



**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**WEGENER GRANÜLOMATOZU VE MİKROSKOPİK
POLİANJİİTİS'DE AKTİVİTE VE PROGNOZUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. ENDER GÜNEŞ
UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL 2010



**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**WEGENER GRANÜLOMATOZU VE MİKROSKOPİK
POLİANJİİTİS DE AKTİVİTE VE PROGNOZUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. ENDER GÜNEŞ
UZMANLIK TEZİ**

Danışman: Prof. Dr. HANER DİRESKENELİ

İSTANBUL 2010

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasında, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde, küçük-orta boy vaskülitler açısından Romatoloji ve Nefroloji kliniklerinde takip ve tedavi edilmekte olan hasta grubunun 10 yılı aşkın verileri değerlendirilmiş, ayrıntılı istatistiksel analizler sonrası, Türkiye ve yurt dışında yapılmış çalışmalarla karşılaştırılarak tartışması yapılmıştır.

Tezim süresince konuya hakim bakış tarzı ile tecrübesini benimle paylaşan danışmanım değerli hocam Prof.Dr.Haner DİRESKENELİ' ye en samimi teşekkürlerimi sunarım. Tezimin hazırlanmasında tereddüt etmeden samimiyetle yardımına koşan sayın uzman kardiyolog Dr.Beste Özben SADIÇ' a teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca, manevi desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen annem Prof.Dr.Filiz GÜNEŞ ve teyzem Prof.Dr.Fusun GÜRGEN VAROL' a sonsuz teşekkür ederim.

Çalışmamın bu konu üzerinde çalışacak araştırmacılara faydalı olması dileğiyle.

Ocak 2010

Dr. Ender GÜNEŞ

ÖZET

Wegener Granülomatozu (WG) ve Mikroskopik Polianjiitis' li (MPA) 30 hastada retrospektif olarak, klinik semptomlar, laboratuvar bulguları, hastalık aktivitesinin seyri ve tedaviye refrakterlik, cevap, remisyon ile ataklar ve kötü sonlanım açılarından prediktif olabilecek faktörler değerlendirildi.

Hastalık aktivitesi, tedaviye refrakterlik, cevap, remisyon ile ataklar WG için *Birmingham Vasculitis Activity Score for WG (BVAS/WG)* ve MPA için *Birmingham Vasculitis Activity Score 2003 (BVAS 03)*; organ hasarı ise *Vasculitis Damage Index (VDI)* ile; MPA' da prognoz *Five-Factors Score (FFS)* ile; hastalık yaygınlığı *Disease Extent Index (DEI)* ile değerlendirildi.

WG' de bazal organ hasarı ($VDI \geq 1$), tanı gecikmesi ($p=0.032$), ciddi WG dışında klinik subgrupla prezente olmak ($p=0.052$), düşük serum kreatinini ($p=0.013$) ve yüksek kreatinin klirensi ($p=0.022$) ile prezentasyon; MPA' da ise akciğer tutulumu ($p=0.028$) ile ilişkili bulundu.

Hem WG, hem MPA için, tanı sırasındaki azalmış böbrek fonksiyonu, böbrek hasarını (böbrek *VDI* skoru olarak $GFH \leq 50 \text{ mL/dk/1.73m}^2$) predikte etti. Böbrek tutulumu ile seyreden atakların WG' de *GFH* düşüşü üzerine belirgin bir etkiye sahip olduğu ($p=0.007$) görüldü; bu etki MPA' da gözlenmedi ($p=0.303$).

Tanıda düşük *BVAS/WG* skoru ($p=0.002$), konstitüsyonel semptom yokluğu ($p=0.029$), böbrek tutulumu yokluğu ($p=0.003$) ve yüksek kreatinin klirensi ($p=0.000$), WG' de 6.haftada remisyonla girme olasılığı ile ilişkili saptandı. Tanı sırasındaki kreatinin klirensi, MPA' da 6. hafta ve 6. aydaki remisyonu predikte edebilen tek parametreydi ($p=0.040$).

