ve mikroskopik polianjitisin başlangıç immüsupresif tedavisi.....	14
2.3.1.Başlangıç tedavisi .....	16
2.3.1.1.Siklofosamid esaslı rejim .....	18
2.3.1.2. Rituximab esaslı rejim .....	21
2.3.2.İdame tedavi .....	24
2.4. Granümatöz polianjitis ve mikroskopik polianjitisli hastalarda idame immüsupresif tedavi .....	24
2.4.1.İdame tedavi rejimi seçimi.....	26
2.4.2.İdame tedavi sırasında meydana gelen relaps .....	30
2.4.3. İdame tedavisi tamamlandıktan sonra meydana gelen relaps .....	30
2.4.4. İdame tedavi dozu.....	30
2.4.5. İdame tedavisi ne zaman kesilmelidir?.....	31
2.5. Granümatöz polianjitis ve mikroskopik polianjistide relaps hastalığının tanımlanması ve yönetimi .....	32
2.5.1. Relaps olan hastaların belirlenmesi .....	32
2.5.2. Relaps hastalığın tedavisi .....	35
2.5.2.1.Şiddetli nüksün tedavisi .....	36
2.5.2.2. Hafif nüksün tedavisi .....	37

<b>2.6. Granülatöz ve mikroskopik polianjitiste prognoz ve son dönem böbrek hastalığı yönetimi</b> .....	<b>37</b>
<b>2.7. Diffüz veya fokal proliferatif lupus nefritinin tedavisi ve prognozu</b> .....	<b>40</b>
2.7.1. İmmüsupresif olmayan tedavi.....	43
2.7.2. Başlangıç(indüksiyon) tedavisi.....	44
2.7.3. İdame tedavisi.....	49
<b>3.MATERYAL VE METOD</b> .....	<b>51</b>
3.1.Çalışma tasarımı ve hastalar.....	51
3.2. Veri toplama ve hesaplamalar.....	51
3.3. İstatistiksel analiz yöntemleri.....	51
<b>4.BULGULAR</b> .....	<b>53</b>
<b>5.TARTIŞMA</b> .....	<b>66</b>
<b>6.SONUÇ</b> .....	<b>71</b>
<b>7.KAYNAKLAR</b> .....	<b>72</b>

## I. TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> ANCA titrasyon düzeyleri .....	53
<b>Tablo 2:</b> Başvuru anında serum kreatinin ve spot idrar protein/kreatinin düzeyleri için tanımlayıcı istatistikler .....	53
<b>Tablo 3:</b> Puls veya oral siklofosfamid alan hastaların dozu ile ilgili istatistik verileri	55
<b>Tablo 4:</b> İdame tedavide kullanılan ilaçların analizi .....	56
<b>Tablo 5:</b> Plazmafereze alınan hastalarda sırasıyla 1.,6.,12. ay ve son izlemdeki TİT eritrosit sayısı.....	58
<b>Tablo 6:</b> Plazmafereze alınan ve alınmayan hastaların başlangıç ve son izlem serum kreatinin,spot idrar protein/kreatinin düzeyleri .....	59
<b>Tablo 7:</b> Ölen ve sağkalan hastaların başlangıç serum kreatinin,sipk ve TİT eritrosit düzeyi açısından istatistik verileri .....	61
<b>Tablo 8:</b> Sağkalan ve ölen hastalar arasında hemodiyaliz süresi ile plazmaferez seans sayısı ile ilgili analiz .....	61
<b>Tablo 9:</b> Ölen ve sağkalan hastaların aldıkları başlangıç tedavisi ve yüzdeleri.....	62
<b>Tablo 10:</b> Ölen ve sağkalan hastaların aldıkları idame tedaviler ve yüzdeleri .....	62
<b>Tablo 11:</b> Sağkalan ve exitus olan hastaların son izlemdeki serum kreatinin, spot idrar protein değerlerinin istatistiksel analizi .....	63
<b>Tablo 12:</b> Çalışma popülasyonumuzda mortalite öngörücülerinin Cox regresyon analizi .....	64
<b>Tablo 13:</b> Çalışma popülasyonumuzda son izlemde hemodiyalize girme olasılığının belirleyicilerinin logistik regresyon analizi .....	64
<b>Şekil 1:</b> Başlangıç immunsupresif tedavisine göre sağkalım eğrisi .....	54
<b>Şekil 2:</b> Hemodialize girip girmemeye göre sağkalım eğrisi .....	57
<b>Şekil 3:</b> Plazmafereze girme/girmemeye göre sağkalım eğrisi .....	60
<b>Şekil 4:</b> ANCA pozitiflik/ negatiflik durumuna göre sağkalım eğrisi .....	63

## **II. KISALTMALAR**

**ACR:** Amerikan Romatoloji Derneği

**AİV:** Antinötrofil sitoplazmik antikor ilişkili vaskülit

**ALMS:** Aspreva Lupus Yönetim Çalışması

**ANCA:** Antinötrofil sitoplazmik antikor

**ANTI-GBM:** Anti-glomerüler bazal membran antikor

**ASN:** Amerikan Nefroloji Derneği

**AZA:** Azatioprin

**BAL:** Bronko-alveolar Lavaj

**BT:** Bilgisayarlı Tomografi

**BVAS:** Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru

**CHCC:** Chapel Hill Konsensus Konferansı

**CsA :** Siklosporin A

**DAH:** Diffüz Alveolar Hemoraji

**DCVAS:** Vaskülit Çalışmasında Teşhis ve Sınıflandırma Kriterleri

**DVT:** Derin Venöz Tromboz

**EGPA:** Eozinofilik Granülomatoz Polianjitis

**ELNT:** Avrupa Lupus Nefrit Çalışması

**EMA:** Avrupa İlaç Ajansı

**ESR:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı

**EULAR:** Avrupa Romatizma Birliği

**ERA/EDTA:** Avrupa Renal Birliği-Avrupa Diyaliz ve Transplantasyon Derneği

**GFR:** Glomerüler Filtrasyon Hızı

**GN:** Gloerulonefrit

**GPA:** Granülomatöz polianjitis

**HD:** Hemodializ

**HIV:** İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü

**HPF:** Büyük Büyütme Alanı

**ISN/RPS:** Uluslararası Nefroloji Birliği/Renal Patoloji Birliği

**KBB:** Kulak Burun Boğaz

**KDIGO:** Kidney Disease: Improving Global Outcomes

**LUNAR:** Lupus Nefrit değerlendirmesinde Rituximab

**LN:** Lupus Nefriti

**NIH:** Ulusal Sağlık Enstitüleri

**MMF:** Mikofenolat mofetil

**MPA:** Mikroskopik Polianjitis

**MPO-ANCA:** Miyeloperoksidaz Antinötrofil sitoplazmik antikor

**PR3-ANCA:** Proteinaz 3 Antinötrofil sitoplazmik antikor

**RLV:** Renal-sınırlı vaskülit

**RPGN:** Hızlı ilerleyen glomerulonefrit

**RTX:** Rituximab

**SDBH:** Son Dönem Böbrek Hastalığı

**TGF- $\beta$ :** Transforming growth factor beta

**TİT:** Tam İdrar Tetkiki

**TNF:** Tümör Nekrozis Faktör

### III. ÖZET

#### **2011-2016 YILLARI ARASINDA YAPILAN BÖBREK BİYOPSİSİNDE HIZLI İLERLEYEN/KRESENTRİK, FOKAL VE DİFFÜZ PROLİFERATİF GLOMERULONEFRİT TANISI ALAN HASTALARIN ALDIKLARI TEDAVİYE YANITLARININ RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Giriş: Hızlı ilerleyen glomerulonefritler (RPGN), idrardaki glomerüler patoloji özellikleriyle ve böbrek fonksiyonlarının nispeten kısa bir zaman periyodunda (günler, haftalar veya aylar boyunca) ilerleyici kaybıyla ortaya çıkan bir klinik sendromdur. Erken tanı konup uygun tedavi edilmediklerinde yüksek morbidite ve mortaliteye yol açar. Morfolojik olarak genellikle kresent oluşumu ile karakterizedir(1). Hızlı ilerleyen glomerulonefrit tanımı altında etiyojisi, patogenezi ve klinik prezentasyonu farklı olan çok sayıda hastalık yer alır. Bu hastalıklar temel olarak üç alt tip içinde sınıflandırılır: Anti-glomerüler bazal membran antikor hastalığı (tip 1), immün kompleks hastalıkları (tip 2) ve pauci-immün glomerulonefritler (tip 3). RPGN'yi düşündüren klinik bulgularla başvuran hastada doğru ve acil bir tanı gereklidir. Hastalar renal biyopsi ve uygun serolojik testlere tabi tutulmalıdır. Böbrek biyopsisi ve serolojik testlerle erken teşhis ve uygun tedavinin erken başlatılması, geri dönüşümsüz renal hasarın derecesini en aza indirmek için esastır. Tedavinin temelini yoğun immünespresif tedavi ve gereken durumlarda bunlara eklenen plazmaferez oluşturur. Tedavi edilmemiş RPGN, tipik olarak, birkaç hafta ile birkaç ay içinde, son dönem böbrek hastalığına ilerlemektedir.

Amaç: Çalışmamızda 2011-2016 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim dalında yapılan, böbrek biyopsisinde hızlı ilerleyen /kresentrik,fokal ve diffüz proliferatif glomerulonefrit tanısı alan hastaların tanı anındaki laboratuvar değerleri,serolojileri,kompleman düzeyleri (C3-C4), aldıkları remisyon indüksiyon ve idame tedavileri,hemodializ ve plazmafereze alınıp alınmadıkları, tedavi sonrası 1. ay ,6.ay ,12.ay ve son izlemdeki kreatinin (mg/dl) ,TİT eritrosit sayısı,spot idrar protein/ kreatinin (g/g) değerleri kıyaslanıp tedaviye yanıt oranları ve sağkalımları incelenmiştir.

Bulgular: Hastaların 30'u kadın (%44,1) ,48'i erkekti (%55,9). Yaş ortalaması 55.54 (± 15) idi. Komorbid hastalıklar açısından bakıldığında tüm hastalar(n=68) arasında 9 hastanın (%13,2) DM tanısı, 26 hastanın (%38,2) HT tanısı,9 hastanın (%13,2) kronik böbrek hastalığı tanısı, 4'ünde (%5,9) SLE tanısı, 8'inde (%11,8) romatolojik hastalık mevcuttu. Ölen hastalar (n=14) arasında ölüm sebeplerine ve yüzdelerine bakıldığında kardiyak nedenden dolayı ex olan 1 hasta(%7,1),akciğer kaynaklı nedenden dolayı ölen 8 hasta (%57,1),ölüm nedeni bilinmeyen 4 hasta( %28,6),diğer sebeplerden dolayı ölen 1 hasta (%7,1) vardı. Akciğer kaynaklı nedenlere bakıldığında 8 hastanın 4'ünde (%50) neden pulmonorenal sendrom ve akciğer enfeksiyonu iken ,2 hastada (% 25) neden akciğer enfeksiyonu ,diğer 2 hastada (%25) ise pulmonorenal sendrom idi. Kardiyak nedenden dolayı



ölen hastada neden kardiyak aritmi iken,diğer nedenlerden dolayı exitus olan hastada neden kolanjiyosepsisti.

Başlangıçta HD' e giren 15 hastanın 5' i(%33,3) HD'den ayrıldı, 10' u(%66,7) HD'e bağımlı idi. Hemodializden ayrılan hastaların son izlemdeki serum kreatinin düzeyi median 3,09 (min-max:1-5,4) mg/dl idi. HD' den çıkan 5 hastanın 2' si(%40) plazmafereze girerken ,HD bağımlı 10 hastanın 3'ü (%30) plazmafereze alındı, başlangıçta plazmafereze girmenin hemodiyalizden ayrılma ve bağımlı kalma üzerine etkisi, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı(p=0.699). Başlangıçta hemodiyalize girmeyen hastaların ortalama sağkalım süresi 57,3+3,5(50,4-64,3) ay iken , HD' e giren hastaların ortalama sağkalım süresi 39,1+8,1(23,3-54,9) ay idi.Başlangıçta hemodiyalize giren hastaların sağkalım süresi daha kısaydı.Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi(p=0.031). Plazmafereze girmeyen ve ANCA pozitif olan 29 hastanın 6' sında (%20,7) ANCA titrasyon düzeyi 1/160 ve üzeri idi. Plazmafereze giren ve girmeyen hastalardaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi( p=0.027). Plazmaferez yapılan 13 hastanın 5'i (%38,5) RTX alırken,plazmafereze girmeyen 55 hastanın 8' i ( %14,5 ) RTX aldı.Plazmafereze girenler RTX tedavisini daha çok almıştı. Bu fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu(p=0.049). Başlangıçta plazmafereze girmeyen hastaların ortalama sağkalım süresi 59,2+3,2(53-65,5)ay iken ,plazmafereze giren hastaların ortalama sağkalım süresi 27,7+9,2(9,6-45,8) ay idi.Plazmafereze giren hastaların sağkalım süresi daha kısaydı.Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu(p=0.000). Ölen ve sağkalan hastalar arasında başlangıç serum kreatinin düzeyi arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı(p=0.004) idi.

Sağkalan 54 hastanın 9'u (%16,7) başlangıçta hemodiyalize girerken,exitus olan 14 hastanın 6' sı (%42.9) hemodiyalize girdi.Ölen hastaların başlangıçta hemodialize girme oranı daha fazlaydı, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.(p=0.035). Plazmafereze giren hastalar daha fazla oranda exitus oldu,bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi(p=0.001) . İdame tedavide AZA tedavisi almanın sağkalım üzerine etkisi değerlendirildiğinde, ölen ve sağkalan hastalar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu(p=0.013). Mortaliteyi belirleyen faktörlere bakıldığında ; yaş (exp (B)1.16), son izlem kreatinin (1.73) ,son izlemde hemodiyalize alıyor olmak (5.52), plazmafereze girmek (7.66) ve oral KS kullanımının süre olarak az olması (0.87) istatistiksel olarak anlamlıydı. Diyaliz bağımlılığının belirleyicisi olarak 2 faktör önemliydi; başlangıçta KBY varlığı ( 8.97) ve tanı anında serum kreatinin değerinin yüksek olması(2.19) idi.

Sonuç: Hastaların başvuru anında ve son izlemdeki serum kreatinin düzeyleri sağkalımın öngörücüsü olabilir. İdame tedavide azatioprin tedavisinin sağkalıma üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlıdır(p=0.013). Yaş,son izlem kreatinin düzeyi ,son izlemde hemodiyalize alıyor olmak , plazmafereze girmek hızlı ilerleyen/kresentik ,fokal ve diffüz proliferatif glomerulonefrit tanılı hastalarda bağımsız mortalite öngörücüsü bir parametre olarak kullanılabilir.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hızlı ilerleyen glomerulonefritler (RPGN), idrardaki glomerüller patoloji özellikleriyle ve böbrek fonksiyonlarının nispeten kısa bir zaman periyodunda (günler, haftalar veya aylar boyunca) ilerleyici kaybıyla ortaya çıkan bir klinik sendromdur. Erken tanı konup uygun tedavi edilmediklerinde yüksek morbidite ve mortaliteye yol açar. Morfolojik olarak genellikle kresent oluşumu ile karakterizedir(1). Bu histolojik bulgu akut nefrit ile başvuran yaşlı erişkinlerde yaygın bir bulgudur (2,3). Hastalığın şiddeti kısmen kresent oluşum derecesine bağlıdır: glomerüllerin yüzde 80'inden fazlasında kresenti olan hastalar, tedaviye iyi yanıt vermeyebilecek,ileri derecede böbrek yetmezliği ile ortaya çıkma eğilimindedir.Buna karşılık, glomerüllerin yüzde 50'sinden azında, özellikle kresentleri çevresel olmayan hastalar tipik olarak daha yavaş bir seyir izler ve hatta bir remisyona girebilirler(4). Kresentler, glomerüller kapillerin ciddi hasarlanmasına karşı oluşan nonspesifik bir yanıt sonucu oluşmaktadır (5).

Hızlı ilerleyen glomerulonefrit tanımı altında etiyolojisi, patogenezi ve klinik prezentasyonu farklı olan çok sayıda hastalık yer alır. Bu hastalıklar temel olarak üç alt tip içinde sınıflandırılır: Anti-glomerüller bazal membran antikor hastalığı (tip 1), immün kompleks hastalıkları (tip 2) ve pauci-immün glomerulonefritler (tip 3). RPGN'yi düşündüren klinik bulgularla başvuran hastada doğru ve acil bir tanı gereklidir. Hastalar renal biyopsi ve uygun serolojik testlere tabi tutulmalıdır. Bunlara biyopsi sonuçlarına göre ANCA, anti-GBM antikorları, antinükleer antikorlar ve diğerleri dahildir.Böbrek biyopsisi ve serolojik testlerle erken teşhis ve uygun tedavinin erken başlatılması, geri dönüşümsüz renal hasarın derecesini en aza indirmek için esastır.

Ampirik tedavi, özellikle böbrek biyopsisi veya biyopsinin yorumlanması ertelenecekse ağır hastalığı olan hastalarda başlatılabilir. Tedavinin temelini yoğun immunsupresif tedavi ve gereken durumlarda bunlara eklenen plazmaferez oluşturur. Ampirik başlangıç tedavisi intravenöz pulse metilprednizolon (üç gün süreyle 500 ile 1000 mg/gün) ve özellikle hastanın hemoptizi varsa plazmaferezi içermelidir.Bu rejim, ampirik tedaviyi başlattıktan kısa süre sonra gerçekleştirilen böbrek biyopsisinde gözlenen histolojik anormallikleri değiştirmeyecektir. Tanı konduktan sonra daha spesifik tedavi verilebilir. Tedavi edilmemiş RPGN, tipik olarak, birkaç hafta ile birkaç ay içinde, son dönem böbrek hastalığına ilerlemektedir. Bununla birlikte, daha az glomeruler kresenti olan hastaların hızlı ve ilerleyici bir seyri olmayabilir (4).

Granülomatöz polianjitis (GPA) ve mikroskopik polianjitis (MPA) te başlangıç immünsupresif tedavisi tipik olarak siklofosamid veya rituksimab ile kombine edilen glukokortikoidlerden oluşur (16,92,93). Bazı çalışmalar siklofosamid ve rituximab'ın başlangıç tedavisi için birlikte kullanımını (bu iki ajandan birini kullanmaktansa) önermektedir ancak bu yaklaşım tartışmalıdır. Ağır hastalığı olan seçilmiş hastalar, plazma değişiminden fayda görebilir. Agresif başlangıç immünsupresyonunun kullanımı gereklidir çünkü tedavi almayan GPA'daki mortalite oranı, genellikle solunum ya da böbrek yetmezliğine bağlı olarak iki yılda yüzde 90 gibi yüksektir (37). Siklofosamid ve glukokortikoidlerle tedavinin başlatılması ile mortalite belirgin bir şekilde azalmıştır (94). İlk immünsupresif tedavi ile remisyon sağlandıktan sonra, hemen hemen tüm hastalar, çoğunlukla azatioprin, rituksimab veya metotreksat gibi bir idame tedaviye geçirilir. İdame tedavinin amacı nüks etmeyi önlemektir. Relaps, remisyon sağlandıktan sonra, herhangi bir organ sisteminde aktif vaskülit belirtilerinin veya semptomlarının tekrarlaması olarak tanımlanır. Agresif immünsupresif tedavi aktif proliferatif LN'li hastalarda da endikedir. Buna, fokal veya diffüz proliferatif glomerulonefritli hastaların neredeyse tümü dahildir. Bu gibi hastalar aynı zamanda lupus membranöz nefropati bulgusu gösterebilir, ancak tedavi hastalığın proliferatif bileşenlerine yöneliktir. Amerikan Romatizma Koleji (ACR) ve KDIGO glomerulonefrit klinik uygulama kılavuzları ve Romatizmaya karşı ortak Avrupa Birliği ve Avrupa Renal Birliği-Avrupa Diyaliz ve Transplantasyon Derneği (EULAR/ERA-EDTA) kılavuzlarına göre başlangıç tedavisi siklofosamid ya da mikofenolat mofetil ile kombine glukokortikoidlerden oluşmalıdır (16,205,206). İndüksiyon tedavisini, nüks sıklığını azaltmak ve tedaviyle ilgili toksisiteyi en aza indirmek için tasarlanmış daha uzun süreli idame tedavisi izlenmektedir. LN'li hastalarda idame tedavisi için en yaygın kullanılan iki ilaç mikofenolat mofetil ve azatioprin'dir. 12 ile 24 aylık süreler en iyi çalışılmış olmasına rağmen, idame tedavisinin optimal süresi iyi tanımlanmamıştır (245,247,256,263,269).

Çalışmamızda 2011-2016 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim dalında yapılan, böbrek biyopsisinde hızlı ilerleyen /kresentrik, fokal ve diffüz proliferatif glomerulonefrit tanısı alan hastaların tanı anındaki laboratuvar değerleri, serolojileri, kompleman düzeyleri (C3-C4), aldıkları remisyon indüksiyon ve idame tedavileri, hemodializ ve plazmafereze alınıp alınmadıkları, tedavi sonrası 1. ay ,6.ay ,12.ay ve son izlemdeki kreatinin (mg/dl) ,TİT eritrosit sayısı, spot idrar protein/ kreatinin (g/g) değerleri kıyaslanıp ,tedaviye yanıt oranları ve sağkalımları incelenmiştir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hızlı ilerleyen (kresentik) glomerulonefritin sınıflandırılması ve tedavisine genel bakış

Hızlı ilerleyen glomerulonefrit (RPGN), idrardaki glomerüller patoloji özellikleriyle ve böbrek fonksiyonlarının nispeten kısa bir zaman periyodunda (günler, haftalar veya aylar boyunca) ilerleyici kaybıyla ortaya çıkan bir klinik sendromdur. Morfolojik olarak genellikle kresent oluşumu ile karakterizedir (1). Bu histolojik bulgu akut nefrit ile başvuran yaşlı erişkinlerde yaygın bir bulgudur (2,3). Hastalığın şiddeti kısmen kresent oluşum derecesine bağlıdır: glomerüllerin yüzde 80'inden fazlasında kresenti olan hastalar, tedaviye iyi yanıt vermeyebilecek,ileri derecede böbrek yetmezliği ile ortaya çıkma eğilimindedir.Buna karşılık, glomerüllerin yüzde 50'sinden azında, özellikle kresentleri çevresel olmayan hastalar tipik olarak daha yavaş bir seyir izler ve hatta bir remisyona girebilirler(4). Kresentler, glomerüller kapillerin ciddi hasarlanmasına karşı oluşan nonspesifik bir yanıt sonucu oluşmaktadır (5). Glomerüller kapiller membran proliferasyonu indüklenmekte ve fibrinojen de dahil olmak üzere plazma ürünlerinin Bowman aralığına geçmesine ve bunun sonucunda fibrin oluşumuna, makrofajların ve T hücrelerin artmasına ve interlökin-1 ve TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olmaktadır (6,7). Bu nedenle, kresentler, lupus nefriti ve enfeksiyöz glomerulonefrit dahil olmak üzere herhangi bir şiddetli glomerüller hastalıkta görülebilir,bu hastalıklar tipik immünfloresan ve elektron mikroskopik bulguları ile ayırt edilebilir. Aktif inflamasyonun evresi, çoğunlukla fibro- selüler ve fibröz kresent gelişimiyle devam eder (6). Kollajen depolanması,fibroblastlar tarafından salınan büyüme faktörleri ile olmaktadır. TGF-beta'nın da önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu geçiş klinik olarak önemlidir, çünkü fibröz kresent oluşumu,hastalığın immunsupresif tedaviye yanıt vermeyeceğini gösterir.

**Kresentik glomerulonefrit tipleri** - RPGN terimi genellikle glomerüller hasarın üç mekanizmasından biri olan kresentik glomerulonefriti ifade eder (1):

- Anti-GBM antikor hastalığı

- İmmün kompleks ilişkili RPGN, glomerüllerde immün deposit birikimi ile gider. Çoğu vakada IgA nefropatisinde mesengial IgA birikimi,postenfeksiyöz glomerulonefritte antistreptokokal antikor ve subepitelyal hörgüçler, lupus nefritinde antinükleer antikorlar ve immünfloresan boyamada IgG, IgA, IgM , C3 ve C1q birikiminin gösterilmesi , mesengial ve subendotelial alanda deposit birikimi ,mix kriyoglobulinemide serumda artan kriyoglobulin ve histopatolojik olarak intraluminal tromboz gibi serolojik ve histolojik bulgular altta yatan hastalığı işaret eder.

Kresent oluşumu nadiren altta yatan membranöz nefropati üzerine de gelişebilir.Kresent oluşum mekanizması açıklığa kavuşmamıştır ancak bazı hastalarda antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) pozitifdir.

- Pauci-immün RPGN, immünfloresan veya elektron mikroskopisinde az immunkompleks birikimi olan veya hiç olmayan nekrotizan glomerulonefrittir. Böbrek sınırlı vaskülitli hastaların çoğunluğu ANCA pozitifdir ve birçoğunda granülomatöz polianjitis (GPA) veya mikroskopik polianjitis (MPA)in sistemik semptomları vardır ya da geliştireceklerdir (8,9). ANCA negatif, pauci-immün RPGN olan hastalar bu spektrumun bir parçası olarak kabul edilir ve benzer klinik özellikler, böbrek biyopsisi bulguları ve prognoz gösterebilirler.Bazı çalışmalar, lizozom ile ilişkili membran proteini 2'ye (LAMP-2) karşı gelişen otoantikörlerin,

ANCA negatif pauci-immun glomerulonefrit olan hastalarda olduğu gibi, ANCA pozitif pauci-immun nekrotizan RPGN olan hastalarda % 90'ın üzerinde bulunabileceğini ileri sürmektedir. Bazı pauci-immün RPGN hastalarında mesangium ve glomerular membranda az immun birikimler olabilir. Ancak kliniği olan ANCA pozitif hastalarda, bu bulgu pauci-immün RPGN tanısını dışlamaz. Bazı olgularda, ANCA-pozitif hastalık, ilaçlar ile indüklenebilir (örn propiltiourasil, hidralazin, allopurinol, penisilemin, minosiklin). Çoğu hasta MPO-ANCA pozitifdir, ancak bazıları yüksek titreli MPO ve PR3 pozitifdir (hidralazin ile görüldüğü gibi). Bazı hastalar hem ANCA pozitif RPGN hem de anti-GBM hastalığına sahiptir. Buna "çift antikor" pozitif hastalık denir. Diğer ANCA pozitif RPGN hastalarında, pozitif antinükleer antikor veya diğer pozitif lupus serolojisi olacaktır.

- İdiyopatik; idiopatik RPGN terimi iki grupta incelenir; tanımlanabilir kategorilerin hiçbirine uymayan immün kompleks hastalığı ve ANCA negatif pauci-immün hastalık. Bunlardan birincisi nadirdir (10), ikincisi ise kresentik GN'li olguların yüzde 5'inden daha azını oluşturmaktadır.

**Klinik:** RPGN'deki semptomlar postenfeksiyöz glomerulonefritte benzer olabilir: akut başlangıçlı makroskopik hematüri, idrar miktarında azalma, hipertansiyon ve ödem. Ancak daha yaygın olarak, RPGN semptomları yorgunluk veya ödem olmak üzere sinsi başlangıçlıdır (1). Hemen hemen tüm vakalarda böbrek yetmezliği tanı esnasında vardır; plazma kreatinin konsantrasyonu genellikle 3 mg/dL'yi (264 mikromol / L) aşmaktadır. İdrar tahlilinde tipik olarak dismorfik hematüri, eritrosit ve diğer hücre silendireleri ve değişken derecede proteinüri vardır. Glomerüler filtrasyon hızındaki belirgin azalma genellikle protein filtrasyonunu sınırlar; nefrotik sendrom nadirdir ve muhtemelen daha az ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda görülür (4). Bazen hastalarda hematüri yoktur (11). Bunun nedeni iyi bilinmemektedir, ancak hematüri bulunmaması diğer glomerulonefrit tiplerinde de tarif edilmiştir.

Ekstrarenal organ tutulumu da dahil olmak üzere sistemik şikayetler, pauci immün RPGN hastalarında yaygındır. Tüm çalışmalarda gözlemlenmemesine rağmen (12), çoğu rapor, ANCA pozitif olan ya da olmayanlarda sistemik şikayet sıklığını benzer bulmuştur. Örneğin, retrospektif bir çalışmada pauci-immün RPGN'li 141 hastada klinik ve sonuçları değerlendirildi ve bunların % 27'si ANCA negatifti (12). ANCA pozitif hastalarda (% 19'a karşı % 60) üst solunum yolu hastalığının daha yüksek oranda görülmesi dışında, RPGN'li ANCA negatif ve pozitif hastalarda alt hava yolu, kas-iskelet sistemi, deri ve/veya sinir sistem bulgularını benzer oranda görüldüğünü göstermiştir. Bu bulgular antikor negatif RPGN'si olan bazı hastaların ANCA pozitif hastalığın karakteristik pulmoner bulgularını (örn üst solunum yolu tutulumu) geliştirdikleri göstermenin yanı sıra (8), antikor negatif RPGN'nin patogenetik olarak ANCA pozitif hastalığın bir parçası olduğunu ileri sürmektedir (13).

Anti-GBM antikor hastalığında, alveoler bazal membranlara karşı gelişen antikorlara bağlı pulmoner hemoraji ve hemoptizi olabilir. Kanama anemi ve demir eksikliğine yol açan uzun bir süre boyunca ortaya çıkabilir. Glomerulonefrit ve hemoptizi kombinasyonu bu hastalığı düşündürmekle birlikte, benzer bulgular daha sık görülen ve doğrudan akciğer tutulumu olan granüloamatöz polianjitis (GPA), kresentrik lupus nefriti ve belirgin volüm fazlalığı ve pulmoner ödem ile komplike glomerüler hastalıklar gibi RPGN'nin diğer nedenlerinde görülebilmektedir.

**Değerlendirme ve tanı** - RPGN'yi düşündüren klinik bulgularla başvuran hastada acil ve doğru tanı gereklidir. Hastalar, uygun serolojik testlere ve gerekirse böbrek biyopsisine tabi tutulmalıdır. Serolojik testler arasında ANCA, anti-GBM antikoları, kompleman düzeyleri, antinükleer antikolar ve klinik öykü, muayene ve biyopsi sonuçlarına göre diğer testler sayılabilir.

**Granüloatoz polianjitis** - Aktif, genel GPA'lı hastaların yaklaşık yüzde 90'ı ANCA pozitifdir. Aktif, genel GPA'lı, ANCA negatif olan küçük bir hasta alt grubu mevcuttur. Ayrıca, hastalığın sınırlı formlarında (üst solunum yolu tutulumunun baskın olduğu ve böbrek tutulumu bulunmayan alt gruplar gibi), hastaların yüzde 40'a kadarının ANCA negatif olabileceği düşünülmektedir. Böylece, ANCA negatifliği GPA tanısını dışlamaz. Büyük ölçüde, GPA için PR3-ANCA'nın duyarlılığı, örnekleme sırasında hastalığın aktivitesi ile ilgilidir. ANCA pozitif olan GPA lı hastaların yüzde 80 ile 90'ında PR3-ANCA vardır. ANCA-pozitif GPA hastalarının geri kalanı MPO-ANCA pozitifdir. GPA'nın histopatolojik özelliği olan nekrotizan granüloatoz inflamasyon hem PR3 hem de MPO-ANCA pozitif bireylerde bildirilmiştir.

**Mikroskopik polianjitis** - MPA'lı hastaların yaklaşık yüzde 90'ı ANCA pozitifdir. GPA'nın aksine, MPA'lı ANCA pozitif hastaların çoğunda MPO-ANCA bulunur ve çok azı PR3-ANCA'ya sahiptir. GPA ve MPA'da PR3-ANCA veya MPO-ANCA oluşabileceği için, bu hastalıklar ANCA özgüllüğü temelinde ayırt edilemez. ANCA ve MPA'ya ilişkin veriler, MPA tanımına ilişkin fikir birliği eksikliği nedeniyle de karmaşıktır. GPA ve MPA arasındaki ayırım, esas olarak, hastalık alevlenme eğilimindeki farklılıklar nedeniyle önemlidir. Her iki hastalık da remisyona ulaşıldıktan sonra alevlenebilir, ancak GPA'nın relaps olasılığı daha yüksektir.

**Böbrek sınırlı vaskülit** - Böbrekle sınırlı pauci immün vaskülit, immunbirikimlerin(IgG, IgM, IgA ve kompleman bileşenleri) çok az olduğu veya hiç olmadığı nekrotizan glomerulonefrit ile karakterizedir. Renal-sınırlı vaskülitli hastaların çoğu ANCA pozitifdir ve yüzde 75-80'inde MPO-ANCA bulunur. ANCA-pozitif pauci-immün nekrotizan glomerulonefrit, GPA/MPA spektrumunun bir parçası olarak düşünülür, çünkü böbrekteki histopatolojik bulgular, GPA veya MPA'da glomerulonefritin bulguları ile ayırt edilemez ve böbrek ile sınırlı hastalık ile başvuran bazı hastalar, sonuç olarak, GPA veya MPA'nın ekstrarenal bulgularını sergilerler (8).

**Tedavi** - Tedavi edilmemiş RPGN, tipik olarak, birkaç hafta ile birkaç ay içinde, son dönem böbrek hastalığına ilerlemektedir. Bununla birlikte, daha az glomeruler kresenti olan hastaların hızlı ve ilerleyici bir seyri olmayabilir (4). RPGN'de puls kortikosteroid, siklofosamid ve plazmaferez tedavisi, RPGN'nin farklı tiplerini ayırt edmeden verilmektedir. Sonuç olarak, RPGN'li hastaların çoğunun başlangıç tedavisinde puls metilprednizolon, ardından günlük oral prednizon, oral veya intravenöz siklofosamid veya rituksimab ve bazı durumlarda plazmaferez uygulanır. Böbrek biyopsisi ve serolojik testlerle erken teşhis ve uygun tedavinin erken başlatılması, geri dönüşümsüz renal hasarın derecesini en aza indirmede esastır. Ampirik tedavi, özellikle böbrek biyopsisi veya biyopsinin yorumlanması gecikecekse, ağır hastalığa sahip hastalarda yukarıdaki yöntemlerle başlanabilir. Ampirik başlangıç tedavisi intravenöz puls metilprednizolon (üç gün süreyle 500 ile 1000 mg/gün) ve özellikle hastanın hemoptizisi varsa plazmaferezi içermelidir. Bu rejim, ampirik tedaviyi

başlattıktan kısa süre sonra gerçekleştirilen böbrek biyopsisinde gözlenen histolojik anormallikleri değiştirmeyecektir. Tanı konduktan sonra daha spesifik tedavi verilebilir:

- Anti-GBM hastalığı.
- ANCA-pozitif pauci-immün RPGN hastalığı. Buna ek olarak, ANCA negatif olan pauci-immün RPGN, granümatöz / mikroskopik polianjitis hastalıklarının bir parçası olarak düşünülür ve hastalar, ANCA-pozitif hastalık için kullanılan rejimlerle tedavi edilir.
- ANCA ve anti-GBM hastalığı
- IgA nefropatisi, lupus, kresentik transformasyonlu membranöz nefropati, kriyoglobulinemi ve diğerleri nedeniyle oluşan immün kompleks RPGN
- Post streptokoksik glomerülo nefritli hastalar tipik olarak kendiliğinden düzelir, ancak özellikle yetişkinlerde iyileşme tam olmayabilir. Agresif immünsupresif tedavinin bu durumda yararlı olduğunu düşündürecek randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır, ancak bazı uzmanlar ciddi kresentik RPGN si olan hastalarda glukokortikoid tedavi önermektedir (14,15,16).
- Nadir görülen bir hastalık olan idiyopatik immün kompleks RPGN (10) için açıkça yararlı veriler yoktur (17). Bu tür hastalar, sebep olarak altta yatan olası enfeksiyon için hem tedavi öncesi hem de tedavi sırasında dikkatle değerlendirilmelidir. Bu hastalarda lupus nefriti ve ANCA pozitif RPGN'de olduğu gibi bir tedavi rejimi kullanılır.

## **2.2. Granümatöz ve mikroskopik polianjitisin klinik bulguları ve tanısı**

Ocak 2011'de Amerikan Romatoloji Derneği (ACR), Amerikan Nefroloji Derneği (ASN) ve Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) "Wegener granülo-matozu" isminin GPA olarak kısaltılan "granülo-matoz polianjitis" olarak değiştirilmesini önermiştir (18-20).

Anti-nötrofil sitoplazmik otoantikör (ANCA) ile ilişkili vaskülitler (AİV), granülo-matoz polianjitis (GPA), renal sınırlı vaskülit (RLV) de dahil olmak üzere mikroskopik polianjitis (MPA) ve eozinofilik granülo-matoz polianjitis (EGPA, Churg-Strauss) (21,22,23) Bunların hepsi ANCA ile ilişkilidir ve böbrek histolojisinde benzer özelliklere sahiptir (örn fokal nekrotizan, çoğunlukla kresentik, pauci-immün glomerülo nefrit). Burada GPA, MPA ve RLV'nin klinik bulguları ve tanısı gözden geçirilmektedir. EGPA, AİV'nin diğer formlarına kıyasla farklı bir klinik ve prognoza sahiptir.

**Sınıflama ve tanı kriterleri** - Küçük damar vaskülit için tanısal kriterler ve sınıflandırmayı standartlaştırmak için çeşitli girişimler yapılmıştır (22,24,25). 2012 yılında revize edilen Uluslararası Chapel Hill Konsensus Konferansı (CHCC) kriterleri en yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, açıklanacağı gibi, sınıflandırma algoritmalarında önemli sınırlamalar bulunmaktadır. Böbrek sınırlı vaskülit (RLV), mikroskopik polianjitis (MPA) spektrumunun bir parçası olarak kabul edilir, çünkü böbrekte histopatolojik bulgular MPA veya GPA dan sıklıkla ayırt edilemez (26). RLV aşağıda daha ayrıntılı olarak tartışılmaktadır.

**ACR ölçütleri** - Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) 1990 sınıflandırma kriterleri, GPA'lı hastalarda araştırmanın standartlaştırılmasını kolaylaştırmak ve bu hastaları diğer vaskülit tiplerinden ayırmak için kriterler tanımlamayı amaçlamaktadır (24). ACR sınıflandırma kriterleri, GPA ve diğer vaskülitlerdeki klinik araştırmalarda yardımcı ve yaygın

bir şekilde kullanılmış olmakla birlikte, tanısal kriter olarak kullanılmak için yeterli duyarlılık ve özgüllükten yoksundurlar (27). GPA için ACR kriterleri şunlardır:

- Nazal veya oral enfeksiyonlar (ağrılı veya ağrısız oral ülser veya pürülan veya kanlı burun akıntısı)
- Nodüller,fix infiltratlar veya kaviter lezyonları gösteren anormal göğüs radyografisi
- Anormal idrar sedimenti (eritrosit silendirli veya olmaksızın mikroskopik hematüri)
- Biyopside arter veya perivasküler alanda granülomatöz inflamasyon

Bu dört kriterden iki veya daha fazlasının varlığı, yüzde 88'lik bir duyarlılık ve yüzde 92'lik bir özgüllük vermiştir (24). ACR, MPA için belirli ölçütler oluşturmadığından, bu ölçütler, GPA'yı MPA'dan ya da GPA'yi taklit edebilen non-vaskülitik hastalıklardan ayırmaz.

**Chapel Hill Konsensus Konferansı ölçütleri** - CHCC, hastalık tanımlarını sağlamış, ancak sınıflandırma kriterlerini sağlamamıştır (21,22). Etkilenen damarların boyutlarını ve organ tutulumlarını içeren tanımlamalar, vaskülitlerin tanımlanmasında geniş bir kabul gördü :

- GPA, MPA ve EGPA immun kompleks birikiminin olmaması ile diğer sistemik küçük damar vaskülitlerinden ayrıldı.
- MPA; GPA ve EGPA'dan granülom olmaması ve nekrotizan vaskülit olması ile ayırt edildi
- ANCA serolojisinin potansiyel değeri kaydedildi ancak tanı için bir kriter olarak dahil edilmedi.

**Avrupa İlaç Ajansı algoritması** - Avrupa İlaç Ajansı (EMA) algoritması, EGPA kriterlerini kademeli olarak birleştirdi ve onu GPA için ACR kriterleri ve CHCC tanımları izledi (25). MPA tanısı ancak EGPA ve GPA tanıları dışlandıktan sonra konur.Bu algoritmayı kullanarak, göğüs radyografisinde bir aydan uzun süren fix infiltratlar, bunların patolojik incelemesinde çoğunlukla pulmoner kapillarit kaynaklı olmalarına rağmen GPA sınıflandırmasına neden olur.

