

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

WEGENER GRANÜLOMATOZLU HASTALARIN
KLİNİK ÖZELLİKLERİ, TAKİP, TEDAVİ VE
SAĞKALIM: CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
DENEYİMİ

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Dr. Eren ARSLAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet Rıza ALTIPARMAK

İstanbul, 2014

ÖNSÖZ

On bir yıldır bulunduğum, ilk günkü gibi sevdiğim bu fakültedeki birbirinden değerli hocalarımın, canım arkadaşlarımın, her anı başka güzel olan Marmara denizinin, tepedeki çimenliğin, hastanenin yokuşlu yollarının, uykusuz nöbetlerde sabahladığımız kantinlerin, yüz yılların birikimi olan kütüphanemizin, arşivlerimizin ve de olmazsa olmaz hastalarımızın Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde bir hekimin yetişmesinde büyük payı olduğunu düşünüyorum.

Tez çalışmamızda bize yol gösteren, engin birikiminden yararlandığımız Prof. Dr. Hasan Yazıcı'ya

Çalışkanlığı, düzenliliği ve bütüncül hekimliği ile her zaman örnek aldığım, tezimi birlikte hazırlamaktan büyük keyif duyduğum Prof. Dr. Mehmet Rıza Altıparmak'a

Mütevaziliği ve derin bilgisi ile tezimde büyük emeği olan Doç. Dr. Sinan Trabulus'a

Kendi hasta arşivini paylaşan ve Wegener Granülomatozu konusunda deneyimlerini esirgemeyen Doç. Dr. Gülen Hatemi'ye

Cerrahpaşa'yı farklı kılan, zorlukları çekilir hale getiren, mutlulukları paylaştıkça çoğaltan, her biri ayrı bir renk olan canım arkadaşlarıma

On bir yıl önce bir kayıt günü başlayan dostluğumuzun zamanla kardeşliğe dönüştüğü Uz. Dr. Özge Özden Tok'a

Hayatımı sevgiyle kuşatan ve tamamlayan Dr. Murat Çimci'ye

Anneannemin fedakar ellerine

Babam Dr. Dündar Arslan'ın sakın, sıcak, bilge yüreğine

Yolumuzu umut ve sevgisiyle aydınlatan annem Bahriye Arslan'a

Canımdan öte değer verdiğim kardeşim Can Arslan'a

Örnek bir anne ve bilim insanı olan, en iyi arkadaşım teyzem Doç. Dr. Ayşe Fahriye Tosun'a

Büyük ve güzel ailemin her bireyine teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Eren Arslan

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
TABLolar LİSTESİ	iv
GRAFİK LİSTESİ.....	v
GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER.....	1
AMAÇ	11
HASTALAR VE YÖNTEM.....	12
BULGULAR.....	17
TARTIŞMA.....	35
ÖZET	39
İNGİLİZCE ÖZET	41
KAYNAKLAR	42
EKLER	52
Ek 1: BVAS/WG.....	52
Ek 2: VDI.....	53

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Amerikan Romatoloji Derneği'nin WG tanı kriterleri	5
Tablo 2. WG seyrindeki klinik belirti ve bulguların, hastalığın başlangıcında ve seyrinde karşılaşıma oranları.....	7
Tablo 3. Hastaların demografik bulguları, temel klinik ve laboratuvar verileri	17
Tablo 4. Hastaların organ tutulum sıklığı ve tutulum şekli	19
Tablo 5. Tedavi gruplarına göre hastaların dağılımı ve sağ kalım yüzdeleri	21
Tablo 6. Tedavi gruplarına göre hastalığın yaygınlığı.....	22
Tablo 7. Relaps ile ilişkili demografik bulguların, klinik ve laboratuvar değerlerin incelenmesi	23
Tablo 8. Kalıcı organ hasarları	24
Tablo 9. Renal sağ kalım ile ilişkili demografik bulgular, klinik ve laboratuvar değerlerin incelenmesi	27
Tablo 10. Ölenler ve sağ kalanların parametrik değerlerinin karşılaştırılması	30
Tablo 11. Ölenler ve sağ kalanların kategorik değerlerinin karşılaştırılması	31
Tablo 12. Mortalite ile ilişkili demografik bulgular, klinik ve laboratuvar değerlerin incelenmesi	32
Tablo 13. Ölüm nedenlerine göre hasta dağılımı.....	34

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Hastalığın yaygınlığına göre hasta dağılımı	18
Grafik 2. Biyopsilerin yapılma yerleri	20
Grafik 3. Grupların sağ kalım eğrileri	21
Grafik 4. Tüm hasta grubunda renal sağ kalım eğrisi	26
Grafik 5. Cinsiyetlere göre renal sağ kalım eğrisi.	26
Grafik 6. Toplam sağ kalım eğrisi	29
Grafik 7. Cinsiyetlere göre sağ kalım eğrisi.	29



GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Tanım

Wegener granülomatozu (WG) antinötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) ile yüksek oranda ilişkili olan, otoimmün küçük damar vaskülitidir ve kliniği sistemik nekrotizan vaskülit, nekrotizan granümatöz inflamasyon ve nekrotizan glomerulonefrit ile karakterizedir.

1936 yılında ilk vakayı tanımlayan Alman patolog Friedrich Wegener'in adı ile anılmaktaysa da artık hastalığı tanımlayan ve etiyoloji temelli terimler tercih edildiği için, American College of Rheumatology (ACR), European League Against Rheumatism (EULAR) and American Society of Nephrology (ASN) gibi dernekler granümatöz polianjitis (GPA) tanımının kullanımını önermektedirler (1).

Epidemiyoloji

WG nadir görülen bir hastalıktır, tahmini prevalansı milyonda 23.7-156.5'tir (2, 3). Tahmini yıllık insidansı ise milyonda 3.0-14.4'tür (4, 5). Kadın ve erkekler arasında eşit dağılımdadır (6). Hastalığın başlangıcı her yaşta olabilirse de sıklıkla 25-55 yaşları arasında yoğunlaşır ve çocukluk çağında nadirdir (6). Kuzey Avrupa'daki prevalansı Asya, Afrika, Afrikan-Karayıplı ve Afrikan-Amerikalı popülasyonlara göre yüksektir (5, 6).

Etiyoloji

Genetik olarak yatkın bireylerde enfeksiyöz, çevresel, kimyasal, toksik ve farmakolojik tetikleyicilerle meydana gelir (5). Bakteri, virüs, mikobakteri ve fungus enfeksiyonları sorumlu tutulabilir. Nazal *S. aureus* taşıyıcılığı olanlarda WG relaps riski arttığı ve profilaktik trimetoprim-sulfametoksazol kullananlarda ise relapsların azalabildiği gösterilmiştir (7).

İlaçla tetiklenen ANCA ilişkili vaskülitler primer ANCA ilişkili vaskülitlerden farklıdır. Bir ilacın kullanılmaya başlaması ile gelişir ve genellikle ilacın kesilmesi ile iyileşme görülür. Sefotaksim, minosiklin, metamizol, propiltiourasil, adalimumab, etanersept, infliksimab, kolazapin, allopurinol, kokain, D-penisilamin, hidralazin, fenitoin ve sulfosalazin ANCA ilişkili vaskülit yaptığı bilinen ilaçlardan bazılarıdır. Genetik olarak yatkın bireyler bu ilaçlarla karşılaşırse WG kendini gösterebilir (8).

Birinci derece yakınlarında WG olan bireylerde, WG olma riski 1.56 kat artmıştır (9). MHC sınıf 2 HLA genlerinden DP*0401, DRB1*15 ve DRB*1501 genotipleri PR3 (proteinaz 3) ANCA ilişkili vaskülit sıklığında artış ile ilişkilidir. SNPs'lerden (single nucleotide polymorphisms) SERPINA1 (alfa-1 antitripsini kodlayan gen) ve PRTN3 (proteinaz 3'ü kodlayan gen), ayrıca CTLA-4 gen polimorfizmi WG'nin genetik nedenleri arasındadır (9).

Patogenez

WG'nin immunpatogenezinin temelinde PR3'e karşı oluşan antikorlar vardır (%80). Miyeloperoksidaza (MPO) (%10) ve LAMP-2 (lysosome associated membrane protein-2) karşı oluşan antikorlar daha geri plandadır (9). Genetik olarak yatkın bireylerde, tetikleyicilerin etkisi ile pro-inflamatuar sitokinler ve ANCA oluşur. Örneğin, *S. aureus*, B ve T hücrelerini uyaran süperantijenler oluşturarak ANCA ilişkili vaskülit ortaya çıkarabilir (9).

WG'li hastalarda B lenfositleri stimüle eden faktörler artmış, T foliküler helper sayısı göreceli olarak çoğalmıştır (10,11). Uyarılan B hücreleri plazma hücrelerine dönüşerek ANCA üretimine neden olur. Nötrofil ve monositler ANCA varlığında reaktif oksijen türevleri, proteazlar, sitokinler ve nötrofil ekstrasellüler tuzak ürünleri (NET) üretirler (9). NET ürünleri interferon alfa üretimini uyararak T hücre fonksiyonunu bozar, kompleman alternatif yoldan uyarılır, membran atak kompleksi sentezlenir ve bunun sonucunda ANCA ile ilişkili nötrofil aktivasyonu, inflamasyon ve doku hasarı meydana gelir (9). Bütün bu kaskad klinikte sistemik nekrotizan vaskülit, nekrotizan glomerülo nefrit ve hava yollarının granümatöz inflamasyonu olarak karşımıza çıkar.

Klinik özellikler

WG seyrinde görülebilen semptomlar, sistem ve organ tutulumları ve özellikleri aşağıda belirtilmiştir:

- Konstitüsyonel semptomlar: Yaklaşık %50 hastada sistemik enflamasyonun sonucu olarak yorgunluk, miyalji, artralji, anoreksi, kilo kaybı ve ateş gibi konstitüsyonel semptomlar görülebilir (12).
- Cilt tutulumu: %40-50 oranında görülür (13). Lökositoklastik vaskülit, purpuralar, kutanöz ülserler, veziküller, papüller, subkutan nodüller,

kabuklu plaklar, dijital enfarkt ve gangren gibi patognomonik olmayan çeşitli bulgularla karşılaşılabılır (14).

- Ağız: WG'de ağız %6-13 oranında tutulur (15). Oral mukozada ülserasyon, yaraların geç iyileşmesi, gingival büyüme, çilek benzeri gingivitis, gingivada eritem, peteşi, kanama, ülserasyon ve nekroz ile karşılaşılabılır. Ayrıca dilde ülserasyon ve nekroz, alveolar kemikte osteomyelitis ve rezorbsiyon, damakta ülserasyon, osteonekroz, oral-antral fistül, dudaklarda nodüler lezyonlar, şişme ve deskuamasyon görülebilir (16).
- Göz: Generalize WG'de göz tutulumu %20-50 oranında görülebilir (17). Episklerit, sklerit, konjonktivit, keratit, üveit, retinal vaskülit, retinal arter ya da venöz tromboz, retinal eksüdatlar, retinal hemorajiler, görme kaybı, orbital granümatöz lezyonlar ve proptoza kadar geniş spektrumda bulgular saptanabilir (18).
- Kulak: Tanı anında WG'lilerin %20-50'sinde kulakta bulgular vardır (19). Efüzyonlu otitis media, kronik süpüratif otitis media, sensorionöral işitme kaybı, vertigo, orta kulak tutulumuna bağlı fasiyal paralizi ve daha nadiren kondirit, otitis eksterna ve timpanik membranda granülom formasyonu görülür (19, 20, 21).
- Üst solunum yolu: %95'e varan sıklıkta tutulabildiği bildirilmiştir (22). Çoğunlukla ilk bulgudur ancak diğer bulgular ortaya çıkana kadar tanı atlanabilir. Burun akıntısı, burundan kanlı akıntı, nazal ülserler, burun kemerinde kollaps, nazal granümatöz lezyonlar, sinüzit ve parasinüzal enflamasyon, mukozal ödeme bağlı hiposmi meydana gelebilir. Subglottik ya da trakeal stenoz üst hava yolunda obstrüksiyon yaratabilir.
- Akciğer: Tek ya da multipl nodüller %70 sıklıkta görülür (23). Ayrıca kavite gösteren nodüller, segmenter ya da lobar ateletazi, hiler ve mediastinal lenfadenopati, plörit, plevral efüzyon, pulmoner alveoler hemoraji ile karşılaşılabılır (24).
- Kalp: %6-44 oranında etkilenir (25, 26). Oklüzif damar hastalığı, perikardit, perikardiyal efüzyon, tamponad, kardiyomyopati, valvüler hastalık, ileti bozuklukları, iskemik kalp hastalığı ve kalp yetmezliği gelişebilir (27).

- Damarlar: WG'nin vaskülit küçük ve orta çaplı damarları tutsa da büyük musküler arterler ve elastik arterler (pulmoner arter gibi) de etkilenebilir (28). WG'ye bağlı olan vaskülit hem kanama hem de tromboza neden olabilir (29).
- Gastrointestinal sistem: Nadiren tutulur. En sık karşılaşılan bulgular karın ağrısı, rektal kanama, kanla karışık mukuslu diaredir (30). Peritonite sekonder akut karın sendromu ya da mezenterik vaskülitte sekonder intestinal iskemi görülebilir (31).
- Dalak: Nadir tutulan organlardan biridir. Ateş, sol üst kadran ağrısı, bulantı ile başvuran hastada splenomegali, dalak rüptürü, enfarktı, nekroz ve dalak fonksiyonunda bozulma saptanabilir (32).
- Renal hastalık: WG'li hastaların %20'sinde tanı anında, %80'inde hastalık seyrinde glomerülonefrit gelişir (33). Glomerülonefrit asemptomatik başlasa da fatal bir tabloya dönüşebilir. Pauci-immun glomerülonefrit şeklindedir, fokal, segmental, kresentik tutulum yapabilir. Nekrotizan özellik gösterebilir, Bowman kapsülünde rüptüre neden olabilir (34).
- Merkezi ve periferik sinir sistemi: Lokalize formlarda da sinir sistemi tutulumu olabilir de generalize WG'de %21-45 oranında tutulum olabilir (16). Belirti ve bulguları baş ağrısı, nöbet, menenjit, serebrit, serebrovasküler olaylar, spinal kord lezyonları, kranial sinir paralizileri, periferik duyuşal ve motor nöropatiler, mononöritis multiplex ve serebral kitle lezyonlarıdır (35).
- Kas ve eklem: Miyalji ve artralji %50-67 oranında görülse de gerçek artrit nadirdir (16). Romatoid artrit andırır tarzda poliartrit görülebilir. İzole kas tutulumu da (örneğin kas absesi oluşumu) nadirdir (36).
- Ürogenital sistem: Erkek ürogenital sistemi tutulum sıklığı %10 olarak bildirilmiştir ve bunların çoğunu prostat tutulumu oluşturur (37, 38). Ayrıca orşit, epididimit, renal psödötümör, üreteral stenoz ve penil ülserasyon, perinede ülserasyon ve serviks uteri tutulumu ile karşılaşılabilir (37, 39).
- Hematolojik özellikler: Lenfopeni görülebilir ve ANCA negatif aktif WG'nin aktivite göstergesi olarak kullanılabilir (40). Yaygın inflamasyona

bağlı olarak kemik iliği süpresyonu sonucu normokrom normositer anemi ile karşılaşılabilir.