WG' de atakla ilişkili faktörler: tanıda yüksek kreatinin klirensi ($p=0.021$), tanı anındaki düşük *BVAS/WG* skoru ($p=0.014$), *Co-trimoxazole* kullanmama ($p=0.038$), tanıda böbrek tutulumu yokluğu ($p=0.036$), tanıda proteinüri $<0.5 \text{ g/24st}$ olması ($p=0.013$), konstitüsyonel semptom yokluğu ($p=0.036$), 6. haftada remisyonla girme ($p=0.012$), lokalize veya jeneralize hastalığa sahip olma ($p=0.034$) idi. MPA' da, tanıda akciğer tutulumu atak geçirme ile ilişkili bulundu ($p=0.048$). Atak sıklığı başlangıçtaki hastalık ciddiyetini ve tedaviyle erken remisyonla girebilme başarısını yansıtmadı. İlk aydaki düşük kümülatif siklofosfamid (*Cyc*) dozları erken atak (<12 ay) geçirme olasılığı ile ilişkili bulundu ($p=0.048$).

İlk 12 aydaki *VDI*' daki yükselme çalışmanın sonunda birikmiş toplam hasarın çoğunu (WG grubu için %91, MPA grubu için %65) teşkil etti. İlk 12 aydaki hasar gelişim hızı, kalan takip sürecine göre daha fazlaydı. Ataklara bağlı da daha ileri miktarda hasar geliştiği görüldü.

ROC analiziyle, 45 mm/st' lik bir eritrosit sedimentasyon hızı (*ESH*) eşik noktası, remisyon ve atak gelişimi için ayırım yapmada %85.7' lik sensitivite ve %90.9' lik spesifite sağladı. *ESH*' nin hastalığın takibi ve aktivitesindeki değişimleri saptamada yararı olabilir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER, hasar, remisyon, cevap, atak, aktivite.

ABSTRACT

The clinical symptoms, laboratory findings, course of disease activity and factors predicting refractoriness, response, remission, relapse and outcome in 21 Wegener Granulomatosis (WG) and 9 Microscopic Polyangiitis (MPA) patients, were retrospectively analyzed.

Disease activity, refractoriness, response, remission and relapses were assessed by the Birmingham Vasculitis Activity Score for WG (BVAS/WG) for WG and the Birmingham Vasculitis Activity Score 2003 (BVAS 03) for MPA; and permanent organ damage by the Vasculitis Damage Index (VDI). The Five-Factors Score (FFS) was used to evaluate prognosis in MPA, the Disease Extent Index (DEI) was used to assess the extent of disease.

Baseline damage ($VDI \geq 1$), in WG, was associated with delay in diagnosis ($p=0.032$), subgroup other than severe one ($p=0.052$), low serum creatinine ($p=0.013$) and high creatinine clearance ($p=0.022$); and presenting with pulmonary involvement ($p=0.028$) in MPA.

Reduced renal function at baseline, predicted renal damage (renal VDI as $GFH \leq 50 \text{ mL/min/1.73m}^2$) both in WG and MPA. Renal relapses had a significant affect on the decrease in GFH in WG ($p=0.007$), but not in MPA ($p=0.303$).

Lower baseline BVAS/WG ($p=0.002$) and absence of constitutional symptoms ($p=0.029$), absence of renal involvement ($p=0.003$) and higher creatinine clearance ($p=0.000$) at diagnosis increased the likelihood of achieving remission at 6 weeks for WG. The creatinine clearance at diagnosis was the only parameter that could predict remission at 6 weeks and at 6 months evaluation for MPA ($p=0.040$).

The factors associated with relapse in WG were: higher creatinine clearance ($p=0.021$), lower BVAS/WG ($p=0.014$), absence of renal involvement ($p=0.036$), urine proteinuria $<0.5/24\text{h}$ ($p=0.013$) and absence of constitutional symptoms ($p=0.036$) at diagnosis, achieving remission at 6 weeks ($p=0.012$), absence of Co-trimoxazole usage ($p=0.038$), and belonging to localized and generalized clinical subgroup ($p=0.034$); and in MPA was: pulmonary system involvement at diagnosis ($p=0.048$). Relapse rates did not reflect initial disease severity or achieving early remission. Lower doses of Cyclophosphamide (Cyc) during 6 months was associated with early (≤ 12 month) relapsing ($p=0.048$).