Aşağıdaki öncü belirteçlerin,biyopsi olmadan GPA tanısına izin verebileceği önerildi:

- Daha alt solunum yolları: sabit pulmoner infiltrat, nodül veya bir aydan uzun süren kavitasyon veya bronş stenozu olduğuna dair kanıt.
- Üst solunum yolları: Kanlı burun akıntısı ve bir aydan uzun süren kabuklanma veya nazal ülser; üç aydan uzun süren kronik sinüzit, otitis media veya mastoidit; retro-orbital kitle veya inflamasyon; subglottik stenoz; semer burun deformitesi /destrüktif sinonazal hastalık
- Glomerülo nefrit: eritrosit silendirleri veya > 10 dismorfik eritrosit ile ilişkili hematüri; veya 2+ hematüri veya dipstikte 2+ proteinüri
- ANCA tanı ölçütü olarak dahil edildi. GPA için öncü belirteçleri olan bir hastada pozitif ANCA, biyopsi yapılmaksızın GPA tanısına izin verdi.

**Sınıflandırma algoritmalarının sınırlamaları** - CHCC, GPA, MPA ve EGPA için tanımlar sağlayarak her bir bozukluğun diğerlerinden ayırt edilmesini sağlar (22). Bu yaklaşımı kullanarak GPA için patolojik bir bulgu yoksa hastalara MPA tanısı konabilir (29)



Klinik uygulamada, üst solunum yollarında destruksiyon ve/veya alt solunum yolunda nodüller veya kaviter lezyon varsa ve/veya herhangi bir organın biyopsisinde granülom varsa, GPA tanısı konur. Böylece nazal hastalığa sahip olan ve biyopside nekrotizan vaskülit olan, ancak granülom bulgusu bulunmayan hastalar MPA olarak değerlendirilir.

Hiçbir algoritma, hastalarda GPA ve MPA arasında güvenilir bir şekilde ayırım yapmamaktadır. GPA ve MPA arasındaki belirleyici patolojik farklılık, biyopside granüloamatöz değişikliklerin varlığıdır ve bu da örnekleme hatası nedeniyle gözden kaçabilir. Aşağıda tanımlandığı gibi, GPA ile MPA arasında semptomlarda, bulgular ve ANCA serolojisinde önemli örtüşme vardır. Buna ek olarak, bazı hastalar başlangıçta sadece MPA ile uyumlu bulgularla başvururlar, daha sonra GPA ile daha uyumlu yeni bulgular geliştirirler. Üst hava yolunun lezyonları gibi ekstrarenal bulgular farklı tedaviler gerektirebileceğinden (30) ve nüks oranı farklı olduğu için spesifik bir tanı koyulamaması, klinik olarak önemli olabilir (23). Bununla birlikte, Amerika Birleşik Devletleri güneydoğusunda yapılan hasta analizinde, GPA veya MPA tanımlarının, uzun vadeli sonuçları veya nüks etme eğilimini, MPO-ANCA ve PR3-ANCA gibi serolojik testler kadar güçlü bir şekilde tahmin etmediğini ortaya koymuştur (23). Hastaların spesifik hastalık kategorilerine ayrılması için açıkça kabul edilen kriterler yokluğunda, "GPA" ve "MPA" terimlerinin kullanımı net değildir ve coğrafya ve uzman temelinde farklılık gösterebilir (31). Sınıflamaya alternatif bir yaklaşım, ANCA serolojisine dayanmaktadır. ANCA'ya dayalı sınıflandırma için gerekçe, PR3 veya MPO-ANCA'ya sahip hastaların hastalık bulguları ile daha yakından bağlantılı olduğu ve ilgili ANCA alt tiplerinin uzun vadeli sonuç ve nüks eğilimi açısından, "GPA" veya "EGPA" terimlerine göre daha iyi prediktif değere sahip olduğu, ikili önermelere dayanmaktadır. ANCA negatif olan hastalar GPA, MPA veya RLV fenotipine sahip olabilirler. Bununla birlikte, immüno-supresif tedavi GPA, MPA veya RLV'li hastalar için aynıdır (23,32).

CHCC ve EMA algoritması "PR3-ANCA hastalığı", "MPO-ANCA hastalığı" ve "seronegatif ANCA hastalığı" terimlerini kullanarak, ACR kriterleri ile ilgili sorunları gidermek için bir öneride bulunmuştur. Bu yaklaşımla, serolojik bulguların dışında hiçbir tanısal kritere ihtiyaç duyulmaz. PR3-ANCA ve MPO-ANCA'nın terapiye yanıt, nüks eğilimi ve hasta sonuçları bakımından "MPA" ve "GPA" terimlerinden daha fazla prognostik önemi olması, bu önerilen sınıflandırma değişikliğini desteklemektedir (23,33). Buna ek olarak, ANCA hastalığı ile ilişkili genetik varyantlar, klinik fenotipten çok, antijen ile ilişkilidir (miyeloperoksidaz [MPO] a karşı proteinaz 3 [PR3]) (34).

Yukarıdaki sınırlamaları kabul ederek ACR ve Avrupa Romatizma Birliği (EULAR), GPA ve MPA da dahil olmak üzere birçok vaskülit formları için yeni kriterler geliştirmek için büyük bir uluslararası projeye (Vaskülit Çalışmasında Teşhis ve Sınıflandırma Kriterleri, DCVAS) sponsor olmuştur (35).

**Klinik:** GPA ve MPA en sık erişkinlerde görülür, ancak bu hastalıklar her yaşta bildirilmiştir (9,36). Her iki cinsiyet eşit derecede etkilenmektedir ve hastalıklar beyaz kişilerde çok daha yaygındır; Glomeruler Hastalıklar İşbirliği Ağı aracılığıyla tanımlanan hastalarda yapılan bir çalışmada, GPA veya MPA'lı hastaların yüzde 89'u beyazdı, böbrek biyopsisi uygulanan tüm hastaların sadece yüzde 67'si beyazdı (13).

**Sık görülen klinik bulgular** – Spesifik ve sensitif olmamakla, GPA ve MPA'nın yaygın şikayet ve bulguları; yorgunluk, ateş, kilo kaybı, artralji, rinosinüzit, öksürük ve dispne, renal yetmezliğin eşlik ettiği veya etmediği üriner anomaliler (aktif idrar sedimenti), purpura ve

nörolojik disfonksiyondur. Bu vaskülit şekli, aylarca yavaş yavaş veya günler içinde hızlıca ortaya çıkabilir ve ilerleyebilir. Önemli olan, hastalar ilk klinik bulgularından farklı bulgularla nüks edebilirler.Hastalar tipik olarak ateş, halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi konstitüsyonel belirtilerle başvururlar (13,36,37). Prodromal semptomlar, belirli organ tutulumuna dair kanıt olmadan haftalarca veya aylarca sürebilir (13,38).

**Kulak, burun ve boğaz** - Kulak burun boğaz (KBB) bulguları GPA veya MPA olan hastalarda ortaya çıkabilir.Buna rağmen, GPA'lı hastalarda çok daha yaygındır (tahmini sıklığı MPA'da yüzde 35'e karşın yüzde 90 dır) (9,36,37). KBB bulguları; kulak ağrısı, otore, persistan hemorajik, pürülan burun akıntısı, ağız ve/veya burun ülseri ve polikondrit,nazal kabuklanma, sinüzit, otitis mediayı içerir. Hastalar sıklıkla iletim ve/veya sensorinöral tip işitme kaybı geliştirir ve bunlar kalıcı işitme bozukluğuna neden olabilir (9).GPA'lı hastalarda tipik olarak kemik ve kıkırdak yıkımı mevcuttur, bunun sonucu olarak semer burun deformitesi , üst hava yolu ve retro-orbita kitle ve kraniyal sinir sıkışması ortaya çıkar (38).

**Trakeal ve pulmoner hastalık** - GPA veya MPA lı hastalarda, hava yolu veya pulmoner parankim tutulumu nedeniyle ses kısıklığı, öksürük, nefes darlığı, stridor, hırıltılı solunum, hemoptizi veya plöretik ağrı ortaya çıkabilir (9,40-42). Bu semptomlara trakeal veya subglottik stenoz, pulmoner konsolidasyon ve/veya plevral efüzyon bulguları eşlik edebilir.Hastalarda pulmoner fibrozis ve pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişebilir (40).

Göğüs radyografisinde bulgular değişkenlik göstermektedir. Yaygın bulgular arasında nodüler, yamalı veya diffüz opasiteler,parankimal infiltratlar ve hiler lenfadenopatiler sayılabilir (43). Parankimal akciğer nodülleri iyi tanınmış bulgular olmasına rağmen, antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülit (AİV), akciğer dışında tümöre benzer kitlelerle de ortaya çıkabilir. Böyle bildirilen 20 vakadan en sık görülen ekstratorasik yerleşim;meme ve böbrekti (44). Bu gibi durumlarda ayırıcı tanıda vaskülit düşünmede başarısızlık, nefrektomi de dahil olmak üzere gereksiz cerrahiye neden olabilir. Bazen yanlışlıkla sarkoidoz veya pulmoner tüberküloz tanısı konulabilir.

**Böbrek belirtileri** - GPA ve MPA'da renal tutulum yaygındır (9,37,45).Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Ulusal Sağlık Enstitülerinde (NIH) yapılan çalışmalarda glomerülonefrit, tanı anında hastaların yalnızca % 18'inde mevcuttu (37) , ancak daha sonra, hastalığın başlangıcından ilk iki yıl içinde hastaların yüzde 77-85'inde gelişti (37,45).

AİV'deki glomerülonefritin belirtileri glomerülonefritin diğer nedenlerinde ortaya çıkan belirtilere benzer,bunlar:

- Böbrek fonksiyonlarının normal olduğu remisyon ve relaps ile seyreden asemptomatik hematüri;bu hastalarda ANCA pozitif glomerülonefrit tanısı, ince bazal membran hastalığının veya IgA nefropatisi tanısı ile karışabilir. Ancak, ANCA-pozitif hastalığın son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme riski oldukça yüksektir.
- Günler veya haftalar içinde, hematüri ve selüler silendirlerle ortaya çıkan serum kreatinin düzeyinde artış;hematüri, hipertansiyon ve ödem ile hızla progrese olan serum kreatinin düzeyi, acil tedavi gerektiren bir durumdur.
- Genellikle subnefrotik düzeyde proteinüri(37,42); AİV hastalarında proteinüri muhtemelen fibrotik glomerül veya tubuler fibrozisin sonucudur. 3 g/gün üzerinde proteinüri gibi daha yüksek miktardaki proteinüri,hastalığın ilerleyen dönemlerinde ve daha önce nekrotizan

glomerulonefriti olan hastalarda görülebilir. Alternatif olarak, yüksek miktarda proteinürüli AİV'li hastalar eşzamanlı diğer glomerüler hastalık (örn membranöz nefropati) veya glomerüler immün kompleks birikimi ile karakterize atipik bir histolojik patern gösterebilirler (46,47).

- Hızlı ilerleyen glomerulonefrit; bu hastalık grubunda sık görülür.

**ANCA negatif pauci-immün kresentik glomerulonefrit** - ANCA negatif pauci-immün kresentik glomerulonefritli hastalar GPA ve MPA spektrumunun bir parçası olarak kabul edilir ,benzer renal biyopsi bulguları ve prognoza sahiptirler (48).Bununla birlikte, ANCA pozitif olanlara kıyasla klinik belirtilerde bazı farklılıklar olabilir.

**Deri bulguları** - GPA veya MPA'lı hastaların yaklaşık yarısı kutanöz belirtilere sahiptir. En sık görülen deri lezyonu lökositoklastik vaskülit olup,alt ekstremitelerde görülen, fokal nekroz ve ülserasyonun eşlik edebileceği purpuraya neden olur (49). Deri lezyonları ürtiker, livedo retikularis ve nodüller olarak da görülebilir. Eritema nodosum, pyoderma gangrenosum ve Sweet sendromu olan bazı hastalarda ANCA pozitif hastalık olabilir.

**Oftalmik ve orbita bulguları** - AİV hastalarında konjonktivit, kornea ülseri, episklerit/sklerit, optik nöropati, retinal vaskülit ve üveit gelişebilir (38,50,51). Buna ek olarak retro-orbital psödötümör ve nazolakrimal kanal tıkanıklığı ortaya çıkabilir (52).Etkilenen hastalar göz ağrısı,gözde yabancı cisim hissi, görme bozukluğu, diplopi ve proptozi içeren çeşitli belirti ve bulgularla başvurabilir.

**Diğer belirtiler** - Diğer organ tutulumları şunlar olabilir (37,53,54):

- Sinir sistemi (mononöritis multiplex,sensörial nöropati, kranial sinir tutulumu, santral sinir sistemi kitle lezyonları, external oftalmopleji, sensorinöral işitme kaybı) (55,56). Meningeal hastalık en çok santral sinir sisteminin granülomatöz inflamasyonu ile ilişkilidir.
- Daha az yaygın olarak gastrointestinal sistem, kalp (perikardit, miyokardit, iletim sistemi anormallikleri), üreterler ve prostat dahil olmak üzere alt genitoüriner sistem, parotis bezleri, tiroid, karaciğer veya meme tutulabilir (57,58).

AİV hastalarında derin venöz tromboz (DVT) insidansı yüksektir (59-62). Bu hastalarda hiperkoagülabilite etyolojisi net değildir (63,64),ancak AİV ve DVT'li hastalarda, dolaşımda antiplasminojen antikörleri gösterilmiştir (62).

**Şiddetli olmayan, ANCA ilişkili vaskülit** - Gezici poliartropati, nazal kabuklanma gibi bulguların eşlik ettiği ,organ tutulumunun olmadığı hafif GPA formu ,vakaların yaklaşık dörtte birinde görülür (65).Hafif hastalığı olanlar, şiddetli tutulumu olanlar ile karşılaştırıldığında şu özelliklere sahiptir:

- Hastalık daha genç yaşta başlar ve hastaların kadın olma ihtimali daha yüksektir.
- Kronik, tekrarlayan hastalık ve destrüktif üst solunum yolu hastalığına (semer burnu deformitesi) daha sık rastlanır.

Ancak başlangıçta hafif GPA tanısı alan hastaların yüzde 80'inde glomerulonefrit veya hastalığın ciddi bulguları görülür. Akciğer, kalp, gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemi gibi diğer organların tutulumu ciddi olup, hayatı tehdit edebileceğinden, böbrek tutulumunun

olmaması benign bir hastalık olarak değerlendirilmemelidir. Dolayısıyla, "sınırlı" ve "ciddi olmayan/hafif" terimlerinin kullanılması yanıltıcı olabilir.

**Tanı:** Antinötrofil sitoplazmik otoantikör (ANCA) ilişkili vaskülit (AİV) şüphesi olan bir hastada tanıyı doğrulamak için biyopsi yapılmalıdır. Bazı durumlarda, etkilenen bir organın biyopsisi mümkün değildir veya ertelenmelidir. Bu hastalarda, AİV düşündürülen klinik bulgular (yeni başlangıçlı destrüktif rinosinüzit, pulmoner nodüller veya alveoler hemoraji gibi) ve pozitif ANCA testi varlığında ve diğer etiyolojiler düşük olasılıklıysa, olası AİV teşhisi konulabilir. Olası bir teşhis koymak tedavinin erken başlanmasını sağlar, ancak tanıyı doğrulamak için mümkün olan en kısa sürede biyopsi yapmak yararlıdır ve gereklidir. GPA ve MPA da hayat kurtarıcı olması nedeniyle ve organ tutulumunda erken tedavinin başlaması için hızlı tanı önemlidir (38). Klinik bulguları ve hastalık belirtilerini, enfeksiyon ya da malignite gibi non-vaskülitik patolojilerden ayırt etmek güç olabilir bu nedenle tanı gecikebilir. Pozitif ANCA serolojisi, vaskülit tanısını kuvvetle destekler, ancak yanlış-pozitif ve yanlış-negatif sonuçlar da görülebilir. Pozitif ANCA serolojisi, GPA veya MPA tanısını desteklemekle birlikte, etkilenen bir organın (genellikle deri, böbrek veya akciğer) biyopsisi ve dokunun histolojik incelenmesi, teşhis koymada en kesin yöntem olmaya devam etmektedir ve sıklıkla gereklidir.

**Fizik muayene:** Dikkatli bir fizik muayene, vasküler lezyonların genişliğini, etkilenen organların dağılımını ve ek hastalık süreçlerinin varlığını (eş zamanlı derin ven trombozu [DVT] gibi) belirlemek için yardımcıdır.

**Laboratuvar incelemesi:** Vaskülit düşündürülen semptomları olan yetişkin bir hastada ANCA testi yapılmalıdır. Hem GPA hem de MPA'lı hastaların yaklaşık yüzde 82-94'ünde, hastalığın ciddiyetine bağlı olarak ANCA pozitifliği vardır (66,67). GPA öncelikle PR3-ANCA ile ilişkiliyken, MPA öncelikle MPO-ANCA ile ilişkilidir. Bununla birlikte, GPA veya MPA'lı hastaların yüzde 20'si alternatif ANCA'ya sahiptir ve hastaların en az yüzde 10'u ANCA negatiftir (68-70). Renal-sınırlı vaskülitli (RLV) hastaların çoğu ANCA pozitif olup, yüzde 75 ile 80'i MPO-ANCA pozitifdir.

Rutin laboratuvar ve görüntüleme testleri genellikle GPA veya MPA'da nonspesifiktir ve diğer hastalıkları dışlamak veya hastalık tutulumunun derecesini belirlemek için yapılır. Sık rastlanan anormallikler, lökositoz, trombositoz ( $> 400,000$  / mikrol), eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein seviyelerinde belirgin yükselme ve normokromik normositik anemidir (37). Bununla birlikte, bu laboratuvar testlerinden herhangi birinde anormal bulgu bulunmaması, AİV tanısı olasılığını ortadan kaldırmamalıdır. Antinökleer antikörler, anti-glomerüler bazal membran (anti-GBM) antikörleri, C3 ve C4, kriyoglobülinler, hepatit serolojileri, HIV ve karaciğer fonksiyon testleri, tüberküloz tarama testi ve kan kültürleri dahil diğer testler, benzer konstitüsyonel semptomları olan hastalıkları dışlamak için bakılmalıdır. AİV'li tüm hastalarda böbrek hasarının varlığını saptamak için, serum kreatinin ve hesaplanmış tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFR) yanı sıra idrar proteini veya albümin atılımı ölçülmelidir.

**İdrar analizi:** AİV hastası olduğundan şüphelenilen tüm hastalarda hematüri (dismorfik veya normomorfik) ve eritrosit silendir varlığını belirlemek için, idrarın mikroskopik analizi yapılmalıdır.

**Radyografik testler** :Pulmoner semptomları olan ve AİV şüphesi olan tüm hastalarda göğüs radyografisi ve bilgisayarlı tomografi (BT) taraması yapılmalıdır. BT taraması,düz radyografide görülemeyen lezyonları ve daha önce saptanamayan nodülleri (özellikle diyaframın arkasında), nodüllerde olası kavitasyonu, alveolar opasiteleri, geniş hava yolu inflamasyonunu veya stenotik lezyonları ve plevra kaynaklı lezyonları gösterir (43). Bazı klinisyenler, immünsupresif tedaviye başlamadan önce yeni AİV tanısı konulan tüm hastalarda temel radyografi çalışmalarını (göğüs radyografisi ve BT taraması da dahil) yaparlar. AİV tanısı olduğu bilinen ve AİV den şüphelenen hastaların değerlendirilmesinde, görme problemi olan ya da üst solunum yolu hastalık belirti ve bulguları olan hastalarda kranial BT taraması (sinüsler ,orbita, mastoidler) , subglottik stenoz belirti ve bulguları olan hastalarda boyun BT taraması (subglottik bölge) gibi ek görüntülemelerin kullanımı yararlıdır.Çoğu durumda, AİV'lı hastalarda BT taramaları, iyotlu kontrast madde kullanılmadan uygulanmalıdır.

**Bronkoalveoler lavaj** : Bronkoalveoler lavaj (BAL), fleksibl bronkoskopi esnasında ve fırçalama veya biyopsi öncesi yapılır. Alveoler hemorajiden şüphelenilen hastalarda,akciğerin aynı bölgesinden ardışık lavajlar yapılır. Numuneler, birinci şırıngadan üçüncüye, kanamalı görünümdeki herhangi bir artış için görsel olarak muayene edilir ve eritrosit ve lökositler için mikroskopik olarak incelenir. BAL, alveolar hemoraji tanısında önemli bir adım olsa da, etiyojinin belirlenmesinde sınırlı kullanımı vardır.

**Biyopsi:** Mümkünse MPA veya GPA (veya böbrekle sınırlı vaskülit) tanısı, aktif hastalık şüphesi bulunan bir bölgenin biyopsisi ile teyit edilmelidir. Bununla birlikte, AİV için klinik şüphe yüksekse ve zamanında bir doku teşhisi elde edilemiyorsa, hastalar ampirik tedavi edilmelidir. Tanı ve/veya prognoz için doku genellikle deri veya böbrek biyopsisinden elde edilir. Cilt biyopsisi, immünfloresan mikrokopisinde çok az kompleman ve immünglobulin birikiminin olduğu veya hiç birikimin olmadığı ,non-spesifik lökositoklastik vaskülit ortaya koymaktadır. Böbrek biyopsisinde tipik olarak pauci-immün glomerülonefrit görülür. Daha az yaygın olarak,böbrek veya cilt biyopsisi yerine akciğer biyopsisi yapılabilir (genellikle torakoskopik olarak). Nadiren transbronşial akciğer biyopsileri veya nazal biyopsi yapılır, çünkü bu testler çoğu zaman yararsızdır. Böbrek biyopsisi,belirgin böbrek bulguları olan hastalarda (azalmış glomerüler filtrasyon hızı veya aktif idrar sedimenti gibi)yapılır. Bununla birlikte birçok uzman, klinik ve serolojik özellikleri kullanarak ve cilt veya akciğer gibi başka bir organın histolojik analiziyle GPA veya MPA (veya RLV) tanısı alan hastalarda, başlangıç tedavisi için böbrek biyopsisinin gerekli olmadığını düşünmektedir .

Nazal biyopsi, nispeten noninvaziv olmasına rağmen, çıkarılacak az miktarda doku nedeniyle yanlış negatif veya nonspesifik sonuçlar olması nedeniyle kullanımı sınırlıdır,bu nedenle AİV'nin tanısal değerlendirmesi için nadiren yapılır.Nazal biyopsi, üst solunum yolu semptomlarının enfeksiyon, malignite ve non-inflamatuar hastalık (travma) gibi diğer nedenlerini belirlemede bazen yararlı olabilir.AİV hastalarında üst solunum yolu biyopsilerinde tipik bulgu, kapillerit veya daha az olarak granülomatöz özellikler taşıyan akut ve kronik inflamasyondur. Granülomatöz inflamasyon GPA için tanısaldır. Böbrek tutulumunun olmaması durumunda ,AİV tanısı akciğer biyopsisi ile yapılabilir. Akciğer biyopsisi genellikle açık veya torakoskopik olarak yapılır.Az sayıdaki vakalarda (<%10), tanı için yeterli doku transbronşiyal biyopsisi ile elde edilebilir; bununla birlikte, transbronşiyal örneklerde granülomatöz vaskülit bulunmaması, GPA tanısını dışlamak için yeterli kanıt olarak düşünülmemelidir (71). Bu nedenle, AİV'nin tanısal değerlendirmesinde transbronşiyal

biyopsi nadiren yapılır. Akciğer biyopsisi yapılan MPA'lı hastalarda ,tipik histolojik lezyon pulmoner kapillerittir. GPA'lı hastalarda granümatöz inflamasyon görülebilir. Granülom (örn tüberküloz), vaskülit veya nekroz yapabilen enfeksiyonların varlığını dışlamak için, özel kültür ve boyalar rutin olarak gönderilmelidir. Pozitif bir akciğer biyopsisi birçok durumda böbrek biyopsisi ihtiyacını ortadan kaldırır. Bununla birlikte, böbrekte oluşan alternatif veya eşlik eden bir hastalık şüphesi varsa veya seçilen tedavi (örn, immunsupresif tedaviye ek olarak plazma değişiminin kullanımı) teyit edilmiş vaskülitin varlığına bağlıysa, böbrek biyopsisi endikedir. Ekstrapulmoner tutulumun olmadığı, mekanik ventiletöre bağlı hastalarda ,akciğer biyopsisi,önemli morbidite veya mortaliteye neden olabileceğinden,tanıyı doğrulayıcı bir biyopsi yapılmaksızın,tedavinin başlatılması gerekebilir. Bu durumda , hastanın stabil hale gelmesinden sonra tanıyı biyopsi ile teyit etmek uygun olabilir.

**Böbrek histolojisi:**GPA ve MPA'da renal biyopsi bulgularının şiddeti genellikle klinik sunumun ciddiyetine paraleldir.Klinik;asemptomatik hematüri ve normal veya hemen hemen normal renal fonksiyonu olan hastalarda hafif fokal ve segmental glomerülonefritten,akut böbrek hasarı olan hastalarda yaygın nekrotizan ve kresentik glomerülonefrite uzanabilir (26,45,46,48).GPA olan ancak MPA bulunmayan hastalarda granümatöz değişiklikler olabilir (22,42), ancak böbrek biyopsi örneklerinde, iyi belgelendirilmiş GPA'lı hastalarda bile granülomlar nadiren bulunur. Arterit nadiren görülür.

**-Pauci-immün glomerülonefrit** - Çoğu hastada, glomerülonefrit immünfloresan ve elektron mikroskopisinde, glomerüllerde az miktarda immün deposit birikimi veya hiç birikim olmaması(pauci-immün glomerülonefrit) ile ilişkilidir (22). Pauci-immün kresentik glomerulonefritli hastaların hemen hemen hepsinde ANCA pozitifdir (iki seride % 96) (72,73). Glomerüler tutulumla sıklıkla mononükleer tübüo-interstisyel infiltratlar eşlik eder.

**-Histolojik değişiklikler** - Çoğu hasta pauci-immün glomerülonefrite sahip olsa da, ANCA-pozitif vaskülit olan bazı hastalar atipik patolojiye sahiptir:

- Bazı hastalarda glomerulonefritin olmadığı, vasa rectada olan vaskülit ile ilişkili olarak interstisyel nefrite rastlanır (74). Bu hastalar daha sonra klasik pauci-immün nekrotizan glomerülonefrit geliştirebilir (75,76). Diğer hastalar nekrotizan glomerülonefrit ile başvururlar ve daha sonra ilaca bağlı olabilen interstisyel nefrit geliştirirler (77).
- ANCA pozitif glomerülonefritli hastalarda bazen immünfloresan ve/veya elektron mikroskopunda glomerüler immün kompleks birikimine rastlanır ve bu daha şiddetli hastalık ile ilişkilidir (46,47).

**Histopatolojik sınıflandırma:** Işık mikroskobu ile biyopsi dokusunun histolojik analizi böbrek sonuçlarının tahmin edilmesine katkıda bulunur (78-80). Böbrek lezyonlarının sınıflandırma sistemi geliştirilmiş ve prediktif kabiliyeti bir doğrulama çalışması ile test edilmiştir (80). Sınıflama, glomerüler lezyonları dört kategoride tanımlar:

- **Fokal** - Hafif iskemik değişiklikler veya minimum sayıda inflamatuvar hücre (dörtten az sayıda nötrofil, lenfosit veya monosit) olmasına rağmen, glomerüllerin en az % 50'si normaldir ( vaskülitik lezyonlar veya global skleroz içermez).
- **Kresentik** - Glomerüllerin en az % 50'sinde selüler kresentler bulunur(kresentler selüler veya fibrotik olabilir).

- **Sklerotik** - Glomerüllerin en az % 50'si global sklerotiktir (glomerülün % 80'den fazlasının sklerotik olması)
- **Mix** - Glomerüllerin yüzde 50'sinden azı normal, yüzde 50'den azı kresentik ve yüzde 50'den azı global sklerotiktir.

ANCA pozitif glomerülo nefritli hastalarda başvuru sırasındaki serum kreatinin düzeyi, histopatolojik sınıflamaya göre sonuçları önceden daha iyi tahmin ettiği görülmektedir.

**Renal sınırlı vaskülit:** Pauci-immün nekrotizan glomerülo nefrit tipik olarak hem GPA hem de MPA'da diğer organların tutulumu ile birlikte görülürse de, bazı hastalarda renal-sınırlı, ANCA pozitif (% 75-80 MPO-ANCA) vaskülit görülür (26,72,81,82). RLV, GPA / MPA spektrumunun bir parçası olarak düşünülür, çünkü böbrekteki histopatolojik bulgular GPA ve MPA'daki bulgulardan sıklıkla ayırt edilemez (26). RLV'ye sahip olduğu düşünülen bazı hastalarda sonradan GPA veya MPA'nın ekstre renal belirtileri gelişebilir; bu durum hastalığın başlangıcından sonra ortaya çıkabilecek bir nüks sırasında meydana gelebilir (8,9). RLV'li hastalar böbrek biyopsisinde GPA'lılardan daha fazla glomerüloskleroza sahip olma eğilimindedirler, muhtemelen RLV'li hastalar, ekstra-renal bulguların olmaması nedeniyle hastalığın ilerleyen dönemlerinde klinisyene başvururlar (26).

**Ayırıcı tanı:** Antinötrofil sitoplazmik otoantikör (ANCA) ilişkili vaskülit (AİV) lerin diğer sistemik romatizmal hastalıklardan ayırımı sık görülen bir klinik sorundur. Buna, benzer genel klinik özellikler, benzer akciğer ve/veya böbrek bulguları ve/veya pozitif ANCA serolojisi bulunan hastalıklar dahildir. MPA, GPA ve EGPA patolojik olarak ayırt edilemez. Astım ve eozinofili EGPA'yı GPA ve MPA'dan ayırt edebilir. MPA, klinik tablo ve ANCA ile orta büyüklükte muskuler arterleri tutan bir vaskülit olan klasik poliarterit nodosa'dan ayırt edilebilir. Klasik poliarteritis nodoza'nın temel özellikleri, MPA'da nadiren görülen böbrek enfarktüsü, renal arter stenozu ve visseral mikroanevrizmadır. MPA'da glomerülo nefrit, küçük damar vaskülitinin diğer bulguları ve pozitif ANCA görülürken, klasik poliarteritis nodozada görülmez (22). MPA'lı hastaların yaklaşık dörtte üçünde ANCA var iken, klasik poliarteritis nodoza, proteinaz 3 (PR3) veya miyeloperoksidaz (MPO) antikörleriyle ilişkili değildir. Anti-glomerüler bazal membran (anti-GBM) antikör hastalığı, AİV'den daha seyrek olan, pulmonerrenal sendrom ile ortaya çıkabilen başka bir bozukluktur. Dahası, bu hastalıklar birlikte ortaya çıkabilir; Anti-GBM antikör hastalığı olan hastaların yüzde 10 ile 40'u aynı zamanda ANCA (çoğunlukla PR3 yerine MPO) pozitifdir, bunların az bir kısmı ekstre renal ve ekstrapulmoner vaskülit ile uyumlu bulgulara sahiptir (83-85). GPA ve MPA dışında başka hastalıklarda da özellikle bakteriyemi (anti-PR3 antikörleri) gibi ANCA pozitif olabilir, Bazen hem anti-MPO hem de anti-PR3 pozitifdir; bu durumda levamizolden (genellikle kokain içerisinde bulunur) şüphelenilmelidir.

### 2.3. Granümatöz polianjitis ve mikroskopik polianjitisin başlangıç immünsupresif tedavisi

GPA ve MPA için tedavi iki ana bileşenden oluşur: başlangıç immünsupresif tedavi ile remisyonun indüksiyonu ve relapsı önlemek için verilen immünsupresif tedavi ile remisyonun sürdürülmesidir.

**Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi:** GPA veya MPA'lı hastalarda, hastalığın aktivitesini değerlendirmek için çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Örnek olarak, Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru (BVAS) GPA veya MPA olan hastalara uygulanmıştır. BVAS sistemi dokuz kategoride (örn artralji, artrit ve ateş gibi genel semptomlar, ayrıca sekiz büyük organ

sisteminin tutulumu) hastalık belirtileri üzerine veri toplar ve ANCA ilişkili vaskülitlerin klinik çalışmalarında kullanılan esas sonuç ölçüm aracı olmuştur (86). BVAS sistemi çoğunlukla araştırma çalışmalarında ve daha az klinik uygulamada kullanılmaktadır.

**Kimler tedavi edilmelidir?** - Aktif GPA veya MPA olan hemen hemen tüm hastalarda immünsupresif tedavi gereklidir. Tedavinin seçimi aşağıda tartışılmıştır. Serum kreatinin konsantrasyonu veya başvuru anında diyaliz ihtiyacı olması ile değerlendirildiğinde ileri renal hastalığı olan hastalar bile, agresif tedaviden yararlanabilir. Örnekler:

- GPA veya MPA ve kresentik glomerülonefritli 155 hastayı içeren bir çalışmada, yüzde 87'sinde böbrek biyopsisi sırasında hemodiyaliz yapılması gerektiği (87); tüm hastalar genellikle siklofosfamid ve glukokortikoidler ile immünsupresif ilaçlarla tedavi edildi. Dört ayda, yüzde 14 ü vefat etti ve yüzde 35 i yaşıyordu ancak diyaliz gerekiyordu; yüzde 51 i diyalize ihtiyaç duymadı ve aktif vaskülit bulgusu yoktu. Biyopside yüksek derecede kronik hasar ortaya çıkarsa, böbrek fonksiyonlarında düzelme olasılığı daha düşüktü ancak bazı hastalar iyileşti.

- Bir başka raporda, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR)  $\leq 30$  mL / dk (1.73 m<sup>2</sup>) olan 240 hastanın % 72'sinde, eGFR değeri  $\leq 20$  mL / dk olan (1.73 m<sup>2</sup> için) 188 hastanın %68'inde ve eGFR'si  $\leq 10$  mL / dk (1,73 m<sup>2</sup>) olan 96 hastanın % 57'sinde remisyon başladı (23).

Benzer şekilde, uzun süredir devam etmekte olan üst veya alt solunum yolu hastalığına sahip hastalar immünsupresif tedaviden fayda görebilir.

**Tam remisyonun tanımı** : Tam remisyonun indüksiyonu, GPA veya MPA'da immünsupresif tedavi ile aktif hastalığın olmaması olarak tanımlanır (yani devam etmekte olan aktif vaskülitte sekonder olduğu düşünülen klinik bulguların olmaması)(29,37,86,88,89).

**Böbrek remisyonu** :Aktif böbrek inflamasyon yoksa, o halde hematüri ve varsa eritrosit silendireleri alınmalıdır. Remisyon, santrifüjlenmiş bir idrar sedimentinde eritrositlerin  $<5$  hpf (high power field) olarak tanımlanır.Persistan hematüri, devam etmekte olan glomerülonefriti düşündürmelidir. Bununla birlikte, aktif böbrek inflamasyonu ile ilgisi olmayan ,GPA veya MPA'lı hastalarda ortaya çıkabilen diğer hematüri nedenleri vardır:

- Remisyon sırasında kalıcı hematüri, siklofosfamid kaynaklı sistiti yansıtabilir. Bu durumda kırmızı hücreler genellikle glomerüler hematüri gibi dismorfik değil, izomorfiktir (normomorfiktir) ve sistoskopi genellikle mesane hasarlanmasını gösterir (bir seride yüzde 70) (90). Ayrıca, mesane yaralanmasına bağlı hematüri, son siklofosfamid dozundan üç ile dört hafta sonra yok olmalıdır. Persistan izomorfik hematüri, siklofosfamide bağlı mesane kanserini düşündürmelidir.

- Premenapozal kadınlarda, menstruasyon kanamasından kaynaklanan kontaminasyon nedeniyle adet döneminde idrarda kan görülebilir. Hematüri etiyojisi,en iyi mens bitimi sonrası tekrarlayan idrar bakışıyla belirlenir.

- Persistan hematüri, ince bazal membran hastalığının bir arada bulunmasından kaynaklanabilir. Bu genellikle böbrek biyopsisi ile tanımlanan benign bir hastalıktır ,GPA veya MPA nedeniyle glomerülonefrit tedavisi gören hastalarda varlığı bilinmelidir.



•Nefrolitiazis, kateterizasyona bağlı uretra yaralanması veya enfeksiyon (uretrit veya sistit) gibi nonglomerular hematüri nedenleri, GPA veya MPA'lı hastalarda da görülebilir.

**Aktif hastalık, irreversibl hasarın ve tedaviyle ilgili hasarın ayırt edilmesi :** Aktif vaskülit ,altta yatan hastalığa veya tedavisine bağlı olabilen kalıcı hasardan ayırt etmek önemlidir ancak bazen zordur (91). Tam iyileşme, tüm parametrelerin normale dönmesi gerektiği anlamına gelmez (37). Birçok hasta, aktif enflamasyon sırasında meydana gelen,irreversibl hasarı yansıtan kalıcı anormalliklere sahiptir:

- Nazal kabuklanma veya rezidual akciğer nodülü (skar) ile üst solunum yolu mukozasında görülen kronik hasar
- Kronik ancak stabil periferik nöropatik duyu değişiklikleri
- Persistan proteinüri ve böbrek yetmezliği

Örnek olarak, kalıcı proteinüri ve yavaş ilerleyen böbrek yetmezliği olsa bile, sistemik semptom ve bulguların, idrarda aktif sedimentin olmaması (örn hematürinin olmaması) durumunda ,hastanın remisyonda olduğu kabul edilir. Ek olarak, böbrek hastalığının geç progresyonu, hastalık aktivitesi yerine başlangıçtaki nefron kaybına sebep olan faktörlerden (örneğin, intraglomerüler hipertansiyon) kaynaklanabilir. Bu tür hastalarda anjiyotensin inhibisyonu faydalı olabilir.

**Kısmi remisyon :** Kısmi remisyonun tanımlanması daha zordur. Böbrekte, kısmi remisyon, serum kreatinininde düzelme ya da stabilleşme ya da aktif hastalığın ekstra-renal bulgularının kaybolmasına rağmen, eritrosit silindiri olsun veya olmasın dismorfik (yani, glomerüler) hematürinin devam etmesidir. Bu, ilerleyici böbrek hasarına yol açabilen ve daha ileri tedaviye ihtiyaç duyulduğunu gösteren bir süreçtir. Öte yandan, kalıcı proteinüri irreversibl glomerüler hasarı yansıtabilir ve izole bir bulgu olarak aktif hastalığın göstergesi değildir.

Dismorfik hematüri, nonglomeruler kanamanın karakteristik bulgusu olan izomorfik hematüriden ayırt edilmelidir ve immünsupresif tedavi alan hastalarda siklofosfamid ile indüklenen mesane toksisitesini yansıtabilir.

Üst solunum yollarındaki aktif vaskülit, skar dokusundan ayırt edilmelidir. Benzer şekilde, akciğerdeki bir nodül aktif vaskülit, bir skar, bir alkilleiyici ajan ile tedavi edilen bir hastada malignite veya enfeksiyon anlamına gelebilir.

### 2.3.1.Başlangıç tedavisi

GPA ve MPA'da başlangıç immünsupresif tedavisi tipik olarak siklofosfamid veya rituksimab ile kombine edilen glukokortikoidlerden oluşur (16,92,93). Bazı çalışmalar siklofosfamid ve rituksimab'ın başlangıç tedavisi için birlikte kullanımını (bu iki ajandan birini kullanmaktansa) önermektedir ancak bu yaklaşım tartışmalıdır. Ağır hastalığı olan seçilmiş hastalar, plazma değişiminden fayda görebilir. Agresif başlangıç immünsupresyonunun kullanımını gereklidir çünkü tedavi almayan GPA'daki mortalite oranı, genellikle solunum ya da böbrek yetmezliğine bağlı olarak iki yılda yüzde 90 gibi yüksektir (37). Siklofosfamid ve glukokortikoidlerle tedavinin başlatılması ile mortalite belirgin bir şekilde azalmıştır (94). Glukokortikoidlerle kombine edilen methotrexat, organ tehditi olmayan ve hayatı tehdit edici hastalığı olmayan hastalarda, başlangıç tedavisi olarak verilebilir.(örneğin, rinosinüzit, artrit ve /veya diğer major organ tutulumu olmadan pulmoner nodülleri olan hastalar).

İlk tedaviye yaklaşım, hastalığın ciddiyetine ve organ tutulumuna bağlıdır. Başlangıç tedavisi olarak, çeşitli seçenekler bulunmaktadır:

- Organa tehdit oluşturmayan ve hayatı tehdit edici olmayan hastalık - Bu hasta grubunda "aktif" glomerülonefrit (yani normal serum kreatinin olması ve eritrosit silendir veya proteinürinin olmaması ) ve organ tehdit eden veya hayati tehlike oluşturan herhangi bir bulgu (örn pulmoner kanama, serebral vaskülit, ilerleyici nöropati, orbital psödötümör, gastrointestinal kanama, perikardit veya miyokardit olmaması) yoktur. Bu tür hastalarda rinosinüzit, artrit ve/veya pulmoner nodüller olabilir. Organa zarar vermeyen ve hayatı tehdit etmeyen bir hastalık halen önemli miktarda hastalık yükü ve uzun vadeli hasar ile sonuçlanabilir.