- Lenf nodları: Mediastinal ve hiler lenfadenopati nadirdir, toraks tutulumu olanlarda %2 oranında görülür (41). Supraklaviküler, aksiller, submandibuler ve jugulodigastrik lenf nodu tutulumu da nadir olarak görülür (42, 43).

Tanı

WG tanı kriteri olarak 1990 yılında yayımlanan Amerikan Romatoloji Derneği kriterleri kullanılır (Tablo 1) (44).

Tablo 1. Amerikan Romatoloji Derneği'nin WG tanı kriterleri

Kriterler	
1-Nazal ya da oral inflamasyon	Ağrılı ya da ağrısız oral ülserler ya da kanlı burun akıntısı
2-Anormal göğüs radyografisi	Pulmoner nodüller, sabit pulmoner infiltratlar ya da kaviteler
3-Anormal idrar sedimenti	Eritrosit silendiri olsun ya da olmasın mikroskopik hematüri
4-Granülomatöz inflamasyon	Bir arter ya da perivasküler alanda görülen granülomatöz inflamasyon

Bu dört kriterin iki ve daha fazlasının bulunmasının WG tanısında duyarlılığı %88, özgüllüğü %92'dir. Ancak WG'yi mikroskopik polianjiitis (MPA) ya da diğer vaskülit olmayan hastalıklardan ayırmadığı için kullanımında kısıtlılıklar vardır. Bu nedenle WG'nin tanısı klinik belirti ve bulgular, vaskülit düşündüren sistemik hastalık görünümü, pozitif ANCA serolojisi ve nekrotizan granülomatöz enflamasyonun histolojik bulgularının kombinasyonu ile konur. ANCA serolojisinin negatif olması, klinik ve histolojik şüphenin yüksek olduğu durumlarda WG tanısını dışlatmaz. Tersi de söz konusudur, ANCA pozitifliği de klinik ve histolojik bulgular yetersiz ise önem taşımaz. Biyopside granülomatöz iltihap gösterilememişse WG tanısı koymak için ANCA pozitifliği aranır (44).

ANCA'nın immünfloresans yöntemi ile ölçümü kalitatif sonuçlar verir. ANCA perinükleer (p-ANCA), sitoplazmik (c-ANCA) ve atipik ANCA olarak sınıflandırılır. ELISA yöntemi PR3 ve MPO ANCA titrelerini kantitatif olarak ölçebilir. ELISA ve immünfloresansın birlikte ölçümü WG tanısında %96 sensitivite ve %98.5 spesifite kazandırır. GPA'lı hastaların %88'inde c-ANCA pozitifdir (45).

Biyopsilerde histopatolojik olarak küçük arter ve venlerin, intra ve ekstravasküler olarak tutulduğu granülom formasyonu tipiktir. Akciğer biyopsilerinde nekrotizan granümatöz vaskülit görülür. Pulmoner doku, bu özellikteki dokunun elde edilmesi açısından en yüksek tanı değerine sahiptir. Üst solunum yolunda etkilenen yerler olan sinüsler ve nazofarenksin biyopsilerinde de inflamasyon, nekroz ve granülom görülürken vaskülit görülmeyebilir. En erken formlarında renal tutulum fokal ve segmental glomerülonefrit şeklindedir ve hızlı ilerleyen kresentik glomerülonefrit formuna dönüşebilir. Renal biyopside granülom nadiren görülür. Glomerülonefritlerin diğer formlarının aksine, immükompleks birikimi yoktur (pauci-immun glomerülonefrit). WG'nin seyrinde histopatolojik olarak her organ vaskülit, granülom ya da her ikisiyle birden tutulabilir.

Klinik belirti ve bulguların, hastalığın başlangıcında ve seyrinde karşılaşılan oranları tablo 2'de verilmiştir (46).

Tablo 2. WG seyrindeki klinik belirti ve bulguların, hastalığın başlangıcında ve seyrinde karşılaşıma oranları

	Hastalığın başlangıcında (%)	Hastalığın seyrinde (%)
Böbrek		
Glomerülonefrit	18	77
Kulak Burun Boğaz	73	92
Sinüzit	51	85
Nazal hastalık	36	68
Otitis media	25	44
İşitme kaybı	14	42
Subglottik stenoz	1	16
Kulak ağrısı	9	14
Oral lezyonlar	3	10
Akciğer	45	85
Pulmoner infiltratlar	25	66
Pulmoner nodüller	24	58
Hemoptizi	12	30
Plörit	10	28
Göz		
Konjonktivit	5	18
Dakrosistit	1	18
Sklerit	6	16
Proptozis	2	15
Göz ağrısı	3	11
Görme kaybı	0	8
Retinal lezyonlar	0	4
Korneal lezyonlar	0	1
İritis	0	2
Diğer		
Artralji/artrit	32	67
Ateş	23	50
Öksürük	19	46
Cilt bozuklukları	13	46
Kilo kaybı*	15	35
Periferik nöropati	1	15
MSS tutulumu	1	8
Perikardit	2	6
Hipertiroidi	1	3

* vücut ağırlığının >%10, MSS: Merkezi sinir sistemi

Tedavi

WG tanısı koyulur koyulmaz yapılması gereken, güncel kanıtlar ve kılavuzların doğrultusunda, bireye özel bir tedavi planı yapmaktır. Tedavinin yararları, potansiyel yan etkileri ve riskleri tartışılmalı, bütün tedavi seçenekleri hastayla paylaşılmalıdır. Tedavi indüksiyon ve idame tedavisi olarak iki başlıkta toplanabilir.

İndüksiyon tedavisi

- Kortikosteroid: Diğer immünsüpresiflerle ya da tek başına verilir. Metilprednizolon 500-1000 mg/gün, intravenöz olarak 3 ardışık gün (ya da birer gün arayla) uygulandıktan sonra 0.5-1 mg/kg oral prednizolon ile en az 4 hafta devam edilir. Hastalık aktifken en yüksek dozda verilirken, tedrici olarak azaltılır. Remisyonu sağlayan en düşük doza kadar inilmeli, ihtiyaç kalmayınca tedavi sonlandırılmalıdır.
- Siklofosfamid: ANCA ilişkili vaskülitlerin tedavisinde kortikosteroidlerle kombine olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır. Oral ile pulse intravenöz uygulamanın arasında fark yoktur (47, 48). İmmünsüpresyon, fırsatçı enfeksiyonlar, hemorajik sistit, mesane kanseri, malignite riski ve infertilite gibi nedenlerden ötürü tedavinin süresi sınırlandırılmalıdır (49). Siklofosfamide bağlı hemorajik sistit insidansını azaltmak için mesna ile birlikte verilmelidir (49). Bu tedavi esnasında kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, idrar tahlili düzenli takip edilmelidir. Hastalar siklofosfamid kullanmadan önce infertilite riski ve teratojenite ihtimali açısından bilgilendirilmelidir.
- Rituksimab: CD20'ye karşı oluşturulan IgG1 türünde monoklonal bir antikordur ve WG ve MPA tedavisinde 2011'de onay almıştır. Remisyon indüksiyonu ve ciddi, relapslarla giden WG'nin tedavisinde, haftalık 375 mg/m² dozunda, 4 hafta boyunca uygulanır. Remisyon indüksiyonunda siklofosfamid kadar etkili, relapslarla giden WG'de ise siklofosfamidden daha etkili olduğu, yan etki açısından ise iki tedavi arasında fark olmadığı bulunmuştur (49). WG'nin renal vaskülitinde remisyon indüksiyonunda rituksimab etkili ancak siklofosfamidden daha üstün değildir ve yan etki bildirimlerinde fark yoktur (50). Rituksimab, WG'nin vaskülitik fazına,

granüloematöz faza kıyasla daha iyi etki eder (51). Yan etkileri B hücre depleksiyonuna bağlı immunsupresyon, JC virüs reaktivasyonuna bağlı progresif multifokal lökoensefalopati, hipogamaglobulinemi, fırsatçı enfeksiyonlar, malignite, alerjik ya da anafilaktik reaksiyonlar ve infüzyon reaksiyonlarıdır.

- Metotreksat (MTX): Sınırlı, organ tutulumu olan ya da hayatı tehdit etmeyen WG'de remisyon indüksiyonunda 15-25 mg/hafta dozunda kullanılabilir. Yanında folik asit de verilmelidir (52). Ancak metotreksat ile indüksiyon tedavisi alanlarda siklofosfamid alanlara göre relaps oranının yüksek olduğu unutulmamalıdır (53).

İdame tedavisi

Relapsları ve organ kaybını azaltmak için, indüksiyon tedavisinden sonra en az 12-18 ay süresince idame tedavisi uygulanmalıdır.

- Azatiopürin (AZA): Remisyon sırasında, oral siklofosfamidden daha güvenli ve onun kadar etkili bulunmuştur (54). Metotreksat ile karşılaştırıldığında benzer güvenlik profili ve relaps oranına sahiptir, bununla birlikte gebelikte kullanılabilmesi açısından ondan üstündür. 2 mg/kg/gün dozunda verilir.
- Metotreksat: Hafif ya da sınırlı WG'de önerilir. Siklofosfamidli indüksiyon tedavisinden sonra uygulanırsa etkinliği artar (55).
- Leflunomid: 20-30 mg/gün dozu, relaps oranlarını azaltmada metotreksattan daha etkili olsa da ciddi hipertansiyon, kemik iliği süpresyonu ve immünsüpresyon yapması kullanımını kısıtlamaktadır (56).
- Rituksimab: Henüz rutin uygulamada olmasa da gelecekte WG'nin remisyon tedavisinde yeri olabilir. Remisyon indüksiyonundan sonra 6 ayda bir 1 gr, 2 yıl boyunca verilmesini öneren ve remisyon süresini arttırıp, relapsı azalttığını gösteren protokoller vardır (57).
- Adjuvan tedavi: Trimetoprim-sulfamethoksazolün 800/160 mg dozunda, haftanın üç günü kullanılması relaps oranını azaltıp, remisyonun sürdürülmesine yardımcı olabilir (57). Eş zamanlı metotreksat da alan hastalarda kemik iliği süpresyonuna karşı dikkatli olunmalıdır.
- Plazma değişimi: Kanda dolaşan ANCA'yı uzaklaştırmak amacıyla yapılır. Hızlı ilerleyen, hayatı tehdit eden renal vaskülitte siklofosfamid ile birlikte uygulanabilir, diyalizsiz sağ kalımı arttırmaktadır (58). Alveoler hemoraji ile

giden küçük damar vaskülitlerinde, özellikle anti -glomerül bazal membran antikorlu da varsa, uygun immünsüpresanlarla birlikte plazmaferez uygulanması önerilir (59).

Prognoz/Mortalite/Morbidite

WG'de hastalığa bağlı geriye dönüşümsüz organ fonksiyon bozuklukları, uzun süreli ve agresif immünsüpresif tedavilerin yan etkileri ile mortalite ve morbidite artmıştır.

Mortalite ya da morbiditenin nedeninin tedaviden mi, hastalığın kendisinden mi olduğu bazı durumlarda ayırt edilemese de iyi tanımlandığı durumlar da vardır. Siklofosfamide bağlı tüm malignitelerin riski genel popülasyona göre 2 kat artmıştır, bu oran mesane kanseri için 4.8, skuamoz hücreli kanser için 7.3, lösemi için 5.7 ve lenfoma için 4.2 kattır (60). Bunun yanı sıra kortikosteroid toksisitesi, siklofosfamide bağlı miyelodisplazi ve infertilite, enfeksiyon, sitopeniler, trombotik olaylar, kalp yetmezliği önemli morbiditeler arasındadır.

Siklofosfamidin tedaviye girmesiyle mortalite belirgin olarak azalsa da hala genel popülasyona göre yüksektir. Tedavi almayan hastaların iki yıllık mortalitesi %90'dır. Siklofosfamidli rejimlerle yapılan çalışmalarda bildirilen mortalite oranları ise 7-8 yılda %12-13, 4-10 yılda %24-44'tür (61, 62, 63, 64).

Ölümün başlıca nedenleri hastalığın komplikasyonları olan böbrek, solunum ve kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, tedavilere bağlı olan enfeksiyonlar ve malignitelerdir. Ölüm, yaşlılarda ve difüz pulmoner hemoraji, ileri böbrek yetersizliği gibi ciddi organ yetersizliği olanlarda daha siktir (65). Kronik hemodiyalize giren WG'lilerin mortalitesi, girmeyenlere göre belirgin yüksektir ve mortalitenin ana nedeni enfeksiyonlardır (66).

Böbrek sağ kalımını olumsuz etkileyen faktörler ise tanı anında ciddi böbrek yemezliği olması, başlangıç tedavisine yanıtın yetersiz olması, renal relapslar, hastanın 65 yaşın üstünde olması ve başlangıçta yapılan renal biyopside interstisyel fibrozis ve glomerülosklerozis gibi fibrotik değişikliklerin belirgin olmasıdır (61, 65, 67-69).

AMAÇ

Bu tez çalışmasında Ocak 2000 ile Ocak 2014 tarihleri arasında WG tanısıyla Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda takip edilmiş olan hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları, tedavileri ve hasta sağ kalımları hasta dosyalarından retrospektif olarak incelenerek bu hastaların klinik özelliklerini, tedaviye verdikleri yanıtı, renal sağ kalımı, morbidite ve mortalite ile ilişkili faktörleri araştırmayı amaçladık.