Erythrocyte sedimentation rate (ESR) threshold of 45 mm/h gave a sensitivity of 85.7% and a specificity of 90.9% to discriminate remission and relapse status with ROC analysis. ESR might be great help in monitoring and detecting changes in disease activity.

The increase in VDI in first 12 months (early damage) constituted most of the (91% for WG group, and 65% for MPA group) total damage measured at the end. The initial rate of damage accumulation in first 12 months was more rapid than during subsequent follow-up, but further damage also accumulated following a relapse.

KEYWORDS, damage, remission, response, relapse, activity.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
Önsöz	i
Özet	ii
İngilizce Özet (Abstract)	iii
İçindekiler	iv
Kısaltmalar Dizini	vi
1. Giriş	1
2. Genel Bilgiler	1
2.1. Vaskülitin prezentasyonu	2
2.2. Organ-spesifik prezentasyonlar	2
2.3. Laboratuvar Araştırmaları	3
2.4. Tanı	4
2.5. Tedavi	5
2.5.1 Remisyon-indüksiyon tedavisi	5
2.5.2 Remisyon-idame tedavisi	6
2.5.3 Refrakter Hastalık	6
3. Gereç ve Yöntem	8
3.1 Hastalar	8
3.2 Veri toplanması	8
3.3 Laboratuvar Verisi	9
3.4 Hastalık Değerlendirmesinde Kullanılan Tanımlamalar ve Skorlamalar : Hastalık- ve Aktivite Durumları	9
3.5 Sonlanım Ölçütleri	11
3.6 Tedavi Rejimleri ve Takip	12
3.6.1 Remisyon-indüksiyon tedavisi	12
3.6.2 Remisyon-idame tedavisi	12
3.6.3 Atak durumunda tedavi	12
3.6.4 Takip	13
3.7 İstatistik	13
4. Bulgular	14
4.1 Başlangıç Klinik Ve Laboratuvar Karakteristikleri	14
4.2 Tedaviye İlişkin Veri	18
4.3 Tanıda Skor Değerlendirmesi	19
4.4 Hastalık Aktivitesi Seyri: Cevap, Remisyon, Refrakterlik	19
4.4.1 WG hastaları için cevap, remisyon, refrakterlik	19
4.4.2 MPA hastaları için cevap, remisyon, refrakterlik	23

4.5 Refrakter Hastalık	25
4.6 Mortalite	25
4.7 Ataklar	26
4.7.1 Erken ataklar ve tedavi	29
4.7.2 Tüm ataklar ve tedavi	31
4.7.3 Atak için risk faktörleri	31
4.7.4 Atak yapmanın sonlanıma etkisi; yaşam süresi, organ hasarı , SDBY	33
4.8 Spesifik Organ Hasarı	34
4.8.1 Böbrek hasarı ve SDBY	34
4.8.2 Diğer organ hasarı	36
4.9 Toplam Organ Hasarı	37
4.9.1 Tanı anında oluşmuş hasar	38
4.9.2 Takip süresince hasarın oluşma seyri	38
4.10 Serolojik göstergeler	41
4.11 Enfeksiyonlar ve Malin Hastalıklar	43
5. Tartışma	44
5.1 Böbrek Tutulumu	44
5.2 Hasar	45
5.3 Serolojik Göstergeler	47
5.4 Remisyon, Cevap, Refrakterlik	49
5.5 Ataklar	53
5.6 Sürvi	56
5.7 Gastrointestinal sistem tutulumu	58
5.8 Limitasyonlar	58
6. Sonuçlar	59
7. Referanslar	60
8. Ekler	69