- Organı tehdit eden veya hayatı tehdit eden hastalıklar - GPA veya MPA olan diğer hastalar bu gruba dahil edilir. Bu hastalar, belirgin pulmoner hemoraji, hızla bozulan böbrek fonksiyonu veya motor nöropati dahil olmak üzere (ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere) belirtiler gösterebilir.

Bu hastalık şiddetine dayanarak, terapötik yaklaşım aşağıdaki gibidir:

- Organa tehdit oluşturmayan ve hayatı tehdit edici olmayan hastalık - Bu hastalarda, metotreksatla birlikte glukokortikoid rejim önerilmektedir. Metotreksat kullanımına karşı kontrendikasyon varsa, rituksimab hastalığın başlangıç tedavisinde kullanılabilir. Metotreksat ile tedavi edilen ve yanıt vermeyen veya ilerleyici hastalığı olanlar, siklofosfamid veya rituksimab ile tedavi edilmelidir.

- Organı tehdit eden ya da hayatı tehdit eden hastalıklar - Bu konunun yazarları ve editörleri, bu hastalarda tercih edilen başlangıç immünesupresif rejimi üzerinde fikir birliğine varamamışlardır. Genel olarak, siklofosfamid (oral veya intravenöz) veya rituksimab ile kombinasyon halinde glukokortikoidlerden oluşan bir rejim önerilmektedir. Bazı yazarlar /editörler başlangıç tedavisi olarak siklofosfamid esaslı bir rejimi tercih ederken diğerleri çoğu hastada rituksimab esaslı bir rejimi seçmektedir.

Doğurganlık veya alopesi ile ilgili endişeler ve daha önce siklofosfamid ile tedavi edilen bazı hastalarda, rituksimab tercih edilen başlangıç tedavisidir. Bazı otoriteler, glukokortikoid ile kombine hem siklofosfamid hem de rituksimab tedavisini kullanırlar. Ancak, hiçbir çalışma bu yaklaşımın başlangıç tedavisi olarak siklofosfamid veya rituksimab'ın kullanımından daha üstün olduğunu göstermemiştir. Ayrıca, GPA veya MPA'lı , aşağıdaki özelliklerden bir veya daha fazlasına sahip olan hastalarda glukokortikoid ve siklofosfamid veya rituksimabın yanı sıra plazma değişimi önerilmektedir:

- Böbrek fonksiyonlarında hızlı bozulma veya ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar (örneğin serum kreatinin değeri 4.0 mg / dL'nin [350 mikromol / L] üzerinde olan veya diyalize giren hastalar).

- Pulmoner hemorajisi olan hastalar - Bu konunun bazı yazarları, pulmoner hemorajisi olan tüm hastaları plazma değişimi ile tedavi edilmesini önerirken, diğerleri sadece ciddi solunum yetmezliği olan hastalarda (örneğin dispne veya hipoksi) veya hasta intravenöz glukokortikoid tedaviye hızlı cevap vermiyorsa kullanılmasını önermektedir.

- Eşlik eden anti-glomerüler bazal membran (anti-GBM) antikoruna sahip hastalar.

Glukokortikoidler siklofosfamid veya rituksimab ile birlikte kombinasyon halinde verilir. Uzun süreli glukokortikoid monoterapisi kullanılmamalıdır (29,95).

**Siklofosfamidi rituksimab ile karşılaştıran çalışmalar:** İki randomize çalışma, rituksimabın yeni tanı konmuş hastalığı olan veya siklofosfamid veya diğer immünsupresif tedaviye rağmen nükseden hastaların ilk tedavisinde, siklofosfamide karşı etkili bir alternatif olduğunu ileri sürmüştür (96,97), ancak bu iki çalışmadan birinde , rituksimaba geçen hastalar ayrıca siklofosfamid de almıştır.Ciddi advers olay oranları her iki ilaçla da benzerdi:

●RAVE çalışması, GPA lı (hastaların yüzde 75'i) veya MPA lı (hastaların yüzde 25 i) 197 hastada, remisyon indüksiyon tedavisi olarak rituksimab (haftada 375 mg / m<sup>2</sup>, 4 hafta) ile oral siklofosfamid (günde 2 mg/kg) i karşılaştıran randomize ,plasebo kontrollü ,çok merkezli bir çalışmaydı; hastaların yüzde 49'u yeni tanı almıştı, geri kalanının relaps hastalığı vardı (96). Tüm hastalar bir ile üç kez pulse metilprednizolon (1000 mg) ve bunu takiben prednizon (günde 1 mg / kg) aldı. Rituksimab altı ayda remisyon oluşturmada siklofosfamidten düşük değildi (yüzde 53'e karşı yüzde 64).Bununla birlikte, relaps hastalığı olan 100 hastada rituksimab, altı ayda remisyon indüksiyonu için siklofosfamide göre daha üstün (yüzde 42'ye karşı yüzde 67) idi.Yan etki sayısında herhangi bir fark yoktu.

Başlangıçta RAVE'ye kayıt edilen 197 hastanın tam remisyon elde edilen 146 sı, 18 ay boyunca takip edildi (98). Bu araştırmada, rituksimab ile tedavi edilen hastalar daha fazla tedavi almadı; siklofosfamid ile tedavi edilen hastalarda tedavinin ilk altı ayında azatioprine geçildi. 18. ayda, tam remisyonda kalan hastaların oranı, rituksimab ile siklofosfamid rejimli tedavilerde (% 33'e karşı % 39) benzerdi. Buna ek olarak, ölüm sayılarında veya ciddi enfeksiyon oranlarında, tedavi grupları arasında fark bulunmamıştır.

● İkinci çalışmada (RITUXVAS) yeni tanı antinötrofil sitoplazmik otoantikör (ANCA) ile ilişkili böbrek vaskülitisi olan 44 hasta, 3: 1 oranında intravenöz metilprednizolon (1000 mg) ve ardından oral metilprednizolon (1 mg/kg/gün den başlayıp 6. ayın sonuna doğru 5 mg a kadar azaltarak) ile ya iki doz intravenöz siklofosfamid (15 mg / kg) ile kombinasyon halinde rituksimab (dört hafta boyunca haftada 375 mg / m<sup>2</sup>) ya da intravenöz siklofosfamid (iki haftada bir 15 mg/kg ,toplam 3 doz; takiben üç haftada bir infüzyon) 3-6 ay süreyle, ardından azatioprin ile izlendi (97,99). İlk altı ay içinde ilerleyici hastalığı olan ve rituksimab alan hastalara üçüncü doz siklofosfamid (15 mg/kg) verildi.

RITUXVAS'da 12 ve 24. ayda, rituksimab ve siklofosfamid alan gruplar arasında remisyon (en az altı ay boyunca hastalık aktivitesinin olmaması olarak tanımlandı) oranında herhangi bir fark yoktu.(yüzde 82'ye karşı yüzde 76). Ayrıca, 12 ayda yan etki oranları açısından, gruplar arasında fark yoktu.

### 2.3.1.1.Siklofosfamid esash rejim

GPA ve MPA'nın başlangıç immünsupresif tedavisinde iki siklofosfamid doz rejimi, günlük oral ve aylık intravenöz puls tedavisidir.Karşılaştırmalı araştırmalardan elde edilen veriler, iki rejimin aktif hastalığı aynı oranda remisyona soktuğunu göstermiştir. Aşağıda tartışılan CYCLOPS çalışmasında, oral doz ile yan etki (özellikle lökopeni) artışı fazla , ancak intravenöz doza göre nüks oranı daha düşük bulundu(100-105).

**Günlük oral siklofosfamid:** Bazı klinisyenler GPA veya MPA'lı hastaların başlangıç tedavisinde günlük oral siklofosfamid-glukokortikoid kombinasyon tedavisini desteklemektedir. En büyük randomize olmayan, ileriye dönük, tek merkezli çalışmalardan

biri Ulusal Sağlık Enstitüsünde (NIH) değişik rejimlerle tedavi edilen 158 GPA hastasında elde edilen sonuçları bildirmiştir (37). 133, 8, 6 ve 10 hastaya sırasıyla "Standart" düşük doz siklofosfamid artı prednizon, tek başına düşük doz siklofosfamid, siklofosfamid olmayan sitotoksik ajanlar artı glukokortikoidler veya tek başına glukokortikoidler uygulandı. Siklofosfamid ortalama iki yıl boyunca uygulandı.

Aşağıdaki sonuçlar sekiz yıllık izlemde rapor edilmiştir:

- Hayatta kalma oranı % 80'di ve çoğu ölüm, GPA ve /veya terapinin yan etkilerinden kaynaklandı.
- Hastaların %90 dan fazlasında belirgin klinik düzelme gözlenmiştir, % 75'inde tam bir iyileşme sağlandı.
- 98 hastanın beş yıldan fazla süren takibinde , neredeyse yarısının remisyon süresi, beş yıldan uzun sürdü.

Diğer çalışmalarda da benzer bulgular kaydedildi (29,106-111).

**Oral siklofosfamid dozu** :Siklofosfamid günde 1.5-2 mg/kg dozunda ağızdan verilir. Terapiye, genellikle üç ile altı ay içinde, kararlı bir iyileşme sağlanıncaya kadar devam edilir. Beyaz küre sayısı yakından izlenmelidir (örn haftalık) ve siklofosfamid dozu ağır lökopeniyi önlemek için ayarlanmalıdır. Beyaz küre sayısı 3500 /  $\mu$ L'nin üzerinde olmalı ve mutlak nötrofil sayısı 1500 /  $\mu$ L'nin üzerinde olmalıdır. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda oral siklofosfamid dozu azaltılmalıdır. Oral siklofosfamid alan hastalara glukokortikoid de verilmelidir.Rejim aşağıda tartışılacaktır.

**Remisyon oranı ve süresi** : Oral siklofosfamid ve glukokortikoid kombinasyonu alan hastaların % 85-90' ında remisyon olur ve yaklaşık % 75'inde tam remisyon meydana gelir (29,37,100,101,106-111). Çoğu kez remisyon, iki ile altı ay arasında ortaya çıkar (100,111).

Genel tedavi rejimleri ile remisyon oranları ve süresi ile ilgili makul tahminler, ANCA ile ilişkili vaskülit olan 155 hastanın incelendiği CYCAZAREM (remisyonunun sürdürülmesi için azatioprine karşı siklofosfamid )çalışması(111) ile ve GPA lı 180 hastanın incelendiği WGET (Wegener granülo-matozis etanercept çalışması) ile sağlandı (106).

- CYCAZAREM'de hastaların % 93'ü remisyon sağladı: % 77'si üç ay içinde, % 16'sı ise 3-6 ay arasında (111)
- WGET'de,hastaların yüzde 91'i remisyona girdi ve yüzde 73'ünde en az altı ay süren sürekli tam remisyon vardı (106).

Her iki çalışmada da remisyon indüksiyonu sonrası nöksler ortaya çıktı, ancak oranlar farklıydı: CYCAZAREM'de 18 ayda %15, WGET' de ise 27 ayda yaklaşık %50 idi.

**Pulse intravenöz siklofosfamid**: GPA ve MPA'da aylık intravenöz puls siklofosfamid tedavisi, genel kümülatif siklofosfamid dozunun düşürülmesi amacıyla değerlendirildi. İki yaklaşımı karşılaştıran randomize çalışmalar, günlük oral tedaviyle karşılaştırıldığında aylık intravenöz siklofosfamid ile remisyon indüksiyon oranının eşdeğer olduğunu göstermiştir (100-104). Bu çalışmaların neredeyse tamamında, intravenöz tedavide, toplam siklofosfamid maruziyeti daha az, nötropeni ve enfeksiyon oranı düşük, ancak nöks oranı yüksekti.

En iyi veriler, ANCA ilişkili vaskülitli olan 149 hastanın randomize bir çalışmasından gelmektedir (100) ve 134 hastada uzun dönem izlem verileri (medyan 4.3 yıl) geriye dönük olarak araştırılmıştır (105). Çalışma süresince, hastalar prednizolon ile birlikte ya puls siklofosfamid ( her iki haftada bir 15 mg/kg toplam 3 doz ve sonrasında her üç haftada bir) tedavisi ya da günlük oral siklofosfamid (günde 2 mg / kg) ile tedavi edildi. Birincil sonuç remisyon zamanı ve ikincil sonuçlar relaps oranı, renal fonksiyon değişikliği, advers olaylar ve siklofosfamidin kümülatif dozu idi.

Aşağıdaki bulgular çalışma aşamasında kaydedilmiştir (100):

- Dokuz ayda remisyon sağlanan hastaların remisyon süresinde veya yüzdesinde (her iki grupta yüzde 88) herhangi bir fark yoktu. Çoğu kez remisyon iki ile altı ay arasında meydana geldi.
- Ortalama tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) her iki grupta da çalışma başında yaklaşık 30 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> ve çalışma sonunda 45 mL/ dk/1.73 m<sup>2</sup> olup, benzer oranda iyileşme oldu.
- Dokuz ayda remisyon sağlanan hastalardan 19'u (% 14.5) nüksetti (10 major ve 9 minor). İntravenöz puls siklofosfamid grubunda (6'ya karşı 13) daha fazla nüks mevcuttu, bu istatistiksel olarak anlamlı değildi, ancak çalışma, nüks üzerine bir etkiyi değerlendirmek için tasarlanmamış veya güçlendirilmemişti.
- Puls siklofosfamid ,günlük oral siklofosfamid ile karşılaştırıldığında, anlamlı olarak daha düşük kümülatif siklofosfamid dozu (15.8 g a karşı 8.2 g) ve düşük lökopeni oranı (yüzde 45 e karşı yüzde 26) ile ilişkiliydi.

Ortalama 4.3 yıllık izlem sırasında aşağıdaki bulgular kaydedildi (105):

- Ölüm sayıları arasında fark yoktu (intravenöz puls siklofosfamid grubunda 13, günlük oral tedavi alanlarda 12).
- İntravenöz puls siklofosfamid grubunda anlamlı olarak daha fazla hastada, en az bir nüks vardı (yüzde 21'e karşın yüzde 40). İntravenöz puls siklofosfamid ile toplam relaps sayısı belirgin olarak daha yüksekti (21'e karşı 54 nüks).
- Nüks oranı daha yüksek olmasına rağmen, son dönem böbrek yetmezliği insidansında fark yoktu (% 11'e karşı % 13) ve son takipte iki grupta ortalama serum kreatinini eşitti (1.32 mg / dL [117 mikromol / L]).

Bu sonuçlar, üç küçük randomize çalışmadan 143 hastayı kapsayan bir önceki meta-analiz ile uyumludur (104). İntravenöz siklofosfamid, en azından remisyonu indüklemek için oral siklofosfamid kadar etkiliydi ve daha yüksek nüks oranı ve önemli ölçüde daha düşük lökopeni ve enfeksiyon oranı ile ilişkiliydi.

**İntravenöz siklofosfamid dozu:** İntravenöz siklofosfamid seçilirse, bazı uzmanlar CYCLOPS çalışmasında (üç doz için her iki haftada bir 15 mg / kg, sonrasında üç ile altı ay boyunca her üç haftada bir) kullanılan rejimi kullanırken, bazı uzmanlar 0.5 g / m<sup>2</sup> iki haftada bir ,üç ile altı ay boyunca kullanmaktadır. İki hafta sonra beyaz küre ve mutlak nötrofil sayısı sırasıyla 3500 / microL ve 1000 / microL'nin üstündeyse, bir sonraki doz 0,75 g / m<sup>2</sup>'ye yükseltir ve iki hafta sonra bu laboratuvarları tekrarladıktan sonra, dozu 0.5 g / m<sup>2</sup>'ye azaltma ihtiyacı yeniden değerlendirilir. Aralıklı siklofosfamid puls tedavisi

kullanırken, bazı klinisyenler eşzamanlı olarak, bu yaklaşımın etkinliği kanıtlanmamasına rağmen sistiti önlemek için merkaptopetan sülfonatu (MESNA) uygularlar (112).İntravenöz siklofosfamid alan hastalara glukokortikoidler de verilmelidir.

**Siklofosfamid direnci:** Gerçek siklofosfamid direnci, GPA ve MPA'da oldukça nadirdir. Kısaca özetle, Kuzey Carolina Üniversitesi'nden (UNC) verilen bir rapor, tedavi direncini en az bir ay immüsupresif tedaviye rağmen aşağıdakilerden biri veya her ikisi olarak tanımladı (29):

- Aktif bir idrar sediment varlığı ile böbrek fonksiyonlarında ilerleyici düşüş (yani, serum kreatinininde artış)
- Herhangi bir ekstrarenal bulgunun ortaya çıkması veya devam etmesi

Bazı hastalarda; devam eden inflamasyondan ziyade inaktif hastalığa bağlı bulgular veya siklofosfamidin yetersiz dozuna bağlı bulgular nedeniyle, tedavi direnci yanlış teşhis edilir.

Siklofosfamide nispeten yanıtsız (ve diğer sistemik tedavilere) olabilecek en az iki hastalık belirtisi vardır; dirençli hastalığı temsil ettiği düşünülmemektedir: orbital psödötümör (retrobulbar kitle) ve subglottik stenoz, devam eden inflamasyon yerine skarı yansıtabilir ve triamsinolon enjeksiyonu ve dilatasyon işlemleri gibi yerel terapilere iyi cevap verir (lazer terapilerinden kaçınarak).

**Siklofosfamid'in kontraendikasyonları:** Bazı hastalar siklofosfamid tedavisi için kontrendikedir veya fertilité, saç dökülmesi, malignite riski veya diğer sorunlar nedeniyle bu tür tedaviyi reddetmektedir. Rituximab, bu tür hastalar için tercih edilen ilaçtır, çünkü iki randomize çalışmada rituksimab, yeni tanı alan veya tekrarlayan GPA veya MPA'lı hastalar arasında remisyon oluşturmada siklofosfamid kadar etkili olmuştur (96,97).

### 2.3.1.2. Rituximab esaslı rejim

Rituximab esaslı bir rejim seçilirse, RAVE çalışmasında kullanılan doz, özellikle dört hafta boyunca haftada 375 mg / m<sup>2</sup> kullanılır. Bazı araştırmacılar, başlangıçta 1 g rituksimab uygulamak üzere, 14 gün sonra 1 g doz daha uygulanan alternatif bir rejim kullanmaktadır. Rituximab alan hastalara glukokortikoid de verilmelidir.

**Glukokortikoid dozu:** Glukokortikoid tedavisi başlatılırken, uzmanlar ve yazarlar arasında, puls metilprednizolon (7 -15 mg/kg/gün, maksimum 500 ile 1000 mg/gün dozuna kadar, üç gün süreyle) tedavisinin tüm hastalarda veya yalnızca nekrotizan veya kresentik glomerulonefrit veya daha şiddetli solunum yolu hastalığı olanlarda başlaması gerekip gerekmediği konusunda anlaşmazlık vardır. Puls metilprednizolon verilirse, oral glukokortikoid tedavisi; 1. günden veya 4. günden itibaren tipik olarak günde 1 mg/kg (en fazla 60-80 mg / gün) oral prednizondan (veya eşdeğeri) oluşur. Genel olarak, başlangıç dozu iki ile dört hafta devam eder. Bu zamanda belirgin düzelme gözlenirse, prednizon dozu yavaşça azaltılır ve ikinci ayın sonunda 20 mg/güne ulaşması hedeflenir (106,113). Tarihsel olarak, prednizon tedavisinin toplam süresi, kalıcı sistemik semptomların kontrolü için gerekmedikçe altı ile dokuz aydır. Glukokortikoidlerin altı aydan daha uzun süre kullanılmasının enfeksiyon insidansında belirgin artışa neden olmasının yanısıra, relaps riskini azaltmak için uzun süreli, düşük doz glukokortikoid kullanılması tartışmalıdır (114,115). Dirençli hastalıkta ihtiyaç duyulmadığı sürece, glukokortikoidlerin 4-6 ay boyunca azaltılması önerilmektedir.

**Siklofosfamid ve rituksimab kombinasyonu:** Birkaç gözlemsel çalışma ve bir küçük çalışmada, organı veya hayatı tehdit eden GPA veya MPA'lı hastalarda başlangıç tedavisi için glukokortikoid, siklofosfamid ve rituksimab kullanımı ile ilgili sonuçlar bildirilmiştir (97,99,116,117). Yukarıda bahsedilen RITUXVAS çalışmasında, yeni tanı konan ANCA ile ilişkili böbrek vaskülitli olan hastalara, glukokortikoid ve iki veya üç intravenöz puls siklofosfamid ile kombine rituximab veya intravenöz siklofosfamid ile kombine olarak glukokortikoidler verilmiştir (97,99). Gruplar arasında kalıcı remisyon, son dönem böbrek hastalığı veya ölüm oranları bakımından farklılık yoktu.

Tek merkezli bir gözlemsel çalışma, siklofosfamid almayan 20 hasta, siklofosfamid'e önceden maruz kalmış 45 kişi ve eşzamanlı olarak iki ilacı da almış 55 hasta dahil, rituksimab ile tedavi edilen GPA veya MPA'lı 120 hastanın sonuçlarını inceledi (117). Eşzamanlı siklofosfamid olmadan rituksimab kullananlara kıyasla, her iki ilacı da kullanan hastalar, benzer remisyon oranları, anlamlı olmayan daha uzun süre devam eden remisyon süreleri ve anlamlı olmayan daha yüksek mortalite oranı göstermiştir.

**Plazma değişiminin rolü :**GPA, MPA lı hastalar veya patolojik incelemede immün birikimi olmayan parsiyel nekrotizan glomerulonefrit (böbrek sınırlı vaskülitini temsil ettiği düşünülen) gibi diğer bozukluğu olan hastalarda yapılan çeşitli kontrollü çalışmalar, aşağıdakilerden bir veya daha fazlasına sahip hastalarda hariç, plazma değişiminin böbrek hastalığı için genel bir fayda sağlamadığını göstermiştir (17,108, 118-123):

- Ağır aktif böbrek hastalığı - Böbrek fonksiyonlarında hızla bozulma veya ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar (örn serum kreatinin değeri 4.0 mg / dL'nin [354 mikromol / L] üzerinde olan veya diyalize ihtiyaç duyan kişiler).
- Eşzamanlı anti-GBM antikor hastalığı - Pozitif anti-GBM antikoruna sahip hastalar.
- Pulmoner hemorajisi olan hastalar - Bu konunun bazı yazarları, pulmoner hemorajisi olan tüm hastaların plazma değişimi ile tedavi edilmesini önerirken, diğerleri sadece ciddi solunum yetmezliği olan hastalarda (örneğin dispne veya hipoksi) veya hasta intravenöz glukokortikoid tedaviye hızlı cevap vermiyorsa kullanılmasını önermektedir.

Rituximab plazma değişimiyle vücuttan atılabilir. Bu nedenle, hem rituksimab verilecek hem de plazma değişimi yapılacak hastalarda, rituksimabın başlangıç dozundan 48 saat sonra plazma değişimini başlatmak ve plazma değişimi tamamlandıktan sonra ikinci doz rituksimab verilmesi gibi bir yaklaşım mevcuttur.

**Şiddetli aktif böbrek hastalığı:** Çeşitli çalışmalar, ciddi aktif böbrek hastalığı olan GPA veya MPA'lı hastalarda plazma değişiminin etkinliğini değerlendirmiştir. Plazma değişiminin potansiyel etkinliği, fokal nekrotizan glomerulonefritli, plazma değişimi ile birlikte veya olmadan immünespresif tedavi alan 48 hastanın değerlendirildiği randomize çalışmada değerlendirildi; puls metilprednizolon verilmemişti (118). Diyaliz gerektirmeyen hastalarda serum kreatinin düzeylerinin ciddiyetine göre sonuçta fark yoktu. Buna karşılık diyaliz gerektiren hastalarda plazma değişiminin fayda sağladığı görülmüştür.

Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda plazma değişiminin rolü, randomize Metilprednizolon ile Plazma Değişim (MEPEX) çalışmasında da ele alınmıştır (123). Bu çalışmada, yeni tanı GPA veya MPA lı ,pauci-immün glomerulonefritli ve serum kreatinin konsantrasyonu 5.7 mg/dL'nin (500 mikromol / L) üzerinde olan 137 hasta incelendi.

Ortalama serum kreatinin miktarı 8.3 mg / dL (735 mikromol / L) idi ve yüzde 69 unda diyaliz gerekti. Tüm hastalara siklofosfamid ve oral glukokortikoid verilmişti, plazma değişimini veya intravenöz metilprednizolonu rastgele almışlardı. Plazma değişiminde üç aylık hayatta kalma olasılığı ve daha iyi böbrek fonksiyonlarına sahip olma olasılığı anlamlı derecede yüksekti. (metilprednizolon grubunda % 49'a karşı % 69). Plazma değişimi aynı zamanda birinci yılda renal hastalığa ilerleme riskini azalttı( yüzde 43 e karşılık yüzde 19)(123) ve dört yılda ise anlamlı olmayan şekilde azalttı (% 49 a karşı %33)(124) . Her iki grupta bir yıllık mortalite oranı (% 27 ve % 24) yüksekti ve dört yılda mortalite eşitti(her iki grupta % 51).

Dokuz çalışmanın dahil edildiği 387 hastalı bir meta-analizde ( MEPEX'in en büyük olduğu), standart tedaviye plazma değişiminin eklenmesi, son dönem böbrek hastalığı veya ölüm riskini (rölatif risk [RR] 0.8) % 95 güven aralığı [CI] 0.65-0.99) ve tek başına son dönem böbrek yetmezliği riskini azalttı(RR 0.64,% 95 GA 0.47-0.88) (125). Hastaların serum kreatinin düzeyi 3.2 ile 13.5 mg / dL (283 ile 1193 mikromol / L) arasında değişiyordu.

Bu çalışmaların kısıtlamaları olmasına rağmen, MEPEX çalışması ve meta-analiz sonuçları, immünsupresif tedaviye plazma değişiminin eklenmesinin, ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda böbrek fonksiyonlarının düzelmesini artırabileceği fikrini desteklemektedir (hızlı renal fonksiyon bozukluğu olanlar da dahil serum kreatinin hala yükselmemiş olsa ve hasta henüz diyalize ihtiyaç duymuyorsa da böbrek fonksiyonunun bozulması). Devam eden PEXIVAS çalışması, bu hastalarda plazma değişiminin yararlılığı hakkında daha fazla açıklık sağlamalıdır.

**Eşzamanlı anti-GBM antikorları:**Tek başına anti-glomerüler bazal membran (anti-GBM) antikör hastalığı olan hastalarda varsayılan faydalar esas alınarak, plazma değişimi, anti-GBM antikörlerine da sahip olan ANCA ilişkili vaskülitli hastalarda immünsupresif terapi ile kombinasyon halinde kullanılır (83,126).

**Pulmoner hemoraji :** Pulmoner hemorajili tüm hastalar, pulse metilprednizolon artı siklofosfamid veya rituksimab ile tedavi edilmelidir. Buna ek olarak,bu konunun bazı yazarları, pulmoner hemorajisi olan tüm hastaların plazma değişimi ile tedavi edilmesini önerirken, diğerleri sadece ciddi solunum yetmezliği olan hastalarda (örneğin dispne veya hipoksi) veya hasta intravenöz glukokortikoid tedaviye hızlı cevap vermiyorsa kullanılmasını önermektedir (126,127). Pulmoner hemorajisi olan GPA veya MPA'lı hastalarda plazma değişiminin bu şekilde kullanılması, ANCA'nın temizlenmesinin teorik yararına ve anti-GBM antikör hastalığı nedeniyle pulmoner hemorajisi olan hastalarda plazma değişiminin gözlenen etkinliğine dayanır. Bununla birlikte, alveolar hemorajinin tedavisinde plazma değişiminin kullanımı tartışmalıdır. ANCA ilişkili vaskülitli pulmoner hemoraji ile başvuran hastalar arasında hastalık şiddeti ile ilgili geniş spektrum vardır. Bazı hastalar klinik olarak saptanabilir pulmoner yetmezliğin az olduğu veya hiç olmadığı hafif tutulum gösterir; aksine, diğer hastalar solunum yetmezliği ile başvururlar. Bu spektrum, pulmoner hemorajili hastaların değişik aşamalarda tanımlanmasından kaynaklanabilir. Bu nedenle, pulmoner hemorajili tüm hastalarda hızla immünsupresif tedaviye (pulse metilprednizolon artı siklofosfamid veya rituksimab) başlamak gerekir,birçok hasta plazma değişimi yapılmadan iyi sonuç verir. Plazma değişimi kullanılıyorsa, iki haftada yedi seans önerilir (her oturumda 60 mL / kg). Taze dondurulmuş plazma, tercih edilen replasman sıvısıdır. Plazma değişiminde şiddetli enfeksiyon gelişen hastalar arasında, antikör düzeylerini kısmen doldurmak için intravenöz immün globulin (100 ile 400 mg / kg) tek bir infüzyon verilebilir.



Devam eden PEXIVAS çalışması, şiddetli GPA veya MPA'lı hastalarda plazma değişiminin yararlılığı hakkında daha fazla açıklık sağlamalıdır. Bununla birlikte, günümüzde, yayınlanmış randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır.

**Organ tehditi olmayan ve hayatı tehdit etmeyen hastalıklarda metotreksat :** Düşük doz haftalık oral metotreksat, organa tehdit oluşturmayan ve hayatı tehdit edici hastalığı olmayan GPA'lı hastalarda başlangıç tedavisi olarak (örn rinosinüzit, artrit ve/veya diğer majör organ tutulumunun olmadığı pulmoner nodülleri olan hastalar) (113,128-132) ve başlangıç tedavisinde siklofosfamid veya metotreksat alan hastalarda idame tedavide kullanılır.

**Enfeksiyona karşı profilaksi:** GPA veya MPA için immünsupresif tedavi uygulanan hastalar enfeksiyon için yüksek risklidir (133,134). Örneğin, büyük bir çalışmada, enfeksiyonun kümülatif insidansı, tedavinin ilk yılında % 51'dir (133). Enfeksiyonların çoğu solunum yollarını tuttu ve pozitif kültürlerin çoğunda Staphylococcus aureus saptandı. Buna karşılık, sadece bir hastada Pneumocystis carinii (jirovecii) pnömonisi (PCP) gelişti. Profilaksi olmaksızın, PCP ve diğer fırsatçı enfeksiyonlar ortaya çıkabilir ve GPA veya MPA'da immünsupresif tedavinin ölümcül komplikasyonları olabilir. Örneğin, bir seride PCP, hastaların hepsinin günlük glukokortikoidler ve ikinci bir immünsupresif ilaç ile tedavi edildiği 180 GPA lı hastanın 11'inde (yüzde 6) gelişti(135).

**Üst hava yolu tutulumunun yönetimi:** Nazal ülser ve kabuklanma,ANCA ilişkili vaskülitte ,özellikle GPA'lı hastalarda görülen, üst solunum yolu hastalığının sık bulgularıdır. Trakeobronşiyal ağacın lezyonları çeşitli problemlere neden olabilir. En ciddi komplikasyonlar, solunum yetmezliğine veya post-obstrüktif pnömoniye neden olabilen trakeal veya bronş stenozunu içerir. Subglottik stenoz için, endoskopik dilatasyon ile kombine olarak glukokortikoidlerin intralezyonel enjeksiyonu, daha invazif cerrahi prosedürlere olan ihtiyacı ortadan kaldırabilir (136,137). Trakeostomiden mümkün olabildiğince kaçınılmalıdır. Trakeostomi gerektiğinde, çoğu hasta trakeostomi tüpünü çıkarabilir. Bu, ANCA ile ilişkili vaskülit olan 27 hastanın retrospektif bir raporunda gösterildi: 11 hastaya trakeostomi gerekti ve üçü dekanüle edilemedi (138). Burun kanallarının daralması ve burun kıkırdağının ve kemiklerinin destrüktif lezyonları rahatsızlık verebilir. Rekonstrüktif cerrahi, fonksiyonel bir hava yolu sağlayabilir ve daha normal burun görünümü sağlayabilir (139).

### **2.3.2.İdame tedavi**

Siklofosfamid veya rituksimab terapisi ile remisyon sağlandıktan sonra (genellikle üç ile altı ay içinde meydana gelir) hastaların idame tedavisi, genellikle azatioprin, rituksimab, mikofenolat mofetil (MMF) veya metotreksat gibi genellikle daha az toksik immünsupresif modalitelerle yapılır.

### **2.4. Granümatöz polianjitis ve mikroskopik polianjitisli hastalarda idame immünsupresif tedavi**

GPA ve MPA tedavisinin iki bileşeni vardır: başlangıç immünsupresif tedavi ile remisyonun indüksiyonu ve relapsı önlemek için değişken bir periyod kullanılan idame

immunsupressif tedavi.GPA ve MPA'nın idame immunsupresif tedavisi burada gözden geçirilecektir.

**İdame tedavi hedefi :** İlk immünsupressif tedavi ile remisyon sağlandıktan sonra, GPA veya MPA'lı hemen hemen tüm hastalar, çoğunlukla azatioprin, rituksimab veya metotreksat gibi bir idame tedaviye geçirilir. İlaça bağlı vaskülit ve miyeloperoksidaz (MPO) -antinötrofil sitoplazmik otoantikor (ANCA) pozitif olup vaskülit ile presente olan, indüksiyon tedavisinden sonra klinik remisyona giren bazı hastalarda idame tedavisi gerekmebilir. İdame tedavinin amacı nüks etmeyi önlemektir. Relaps, remisyon sağlandıktan sonra, herhangi bir organ sisteminde aktif vaskülit belirtilerinin veya semptomlarının tekrarlaması olarak tanımlanır. İdame tedavisi gören hastaların nüks gelişimi açısından izlenmesi, hastanın kendi kendini izlemesi ve klinisyen tarafından sık sık izlenmesini içerir. İdame tedavisi başarısız olursa ve relaps tanısı konulursa, nüksün ciddiyetine bağlı olarak hastalarda indüksiyon immünsupresif tedavi tekrar edilmeli, idame tedavi yoğunlaştırılmalı veya idame tedavi rejiminde değişiklik yapılmalıdır.

Hastalık aktivitesi, hem GPA'lı hastalar hem de MPA'lı hastalar için uygulanan Birmingham Vaskülit Aktivite Skorunun (BVAS) birkaç versiyonundan biriyle değerlendirilebilir (88).Bu ölçek klinik uygulamada nadiren kullanılırken, komplet remisyon, BVAS 0 olarak tanımlanır; bu, önceki 28 gün içinde aktif hastalığın klinik, radyolojik veya patolojik kanıtlarının bulunmadığı anlamına gelir (ancak, BVAS 0 olan bir hastada nüks meydana gelmeyeceğini göstermez) (88,106). BVAS kullanılmazsa, hastalığın ilk belirtileri ve semptomlarının giderildiğini ve yeni bir hastalığın bulunmadığını tespit etmek önemlidir. Örnek olarak pulmoner hastalığı olan hastalarda aktif hastalığın azaltıldığına karar vermek için görüntüleme yapılmalı ve kulak burun boğaz hastalığı olan hastalarda remisyonunun gösterilmesi için, kulak burun boğaz muayenesine tabi tutulmalıdır.

Tam remisyon, tüm parametrelerin bazale dönmüş olduğu anlamına gelmez, çünkü kalıcı anormallikler, aktif inflamasyon süresi boyunca uyarılan irreversible hasarı yansıtabilir. Örnek olarak, kalıcı proteinüri veya yavaş ilerleyen böbrek yetmezliği olsa bile, sistemik semptom ve bulguların iyileştiği ve idrar sedimentinin aktif olmadığı bir hastanın remisyonda olduğu kabul edilir. Daha önce tamamen remisyona giren bir hastada klinisyen tarafından BVAS> 0 olarak tanımlanabilen relaps, teşhis konmadan (örneğin ateş, döküntü, diğer bulgularla) günler veya haftalar önce başlayabilir. Hastaların hastalık aktivitesinin (yani kendi kendini izlemenin) kendi değerlendirmesi, klinisyenden daha erken bir nüksü saptayabilir (140).Böylece, hastanın kendi kendine izlemesi, idame tedavi süresinin önemli bir bileşendir.

**İdame tedavinin başlama zamanı :**Glukokortikoidlerin oral ya da intravenöz siklofosfamid veya rituksimab ile kombinasyonu ,tedavinin başlamasından sonra genellikle üç ile altı ay içinde hastaların çoğunda remisyon sağlar. Altı ay içinde remisyona ulaşamayan hastaların tedaviye dirençli olduğu ve indüksiyon rejiminin değiştirilmesi gerektiği düşünülmelidir.

**İndüksiyon için siklofosfamid kullanılıyorsa:** Siklofosfamid indüksiyon tedavisi, yukarıda tanımlandığı gibi, remisyonun ilk belgelenmesinden sonra genellikle bir ile iki ay boyunca devam eder. İdame tedavisi, seçilen ilaca bakılmaksızın, aşırı immünsüpresyonun nötropeni ve enfeksiyona yol açabilmesi nedeniyle siklofosfamidin indüksiyon fazı durduruluncaya kadar başlatılmamalıdır. Mutlak nötrofil sayısı 1000 hücre /  $\mu$ L'den düşük olduğunda enfeksiyon riski artar. Mutlak nötrofil sayısı, toplam beyaz kan hücre sayımı ile

polimorf nükleer hücrelerin fraksiyonu ve diferansiyel analizde belirtilen bant formlarının çarpımına eşittir. Siklofosfamidin kesilmesi ile idame tedavisinin başlaması arasındaki zaman periyodu kullanılan siklofosfamid indüksiyon rejimine göre değişir:

- Günlük oral siklofosfamid ile remisyon indüksiyonu için tedavi edilen hastalarda idame tedavi aşağıdaki kriterlere uyduğu anda başlatılabilir: beyaz küre sayısı > 4000 hücre /  $\mu$ L ve mutlak nötrofil sayısı > 1500 hücre /  $\mu$ L dir. Bazı hastalarda idame tedaviye, oral siklofosfamidin kesilmesinden bir gün sonra başlanabilir.
- İndüksiyon tedavisi olarak intravenöz siklofosfamid alan hastalar için idame tedavi, yukarıdaki beyaz kan hücre kriterleri karşılanırsa, siklofosfamidin son dozundan iki ile dört hafta sonra başlatılır.

**İndüksiyon için rituximab kullanılıyorsa:** İndüksiyon tedavisi için rituksimab kullanılıyorsa ve hastalar remisyondaysa idame tedavi , kullanılacak idame tedaviden bağımsız olarak, son indüksiyon dozundan sonra 4. ve 6. aylar arasında başlar.

#### 2.4.1. İdame tedavi rejimi seçimi

GPA veya MPA'lı hastalarda idame tedavisi için en sık kullanılan ilaçlar azatioprin, rituksimab veya metotreksattır. Bu ajanlardan birinin diğerlerine göre tercihi kısmen, hastanın yeni teşhis edilen hastalığı olup olmadığına veya bir veya daha fazla nüks olup olmadığına bağlıdır. İdame tedavinin seçimini etkileyebilecek diğer faktörler arasında belirli bir ilaçla ilgili toksisite öyküsünün olması ve/veya spesifik bir madde ile toksik olma riski arttıran komorbid durumdur. Örnek olarak:

- Böbrek fonksiyonları azalmış hastalarda metotreksat toksisitesi riski göz önüne alındığında, bu ilaç tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) 60 mL/dak/1,73 m<sup>2</sup>'den düşük olan hastalarda kullanılmamalıdır.
- Genel olarak, hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif olan veya hepatit B kor antijenine (anti-HBc) karşı antikor pozitif olan hastalarda, artmış reaktivasyon riski ve fatal hepatit riski nedeniyle rituksimabtan kaçınılmalıdır.
- Azatioprin, metotreksatın gebelikte kontrendike olması nedeniyle, gebe kalmak isteyen kadınlarda idame tedavide tercih edilen ajandır ve gebelik sırasında rituksimab riski henüz iyi tanımlanmamıştır. İdame tedavi için yaygın olarak kullanılan ilaçların dozu aşağıda tartışılmaktadır.

**Glukokortikoidlerin indüksiyon sırasında azaltılması:** Glukokortikoid dozunun azaltılması, başlangıç (indüksiyon) immünesupresif tedaviye cevap alındığında başlanmalı ve prednizon dozu tedricen azaltılmalıdır. İdame tedavisi sırasında glukokortikoidlerin yararına ilişkin veriler karışıktır; bazı çalışmalar, uzun süreli, düşük doz prednizonun (veya prednizolon) nüksü önlemeye yardımcı olduğunu ileri sürmektedir (115). Bununla birlikte, glukokortikoid tedavisi nüks riskini azaltsa bile, böyle uzun süreli tedavinin potansiyel toksisiteye degeceği açık değildir. Çeşitli azaltma rejimleri kullanılabilir; bu konudaki bazı yazarlar, günlük prednizon tedavisinden ziyade alternatif gün olarak kullanılmasını tercih ederken, diğer yazarlar günlük rejimi kullanmayı tercih etmektedir. Diğer bazı kronik, tekrarlayan otoimmün inflamatuvar bozukluklarda olduğu gibi, antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ile ilişkili vaskülit olan bazı hastalar, hafif semptomları (örn artralji veya rinit) önlemek için devamlı düşük doz prednizondan yarar görür.