HASTALAR VE YÖNTEM

Ocak 2000 ile Ocak 2014 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda WG tanısı ile takip edilen hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyetleri, tanı yaşı, yakınmalarının başlangıcı ve tanı arasında geçen süre, sigara ve alkol kullanımı ve sıklığı hasta kayıtlarından öğrenildi. Başvuru anındaki ve hastalık seyrindeki hasta semptomları, fizik muayene ve laboratuvar bulguları, radyolojik tetkikleri, yapılan biyopsileri ve patoloji sonuçları, uygulanan tedaviler, yan etkileri ve sonuçları, ölüm nedenleri hasta dosyalarından kaydedildi. Başvuru anındaki ve hastalık seyrindeki semptomlar, organ ve sistem tutulumuna ait fizik muayene bulguları, konstitüsyonel semptomlar [ateş, yorgunluk, iştahsızlık, miyalji, artralji ve kilo kaybı (son 3 ayda vücut ağırlığında %10'dan fazla kayıp)] kaydedildi. Laboratuvar bulguları olarak: Tam idrar tahlili, kan sayımı, serum üre, kreatinin, albümin, CRP (C reaktif protein) seviyeleri, saatlik eritrosit çökme hızı (ESR), 24 saatlik idrarda protein atılımı ve glomerüler filtrasyon değeri (GFD), ANCA serolojisi, PR3 ve MPO değerleri öğrenildi.

İncelemeyi kapsayan dönemde tam idrar tahlilinin idrar dipstick testi ve idrar sedimentinin mikroskopik inceleme ile, 24 saatlik idrarda protein tayininin Cobalt C501, Roche kalorimetrik yöntem ile yapıldığı, GFD'nin endojen kreatinin klirensi yöntemiyle bulunduğu, ANCA'nın indirect fluorescent antibody (IFA), MPO ve PR3 ANCA tayininin enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile yapıldığı Merkez Laboratuvarı'ndan öğrenildi.

Radyolojik incelemeler olarak PA akciğer grafisi, karın ultrasonografi tetkiki ve tutulan sisteme göre tomografik tetkiklerin sonuçları hasta dosyasından kaydedildi.

Biyopsi yapılan hastalarda, biyopsi yeri ve patoloji sonuçları hasta dosyaları ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden öğrenildi. Hastalık aktivitesi ve hasarı için kullanılan klinik ve laboratuvar bulguları hasta dosyalarından kaydedildi.

Hastaların morbidite ve mortalite verileri (yaşayıp yaşamadığı, sağ kalım süresi, ölüm nedenleri, renal sağ kalım ve süresi) hasta dosyalarından ve takipsiz hastalarda ya da takibine başka hastanelerde devam eden hastalarda telefon ile görüşme neticesinde öğrenildi.

Hastaların semptomlarının başlama anından tanıya kadar geçen süre ay olarak belirtildi.

Mikroskopik hematüri santrifüj edilmiş idrar sedimentinde büyük büyütmede birden fazla eritrositin olması olarak kabul edildi. Proteinüri 24 saatlik idrarda 500 mg/gün'den fazla protein atılımı olarak değerlendirildi. Oligüri günlük idrar çıkışının 400 ml'den az olduğu durum olarak belirlendi.

Renal durum üç sınıfa ayrıldı: 1- Normal böbrek fonksiyonu, 2- Kronik böbrek yetmezliği (KBY), 3- Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY). KBY, GFD <60 ml/dk/1,73m² ya da böbrek hasar belirteçlerinden en az birinin en az 3 aydır olması olarak tanımlandı. Böbrek hasar belirteçleri:

- Proteinüri >500 mg/gün
- İdrar sediment anormallikleri
- Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler
- Histolojik olarak saptanmış anormallikler
- Görüntülemeyle saptanmış yapısal anormallikler

olması olarak tanımlandı.

Hastalığın yaygınlığı 3 sınıfa ayrıldı (70):

- 1- Lokalize hastalık: Klinik üst ve/veya alt solunum yollarına sınırlı, vaskülitin klinik bulguları yok (örn. purpura, alveoler hemoraji, glomerülonefrit)
- 2- Generalize hastalık: Organ ya da hayatı tehdit edici olan sistemik vaskülit
- 3- Erken sistemik hastalık: (1995'ten bu yana generalize hastalıktan ayrılmıştır) Alt/üst solunum yollarına sınırlı değil ancak organ ve hayatı tehdit edici ciddiyette de olmayan hastalık.

Hastalık aktivitesi WG için uyarlanmış Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS/WG) ile ölçüldü (71) (Ek 1). BVAS/WG 0 (tam remisyon) ve 68 arasında değişen skorları içerir. Majör maddeler üç puan ile değerlendirilir ve hastanın hayatını, organını kurtarmak için çok hızlı davranılmasını gerektirir. Bunlar gangren, alveoler hemoraji, solunum yetmezliği, sinir sistemi tutulumu, sensorionöral sağırılık, mezenterik iskemi, sklerit, retinal eksüdatlar ve

hemoraji, eritrosit silendirleri olması ve serum kreatininde artıştır. Minör maddeler ise artrit, purpura, episklerit gibi durumlardır ve 1 puan alırlar. Tedavi ve/veya hastalığa bağlı kalıcı hasarlar ise vaskülit hasar indeksi (Vasculitis Damage Index, VDI) ile ölçüldü (72) (Ek 2). VDI bulguların en az 3 aydır var olması koşulu ile, kümülatif, kalıcı hasarın ölçülmesine imkan sağlar. On bir sistemin incelendiği toplam 64 özellik sorgulanır. Her bir özellik 1 puan alır, bunların toplamı organ disfonksiyonunun kümülatif göstergesidir. Geri dönüşümsüz hasarı yansıttığı için mortalitenin de önemli bir göstergesidir. Hastalığın başlangıcında skor sıfır olmalıdır. Seyri boyunca skor aynı kalabilir, artabilir ama azalmaz. Çalışmamızın retrospektif niteliği nedeniyle BVAS/WG ve VDI sadece son vizite uygulanabildi. Son vizitteki aktivite skoru ve hasar indeksinin sağ kalım üstüne etkileri incelendi.

Çalışma döneminde Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın WG'li hastalarda tedavi yaklaşımı, hastalığın ciddiyeti ve yaygınlığı belirlendikten sonra aktif hastalıkta indüksiyon tedavisi olarak ardışık günlerde ya da birer gün arayla 3 gün boyunca pulse steroid (500-1000 mg/gün metilprednizolon) ve aylık intravenöz 15 mg/kg ya da oral 2 mg/kg/gün siklofosfamid uygulamak olduğu öğrenildi. Erken sistemik hastalıkta, hekimin kararına göre, metotreksat (0.3 mg/kg/hafta) ya da siklofosfamid, yüksek doz kortikosteroidle beraber (başlangıç 1mg/kg prednizolon) verilebilmekteydi. İdame steroid tedavisi, pulse steroid almış olan tüm hastalarda oral 0.5-1mg/kg prednizolon veya eşdeğeri şeklinde en az 4 hafta verilmekte, ilaç dozu klinik yanıtı göre azaltılarak kesilmekteydi. Ortalama 6-12 ay sonra tedavi yanıtı değerlendirildikten sonra uygun idame tedavisine geçilmekteydi. İdame tedavisi olarak en sık kullanılan ilaçlar azatiopürin ve metotreksattı. Bunun dışında rituksimab, infliksimab, mikofenolat mofetil, hidrosiklorokin ve siklosporinin de kullanıldığı görüldü. Trimetoprim-sulfamethoksazol rutin olarak verilmemekle birlikte, kullanan hastalar olduğu saptandı. Siklofosfamid alan tüm hastalara hemorajik sistit ve mesane kanserini önlemek için mesna da verilmekteydi. Araştırmamızda siklofosfamid dozları kümülatif olarak belirtildi. Diğer ilaçların kümülatif dozları, hastaların hastalık seyri boyunca başka merkezlerde de takip edilmiş olmaları, kendi isteği ile ilacı bırakma, doz azaltma, takibe gelmeme gibi nedenlerden ötürü net hesaplanamayacağı için sayısal olarak belirtilmedi. Hastalara plazmaferez ve hemodiyaliz uygulanıp uygulanmadığı kaydedildi.

Hastaların çoğunlukla aldıkları tedavi şemaları göz önünde bulundurularak tedavi grupları 4'e ayrıldı:

- 1-Pulse steroid+siklofosfamid
- 2- Pulse steroid+siklofosfamid+İdame MTX/AZA
- 3- Pulse steroid+siklofosfamid+ İdame rituksimab
- 4-MTX/AZA

Hastaların tedaviye verdikleri yanıt 3 ana başlık altında toplandı (73):

- 1- Komplet remisyon: Hastalığın belirti ve bulgularının tamamen kaybolması, laboratuvar bulgularında hastalık aktivitesini gösteren patolojik bir bulgunun olmaması ve steroid dozunun 7.5 mg/gün prednizolonun altında olması.
- 2- Parsiyel remisyon: İlerlemenin azalmasına bağlı stabilizasyon ya da hastalık aktivitesinde azalmaya bağlı iyileşme olması ve en az üç ay boyunca yeni semptomların olmaması.
- 3- Relaps: En az üç ay süren komplet remisyon ya da cevaptan sonra hastalık belirti ve bulgularının tekrarlaması.

Hastaların relaps oranları ve relaps ile ilişkili faktörleri saptandı.

Morbidite nedenleri organ ve sistemlere göre sınıflandırıldı.

Renal sağ kalıma etki eden faktörlerin bulunması amacıyla SDBY olan hastalar ile SDBY olmayan hastaların klinik ve laboratuvar verileri karşılaştırıldı.

Mortalite nedeni belirtildi. Ölen ve sağ kalanların klinik ve laboratuvar verileri mortalite ile ilişkili faktörlerin bulunması amacıyla karşılaştırıldı.

Çalışma, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nca 04/09/2012 tarihinde onaylanmış, 10/09/2012'de 26694 nolu yazı ile bildirilmiştir.

İstatistik

Bu çalışmada hastalar, yaşayan ve ölenler olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grubun klinik ve laboratuvar özellikleri mortalite ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi amacıyla karşılaştırıldı. Klinik ve laboratuvar karakteristiklerin karşılaştırılması amacıyla, veriler normal olarak dağıldığı takdirde Student t testi, aksi takdirde ise Mann-Whitney U testi

kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ki-kare testi ve Fisher kesin testi kullanılarak değerlendirildi. Ölen ve yaşıyan hastaların klinik karakteristikleri arasındaki ilişkinin derecesi Odds oranları ve %95 güven sınırları hesaplanarak değerlendirildi.

Sayısal değişkenler ve klinik sonuç arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi kullanılarak, nominal değişkenler ile klinik sonuç arasındaki ilişki ise Spearman korelasyon testi kullanılarak değerlendirildi.

Tüm hasta grubunun, hasta sağ kalım ve renal sağ kalım analizleri Kaplan-Meier sağ kalım analizi kullanılarak yapıldı. Hasta alt gruplarının, hasta sağ kalım ve renal sağ kalım eğrilerinin karşılaştırılması amacıyla Logrank testi kullanıldı. Hasta sağ kalımına ve renal sağ kalıma etkili faktörlerin belirlenmesine yönelik olarak Cox regresyon analizi yapıldı.

Veriler, aritmetik ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Sonuçların istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi p değerinin 0.05 den daha küçük olmasıyla belirlendi. Bütün istatistiksel hesaplamalar, SPSS 16.0 versiyonu (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Temel Bulgular

WG tanılı toplam 56 hasta incelendi. Hastaların demografik bulguları, temel klinik ve laboratuvar verileri tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların demografik bulguları, temel klinik ve laboratuvar verileri

Klinik/Laboratuvar özellik	Değer
Kadın/Erkek (oran)	24/32
Tanı yaşı (yıl)	45.7±17.0
Semptomların başlamasından tanıya kadar geçen süre (ay)	12.3±21.8
Sigara paket/yıl	9.2±18.0
Sigara kullanımı (%)	39
Alkol kullanımı (%)	10.7
Hematokrit (%)	35.57±5.91
Lökosit (/mm ³)	9570±3938
Trombosit (10 ³ /mm ³)	274±113
Eritrosit çökme hızı (mm/saat)	66.01±65.00
CRP (mg/l)	66.45±25.00
Serum kreatinin (mg/dl)	2.78±0.99
Serum albumin (gr/dl)	3.21±0.66
Hematüri varlığı (%)	48
Proteinüri varlığı (%)	46
Proteinüri miktarı (mg/gün)	765.22±1067.71
GFD (ml/dk/1,73 m ²)	69.15±43.03
ANCA pozitifliği (%)	94
PR3 ANCA pozitifliği (%)	65
MPO ANCA pozitifliği (%)	23,9
BVAS/WG skoru	2.16 (0-10)
VDI skoru	3.8 (1-9)

CRP: C-reaktif protein, GFD: Glomerüler filtrasyon değeri, ANCA: Antinötrofilik sitoplazmik antikor, PR3: Anti-proteinaz 3, MPO: Anti myeloperoksidaz, BVAS/WG: Brimingham vaskülit aktivite skoru/ Wegener granülomatozis, VDI: Vaskülit hasar indeksi.

Hastalığın yaygınlığına göre hasta dağılımı grafik 1’ de gösterilmiştir.



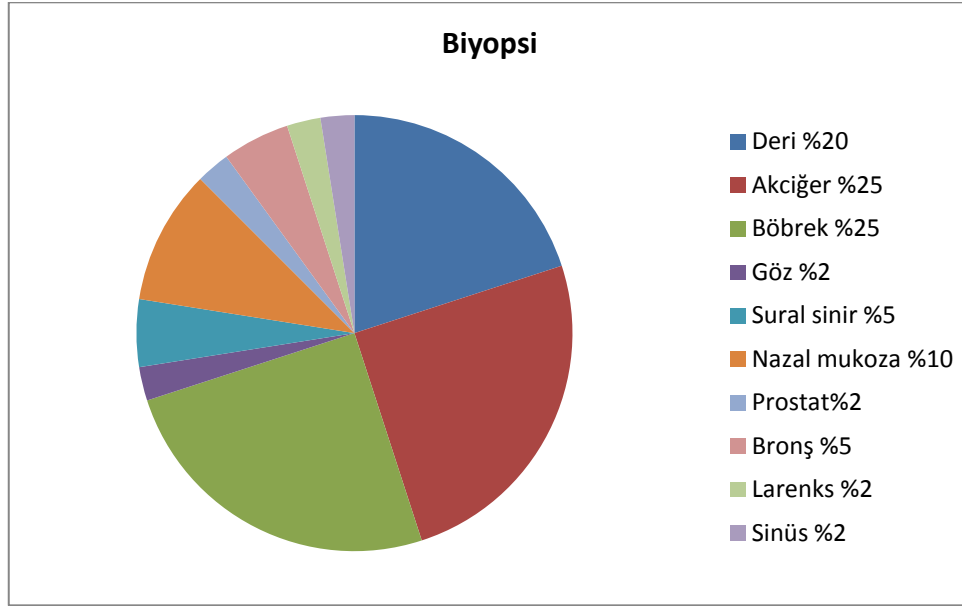
Grafik 1. Hastalığın yaygınlığına göre hasta dağılımı

Hastaların 3’ ünde (%5.3) sadece üst solunum yolu tutulumu vardı. En sık akciğer tutulumu (42 hasta, %75) ile karşılaşılrken, en az üriner sistem tutulumu görüldü (1 hasta, %1.7). Üriner sistem tutulumu olan hastanın tanısı prostat biyopsisi ile koyuldu. Eklem tutulumu 19 (%33.9) hastada görülse de bu hastaların hiçbirinde eroziv artrit görülmedi. Hastaların organ tutulum sıklığı ve şekline göre dağılım tablo 4’te gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastaların organ tutulum sıklığı ve tutulum şekli

Organ	Sayı (yüzde)
Konstitüsyonel semptomlar	32 (%57.1)
Akciğer	42 (%75)
- Nodül	16
- Kavite	13
- Buzlu cam görünümü	10
- Plevral efüzyon	5
- Konsolidasyon	3
- Retikülonodüler görünüm	3
- Alveoler hemoraji	2
- Endobronşial lezyon	1
Üst solunum yolu/Kulak-burun-boğaz	34 (%60.7)
- Sinüzit	18
- Damak perforasyonu	18
- Semer burun	5
- Epistaksis	4
- İşitme kaybı	4
- Subglottik stenoz	3
- Yumuşak doku lezyonu	2
- Nazal septum perforasyonu	2
- Mastoidit	1
- Burunda yara	1
Böbrek	31 (%55.4)
- Hematüri	26
- Proteinüri	26
- Böbrek yetmezliği	24
Sinir sistemi	5 (%8.9)
- Mononöritis multiplex	3
- Kranial tutulum	2
Göz	15 (%26.8)
- Episklerit-konjonktivit	8
- Retro-periorbital kitle	4
- Sklerit	2
- Üveit	1
Artrit/artralji	19 (%33.9)
Cilt tutulumu	13 (%25)
Üriner sistem tutulumu	1 (%1.7)

Biyopsi 35 (%62) hastaya yapılmıştır. Biyopsilerin yapılma yeri grafik 2' de görülmektedir.



Grafik 2. Biyopsilerin yapılma yerleri

Tedavi sonuçları

Tedavi yanıtı olarak 21 hastada tam remisyon (%37.5), 25 hastada parsiyel remisyon (%44.7) ve 10 hastada ise relaps (%17.8) gözlenmiştir. Tedavi yanıtı mortalite ile ilişkili bulunmuş, tam remisyona giren hastalarda mortalite anlamlı olarak daha az saptanmıştır ($r=0.436$, $p=0,002$).

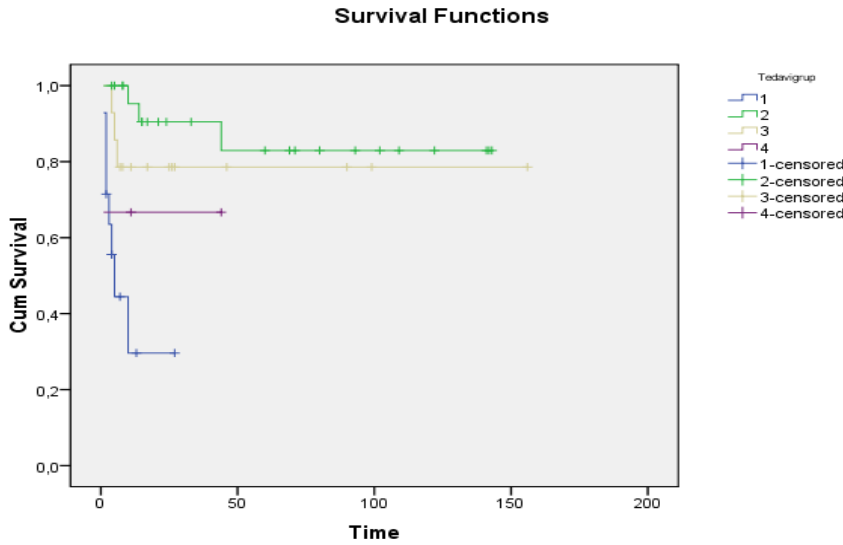
Tedavi gruplarına göre hastaların dağılımı ve sağ kalım yüzdeleri tablo 5'te, grupların sağ kalım eğrileri grafik 3'te gösterilmiştir. Siklofosfamid alan hastaların büyük çoğunluğu ilacı intravenöz olarak almıştır, 3 hasta sadece oral, 4 hasta ise belirli sürelerle her iki şekilde almıştır. Hastaların ikisi hidroklorokin (biri pulse steroid+siklofosfamid+AZA'dan sonra, diğeri pulse steroid+siklofosfamid sonrası idame tedavisi olarak), diğeri ikisi AZA'ya bağlı sitopeni geliştiği için kısa süre mikofenolat mofetil ve bir hasta üveiti olduğu için siklosporin kullanmıştır. Bir hastanın WG'ye bağlı kas tutulumu nedeniyle intravenöz immunglobulin kullandığı görülmüştür. Trimetoprim+sulfametaksazol kullanan 4 hasta saptanmıştır. Beş hastaya plazmaferez uygulanmıştır. Plazmaferez uygulanan hastaların biri alveoler hemoraji ve hızlı ilerleyen glomerülonefrit nedeniyle, diğeri 4'ü hızlı ilerleyen glomerülonefrit nedeniyle plazmafereze alınmıştır.

Tablo 5. Tedavi gruplarına göre hastaların dağılımı ve sağ kalım yüzdeleri

Grup	Sayı	Ort. SK (ay)	1.ay SK (%)	6.ay SK (%)	12.ay SK (%)	24.ay SK (%)	48.ay SK (%)	120.ay SK (%)
1 (PS+SF)	14	11.0± 3.3	92	44	29	29	-	-
2 (PS+SF+MTX/AZA)	25	123,0± 10.6	100	100	95	90	82	82
3 (PS+SF+rituksimab)	14	123,6± 16.5	100	78	78	78	78	78
4 (MTX/AZA)	3	29.6± 11.7	66	66	66	66	-	-

PS: Pulse steroid, SF: Siklofosfamid, MTX: Metotreksat, AZA: Azatiopürin, ort: ortalama, SK: Sağ kalım

Sağ kalım süreleri bakımından 1. ve 2. grup arasında (p=0,000), 1 ve 3. grup arasında (p=0,012) anlamlı fark saptanmıştır.



Grafik 3. Grupların sağ kalım eğrileri

Grup 1: Pulse steroid+siklofosfamid

Grup 2: Pulse steroid+siklofosfamid+MTX/AZA

Grup 3: Pulse steroid+siklofosfamid+ İnfliksimab

Grup 4: MTX/AZA

Tedavi gruplarına göre hastalığın yaygınlığı tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Tedavi gruplarına göre hastalığın yaygınlığı

	Lokalize (%)	Generalize (%)	Erken sistemik (%)
Grup 1	7.2	78.5	14.3
Grup 2	16	52	32
Grup 3	7.2	78.5	14.3
Grup 4	33.3	33.3	33.3

Relaps

Relaps olan 17 hastanın 13'ünde 1 kere, 2' sinde 2 kere ve 2' sinde ise 3 kere relaps gözlenmiştir. Relaps varlığı ve sayısı mortalite ile ilişkili bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.352$ ve $p=0.948$) (tablo 12).

Relaps görülen hastalarda kümülatif siklofosamid dozunun, relaps görülmeyenlere göre anlamlı olarak fazla olduğu bulunmuştur (22.800mg'a karşın 5.403 mg, $p=0.008$). Relaps görülenlerde relaps görülmeyenlere göre başlangıç serum albümin değerinin daha yüksek (3.5 g/dl'ye karşın 3.0 g/dl, $p=0.020$), renal sağ kalım süresinin daha uzun (60.2 aya karşın 23.1 ay, $p=0.001$) ve VDI'nın daha yüksek olduğu (4.5'a karşın 3.4, $p=0.032$) bulunmuştur.

Erken sistemik hastalıkta relaps oranı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0.038$).

Akciğer tutulumu varlığında relaps riskinin artmış olduğu görülmüştür (OR 8.00, CI 0.953-67.128, $p=0.043$).

Relaps ile ilişkili demografik bulguların, klinik ve laboratuvar değerlerin incelenmesi tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Relaps ile ilişkili demografik bulguların, klinik ve laboratuvar değerlerin incelenmesi

Değişken	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri
Cinsiyet	0.198	0.931
Tanı yaşı	0.310	0.020
Yaygınlık	0.012	0.931
Sigara kullanımı	0.193	0.155
Alkol kullanımı	0.051	0.708
Akciğer tutulumu	0.163	0.230
ÜSY/KBB tutulumu	-0.009	0.948
Böbrek tutulumu	0.219	0.105
Göz tutulumu	-0.093	0.497
Artrit/artralji	-0.093	0.496
Cilt tutulumu	0.116	0.393
Üriner sistem tutulumu	-0.082	0.550
Kümülatif siklofosamid dozu	-0.213	0.118
Plazmaferez	0.235	0.081
Hemodiyaliz	0.284	0.034
Başlangıç serum üre	0.391	0.003
Başlangıç serum kreatinin	0.260	0.053
Maksimum serum üre	0.448	0.001
Maksimum serum kreatinin	0.291	0.030
Son serum üre	0.545	0.000
Son serum kreatinin	0.315	0.018
Hematüri varlığı	-0.019	0.891
Proteinüri varlığı	0.165	0.225
Oligüri varlığı	0.214	0.113
Renal durum	0.384	0.003
Başlangıç GFD	-0.375	0.004
Son GFD	-0.293	0.029
Başlangıç proteinüri miktarı	0.050	0.712
Son proteinüri miktarı	0.144	0.289
Başlangıç serum albumin	-0.113	0.436
Son serum albumin	-0.333	0.016
Başlangıç ANCA pozitifliği	0.284	0.034
Son ANCA pozitifliği	-0.069	0.614
Başlangıç ESR	-0.132	0.333
Son ESR	0.102	0.456
Başlangıç CRP	-0.096	0.481
Son CRP	0.181	0.182
Lökosit	-0.035	0.797
Hematokrit	-0.161	0.235
Trombosit	-0.253	0.060
BVAS/WG	0.814	0.000
VDI	0.276	0.040

ÜSY/KBB: Üst solunum yolu/Kulak-burun-boğaz, GFD: Glomerüler filtrasyon değeri, ANCA: Antinötrofilik sitoplazmik antikor, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, BVAS/WG: Brimingham vaskülit aktivite skoru/ Wegener granülomatozis, VDI: Vaskülit hasar indeksi.

Kalıcı organ hasarı

WG'li 56 hastada görülen kalıcı organ hasarları tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Kalıcı organ hasarları

Organ hasarı	Hasta sayısı (%)
Dispne	42 (75)
GFD<60 ml/dk/1.73m ²	24 (42,8)
Proteinüri (500 mg/24 saat)	17 (30)
Kutanöz ülserler	14 (25)
Son dönem kronik böbrek yetmezliği	11 (19.6)
Hemodiyaliz tedavisi	10 (17.8)
Semer burun	5 (8.9)
Mononöritis multiplex	4 (7.1)
İşitme kaybı	4 (7.1)
Avasküler kemik nekrozu	4 (7,1)
Osteoporoz	3 (5.3)
Subglottik stenoz	3 (5.3)
Periferik arter hastalığı	3 (5.3)
Derin ven trombozu	3 (5.3)
Polinöropati	3 (5.3)
Retinal değişiklik	2 (3.5)
Çift görme	2 (3.5)
Kas atrofisi ve güçsüzlüğü (miyozit)	2 (3.5)
Nazal septum perforasyonu	2 (3.5)
Koroner arter hastalığı	2 (3.5)
Pulmoner tromboemboli	2 (3.5)
Fasyal paralizi	2 (5.3)
Egzoftalmi	1 (1.7)
Damak perforasyonu	1 (1.7)
Barsak perforasyonu/rezeksiyonu	1 (1.7)
Splenik ven trombozu	1 (1.7)
Malignite	1 (1.7)

GFD: Glomerüler filtrasyon değeri.

Hastalıklarının seyri boyunca 2 hastada (%5.3) CMV pnömonisi, 2 hastada (%5.3) Pseudomonas aeruginosa pnömonisi, 1 hastada akciğerde fungus topu (%1.7), 1 hastada (%1.7) karaciğer kist hidatiği, 1 hastada (%1.7) cilt tüberkülozu, 1 hastada (%1.7) tüberküloz menenjit ve 1 hastada (%1.7) spondilodiskit saptanmıştır. Bir hastaya ise hepatit B taşıyıcılığı için antiviral tedavi başlandığı tespit edilmiştir.

Bir hastanın takibi sırasında renal hücreli karsinom gelişti. Opere olan bu hasta, halen remisyonda izlenmektedir.