Amaç enfeksiyon riskini azaltmak için 4-8 ay sonra glukokortikoidleri bırakmaktır (106,113,114). Bu nedenle, hastalar idame terapisine başlama zamanına kadar genellikle düşük doz oral prednizon (veya eşdeğeri) alırlar. Glukokortikoidlerin azaltılması, idame fazında devam eder ve hastalar asemptomatik kaldığı sürece azaltma devam etmelidir. Glukokortikoidlerin azaltılma hızı hastalar arasında değişir. Çok sayıda relaps olan hastalarda, bazı uzmanlar uzun süreli, düşük doz glukokortikoid tedaviyi önerirler.

**Yeni tanı konmuş hastalar** :Yeni tanı konan GPA veya MPA lı remisyona giren hastalarda, diğer ajanlardan ziyade idame tedavisi olarak azatioprin, rituximab veya metotreksat önerilir. Bu üç ajan arasındaki seçim kısmen ANCA serolojisine bağlıdır,aşağıda tartışılmaktadır. İdame tedavisi için bu ilaçların dozu aşağıda tartışılmaktadır.

GPA veya MPA'lı hastalarda idame terapisini inceleyen iyi tasarlanmış, randomize çalışmalarda, nüks eden hastalardan ziyade, yeni tanı almış hastalar yer alıyordu. Bu çalışmalar aşağıda özetlenmiştir:

- Vaskülitin Erken Remisyon Fazında Azatioprin'e Karşı Siklofosfamid Çalışmasında (CYCAZAREM) ,yeni teşhis edilen ANCA pozitif vaskülitli olan 155 hasta, oral siklofosfamid (günde 2 mg/kg) ve prednizolon (başlangıçta 1 mg kg/gün, 12 hafta boyunca günde 0,25 mg /kg a kadar azaltıldı) ile en az üç ay boyunca indüksiyon tedavisi aldı (111). Remisyon sağlanan 144 hasta (üç ayda yüzde 77 ve üç ile altı ay arasında yüzde 16 sı) rastgele sırasıyla ya siklofosfamid (günde 1.5 mg /kg) veya azatioprin (günde 2 mg /kg) aldı; her rejimde prednizolon 10 mg/gün olarak devam edildi. Bir yıl sonra her iki grup azatioprin (günde 1.5 mg/kg) ve prednizolon (günde 7.5 mg) ile tedavi edildi.

Azatioprin ve siklofosfamid grupları arasında 18 ayda relaps oranları (% 13.7 e karşı %15.5) farklı değildi ve idame tedavi fazında her iki grubun da benzer sayıda ciddi advers olayları vardı (sırasıyla sekiz ve yedi hasta) . Bununla birlikte siklofosfamid uzun vadede ciddi malignitelerle ilişkilidir ve GPA veya MPA'lı hastalarda idame tedavisi için artık yaygın olarak kullanılmamaktadır.

- Wegener Granulomatosis-Entretien (WEGENT) çalışması, azatioprin ve metotreksatın karşılaştırılabilir etkinlik sağladığını ve idame tedavisi için uygulandığında benzer şekilde güvenilir olduğunu bulmuştur (141). Bu araştırmada, siklofosfamid ve oral glukokortikoid tedavisi sonrası remisyona giren yeni tanı GPA veya MPA tanılı 126 hasta 12 ay boyunca azatioprine (günde 2 mg / kg) veya metotreksata (haftada 0.3 mg / kg, her hafta 2.5 mg artırılarak en fazla 25 mg / hafta) randomize edildi ve ardından üç ayda kademeli olarak kesildi (141).Ortalama serum kreatinin miktarı, başlangıçta yaklaşık 2 mg/dL (176 mikromol / L) ve randomizasyonda 1.5 mg/dL (129 mikromol / L) idi. Ortalama 29 aylık izlemde, her iki ilaç da ilaç kesilmesi gereken benzer yan etkilerle (sırasıyla azatioprin ve metotreksat için % 11 ve 19) ve benzer bir nüks oranıyla (yüzde 36 ve 33) ilişkiliydi. Nükslerin çoğunluğu (yüzde 73) idame tedavisinin kesilmesinden sonra meydana geldi.

- İdame tedavisi olarak rituximab kullanımını destekleyen en iyi veriler, siklofosfamid artı glukokortikoid kullanan, ilk tedaviden sonra remisyona girmiş 115 hastada rituximab ile azatioprini karşılaştıran Sistemik ANCA ilişkili Vaskülitte Remisyon İdamesi için Rituximab kullanım (MAINRITSAN) çalışmasından gelmektedir; çoğu hastaya nüksten ziyade yeni tanı konuldu (yüzde 20'ye karşın yüzde 80),hastalar MPA dan ziyade GPA idi (yüzde 20 ye karşın yüzde 76) ve miyeloperoksidaz (MPO)-ANCA dan ziyade PR3-ANCA pozitif (yüzde 23'e karşın yüzde 70) liği mevcuttu (142). Rituximab, başlangıçta 14 gün arayla

iki doz 500 mg olarak verildi,daha sonra tekrar 6, 12 ve 18. aylarda verildi. Azatioprin, 12 ay boyunca günde 2 mg / kg dozunda, ardından 6 ay boyunca günde 1.5 mg / kg dozunda ve daha sonra 4 ay daha günde 1 mg / kg dozunda verildi. Prednizon dozları her iki grupta azaltıldı ancak düşük dozda (günde yaklaşık 5 mg) 18 ay boyunca sürdürüldü. Rituksimab tedavisi, 28 ayda azatioprin ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha düşük nüks oranı (% 29 a karşı % 5) ile ilişkiliydi. En az bir ciddi advers olay geçiren hastaların oranı (her grupta yüzde 43), ciddi advers olayların mutlak sayısında olduğu gibi benzerdi (44'e karşı 45).

Bununla birlikte, MAINRITSAN araştırmasında 12 ay sonra azatioprin dozunun azaltılması, bu hastaları kaç uzmanın tedavi edeceği ile tutarlı değildir ve rituximab ile karşılaştırıldığında fazla nükse katkıda bulunmuş olabilir. Buna ek olarak, bu verilerin, önemli derecede daha düşük nüks riski ile ilişkili pozitif MPO-ANCA'lı hastalar veya siklofosfamid yerine rituksimab ile remisyon induksiyonu olan hastalar için geçerli olup olmadığı net değildir.

İdame tedavisi için rituksimab ile azatioprin karşılaştıran ikinci randomize (Remisyon idamesi için Azatioprin'e karşı Rituksimab [RITAZAREM] çalışması idame tedavi ajanı seçimini bildirmek için ek veri sağlamalıdır (143).

- IMPROVE çalışması, azatioprin'in idame tedavisi için mikofenolat mofetilden daha etkili olduğunu bulmuştur (144). IMPROVE yeni tanı almış ANCA ile ilişkili vaskülit bulunan 156 hastayı içeren randomize, çok merkezli bir çalışmadır (144). Siklofosfamid ve glukokortikoidlerle remisyon sağlandıktan sonra, hastalara azatioprin (günde 2 mg / kg'dan başlayıp sırasıyla 12 ve 18 ay sonra 1.5 ve 1 mg/ kg/gün e düşürüldü) veya mikofenolat mofetil (2000 mg/gün den başlayarak, sırasıyla 12 ve 18 ay sonra günde 1500 ve 1000 mg'a düşürüldü). Her iki ajan 42 aylık tedaviden sonra kesildi. Ortalama 39 aylık izlemde, azatioprin alanlar arasında relaps görülme sıklığı anlamlı olarak daha düşüktü (%55 e karşı % 38 ). Advers olayların oranı azatioprin alanlarda anlamlı olarak yüksek değildi. (sırasıyla yüzde 8 e karşı , yüzde 16).

Bu çalışmalar, yeni tanı, remisyona girmiş GPA veya MPA'lı hastalar arasında, azatioprin ve metotreksatın idame terapisi için kabul edilebilir seçenekler olduğunun ve yeni tanı PR3-ANCA pozitif hastalarda rituksimabın bu ajanlardan daha üstün olabileceğini göstermektedir. Mikofenolat mofetil; azatioprin, rituksimab veya metotreksata uygun olmayan veya tolere edemeyen hastalar için alternatif bir tedavi seçeneğidir.

Bir başka büyük çalışma olan Wegener Granulomatosis Etanercept Trial (WGET), idame için siklofosfamid veya metotreksat alan hastalarda etanercept ile plasebo karşılaştırıldı (106).Etanercept ek bir fayda sağlamadı ve malignite riskini artırabilir; bu nedenle, bu ilaç idame tedavisi için kullanılmamalıdır. Trimetoprim / sülfametoksazol gibi çeşitli diğer ilaçlar, daha düşük sonuçlarla birlikte idame tedavisi olarak test edilmiştir (145,146). Bununla birlikte, trimetoprim / sulfametoksazol için yapılan bir çalışma, üst solunum yollarıyla sınırlı hastalıkta mantıklı olabilir (147).İdame terapisi olarak kullanılıyorsa, doz günde iki kez 160/800 mg tablet olmalıdır (GFR düşükse dozun azaltılması gerekebilir) ve bu doz metotreksatla birlikte kullanılmamalıdır.

**PR3-ANCA pozitif hastalar** : Yeni GPA veya MPA tanısı konduktan sonra remisyona giren ve PR3-antinötrofil sitoplazmik otoantikör (ANCA) pozitif olan hastalarda idame tedavisi olarak siklofosfamid, trimetoprim / sülfametoksazol veya glukokortikoid monoterapi

gibi diğer ilaçlardan ziyade azatioprin, rituksimab veya metotreksat önerilir. MAINRITSAN araştırmasının verileri, rituksimabın PR3-ANCA pozitif ,yeni tanı konan hastalarda daha üstün olabileceğini önermekle birlikte, bu bulguları doğrulamak için daha fazla veri beklerken bu hastalarda azatioprin ve metotreksat kullanılabilir.

Bu üç kabul edilebilir idame tedavi ajanı arasındaki seçim, maliyet ve ajanların birine kontrendikasyon olup olmadığı (örn. böbrek fonksiyonlarında azalmış hastalarda metotreksattan kaçınılması) gibi faktörlerin yanısıra tipik olarak hasta tercihine, yan etki profiline ve kullanım kolaylığına (örneğin, günlük oral terapiye karşı aralıklı infüzyonlar) ve remisyona başlatan (siklofosfamid ile rituximab) ilaçlara göre belirlenir. Bu konunun yazarları metotreksattan ziyade azatioprin ve rituksimab kullanma eğilimindedir. Buna ek olarak sıklıkla siklofosfamid ile remisyona giren hastalara azatioprin; rituximab ile remisyona giren hastalara rituksimab reçete ederler.

**MPO-ANCA pozitif hastalar:** Yeni GPA veya MPA tanısı konduktan sonra remisyona giren ve MPO-ANCA pozitif olan hastalarda idame tedavisi olarak diğer ajanlardan ziyade azatioprin veya metotreksat önerilir. Rituximab tedavisinin MAINRITSAN çalışması, rituximab kullanımını kesin olarak desteklemek için çok az MPO-ANCA hastası içermektedir.

Bu konunun yazarları, başlangıçta MPO-ANCA pozitif olan ve tamamen remisyona girmiş düşük riskli, yeni tanı konmuş bazı hastaların, idame tedavisi olmadan güvenli bir şekilde takip edilebileceğini düşünmektedir. Bu tür hastaların seçimi kişiye özel olup, hastanın relaps için risk faktörlerine sahip olup olmadığına (örn remisyon öncesi akciğer veya üst solunum yolu tutulumu varlığı) veya hafif bir klinik durumun olup olmadığına bağlıdır (örneğin, azalmış GFR'si olan yaşlı bir birey ,normal bir GFR'si olan genç bir bireye göre relapsı daha az tolere edebilir). Hastalar idame immunsupresyon tedavisi olmadan izleniyorsa, sık klinik ziyaretleri ve haftalık evde idrar ölçüm çubuklarıyla (dipstick) takip edilmelidirler.

**Bir veya daha fazla nüks eden hastalar :** GPA veya MPA tanılı nüks eden hastalar genellikle remisyona sağlamak için rituksimab veya siklofosfamid ile tedavi edilir. Bu tür hastalar yeni tanı konmuş hastalardan daha fazla nüks riski taşımaktadır ve remisyon tekrar sağlandıktan sonra idame tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu hastalarda idame terapisi için ilaç seçimi, nüksün önceki idame tedavisi sırasında veya tamamlanmasından sonra ortaya çıkıp çıkmadığından etkilenir. Daha önce GPA veya MPA tanısı almış, nüks etmiş olan hastalarda idame tedavisi için iyi tasarlanmış randomize bir çalışma yoktur ve bu nedenle tedavi önermeleri gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır (116,142,148-154) . Çoğu veri rituximab ile yapılan sonuçları bildirmektedir. Aşağıdaki çalışmalar bulguların aralığını göstermektedir:

- Nükseden GPA veya MPA olan 73 hastayı retrospektif olarak inceleyen bir çalışmada, rituksimab ile remisyon tekrar sağlandı, bunu takiben 73 hastanın 64'ünde iki yıla kadar rituksimab ile idame tedavisi yapıldı (152). İdame tedavi sırasında, hastaların % 11'inde nüks meydana geldi; rituximabın kesilmesinin ardından iki yıl içinde, buna ek olarak hastaların % 18'inde nüks ortaya çıktı.

- En büyük gözlemsel deneyde, indüksiyon tedavisi ile remisyona girmiş 170 hastada (yaklaşık yarısı daha önce nüks olmuştu) idame terapisi olarak rituximab başlandı veya alternatif bir idame tedaviden rituksimab'a geçildi (116). Rituximab (genellikle tek bir 1000 mg intravenöz doz olarak) her dört ayda bir, ortalama olarak iki yıl verildi. 25 hastada (% 20) relaps meydana geldi ve her bir olgu kısa süreli glukokortikoid veya başka bir immünsupresif

ilaç ile başarılı bir şekilde tedavi edildi. Nüks oranı, önceden nüks etmiş olan ve olmayan hastalar arasında farklılık göstermedi. Hastaneye yatış gerektiren enfeksiyon insidansı, geç başlangıçlı nötropeni ve hipogammaglobulinemi sırasıyla yüzde 12,10,10 idi.

• Daha önce nüks etmiş, iki yıllık süre boyunca remisyona giren inüksiyonundan sonra idame tedavisi için metotreksat ile verilen 18 hasta arasında relaps oranı yüksekti ( yüzde 27) (153).

• MAINRITSAN çalışmasında hastaların büyük çoğunluğu yeni GPA veya MPA tanısı almış olsa da (hastaların yüzde 80'i) , 23 hastanın daha önce relaps öyküsü vardı; bu hastaların 11 tanesine idame tedavisi için azatioprin, 12 sine rituksimab verilmişti (142). Bu 23 hastadan 5 inde nüks meydana geldi,bunların hepsi azatioprin alanlardı.

Bu nedenle, bu hasta popülasyonunda idame tedavisine rehberlik etmek için mevcut sınırlı veri, genellikle rituksimab kullanımını desteklemektedir. Enfeksiyon, geç başlangıçlı nötropeni ve hipogammaglobulinemi gibi rituksimab ile ilişkili ciddi advers etkilerin oranları, bu çalışmalarda % 26-58 arasında değişmekteydi (116,148-152).

#### **2.4.2.İdame tedavi sırasında meydana gelen relaps**

İdame tedavi sırasında relaps gelişen ve sonrasında remisyona giren GPA veya MPA lı hastalarda idame tedavisi olarak diğer tedavi ajanlarından ziyade rituksimab verilmesi önerilir. Örnek olarak, idame tedavisi için azatioprin veya metotreksat alırken nüks gelişen bir hastaya, remisyona tekrar edildikten sonra idame için rituksimab kullanılır. Destekleyici veriler yukarıda sunulmuştur. Rituksimab ile idame tedavisi sırasında nükseden hastalarda, azatioprin, metotreksat, mikofenolat mofetil gibi alternatif bir ilaca veya seçilmiş vakalarda, remisyona yeniden başlatıldıktan sonra bu ajanlardan oluşan bir kombinasyona geçilir.

#### **2.4.3. İdame tedavisi tamamlandıktan sonra meydana gelen relaps**

İdame tedavi sırasında remisyonunu başarıyla sürdüren ancak idame tedavisinin kesilmesinden sonra nüks olan hastalarda, remisyona tekrar edildikten sonra, daha önce idame tedavisinde kullanılan aynı ilaç kullanılmalıdır. Örnek olarak, azatioprin alırken başarıyla remisyona devam ettiği ancak ilaç kesildiğinde nükseden hastada, remisyona yeniden sağlanmasından sonra,idame tedavisi için yine azatioprin kullanılır. Bununla birlikte,idame tedavisinin süresi önemli derecede daha uzun olmalıdır. Aksine, başlangıçta kullanılan idame ilacı önemli miktarda toksisite oluşturduysa veya başka bir nedenle kullanılamazsa (örn eGFR <50 mL / dak / 1.73 m<sup>2</sup> ise metotreksat kullanılmamalıdır) diğer ilaçlardan biri tercih edilmelidir. Orijinal idame ilacının tekrar kullanılmasını destekleyen yayınlanmış bir veri olmamasına rağmen klinik tecrübeler, bir ilacın idame tedavisi için iyi yanıt verdiği hastaların, ikinci kez iyi yanıt almasının muhtemel olduğunu göstermektedir.

#### **2.4.4 İdame tedavisinin dozu**

**Azatioprin dozu** : Azatioprin kullanılırsa, çoğu hastada günde 2 mg/kg başlangıç dozu ile başlanır.Bazı çalışmalarda birinci yılda azatioprin dozu günde 1.5 mg/ kg'a azaltıldı, ancak bu, relaps oranında artışa neden oldu (111,155).Bu nedenle azatioprin dozu azaltılmaz.

**Rituksimab dozu**: Rituksimab kullanılıyorsa, Sistemik ANCA ile ilişkili Vaskülitte Remisyona İdamesi için Rituksimab kullanımı(MAINRITSAN) çalışmasındaki rejim

izlenebilir (142); rituximab, idame tedavisinin başlangıcında 14 gün arayla iki doz 500 mg, ardından 6, 12 ve 18. aylarda tekrar 500 mg olarak verildi.

Bununla birlikte, çeşitli diğer rituksimab doz stratejileri kullanılmıştır ve hangisinin en iyi seçenek olduğu belirsizdir. Örneğin, tek merkezli retrospektif kohortlar, her altı ayda bir 1000 ile 2000 mg'ı kullanarak başarılı bir remisyonun sağlandığını bildirmişlerdir (116,152,156). Bazı uzmanlar rituksimab'ı altı aylık aralıklarla değil de dört aylık periodlarla verirler (116). Bazıları periferik B lenfosit sayılarını izler (periferik CD19 pozitif hücrelerini izleyerek), bunlar rituximab tarafından tükenir ve B lenfositleri tekrar oluştuğunda ilaç yeniden verilir. Örnek olarak GPA'lı 53 hastada yapılan bir çalışmada, rituksimab ile remisyon indüksiyonundan sonra relapsın yalnızca CD19-pozitif hücre sayısının 20 hücre /  $\mu$ M'nin üzerinde olan hastalarda ortaya çıktığı gösterilmiştir (156). Aksine, başka bir araştırma, nükseden hastaların yüzde 29 unda CD19 pozitif hücre sayısının azalmış olarak bulmuştur (154).

Bazı uzmanlar ayrıca rutin olarak serum immunglobulin (Ig) düzeylerini izlemekte ve hipogammaglobulinemi gelişen hastalarda rituksimab dozunu azaltmaktadırlar. Diğerleri serum Ig düzeylerini, hastalarda sadece sık infeksiyon gelişirse izler. Tipik olarak, artmış reaktivasyon riski ve fatal hepatit riski nedeniyle, hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif veya hepatit B kor antijenine (anti-HBc) karşı antikor pozitif olan hastalara rituximab verilmemelidir.

**Metotreksat dozu :** Metotreksat kullanılıyorsa, bir rejim haftada bir kez 0.3 mg / kg (en fazla 15 mg) başlangıç dozu içerir ve bu doz haftada bir kez maksimum 25 mg dozuna yükseltilir. Bu doz stratejisi, Wegener Granulomatosis-Entretien (WEGENT) çalışmasında ve diğer çalışmalarda kullanılmıştır (141,157). Metotreksat hem oral, hem de subkutan yoldan verilebilse de, bu tür dozlarda biyoyararlanım subkutan yolla daha fazladır. Metotreksat folik asidin yapısal analogudur, dihidrofolik asidin (FH2) ,dihidrofolat redüktaz (DHFR) enzimine bağlanmasını yarışmalı inhibe eder. Bu nedenle folik asit (günde 1 ile 2 mg) veya folinik asit (haftalık 5 ile 10 mg, metotreksattan 24 saat sonra) potansiyel toksisiteyi azaltmak için eşzamanlı olarak verilmelidir. Böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalarda metotreksat toksisite riski göz önüne alındığında, bu ilaç eGFR 50 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>'den düşük olan hastalarda kullanılmamalıdır.

**Mikofenolat mofetil dozu :** Mikofenolat mofetil kullanılıyorsa, bir seçenek IMPROVE çalışmasındaki rejimdir (günde 2000 mg'dan başlayıp sırasıyla 12 ve 18 ay sonra günde 1500 ve 1000 mg'a düşürülür) (144).

#### 2.4.5 İdame tedavisi ne zaman kesilmelidir?

Yeni tanı konan GPA veya MPA'lı hastalarda idame tedavisi genellikle stabil remisyon sağlandıktan sonra 12 ile 24 ay süreyle verilir (106,111,141). Nüks açısından yüksek riskli olarak görülen yeni tanı konmuş bazı hastalarda ve bir veya daha fazla nüks olan ve özellikle de ciddi organ hasarı olan (bu nedenle nüksü tolere edemeyecek) hastalarda, birçok uzman, idame tedavisini süresiz sürdürmektedir.

Bununla birlikte, idame tedavisinin farklı sürelerini karşılaştıran randomize bir çalışma bulunmamaktadır. Buna ek olarak, relaps riski düşük hastalar (örneğin, miyeloperoksidaz [MPO] -antinötrofil sitoplazmik otoantikor [ANCA] pozitif hastalık) idame tedavisi olmadan remisyonda kalabilirler. Yaklaşım, genellikle zayıf kanıtlara dayanmaktadır (örn gözlemsel



çalışmalar ve klinik deneyimler ve randomize olmayan çalışmalar) ve diğer otoriteler idame terapisinin ne zaman durdurulması gerektiğine dair farklı bir görüşe sahiptir. Buna ek olarak, toksisite ortaya çıkarsa idame tedavisinin süresi değiştirilmelidir:

- Önceden bir veya daha fazla relapsı olan, özellikle önemli oranda organ hasarı bulunan hastalar (örneğin artık böbrek fonksiyonu sınırlı olanlar) gelişebilecek yeni bir nüksten dolayı oluşan daha fazla hasarı tolere edemez. Bu nedenle idame terapisi süresiz olarak devam etmelidir.
- Nüks için birden fazla risk faktörü olan hastalarda (örn, PR3-ANCA seropozitifliği, pulmoner tutulum ve üst solunum yolu tutulumu) 24 ile 36 ay boyunca idame tedavisine devam edilir. Bazı uzmanlar, organ hasarı ciddi ve nüksü tolere etme şansı düşük olan hastaları süresiz tedavi etmektedir.
- Çoğu diğer hastada, idame tedavisine 12 ile 24 ay devam edilir.
- Nüksetme riski düşük olan bazı hastalarda (örneğin, MPO-ANCA seropozitifliği ve remisyon öncesi solunum yolu tutulumu yok) idame tedavisine 6-12 ay boyunca devam edilir. Bununla birlikte, indüksiyon tedavisinin sonunda MPO-ANCA negatif olan bu hastaları, bazı uzmanlar idame tedavisi olmaksızın dikkatli bir izleme alırlar.

## **2.5. Granülomatöz polianjitis ve mikroskopik polianjitis relaps hastalığının tanımlanması ve yönetimi**

GPA veya MPA'lı hastaların yüzde 70 ile 90'ı başlangıç immunsupresyon tedavisi ile klinik remisyona girer (tipik olarak siklofosfamid veya rituksimab ile glukokortikoid kombinasyonu). Ardından genellikle azatioprin, rituksimab veya metotreksat ile 12-18 ay idame immunsupresif tedavi devam edilir. Bununla birlikte, nüksler yaygındır ve bazı hastalar sıklıkla nüks eder. Buna ek olarak, son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyen hastalar arasında, hemodiyaliz tedavisi veya renal transplantasyon uygulanan hastalarda nonrenal nüksler görülebilir ve nakil yapılan böbrekte böbrek bulguları tekrarlayabilir. GPA veya MPA'lı hastalarda nüks eden hastalıkla ilgili konular burada gözden geçirilecektir. Buna, son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyen hastalar ve kronik renal replasman tedavisi dahildir.

**Relaps hastalığın tanımı:** Relaps, remisyon sağlandıktan sonra herhangi bir organ sisteminde aktif vaskülit belirtilerinin veya semptomlarının tekrarlaması olarak tanımlanır (23,29). Relaps, aşağıdaki özelliklerden bir veya daha fazlasıyla ortaya çıkabilir:

- Aktif idrar sedimenti (eritrosit silindiri olsun veya olmasın dismorfik [glomerüller] hematüri), buna serum kreatinininde artış da eşlik edebilir
- Hemoptizi veya pulmoner hemoraji veya enfeksiyon bulgusu olmaksızın yeni gelişen pulmoner nodüller
- İritis veya üveit, mononöritis multipleks, sinüzit veya herhangi bir dokunun biyopsisinde nekrotizan vaskülit olması

### **2.5.1. Relaps olan hastaların belirlenmesi**

**Nüksün İzlenmesi :** Granülomatöz veya mikroskopik polianjitis (GPA veya MPA)li hastalarda nüksü izlemek için çeşitli yöntemler kullanılmıştır. En yaygın olarak, hasta ve

klinisyen tarafından klinik durumun izlenmesi ve serum antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) titrelerinin izlenmesi bulunmaktadır. Amaç, Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru 0 (BVAS / GPA) olarak tanımlanan tam remisyona idame ettirilmesidir. Relapslar, ANCA ilişkili vaskülitli remisyona giren hastalarda siktir. Bildirilen nüks oranları, araştırmalarda yaklaşık % 10 ile % 60 arasında değişiklik göstermektedir(23,29,42,98,105,106,153,158,159). Bildirilen nüks oranlarının geniş aralığı,kısmen başlangıç veya idame terapisindeki farklılıklar, serotip (miyeloperoksidaz [MPO] ile karşılaştırıldığında proteinaz-3 [PR3]), MPA lı hastalarla karşılaştırıldığında GPA'lı hastaların oranı, izlem süresi ve relapsı tanımlamak için kullanılan kriterlerden kaynaklanmaktadır. Aşağıdaki örnekler açıklayıcıdır:

- Toplum temelli bir kohortta, 258 hastada iyileşme kaydedildi, 109 (% 42) hasta nüks etti. Anti-PR3 seropozitif olan hastalarda, anti-MPO seropozitif olanlara kıyasla nüks etme olasılığı neredeyse iki kat daha yüksekti ve bu da GPA'lı hastaların MPA'lı hastalardan daha fazla nüks etme olasılığı olduğunu düşündürmektedir(23).
- Başlangıç immünespresif tedavi için günlük oral ve intravenöz puls siklofosfamid'i karşılaştıran randomize bir çalışmada,ortalama 4.3 yıldaki relaps oranı intravenöz puls tedavi grubunda daha yüksek olup( %21 e karşı %40) , bu da tedavi farklılığının nüks oranlarını etkileyebileceğini düşündürmektedir (105).
- Wegener Granülomatozis Etanercept Çalışmasında (WGET çalışması) hastaların % 90'ı aktif tedavi sırasında bazı noktalarda iyileşme sağladı (bazı hastalarda siklofosfamid içermeyen) ancak iki yıllık takipte sadece yüzde 49 unda remisyona devam etti(42,91,106,153,159). Buna karşılık, CYCAZAREM çalışmasında 18 aylık dönemde relaps oranı yaklaşık yüzde 15 olup, tüm hastalar başlangıçta siklofosfamid ve glukokortikoidlerle remisyona indüksiyon tedavisi almış olup , remisyona sağlandıktan sonra glukokortikoid tedavisine devam edilmiştir (111). Bu iki çalışma arasındaki tedavi farklılıklarına ek olarak, WGET çalışmasında CYCAZAREM'e kıyasla (% 0 ' a karşı %39 ) GPA'lı hastaların oranı daha fazlaydı, daha uzun süreli takip süresine (WGET'de 27 ay ve CYCAZAREM 18 ay) ve relapsı tanımlamak için daha düşük bir eşik değere sahipti (CYCAZAREM'de üç minör belirtiyeye kıyasla WGET'de tek minör bulgu).

**Klinisyenin hastayı izlemesi :** Çoğu nüks, immünespresif tedavinin kesilmesinden sonraki ilk 12 ile 18 ay içinde ortaya çıkar (23,29,160,161) ve başlangıçta tuttuğu organı etkileyebilir veya etkilemez (29,158). Yakın takip edilen hastalarda nükslerin çoğunluğu erken fark edilir.Remisyona başlamasından sonraki ilk bir yıl içinde iki ayda bir hastalar izlenir ve ardından her üç ile dört ayda bir izlenir.Her izlem esnasında aşağıdakiler bakılır:

- BVAS/GPA skorunun hala sıfır olup olmadığına
- Dipstick ve mikroskopik olarak hematüri varlığı
- Serum ANCA titreleri
- Serum kreatinin, elektrolitler, aminotransferazları ve tam kan sayımı

**ANCA titreleri:** Remisyona ulaşıldıktan sonra ilk dört ile altı ay boyunca serum ANCA titrelerini aylık aralıklarla izlenir ve titreler stabilse, her 3-4 ayda bir izlemeye devam edilir. Serum ANCA titrelerinde artma olan hastaların klinik relapsın erken belirtileri için daha sık takip edilmesine rağmen, sadece ANCA titrelerine dayanarak relaps tedavisi önerilmemektedir. Serum ANCA titreleri, tüm hastalarda değil ancak bazılarında vaskülitin

seyrine paraleldir (160-164). ANCA titresinde artış, hastaların yüzde 60'ında görülen uyumsuz ANCA titreleri ve hastalık aktivitesi ile birlikte olması nedeniyle ,hastalık alevlenmesini öngörmek için tutarlı değildir (161,163-170). Bu ilişkiler aşağıdaki gözlemler ile gösterilebilir:

- Geniş prospektif bir çalışmada, yaklaşık üç aylık aralıklarla elde edilen serum PR3-ANCA düzeyleri ile hastalık aktivitesindeki değişiklikler arasındaki korelasyon, aktif hastalık dönemlerindeki 156 GPA lı hastada değerlendirildi(165) . PR3-ANCA düzeylerindeki değişiklikler, hastalık aktivitesindeki değişimin yüzde 10'undan azını açıkladı. PR3-ANCA artışından bir yıl sonra hastaların sadece yüzde 40'ı nüks etti ve aktif hastalığı bulunan hastalar arasında PR3-ANCA'daki azalmaların remisyon için daha kısa süre ile ilişkili olmadığı bulundu.

- 60 hastanın remisyonunda olduğu (negatif ANCA titreleri yüzde 80) başka bir çalışmada, 23 hastada sonunda bir hastalık alevlenmesi oluştu (161). Serum ANCA titrelerinde hastaların 13'ünde ortalama sekiz hafta artış görülürken, klinik nüks olmayan altı hastada da ANCA titrelerinde sürekli bir artış vardı ve dört hasta negatif ANCA ile nüks etti. Benzer bulgular,100 hastalık bir seride kaydedilmiştir; 37 hastanın 34'ünde nüksten önce ANCA titrelerinde artış meydana gelmişken, anti-PR3 düzeylerinde artış görülen tüm hastalarda % 29 oranında nüks görülmemiştir(166).

#### **Relaps için risk faktörleri:**

- GPA'da öncelikle bulunan PR3-ANCA için seropozitiflik
- Akciğerin remisyon öncesinde tutulumu
- Remisyon öncesi üst solunum sisteminin tutulumu
- Yüksek ANCA titresi, özellikle PR3-ANCA'nın devamlı yüksek olması
- Nazal stafilokok aureus taşıyıcılığı
- Önceden nüks hastalık olması

PR3-ANCA seropozitifliği, akciğer tutulumu ve üst solunum yolu tutulumunun nüks riski ile ilişkisi, yeni tanı almış ANCA ile ilişkili vaskülitli olan ve medyan dört yıldır takip edilen 350 hastayı içeren bir toplum bazlı kohort çalışmasında değerlendirildi (23). Bu risk faktörlerinin üçüne sahip olan hastalarda nüks görülme oranı, hiçbiri olmayan hastalara kıyasla daha yüksekti (ortalama 62 ayda %26 ya karşılık ,ortalama 17 ayda %73 ;ortalama nüks için geçen süre sırasıyla 15 ve 20 ay idi). Diğer kohort çalışmaları, akciğer tutulumu olan hastalarda ve PR3-ANCA'lı hastalarda daha yüksek relaps oranını doğrulamıştır (159,171-174).

Relaps, GPA'lı hastalarda, hastaların% 25-80'inde, MPA'lılara göre daha siktir ve 18 ayda % 8, 4-7 yılda % 30-35 arasında nüks bildirilmiştir (23,107,111). GPA'da nüksün neden daha yaygın görüldüğü iyi anlaşılamamıştır.İleri sürülen mekanizmalar;persistan granülomalar (175) ve nötrofil membranındaki persistan PR3 ekspresyonunu içerir (176). Nüks için diğer risk faktörleri de ileri sürülmüştür. Bir örnek olarak, hastalarda, klinik remisyon döneminde ANCA pozitif olması, ANCA negatiflik döneminden sonra ANCA nın tekrar pozitifleşmesi veya artan ANCA titrelerinde relaps riski daha yüksektir (160-163). Buna ek olarak, bu hastalarda alevlenmeler aktif stafilokok enfeksiyonu ile ilişkili

olmamasına rağmen (162), kronik nazal S. Aureus taşıyıcılığı nüks ile ilişkilidir (162,177). S. aureus'un etki mekanizmaları anlaşılammıştır, ancak stafilokoksik toksik şok sendromu toksini-1 ile ilişkili olabilir (177,178). Daha önce alevlenme öyküsü olanlarda , daha önce hiç olmayan hastalara kıyasla sonraki nüks riskini büyük ölçüde artıracaktır. Bu gibi hastalar genellikle daha uzun süreli idame terapisi ile tedavi edilir.

**Nüksü presipite edici faktörler:** Enfeksiyonların, dolaşımdaki nötrofillerin yüzeyindeki ANCA antijenlerinin (PR3 ve MPO) ekspresyonunu indükleyerek bazı hastalık alevlenmelerini tetikleyebilecekleri hipotezi ileri sürülmüştür. Bu, ANCA'nın varlığında nötrofil degranülasyonuna, oksijen radikallerinin salınmasına ve vasküler hasarlanmaya neden olabilir (175).

Glukokortikoidlerin hızlı bir şekilde azaltılması veya kesilmesi de alevlenmeye neden olabilir. ANCA ile ilişkili vaskülitte üç büyük randomize çalışmada, en uzun glukokortikoid tedavisi süresi 18 ay olan CYCAZAREM çalışmasında(111) hastalık alevlenme riski en düşüktü (106,130,179).

**Relaps hastalığın tanısı :** Herhangi bir organ sisteminde aktif vaskülit belirtileri veya bulgularının tekrarlaması durumunda relaps hastalık tanısı konur (23,29). Bazı vakalarda, sistemik semptomlar varsa ve başlangıç kliniği ile aynı organ tutulumu varsa relaps klinik olarak teşhis edilebilir (111). Diğer hastalarda, enfeksiyon gibi diğer faktörlerden ziyade tekrarlayan vaskülitin doğrulanması için doku biyopsisi gereklidir.

### 2.5.2. Relaps hastalığın tedavisi

Granülomatozis polianjitis (GPA) veya mikroskopik polianjitis (MPA) olan hastalardaki nükslerin tedavisi hem remisyon indüksiyonu hem de remisyona ulaşıldığında idame tedaviyi içerir. Çeşitli konuların ele alınması gerekir. Bunlar arasında şunlar bulunur:

- Nüksün şiddeti?
- Nüksün idame immunsupresif tedavi sırasında mı, idame tedavi dozunda azalma sırasında mı yoksa bu tedavinin kesilmesinden sonra meydana geldiği?
- Bu ilk nüks mü yoksa hastada birden fazla nüks var mı?
- Nüksü tedavi etmek için hangi immünsupresif rejim kullanılmalıdır?

**Genel yaklaşım :** Nüks tedavisi, nüksün şiddeti ve hastanın halen idame immunsupresif tedavi ile tedavi edilip edilmediğine göre belirlenir:

- Hafif, organ-tehdidi olmayan nüksler aşağıdaki şekilde tedavi edilebilir:
  - Halen idame tedavisi gören hafif, organ-tehdidi olmayan nüks (örneğin, serum kreatinin artışı olmaksızın tekrarlayan dismorfik hematüri) olan hastalar, başlangıçta glukokortikoidlerin ve idame tedavisinde kullanılan immünsupresif ajanların dozunun artırılmasıyla tedavi edilebilirler (çoğunlukla azatioprin, rituksimab veya metotreksat). Klinisyen nüks şiddetinin hafif olduğundan emin değilse, doku biyopsisi, reindüksiyon tedavisinin doğruluğunu teyit etmek için yapılmalıdır.
  - İdame tedavisi kesildikten sonra oluşan hafif, organ-tehdidi olmayan nüksler, önceki idame tedavisinin yeniden başlanması ve kısa süreli (bir aydan daha az) glukokortikoidlerin

başlanması ile tedavi edilebilir. İdame tedavisi, nüksten önce verilenden daha uzun süre devam edilmelidir.

• Daha şiddetli nüksler genellikle indüksiyon terapisinin yeniden başlanması ile tedavi edilir. İndüksiyon tedavisinde kullanılan rejimler ayrı bir başlıkta, aşağıda tartışılmaktadır.

• Siklofosfamid esaslı bir rejimle başarılı bir şekilde remisyona girdikten sonra nüks eden hastalarda, rituximab veya bazen siklofosfamid ile indüksiyon tedavisi tekrarlanır.

• Rituksimab esaslı bir rejimle remisyona girdikten sonra nükseden veya siklofosfamid ile indüksiyon tedavisini tolere edemeyen hastalarda, indüksiyon tedavisi genellikle rituksimab ile tekrarlanır.

• Multiple (yani birden fazla) nüks olan hastalarda, indüksiyon tedavisi rituximab esaslı bir rejimle tekrarlanır, çünkü siklofosfamid indüksiyonuna tekrar tekrar maruz kalmak, özellikle sık atak geçiren hastalarda belirgin toksisiteye yol açabilir.

• Siklofosfamid veya rituximabı tolere edemeyen hastalarda, tedavi mikofenolat mofetil (MMF) ile denenebilir.

İlk indüksiyon tedavisi sırasında aktif hastalığı devam eden hastalar, tekrarlayan hastalığa sahip olarak düşünülmez. Bu tür hastalar, dirençli hastalığa sahiptir.

#### **2.5.2.1.Şiddetli nüksün tedavisi**

Şiddetli relapslar genellikle indüksiyon tedavisinin yeniden başlanması ile tedavi edilir. Çoğu hastada, indüksiyon için siklofosfamid veya rituksimab esaslı bir rejim kullanılır. Rituximab genellikle, siklofosfamid esaslı tedaviyle daha önce remisyona girdikten sonra ilk kez nüks olan hastalarda tercih edilir (180). Rituximab temelli tedavi ile daha önce remisyon elde edildikten sonra nüks eden hastalarda, daha önce iki kez siklofosfamid bazlı indüksiyon alan hastalarda (siklofosfamidin üçüncü küründen kaçınmak için) ve başlangıç indüksiyon tedavisi sırasında siklofosfamide toleransı az olan hastalarda da rituximab tercih edilir (180). Bununla birlikte, nüksü ilerlemiş ve ilerleyen glomerulonefrit ile karakterize veya hemoraji veya mekanik ventilasyon ihtiyacı olan şiddetli pulmoner hastalık ile karakterize hastalar için siklofosfamid bazlı tedavi tercih edilmektedir.