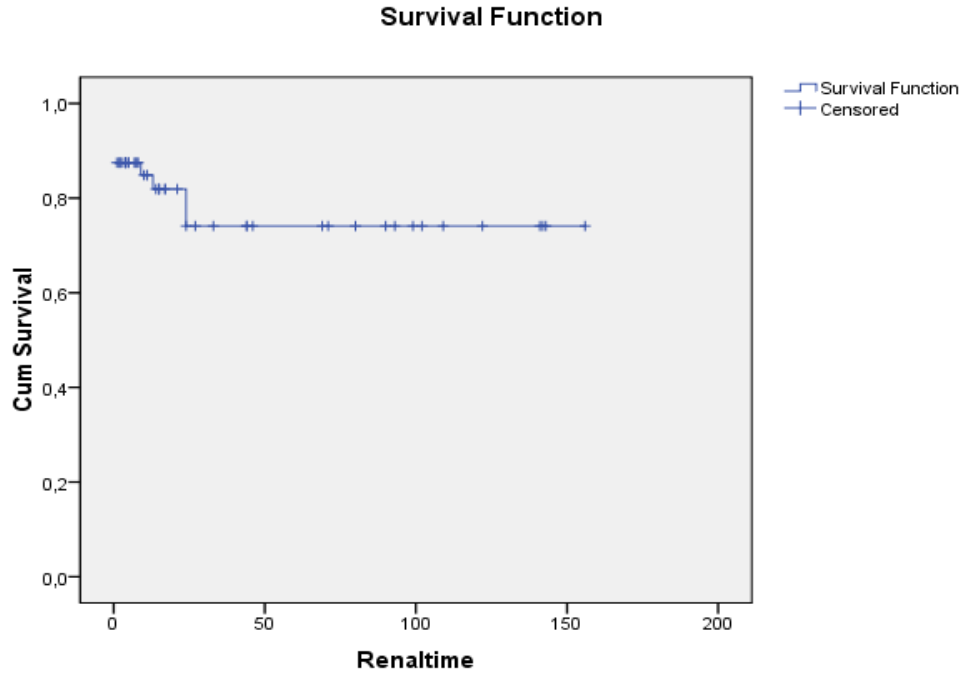
Çalışmamızda kalıcı organ hasarı ile tanı gecikmesi arasında anlamlı ilişkili bulunmamıştır ($p=0.95$).

Renal Sağ kalım

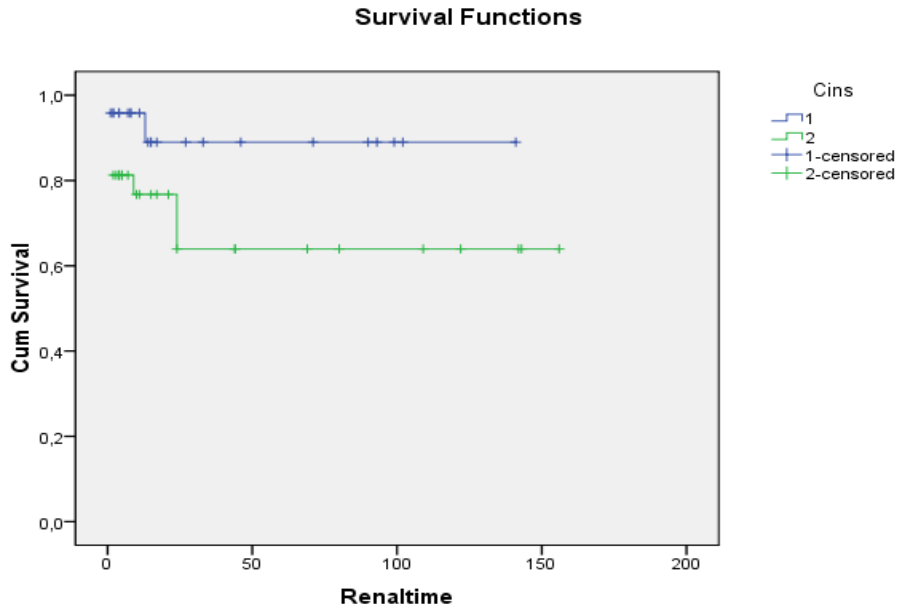
Bu çalışmada renal sağ kalım için sonlanım noktası hastanın hemodiyalize girmesi olarak kabul edilmiştir. Hastaların 1, 5 ve 10 yıllık renal sağ kalım oranları sırasıyla %84.8, 74.1 ve 74.1'dir. Tüm hasta grubunda renal sağ kalım süresi ise 118.24 ± 10.42 aydır. Grafik 4'te tüm hastaların renal sağ kalım eğrisi verilmiştir.

Kadınların 1, 5 ve 10 yıllık renal sağ kalım oranları sırasıyla %89, 89, 89 ve erkeklerin sırasıyla %76, 63 ve 63'tür. Kadınların ve erkeklerin renal sağ kalım süreleri sırasıyla 126.40 ± 9.98 ve 103.42 ± 14.98 aydır ($p = 0.07$). Grafik 5'te cinsiyetlere göre renal sağ kalım grafiği verilmiştir.

Toplam 11 hastada SDBY gelişmiş ve 10 hasta hemodiyalize alınmıştır (%19.6). SDBY gelişen ancak diyalize alınamayan 1 hasta akciğer ödemi nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Yirmi dört hastada KBY gelişmiştir (%42.8). Hemodiyalize giren 10 hastanın 5'i ölmüş, geri kalan hastaların ise 3'ü diyalize bağımlı hale gelmiştir. Başlangıçta diyaliz ihtiyacı olan hastaların 2'sinde böbrek fonksiyonlarında düzelme olduğu için hemodiyaliz sonlandırılmıştır.



Grafik 4. Tüm hasta grubunda renal sağ kalım eğrisi



Grafik 5. Cinsiyetlere göre renal sağ kalım eğrisi.

1: Kadın, 2: Erkek

Renal sağ kalım ile ilişkili demografik bulgular, klinik ve laboratuvar değerlerin incelenmesi tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Renal sağ kalım ile ilişkili demografik bulgular, klinik ve laboratuvar değerlerin incelenmesi

	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri
Cinsiyet,	0.247	0.067
Tanı yaşı	-0.31	0.832
Diyalize kadar geçen süre	-0.435	0.001
Yaygınlık	-0.014	0.920
Taniya kadar geçen süre	-0.234	0.131
Sigara kullanımı	0.062	0.648
Alkol kullanımı	0.119	0.381
Konstitüsyonel semptomlar	0.065	0.635
Akciğer tutulumu	0.078	0.568
ÜSY/KBB tutulumu	-0.154	0.256
Böbrek tutulumu	0.444	0.001
Sinir sistemi tutulumu	-0.155	0.255
Göz tutulumu	-0.096	0.481
Artrit/Artralji	0.215	0.111
Cilt tutulumu	0.026	0.849
Üriner sistem tutulumu	-0.067	0.625
Plazmaferez	0.633	0.000
Hemodiyaliz	0.885	0.000
Başlangıç serum üre	0.592	0.000
Başlangıç serum kreatinin	0.767	0.000
Maksimum serum üre	0.652	0.000
Maksimum serum kreatinin	0.842	0.000
Son serum üre	0.307	0.021
Son serum kreatinin	0.617	0.000
Hematüri varlığı	0.032	0.012
Proteinüri varlığı	0.351	0.008
Oligüri varlığı	0.481	0.000

Başlangıç GFD	-0.475	0.000
Son GFD	-0.430	0.001
Başlangıç proteinüri miktarı	0.352	0.008
Son proteinüri miktarı	0.327	0.014
Başlangıç serum albumin	-0.063	0.655
Son serum albumin	-0.076	0.594
Başlangıç ESR	0.039	0.777
Son ESR	0.392	0.003
Başlangıç CRP	0.003	0.985
Son CRP	0.176	0.195
Başlangıç ANCA	-0,028	0,835
Son ANCA	0,047	0,729
Lökosit	-0.281	0.036
Hematokrit	-0.305	0.022
Trombosit	-0.328	0.013
BVAS/WG skoru	0.071	0.608
VDI skoru	0.289	0.031

ÜSY/KBB: Üst solunum yolu/Kulak-burun-boğaz, GFD: Glomerüler filtrasyon değeri, ANCA: Antinötrofilik sitoplazmik antikor, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, BVAS/WG: Brimingham vaskülit aktivite skoru/ Wegener granülomatozis, VDI: Vaskülit hasar indeksi.

Çalışmamızda Cox regresyon analizinde renal sağ kalımı etkileyen herhangi bir faktör bulunamamıştır.

Mortalite

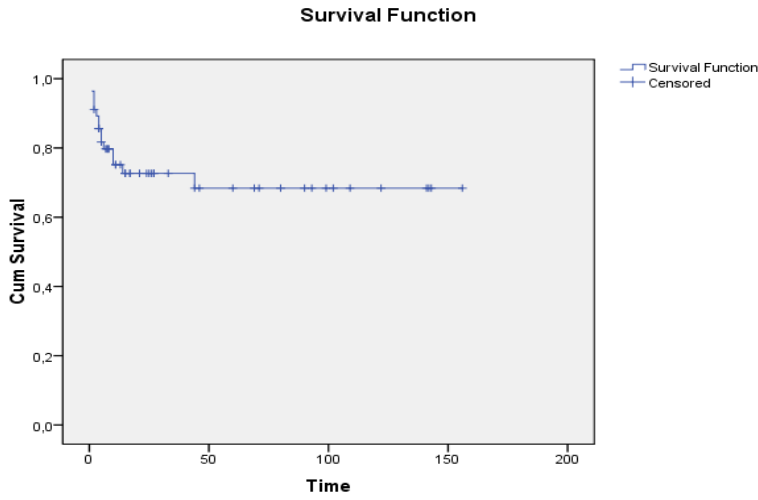
Hasta grubumuzda total mortalite %26.7 (n=15) ve 1, 5 ve 10 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %75.2, 68.4 ve 68.4 olarak bulunmuştur (grafik 6). Tüm hastalarda ortalama sağ kalım süresi ise 110.29±10.21 ay olarak saptanmıştır.

Hastaların hepsi WG aktif iken ölmüştür. Ortalama BVAS/WG skoru 5.92 olarak bulunmuştur.

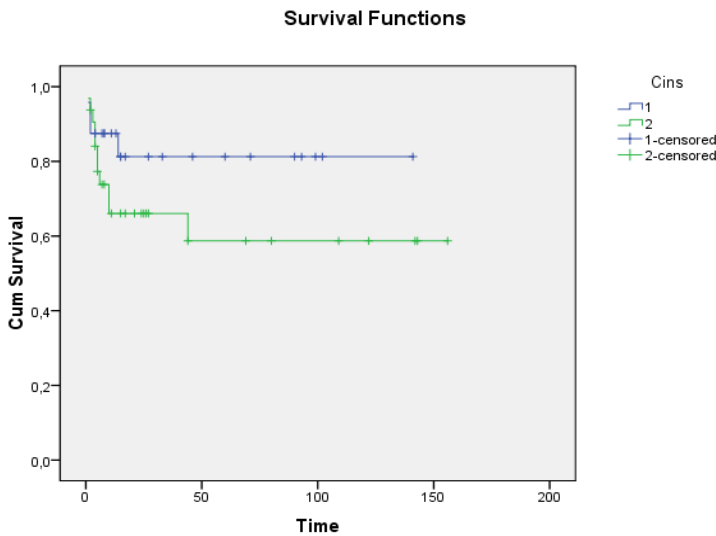
Kadın ve erkeklerin 1, 5 ve 10 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %87.5, 81.2, 81.2 ve %73.8, 58.7, 58.7'dir. Ortalama sağ kalım süreleri ise kadınlarda 115.64±11.65 ve

erkeklerde 96.58 ± 14.45 ay olarak bulunmuştur ($p=0.173$). Cinsiyetlere göre sağ kalım eğrisi grafik 7’te verilmiştir.

Tedavinin başlangıcından itibaren birinci ay içinde 2 hasta ölmüştür. Hastaların ikisinde de akciğer ve böbrek tutulumu olan generalize hastalık olduğu görülmüştür. Bu hastaların aktivite skorları yüksek olarak hesaplanmış (BVAS/WG sırasıyla 3 ve 5) ve ölüm nedenleri pulmoner emboli ve solunum yetmezliği olarak saptanmıştır.



Grafik 6. Toplam sağ kalım eğrisi



Grafik 7. Cinsiyetlere göre sağ kalım eğrisi.

1: Kadın, 2: Erkek

Bu çalışmada remisyonda iken ölen hasta saptanmamıştır. 4 hastanın relaps döneminde, 11 hastanın ise cevap-stabilizasyon döneminde öldüğü görülmüştür. Ölenlerin kümülatif siklofosfamid dozu, hayatta kalanlardan anlamlı derecede düşük bulunmuştur (12.800 mg'a karşın 3.714 mg, p=0.021). Ölen hastalardaki kümülatif siklofosfamid dozunun düşüklüğünün takip süresinin düşüklüğü ile ilişkili olduğu bulunmuştur (r= 0,614 ,p=0.000). Ölen ve hayatta kalan hastaların parametrik değerleri tablo 10'da, kategorik değerleri tablo 11'de karşılaştırılmıştır.

Tablo 10. Ölenler ve sağ kalanların parametrik değerlerinin karşılaştırılması.

Parametre	Ölenler	Sağ kalanlar	p
Yaş (yıl)	54.2±18.83	42.59±15.35	0.26
Relaps sayısı	0.40±0,50	0.41±0,80	0.35
Başlangıç serum üre (mg/dl)	126.33±123.14	55.97±47.17	0.00
Başlangıç serum kreatinin (mg/dl)	4.36±4.74	2.20±3.12	0.047
Son serum üre (mg/dl)	108.33±67.67	46.83±29.28	0.001
Son serum kreatinin (mg/dl)	2.59±2.07	1.38±1.46	0.036
Başlangıç GFD (ml/dk/1,73m ²)	42.71±27.15	78.82±43.93	0.048
Son GFD (ml/dk/1,73m ²)	44.08±38.73	69.01±35.98	0.75
Başlangıç proteinüri miktarı (mg/gün)	853.53±1142.16	732.92±1052.10	0.31
Son proteinüri miktarı (mg/gün)	1055±2273.24	563.58±1142.86	0.009
Başlangıç serum albümin (g/dl)	3.09±0.65	3.25±0.66	0.97
Son serum albümin (g/dl)	3.08±0.82	3.67±0.72	0.95
Başlangıç ESR (mm/saat)	58.46±26.0	68.78±37.64	0.03
Son ESR (mm/saat)	45.86±31.27	39.36±27.75	0.47
Başlangıç CRP (mg/l)	51.15±55.47	72.05±108.50	0.11
Son CRP (mg/l)	21.31±26.46	13.54±15.62	0.11
Lökosit (/mm ³)	9342±5543	9653±3246	0.26
Hematokrit (%)	34.01±5.90	36.14±5.88	0.66
Trombosit (10 ³ /mm ³)	227±1060.5	291±1117,8	0.94
BVAS/WG skoru	5.93±2.33	0.88±1.26	0.01
VDI skoru	4.67±1.54	3.49±1.95	0.25

GFD: Glomerüler filtrasyon değeri, ESR: Eritrosit çökme hızı, BVAS/WG: Brimingham vaskülit aktivite skoru/ Wegener granüloatozis, VDI: Vaskülit hasar indeksi.