Ritüksimab kısa vadede daha etkili olsa da, relaps gösteren GPA veya MPA'lı hastaların çoğunda, siklofosfamid ve rituximabın uzun vadede remisyon oranları benzerdir. En iyi veriler, tekrarlayan GPA veya MPA'lı 100 hastada rituksimab'ı (dört hafta boyunca haftada 375 mg / m<sup>2</sup>) oral siklofosfamid (günde 2 mg / kg) ile karşılaştıran çok merkezli, noninferiority bir çalışmadan (RAVE) gelmektedir (96,98). Her iki gruba bir ile üç doz puls metilprednizolon (1000 mg), ardından prednizon (günde 1 mg / kg) verildi. Hastaların çoğu, başlangıç indüksiyon tedavisi veya daha önce nüks için siklofosfamid (siklofosfamid grubunun yüzde 74'ü ve rituximab grubunun yüzde 82'si) almıştı. Relapslı bu hastalarda altı ayda remisyon indüksiyon oranı rituximab ile anlamlı derecede yüksekti (yüzde 42 ye karşı yüzde 67). Bununla birlikte, rituksimab ve siklofosfamid, bu hastalarda 18 ayda benzer remisyon oranlarına sahiptir ve advers olayların sayısında herhangi bir farklılık yoktu.

GPA veya MPA'lı hastalarda ciddi advers olaylar genelde siklofosfamid ve rituksimab ile benzer olmakla birlikte (181),multiple siklofosfamid dozu kümülatif ilaç maruziyetini ve toksisiteyi büyük ölçüde arttırmaktadır (9,182). Bu nedenle, siklofosfamid ile iki kez

indüksiyon tedavisi sonrası relaps olan hastalarda rituximab indüksiyonu kullanılmalıdır. Eğer rituksimab kullanılamazsa, MMF tedavisi ile remisyon elde edilmeye çalışılır.

### **2.5.2.2.Hafif nüksün tedavisi**

Hafif, organ-tehdidi olmayan relaps tedavisi, relapsın hastanın idame tedavisi alırken olup olmamasına bağlıdır. Halen idame tedavi görürken organa tehdidi olmayan ve hayati tehlike oluşturmayan nüks gelişen hastalar, glukokortikoid dozunu arttırarak ve bazen de idame tedavisi için kullanılan immunsupresif ajan dozunu arttırarak tedavi edilebilir. Azaltılan dozlarda prednizon ve azatioprin alan bir hastada, prednizon dozu geçici olarak 60 mg/gün'e ve azatioprin dozu geçici olarak 2 mg/kg/gün'e kadar artırılabilir (hastada lökopeni olmaması şartıyla). İdame tedavisi kesildikten sonra oluşan hafif, organ-tehdidi olmayan nüksler, önceki idame tedavisinin yeniden başlanması ve kısa süreli (bir aydan daha az) glukokortikoidlerin başlanması ile tedavi edilebilir.İdame tedavisi, nüksten önce verileden daha uzun süre devam ettirilmelidir (örn orijinal idame tedavi altı aylıksa, 12 ile 18 ay verilmesi gibi).

**Çok sayıda relaps olan hastalar:** Siklofosamid ve/veya rituksimab'a rağmen birden fazla relaps olan veya bu tedavileri tolere edemeyen hastalar MMF ile tedavi edilebilir(183).

**Şiddetli nüks için reindüksiyon tedavi sonrası idame tedavisi :**Şiddetli nüks sonrası remisyon sağlandıktan sonra idame tedavi ile ilgili iki soru vardır : Hangi ilaç kullanılmalı ve idame tedavi süresi ne kadar olmalıdır. İdame tedavide kullanılan ilaçlar, rituksimab, azatioprin ve eGFR >50 mL/dk olan hastalarda metotreksattır. MMF, bu ilaçlara cevap vermeyen veya tolere edemeyen hastalarda alternatif bir ajandır. Çoğu hasta glukokortikoid tedavisi de almaktadır.

Relaps idame tedavisi sırasında veya idame tedavisi kesildikten sonra ortaya çıkabilir(23). İlacın seçimi ve remisyonun reindüksiyondan sonraki idame terapisinin süresi kısmen nüksün zamanlaması ile belirlenir:

- İdame tedavisinin seyrinde ciddi bir nüks gösteren hastalar için remisyonun tekrar verilmesinden sonra idame tedavisi için farklı bir ilaç kullanılmalıdır. Bu gibi hastalarda, idame terapisinin süresi ,orijinal tedavi süresi için önerilen değere benzer olabilir (genellikle, 12-18 ay, ancak bu muhtemelen nüks olasılığı ile değişebilir).
- İdame tedavisi kesildikten sonra nükseden hastalarda, remisyon tekrar sağlandıktan sonra aynı ilaç idame tedavisi için kullanılabilir, ancak süre ilk aşamadan daha uzun olmalıdır (örn orijinal idame tedavi süresi 6 ay ise 12 ay verilmesi). Sık sık nükseden hastalarda, transplant yapılan hastalarda olduğu gibi yaşam boyu idame tedavisi uygun olabilir.

Glukokortikoid tedavi, idame immunsupresif tedavinin bir parçasıdır. Glukokortikoid tedavisinin ortalama süresi remisyonun ilk başlatılmasından sonra altı ile sekiz aydan daha azdır. Bazı uzmanlar, çok sayıda nüks gören hastalarda uzun süreli, düşük doz idame tedaviyi önerir.

### **2.6.Granüloamatöz ve mikroskopik polianjitiste prognoz ve son dönem böbrek hastalığı yönetimi**

İmmunsupresif tedavinin etkinliğine rağmen, bazı hastalar kayda değer morbiditeye sahiptir ve bazı hastalar ilaç tedavisinin yan etkilerinden dolayı ve/veya ilaç yan etkilerinden dolayı ölürlür. Buna ek olarak, bazı hastalar son dönem böbrek yetmezliği (SDBH) ne gider ve

diyaliz veya böbrek transplantasyonu ile renal replasman tedavisi gerektirir.GPA ve MPA'lı hastalarda prognozun yanı sıra SDBH gelişen hastaların tedavisi de burada gözden geçirilecektir.

GPA ve MPA, genellikle aşağıdaki faktörlerden birine ya da her ikisine bağlı olan ciddi morbidite ve mortaliteye neden olur:

- Etkili tedavinin erken evresinde ve öncesinde ve nüksler sırasında meydana gelen inflamasyon nedeniyle irreversibl organ disfonksiyonu; buna ek olarak, skar inflamatuvar hasarın iyileşmesinden kaynaklanabilir
- İlk hastalık, remisyonun sürdürülmesi veya relapsın yönetimi için kullanılan uzun süreli ve/veya yoğun immunsupresif ve glukokortikoid tedavinin sonuçları

GPA ve MPA'lı hastalardaki uzun süreli sağkalım, siklofosamid ve rituksimab'ın terapötik rejime eklenmesinden yana çarpıcı bir şekilde iyileşmiştir ancak mortalite genel popülasyondan hala anlamlı derecede yüksektir (181). Tedavi edilmemiş hastalar iki yıl içinde yüzde 90 oranında ölüm oranına sahiptir. Buna karşılık, farklı tedavi çalışmaları, çalışmalar arası varyasyonla birlikte çok daha düşük mortalite oranlarını bildirmiştir. Farklı serilerde mortalite oranları 7 ile 8 yılda % 12 ile 28 (37,53,184) , 4 ile 10 yılda % 24 ile 44 arasında değişti (107,185-188). Bir retrospektif bir analizde, birincil taburculuk tanısı GPA konan hastalar arasında yıllık ortalama hastane mortalite oranlarının yüzde 73 azaldığı ,1993'de yüzde 9.1 iken 2011'de yüzde 2.5'e düştüğü bulunmuştur (189). Hastanede yatış sırasında ölenler de dahil olmak üzere, GPA ikincil bir tanı olduğunda enfeksiyon, en sık görülen taburculuk tanısı idi.

GPA ve MPA'lı hastalarda ölümlerin başlıca nedenleri, immunsupresif tedavinin (esas olarak enfeksiyon), altta yatan hastalığın komplikasyonlarından (örneğin renal yetmezlik, pulmoner yetmezlik) ve kardiyovasküler hastalıktan kaynaklanmaktadır (184,190). Yüksek mortalite oranları, yaşlılar ve mekanik ventilatör desteğine ihtiyaç duyan diffüz pulmoner hemorajili hastalar ve ilerlemiş renal disfonksiyon gibi organ yetmezliği ile başvuranlarda görülür (186,191). Öte yandan, nükslerin varlığı mortalite için bir risk faktörü gibi görünmemektedir (relaps olmayan hastalarla karşılaştırıldığında düzeltilmiş hazard ratio, bir seride 1.5, % 95 GA 0.8-2.6 idi) (23).

Diyaliz gerektiren GPA veya MPA hastalarında diyaliz gerektirmeyenlere göre mortalite oranı daha yüksektir ve ölümün başlıca nedenleri farklıdır. Bu farklılıklar, 136'sı son-dönem böbrek hastalığına ilerlemiş (SDBH ) 523 hastadan oluşan bir seride gösterilmiştir ve 93'ünde takip mevcuttur (188). SDBH ye ilerlemeyen hastalarla karşılaştırıldığında, SDBH gelişen hastalarda mortalite oranı anlamlı derecede yüksekti (beş yıl içinde yüzde 28 e karşı yüzde 71). Ölümdeki artışın bir nedeni enfeksiyondu.

Hayatta kalan hastalarda sıklıkla ciddi morbidite vardır. Örnek olarak, irreversibl organ hasarı, siklofosamid ve glukokortikoidlerle uzun süreli (genellikle bir yıldan fazla) tedavinin sonuçları 1992 yılında Ulusal Sağlık Enstitülerinde yapılan bir çalışmada değerlendirilmiştir (37). Bu erken çalışmada, hastaların % 86'sında, irreversibl vaskülit ve/veya tedavinin yan etkilerinden dolayı ciddi morbidite vardı.Başlıca ölümcül olmayan advers olay sonuçları; glukokortikoid toksisitesi, malignite riskinde artış (mesane kanseri için 2.4 kat , mesane kanseri için 33 kat artış [yüzde 5.6]), bir yıldan uzun süren amenore (yüzde 57) veya gebe kalamama ve ilerleyici organ yetmezliğini içeriyordu. Bir başka çalışmada, çeşitli tedavi

çalışmalarına giren GPA veya MPA'lı 302 hayatta kalan hastanın uzun dönem takibi bildirilmiştir (184); yedi yılda, hastaların yüzde 91'inde kalıcı vaskülit ile ilişkili organ hasarının en az bir belirtisi vardı. Örnek olarak yüzde 19'unda periferik nöropati, yüzde 14'ünde SDBH , yüzde 12'sinde solunum fonksiyon bozukluğu ve yüzde 12'sinde malignite vardı. Önemli oranda birden fazla morbidite vardı; yüzde 34'ünde en az beş kalıcı morbidite bulgusu vardı.

**Malignite:** Siklofosfamid malignite riski ile ilişkilidir (181,192-194). Uzun süreli siklofosfamid tedavisine bağlı mesane kanseri, miyelodisplazi ve lenfoma insidansı, malignite gelişimi ile ilişkili uzun süreli latent dönem göz önüne alındığında, bildirilenden daha da yüksek olabilir.

**Son dönem böbrek hastalığı:** GPA veya MPA hastalarında ,böbrek sık tutulan hedef organ olup ilerleyici böbrek yetmezliği sıklıkla görülür. Farklı takip süresi olan farklı serilerde SDBH hastaların % 10-26'sında ortaya çıkmıştır (23,37,184,186,188,195-197). Aşağıdaki gözlemler bulguların aralığını göstermektedir:

- Ortalama 3.3 yıllık izlem süresi olan geniş bir seride, antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ile ilişkili küçük damar vaskülitli olan 523 hastanın 136'sında (% 26) SDBH gelişti (188).SDBH nin gelişimi yüzde 51'inde yeni başlangıçlı vaskülit, yüzde 43'ünde aktif vaskülit bulunmayan ilerleyici kronik böbrek hastalığı ve yüzde 6 sında nüks eden vaskülit ile ilişkilendirildi.SDBH gelişen hastalarda,olmayanlarla karşılaştırıldığında, başvuru sırasında pik serum kreatinin düzeyi anlamlı derecede yüksekti (3.7 mg / dL'ye karşı 6.9'a karşı [327 mikromol /L ye karşı 610 mikromol /L]) ve siklofosfamid indüksiyon tedavisine karşı dirençli olma olasılığı daha yüksekti (% 8 e karşı % 56).

- 108 hastanın ikinci retrospektif analizinde iki ve beş yıllık SDBH' ye geçiş oranları sırasıyla yüzde 14 ve yüzde 25'ti (196).

- Üçüncü bir çalışmada, tanıdan bir yıl sonra diyalizden bağımsız olan 64 hastanın 12'si (% 19), 4.3 yıllık medyan takipte (2 ile 10 yıl arası) diyalize bağımlı hale geldi (186). Tanıda diyalize bağımlı olan 25 hasta (% 29) arasında ikisi diyalize bağımlı kaldı ve ikisi dializden geçici bir süre ayrıldı ve bir yıldan kısa bir süre sonra diyalize bağımlı hale geldi; dokuzu renal iyileşme olmadan öldü.

Başlangıçta şiddetli böbrek tutulumu, aşağıdaki gözlemlerle gösterildiği gibi, uygun tedavi ile böbrek fonksiyonunda remisyonun veya klinik olarak anlamlı iyileşmenin indüksiyonunu engellemez:

- Yeni tanı konmuş hastaların bir raporunda tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) <30 mL /dk olan 240 hastanın % 72'sinde, eGFR ≤20 mL / dk olan 188 hastanın % 68'inde ve eGFR ≤10 mL / dk olan 96 hastanın % 57'sinde remisyon indüklendi (23).Öte yandan, başlangıçta ciddi böbrek hastalığı olması da siklofosfamid direnci için bir risk faktörüdür (odds ratio serum kreatinininde 1.13 mg / dL [100 mikromol / L] yükselme başına 1.28).

- Hastalığın akut evresi sırasında diyaliz gerektiren hastaların % 55-90'ı diyalizden çıkmak için yeterli derecede fonksiyon kazanmakta (23,29,108,119,186,198), yüzde 40 ile 70'i üç yıl veya daha fazla süreyle diyalize girmemektedir (29,160).

Böbrek yetersizliğinin temel belirleyicileri,başlangıçta daha şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu, başlangıç tedavisine yanıt alınamaması, renal relapslar, yaş >65 olması ve



başlangıç renal biyopside interstisyel fibroz ve glomerüloskleroz gibi önde gelen fibrotik değişikliklerdir (23,37,78,186,199,200). Buna karşılık, hastalık prezentasyonunda ağırlıklı olarak aktif böbrek lezyonu olan hastalarda, immunosupresif tedaviye yanıt alınması ve zamanla böbrek fonksiyonlarında iyileşme görülmektedir.

Bu risk faktörlerinden bazılarının önemi, yeni tanı almış ANCA ilişkili vaskülit olan 350 hastanın toplum temelli bir kohortunda gösterilmiştir (23). Tedavi direnci, tedavi edilen hastaların yüzde 23'ünde ,relaps ise remisyona sağlanan hastaların yüzde 43'ünde gerçekleşti. SDBH gelişen hastaların oranı relaps olanlarda ,remisyona giren ve nüksetmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksekti. (9 yılda yüzde 19'a karşı 5.5 yılda yüzde 28, zamanla düzeltilmiş SDBH 'ye ilerleme olasılığı 4.7 idi). Nonrenal relapslı hastalardan hiçbirinde SDBH gelişmediğinden, bu fark tekrarlayan nefritten kaynaklanmaktadır.Bu çalışmada böbrek prognozu, başlangıç tedavisine dirençli hastalarda daha kötüdür, 76 hastanın 60'ında (% 79) tedavi başlangıcından ortalama iki ay sonra SDBH gelişti.

**Renal transplantasyon:** Transplantasyon en azından, hastalık başlangıcından ya da en son nüksten itibaren en az altı ay ertelenmelidir (201), ancak Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'daki uzman paneller, hastanın en az 12 ay boyunca tam remisyona girmesine kadar nakil işleminin geciktirilmesini önermektedir (92,202). Transplantasyon sırasında pozitif antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) titresini, nakledilen organda glomerülonefritin tekrarlayacağını öngörmemektedir. Bu nedenle, izole ANCA pozitifliği, böbrek transplantasyonu için kontrendike değildir. Allograft reddinin önlenmesi için uygulanan immunosupresyonun, ANCA ile ilişkili vaskülit hastalarında hastalık alevlenmelerinin önlenmesine katkıda bulunması muhtemeldir. Uzun dönem prognozla ilgili az miktarda veri vardır. 441 hastayı içeren 11 çalışmanın derlemesinde, ANCA ile ilişkili vaskülitin nüksetme oranı yalnızca % 10'dur ve muhtemelen greft reddini önlemek için kullanılan immunosupresif tedavinin etkisini yansıtmaktadır (203). Hasta sağkalımı ve greft sağkalımı sırasıyla beş yılda yüzde 92 ve yüzde 88, on yılda yüzde 68 ve yüzde 67 idi (203). Bu sonuçlar diyabetik olmayan böbrek hastalığı için nakil yapılan diğer hastalardaki hasta ve greft sağkalım oranları ile benzerdir.

## 2.7. Diffüz veya fokal proliferatif lupus nefritinin tedavisi ve prognozu

Lupus nefritinde immünolojik tedavide ilaç seçimi Nefroloji Birliği/Renal Patoloji Birliği (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society -ISN/RPS) sınıflamasına göre farklılık göstermektedir(204).Bu sınıflama basamakları aşağıda verilmiştir:

- Klas I: Minimal mezengial LN
- Klas II: Mezengioproliferatif LN
- Klas III: Fokal LN: (<%50 glomerülde lezyon)
  - III A: Aktif lezyon
  - III (A/C): Aktif ve kronik lezyon
  - III (C): Kronik inaktif lezyon
- Klas IV: Diffüz LN (>%50 glomerülde lezyon)

- Diffüz segmental (IV-S) veya diffüz global (IV-G)
- IV A: Aktif lezyon
- IV (A/C) : Aktif ve kronik lezyon
- IV(C): Kronik inaktif lezyon
- Klas V: Membranöz LN
- Klas VI: İleri skleroz LN (>%90 glomerülde skleroz)

Lupus nefritinin (LN) optimal tedavisi, renal biyopsi örneklerinde bulunan böbrek histolojisinin türüne göre değişir. İmmüsupresif tedavi, aktif diffüz veya fokal proliferatif LN (sınıf III veya IV LN) olan hastalarda endikedir (16,205,206). İmmüsupresif tedavi minimal mezangial ve mesangial proliferatif LN için genellikle endike değildir.

**Progresyon için risk faktörleri** :Agresif terapide dahi, proliferatif lupus nefrit (LN) olan bazı hastalarda renal fonksiyonda ilerleyici bir düşüş olur ve son-dönem böbrek hastalığına (SDBH) yol açar. Progresyon için klinik risk faktörleri, ilk başvuru sırasında serum kreatinin yüksekliği, hipertansiyon, nefrotik düzeyde proteinüri, hematokritin yüzde 26'nın altında olması , siyah ve hispanik ırk ve etnisitedir (207-210). Akut ve kronik tubulointerstisyel hastalığın ve interstisyel inflamasyonun şiddeti ve selüler kresent varlığı, diğer birçok kronik progresif glomerüler hastalıkta olduğu gibi LN'de de uzun vadeli prognoz ile korelasyon göstermektedir (208,209,211,212). Başlangıçtaki klinik presentasyon sonrasında ve tedavi sırasında belirgin hale gelen progresyon için risk faktörleri, nüks sıklığı ve şiddeti (renal alevlenme) ve renal tutulumun anormal özelliklerinin kontrol edilme derecesidir (proteinüri ve hematürinin tam veya kısmi cevabı ve azotemi şiddeti) . Bu klinik kriterlere dayalı tam bir renal yanıt, histolojik tam remisyona karşılık gelebilir veya gelmeyebilir.

**Gecikmiş Terapi**: LN tedavisi, hastalığın seyrinde nispeten erken başlatıldığında, başarılı sonuç elde etme olasılığı daha yüksektir. Hafif bir hastalık olduğu düşünüldüğünde tedavinin gecikmesi, glomerüler hasarın artması, ilerleyici tubulointerstisyel fibrozis, glomerüloskleroz ve dolayısıyla immüsupresif ilaçlara daha az yanıt ile ilişkilendirilebilir (209,213,214).

İnatçı, nüks eden veya hafif hematüri ve/veya subnefrotik proteinüri ile seyreden hastalar sıklıkla "smoldering " fakat aktif hastalığa sahiptir ve ilerleyici böbrek hasarına neden olurlar(207). Belirgin nefron kaybına rağmen , adaptif glomerüler hiperfiltrasyon olması nedeniyle, nefronlar başlangıçta glomerüler filtrasyon hızını (GFR) muhafaza edebilir (215). Bu nedenle başlangıçta, serum kreatinininde çok az yükselme olabilir veya hiç olmayabilir. Buna karşın, nefrit başlangıcından sonra hızlı tanı ve daha sonra uygun tedavinin başlatılması, histolojik alt sınıfa bakılmaksızın, iyileştirilmiş sonuçlarla ilişkilidir (209,214).

**Klinik yanıt elde edilememesi**: Daha iyi, uzun vadeli prognoz ,aktif proliferatif LN'nin tam yanıtı ulaşılması ile ilişkilidir. Yanıt eksikliği ile karşılaştırıldığında, tam veya kısmi yanıt, iyileştirilmiş sonuçlar ile ilişkilidir. Kısmi yanıt, tam yanıtı göre daha fazla nüks olasılığı ve dolayısıyla da tam yanıt elde edenlere göre uzun vadede daha kötü sonuçlarla ilişkilidir.Klinik yanıtı belirlemek için kullanılan ölçütler aşağıda tartışılmaktadır.

Tam yanıt sağlamanın önemi, ağır LN'li 86 hastanın incelendiği Lupus nefriti ortak çalışmasında (Lupus Nephritis Collaborative Study) bir raporda gösterilmiştir(216,217).Tam yanıt alan hastaların (tüm hastaların % 43'ü) (örn aktif idrar sedimenti olmayan , serum

kreatinin  $\leq 1.4$  mg / dL [124 mikromol / L] ve protein atılımı  $\leq 330$  mg / gün) olan, beş yıllık böbrek sağkalım oranı tam yanıt olmayanlarla kıyaslandığında yüzde 46 ya karşı yüzde 92 idi ,10 yıllık böbrek sağkalımı yüzde 31'e karşı yüzde 94 idi.Hasta sağkalımında iyileşme kaydedildi (10 yılda % 60 a karşı %95). Diğerleri tarafından da benzer bulgular bildirilmiştir (218). Kısmi yanıtın değeri ayrıca, şiddetli LN ile aynı 86 yetişkinin, klinik sonuçlar ve kısmi yanıt(proteinüride günde 1.5 g/gün'den az %50 azalma ve stabil serum kreatinini ),tam yanıt ve yanıtız hastalar arasındaki korelasyonunu değerlendiren 10 yıllık bir çalışmada gösterildi (217). Yanıtızlık ile karşılaştırıldığında, parsiyel yanıt, anlamlı derecede daha yüksek böbrek (% 19 'a karşın % 45) ve hasta (% 46'ya karşı % 76) sağkalımı ile ilişkiliydi. Yukarıdaki çalışmadaki gibi, tam yanıt alanlarda (böbrek ve hasta sağkalımı sırasıyla yüzde 94 ve yüzde 96) en iyi sonuçlar elde edilmiştir.

Genel olarak tam yanıtın elde edilmesini öngören özellikler; tedavide dört hafta sonra stabil renal fonksiyon, böbrek biyopsisinde düşük kroniklik indeksi, beyaz ırk ve başlangıçtaki düşük proteinüri ve serum kreatinin konsantrasyonudur (219). Öte yandan, erkek cinsiyet ve lupus tanısı konduğunda nefritin erken ortaya çıkması ,daha düşük sürekli tam yanıt oranı ile ilişkili olabilir(220).

**Relaps:** LN'nin nüksetmesi (nefritik alevlenme [hematüri ve serum kreatinin düzeyinde artma ile karakterize] veya proteinürik alevlenmeler [stabil bir serum kreatinini ile artmış proteinüri ile karakterize ]) ve tedaviye yanıt eksikliği ,artan kronik böbrek hastalığı riski ile ilişkilidir(216,221-223).

**Lupus nefrit sınıflandırılması:** Diffüz LN'de aktivite derecesinin (aktif enflamasyon) ve kroniklik derecesinin (glomerüler skar, tubulointerstisyel fibroz ve atrofi) prognostik ve terapötik önemi biraz tartışmalıdır(211,224-226).

2004 Uluslararası Nefroloji Birliği / Renal Patoloji Derneği (ISN / RPS) sınıflandırma sistemine dayanan çalışmalar, aktif ve kronik lezyonların varlığı veya yokluğu ile tanımlanan yeni alt sınıfların yararlılığını açıklığa kavuşturmaya yardımcı olacaktır. Retrospektif çalışmalarda çelişkili bulgular bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda IV-S (segmental) ve IV-G (global ) alt gruplar arasındaki çok az klinik veya prognostik fark bildirilmişken, başka bir çalışmada tedaviden sonra persistan IV-G sınıfı biyopsi bulguları olanlarda 10 yıllık renal sağkalım, daha kötü saptanmıştır (227-230). Buna ek olarak, bazı araştırmacılar,sınıf IV-G (A [aktif lezyon var])nin immünsupresif rejimlerle en iyi prognoza sahip olacağını öne sürerken , sınıf IV-S (A/C [hem aktif hem de kronik lezyonlar])in immünsupresif tedaviye daha az duyarlı olacağını savunmaktadır (231).Günümüzde tedavi kararı verirken "global " ve "segmental" endekslerini düzenli olarak kullanmıyoruz.

Aşağıdaki klinik korelasyonlar büyük oranda sınıf IV-G (A ve A / C) ve IV-S (A ve A/C) hastalıklarıyla ilişkili ,sınıf IV hastalığının daha önceki karakterizasyonuna dayanmaktadır:

- 135 sınıf IV biyopsi ile yapılan bir pilot çalışmada sırasıyla yüzde 65 ve 35'inde global ve segmental diffüz nefrit tespit edildi (224).

- Etkili immünsupresif tedaviye rağmen, inflamasyon çözüldükten sonraki bir süre boyunca ilerleyici skar oluşabilir. Bu fonksiyonel düşüş genellikle mülayim bir idrar sedimenti ve böbrek biyopsisinde hiç olmayan veya az olan aktif bir inflamasyon ile belirgin skar ile ilişkilidir.

**İrk ve etnisite:** Bir takım çalışmalar, siyah (Afrikalı-Amerikalı veya Afrika-Karayıpler) ve Hispanik hastalarda, Hispanik olmayan beyaz hastalarla karşılaştırıldığında daha kötü sonuçlar verdi(208,219,221,232-237). Siyah ve Hispanik hastalarda görülen olumsuz sonuçlar, sosyoekonomik faktörler, biyolojik -genetik faktörler ve/veya hastalığın başlangıcında daha şiddetli hastalığa bağlı olabilir (219,232-235,238,239).

### **2.7.1.İmmüsupresif olmayan tedavi**

Lupus nefritinde (LN) geç progresyon , herhangi bir kronik böbrek hastalığında olduğu gibi, çoğunlukla intraglomerüler hipertansiyon gibi non-immünolojik faktörlerden kaynaklanmaktadır (215,240,241).Kronik böbrek hastalığı, artmış koroner kalp hastalığı morbidite ve mortalitesi ile ilişkilidir. Sonuç olarak, kronik böbrek hastalığı olan hastalar tipik olarak aşağıdaki rejimle tedavi edilir:

- Agresif antihipertansif ve proteinürisi olan hastalarda renin-anjiyotensin sisteminin blokajıyla antiproteinürik tedavi (örn anjiyotensin dönüştürücü enzim [ACE] inhibitörü veya anjiyotensin II reseptör bloker [ARB]).
- Kronik böbrek hastalığı kardiyovasküler morbidite ve mortalite için bir risk faktörü olduğu için, statin tedavisi ile lipid düşürücü tedavi. Buna ek olarak, statinlerin altta yatan böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatabileceği konusunda zayıf ve tutarsız kanıtlar vardır.

**İmmüsupresif tedavi ilkeleri:** Proliferatif lupus nefriti (LN) için immüsupresif tedavi indüksiyon ve idame evrelerinden oluşur:

- Başlangıç (indüksiyon) tedavisi, böbrek yanıtı elde etmek için güçlü antienflamatuar ve immüsupresif ilaçların uygulanmasını içerir. İlk tedavi periyodunun süresi değişir; üç ay gibi kısa veya bir yıl kadar uzun olabilir, ancak ortalama yaklaşık altı aydır.
- Böbrek yanıtına bir kez ulaşıldığında, nüks etmeyi önlemek için uzun süreli, daha az agresif olan idame immüsupresif tedavi verilir.

**İmmüsupresif tedavinin amacı :** İmmüsupresif tedavinin amacı, inflammatuar ve immünolojik yanıtın baskılanması ve tam yanıt elde edilmesidir. Tam yanıtın tanımı aşağıda sunulmuştur. Yukarıda belirtildiği gibi, böbrek yanıtını elde edememek , özellikle de tam yanıt, proliferatif LN'li hastalarda daha kötü sonuçlarla ilişkilidir.

**Tam cevap ile tam remisyon:** Klinik "yanıt" ile histolojik "remisyon" eş anlamlı değildir.Sadece aktif inflammatuar lezyonların yokluğunu gösteren tekrarlanan bir böbrek biyopsisi, tam remisyonu gösterebilir. Bazı uzmanlar, proliferatif LN için tedavi edilen hastalarda tekrarlayan böbrek biyopsilerini rutin olarak yaparlar (tedaviye klinik cevaba bakılmaksızın) ve bazı randomize çalışmalara rutin biyopsiler de dahil edilmiştir. Bununla birlikte, yaygın uygulamada, proliferatif LN için tedavi edilen hastaların çoğunda, tedavinin histolojik etkilerini belirlemek için tekrar böbrek biyopsisi yapılmaz. Bunun yerine, genellikle serum kreatinin, idrar protein atılımı ve idrar mikroskopisi gibi klinik ölçümlerle takip edilirler. Bu parametreler, tedaviye klinik yanıtı değerlendirmek için kullanılır. İmmüsupresif tedavi uygulanan proliferatif LN'li hastalarda tam yanıt tanımı konusunda fikir birliği yoktur. Bu hastalar arasında inflamasyonun azalması genellikle protein atılımında azalma, serum kreatinin düzeyinde azalma veya stabilizasyon ve hematüri, piyüri ve selüler silendirlerin kaybolması ile karakterizedir. Dolayısıyla, tam cevap tanımlarının çoğunda şu unsurlar yer almıştır:

• **İdrar proteini atılımında önemli azalma** - Klinik çalışmalar proteinüri yanıtının çeşitli tanımlarını kullandı. Lupus nefriti ortak çalışma grubu, örneğin, tam proteinüri yanıtını protein atılımını  $\leq 0.33$  g/gün olarak tanımladı (216). Aspreva Lupus Yönetim Çalışması (ALMS), Rituximab ile Lupus Nefrit Değerlendirmesi (LUNAR) ve Abatacept ve Siklofosfamid Kombinasyon Etkinlik ve Güvenlilik Çalışması (ACCESS) gibi kapsamlı randomize çalışmalar, tam proteinüri yanıtını  $\leq 0.5$  g/gün olarak tanımlarken (242-244), Avrupa Lupus Nefrit Çalışması (ELNT)  $< 1.0$  g/gün olarak tanımladı (245).

• **Serum kreatinin düzeyinin iyileşmesi veya stabilizasyonu** - Tam klinik yanıt alan hastalarda böbrek fonksiyonu farklı çalışmalarda farklı şekilde tanımlanmıştır; normal serum kreatinin (242), serum kreatinin  $< 1,2$  mg / dL (106 mikromol / L) (243), serum kreatinin  $\leq 1.4$  mg / dL (124 mikromol / L) olması (216) veya serum kreatininin bazal değerinin % 15-25'inde olmasıdır (243-244).

• **İdrar sedimentinin iyileşmesi** - Klinik çalışmalarda tam yanıt için verilen çoğu tanımlamada, idrar sedimentinde iyileşme gerekiyordu. Birkaç araştırma, eritrosit sayısının  $\leq 10$ /hpf veya  $\leq 5$ /hpf olmasını belirtirken (216,244), diğerleri eritrosit silendirlerinin de olmamasını gerektirdiğini belirtmiştir (242).

Diffüz proliferatif LN'nin birkaç çalışmasında altı aylık indüksiyon tedavisinden sonra günde 1 ile 1.6 g arasında değişen proteinüri, tatmin edici uzun vadeli renal bulgularla ilişkilirdi (246,247).

### 2.7.2. Başlangıç (indüksiyon) tedavisi

Başlangıç (indüksiyon) tedavisi, böbrek yanıtını indüklemek ve hastalığı inaktive etmek için verilen yoğun tedavi rejimini ifade eder. Amerikan Romatizma Koleji (ACR) ve KDIGO glomerulonefrit klinik uygulama kılavuzları ve Romatizmaya karşı ortak Avrupa Birliği ve Avrupa Renal Birliği-Avrupa Diyaliz ve Transplantasyon Derneği (EULAR/ERA-EDTA) kılavuzlarına göre başlangıç tedavisi intravenöz (veya oral) siklofosfamid ya da mikofenolat mofetil ile kombine glukokortikoidlerden oluşmalıdır (16,205,206). Başlangıç tedavisinin ilk üç ayında klinik olarak böbrek hastalığının ilerlemesi (örn serum kreatinin ve/veya proteinürinin kötüleşmesi) varsa immünespresif ajan değiştirilmelidir (yani, siklofosfamid mikofenolat mofetil ile değiştirilir veya mikofenolat mofetil siklofosfamid ile değiştirilir). İndüksiyon tedavisini, nüks sıklığını azaltmak ve tedaviyle ilgili toksisiteyi en aza indirmek için tasarlanmış daha uzun süreli idame tedavisi izlemektedir.

LN'li hastalarda indüksiyon tedavisi için başlangıç dozu ve daha sonra glukokortikoidlerin azaltılması ile ilgili fikir birliği yoktur. Potansiyel rejimler aşağıda sunulmuştur. Bir siklofosfamid esaslı indüksiyon rejimi seçilirse, spesifik doz ile ilgili öneriler aşağıda tartışılmaktadır. İlk terapi olarak bir mikofenolat mofetil esaslı rejim seçilirse, tercih edilen doz, aşağıda tartışılan Aspreva Lupus Yönetim Çalışmasında (ALMS) kullanılan dozdur.

**Glukokortikoidler:** Başlangıç tedavisi için tek başına glukokortikoid tedavisi, siklofosfamid artı glukokortikoidlere kıyasla, uzun süreli etkinliğin anlamlı olarak daha düşük olması ile ilişkilidir. Ciddi aktif hastalığı olan hastalarda (örn akut böbrek hasarı, kresentik glomerulonefrit, şiddetli ekstrarenal hastalık), glukokortikoid tedavisi intravenöz pulse metilprednizolon (günde 30 dakika boyunca günde 250 ile 1000 mg, üç gün süreyle) ile hızlı bir immünespresif etki başlatmak için verilir. Konvansiyonel oral prednizon dozları, bu

hastalarda etkisiz olabilir ve glukokortikoid tedavisi ile aynı anda başlatılan intravenöz siklofosfamide verilen yanıt 10 ile 14 gün arasında görülmez. Şiddetli aktif hastalığı olmayan hastalarda, alışılmalı dozlarda oral glukokortikoidler (örn 60 mg/gün prednizon) puls tedavi verilmeden kullanılır. Ciddi LN'li hastalar arasında hızlı yanıt sağlanması için verilen puls metilprednizolonun faydası, esas olarak, hızlı ilerleyen (kresentik) glomerülonefritli hastalarda etkinliğin gösterilmesiyle elde edilmiştir.

**Glukokortikoid dozu:**Yukarıda belirtildiği gibi şiddetli aktif hastalığı olan hastalar oral glukokortikoidlerin başlamasından önce pulse metilprednizolon (genellikle 500 mg/gün, iki ile üç gün süreyle) almalıdır. En iyi oral glukokortikoid rejim konusunda fikir birliği yoktur ve bir rejimin diğerine göre üstün olduğunu gösteren herhangi bir veri yoktur. Bir seçenek, aşağıda tanımlanan ALMS çalışmasında kullanılan glukokortikoid azaltılmasıdır. Oral prednizolon 60 mg/gün dozunda başlandı, daha sonra iki haftada bir 10 mg/gün azaltılarak 40 mg/gün'e ulaşıldı. Daha sonra doz 10 mg/gün'e ulaşana kadar 5 mg/gün azaltıldı.Hasta dört hafta boyunca stabilse daha fazla doz azaltmaya izin verildi. Bir başka seçenek, lupus nefriti ortak çalışma grubu tarafından kullanılan doz azaltma rejimidir.

**Siklofosfamid ve mikofenolat mofetil arasında seçim :** Hem siklofosfamid hem de mikofenolat mofetil, proliferatif LN tedavisinde tercih edilen ajanlardır. Karşılaştırmalı çalışmalar, birinin diğerinden üstün olduğunu ortaya koymaz. Bununla birlikte, bu iki ilaç arasında seçimini etkileyen bazı faktörler:

- Siyah ve Hispanik hastalarda mikofenolat mofetil çoğunlukla tercih edilir, çünkü sınırlı veriler bu kişilerde mikofenolat mofetilin daha etkili olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgular aşağıda sunulmuştur.
- Siklofosfamid fertilitiyi olumsuz yönde etkileyebileceğinden,doğurganlık çağındaki kadınlarda genellikle mikofenolat mofetil tercih edilir.

**Siklofosfamid** - Bir dizi klinik çalışma proliferatif LN'li hastalarda tek başına glukokortikoidlerle veya azatioprin ile karşılaştırıldığında intravenöz siklofosfamid artı glukokortikoidlerin renal sağkalım üzerine yararı olduğunu göstermiştir.

**Siklofosfamidin etkinliği:** Ulusal Sağlık Enstitülerinde (NIH) yapılan çalışmalarda , aylık intravenöz siklofosfamid artı prednizon ile azatioprin artı prednizon veya tek başına prednizon tedavisi karşılaştırıldı (248,249). Hayatta kalanlar arasında böbrek yetmezliğinden kaçınma ihtimali 10 ile 12 yıl arasında intravenöz siklofosfamid ile % 90, azatioprin ile % 60 ve tek başına prednizone ile % 20'dir (248). NIH ve diğer çalışmalarda, azatioprin ile yapılan sonuçlar,izlemin ilk 10 yılında tek başına prednizon alanlardan daha iyiydi, ancak daha uzun takip süresince daha iyi değildi ve siklofosfamidten açıkça daha düşüktü (248,250).

Intravenöz siklofosfamid artı glukokortikoid ve sadece glukokortikoidler arasında sonuçtaki bu farklılıklar birkaç yıldan sonra belirginleşti. Örneğin, NIH çalışmalarından birinde, tedavi başarısızlığı (serum kreatininin iki katına çıkması, ek immunsupresyon tedavi gerektirmesi veya ölüm olarak tanımlandı) kombinasyon tedavisinde , tek başına metilprednizolondan anlamlı olarak daha düşüktü (251). Bununla birlikte, tedavi başarısızlık eğrileri iki ile üç yıl arasında değişmedi(251) ve son dönem böbrek yetmezliği (SDBH) eğrisi beş yıl ya da daha fazla zamana kadar değişmemiştir (248).

2004 meta analizinde, siklofosfamid artı glukokortikoidler tek başına glukokortikoidlerle karşılaştırıldığında (çoğu hasta NIH çalışmalarındandı), 228 hastanın dört çalışmasında serum kreatinin düzeyini ikiye katlama riskini anlamlı şekilde azalttı (% 40 a karşı %24, risk oranı [RR] 0.59 ,% 95 CI 0.4-0.88), 226 hastanın beş çalışmasında mortalite üzerinde herhangi bir etkisi yoktu (%17 ye karşı % 21, RR 0.98,% 95 CI 0.53-1.82) ve 147 hastanın üç çalışmasında overyan yetmezlik riskini arttırdı (%19 a karşı %47 , RR 2.18,% 95 CI 1.1-4.34) (250).

Toksisite ile ilgili kaygıların bir sonucu olarak, daha az yoğun siklofosfamid rejimleri değerlendirildi. Daha az yoğun rejimin etkinliği birçok çalışmada değerlendirilmiştir (243,245,247,252,253). Örneğin,Avrupa Lupus Nefrit Çalışması (ELNT), ağırlıklı olarak hafif ile orta derecede böbrek yetmezliği olan ortalama kreatinin 1.15 mg / dL [102 mikromol / L] olan beyaz hastaların medyan değerlerinde eşdeğer sonuçlar veren karşılaştırmalı bir çalışmadır ; 41 ay daha kısa (daha düşük doz, yani toplam altı doz, iki haftada bir intravenöz olarak 500 mg) ve daha uzun (daha yüksek dozda) intravenöz siklofosfamid rejimleri ile her birinde azatioprin ile idame tedavisi uygulanmıştır (245). Sonuçlardaki benzerlik, başlangıçtaki böbrek fonksiyonu ne olursa olsun, 10 yıl devam etti (254). Çok değişkenli analizde, tedaviye iyi erken yanıt, uzun dönem sonuçları daha iyi öngörmüştür (255). Bu düşük doz siklofosfamid rejimi, siyah ve Hispanik hastaların büyük bir bölümünü içeren Abatacept ve Siklofosfamid Kombinasyon Etkinliği ve Güvenliği Çalışmasında (ACCESS) da etkili olmuştur (243).

Puls intravenöz siklofosfamid diffüz proliferatif LN'de indüksiyon tedavisi için en iyi çalışılmış ve en yaygın olarak kullanılmasına rağmen ,günlük oral siklofosfamid de kullanılmıştır (246,252,256), bunlar arasında kısa süreli bir rejim, ardından da azatioprin veya siklosporin idame tedavisi izlemektedir (256).

**Siklofosfamid dozu:** Siklofosfamid kullanılıyorsa, çoğu uzman, hastanın ırkı ve etnik kökenine bakılmaksızın ACCESS ve Avrupa Lupus Nefrit(Euro-Lupus Nephritis trials, ELNT) çalışmasında uygulanan daha kısa (düşük doz) süreli rejimi, NIH çalışmasında uygulanan daha uzun (yüksek dozda)süreli rejime tercih eder. Düşük doz rejim, iki haftada bir 500 mg intravenöz siklofosfamid, toplam altı dozdan oluşur. Buna karşın, bazı otoriteler Afrikalı-Amerikalı, Afrika-Karayipler ve Hispanik hastalarda siklofosfamid kullanırken daha uzun (yüksek dozda) NIH rejimini tercih ederler ve Hispanik olmayan beyaz hastalarda daha kısa (düşük doz) rejimi kullanırlar.

NIH denemelerinde kullanılan daha uzun ve yüksek doz rejimi, altı ile yedi ay boyunca aylık puls intravenöz siklofosfamid (0.5 ile 1 g / m<sup>2</sup>) tedavisini içerir. Siklofosfamidin ilk pulsundan (genellikle infüzyon sonrası 10 ile 14 gün) sonra lökositin en düşük değeri 4000 / µl'den düşükse ve/veya mutlak nötrofil sayısı (ANC) 1500 / µl'den az ise, bir sonraki infüzyonda doz 0.25 g/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı kadar azaltılır veya sayılar çok düşükse geçici olarak doz atlanır.Öte yandan, toplam beyaz küre sayısı 4000/ µL'den fazlaysa, ANC 1500 / µL'den fazlaysa ve hasta düzelmediyse, bir sonraki infüzyonda siklofosfamid dozu 0.25 g / m<sup>2</sup> artırılabilir. Maksimum doz 1 g/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanıdır.

Yukarıda belirtildiği gibi, bazı uzmanlar intravenöz siklofosfamid yerine oral siklofosfamid kullanmaktadır. Oral siklofosfamid kullanılıyorsa, doz tipik olarak günde 1.0 mg / kg olup, günde 1.5 mg / kg'a kadar titre edilir(beyaz küre hücresi [WBC] sayısı 3000 hücre / mikroL'den ve ANC değerini 1500 hücre / mikroL'den daha büyük tutmak için doz gerektiği gibi azaltılır),bu tedavi iki ile dört ay devam eder. Siklofosfamid ile ilk tedaviden

sonra, uzun süreli (idame ) tedavi, erken NIH çalışmalarında kullanılan daha uzun süreli siklofosfamidten ziyade, azatiyoprin veya mikofenolat mofetil ile başlar.

**Mikofenolat mofetil:** Mikofenolat mofetil, proliferatif LN için başlangıç tedavisi olarak siklofosfamide alternatiftir. Birkaç prospektif çalışma, mikofenolat mofetilin siklofosfamide en azından eşdeğer (ancak üstün değil) olduğunu belirtmiştir.

**Mikofenolat mofetilin etkinliği:** En iyi veriler LN'li 370 hastada indüksiyon tedavisini mikofenolat mofetil veya siklofosfamid ile karşılaştıran uluslararası bir araştırmadan elde edilmiştir: yüzde 68'inde lupus membranöz nefropati ile veya birlikte olmayan diffüz proliferatif LN mevcuttu; lupus membranöz nefropati ile olan veya olmayan fokal proliferatif LN li hasta yüzde 16 ve saf lupus membranöz nefropati bulunan hasta % 16 idi (242). Ortalama idrar protein-kreatinin oranı 4.1, serum kreatinin ortalaması 1.1 mg / dL (100 mikromol / L) idi. Aşağıdaki rejimler kullanılmıştır:

- Mikofenolat mofetil (1.haftada günde iki kez 0.5 g, 2.haftada günde iki kez 1 g ve sonrası için hedef günde iki defa 1,5 g veya tolere edilemezse günde iki ile üç kez 1 gr ). Mikofenolat mofetil yemeklerden önce ve bir bardak su ile alınmıştır.
- Aylık intravenöz siklofosfamid (0.75 g / m<sup>2</sup> ilk doz, ardından 0.5 ile 1 g/m<sup>2</sup> beş kez infüzyon).
- Tüm hastalar ayrıca oral glukokortikoidlerle (prednizolon veya eşdeğer başka bir preparat dozu ile) tedavi edildi. Bu çalışmada kullanılan prednizolon rejimi yukarıda sunulmuştur.

Birincil sonlanım, idrar protein-kreatinin oranınının 3'ten az olması veya en az % 50 oranında azalma ve serum kreatinininde stabilizasyon veya düzelmenin sağlanmasıdır. İkincil sonlanım, tam renal remisyon, sistemik hastalık aktivitesi ve güvenlik idi.

24 haftalık dönemde ,gruplar arasında birincil sonlanım veya sekonder sonlanım noktaları (yüzde 53 e karşı yüzde 56 ) elde eden hastaların yüzdesinde, fokal veya yaygın proliferatif LN'li hastalarla lupus membranöz nefropati bulunan hastalar arasındaki yanıt oranında veya olumsuz etkiler açısından bir fark yoktu. Post-hoc analizinde, mikofenolat mofetil terapisi, siyah ve Hispanik hastalarda (% 39'a karşı % 60, odds ratio [OR] 2.4,% 95 CI 1.1-5.4) anlamlı derecede yüksek yanıt oranı ile ilişkilendirilmiştir (257). Siyahlarda siklofosfamid ile ilişkili daha kötü sonuçlar başka bir çalışmada da görüldü (232) , ancak diğer araştırmacılar siklofosfamid yanıtına ırksal farklılıklar bulamamıştı (258).

2846 hastayı kapsayan 45 çalışmayı içeren bir meta-analizde, siklofosfamid ve mikofenolat mofetil esaslı indüksiyon tedavisi arasında mortalite, SDBH insidansı ve indüksiyon sırasında nüks açısından anlamlı farklılıklar bulunmadı (259,260). Bununla birlikte, mikofenolat mofetil, sayısal olarak daha yüksek tam yanıt oranı verdi (%13.8 e karşı %19.5), ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Major enfeksiyonlar her iki ilaçla da benzerdi, ancak mikofenolat mofetil terapisi daha az ovaryan yetmezliği ve alopesi ile sonuçlandı. Bu çalışmaların bulguları ve meta-analizleri, siklofosfamid ile karşılaştırıldığında mikofenolat mofetil indüksiyon rejiminin benzer etkinlik sunduğunu ortaya koymaktadır. Buna ek olarak, sınırlı veriler, mikofenolat mofetilin siklofosfamidten daha etkili olabileceğini ve bu nedenle siyah ve Hispanik hastalarda tercih edilebileceğini göstermektedir (232,257) , ancak post-hoc analizine dayanmaktadır.



Mikofenolat mofetil çalışmalarında bulgulara kısıtlamalar getirilmiştir (261). Örnek olarak, çalışmaların çoğunda takip süresi kısa (6 ile 12 ay) idi (242,262). Bu önemli kısıtlama , siklofosfamid artı glukokortikoidleri tek başına glukokortikoidlerle karşılaştıran daha önceki çalışmalarla vurgulanmıştır; bu çalışmalarda(251); siklofosfamid tedavisinin böbrek fonksiyonunu korumadaki avantajı üç ile beş yıl boyunca gözlenmemiştir. Bu nedenle, böbrek sonuçlarının mikofenolat mofetil ile siklofosfamid arasında benzer olup olmadığını belirlemek için daha uzun süreli izlem gereklidir.

**Mikofenolat mofetilin dozu:** Mikofenolat mofetil kullanılıyorsa, ALMS çalışmasında kullanılan rejim tercih edilir (242). Spesifik olarak, birinci hafta boyunca günde iki kez 0.5 g mikofenolat mofetil verilir, daha sonra ikinci haftada günde iki defa 1 g verilir ve bundan sonra da günde iki kez 1.5 g olmak üzere doz arttırılır. Eğer günde iki kez 1.5 g tolere edilmezse, dozu günde üç kere 1 g olarak değiştirilir; hala tolere edilmezse, dozu günde iki kez 1 g'a düşürülür. Bu dozlarda mikofenolat mofetile altı ay boyunca devam edilir.

**Başlangıç (indüksiyon) tedavi sırasında hastaların monitorizasyonu:** İlk (indüksiyon) immünsupresif tedavi sırasında, tipik olarak ilk üç ay boyunca 2-4 haftada bir takip planlanır. Stabil hastalarda, takipler arasındaki süre iki ile üç ayda bir uzatılabilir. Bu takiplerin amacı hastanın tedaviye yanıtını (klinik bir yanıt elde edilip edilmediğini) ve rejimin toksisitesini (yan etki, immünsupresyon nedeniyle oluşan enfeksiyonlar) değerlendirmektir. Bu takipler sırasında aşağıdaki veriler elde edilmektedir:

- Öykü ve fizik muayene
- İdrar protein atılım miktarının belirlenmesi (genellikle spot idrar proteini-kreatinin oranı kullanılır, ancak bazı uzmanlar 24 saatlik idrarda protein atılımını tercih eder).
- Serum kreatinin
- İdrar analizi (mikroskopik olarak)
- Serum kompleman seviyeleri (C3 ve C4) ve anti-DNA antikor seviyeleri
- Tam kan sayımı (yüksek doz siklofosfamid alan hastalarda haftalık olarak izlenir) ve karaciğer fonksiyon testleri
- Bazı uzmanlar ayrıca eritrosit sedimentasyon hızını (ESR) izlemektedir.

**Daha az tercih edilen tedaviler:** Kalsinörin inhibitörleri (takrolimus gibi), rituksimab gibi B hücrelerine yönelik tedaviler ve abatacept gibi costimulatör blokerleri , LN'li hastalarda indüksiyon tedavisi olarak incelenmiştir. Bununla birlikte siklofosfamid ve mikofenolat mofetil tercih edilen ajanlar olmaya devam etmektedir.

**Ritüksimab:** Proliferatif LN'de indüksiyon tedavisi için glukokortikoidler ve mikofenolat mofetil ile kombine rituksimab tedavisinin etkisi, çok uluslu Lupus Nefrit değerlendirmesinde Rituximab ile (LUNAR) yapılan çalışmada değerlendirildi (244) . Sınıf III veya Sınıf IV LN'li hastalar (n = 144) intravenöz plasebo infüzyonu veya başlangıçta, 15 gün sonra ,24. ve 26. haftada 1 g rituksimab infüzyonu almak üzere randomize edildi. Tüm hastalara günde üç kez en az 52 hafta boyunca 1 g'a kadar mikofenolat mofetil, tedavinin ilk üç gününde iki kez 1000 mg'lık intravenöz metilprednizolon ve azaltılan dozlarda prednizon verildi. Hastalar, komple veya parsiyel yanıt oluşumu için 52 hafta boyunca takip edildi. Aşağıdaki bulgular kaydedildi:

- Tam veya kısmi yanıt insidansı rituximab tedavisinde, plaseboyla karşılaştırıldığında nispeten daha yüksekti (yüzde 46'ya karşı yüzde 57), ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

- Rituksimab plaseboya kıyasla ,anti-DNA titrelerinde daha büyük düşüşler ve kompleman düzeylerinde daha fazla düzelme sağladı.

- Rituximab grubunda iki hasta öldü, ancak bunlar rituximab ile ilişkili düşünülmedi. Ciddi enfeksiyon ve hastaneye yatma sıklığı, en azından kısa vadede, rituksimab ve plasebo ile benzerdi.

Dolayısıyla, proliferatif LN için indüksiyon tedavisi olarak rituksimab kullanımını destekleyecek yeterli veri yoktur.

### 2.7.3. İdame tedavisi

Proliferatif lupus nefriti (LN) olan hastaların yüzde 50 ye yakını immünsupresif tedavinin azaltılması veya kesilmesi sonrası nüks etmektedir (263-268). Nüks oranları 100 hasta-yılda yüzde 5-15 arasında değişmekte olup , ilk beş yıllık takip süresi için 100 hasta-yıl başına ortalama olarak yaklaşık 8 hastadır (268). Relaps, indüksiyon terapisi ile tam yanıtta ziyade parsiyel yanıtta daha sık görülür. Böylece, bir hasta tam veya kısmi bir yanıt elde ettiğinde, immünsupresif tedavi, yanıtın devam etmesine yardımcı olmak ve son dönem böbrek yetmezliği (SDBH) geliştirme riskini azaltmak için sürdürülür(idame tedavi) . Bu öneri, KDIGO glomerulonefrit için klinik uygulama kılavuzları tarafından yapılanlarla uyumludur(16).

**İdame tedavisi için ajan seçimi:** LN'li hastalarda idame tedavisi için en yaygın kullanılan iki ilaç mikofenolat mofetil ve azatioprin'dir. Genel olarak, idame tedavisi olarak mikofenolat mofetil, azatioprin veya diğer ilaçlara tercih edilir. Ksantin oksidaz inhibitörü ile tedaviye ihtiyaç duyan gutlu hastalarda da mikofenolat mofetil tercih edilir (azatioprin kontrendikedir). 12 ile 24 aylık süreler en iyi çalışılmış olmasına rağmen, idame tedavisinin optimal süresi iyi tanımlanmamıştır (245,247,256,263,269). Bununla birlikte, azatioprin, tam yanıt alan ve hamile kalmak isteyen kadınlarda tercih edilir. Mikofenolat mofetilin konjenital malformasyon ve spontan düşük riski vardır. Bu hastaları mikofenolat mofetilden azatioprine çevirmek, nefrit alevlenmesine neden olabilir (270). Ayrıca, mikofenolat mofetili tolere edemeyen hastalarda idame tedavisi için azatioprin kullanılır. Hem mikofenolat mofetili hem de azatioprini tolere edemeyen hastalar siklosporin veya takrolimus ile tedavi edilebilir. Bir çalışmada, siklosporin azatioprin kadar etkiliydi ancak daha fazla yan etki ile ilişkiliydi (256).

**Mikofenolat mofetil için tercih:** Proliferatif LN'li hastalarda idame tedavisi için en sık kullanılan iki tedavi ajanı olan azatioprin ve mikofenolat mofetil arasındaki seçim en iyi 514 hastayı içeren altı çalışmanın bir meta-analizinde değerlendirildi, bunların üçünde idame tedavisi için mikofenolat mofetil ile azatioprin karşılaştırıldı (259,260). Mortalite riskinde veya SDBH'da anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen, mikofenolat mofetil tedavisi , önemli ölçüde daha düşük renal nüks oranıyla( % 30.2 ye karşılık %16.4) sonuçlanmıştır. Yan etkilerin oranı her iki ilaçla da benzerdi.Özetle, azatioprin ile karşılaştırıldığında mikofenolat mofetil, relaps hızında istatistiksel ve klinik olarak anlamlı bir azalma ile ilişkilidir ve yan etkilerde artış yoktur; her ikisi de siklofosfamidin sürekli kullanımına göre daha üstündür.

**İdame tedaviye yaklaşım:** Başlangıç tedavisiyle tam veya kısmi yanıt elde eden hastalarda idame tedaviyi önerilmektedir. Başlangıç tedavisi olarak intravenöz siklofosfamid alan hastalarda, aşağıdaki kriterlere uyduğunda siklofosfamidin son dozundan iki ile dört hafta sonra idame tedaviye başlanır: beyaz kan hücresi (WBC) sayısı > 3000 hücre / mikroL ve mutlak nötrofil sayısı (ANC) > 1500 hücre / mikroL . ANC 1000 hücre / mikroL den az olduğunda enfeksiyon riski artar. ANC, toplam WBC sayısının ve polimorfonükleer hücrelerin fraksiyonunun ve diferansiyel analizde belirtilen bant formlarının çarpımına eşittir. Başlangıç tedavisi olarak oral siklofosfamid alan hastalarda, siklofosfamidin kesilmesinden hemen sonra, WBC sayısı > 3000 hücre /  $\mu$ L ve ANC > 1500 hücre /  $\mu$ L olması koşuluyla idame tedavi başlatılır.

Başlangıç tedavisi olarak mikofenolat mofetil alan hastalarda, mikofenolat mofetilin dozu genellikle ilk dozdan altı ay sonra kademeli olarak düşürülür. Mikofenolatın uzun süreli dozu genellikle başlangıç dozundan düşüktür. Örnek olarak, başlangıç dozu 2000 ile 3000 mg/gün olmakla birlikte, uzun süreli doz genellikle 1000 ile 2000 mg/gün'dür.

**İdame tedavisinin dozu ve süresi:** İdame tedavinin dozu ve süresi konusundaki yaklaşım, yukarıda sunulan çalışmalarda kullanılan protokollere dayanmaktadır.

- Mikofenolat mofetilin normal tedavi dozu günde iki kez 1000 mg'dır. Stabil hastalarda doz zamanla azaltılır. Bir çalışmada, mikofenolat mofetil dozu birinci yılda 1500 mg / gün, ikinci yılda 1000-1250 mg/gün ve üçüncü yılda 500-1000 mg/gündü (247).
- Azatioprin dozu günde 2 mg / kg olup , günde en fazla 150-200 mg'dir.
- İdame tedavinin süresi 24 ay veya daha uzundur ve bazı uzmanlar, uzun süreli tedavinin üç yıl veya daha uzun süre devam etmesini önermektedir (206).

**İdame tedavi sırasında glukokortikoid tedavisi:** İdame tedavisi alan çoğu hastada düşük doz oral prednizon (veya eşdeğeri) tedavisine devam edilir. Amaç, hastalar arasında değişen ekstrarenal semptomların kontrolü için gerekli minimum prednizon dozuna ulaşmaktır. Farklı çalışmalarda ,idame prednizon dozu günde 0.05-0.2 mg/kg arasında değişmekteydi (245,247,256,263). Asemptomatik olan hastalarda prednizon yavaş yavaş kesilebilir. Prednizon dozu 5 mg / güne ulaştığında, doz azaltma her dört haftada bir 1 mg / gün azalma oranında ilerlemelidir. Bununla birlikte, bazı klinisyenler, düşük doz prednizone tedavisini (örneğin, 5 mg/gün veya daha düşük) tercih etmektedir.

**İdame tedavi süresince hastaları izleme:** Hastalar başlangıç tedavisinden idame immunsupressif rejime geçtiğinde, genellikle hastanın alevlenme veya tedavi toksisitesi yaşayıp yaşamadığını belirlemek için her üç ayda bir takip önerilir. Bu takiplerin bileşenleri şunlardır:

- Öykü ve fizik muayene
- İdrar proteini atılımının ölçülmesi (genellikle idrar protein-kreatinin oranı), idrar analizi
- Serum kreatinini, tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri
- Kompleman seviyeleri (C3 ve C4) ve anti-DNA antikör seviyeleri

### 3. MATERYAL METOD

#### 3.1 Çalışma tasarımı ve hastalar

Bu çalışma 2011-2016 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim dalında yapılan, böbrek biyopsisinde hızlı ilerleyen /kresentrik, fokal ve diffüz proliferatif glomerulonefrit tanısı alan hastaların (>18 yaş, n=68) dosyaları retrospektif incelenerek yapıldı. 2011-2016 yılları arasında böbrek biyopsi yapılan 71 hasta verisi incelendi. Hasta listesi Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'ndan alındı. Alınan hasta listesi içinden 18 yaş altı, böbrek biyopsisi 2011 yılından önce dış merkezde yapılarak, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na konsulte edilen hastalar çıkarıldığında kalan, toplam 68 hastanın verisi, kayıt veri tabanına işlendi.

Hastaların adı, soyadı, yaşı, protokol numaraları, cinsiyeti, kilosu, böbrek biyopsi tarihleri, komorbid durumları (DM, HT, KVS hastalıkları, KBY, romatolojik hastalık), böbrek boyutları, laboratuvar kayıtları (immünoloji değerleri, serum kompleman düzeyleri (C3-C4), tanı anında, 1., 6., 12. aydaki ve son izlem tarihindeki serum kreatinin, spot idrar protein / kreatinin oranı, TİT eritrosit düzeyleri), hemodiyalize girip girmedikleri, plazmafereze alınıp alınmadıkları, remisyon indüksiyon ve idame tedavide aldıkları ilaçlar, son izlem tarihi, sağkalımları, exitus nedenleri, her bir hasta için hazırlanan, olgu rapor forumuna kaydedildi. Hastaların yatış esnasında aldıkları remisyon indüksiyon tedavileri epikrizlerinden ve poliklinik takibince aldıkları idame tedavi nefroloji ve romatoloji poliklinik dosyaları incelenerek kaydedildi.

Tüm hastalar Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıklarınca yapılan ve patolojiye konsulte edilen hastalardan seçildi. Hastaların laboratuvar verileri, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi bünyesindeki Tıbbi Biyokimya laboratuvarında, hastaların böbrek biyopsi tarihi ve hasta listesi Patoloji Anabilim Dalı'nda, hastaların radyolojik incelemeleri aynı Radyodiagnostik Anabilim Dalı'nda ve diğer tüm işlemler Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi bünyesindeki Anabilim dallarınca gerçekleştirilmiştir.

#### 3.2 Veri Toplama ve Hesaplamalar

Hastaların böbrek biyopsi yapıldığı tarihte bakılan laboratuvar verileri bazal değerler, tedavi sonrası 1., 6., 12. aydaki laboratuvar değerleri sırasıyla 1., 6., 12. ay değerleri, son izlem tarihindeki laboratuvar değerleri, son izlem değerleri olarak kaydedildi. 1., 6., 12. ay ve son izlemdeki serum kreatinin ve spot idrar protein zamansal değişimi (delta değeri = bazal değer -sonlanım değeri) hesaplamaları yapıldı.

Tek merkezde yapılan (EÜTF Radyodiagnostik Anabilim Dalı'nda) böbrek ultrasonografisinde böbrek boyutları kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların verilerine, hastane epikriz sistemi, laboratuvar –sonuç kayıt sistemi, nefroloji ve romatoloji poliklinik hasta dosyalarının direkt olarak incelenmesi ile ulaşılmıştır.

#### 3.3 İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Verilerin istatistiksel analizinde öncelikle frekans tabloları ile tüm değişkenler incelenmiş, her bir sürekli değişkene ilişkin tanımlayıcı istatistikler hesaplanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığının incelenmesinde Shapiro-Wilk normallik testi kullanılmıştır. Veriler normal dağılmadığından, iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi; ikiden çok bağımlı grubun karşılaştırılmasında Friedman testi kullanılmıştır. Kategorik veriler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde ki-kare analizinden faydalanılmıştır. Survival analizi Kaplan-Meier yöntemi ile

yapıldı. Bağımsız parametrelerin mortalite üzerindeki etkilerini değerlendirmek için Cox regresyon modeli ve çok değişkenli logistik regresyon analizi kullanılmıştır. Tüm karşılaştırmalarda anlamlılık düzeyi 0,05 alınmıştır. İstatistiksel analizlerde IBM SPSS Versiyon 21.0 istatistiksel paket programı kullanılmıştır.



#### 4. BULGULAR

Bu çalışma; 2011-2016 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapılan, böbrek biyopsisinde proliferatif ,hızlı ilerleyen / kresentik,fokal ve diffüz proliferatif glomerulonefrit tanısı alan hastaların (>18 yaş, n=68) dosyaları retrospektif incelenerek yapıldı.

Hastaların 30'u kadın (%44,1) ,48'i erkekti (%55,9). Yaş ortalaması 55 ( $\pm$  15) idi. Başvuru anında yapılan renal ultrasonografide ,böbrek boyutları kronik böbrek hastalığı ile uyumlu (<10 cm) olan hasta sayısı 7 ( %10,3),böbrek boyutları normal olan hasta sayısı 61 (%89.7) idi.

Komorbid hastalıklar açısından bakıldığında tüm hastalar(n=68) arasında 9 hastanın (%13,2) DM tanısı, 26 hastanın (%38,2) HT tanısı,9 hastanın (%13,2) kronik böbrek hastalığı tanısı, 4'ünde (%5,9) SLE tanısı, 8'inde (%11,8) romatolojik hastalık mevcuttu. Başlangıçta KBH tanısı olan hastalar hemodializsiz izlenmekteydi. Başvuru anında serum kreatinin düzeyleri median 5,3 (min-max:2,1/ 10,9) mg/dl idi. SLE tanısı alan hastaların 3'ü kadın iken,1' i erkekti.

Tüm hastaların serum kompleman düzeylerine bakıldığında 57 hastanın (%83,8) C3 ve C4 düzeyleri normal düzeyde idi. 5 hastanın (%7,4) ise her iki kompleman düzeyi birlikte düşüktü. SLE tanısı olan hastaların serum kompleman düzeylerine bakıldığında 4 hastanın 3'ünde (%75) her iki kompleman düzeyi birlikte düşük iken 1 hastada(%25) C3 düzeyi düşükken ,C4 düzeyi normaldi. Her iki kompleman düzeyi düşük olan 5 hastanın 3'ünde SLE tanısı vardı,diğer 2'si ise ANA ve ANCA negatif,ek hastalıkları yoktu.

ANCA pozitiflik oranına bakıldığında 28 hastada (%41,2) ANCA negatifken ,40 hastada (%58,8) ANCA pozitif saptandı.ANCA pozitif olan hastaların 27 sinde (%67.5) P-ANCA pozitifliği mevcutken , 13 ünde (%32.5) C-ANCA pozitifliği vardı.SLE tanılı hastaların tümünde ise ANCA negatifti. ANCA titrasyon oranları tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1. ANCA titrasyon düzeyleri**

Titration oranı	N	%
<1/40	11	27,5
1/40-1/159	17	42,5
1/160 ve üzeri	12	30
<b>Total</b>	40	100

Hastaların başvuru anında(böbrek biyopsisi yapıldığı zaman) serum kreatinin değeri(mg/dl) ve spot idrar protein/ kreatinin(g/g) oranları tablo 2' de verilmiştir.

**Tablo 2. Başvuru anında serum kreatinin ve spot idrar prt/kr düzeyleri için tanımlayıcı istatistikler**

Başvuru anında	N	Mean	SD	Median	Min-max
serum kr(mg/dl)	68	3,52	2,86	2,74	0,48-11,3
spik(g/g)	68	2,32	2,1	1,6	0,2-9,8

Kr: kreatinin, spik:spot idrar protein/ kreatinin

Başlangıçta mikroskopik hematürisi (TİT eritrosit sayısı>5) olan hasta sayısı 53 (%77,9) idi.

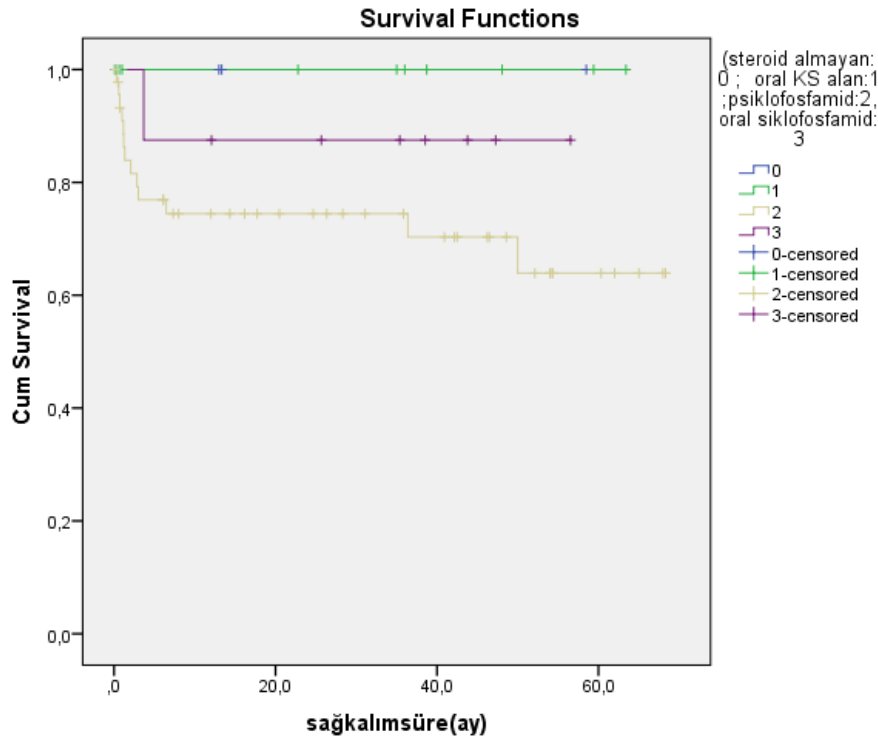
Takibe gelmeyen hastalar(n=5) çıkarıldığında hastaların izlem süresi ort 28(±21,8) ay, median 31(min-max:0, 3-68,3) ay idi.

Tanı sonrası immunsupresif tedavi alan hasta sayısı 65(%95.6), almayan hasta sayısı 3 (%4.4)idi.İmmunsupresif tedavi almayan 3 hastaya bakıldığında ANCA negatiflerdi,serum kompleman düzeyleri normaldi ve 1' i HIV pozitif, hastalık HIV ile ilişkilendirilmişti,anti-retroviral tedavisine devam edildi. 1 hasta morbid obez idi,böbrek lezyonları obeziteye sekonder düşünülüdü,diğer hasta ise kontrole gelmedi.Bu nedenle immunsupresif tedavi almamıştı.

Başlangıç immunsupresif tedavi alan hastaların tümü(n=65) steroid tedavisi aldı. Steroid alan tüm hastalar arasında sadece oral KS alan 11 hasta(%16,9) ,puls siklofosfamid alan 46(%70,8) ve oral siklofosfamid alan 8 hasta(%12,3) vardı. Günlük oral steroid dozu ,puls siklofosfamid alanlarda ortalama 19± 18,81 mg iken ,oral siklofosfamid alanlarda 7,9±7,2 mg idi.Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi(p=0.135).

Oral siklofosfamid alanlarda,puls CyP alanlara göre sağkalım süresi daha uzundu, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi(p=0.338). Oral KS alan hastaların(n=11) %100' ü yaşıyorken, puls siklofosfamid alan 46 hastanın %71,7'si,oral siklofosfamid alan 8 hastanın %87,5' i yaşıyordu.Sağkalım eğrisi şekil 1' de verilmiştir.

Şekil 1. Başlangıç immunsupresif tedavisine göre sağkalım eğrisi



Başlangıç(remisyon indüksiyon) immunsupresif tedavisi olarak IV puls metilprednizolon ve oral kortikosteroid (KS) alan hasta sayısı 55 (%80,9),sadece oral KS tedavi alan hasta sayısı 10 (%14,7), hiç immunsupresif tedavi almayan hasta sayısı ise 3 (%4,4) idi.

Başlangıçta sadece oral KS alan hastaların (n=10) toplam steroid dozu median 3030 mg (min-max:192-3846 mg) ,günlük median doz 9 mg ( min-max:3-64 mg) ,bu hastaların 2'si (%20) oral kortikosteroidi 1 aydan az süre kullanmıştı (median süre:5 gün,min-max:3-7). Bu 2 hasta takibe gelmeyen hastalardı. Diğer 8 hasta(%80) ise takibe gelen ve oral kortikosteroid tedavisini 1 aydan uzun süre kullanan hastalardı,bu hastaların oral KS kullanım süresi median 10,5 ay(min-max:6-40 ay)idi.

Remisyon indüksiyon tedavisi olarak puls metilprednizolon tedavisi alıp oral kortikosteroid ile devam eden hastaların (n=55) PMP dozu çıkarıldıktan sonra günlük oral steroid dozu median 8,87 mg(min-max:3,84-64 mg), aylık oral steroid dozu median 247,3 mg(min-max:115,3-1440 mg) idi. 55 hastanın 5 i oral steroidi 1 aydan az süre kullandı,nedeni ; 2 hasta exitus oldu,diğer 3'ü ise takibe gelmedi. Bu 5 hastanın oral kortikosteroidi kullanma süresi median 15 (min-max:5-21) gün idi. Diğer 50 hastanın oral KS kullandığı süre median 17,5 (min-max:1-60 ) ay idi. Aylık oral steroid doz hesaplanırken ,5 hasta analize katılmadı. Aylık ve günlük dozlar hesaplanırken ise PMP dozunun çıkarılma sebebi, PMP aldıktan sonra takibe gelmeyen ve exitus olan hastalar olması nedeniyle günlük ve aylık doz yükseltmesinden dolayı idi,bu nedenle PMP dozu çıkarıldı.

Remisyon indüksiyon tedavisinde 54 hasta siklofosfamid tedavisi aldı ,bunların 46' sı(%85,2) sadece puls siklofosfamid alırken , 8'i (%14,8) oral siklofosfamid aldı. Doz ile ilgili istatistik verileri tablo 3' te verilmiştir.

**Tablo 3. Puls veya oral siklofosfamid alan hastaların dozu ile ilgili istatistik verileri**

Siklofosfamid alan hasta (n=54)	N	%	Median doz	Min-max doz
Sadece puls toplam doz (g)	46	85,2	2,5	0,5-8
Sadece oral(mg/gün)	8	14,8	62,5	50-100

Oral siklofosfamid alanlar günlük oral , puls siklofosfamid alan hastalar ise 3 haftada bir intravenöz puls siklofosfamid tedavisi aldılar.Sadece oral siklofosfamid alan hastalar median 7,5 (min-max:1,5-37) ay tedavi alırken, sadece IV puls siklofosfamid tedavisi alanlar ort 4,3( $\pm$ 2,82) doz ,median 4(min-max:1-10) doz ve her 3 haftada bir ort 0,61( $\pm$ 0,13) g,median 0,5(min-max:0,5-1) g aldılar.

Tüm hastalar (n=68)arasında 35 hasta idame tedavi almadı,nedenleri arasında takibe gelmeme, hemodiyalize bağımlı olma, tanıdan kısa süre sonra exitus (<3 ay), renal transplantasyon yapılmama ve hiç immunsupresif tedavi almama vardı.

İdame tedavide RTX,AZA,MMF ve CsA verildi.İdame tedavide rituximab ,azatioprin,mikofenolat mofetil alan hastaların verileri tablo 4'te verilmiştir.



**Tablo 4. İdame tedavide kullanılan ilaçların analizi**

İdame tedavi	Doz						Süre (ay)			
	N	%	Mean	SD	Median	Min-Max	Mean	SD	Median	Min-max
RTX	13	19,1	4,19 g	2,91	4 g	5-12	3,5	2,81	3	1-11
AZA	24	35,3	104,17 mg/gün	31,85	100 mg/gün	50-150	30,17	17,45	29,5	6-60
MMF	5	7,35	1900 mg/gün	223,6	2000 mg/gün	1500-2000	21	10,27	24	8-33

RTX ;rituximab, AZA;azatioprin, MMF;mikofenolat mofetil

Hastalar AZA ve MMF'i günlük oral yolla alırken, rituximab değişken periodlarla intravenöz olarak verildi.Tüm hastalar içinde 1 hasta(%1,47) siklosporin A tedavisi aldı,diger tedavi rejimlerini tolere edemeyen hasta, CsA 150 mg/gün 8 ay boyunca aldı.

Tanı anında hemodiyalize giren hasta sayısı 15(%22,1),girmeyen hasta sayısı 53(%77,9) idi. Hemodialize giren hastaların HD e girme süresi median 60(min-max:15-1500) gündü.

Delta değeri = bazal değer -sonlanım değeri olarak hesaplandı. Başlangıçta hemodiyalize giren hastaların delta kr 1.ay median 2(-0,4/8,9) ; delta kr 6.ay median 1,45(-6,1 /7,55); delta kr 12.ay median 2 (0,3/7,7); son izlem delta kr median 1,3( -1,18/ 8,2) idi. Hemodialize giren hastalar arasında 1.,6.,12.ay ve son izlemdaki delta kreatinin değerleri arasında fark ,istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( p=0.078).

Başlangıçta HD' e giren 15 hastanın 5' i(%33,3) HD'den ayrıldı, 10' u(%66,7) HD'e bağımlı idi. Hemodializden ayrılan hastaların son izlemdaki serum kreatinin düzeyi median 3,09 (min-max:1-5,4) mg/dl idi.

Başlangıçta hemodiyalize giren ,sonrasında HD'den bağımsız olan ve HD'e devam eden hastaların aldıkları remisyon indüksiyon tedavileri karşılaştırıldığında; steroid,puls siklofosfamid ve oral siklofosfamid açısından gruplar arasından istatistiksel fark yoktu(p=0.223). Bu hastaların aldıkları idame tedaviler değerlendirildiğinde; her iki grupta RTX alan 1 hasta, HD'den ayrılan grupta AZA alan 2 hasta(%40) ,HD bağımlı kalan grupta 1 hasta(%10) vardı. Her 2 grupta da MMF alan hasta yoktu. HD'den ayrılanlar daha fazla AZA almış olup ,RTX ve AZA alma açısından her 2 grup arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla p=0.591,p=0.171). HD' den ayrılan grupta idame tedavi almayan 3 hasta(%60) vardı, bunun nedenine bakıldığında 2 hastaya renal transplantasyon yapılmıştı(tanıdan sonra 4. ve 8. aylarda).Diğer hastanın neden idame tedavi almadığı anlaşılamadı.

HD' den çıkan 5 hastanın 2' si(%40) plazmafereze girerken ,HD bağımlı 10 hastanın 3'ü (%30) plazmafereze alındı, başlangıçta plazmafereze girmenin hemodiyalizden ayrılma ve bağımlı kalma üzerine etkisi, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı(p=0.699).

Başlangıçta HD' e girip sonrasında bağımsız olan hastalar ile HD' e bağımlı olan grup arasında relaps açısından istatistiksel olarak fark yoktu(p=0.333).

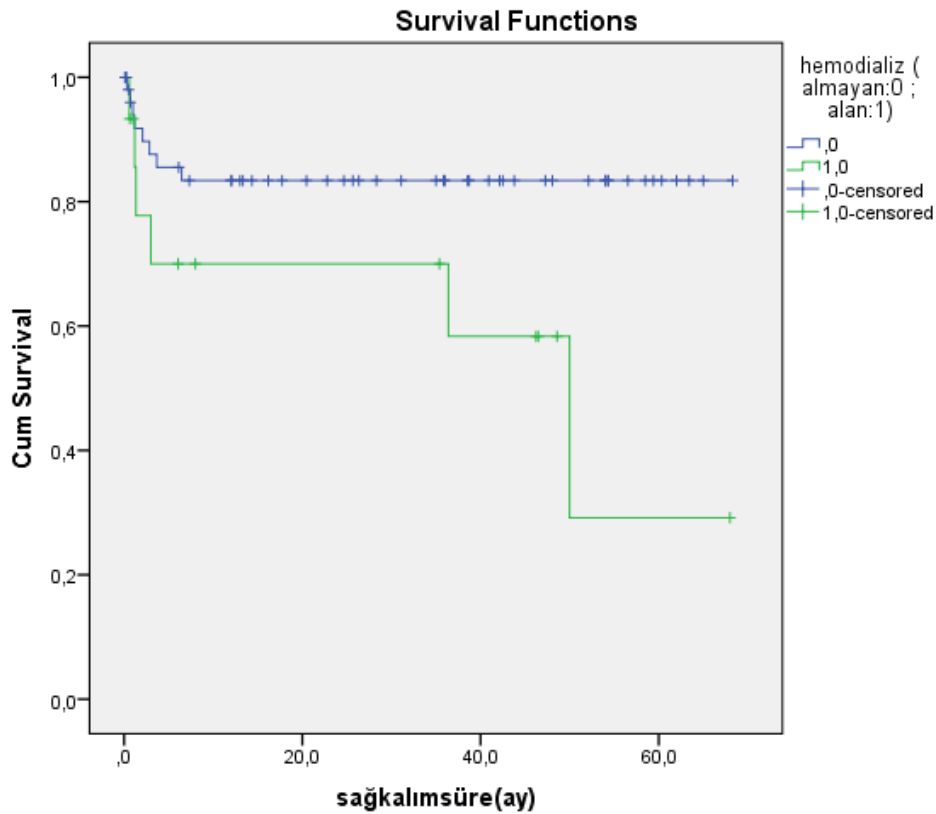
Hemodialize giren grupta delta sipk 1.ay median 0,2(-6,22 / 7,8) ; delta sipk 6.ay median 0,85 (-3,02/2,4) ; delta sipk 12. ay median 2,18(-2,72/ 4,3) ; delta sipk son izlem median 1,5(-0,82/7,8) saptandı. Hemodialize giren hastalar arasında 1.,6.,12.ay ve son izlemdeki sipk düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.014$ ).