Tablo 11. Ölenler ve sağ kalanların kategorik değerlerinin karşılaştırılması

	Ölenler	Sağ kalanlar	OR	%95 CI	p
Cinsiyet (K/E)	4/11	20/21	2,61	0,71-9.59	0,22*
Hastalığın yaygınlığı (1/2/3)	0/13/2	7/23/11	-	-	0.81
Alkol kullanımı	2 (%3.5)	4 (%7)	1.42	0.23-8.70	0.65*
Sigara kullanımı	8 (%14.2)	14 (%25)	2.20	0.66-7.33	0.193
Konstitüsyonel semptom	6 (%10.7)	26 (%46.4)	0.38	0.11-1.29	0.11
Akciğer tutulumu	13 (%23.2)	29 (%51.7)	2.69	0.52-13.77	0.30*
ÜSY/KBB tutulumu	9 (%16)	25 (%44.6)	0.96	0.28-3.21	0.94
Böbrek tutulumu	11 (%19.64)	20 (%35.7)	2.88	0.78-10.57	0.13*
Sinir sistemi tutulumu	1 (%1.7)	4 (%7.14)	0,66	0.06-6.43	1*
Göz tutulumu	3 (%5.3)	12 (%21.4)	0,60	0.14-2.53	0.73*
Artrit/Artralji	4 (%7.1)	15 (%26.7)	0.63	0.17-2.3	0.54*
Cilt tutulumu	5 (%8.9)	9 (%16)	1.77	0.48-6.54	0.38
Üriner sistem tutulumu	0 (%0)	1 (%1.7)	-	-	1*
Plazmaferez	3 (%5.3)	2 (%3.5)	4.8	0.72-32.67	0.11*
Hemodiyaliz	5 (%8.9)	4 (%7.1)	4.6	1.04-20.49	0.048*
Renal durum (1/2/3)	1/9/5 (%1.7/16/8.9)	19/17/5 %33.9/30.3/8.9	-	-	0.015

*Fisher's Exact test ile hesaplanmıştır

K: Kadın, E: Erkek, ÜSY/KBB: Üst solunum yolu/Kulak-burun-boğaz, Hastalığın yaygınlığı 1: Lokal hastalık, 2: Generalize hastalık, 3: Erken sistemik hastalık, renal durum 1: Normal böbrek fonksiyonu, 2: Kronik böbrek yetmezliği, 3: Son dönem böbrek yetmezliği

Cox regresyon analizinde, sadece tanı yaşının mortalite üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir (p=0.026).

Tüm hastalarda klinik ve laboratuvar verilerin mortalite ile ilişkisinin değerlendirilmesi tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Mortalite ile ilişkili demografik bulgular, klinik ve laboratuvar değerlerin incelenmesi

Değişken	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri
Cinsiyet	0.198	0.144
Tanı yaşı	0.310	0.020
Yaygınlık	0.012	0.931
Tanıya kadar geçen süre	-0.137	0.381
Sigara kullanımı	0.174	0.200
Alkol kullanımı	0.051	0.708
Konstitüsyonel semptomlar	-0.210	0.121
Akciğer tutulumu	0.163	0.230
ÜSY/KBB tutulumu	-0.009	0.948
Böbrek tutulumu	0.219	0.105
Sinir sistemi tutulumu	-0.048	0.725
Göz tutulumu	-0.093	0.497
Artrit/Atralji	-0.093	0.496
Cilt tutulumu	0.116	0.393
Üriner sistem tutulumu	-0.082	0.550
Plazmaferez	0.235	0.081
Hemodiyaliz	0.284	0.034
Başlangıç serum üre	0.391	0.003
Başlangıç serum kreatinin	0.260	0.053
Maksimum serum üre	0.448	0.001
Maksimum serum kreatinin	0.291	0.030
Son serum üre	0.545	0.000
Son serum kreatinin	0.315	0.018

Hematüri varlığı	-0.019	0.891
Proteinüri varlığı	0.165	0.225
Oligüri varlığı	0.214	0.113
Başlangıç GFD	-0.375	0.004
Son GFD	-0.293	0.029
Başlangıç proteinüri miktarı	0.050	0.712
Son proteinüri miktarı	0.144	0.289
Başlangıç serum albümin	-0.110	0.436
Son serum albümin	-0.333	0.016
Başlangıç ANCA pozitifliği	-0.284	0.034
Son ANCA pozitifliği	-0.069	0.614
Başlangıç ESR	-0.132	0.333
Son ESR	0.102	0.456
Başlangıç CRP	-0.096	0.481
Son CRP	0.181	0.182
Lökosit	-0.035	0.797
Hematokrit	-0.161	0.235
Trombosit	-0.253	0.060
Renal durum	0.384	0.003
Relaps varlığı	0.127	0.352
Relaps sayısı	-0.009	0.948
Tedavi yanıtı	0.412	0.002
BVAS/WG	0.814	0.000
VDI	0.276	0.040

ÜSY/KBB: Üst solunum yolu/Kulak-burun-boğaz, GFD: Glomerüler filtrasyon değeri, ANCA: Antinötrofilik sitoplazmik antikor, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, BVAS/WG: Brimingham vaskülit aktivite skoru/ Wegener granülomatozis, VDI: Vaskülit hasar indeksi.

Tüm hasta grubunda ölüm nedenlerine göre hasta dağılımı tablo 13’te gösterilmiştir.

Tablo 13. Ölüm nedenlerine göre hasta dağılımı.

Ölüm nedenleri	Sayı	%
Solunum yetmezliği	8	53,3
Pnömoni	2	13,3
Pulmoner emboli	1	6,6
Kafa travması, subdural hematom	1	6,6
Serebrovasküler olay	1	6,6
Hemodiyaliz esnasında exitus	1	6,6
Bilinmeyen	1	6,6

TARTIŞMA

Aynı sayıda WG'li hastayı içeren Koldingsnes ve ark.'nın yaptığı çalışmayla kıyaslandığında çalışmamızda tanı yaşı daha genç (45.7'ye karşın 50 yaş) olarak bulunmuştur. Hasta grubumuzda semptomların başlamasından tanıya kadar geçen süre Koldingsnes ve ark.'nın çalışmasına göre daha uzun olarak saptanmıştır (12,3 aya karşın 6 ay) (76).

Laboratuar tetkiklerinde yine aynı çalışmayla karşılaştırıldığında çalışmamızda başlangıç ESR ve CRP değerleri daha düşük (sedimentasyon 66 mm/saat'e karşın 92 mm/saat, CRP 66,4 mg/l'ye karşın 109 mg/l), proteinüri miktarı daha az (765 mg'ye karşın 1400 mg), ANCA pozitifliği daha yüksek (%94'e karşın %86) bulunmuştur (76).

Hasta grubumuzda en sık tutulan organlar sırasıyla akciğer (%75), üst solunum yolu (%60.7) ve böbrek (%55.4) iken, Koldingsnes ve ark.'nın çalışmasında %73 ile böbrek vaskülitini ilk sırada gelmekte, Mahr ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise %80 sıklıkla akciğer tutulumu ilk sırada yer almaktadır (75, 76). Diğer serilerde kalp tutulumu oranı %20'lere varırken, bizim grubumuzda rastlanmamıştır (73). Çalışmamızda bulunan lokalize hastalık sıklığı (%12.5) diğer bir çalışmada bulunan oranlarla (%10.8-15.5) paralellik göstermektedir (73, 74).

Biyopsi yapılarak WG tanısı desteklenen olguların oranı çalışmamızda %62 olarak bulunmuştur. Bu oran değişik çalışmalarda oldukça farklıdır (73, 76). Holle ve ark. tarafından yapılan çalışmada biyopsi yapılan hasta oranının 1966-1993 yılları arasında %89,7'ye çıkması (73), bu merkezin seçilmiş hasta popülasyonu ile çalışan bir referans merkezi olması ile ilişkilendirilmiştir (62). Hasta grubumuzda en sık akciğer ve böbrek biyopsisi yapılmış olmasına karşılık (her biri için sıklık %25), Holle ve ark. çalışmasında, çalışmanın üç kohortunda %53-64 oranında en sık üst solunum yolu biyopsisi yapılmıştır (73). Bu oran grubumuzda %14'tür. Buna göre hastaların organ tutulum yerinin biyopsi lokalizasyonunu etkilediği söylenebilir.

Pulse kortikosteroid ve siklofosfamid alan grubun (1. grup), sağ kalım süresi en düşük olarak bulunmuştur. Bu grupta 1. ayda sağ kalım oranı %92 iken, 4. ayda %55'e düşmüştür. Bu grubun büyük kısmını (%78,5) generalize hastalığı olan ağır hastalar oluşturmaktadır. Bu grupta sadece siklofosfamid ve kortikosteroid ile indüksiyon tedavisi yapılabilmemiş, hastalar idame tedavisi alamadan kaybedilmiştir. Sadece

metotreksat ya da azatiopürin alan gruptaki (4. grup) hasta sayısının düşüklüğü, bu grupta bir hasta ölümü gerçekleştiği halde sağ kalım oranını düşürmüştür (sağ kalım 24. ayda %66).

Hasta grubumuzda relaps ile ilişkili olarak bulunan faktörlerden başvuru anındaki ANCA pozitifliğinin, başka bir çalışmada da relaps riskini arttırdığı bildirilmiştir (77). Böylece ANCA'nın negatif olduğu olgularda hastalığın daha hafif seyredeceği öngörülebilir (78).

Hedef organ tutulumunun relaps ile ilişkisi vardır. Özellikle kardiyak tutulum ve GFD'nin 60 ml/dk'nın üstünde olmasının relaps riskini arttırdığı bildirilmiştir (7, 79). GFD'nin yüksek olduğu hastalar, renal tutulumu olmayan, granülomatöz hastalığı olan olgulardır ve relapsa daha yatkındırlar (80). Benzer şekilde, bir başka çalışmada, yüksek serum kreatinin değeri bağımsız olarak relaps riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur (81). Hasta grubumuzda hedef organ olarak akciğer tutulumunda relaps riskinin arttığı saptanmasına karşın, renal tutulum relaps ile ilişkili bulunmamıştır. Buna karşın çalışmamızda renal fonksiyon bozukluğunu gösteren değişkenler relaps ile ilişkili bulunmuştur. Ciddi renal disfonksiyonu olan hastaların enfeksiyon ve tedavi ile ilişkili yan etkiler nedeniyle artmış mortalite riski ile karşı karşıya olduğu bilinmektedir. Bu nedenle bu grup hastalarda düşük relaps oranı görülmesine karşın, enfeksiyon ve tedavi ile ilişkili yan etkiler nedeniyle yüksek ölüm riski altında oldukları ileri sürülmüştür (58).

Çalışmamızda bütün hastalarda değişik derecelerde kalıcı organ hasarı geliştiği saptanmıştır. Bunlar arasında en sık olarak dispne (%75) ve ikinci sıklıkta ise GFD'nin 60 ml/dk'nın altında olması (%42,8) bulunmuştur. Koldingsnes ve ark.'nın çalışmasında ise %60,7 sıklıkla proteinüri ve yine %60,7 sıklıkla burun ve sinüs disfonksiyonu ile karşılaşılmıştır (76). Koldingsnes ve ark.'nın çalışmasında gösterilen tanı gecikmesi ile kalıcı organ hasarı arasındaki ilişki çalışmamızda anlamlı bulunmamıştır (76).

Renal sağ kalımın SDBY olarak kabul edildiği Koldingsnes ve ark. çalışmasında sırasıyla 1, 5, 10 yıllık renal sağ kalım oranları sırasıyla %93, 86 ve 77 olarak bulunmuştur (76). Sadece renal tutulumlu WG'lilerin alındığı bir çalışmada 5 yıllık sağ kalım %75 bulunmuştur (82). Çalışmamızda hemodiyalize alınan hastaların 1, 5 ve 10 yıllık renal sağ kalım oranları sırasıyla %84.8, 74.1 ve 74.1 olarak bulundu. Renal sağ

kalım oranlarımızın daha düşük olmasının nedeni, renal sonlanım noktası olarak hastaların hemodiyalize girmesinin kabul edilmiş olması olabilir.

Koldingsnes ve ark. 'nın çalışmasında SDBY gelişimini etkileyen risk faktörleri olarak başlangıç serum kreatinin yüksekliği, proteinürideki artış, hemoglobin düşüklüğü ve ileri yaş olarak bulunmuştur (76). Çalışmamızda ise renal sağ kalım ile hastanın hemodiyalize girmesine kadar geçen süre arasında negatif yönde bir ilişki saptandı. Diğer bir deyişle, hastanın hemodiyalize girmesindeki gecikmenin renal sağ kalımı olumsuz etkilediği söylenebilir. Bunun yanı sıra renal sağ kalım ile hastaya plazmaferez ve hemodiyaliz tedavisi uygulanması arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur.

Hasta grubumuzun %68 olan 10 yıllık sağ kalım ve %25 mortalite oranı, Koldingsnes ve ark.'nın çalışmasının %75 olan 10 yıllık sağ kalım ve %25 mortalite oranı ile benzerlik göstermektedir (76). Daha geniş bir hasta grubu (155 hasta) ile yapılan Reinhold-Keller ve ark.'ın çalışmasında ise 10 yıllık sağ kalım oranı %88 olarak daha yüksek bulunmuştur (62).

Çalışmamızda en sık ölüm nedeni solunum yetmezliği (%53,3) olarak bulundu. Tüm ölüm nedenleri arasında pnömoninin %13.3 sıklıkla ölüme neden olduğu saptandı. Koldingsnes ve ark.'nın çalışmasında en sık ölüm nedeninin pnömoni (%38.4) ve kalp yetmezliği (%38.4) olduğu bildirilmiştir (76). Reinhold- Keller ve ark çalışmasında ise ölümlerin %68'i WG'ye bağlı böbrek ve/veya akciğer tutulumu nedeniyle gerçekleştiği bulunmuştur (62).