Hemodialize giren ve girmeyen hastaların remisyon –indüksiyon tedavisi olarak steroid ,oral ve puls siklofosamid alma açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı( $p=0.614$ ). Hemodialize giren 15 hastanın 12’si (%80) idame immunsupresif tedavi almadı, 3’ü (%20) AZA tedavisi aldı.Hemodialize girmeyen 53 hastanın 23’ü(%43,4) idame immunsupresif tedavi almazken, 25’i (%47,2) idame AZA,5’i(%9,4) idame MMF aldı,HD’ e giren ve girmeyen hastalar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu( $p=0.038$ ). RTX tedavisi açısından değerlendirildiğinde HD’ e giren 15 hastanın 2’si (%13,3) RTX alırken,HD’ e girmeyen 53 hastanın 11’i (%20,8) RTX aldı,gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı( $p=0,717$ ).

Başlangıçta HD’ e giren ve girmeyen hastalar arasında cinsiyet ,eşlik eden hastalıklar ,ANCA pozitifliği ve ANCA tipi ,titrasyon oranları açısından istatistiksel olarak fark yoktu(sırasıyla  $p=0.716$ ,  $p=0.237$ ,  $p=0.244$ ,  $p=0.286$ ,  $p=0.542$ ).

Başlangıçta hemodiyalize girmeyen hastaların ortalama sağkalım süresi 57,3+3,5(50,4-64,3) ay iken , HD’ e giren hastaların ortalama sağkalım süresi 39,1+8,1(23,3-54,9) ay idi.Başlangıçta hemodiyalize giren hastaların sağkalım süresi daha kısaydı.Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi( $p=0.031$ ). Sağkalım eğrisi şekil 2’de verilmiştir.

Şekil 2. Hemodialize girip girmemeye göre sağkalım eğrisi



Tanı anında plazmafereze alınan hasta sayısı 13(%19,1) , alınmayan hasta sayısı 55(%80,9) idi. Plazmaferez seans sayısı median 5(min-max:3-10)idi.

Plazmafereze giren 13 hastanın 5'inde(%38,5) başlangıçta hemodializ gereksinimi oldu.5 hastanın 2'si(%40) hemodiyalizden ayrılırken, 3' ü(%60) hemodiyalize girmeye devam etti.

Başlangıçta plazmafereze alınan hastaların delta kr 1.ay median 1,19(min/max: -1,2/8,9); delta kr 6.ay median 0,38(min/max:-6,1 /4); delta kr 12.ay median 1,11 (0,01 / 4,7) ve son izlemdeki delta kreatinin median 1,15(-1,2/8,2) idi. Plazmafereze alınan hastalar arasında 1.,6.,12.ay ve son izlemdeki delta kreatinin değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( p=0.472).

Plazmafereze giren hastalarda delta sipk 1.ay median 0,3(-2,5/7,8) ; delta sipk 6. ay median 1,03(-0,6/4,1) ; 12.ay sipk median 2,18( 1,1 / 4,1) ve son izlemdeki delta spot idrar protein/kreatinin değişimi median 0,54 (-0,28/7,8) olarak bulundu. Plazmafereze alınan hastalar arasında 1.,6.,12.ay ve son izlemdeki sipk düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.04).

Plazmafereze alınan hastaların bazal,1.,6.,12. ay ve son izlemdeki TİT eritrosit sayılarının karşılaştırması tablo 5 ' te verilmiştir.

**Tablo 5. Plazmafereze alınan hastalarda sırasıyla 1.,6.,12.,son izlemdeki TİT eritrosit sayısı**

<b>TİT eritrosit sayısı=0 Eritrosit sayısı&gt;1=1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
	N	N
<b>Bazal</b>	0	13
<b>1.ay</b>	0	13
<b>6.ay</b>	2	11
<b>12.ay</b>	8	5
<b>Son izlem</b>	8	5

TİT: tam idrar tetkiki ,TİT eritrosit sayısı 0 olan hastalar=0, eritrosit sayısı 1 ve üzeri olan hastalar=1 olarak verildi.

Başlangıçta plazmafereze alınan hastaların tümünde (n=13) başvuru anında TİT eritrosit sayısı 1 ve üzeriydi. Son izlemde TİT' te hiç eritrosit olmayan hasta sayısı 8 idi.Plazmafereze alınan hastaların 1.,6.,12. ay ve son izlemdeki TİT eritrosit sayılarında değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.000).

Plazmafereze giren 13 hastanın 7' si (%53,8) exitus olurken, plazmafereze girmeyen 55 hastanın 7' si(%12,7) exitus oldu. Plazmafereze giren hastalar daha fazla oranda exitus oldu,bu fark istatistiksel

olarak anlamlı idi( $p=0.001$ ) . Bu nedenle plazmafereze giren hastaların başlangıç ve son izlem serum kr ,sipk,TİT düzeyleri ve aldıkları tedavi değerlendirildi.

**Tablo 6.Plazmafereze alınan ve alınmayan hastaların başlangıç ve son izlem serum kreatinin,spot idrar protein/ kreatinin düzeyleri**

	Plazmaferez yapılan(n=13)		Plazmaferez yapılmayan(n=55)		p değeri
	Median	Min-max	Median	Min-max	
Tanı anında kr (mg/dl)	4,1	0,48-10,7	2,39	0,54-11,3	0.165
Tanı anında sipk(g/g krea)	1,2	0,5-9,8	1,7	0,2-8,6	0.553
Son izlem kr(mg/dl)	2,5	0,68-7	1,5	0,49-8,6	0.163
Son izlem sipk(g/g krea)	0,6	0,05-2	0,62	0,01-7	0.579

Sipk ; spot idrar protein/ kreatinin, serum kr; serum kreatinin

Plazmafereze giren ve girmeyen hastaların başlangıç ve son izlem serum kreatinin düzeyi ve sipk düzeyleri median değerleri tablo 6' da verilmiştir. Bu hastalar arasında başlangıç ve son izlem serum kr,sipk değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı,p değerleri tablo 6' da verildi.

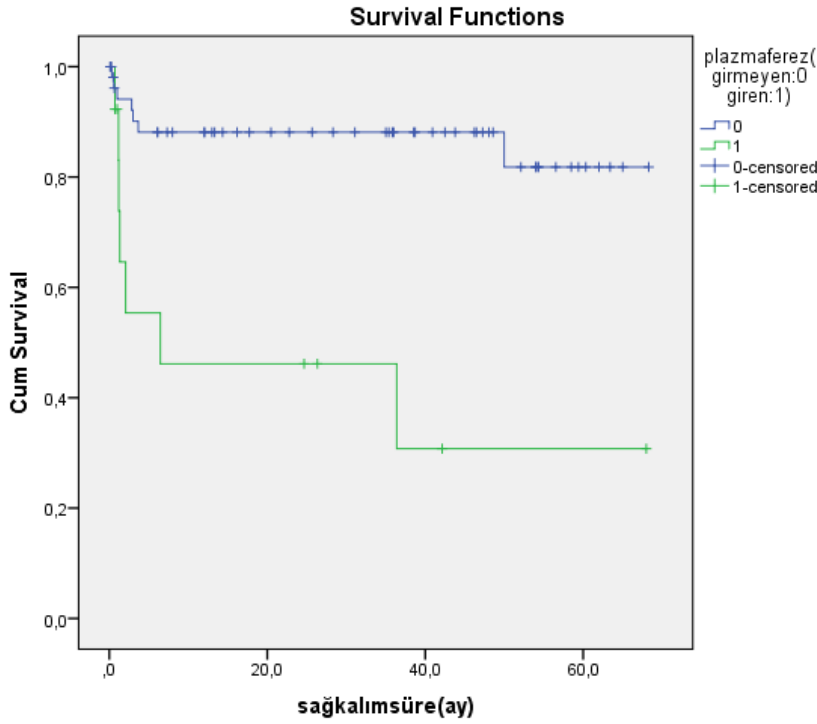
Plazmafereze giren 13 hastanın 11'inde (%84,6) ANCA pozitif. 11 hastanın 6'sı(%54,5) p-ANCA pozitifken, 5'i (% 45,5) c-ANCA pozitif. Plazmafereze girmeyen 55 hastanın 29'unda (%52,7) ANCA pozitif idi. 29 hastanın 21'i (%72,4) p-ANCA pozitifken, 8'i ( %27,6 ) c-ANCA pozitif. Plazmafereze giren ve girmeyen hastalar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi( $p=0.451$ ).

ANCA titrasyon düzeylerine bakıldığında plazmafereze giren ve ANCA pozitif olan 11 hastanın 6'sında (%54,5 ) ANCA titrasyon düzeyi 1/160 ve üzeri idi. Plazmafereze girmeyen ve ANCA pozitif olan 29 hastanın 6' sında (%20,7) ANCA titrasyon düzeyi 1/160 ve üzeri idi. Plazmafereze giren ve girmeyen hastalardaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi(  $p=0.027$ ).

Plazmafereze giren ve girmeyen hastaların remisyon –indüksiyon tedavisi olarak steroid ,oral ve puls siklofosamid alma açısından istatistiksel analiz yapıldı.Hastalar arasında başlangıç immunsupresif tedavi açısından istatistiksel anlamlılık yoktu ( $p=0.190$ ). Plazmafereze giren ve girmeyen hastalar arasında idame tedavide AZA,MMF ve CsA alma açısından istatistiksel olarak fark yoktu( $p=0.523$ ). Rituximab için bakıldığında plazmaferez yapılan 13 hastanın 5'i (%38,5) RTX alırken,plazmafereze girmeyen 55 hastanın 8' i ( %14,5 ) RTX aldı.Plazmafereze girenler RTX tedavisini daha çok almıştı. Bu fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu( $p=0.049$ ).

Başlangıçta plazmafereze girmeyen hastaların ortalama sağkalım süresi 59,2+3,2(53-65,5)ay iken ,plazmafereze giren hastaların ortalama sağkalım süresi 27,7+9,2(9,6-45,8) ay idi.Plazmafereze giren hastaların sağkalım süresi daha kısaydı.Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu( $p=0.000$ ). Sağkalım eğrisi şekil 3'te verilmiştir.

Şekil 3. Plazmafereze girme/girmemeye göre sağkalım eğrisi



Tüm hastalar arasında relaps olan hasta sayısı 3 idi(%4,4) ,relaps olan hastalarda izlem süresi median 37(min-max:23-59 ) ay idi. Hastaların 1'inde (%33,3) SLE tanısı vardı, diğer 2 hasta MPA tanısı ile izleniyordu ,SLE tanılı hasta ilk tanı aldığı anda(relaps öncesi) PMP+oral KS +puls CyP +RTX + AZA almıştı. Diğer 2 hasta ise PMP+oral KS + puls CyP +RTX ve PMP+oral KS + oral CyP + AZA tedavisi almıştı.

Relaps olan hastalar arasında başlangıç immunsupresif tedavi , plazmafereze ve hemodiyalize girme açısından istatistiksel olarak fark yoktu(sırasıyla  $p=0.596$ , $p=0.477$ , $p=0.453$ ). İdame tedavide rituximab alanlarda relaps oranı daha fazlaydı,RTX alan 13 hastanın 2'sinde (%15,4) relaps olurken, RTX almayan 55 hastanın 1'inde (%1,8) relaps meydana geldi,ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.091$ ). Relaps olan hastalarda sağkalım süresi ort 52,3±6,5(39,5-65,1) ay iken,relaps olmayan hastalarda sağkalım süresi ortalama 53,5±3,5(46,5-60,6) ay idi.Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi( $p=0.904$ ).

Ölen hastalar (n=14) arasında ölüm sebeplerine ve yüzdelerine bakıldığında kardiyak nedenden dolayı ex olan 1 hasta(%7,1),akciğer kaynaklı nedenden dolayı ölen 8 hasta (%57,1),ölüm nedeni bilinmeyen 4 hasta( %28,6),diğer sebeplerden dolayı ölen 1 hasta (%7,1) vardı. Akciğer kaynaklı nedenlere bakıldığında 8 hastanın 4'ünde (%50) neden pulmonorenal sendrom ve akciğer enfeksiyonu iken ,2 hastada (% 25) neden akciğer enfeksiyonu ,diğer 2 hastada (%25) ise pulmonorenal sendrom idi. Kardiyak nedenden dolayı ölen hastada neden kardiyak aritmi iken,diğer nedenlerden dolayı exitus olan hastada neden kolanjiyosepsisti.

Takibe gelmeyen hastalar(n=5) çıkarıldığında ortalama sağkalım süresi 29,7 (±22,1)ay,median 31 (min-max:0,3-68,3) ay idi. Ölen hastaların (n=14) median sağkalım süresi 51(min/max:9/1500) gün idi. Ölen ve sağkalan hastalar arasında başvuru anında bakılan serum kreatinin,sipk ve TİT eritrosit düzeyi açısından istatistik verileri tablo 7'de verilmiştir.

**Tablo 7. Ölen ve sağkalan hastaların başlangıç serum kreatinin,sipk ve TİT eritrosit düzeyi açısından istatistik verileri**

	Başvuru anında	Mean	SD	Median	Min/max
<b>Sağkalan hastalar(n=54)</b>	Serum kr(mg/dl)	3,0	2,61	2,09	0,54/11,3
	Sipk(g/g)	2,43	2,02	1,76	0,2/8,6
<b>Ölen hastalar (n=14)</b>	Serum kr(mg/dl)	5,53	2,98	5,36	0,48/10,7
	Sipk(g/g)	1,89	2,43	0,94	0,4/9,8

kr ; kreatinin,sipk ; spot idrar protein/ kreatinin

Ölen ve sağkalan hastalar arasında başlangıç serum kreatinin düzeyi arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı( $p=0.004$ ) iken, başlangıç spot idrar protein/kreatinin oranı farkı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,115$ ).

Sağkalan 54 hastanın 9'u (%16,7) başlangıçta hemodiyalize girerken,exitus olan 14 hastanın 6' sı (%42.9) hemodiyalize girdi.Ölen hastaların başlangıçta hemodialize girme oranı daha fazlaydı, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.( $p=0.035$ ).

**Tablo 8.Sağkalan ve ölen hastalar arasında hemodiyaliz süresi ile plazmaferez seans sayısı ile ilgili analiz.**

	Hemodializ süre(gün)	Plazmaferez seans sayısı		
	Hemodialize giren (n =15)	Median süre	Plazmafereze alınan (n= 13)	Median sayı
<b>Yaşayan hastalar</b>	9(% 60)	180	6 (%46,2)	5,5
<b>Ölen hastalar</b>	6(%40)	45	7(%53,8)	5

Ölen ve sağkalan hastalar arasında hemodiyalize girme median süre açısından ve plazmaferez seans sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı(sırasıyla  $p=0.337$ , $p=0.593$ ) . Ölen hastaların plazmafereze girme sayısı median 5(min-max:5-10) iken ,yaşayan hastaların plazmafereze girme sayısı median 5,5(min-max:3-6) olup ,plazmaferez seans sayısının sağkalanım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.593$ ).

Ölen hastaların 14 hastanın 7'si (%50) plazmafereze girerken , yaşayan 54 hastanın 6'sı (%11,1) plazmafereze girdi. Plazmafereze giren 13 hastanın 7' si (%53,8) exitus olurken, plazmafereze girmeyen 55 hastanın 7' si(%12,7) exitus oldu. Plazmafereze giren hastalar daha fazla oranda exitus oldu,bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi( $p=0.001$ ) .

**Tablo 9.Ölen ve sağkalan hastaların aldıkları başlangıç tedavisi ve yüzdeleri**

Başlangıç immunsupresif tedavi	Sağkalan Hasta(n=54)	%	Ölen hasta Sayısı(n=14)	%
Steroid almayan	3	5,6	0	0
Oral KS	11	20,4	0	0
Pulse siklofosamid	33	61,1	13	92,9
Oral siklofosamid	7	13	1	7,1

KS:kortikosteroid

Ölen ve sağkalan hastaların ,başlangıçta aldıkları remisyon indüksiyon tedavisi tablo 9’ da verilmiştir. Her iki grupta da hastalar daha çok puls siklofosamid aldılar.Sağkalan ve ölen hastalar arasında oral KS ,puls ve oral siklofosamid alma açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı(p=0.132).

**Tablo 10.Ölen ve sağkalan hastaların aldıkları idame tedaviler ve yüzdeleri**

İdame tedavi	Sağkalan hasta (n=54)	%	Ölen hasta (n=14)	%	p değeri
Rituximab	9	16,7	4	28,6	0.445
AZA	23	42,6	1	7,1	<u>0,013</u>
MMF	5	9,3	0	0	0.575

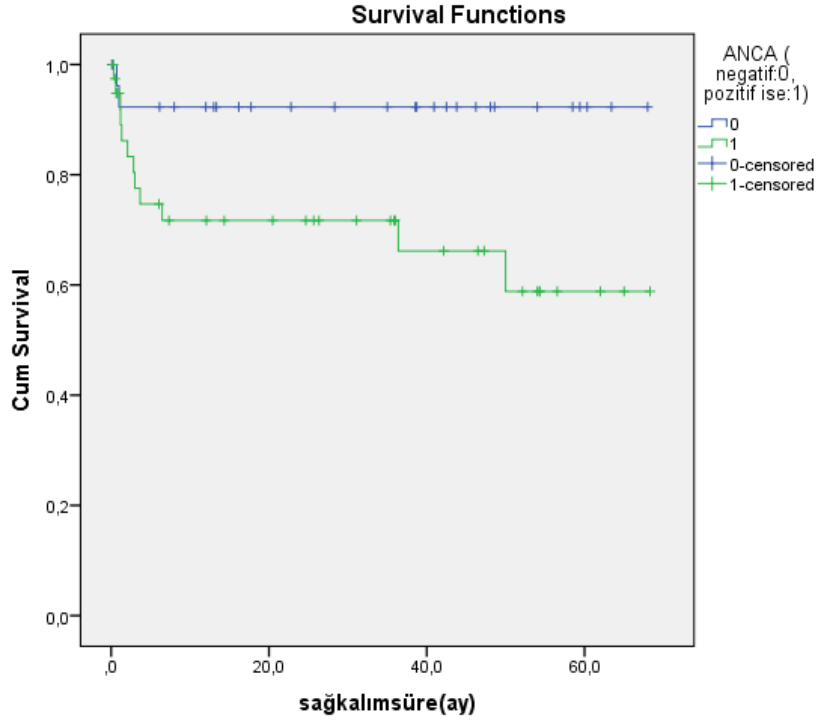
AZA: azatioprin,MMF :mikofenolat mofetil

Sağkalan ve ölen hastaların aldıkları idame tedaviler ve hasta yüzdeleri tablo 10’da verilmiştir. İdame tedavide CsA(sikloporin A) alan ve sağkalan 1 hasta vardı.Sağkalım açısından bakıldığında, rituximab,mikofenolat mofetil ve siklosporin A tedavisi alma açısından ölen ve yaşayan hastalar arasında istatistiksel anlamlılık yoktu (sırasıyla p=0.445, p=0.575,p=1) ,ancak AZA tedavisi almanın sağkalım üzerine etkisi değerlendirildiğinde, ölen ve sağkalan hastalar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu(p=0.013).

ANCA negatif olan hastaların ortalama sağkalım süresi 62,8+3,5(55,9-69,7) ay iken ,ANCA pozitif hastaların ortalama sağkalım süresi 46,5+5,1(36,5-56,5) ay idi.ANCA pozitif olan hastaların sağkalım

süresi daha kısaydı.Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.024$ ). Sağkalım eğrisi şekil 4' te verilmiştir.

**Şekil 4. ANCA pozitiflik/ negatiflik durumuna göre sağkalım eğrisi**



**Tablo 11. Sağkalıan ve exitus olan hastaların son izlemdeki serum kreatinin,spot idrar protein değerlerinin istatistiksel analizi**

	Yaşayan hastalar(n=54)			Ölen hastalar(n=14)			
Son izlem	Mean	SD	Median	Mean	SD	Median	p değeri
serum kreatinin(mg/dl)	1,98	1,83	1,4	3,6	1,62	3,35	<u>0,000</u>
spot idrar protein/kreatinin (mg/dl)	0,91	1,22	0,5	1,03	0,59	0,87	0,074

Sağkalıan ve ölen hastaların son izlem serum kreatinin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken ( $p=0.000$ ),son izlemdeki spot idrar protein/kreatinin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı( $p=0.074$ ).

Çalışma popülasyonunda mortalite prediktörleri Cox regresyon analizi ile belirlendi. Tablo 12' de verilmiştir.



**Tablo 12. Çalışma popülasyonumuzda mortalite öngörücülerinin Cox regresyon analizi**

	B	SE	Wald	df	Sig.	ExpB	95,0% CI for Exp(B)	
							Alt sınır	Üst sınır
<b>Yaş</b>	,152	,044	12,188	1	<b>,000</b>	<b>1,165</b>	1,069	1,269
<b>Son izlem Kr(mg//dl)</b>	,551	,236	5,455	1	<b>,020</b>	<b>1,736</b>	1,093	2,756
<b>Son izlemde HD e girme</b>	1,709	,907	3,547	1	<b>,060</b>	<b>5,525</b>	,933	32,714
<b>Plazmafereze girme</b>	2,037	,856	5,656	1	<b>,017</b>	<b>7,666</b>	1,431	41,074
<b>Oral KS süre (ay)</b>	-,138	,043	10,172	1	<b>,001</b>	<b>,871</b>	,800	,948

Kr :kreatinin, HD :hemodializ ,KS : kortikosteroid

Univariate analizde mortalite için  $p > 0.1$  anlamlı çıkan değişkenler modele kondu : Yaş  $p < 0.001$ , Kadın cinsiyet olmak  $p = 0.08$ , ANCA pozitifliği  $p = 0.02$ , İdame AZA almamak  $p = 0.01$ , HD almak  $p = 0.03$ , pulse Cyx almak  $p = 0.08$ , son izlemde Hd almak  $p = 0.02$ , plazmaferez tedavisi  $p = 0.003$ , oral KS kullanım süresi azlığı  $p = 0.004$ , son izlemde kreatinin yüksekliği  $p = 0.004$ , tanı anında kreatinin yüksekliği  $p = 0.003$

Mortaliteyi belirleyen faktörlere bakıldığında ; yaş (exp (B)1.16), son izlem kreatinin (1.73) ,son izlemde hemodiyalize alıyor olmak (5.52), plazmafereze girmek (7.66) ve oral KS kullanımının süre olarak az olması (0.87) istatistiksel olarak anlamlıydı.

Son izlemde hemodiyalize girme olasılığının belirleyicileri logistik regresyon analizi ile yapıldı.Tablo 13' te verilmiştir.

**Tablo 13.Çalışma popülasyonumuzda son izlemde hemodiyalize girme olasılığının belirleyicilerinin logistik regresyon analizi**

	B	SE	Wald	df	Sig.	ExpB	95,0% CI for Exp(B)	
							Alt sınır	Üst sınır
<b>KBY</b>	2,194	1,118	3,849	1	<b>,050</b>	<b>8,972</b>	1,002	80,325
<b>Tanı anında Kreatinin değeri(mg//dl)</b>	,788	,234	11,364	1	<b>,001</b>	<b>2,198</b>	1,391	3,475

Univariate Kby varlığı  $p=0.03$ , anca pozitiflik  $p=0.1$ , AZA idame almamak  $p=0.03$ , aylık steroid dozu  $p=0.001$ , tanı kre :  $p<0.001$ , sipk son izlem  $p=0.004$  olanlar analize alındı.

Diyaliz bağımlılığının belirleyicisi olarak 2 faktör önemliydi; başlangıçta KBY varlığı ( 8.97) ve tanı anında serum kreatinin değerinin yüksek olması(2.19) idi.



## 5.TARTIŞMA

Bu çalışma 2011-2016 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapılan, böbrek biyopsisinde hızlı ilerleyen /kresentik,fokal ve diffüz proliferatif glomerulonefrit tanısı alan hastaların (>18 yaş, n=68) dosyaları retrospektif incelenerek yapıldı. 2011-2016 yılları arasında böbrek biyopsi yapılan 71 hasta verisi incelendi.

Granüloatoz ve mikroskopik polianjitis en sık erişkinlerde görülür, ancak bu hastalıklar her yaşta bildirilmiştir (9,36). ANCA vaskülit en çok 50 yaşın üzerindeki bireylerde yaygındır(271). Her iki cinsiyet eşit derecede etkilenmektedir ve hastalıklar beyaz kişilerde çok daha yaygındır. Hindistan' da yapılan bir çalışmada (272) yaş ortalaması  $46.85 \pm 16.12$  iken ,başka bir çalışmada kresentrik glomerulonefriti 34 hastanın yaş ortalaması  $32.2 \pm 16.09$ , erkek - kadın oranı 12:22 idi(273). Aynı çalışmada %26,4 oranında MPO-ANCA , %2,9 oranında PR3-ANCA pozitifliği mevcuttu. Hastaların %17,6 sında lupus nefriti vardı. Çalışmamızda hastaların 30'u kadın (%44,1), 48'i erkekti (%55,9),erkek / kadın oranı :1.6 idi.Yaş ortalaması  $55.54 (\pm 15)$  idi. Bu değer literatür bilgilerine uymaktadır.

ANCA negatif pauci-immün hastalık,kresentik GN'li olguların yüzde 5'inden daha azını oluşturmaktadır. Örneğin, retrospektif bir çalışmada pauci-immün RPGN'li 141 hastada klinik ve sonuçları değerlendirildi ve bunların % 27'si ANCA negatifti (12). Çalışmamızda ise %41,2 oranında ANCA negatifken, %39,7 sinde MPO-ANCA, %19,1' inde C-ANCA pozitifliği vardı, %5,9 hastada ise lupus nefriti mevcuttu.

Kohort çalışmaları, akciğer tutulumu olan hastalarda ve PR3-ANCA'lı hastalarda daha yüksek relaps oranını doğrulamıştır (159,171-174). Relaps, GPA'lı hastalarda, hastaların % 25-80'inde, MPA'lılara göre daha sıktır ve 18 ayda % 8 , 4-7 yılda % 30-35 arasında nüks bildirilmiştir (23,107,111). GPA'da nüksün neden daha yaygın görüldüğü iyi anlaşılammıştır. Çalışmamızda ise nüks eden 3 hastanın 2'sinde MPO-ANCA pozitifliği vardı.1'i ise ANCA negatifti.

Literatürle uyumlu olarak diyaliz gerektiren bazı hastalar böbrek fonksiyonunu iyileştirebilseler de, genellikle başlangıçtaki serum kreatinin seviyesi ne kadar yüksek olursa sonuç o derece kötüdür. Çalışmamızda ölen ve sağkalan hastalar arasında başlangıç serum kreatinin düzeyi arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu( $p=0.004$ ).

Çalışmamızda mortaliteyi etkileyen faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildi.Yaş 1.16, son izlem serum kreatinini 1.73 ,son izlemdede hemodiyalize giriyor olmak 5.52, plazmafereze girmek 7.66 kat mortalite riskini artırdı, bu istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla  $p=0.000$ ,  $p=0.020$ ,  $p=0.060$ ,  $p=0.017$ ).

Tedavi erken başlandığında, çoğu hasta tam veya kısmi remisyon sağlar. Yüksek doz kortikosteroidler ve siklofosamid, kresentik GN için standart tedaviyi temsil eder. Özellikle büyük alveoler hemorajisi olan hastalarda plazma değişiminin eklenmesi de yararlı olabilir (274). Literatüre bakıldığında plazmaferezin sağkalım ve renal survi üzerine etkisi anlamlı idi. Ancak bizim çalışmamızda plazmafereze girmek mortaliteyi artıran faktörlerden biriydi ,bu istatistiksel olarak anlamlı idi( $p=0.017$ ).

Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda plazma değişiminin rolü, randomize Metilprednizolon ile Plazma Değişim (MEPEX) çalışmasında ele alınmıştır (123). Bu çalışmada,yeni tanı GPA veya MPA' lı ,pauci-immün glomerulonefritli ve serum kreatinin konsantrasyonu  $5.7 \text{ mg/dL}$ 'nin ( $500 \text{ mikromol / L}$ ) üzerinde olan 137 hasta incelendi. Ortalama serum kreatinin miktarı  $8.3 \text{ mg / dL}$  ( $735 \text{ mikromol / L}$ ) idi ve yüzde 69 unda diyaliz gerekti. Tüm hastalara siklofosamid ve oral glukokortikoid verilmişti, plazma değişimini veya intravenöz metilprednizolonu rastgele almışlardı.

Plazma değişiminde ,üç aylık hayatta kalma olasılığı ve daha iyi böbrek fonksiyonlarına sahip olma olasılığı anlamlı derecede yüksekti. (metilprednizolon grubunda % 49'a karşı % 69). Plazma değişimi aynı zamanda birinci yılda renal hastalığa ilerleme riskini azalttı( yüzde 43 e karşılık yüzde 19)(123) ve dört yılda ise anlamlı olmayan şekilde azalttı (% 49 a karşı %33)(124) . Her iki grupta bir yıllık mortalite oranı (% 27 ve % 24) yüksekti ve dört yılda mortalite eşitti(her iki grupta % 51).

Çeşitli çalışmalar, ciddi aktif böbrek hastalığı olan GPA veya MPA'lı hastalarda plazma değişiminin etkinliğini değerlendirmiştir. Plazma değişiminin potansiyel etkinliği, fokal nekrotizan glomerulonefritli, plazma değişimi ile birlikte veya olmadan immunsupresif tedavi alan 48 hastanın değerlendirildiği randomize çalışmada değerlendirildi; puls metilprednizolon verilmemişti (118).Diyaliz gerektirmeyen hastalarda serum kreatinin düzeylerinin ciddiyetine göre sonuçta fark yoktu. Buna karşılık diyaliz gerektiren hastalarda plazma değişiminin fayda sağladığı görülmüştür.

Dokuz çalışmanın dahil edildiği 387 hastalı bir meta-analizde ( MEPEX'in en büyük olduğu), standart tedaviye plazma değişiminin eklenmesi, son dönem böbrek hastalığı veya ölüm riskini (rölatif risk [RR] 0.8) % 95 güven aralığı [CI] 0.65-0.99) ve tek başına son dönem böbrek yetmezliği riskini azalttı(RR 0.64,% 95 GA 0.47-0.88) (125). Hastaların serum kreatinin düzeyi 3.2 ile 13.5 mg / dL (283 ile 1193 mikromol / L) arasında değişiyordu. 2008 yılında yayınlanan erişkinlerde böbrek vaskülitinin tedavisi için herhangi bir tedaviyi araştıran randomize kontrollü otuz bir çalışmanın (2217 hasta) dahil edildiği bir review güncellemesinde de yardımcı tedavi olarak plazma değişiminin , üç ay sonunda son evre böbrek hastalığı riskini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir.

Bu çalışmaların kısıtlamaları olmasına rağmen, MEPEX çalışması ve meta-analiz sonuçları, immünsupresif tedaviye plazma değişiminin eklenmesinin, ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda böbrek fonksiyonlarının düzelmesini artırabileceği fikrini desteklemektedir (hızlı renal fonksiyon bozukluğu olanlar da dahil serum kreatinin hala yükselmemiş olsa ve hasta henüz diyalize ihtiyaç duymuyorsa da böbrek fonksiyonunun bozulması). Devam eden PEXIVAS çalışması, şiddetli GPA veya MPA'lı hastalarda plazma değişiminin yararlılığı hakkında daha fazla açıklık sağlamalıdır. Bununla birlikte, günümüzde, yayınlanmış randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda ise HD' den çıkan 5 hastanın 2' si(%40) plazmafereze girerken ,HD bağımlı 10 hastanın 3'ü (%30) plazmafereze alındı, başlangıçta plazmafereze girmenin hemodiyalizden ayrılma ve bağımlı kalma üzerine etkisi, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı(p=0.699).

Çalışmamızda plazmafereze giren hastalar daha fazla oranda exitus oldu,bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi(p=0.001). Başlangıçta plazmafereze girmeyen hastaların ortalama sağkalım süresi 59,2+3,2(53-65,5)ay iken ,plazmafereze giren hastaların ortalama sağkalım süresi 27,7+9,2(9,6-45,8) ay idi.Plazmafereze giren hastaların sağkalım süresi daha kısaydı.Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu(p=0.000). Bu bilgi literatürle uyumlu değildi.Bu durum şu nedenlerle açıklandı:

ANCA titrasyon düzeylerine bakıldığında plazmafereze giren ve ANCA pozitif olan 11 hastanın 6'sında (%54,5 ) ANCA titrasyon düzeyi 1/160 ve üzeri idi. Plazmafereze girmeyen ve ANCA pozitif olan 29 hastanın 6' sında (%20,7) ANCA titrasyon düzeyi 1/160 ve üzeri idi. Plazmafereze giren ve girmeyen hastalardaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi( p=0.027).Literatüre bakıldığında Son zamanlarda antinötrofil sitoplazmik otoantikörün genel olarak pauci-immün tipte 'idiyopatik' RPGN'si olan hastalarda yüksek pozitif prediktif değere sahip olduğu kabul edilmiştir ve serum konsantrasyonunun hastalığın aktivitesi ile ilişkili olması muhtemeldir(275).

Anti-CD20 monoklonal antikor rituksimab B hücrelerini tüketir ve antikorların üretimini baskılar. Ayrıca, rituksimab, antijen sunumu, sitokin üretimi ve B hücresi: T hücresi kostimülasyonu dahil, ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere, diğer B hücresi aracılı süreçleri etkiler ve düzenleyici T

hücrelerinin genişlemesi ile ilişkilidir. Rituksimabın artan kullanımı ile, bu hastaların tedaviyi tamamladıktan sonra bile ortaya çıkan hipogammaglobulineminin ve ciddi enfeksiyonların farkında olması için klinisyenlerin tedavi edilmesi önemlidir ve takip sırasında aktif olarak aranmalıdır. Klinik immünoloji hizmetlerine başvurma ve eğer belirtildiyse, İVİG'nin başlatılması düşünülmelidir(276). Literatürde RTX' in enfeksiyon oranında artışa sebep olduğuna dair çeşitli yayınlar mevcuttur. Japonya'da yapılan bir çalışmada AİV' li hastalarda rituximab kullanımının fayda sağladığı ancak enfeksiyon riskinde artışa sebep olduğu bildirilmiştir(277,278). Çalışmamızda plazmafereze giren hastaların başlangıçta ANCA titrasyon düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olması ve RTX alma oranları daha fazla olması nedeniyle enfeksiyona bağlı komplikasyonlardan hastaların exitus olması durumu olasıdır.

Diyaliz gerektiren GPA veya MPA hastalarında diyaliz gerektirmeyenlere göre mortalite oranı daha yüksektir ve ölümün başlıca nedenleri farklıdır. Bu farklılıklar, 136'sı son-dönem böbrek hastalığına ilerlemiş (SDBH ) 523 hastadan oluşan bir seride gösterilmiştir ve 93'ünde takip mevcuttur (188). SDBH ye ilerlemeyen hastalarla karşılaştırıldığında, SDBH gelişen hastalarda mortalite oranı anlamlı derecede yüksekti (beş yıl içinde yüzde 28 e karşı yüzde 71).Çalışmamızda sağkalan 54 hastanın 9'u (%16,7) başlangıçta hemodiyalize girerken,exitus olan 14 hastanın 6' sı (%42.9) hemodiyalize girdi.Ölen hastaların başlangıçta hemodialize girme oranı daha fazlaydı, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.( $p=0.035$ ). Cox regresyon analizi ile mortaliteyi etkileyen faktörler incelendi ,son izlemde hemodiyalize giriyor olmanın mortaliteyi 5.52 kat artırdığı gösterildi,bu istatistiksel olarak anlamlıydı( $p=0.06$ ).

GPA veya MPA ve kresentik glomerülonefritli 155 hastayı içeren bir çalışmada, yüzde 87'sinde böbrek biyopsisi sırasında hemodiyaliz yapılması gerekti (87); tüm hastalar genellikle siklofosamid ve glukokortikoidler ile immünsupresif ilaçlarla tedavi edildi. Dört ayda, yüzde 14 ü vefat etti ve yüzde 35 i yaşıyordu ancak diyaliz gerekiyordu; yüzde 51 i diyalize ihtiyaç duymadı ve aktif vaskülit bulgusu yoktu. Biyopside yüksek derecede kronik hasar ortaya çıkarsa, böbrek fonksiyonlarında düzelme olasılığı daha düşüktü ancak bazı hastalar iyileşti. Bizim çalışmamızda tanı anında hemodiyalize giren hasta oranı %22,1 idi, başlangıçta hemodiyalize giren 15 hastanın 5'i(%33,3) hemodiyalizden ayrıldı.Hemodializden ayrılan hastaların hemodiyalize girme süresi median 30(min-max:15-360) gündü. 10 hasta(%66,7) ise hemodializ bağımlıydı.

GPA veya MPA hastalarında ,böbrek sık tutulan hedef organ olup ilerleyici böbrek yetmezliği sıklıkla görülür. Farklı takip süresi olan farklı serilerde SDBH hastaların % 10-26'sında ortaya çıkmıştır (23,37,184,186,188,195-197). Ortalama 3.3 yıllık izlem süresi olan geniş bir seride, antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ile ilişkili küçük damar vaskülitli olan 523 hastanın 136'sında (% 26) SDBH gelişti (188).SDBH nin gelişimi yüzde 51'inde yeni başlangıçlı vaskülit, yüzde 43'ünde aktif vaskülit bulunmayan ilerleyici kronik böbrek hastalığı ve yüzde 6 sında nüks eden vaskülit ile ilişkilendirildi.SDBH gelişen hastalarda,olmayanlarla karşılaştırıldığında, başvuru sırasında pik serum kreatinin düzeyi anlamlı derecede yüksekti (3.7 mg / dL'ye karşı 6.9'a karşı [327 mikromol /L ye karşı 610 mikromol /L]) ve siklofosamid indüksiyon tedavisine karşı dirençli olma olasılığı daha yüksekti (% 8 e karşı % 56). Çalışmamızda son izlemde hemodiyalize girme olasılığının belirleyicileri,logistik regresyon analizi ile belirlendi.Diyaliz bağımlılığının belirleyicisi olarak 2 faktör önemliydi; başlangıçta KBY varlığı (exp(B):8.97) ve tanı anında serum kreatinin değerinin yüksek olması idi(exp(B):2.19). Bu istatistiksel olarak anlamlı idi(sırasıyla  $p=0.05$ , $p=0.001$ ). Bu bilgi literatürle uyumluydu(188).

Çalışmamızda plazmaferez seans sayısının sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi( $p=0.593$ ). Plazmafereze giren ve girmeyen hastaların başlangıç ve son izlem serum kreatinin, değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı(sırasıyla  $p=0.165$ , $p=0.163$ ). Literatüre bakıldığında renal vaskülitli hastalarda plazma değişimi yapılan 387 hastanın değerlendirildiği randomize kontrollü 9 çalışmayı içeren bir meta-analizde (279) plazmaferezin

başlangıçtaki serum kreatinin değerleri (P = 0.7) veya plazmaferez seans sayısı (P = 0.8) arasında anlamlı farklılık göstermedi. Aynı meta-analizde plazma değişiminin son evre böbrek hastalığı veya ölüm komplikasyonu azaltıp azaltmadığını güvenilir şekilde belirlemek için yeterli istatistiksel bilgi olmadığı sonucuna varılmıştır.

Japonya’ da yapılan ,böbrek tutulumu olan mikroskopik polianjitli hastalarda son dönem böbrek yetmezliğini veya ölümü öngören faktörlerin retrospektif analizinde ,böbrek tutulumu olan MPA hastalarında sağkalım oranları SDBH ile ilişkili olmadığı saptanmış,SDBH hastalar düzenli hemodiyalize ihtiyaç duysalar da, daha uzun sağkalım sağlanabileceği savunulmuştur (280). Çalışmamızda başlangıçta hemodiyalize girmeyen hastaların ortalama sağkalım süresi 57,3+3,5(50,4-64,3) ay iken , HD’ e giren hastaların ortalama sağkalım süresi 39,1+8,1(23,3-54,9) ay idi.Başlangıçta hemodiyalize giren hastaların sağkalım süresi daha kısaydı.Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi( $p=0.031$ ).

Başlangıçta renal tutulum seviyesi, sağkalımın yüksek düzeyde tahminidir ve böbrek fonksiyonunun korunabilmesi için erken değerlendirilmelidir. Aktif idrar sedimentli, ancak normal fonksiyona sahip AİV hastaları böbrek tutulumu olmayanlara göre iki kat daha fazla ölüm riskine sahiptir. Teşhiste böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar beş kat daha fazla ölüm riskine sahiptir. Çalışmamızda ölen ve sağkalan hastalar arasındaki başlangıç ve son izlem serum kreatinin düzeyine bakıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı idi(sırasıyla  $p=0.004,p=0.000$ ), bu bilgi literatürle uyumlu idi (281).

IMPROVE çalışması, azatioprin'in idame tedavisi için mikofenolat mofetilden daha etkili olduğunu bulmuştur . IMPROVE yeni tanı almış ANCA ile ilişkili vaskülit bulunan 156 hastayı içeren randomize, çok merkezli bir çalışmadır (144). Siklofosfamid ve glukokortikoidlerle remisyon sağlandıktan sonra, hastalara azatioprin (günde 2 mg / kg'dan başlayıp sırasıyla 12 ve 18 ay sonra 1.5 ve 1 mg/ kg/gün e düşürüldü) veya mikofenolat mofetil (2000 mg/gün den başlayarak, sırasıyla 12 ve 18 ay sonra günde 1500 ve 1000 mg'a düşürüldü) başlandı. Her iki ajan 42 aylık tedaviden sonra kesildi. Ortalama 39 aylık izlemde, azatioprin alanlar arasında relaps görülme sıklığı anlamlı olarak daha düşüktü (%55 e karşı % 38 ). Advers olayların oranı azatioprin alanlarda anlamlı olarak yüksek değildi. (sırasıyla yüzde 8 e karşı , yüzde 16). Çalışmamızda sağkalan ve ölen hastaların aldıkları idame tedavi karşılaştırıldığında, AZA tedavisinin sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı idi( $p=0.013$ ). Bununla birlikte, idame terapisinin farklı sürelerini karşılaştıran randomize bir çalışma bulunmamaktadır . Çalışmamızda AZA kullanım süresinin sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi( $p=0.426$ ).

GPA veya MPA'lı hastalarda idame tedavisini inceleyen iyi tasarlanmış, randomize çalışmalarda, nüks eden hastalardan ziyade, yeni tanı almış hastalar yer alıyordu. Bu çalışmalar aşağıda özetlenmiştir:

- Vaskülitin Erken Remisyon Fazında Azatioprin'e Karşı Siklofosfamid Çalışmasında (CYCAZAREM) ,yeni teşhis edilen ANCA pozitif vaskülitli olan 155 hasta, oral siklofosfamid (günde 2 mg/kg) ve prednizolon (başlangıçta 1 mg kg/gün, 12 hafta boyunca günde 0,25 mg /kg a kadar azaltıldı) ile en az üç ay boyunca indüksiyon tedavisi aldı (111). Remisyon sağlanan 144 hasta (üç ayda yüzde 77 ve üç ile altı ay arasında yüzde 16 sı) rastgele sırasıyla ya siklofosfamid (günde 1.5 mg /kg) veya azatioprin (günde 2 mg /kg) aldı; her rejimde prednizolon 10 mg/gün olarak devam edildi. Bir yıl sonra her iki grup azatioprin (günde 1.5 mg/kg) ve prednizolon (günde 7.5 mg) ile tedavi edildi.

Azatioprin ve siklofosfamid grupları arasında 18 ayda relaps oranları (% 13.7 e karşı %15.5) farklı değildi ve idame tedavi fazında her iki grubun da benzer sayıda ciddi advers olayları vardı (sırasıyla sekiz ve yedi hasta) . Bununla birlikte siklofosfamid uzun vadede ciddi malignitelerle ilişkilidir ve GPA veya MPA'lı hastalarda idame tedavisi için artık yaygın olarak kullanılmamaktadır.

İdame terapisi olarak rituximab kullanımını destekleyen en iyi veriler, siklofosamid artı glukokortikoid kullanan, ilk tedaviden sonra remisyona girmiş 115 hastada rituksimab ile azatioprini karşılaştıran Sistemik ANCA ilişkili Vaskülitte Remisyon İdamesi için Rituximab kullanım (MAINRITSAN) çalışmasından gelmektedir; çoğu hastaya nüksten ziyade yeni tanı konuldu (yüzde 20'ye karşın yüzde 80), hastalar MPA dan ziyade GPA idi (yüzde 20 ye karşın yüzde 76) ve miyeloperoksidaz (MPO)-ANCA dan ziyade PR3-ANCA pozitif (yüzde 23'e karşın yüzde 70) liği mevcuttu (142). Rituximab, başlangıçta 14 gün arayla iki doz 500 mg olarak verildi, daha sonra tekrar 6, 12 ve 18. aylarda verildi. Azatioprin, 12 ay boyunca günde 2 mg / kg dozunda, ardından 6 ay boyunca günde 1.5 mg / kg dozunda ve daha sonra 4 ay daha günde 1 mg / kg dozunda verildi. Prednizon dozları her iki grupta azaltıldı ancak düşük dozda (günde yaklaşık 5 mg) 18 ay boyunca sürdürüldü. Rituksimab tedavisi, 28 ayda azatioprin ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha düşük nüks oranı (% 29 a karşı % 5) ile ilişkiliydi. En az bir ciddi advers olay geçiren hastaların oranı (her grupta yüzde 43), ciddi advers olayların mutlak sayısında olduğu gibi benzerdi (44'e karşı 45). Enfeksiyon, geç başlangıçlı nötropeni ve hipogammaglobulinemi gibi rituximab ile ilişkili ciddi advers etkilerin oranları, bu çalışmalarda % 26-58 arasında değişmekteydi (116,148-152).

İdame tedavisi için rituksimab ile azatioprin karşılaştıran ikinci randomize (Remisyon idamesi için Azatioprin'e karşı Rituksimab [RITAZAREM] çalışması idame tedavi ajanı seçimini bildirmek için ek veri sağlamalıdır (143). Çalışmamızda ise idame tedavide rituximab tedavisi almanın sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.445).

MAINRITSAN çalışmasında hastaların büyük çoğunluğu yeni GPA veya MPA tanısı almış olsa da (hastaların yüzde 80'i) , 23 hastanın daha önce relaps öyküsü vardı; bu hastaların 11 tanesine idame tedavisi için azatioprin, 12 sine rituksimab verilmişti (142). Bu 23 hastadan 5 inde nüks meydana geldi, bunların hepsi azatioprin alanlardı. Yine literatüre bakıldığında Literatüre bakıldığında GPA ve MPA'nın başlangıç immünespresif tedavisinde iki siklofosamid doz rejimi, günlük oral ve aylık intravenöz puls tedavisidir. Karşılaştırmalı araştırmalardan elde edilen veriler, iki rejimin aktif hastalığı aynı oranda remisyona soktuğunu göstermiştir. CYCLOPS çalışmasında, oral doz ile yan etki (özellikle lökopeni) artışı fazla , ancak intravenöz doza göre nüks oranı daha düşük bulundu (100-105). Çalışmamızda relaps olan hastalar arasında başlangıç immünespresif tedavi , plazmafereze ve hemodiyalize girme açısından istatistiksel olarak fark yoktu (sırasıyla p=0.596, p=0.477, p=0.453). İdame tedavide rituximab alanlarda relaps oranı daha fazlaydı, RTX alan 13 hastanın 2'sinde (%15,4) relaps olurken, RTX almayan 55 hastanın 1'inde (%1,8) relaps meydana geldi, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.091).

Hastanede yatış sırasında ölenler de dahil olmak üzere, GPA ikincil bir tanı olduğunda enfeksiyon, en sık görülen tanı idi. GPA ve MPA'lı hastalarda ölümlerin başlıca nedenleri, immünespresif tedavinin (esas olarak enfeksiyon), altta yatan hastalığın komplikasyonlarından (örneğin renal yetmezlik, pulmoner yetmezlik) ve kardiyovasküler hastalıktan kaynaklanmaktadır (184,190). Çalışmamızda ölen hastalar (n=14) arasında ölüm sebeplerine ve yüzdelerine bakıldığında kardiyak nedenden dolayı ex olan 1 hasta (%7,1), akciğer kaynaklı nedenden dolayı ölen 8 hasta (%57,1), ölüm nedeni bilinmeyen 4 hasta (%28,6), diğer sebeplerden dolayı ölen 1 hasta (%7,1) vardı. Akciğer kaynaklı nedenlere bakıldığında 8 hastanın 4'ünde (%50) neden pulmonorenal sendrom ve akciğer enfeksiyonu iken , 2 hastada (% 25) neden akciğer enfeksiyonu , diğer 2 hastada (%25) ise pulmonorenal sendrom idi. Kardiyak nedenden dolayı ölen hastada neden kardiyak aritmi iken, diğer nedenlerden dolayı exitus olan hastada neden kolanjiiosepsisti.

## 6. SONUÇ

Hastaların başvuru anında ve son izlemdeki serum kreatinin düzeyleri sağkalımın öngörücüsü olabilir. İdame tedavide azatioprin tedavisinin sağkalıma üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlıdır( $p=0.013$ ). Yaş,son izlem kreatinin düzeyi ,son izlemde hemodiyalize alıyor olmak , plazmafereze girmek hızlı ilerleyen/kresentik ,fokal ve diffüz proliferatif glomerulonefrit tanılı hastalarda bağımsız mortalite öngörücüsü bir parametre olarak kullanılabilir.





## 7.KAYNAKLAR

1. Couser WG. Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. *Am J Kidney Dis* 1988; 11:449.
2. Nair R, Bell JM, Walker PD. Renal biopsy in patients aged 80 years and older. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:618.
3. Moutzouris DA, Herlitz L, Appel GB, et al. Renal biopsy in the very elderly. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1073.
4. Baldwin DS, Neugarten J, Feiner HD, et al. The existence of a protracted course in crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1987; 31:790.
5. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003; 63:1164.
6. Atkins RC, Nikolic-Paterson DJ, Song Q, Lan HY. Modulators of crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:2271.
7. Bonsib SM. Glomerular basement membrane necrosis and crescent organization. *Kidney Int* 1988; 33:966.
8. Woodworth TG, Abuelo JG, Austin HA 3rd, Esparza A. Severe glomerulonephritis with late emergence of classic Wegener's granulomatosis. Report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1987; 66:181.
9. Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med* 2004; 117:39.
10. Angangco R, Thiru S, Esnault VL, et al. Does truly 'idiopathic' crescentic glomerulonephritis exist? *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:630.
11. Bruns FJ, Adler S, Fraley DS, Segel DP. Long-term follow-up of aggressively treated idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Med* 1989; 86:400.
12. Chen M, Yu F, Wang SX, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-negative Pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:599.
13. Falk RJ, Hogan S, Carey TS, Jennette JC. Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. The Glomerular Disease Collaborative Network. *Ann Intern Med* 1990; 113:656.
14. Roy S 3rd, Murphy WM, Arant BS Jr. Poststreptococcal crescentic glomerulonephritis in children: comparison of quintuple therapy versus supportive care. *J Pediatr* 1981; 98:403.
15. Raff A, Hebert T, Pullman J, Coco M. Crescentic post-streptococcal glomerulonephritis with nephrotic syndrome in the adult: is aggressive therapy warranted? *Clin Nephrol* 2005; 63:375.
16. Chapter 10: Immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int Suppl (2011)* 2012; 2:209.
17. Zäuner I, Bach D, Braun N, et al. Predictive value of initial histology and effect of plasmapheresis on long-term prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:28.
18. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2011; 63:863.
19. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:587.
20. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:704.
21. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65:1.
22. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37:187.

23. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med* 2005; 143:621.
24. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1101.
25. Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:222.
26. Hauer HA, Bajema IM, van Houwelingen HC, et al. Renal histology in ANCA-associated vasculitis: differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int* 2002; 61:80.
27. Rao JK, Allen NB, Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. *Ann Intern Med* 1998; 129:345.
28. Liu LJ, Chen M, Yu F, et al. Evaluation of a new algorithm in classification of systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:708.
29. Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:33.
30. Hoffman GS, Langford CA. Are there different forms of life in the antineutrophil cytoplasmic antibody universe? *Ann Intern Med* 2005; 143:683.
31. Pepper RJ, Salama AD. Classifying and predicting outcomes in ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:2135.
32. Hogan SL, Falk RJ, Nachman PH, Jennette JC. Various forms of life in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Ann Intern Med* 2006; 144:377.
33. Falk RJ, Jennette JC. ANCA disease: where is this field heading? *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:745.
34. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2012; 367:214.
35. Craven A, Robson J, Ponte C, et al. ACR/EULAR-endorsed study to develop Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis (DCVAS). *Clin Exp Nephrol* 2013; 17:619.
36. Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997; 337:1512.
37. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116:488.
38. Jayne D. The diagnosis of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23:445.
39. Tan LT, Davagnanam I, Isa H, et al. Clinical and imaging features predictive of orbital granulomatosis with polyangiitis and the risk of systemic involvement. *Ophthalmology* 2014; 121:1304.
40. Gómez-Puerta JA, Hernández-Rodríguez J, López-Soto A, Bosch X. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and respiratory disease. *Chest* 2009; 136:1101.
41. Solans-Laqué R, Bosch-Gil J, Canela M, et al. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Lupus* 2008; 17:832.
42. Savage CO, Winearls CG, Evans DJ, et al. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *Q J Med* 1985; 56:467.
43. Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L, et al. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest* 1990; 97:906.

44. Kariv R, Sidi Y, Gur H. Systemic vasculitis presenting as a tumorlike lesion. Four case reports and an analysis of 79 reported cases. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79:349.
45. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98:76.
46. Haas M, Eustace JA. Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: a study of 126 cases. *Kidney Int* 2004; 65:2145.
47. Neumann I, Regele H, Kain R, et al. Glomerular immune deposits are associated with increased proteinuria in patients with ANCA-associated crescentic nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:524.
48. Eisenberger U, Fakhouri F, Vanhille P, et al. ANCA-negative pauci-immune renal vasculitis: histology and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1392.
49. Daoud MS, Gibson LE, DeRemee RA, et al. Cutaneous Wegener's granulomatosis: clinical, histopathologic, and immunopathologic features of thirty patients. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:605.
50. Harper SL, Letko E, Samson CM, et al. Wegener's granulomatosis: the relationship between ocular and systemic disease. *J Rheumatol* 2001; 28:1025.
51. Fechner FP, Faquin WC, Pilch BZ. Wegener's granulomatosis of the orbit: a clinicopathological study of 15 patients. *Laryngoscope* 2002; 112:1945.
52. Schmidt J, Pulido JS, Matteson EL. Ocular manifestations of systemic disease: antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2011; 22:489.
53. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1021.
54. Cannady SB, Batra PS, Koenig C, et al. Sinonasal Wegener granulomatosis: a single-institution experience with 120 cases. *Laryngoscope* 2009; 119:757.
55. Garovic VD, Clarke BL, Chilson TS, Specks U. Diabetes insipidus and anterior pituitary insufficiency as presenting features of Wegener's granulomatosis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:E5.
56. Czarnecki EJ, Spickler EM. MR demonstration of Wegener granulomatosis of the infundibulum, a cause of diabetes insipidus. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16:968.
57. Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84:115.
58. Ravanan R, Weale AR, Lear PA, et al. Hemoperitoneum in a patient with ANCA-associated polyangiitis syndrome. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:908.
59. Merkel PA, Lo GH, Holbrook JT, et al. Brief communication: high incidence of venous thrombotic events among patients with Wegener granulomatosis: the Wegener's Clinical Occurrence of Thrombosis (WeCLOT) Study. *Ann Intern Med* 2005; 142:620.
60. Weidner S, Hafezi-Rachti S, Rupperecht HD. Thromboembolic events as a complication of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2006; 55:146.
61. Stassen PM, Derks RP, Kallenberg CG, Stegeman CA. Venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis--incidence and risk factors. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:530.
62. Bautz DJ, Preston GA, Lionaki S, et al. Antibodies with dual reactivity to plasminogen and complementary PR3 in PR3-ANCA vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:2421.

63. Sebastian JK, Voetsch B, Stone JH, et al. The frequency of anticardiolipin antibodies and genetic mutations associated with hypercoagulability among patients with Wegener's granulomatosis with and without history of a thrombotic event. *J Rheumatol* 2007; 34:2446.
64. Sebastian JK, Mahr AD, Ahmed SS, et al. Antiendothelial cell antibodies in patients with Wegener's granulomatosis: prevalence and correlation with disease activity and manifestations. *J Rheumatol* 2007; 34:1027.
65. Stone JH, Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2299.
66. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999; 42:421.
67. Finkielman JD, Lee AS, Hummel AM, et al. ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's granulomatosis. *Am J Med* 2007; 120:643.e9.
68. Falk RJ, Jennette JC. ANCA small-vessel vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:314.
69. Hagen EC, Daha MR, Hermans J, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int* 1998; 53:743.
70. Savige J, Pollock W, Trevisin M. What do antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) tell us? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19:263.
71. Schnabel A, Holl-Ulrich K, Dalhoff K, et al. Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides. *Eur Respir J* 1997; 10:2738.
72. Niles JL, Pan GL, Collins AB, et al. Antigen-specific radioimmunoassays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in the diagnosis of rapidly progressive glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2:27.
73. Kitching AR, Hutchinson P, Atkins RC, Holdsworth SR. The role of flow cytometric ANCA detection in screening for acute pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:365.
74. Jennette JC, Falk RJ. The pathology of vasculitis involving the kidney. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:130.
75. Banerjee A, McKane W, Thiru S, Farrington K. Wegener's granulomatosis presenting as acute suppurative interstitial nephritis. *J Clin Pathol* 2001; 54:787.
76. Wen YK, Chen ML. Transformation from tubulointerstitial nephritis to crescentic glomerulonephritis: an unusual presentation of ANCA-associated renal vasculitis. *Ren Fail* 2006; 28:189.
77. Bir K, Herzenberg AM, Carette S. Azathioprine induced acute interstitial nephritis as the cause of rapidly progressive renal failure in a patient with Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 2006; 33:185.
78. Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC, et al. Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. *Kidney Int* 2002; 62:1732.
79. de Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, et al. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2264.
80. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1628.
81. Kallenberg CG, Brouwer E, Weening JJ, Tervaert JW. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int* 1994; 46:1.
82. Lane SE, Watts RA, Shepstone L, Scott DG. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *QJM* 2005; 98:97.

83. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, et al. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 2004; 66:1535.
84. Yang G, Tang Z, Chen Y, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in Chinese patients with anti-GBM crescentic glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2005; 63:423.
85. Rutgers A, Slot M, van Paassen P, et al. Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCAs in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:253.
86. Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA, et al. A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Arthritis Rheum* 2001; 44:912.
87. Lee T, Gasim A, Derebail VK, et al. Predictors of treatment outcomes in ANCA-associated vasculitis with severe kidney failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:905.
88. Mahr AD, Neogi T, Lavalley MP, et al. Assessment of the item selection and weighting in the Birmingham vasculitis activity score for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2008; 59:884.
89. WGET Research Group. Design of the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET). *Control Clin Trials* 2002; 23:450.
90. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996; 124:477.
91. Seo P, Min YI, Holbrook JT, et al. Damage caused by Wegener's granulomatosis and its treatment: prospective data from the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET). *Arthritis Rheum* 2005; 52:2168.
92. Beck L, Bomback AS, Choi MJ, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2013; 62:403.
93. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:1583.
94. Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:488.
95. Hoffman GS. Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol* 1993; 5:11.
96. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363:221.
97. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363:211.
98. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2013; 369:417.
99. Jones RB, Furuta S, Tervaert JW, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:1178.
100. de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150:670.
101. Adu D, Pall A, Luqmani RA, et al. Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *QJM* 1997; 90:401.
102. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral

- cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1997; 40:2187.
103. Haubitz M, Schellong S, Göbel U, et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1835.
  104. de Groot K, Adu D, Savage CO, EUVAS (European vasculitis study group). The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:2018.
  105. Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:955.
  106. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005; 352:351.
  107. Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, et al. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum* 2001; 44:666.
  108. Glasscock RJ. Intensive plasma exchange in crescentic glomerulonephritis: help or no help? *Am J Kidney Dis* 1992; 20:270.
  109. Guillevin L, Lhote F. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:2100.
  110. Andrassy K, Erb A, Koderisch J, et al. Wegener's granulomatosis with renal involvement: patient survival and correlations between initial renal function, renal histology, therapy and renal outcome. *Clin Nephrol* 1991; 35:139.
  111. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349:36.
  112. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum* 2010; 62:9.
  113. Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Use of methotrexate and glucocorticoids in the treatment of Wegener's granulomatosis. Long-term renal outcome in patients with glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1836.
  114. McGregor JG, Hogan SL, Hu Y, et al. Glucocorticoids and relapse and infection rates in anti-neutrophil cytoplasmic antibody disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:240.
  115. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62:1166.
  116. Pendergraft WF 3rd, Cortazar FB, Wenger J, et al. Long-term maintenance therapy using rituximab-induced continuous B-cell depletion in patients with ANCA vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:736.
  117. McGregor JG, Hogan SL, Kotzen ES, et al. Rituximab as an immunosuppressant in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 Suppl 1:i123.
  118. Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ, et al. Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 1991; 40:757.
  119. Cole E, Cattran D, Magil A, et al. A prospective randomized trial of plasma exchange as additive therapy in idiopathic crescentic glomerulonephritis. The Canadian Apheresis Study Group. *Am J Kidney Dis* 1992; 20:261.

120. Guillevin L, Lhote F, Cohen P, et al. Corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis. A prospective, randomized trial in sixty-two patients. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1638.
121. Kaplan AA. The use of apheresis in immune renal disorders. *Ther Apher Dial* 2003; 7:165.
122. Buhaescu I, Covic A, Levy J. Systemic vasculitis: still a challenging disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:173.
123. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2180.
124. Walsh M, Casian A, Flossmann O, et al. Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int* 2013; 84:397.
125. Walsh M, Catapano F, Szpirt W, et al. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2011; 57:566.
126. Gallagher H, Kwan JT, Jayne DR. Pulmonary renal syndrome: a 4-year, single-center experience. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:42.
127. Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, et al. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:1149.
128. Sneller MC, Hoffman GS, Talar-Williams C, et al. An analysis of forty-two Wegener's granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisone. *Arthritis Rheum* 1995; 38:608.
129. Specks U. Methotrexate for Wegener's granulomatosis: what is the evidence? *Arthritis Rheum* 2005; 52:2237.
130. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2461.
131. Villa-Forte A, Clark TM, Gomes M, et al. Substitution of methotrexate for cyclophosphamide in Wegener granulomatosis: a 12-year single-practice experience. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86:269.
132. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:310.
133. McGregor JG, Negrete-Lopez R, Poulton CJ, et al. Adverse events and infectious burden, microbes and temporal outline from immunosuppressive therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with native renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 Suppl 1:i171.
134. Niles J. Rituximab in induction therapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) vasculitis. *Clin Exp Immunol* 2011; 164 Suppl 1:27.
135. Ognibene FP, Shelhamer JH, Hoffman GS, et al. Pneumocystis carinii pneumonia: a major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:795.
136. Langford CA, Sneller MC, Hallahan CW, et al. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1754.

137. Hoffman GS, Thomas-Golbanov CK, Chan J, et al. Treatment of subglottic stenosis, due to Wegener's granulomatosis, with intralesional corticosteroids and dilation. *J Rheumatol* 2003; 30:1017.
138. Gluth MB, Shinnars PA, Kasperbauer JL. Subglottic stenosis associated with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 2003; 113:1304.
139. Congdon D, Sherris DA, Specks U, McDonald T. Long-term follow-up of repair of external nasal deformities in patients with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 2002; 112:731.
140. Tomasson G, Davis JC, Hoffman GS, et al. Brief report: The value of a patient global assessment of disease activity in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Rheumatol* 2014; 66:428.
141. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008; 359:2790.
142. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014; 371:1771.
143. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01697267?term=RITAZAREM&rank=1> (Accessed on April 08, 2014).
144. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304:2381.
145. de Groot K, Reinhold-Keller E, Tasis E, et al. Therapy for the maintenance of remission in sixty-five patients with generalized Wegener's granulomatosis. Methotrexate versus trimethoprim/sulfamethoxazole. *Arthritis Rheum* 1996; 39:2052.
146. Metzler C, Miehle N, Manger K, et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:1087.
147. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335:16.
148. Knight A, Hallenberg H, Baecklund E. Efficacy and safety of rituximab as maintenance therapy for relapsing granulomatosis with polyangiitis—a case series. *Clin Rheumatol* 2014; 33:841.
149. Besada E, Koldingsnes W, Nossent JC. Long-term efficacy and safety of pre-emptive maintenance therapy with rituximab in granulomatosis with polyangiitis: results from a single centre. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52:2041.
150. Charles P, Néel A, Tieulié N, et al. Rituximab for induction and maintenance treatment of ANCA-associated vasculitides: a multicentre retrospective study on 80 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53:532.
151. McAdoo SP, Pusey CD. Should rituximab be used to prevent relapse in patients with ANCA-associated vasculitis? *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:641.
152. Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012; 64:3760.
153. Reinhold-Keller E, Fink CO, Herlyn K, et al. High rate of renal relapse in 71 patients with Wegener's granulomatosis under maintenance of remission with low-dose methotrexate. *Arthritis Rheum* 2002; 47:326.
154. Alberici F, Smith RM, Jones RB, et al. Long-term follow-up of patients who received repeat-dose rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54:1153.



155. Pagnoux C, Guillevin L, French Vasculitis Study Group, MAINRITSAN investigators. Rituximab or azathioprine maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2015; 372:386.
156. Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum* 2012; 64:3770.
157. Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse. *Am J Med* 2003; 114:463.
158. Chen M, Yu F, Zhao MH. Relapses in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: likely to begin with the same organ as initial onset. *J Rheumatol* 2008; 35:448.
159. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum* 2012; 64:3452.
160. Geffriaud-Ricouard C, Noël LH, Chauveau D, et al. Clinical spectrum associated with ANCA of defined antigen specificities in 98 selected patients. *Clin Nephrol* 1993; 39:125.
161. Jayne DR, Gaskin G, Pusey CD, Lockwood CM. ANCA and predicting relapse in systemic vasculitis. *QJM* 1995; 88:127.
162. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, et al. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994; 120:12.
163. Kyndt X, Reumaux D, Bridoux F, et al. Serial measurements of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with systemic vasculitis. *Am J Med* 1999; 106:527.
164. Pettersson E, Heigl Z. Antineutrophil cytoplasmic antibody (cANCA and pANCA) titers in relation to disease activity in patients with necrotizing vasculitis: a longitudinal study. *Clin Nephrol* 1992; 37:219.
165. Finkelstein JD, Merkel PA, Schroeder D, et al. Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 2007; 147:611.
166. Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ, et al. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2025.
167. Kerr GS, Fleisher TA, Hallahan CW, et al. Limited prognostic value of changes in antineutrophil cytoplasmic antibody titer in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1993; 36:365.
168. Gaskin G, Savage CO, Ryan JJ, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity during long-term follow-up of 70 patients with systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6:689.
169. Tervaert JW, Huitema MG, Hené RJ, et al. Prevention of relapses in Wegener's granulomatosis by treatment based on antineutrophil cytoplasmic antibody titre. *Lancet* 1990; 336:709.
170. Russell KA, Fass DN, Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies reacting with the pro form of proteinase 3 and disease activity in patients with Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:463.

171. Pagnoux C, Hogan SL, Chin H, et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum* 2008; 58:2908.
172. Cao Y, Tian Z, Li W, et al. Predictors of treatment resistance and relapse in Chinese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated disease. *J Rheumatol* 2014; 41:916.
173. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, et al. Clinical outcomes of remission induction therapy for severe antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2013; 65:2441.
174. Kemna MJ, Damoiseaux J, Austen J, et al. ANCA as a predictor of relapse: useful in patients with renal involvement but not in patients with nonrenal disease. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:537.
175. Bacon PA. The spectrum of Wegener's granulomatosis and disease relapse. *N Engl J Med* 2005; 352:330.
176. Rarok AA, Stegeman CA, Limburg PC, Kallenberg CG. Neutrophil membrane expression of proteinase 3 (PR3) is related to relapse in PR3-ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2232.
177. Popa ER, Tervaert JW. The relation between *Staphylococcus aureus* and Wegener's granulomatosis: current knowledge and future directions. *Intern Med* 2003; 42:771.
178. Popa ER, Stegeman CA, Abdulahad WH, et al. Staphylococcal toxic-shock-syndrome-toxin-1 as a risk factor for disease relapse in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:1029.
179. Goek ON, Stone JH. Randomized controlled trials in vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17:257.
180. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, et al. Rituximab for the treatment of relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66:3151.
181. Hogan J, Avasare R, Radhakrishnan J. Is newer safer? Adverse events associated with first-line therapies for ANCA-associated vasculitis and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:1657.
182. Jindal KK. Management of idiopathic crescentic and diffuse proliferative glomerulonephritis: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl* 1999; 70:S33.
183. Stassen PM, Tervaert JW, Stegeman CA. Induction of remission in active antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with mycophenolate mofetil in patients who cannot be treated with cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:798.
184. Robson J, Doll H, Suppiah R, et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:177.
185. Matteson EL, Gold KN, Bloch DA, Hunder GG. Long-term survival of patients with Wegener's granulomatosis from the American College of Rheumatology Wegener's Granulomatosis Classification Criteria Cohort. *Am J Med* 1996; 101:129.
186. Slot MC, Tervaert JW, Franssen CF, Stegeman CA. Renal survival and prognostic factors in patients with PR3-ANCA associated vasculitis with renal involvement. *Kidney Int* 2003; 63:670.
187. Booth AD, Almond MK, Burns A, et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:776.
188. Lionaki S, Hogan SL, Jennette CE, et al. The clinical course of ANCA small-vessel vasculitis on chronic dialysis. *Kidney Int* 2009; 76:644.

189. Wallace ZS, Lu N, Miloslavsky E, et al. Nationwide Trends in Hospitalizations and In-Hospital Mortality in Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69:915.
190. Lai QY, Ma TT, Li ZY, et al. Predictors for mortality in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: a study of 398 Chinese patients. *J Rheumatol* 2014; 41:1849.
191. de Joode AA, Sanders JS, Stegeman CA. Renal survival in proteinase 3 and myeloperoxidase ANCA-associated systemic vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:1709.
192. Knight A, Askling J, Ekbom A. Cancer incidence in a population-based cohort of patients with Wegener's granulomatosis. *Int J Cancer* 2002; 100:82.
193. Westman KW, Bygren PG, Olsson H, et al. Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:842.
194. Faurischou M, Sorensen IJ, Mellemkjaer L, et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol* 2008; 35:100.
195. Weidner S, Geuss S, Hafezi-Rachti S, et al. ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1403.
196. Aasarød K, Iversen BM, Hammerstrøm J, et al. Wegener's granulomatosis: clinical course in 108 patients with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:611.
197. Aasarød K, Bostad L, Hammerstrøm J, et al. Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:953.
198. Mekhail TM, Hoffman GS. Longterm outcome of Wegener's granulomatosis in patients with renal disease requiring dialysis. *J Rheumatol* 2000; 27:1237.
199. Neumann I, Kain R, Regele H, et al. Histological and clinical predictors of early and late renal outcome in ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:96.
200. Berden AE, Jones RB, Erasmus DD, et al. Tubular lesions predict renal outcome in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis after rituximab therapy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:313.
201. Nachman PH, Segelmark M, Westman K, et al. Recurrent ANCA-associated small vessel vasculitis after transplantation: A pooled analysis. *Kidney Int* 1999; 56:1544.
202. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, et al. Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *CMAJ* 2005; 173:1181.
203. Moran S, Little MA. Renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26:37.
204. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677-2686.
205. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:797.
206. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, 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* 2012; 71:1771.

207. Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, et al. Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on the classification of the World Health Organization. *Am J Med* 1987; 83:877.
208. Austin HA 3rd, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int* 1994; 45:544.
209. Contreras G, Pardo V, Cely C, et al. Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14:890.
210. Sisó A, Ramos-Casals M, Bové A, et al. Outcomes in biopsy-proven lupus nephritis: evaluation of 190 white patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89:300.
211. Schwartz MM, Lan SP, Bernstein J, et al. Role of pathology indices in the management of severe lupus glomerulonephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Kidney Int* 1992; 42:743.
212. Hsieh C, Chang A, Brandt D, et al. Predicting outcomes of lupus nephritis with tubulointerstitial inflammation and scarring. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63:865.
213. Esdaile JM, Joseph L, MacKenzie T, et al. The benefit of early treatment with immunosuppressive agents in lupus nephritis. *J Rheumatol* 1994; 21:2046.
214. Faurschou M, Starklint H, Halberg P, Jacobsen S. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *J Rheumatol* 2006; 33:1563.
215. Chagnac A, Kiberd BA, Fariñas MC, et al. Outcome of the acute glomerular injury in proliferative lupus nephritis. *J Clin Invest* 1989; 84:922.
216. Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, et al. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:904.
217. Chen YE, Korbet SM, Katz RS, et al. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:46.
218. Chan TM, Tse KC, Tang CS, et al. Long-term outcome of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by azathioprine. *Lupus* 2005; 14:265.
219. Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, et al. Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:244.
220. Barber CE, Geldenhuys L, Hanly JG. Sustained remission of lupus nephritis. *Lupus* 2006; 15:94.
221. Illei GG, Takada K, Parkin D, et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum* 2002; 46:995.
222. Moroni G, Quaglini S, Maccario M, et al. "Nephritic flares" are predictors of bad long-term renal outcome in lupus nephritis. *Kidney Int* 1996; 50:2047.
223. Parikh SV, Nagaraja HN, Hebert L, Rovin BH. Renal flare as a predictor of incident and progressive CKD in patients with lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:279.
224. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:241.

225. Austin HA 3rd, Muenz LR, Joyce KM, et al. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int* 1984; 25:689.
226. Schwartz MM, Lan SP, Bernstein J, et al. Irreproducibility of the activity and chronicity indices limits their utility in the management of lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 1993; 21:374.
227. Yokoyama H, Wada T, Hara A, et al. The outcome and a new ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis in Japanese. *Kidney Int* 2004; 66:2382.
228. Mittal B, Hurwitz S, Rennke H, Singh AK. New subcategories of class IV lupus nephritis: are there clinical, histologic, and outcome differences? *Am J Kidney Dis* 2004; 44:1050.
229. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Bariéty J. Class IV-S versus class IV-G lupus nephritis: clinical and morphologic differences suggesting different pathogenesis. *Kidney Int* 2005; 68:2288.
230. Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years. *Kidney Int* 2007; 71:491.
231. Glassock RJ. Reclassification of lupus glomerulonephritis: back to the future. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:501.
232. Dooley MA, Hogan S, Jennette C, Falk R. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in black Americans. Glomerular Disease Collaborative Network. *Kidney Int* 1997; 51:1188.
233. Alarcón GS, McGwin G Jr, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VII [correction of VIII]. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. LUMINA Study Group. *Arthritis Rheum* 2001; 45:191.
234. Barr RG, Seliger S, Appel GB, et al. Prognosis in proliferative lupus nephritis: the role of socio-economic status and race/ethnicity. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:2039.
235. Contreras G, Lenz O, Pardo V, et al. Outcomes in African Americans and Hispanics with lupus nephritis. *Kidney Int* 2006; 69:1846.
236. Lau KK, Jones DP, Hastings MC, et al. Short-term outcomes of severe lupus nephritis in a cohort of predominantly African-American children. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:655.
237. Adler M, Chambers S, Edwards C, et al. An assessment of renal failure in an SLE cohort with special reference to ethnicity, over a 25-year period. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:1144.
238. Ward MM. Medical insurance, socioeconomic status, and age of onset of endstage renal disease in patients with lupus nephritis. *J Rheumatol* 2007; 34:2024.
239. Lin CP, Adrianto I, Lessard CJ, et al. Role of MYH9 and APOL1 in African and non-African populations with lupus nephritis. *Genes Immun* 2012; 13:232.
240. Valeri A, Radhakrishnan J, Estes D, et al. Intravenous pulse cyclophosphamide treatment of severe lupus nephritis: a prospective five-year study. *Clin Nephrol* 1994; 42:71.
241. Cheigh JS, Kim H, Stenzel KH, et al. Systemic lupus erythematosus in patients with end-stage renal disease: long-term follow-up on the prognosis of patients and the evolution of lupus activity. *Am J Kidney Dis* 1990; 16:189.
242. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1103.

243. ACCESS Trial Group. Treatment of lupus nephritis with abatacept: the Abatacept and Cyclophosphamide Combination Efficacy and Safety Study. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66:3096.
244. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012; 64:1215.
245. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, 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* 2002; 46:2121.
246. Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:1156.
247. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350:971.
248. Steinberg AD. The treatment of lupus nephritis. *Kidney Int* 1986; 30:769.
249. Gourley MF, Austin HA 3rd, Scott D, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125:549.
250. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, et al. Treatment for lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; :CD002922.
251. Illei GG, Austin HA, Crane M, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001; 135:248.
252. Yee CS, Gordon C, Dostal C, et al. EULAR randomised controlled trial of pulse cyclophosphamide and methylprednisolone versus continuous cyclophosphamide and prednisolone followed by azathioprine and prednisolone in lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:525.
253. Levey AS, Lan SP, Corwin HL, et al. Progression and remission of renal disease in the Lupus Nephritis Collaborative Study. Results of treatment with prednisone and short-term oral cyclophosphamide. *Ann Intern Med* 1992; 116:114.
254. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, 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* 2010; 69:61.
255. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3934.
256. Moroni G, Doria A, Mosca M, et al. A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:925.
257. Isenberg D, Appel GB, Contreras G, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49:128.
258. McKinley A, Park E, Spetie D, et al. Oral cyclophosphamide for lupus glomerulonephritis: an underused therapeutic option. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1754.
259. Henderson LK, Masson P, Craig JC, et al. Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2013; 61:74.
260. Henderson L, Masson P, Craig JC, et al. Treatment for lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12:CD002922.

261. Contreras G, Sosnov J. Role of mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:879.
262. Walsh M, James M, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:968.
263. Chan TM, Tse KC, Tang CS, et al. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1076.
264. Swaak AJ, van den Brink HG, Smeenk RJ, et al. Systemic lupus erythematosus. Disease outcome in patients with a disease duration of at least 10 years: second evaluation. *Lupus* 2001; 10:51.
265. Ioannidis JP, Boki KA, Katsorida ME, et al. Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int* 2000; 57:258.
266. Mosca M, Bencivelli W, Neri R, et al. Renal flares in 91 SLE patients with diffuse proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 2002; 61:1502.
267. Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, et al. Withdrawal of therapy in patients with proliferative lupus nephritis: long-term follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1541.
268. Grootscholten C, Berden JH. Discontinuation of immunosuppression in proliferative lupus nephritis: is it possible? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1465.
269. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:2083.
270. Fischer-Betz R, Specker C, Brinks R, et al. Low risk of renal flares and negative outcomes in women with lupus nephritis conceiving after switching from mycophenolate mofetil to azathioprine. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52:1070.
271. Jennette JC, Nachman PH. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Oct 6;12(10):1680-1691.
272. Minz RW, Chhabra S, Joshi K, Rani L, Sharma N, Sakhuja V, Duggal R, Pasricha N. Renal histology in pauci-immune rapidly progressive glomerulonephritis: 8-year retrospective study. *Indian J Pathol Microbiol*. 2012 Jan-Mar;55(1):28-32.
273. Choudhury TA, Singh RG; Usha, Singh S, Singh TB, Rathore SS; Prabhakar. Clinicopathologic spectrum of crescentic glomerulonephritis: a hospital-based study. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014 May;25(3):689-96
274. Moroni G, Ponticelli C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must. 2014 Jul;13(7):723-9.
275. Ueno M, Arakawa M. Crescentic glomerulonephritis. *Nihon Rinsho*. 1994 Aug;52(8):2082-8.
276. Makatsori M, Kiani-Alikhan S, Manson AL, Verma N, Leandro M, Gurugama NP, Longhurst HJ, Grigoriadou S, Buckland M, Kanfer E, Hanson S, Ibrahim MA, Grimbacher B, Chee R, Seneviratne SL. Hypogammaglobulinaemia after rituximab treatment-incidence and outcomes. *QJM*. 2014 Oct;107(10):821-8

277. Nagafuchi H, Atsumi T, Hatta K, Muso E, Takeno M, Yamada H, Ozaki S. Long-term safety and efficacy of rituximab in 7 Japanese patients with ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol*. 2015 Jul;25(4):603-8.
278. Charles P, Néel A, Tieulié N, Hot A, Pugnet G, Decaux O, Marie I, Khellaf M, Kahn JE, Karras A, Ziza JM, Deligny C, Tchérakian C, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Rituximab for induction and maintenance treatment of ANCA-associated vasculitides: a multicentre retrospective study on 80 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Mar;53(3):532-9.
279. Walsh M, Catapano F, Szpirt W, Thorlund K, Bruchfeld A, Guillevin L, Haubitz M, Merkel PA, Peh CA, Pusey C, Jayne D. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2011 Apr;57(4):566-74
280. Kawai H<sup>1</sup>, Banno S, Kikuchi S, Nishimura N, Nobata H, Kimura Y, Takezawa Y, Ogawa M, Suzuki K, Kitagawa W, Miura N, Imai H. Retrospective analysis of factors predicting end-stage renal failure or death in patients with microscopic polyangiitis with mainly renal involvement. *Clin Exp Nephrol*. 2014 Oct;18(5):795-802.
281. de Groot K. Renal disease in small-vessel vasculitis. *Cleve Clin J Med*. 2012 Nov;79 Suppl 3:S22-6.