Hasta sağ kalımını etkileyen faktörlerin incelendiği diğer çalışmalarda, tanı anında diyalize bağımlı olmak, tanıda VDI skoru ≥ 1 olması, tanı anında renal fonksiyon bozukluğu bulunması, renal tutulum ve akciğer tutulumunun olması ve yaşın 52'den büyük olması hasta sağ kalımını etkileyen faktörler olarak bulunmuştur (62, 76, 83). Ancak çalışmamızda Cox regresyon analizinde mortaliteye etki eden faktör olarak sadece ileri yaş bulunmuştur. Bunun yanı sıra çalışmamızda mortalite ile ilişkili olan faktörler olarak tanı yaşı yüksekliği, renal fonksiyon bozukluğu, başlangıçtaki ANCA pozitifliği, son vizitteki serum albümin değeri düşüklüğü ve BVAS/WG ve VDI yüksekliği bulunmuştur.

Sonuç olarak çalışmamızda WG hastalarında en sık organ tutulumu sırasıyla akciğer (%75), üst solunum yolu (%60.7) ve böbrek (%55.4) tutulumu olarak saptandı.

En sık ölüm nedeninin solunum yetmezliği olduğu bulundu. Mortaliteye etki eden faktör olarak ise sadece ileri yaş saptandı.



ÖZET

Amaç

WG tanılı hastaların klinik özellikleri, takip, tedavi ve sağ kalım hakkındaki bilgilerini derlemek amaçlanmıştır.

Yöntem

Ocak 2000- Ocak 2014 tarihleri arasında WG tanısıyla Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda takip edilmiş olan hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları, tedavileri ve hasta sağ kalımları hasta dosyalarından retrospektif olarak incelendi. Biyopsi yapılanlarda, biyopsi sonuçları hasta dosyalarından ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden öğrenildi. Hastaların morbidite ve mortalite verileri hasta dosyalarından ve takipsiz hastalarda ya da takibine başka hastanelerde devam eden hastalarda telefon görüşmesi ile öğrenildi. Mortalite, morbidite, renal sağ kalım ve relapsa etki eden ve ilişkili olan faktörler araştırıldı.

Bulgular

WG tanılı toplam 56 hasta (24 kadın, 32 erkek) incelendi. Bu hastaların hastalık tanı yaşı 45.7 ± 17.02 bulundu. Bu hastalarda en sık akciğer (%75), üst solunum yolu (%67) ve böbrek tutulumu (%55.4) saptandı.

Tedavi olarak 14 hastaya pulse steroid ve siklofosfamid, 25 hastaya pulse steroid, siklofosfamid ve metotreksat/azatiopürin, 14 hastaya pulse steroid, siklofosfamid ve ritüksimab ve 3 hastaya metotreksat/azatiopürin verildiği görüldü.

Sağ kalım süreleri bakımından 1. ve 2. gruplar arasında ($p=0.000$) ve 1. ve 3. gruplar arasında ($p=0.012$) anlamlı fark bulundu.

On beş hastanın (%26.7) olduğu saptandı. Hastaların 1, 5 ve 10 yıllık sağ kalımları sırasıyla %75.2, %68.4, %68.4 olarak bulundu. En sık ölüm nedeni solunum yetmezliği olarak bulundu. Cox regresyon analizinde sadece tanı yaşı mortalite üzerinde etkili bulundu ($p=0.026$).

Sonuç

WG yüksek mortalite oranı ile giden bir hastalık olarak bulundu. Mortaliteye etki eden faktör olarak ileri yaş saptandı.



İNGİLİZCE ÖZET

Aim

The aim of this study was to collect data concerning clinical features, follow-up, treatment, and survival of Wegener granulomatosis (WG) patients.

Method

Demographic information, clinical, and laboratory findings, treatment data and information about survival of patients diagnosed with WG followed at Cerrahpaşa School of Medicine, Department of Internal Diseases between January 2000 and January 2014 were examined retrospectively based on patient files. Information about patients who were no longer under follow-up or done so at other hospitals was preformed with telephone calls. Factors associated with mortality, morbidity, renal survival, and relapse in WG patients were investigated.

Findings

A total of 56 patients (24 female, 32 male) were included in the study. Mean age at diagnosis was 45.7 ± 17.02 . The most common organ involvements were lung (75%), upper respiratory tract (67%), and kidney (55.4%).

Fourteen patients received pulse steroid and cyclophosphamide treatment, 25 patients pulse steroid and cyclophosphamide plus methotrexate or azathioprine, 14 patients pulse steroid and cyclophosphamide plus rituximab, and 3 patients methotrexate or azathioprine. Regarding survival time, statistically significant differences were found between group 1 and 2 ($p=0.000$), and group 1 and 3 ($p=0.012$).

A total of 15 patients died (26.7%). Patient survival in years 1, 5 and 10 were 75.2%, 68.4% and 68.4% respectively. The most common cause of death was respiratory failure. Cox regression analysis revealed that age at diagnosis was a predictor for mortality ($p=0.026$).

Result

WG was found to be associated with high mortality. The predictor of mortality was older age at diagnosis.

KAYNAKLAR

- 1- Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, Hoffman G, Jayne DR, Jennette JC, Kallenberg CG, Luqmani R, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Specks U, Watts RA; American College of Rheumatology; American Society of Nephrology; European League Against Rheumatism. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2011; 63 (4): 863-4.
- 2- Abdou NI, Kullman GJ, Hoffman GS, Sharp GC, Specks U, McDonald T, Garrity J, Goeken JA, Allen NB. Wegener's granulomatosis: survey of 701 patients in North America. Changes in outcome in the 1990s. *J Rheumatol* 2002; 29: 309-16.
- 3- Mahr AD. Epidemiological features of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: two diseases or one 'anti-neutrophil cytoplasm antibodies-associated vasculitis' entity? *APMIS Suppl* 2009; 127: 41-7.
- 4- Grisaru S, Yuen GW, Miettunen PM, Hamiwka LA. Incidence of Wegener's granulomatosis in children. *J Rheumatol* 2010; 37: 440-2.
- 5- Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 93-9.
- 6- Lane SE, Watts R, Scott DGI. Epidemiology of systemic vasculitis. *Curr Rheumatol Rep.* 2005; 7: 270-275.
- 7- Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med.* 1994; 120(1): 12-17.
- 8- Gao Y, Zhao MH. Review article: drug-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrol (Carlton)* 2009; 14 (1): 33-41.
- 9- Cartin-Ceba R, Peikert T, Specks U. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14 (6): 481-93.

- 10- Zhao Y, Odell E, Choong LM, Barone F, Fields P, Wilkins B, Tungekar FM, Patel P, Sanderson JD, Sangle S, D'Cruz D, Spencer J. Granulomatosis with polyangiitis involves sustained mucosal inflammation that is rich in B-cell survival factors and autoantigen. *Rheumatol (Oxford)* 2012; 51 (9): 1580-6.
- 11- Abdulahad WH, Lipse N, Stegeman CA, Huitema MG, Doornsbos-van der Meer B, Tadema H, Rutgers A, Limburg PC, Kallenberg CG, Heeringa P. Increased frequency of circulating IL-21 producing Th-cells in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15 (3): R70.
- 12- Bajema IM, Hagen EC, van der Woude FJ, Bruijn JA. Wegener's granulomatosis: a meta-analysis of 349 literary case reports. *J Lab Clin Med* 1997; 129: 17–22.
- 13- Bramsiepe I, Danz B, Heine R, Taube KM, Holzhausen HJ, Marsch WC, Fiedler E. Primary cutaneous manifestation of Wegener's granulomatosis. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 1429–32.
- 14- Daoud MS, Gibson LE, DeRemee RA, Specks U, el-Azhary RA, Su WP. Cutaneous Wegener's granulomatosis: clinical, histopathologic, and immunopathologic features of thirty patients. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31(4): 605-12.
- 15- Ponniah I, Shaheen A, Shankar KA, Kumaran MG. Wegener's granulomatosis: the current understanding. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100: 265–70.
- 16- Almouhawis HA, Leao JC, Fedele S, Porter SR. Wegener's granulomatosis: a review of clinical features and an update in diagnosis and treatment. *J Oral Pathol Med.* 2013; 42 (7): 507-16.
- 17- Fechner FP, Faquin WC, Pilch BZ. Wegener's granulomatosis of the orbit: a clinicopathological study of 15 patients. *Laryngoscope* 2002; 112: 1945–50.
- 18- Tarabishy AB, Schulte M, Papaliadis GN, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis: clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. *Surv Ophthalmol* 2010; 55 (5): 429-44.

- 19- Dekker PJ. Wegener's granulomatosis: otological aspects. *J Otolaryngol* 1993; 22: 364–7.
- 20- Bibas A, Fahy C, Sneddon L, Bowdler D. Facial paralysis in Wegener's granulomatosis of the middle ear. *J Laryngol Otol* 2001; 115: 304–6.
- 21- Lopez AM, Arrojo AF, Garcia SA, Herranz GJ, Martinez VJ. ENT diagnosis of Wegener's syndrome. *An Otorrinolaringol Ibero Am* 1994; 21: 343–55.
- 22- Lamprecht P, Gross WL. Wegener's granulomatosis. *Herz* 2004; 29: 47–56.
- 23- Delevaux I, Khellaf M, Andre M, Michel JL, Piette JC, Aumaitre O. Spontaneous pneumothorax in Wegener granulomatosis. *Chest* 2005; 128: 3074–5.
- 24- Gomez-Puerta JA, Hernandez-Rodriguez J, Lopez-Soto A, Bosch X. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and respiratory disease. *Chest* 2009; 136 (4): 1101-11.
- 25- Sarlon G, Durant C, Grandgeorge Y, Bernit E, Veit V, Hamidou M, Schleinitz N, Harlé JR. Cardiac involvement in Wegener's granulomatosis: report of four cases and review of the literature. *Rev Med Interne* 2010; 31: 135–9.
- 26- Allen DC, Doherty CC, O'Reilly DP. Pathology of the heart and the cardiac conduction system in Wegener's granulomatosis. *Br Heart J* 1984; 52: 674–8.
- 27- Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med* 2004; 117 (1): 39-50.
- 28- Clark T, Hoffman GS. Pulmonary artery involvement in Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 6 (Suppl. 32): 124–6.
- 29- Kishimoto N, Nieunoya T. Alveolar hemorrhage, skin eruption, and gastrointestinal bleeding accompanied by crescentic glomerulonephritis in a patient with cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1996; 34: 790–5.
- 30- Strivens RL, Bateman A, Arden NK, Edwards CJ. Intestinal perforation and jejunal haemorrhage due to Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 124.

- 31- 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. *Med (Baltimore)* 2005; 84 (2): 115-28.
- 32- Papaioannides D, Nikas SN, Fotinou M, Akritidis NK. Asymptomatic splenic infarction in Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 185-6.
- 33- Bijol V, Mendez GP, Nose V, Rennke HG. Granulomatous interstitial nephritis: a clinicopathologic study of 46 cases from a single institution. *Int J Surg Pathol* 2006; 14: 57-63.
- 34- Ibrahim S. Focal segmental glomerulosclerosis as the sole renal lesion in Wegener's granulomatosis. *Saudi J Kidney is Transpl* 2010; 21: 1118-21.
- 35- Holle JU, Gross WL. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23 (1): 7-11.
- 36- Nossent H, Eggen T. Wegener's granulomatosis mimicking psoas abscess. *J Rheumatol* 2002; 29: 1578-80.
- 37- Bean SM, Conner MG. Wegener's granulomatosis of the uterine cervix: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 2007; 26: 95-8.
- 38- Gaber KA, Ryley NG, Macdermott JP, Goldman JM. Wegener's granulomatosis involving prostate. *Urology* 2005; 66: 195.
- 39- Dufour JF, Le Gallou T, Cordier JF, Aumaître O, Pinède L, Aslangul E, Pagnoux C, Marie I, Puéchal X, Decaux O, Dubois A, Agard C, Mahr A, Comoz F, Boutemy J, Broussolle C, Guillevin L, Sève P, Bienvenu B; French Center-East Internists Group; French Vasculitis Study Group. Urogenital manifestations in Wegener granulomatosis: a study of 11 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2012; 91(2): 67-74.
- 40- Bader L, Koldingsnes W, Nossent J. B-lymphocyte activating factor levels are increased in patients with Wegener's granulomatosis and inversely correlated with ANCA titer. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 1031-5.

- 41- George TM, Cash JM, Farver C, Sneller M, van Dyke CW, Derus CL, Hoffman GS. Mediastinal mass and hilar adenopathy: rare thoracic manifestations of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1992-7.
- 42- Hashizume T, Yamaguchi T, Matsushita K. Supraclavicular and axillary lymphadenopathy as the initial manifestation in Wegener's granulomatosis. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 525-7.
- 43- Berge S, Niederhagen B, von Lindern JJ, Appel T, Reich RH. Salivary gland involvement as an initial presentation of Wegener's disease. A case report. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2000; 29: 450-2.
- 44- 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; 33:1101-7.
- 45- Lutalo PM, D'Cruz DP. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). *J Autoimmun.* 2014; 48-49: 94-8.
- 46- Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th Edition, Volume 2. 2789-2792.
- 47- Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, Hauser T, Hellmich B, Jayne D, Kallenberg CG, Merkel PA, Raspe H, Salvarani C, Scott DG, Stegeman C, Watts R, Westman K, Witter J, Yazici H, Luqmani R; European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (3): 310-7.
- 48- de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, Luqmani R, Pusey CD, Rasmussen N, Sinico RA, Tesar V, Vanhille P, Westman K, Savage CO; EUVAS (European Vasculitis Study Group). Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150 (10): 670-80.

- 49- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Turkiewicz A, Tchao NK, Webber L, Ding L, Sejismundo LP, Mieras K, Weitzenkamp D, Ikle D, Seyfert-Margolis V, Mueller M, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh KA, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Specks U; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363 (3): 221-32.
- 50- Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, Savage CO, Segelmark M, Tesar V, van Paassen P, Walsh D, Walsh M, Westman K, Jayne DR; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363 (3): 211-20.
- 51- Aries PM, Hellmich B, Voswinkel J, Both M, Nolle B, Holl-Ulrich K, Lamprecht P, Gross WL. Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (7): 853-8.
- 52- De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, Gross WL, Luqmani R, Jayne DR. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (8): 2461-9.
- 53- Faurschou M, Westman K, Rasmussen N, de Groot K, Flossmann O, Høglund P, Jayne DR; European Vasculitis Study Group. Brief Report: long-term outcome of a randomized clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012; 64 (10): 3472-7.
- 54- Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert J, Dadoniene J, Ekstrand A, Gaskin G, Gregorini G, de Groot K, Gross W, Hagen EC, Mirapeix E, Pettersson E, Siegert C, Sinico A, Tesar V, Westman K, Pusey C; European Vasculitis Study Group. A randomized trial of

maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349 (1): 36-44.

- 55- 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 (6): 463-9.
- 56- Metzler C, Miehle N, Manger K, Iking-Konert C, de Groot K, Hellmich B, Gross WL, Reinhold-Keller E; German Network of Rheumatic Diseases. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatol (Oxford)* 2007; 46 (7): 1087-91.
- 57- Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, Laurino S, Catapano F, Chaudhry A, Smith KG, Jayne DR. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012; 64 (11): 3760-9.
- 58- Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, Mirapeix E, Savage CO, Sinico RA, Stegeman CA, Westman KW, van der Woude FJ, de Lind van Wijngaarden RA, Pusey CD; European Vasculitis Study Group. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (7): 2180-8.
- 59- Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with smallvessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (6): 1149-53.
- 60- 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.
- 61- Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, Rottem M, Fauci AS. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116: 488-98.
- 62- Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, de Groot K, Rudert H, Nölle B, Heller M, Gross WL. An interdisciplinary approach to the care of patients with

Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1021-32.

- 63- 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: 129-34.
- 64- Booth AD, Almond MK, Burns A, Ellis P, Gaskin G, Neild GH, Plaisance M, Pusey CD, Jayne DR; Pan-Thames Renal Research Group. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 776-84.
- 65- 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: 670-7.
- 66- Lionaki S, Hogan SL, Jennette CE, Hu Y, Hamra JB, Jennette JC, Falk RJ, Nachman PH. The clinical course of ANCA small-vessel vasculitis on chronic dialysis. *Kidney Int* 2009; 76: 644-51.
- 67- Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC, Ferrario F, Noël LH, Waldherr R, Jayne DR, Rasmussen N, Bruijn JA, Hagen EC; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. *Kidney Int* 2002; 62: 1732-42.
- 68- Neumann I, Kain R, Regele H, Soleiman A, Kandutsch S, Meisl FT. Histological and clinical predictors of early and late renal outcome in ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:96-104.
- 69- Berden AE, Jones RB, Erasmus DD, Walsh M, Noël LH, Ferrario F, Waldherr R, Bruijn JA, Jayne DR, Bajema IM; European Vasculitis Society. Tubular lesions predict renal outcome in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis after rituximab therapy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 313-21.
- 70- Rasmussen N, Jayne DR, Abramowicz D, Andrassy K, Bacon PA, Cohen Tervaert JW, et al, for the European Community Study Group on Clinical Trials in Systemic Vasculitis ECSYSVAS-TRIAL. European therapeutic

trials in ANCA associated systemic vasculitis: disease scoring, consensus regimens and proposed clinical trials. *Clin Exp Immunol* 1995; 101: 29-34.

- 71- Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA, Min YI, Uhlfelder ML, Hellmann DB, Specks U, Allen NB, Davis JC, Spiera RF, Calabrese LH, Wigley FM, Maiden N, Valente RM, Niles JL, Fye KH, McCune JW, St Clair EW, Luqmani RA; International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. *Arthritis Rheum.* 2001; 44 (4): 912-20.
- 72- Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Savage CO, Adu D. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 371-80.
- 73- Holle JU, Gross WL, Latza U, Nölle B, Ambrosch P, Heller M, Fertmann R, Reinhold-Keller E. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(1): 257-66.
- 74- Eriksson P, Jacobsson L, Lindell A, Nilsson JA, Skogh T. Improved outcome in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis? A retrospective analysis of 95 cases in two cohorts. *J Intern Med.* 2009; 265(4): 496-506.
- 75- Mahr A, Girard T, Agher R, Guillevin L. Analysis of factors predictive of survival based on 49 patients with systemic Wegener's granulomatosis and prospective follow-up. *Rheumatology (Oxford).* 2001 ; 40(5): 492-8.
- 76- Koldingsnes W, Nossent H. Predictors of survival and organ damage in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2002; 41: 572-581.
- 77- Stageman CA, Tervaert JW, de Long PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Eng J Med* 1996; 335: 16-20.

- 78- Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, Bacon P, Cid M, Cohen-Tervaert JW, Gross WL, Guillevin L, Jayne D, Mahr A, Merkel PA, Raspe H, Scott D, Witter J, Yazici H, Luqmani RA; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(7): 1004-10.
- 79- Koldingsnes W, Nossent JC. Baseline features and initial treatment as predictors of remission and relapse in Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 2003;30:80–8.
- 80- Hogan SL, Falk RJ, Chin H, Cai J, Jennette CE, Jennette JC, Nachman PH. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med* 2005; 143: 621–31.
- 81- Walsh M, Flossmann O, Berden A, Westman K, Höglund P, Stegeman C, Jayne D; European Vasculitis Study Group. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(2): 542-8.
- 82- Asarod K, Iversen BM, Hammerstorm J, Bostad L, Vatten L, Jostad S. Wegener's granulomatosis: clinical course in 108 patients with renal involvement. *Nephrol Dial Transplantation* 2000; 15: 611-8.
- 83- Bligny D, Mahr A, Toumelin PL, Mouthon L, Guillevin L. Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: a survival analysis based on 93 patients. *Arthritis Rheum.* 2004; 51(1): 83-91.

EKLER

Ek 1: BVAS/WG

WGET

BVAS for Wegener's Granulomatosis Evaluation Form

Tick box (or) only if abnormality is ascribable to the presence of active Wegener's Granulomatosis (chronic damage should be scored separately in the Vasculitis Damage Index, VDI.)

Tick box only if the abnormality is **persistent disease activity** since the last assessment and not worse within the **previous 28 days**.

Tick box only if the abnormality is **newly present or worse** within the **previous 28 days**.

If no items are present in any section, tick "none"

Major items are bold and marked with *

All WG-related clinical features need to be documented on this form if they are related to active disease. Use "OTHER" category as needed.

1. Clinic ID:	_____
2. Patient ID:	_____
3. Patient name code:	_____
4. Date of visit:	____ - ____ - ____ day month year
5. Visit ID:	_____
6. Form & revision:	b v l

	Persistent	New/Worse	None	
7. GENERAL			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
a. arthralgia/arthritis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
b. fever (≥ 38.0 C)	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
8. CUTANEOUS			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
a. purpura	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
b. skin ulcer	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
c. * gangrene				
9. MUCOUS MEMBRANES/EYES			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
a. mouth ulcers	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
b. conjunctivitis/episcleritis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
c. retro-orbital mass/proptosis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
d. uveitis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
e. * scleritis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
f. * retinal exudates/haemorrhage	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
10. EAR, NOSE & THROAT			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
a. bloody nasal discharge/ nasal crusting/ulcer	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
b. sinus involvement	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
c. swollen salivary gland	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
d. subglottic inflammation	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
e. conductive deafness	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
f. * sensorineural deafness	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
11. CARDIOVASCULAR			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
a. pericarditis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
12. GASTROINTESTINAL			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
a. * mesenteric ischemia	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
13. PULMONARY			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
a. pleurisy	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
b. nodules or cavities	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
c. other infiltrate secondary to WG	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
d. endobronchial involvement	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
e. * alveolar haemorrhage	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
f. * respiratory failure	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
14. RENAL			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
a. hematuria (no rbc casts) (≥ 1+ or ≥ 10 rbc/hpf)	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
b. * RBCcasts	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
c. * rise in creatinine > 30% or fall in creatinine clearance >25%		<input type="radio"/>		
<i>Note: If both haematuria and RBC casts are present, score only the RBC casts (the major item)</i>				
15. NERVOUS SYSTEM			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
a. * meningitis	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
b. * cord lesion		<input type="radio"/>		
c. * stroke		<input type="radio"/>		
d. * cranial nerve palsy		<input type="radio"/>		
e. * sensory peripheral neuropathy		<input type="radio"/>		
f. * motor mononeuritis multiplex		<input type="radio"/>		
16. OTHER:			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(describe all items and * items deemed major)				
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>		
17. TOTAL NUMBER OF ITEMS:			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
a.	b.	c.	d.	
Major New/Worse	Minor Persistent	Major New/Worse	Minor Persistent	

DETERMINING DISEASE STATUS:

Severe flare: ≥ 1 new/worse Major item.

Limited flare: ≥ 1 new/worse Minor item.

Persistent disease: Continued (but not new/worse) activity.

Remission: No active disease, including either new/worse or persistent items.

18. CURRENT DISEASE STATUS (check all that apply):

a. Severe flare/new disease (i)

b. Limited flare/new disease (i)

c. Persistent severe disease (i)

d. Persistent limited disease (i)

e. Remission (i)

19. PHYSICIAN'S GLOBAL ASSESSMENT (PGA)

Mark line to indicate the amount of WG disease activity (not including longstanding damage) within the **previous 28 days**:

Remission |-----| Maximum activity
0 |-----| 10

20. Value in item #19: _____ mm (distance from 0 to tick mark in millimeters)

21. DATE FORM REVIEWED: _____ - _____ - _____

24. CLINIC COORDINATOR ID: _____

22. STUDY PHYSICIAN ID: _____

25. CLINIC COORDINATOR SIGNATURE: _____

23. STUDY PHYSICIAN SIGNATURE: _____

Ek 2: VDI

VASCULITIS DAMAGE INDEX (VDI)

This is for recording organ damage that has occurred in patients *since the onset of vasculitis*

Patients often have co-morbidity before they develop vasculitis, **which must not be scored**

Record features of active disease using the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)

A new patient should **usually have a VDI score of zero**, unless:

(a) they have had vasculitis for more than three months of onset of disease, and

(b) the damage has developed or become worse since the onset of vasculitis

	No	Yes	Name		
1. Musculoskeletal			Trial Number		
None	<input type="checkbox"/>		Date		
Significant muscle atrophy or weakness		<input type="radio"/>	Centre		
Deforming/erosive arthritis		<input type="radio"/>			
Osteoporosis/vertebral collapse		<input type="radio"/>			
Avascular necrosis		<input type="radio"/>			
Osteomyelitis		<input type="radio"/>			
2. Skin/Mucous membranes			7. Peripheral vascular disease	No	Yes
None	<input type="checkbox"/>		None	<input type="checkbox"/>	
Alopecia		<input type="radio"/>	Absent pulses in one limb		<input type="radio"/>
Cutaneous ulcers		<input type="radio"/>	2 nd episode of absent pulses in one limb		<input type="radio"/>
Mouth ulcers		<input type="radio"/>	Major vessel stenosis		<input type="radio"/>
3. Ocular			Claudication >3 mths		<input type="radio"/>
None	<input type="checkbox"/>		Minor tissue loss		<input type="radio"/>
Cataract		<input type="radio"/>	Major tissue loss		<input type="radio"/>
Retinal change		<input type="radio"/>	Subsequent major tissue loss		<input type="radio"/>
Optic atrophy		<input type="radio"/>	Complicated venous thrombosis		<input type="radio"/>
Visual impairment/diplopia		<input type="radio"/>	8. Gastrointestinal		
Blindness in one eye		<input type="radio"/>	None	<input type="checkbox"/>	
Blindness in second eye		<input type="radio"/>	Gut infarction/resection		<input type="radio"/>
Orbital wall destruction		<input type="radio"/>	Mesenteric insufficiency/pancreatitis		<input type="radio"/>
4. ENT			Chronic peritonitis		<input type="radio"/>
None	<input type="checkbox"/>		Oesophageal stricture/surgery		<input type="radio"/>
Hearing loss		<input type="radio"/>	9. Renal		
Nasal blockage/chronic discharge/crusting		<input type="radio"/>	None	<input type="checkbox"/>	
Nasal bridge collapse/septal perforation		<input type="radio"/>	Estimated/measured GFR ≤ 50%		<input type="radio"/>
Chronic sinusitis/radiological damage		<input type="radio"/>	Proteinuria ≥ 0.5g/24hr		<input type="radio"/>
Subglottic stenosis (no surgery)		<input type="radio"/>	End stage renal disease		<input type="radio"/>
Subglottic stenosis (with surgery)		<input type="radio"/>	10. Neuropsychiatric		
5. Pulmonary			None	<input type="checkbox"/>	
None	<input type="checkbox"/>		Cognitive impairment		<input type="radio"/>
Pulmonary hypertension		<input type="radio"/>	Major psychosis		<input type="radio"/>
Pulmonary fibrosis		<input type="radio"/>	Seizures		<input type="radio"/>
Pulmonary infarction		<input type="radio"/>	Cerebrovascular accident		<input type="radio"/>
Pleural fibrosis		<input type="radio"/>	2 nd cerebrovascular accident		<input type="radio"/>
Chronic asthma		<input type="radio"/>	Cranial nerve lesion		<input type="radio"/>
Chronic breathlessness		<input type="radio"/>	Peripheral neuropathy		<input type="radio"/>
Impaired lung function		<input type="radio"/>	Transverse myelitis		<input type="radio"/>
6. Cardiovascular			11. Other		
None	<input type="checkbox"/>		None	<input type="checkbox"/>	
Angina angioplasty		<input type="radio"/>	Gonadal failure		<input type="radio"/>
Myocardial infarction		<input type="radio"/>	Marrow failure		<input type="radio"/>
Subsequent myocardial infarction		<input type="radio"/>	Diabetes		<input type="radio"/>
Cardiomyopathy		<input type="radio"/>	Chemical cystitis		<input type="radio"/>
Valvular disease		<input type="radio"/>	Malignancy		<input type="radio"/>
Pericarditis ≥ 3 mths or pericardectomy		<input type="radio"/>	Other		<input type="radio"/>
Diastolic BP ≥ 95 or requiring antihypertensives		<input type="radio"/>			

Total VDI Score. Record the number of positive items (1 point for each). The VDI score can either increase or remain the same over time. Remember to carry forward any previous items of damage.