KISALTMALAR

ABY	: Akut böbrek yetmezliği
AZT	: Azathioprine
BSR	: British Society for Rheumatology
BVAS 03	: Birmingham Vasculitis Activity Score 2003
BVAS/WG	: Birmingham Vasculitis Activity Score for WG (BVAS/WG)
cANCA	: Cytoplasmic antineutrophil antibodies
CRP	: C reaktif protein
Cyc	: Cyclophosphamide
DEI	: Disease Extent Index
DM	: Diyabet Mellitus
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR	: European League Against Rheumatism
FFS	: Five-Factors Score
GC	: Glucocorticoids
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
IQR	: Interquartile range (Çeyrekler arası genişlik)
IVIG	: Intravenous Immunoglobulin
İV	: İntravenöz
KBB	: Kulak burun boğaz
MP	: Methylprednisolone
MPA	: Mikroskopik Polianjiitis
MPO-ANCA	: Myeloperoxidase- antineutrophil cytoplasmatic antibodies
MTX	: Methotrexate
pANCA	: Perinuclear antineutrophil antibodies
PAN	: Poliarteritis nodoza
PR3	: Proteinase 3
ROC	: Receiver operating characteristics
RR	: Relatif risk
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
SS	: Standart sapma
WG	: Wegener Granülomatozu
VDI	: Vasculitis Damage Index

1. GİRİŞ

Wegener Granülomatozu ve Mikroskopik Polianjiitis'li 30 hastada retrospektif olarak, klinik semptomlar, laboratuvar bulguları, hastalık aktivitesinin seyri ve tedaviye refrakterlik, cevap, remisyon ile ataklar ve kötü sonlanım açılarından prediktif olabilecek faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı.

Retrospektif bir analizle, 1997-2009 arası süreçte WG veya MPA tanısı alıp Marmara Üniversitesi Hastanesi kliniklerinden takip ve tedavi edilmekte olan hastaların, temmuz-kasım 2009 tarihleri arasında araştırma vizitlerinin gerçekleştirilmesi, klinik ve laboratuvar verilerinin toplanması ve analizlerinin bu veriler doğrultusunda yapılması amaçlandı. Çalışmada hastalık yaygınlığı, aktivite durumları ve sonlanım ölçütlerinden biri olan hasar ile ilgili tanımlamaların validasyonu yapılmış skorlamalar kullanılarak yapılması uygun görüldü. Hastalık aktivitesi, tedaviye refrakterlik, cevap, remisyon ile ataklar WG için *Birmingham Vasculitis Activity Score for WG (BVAS/WG)* ve MPA için *Birmingham Vasculitis Activity Score 2003 (BVAS 03)*; kalıcı organ hasarının ise *Vasculitis Damage Index (VDI)* ile değerlendirilmesi; MPA'da prognostik değerlendirme için tanı anında uygulanan bir skor olan *Five-Factors Score (FFS)* kullanılması; *Disease Extent Index (DEI)* ile tanıda WG ve MPA hastalığının yaygınlığı skorlanması planlandı. Tanı anında, 6. haftada, 6. ayda, 12.ayda, ataklar esnasında ve araştırma vizitindeki klinik, laboratuvar, aktivite, hasar ve tedavi ile ilgili değişkenlerle ilgili verilerin, öncelikle hastane kayıtlarındaki medikal dökümantasyondan, ve kayıtlarda iyi tanımlanmamış maddeler için ise hasta ile görüşülerek önceden hazırlanmış bir formun üzerine geçirilmesi planlandı. Sonunda seçilmiş değişkenlerin refrakterlik, cevap, remisyon, ataklar ile; kötü sonlanım parametreleri olarak seçmiş olduğumuz birikmiş toplam organ hasarı, böbrek hasarı ve ölümü predikte edip etmediğini incelemek için tek ve çok-değişkenli analizlerin uygulanması hedeflendi.

Ayrıca CRP ve ESH' nin remisyon ve atak gelişimi (*BVAS/WG* veya *BVAS* ile tarif edildiği üzere) için ayırım yapılabilecek kesim noktalarını saptayabilmek amacı ile ROC analizi uygulanması planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

WG ve MPA ilişkili sistemik vaskülitlerdir. İkisi de ANCA ilişkilidir, böbrek histolojisinde benzer özelliklere sahiptirler (örn. fokal nekrozitan, *pauci-immune* glomerulonefrit) ve benzer sonlanımları vardır. Ancak, bu hastalıklar arasında birçok farklılıklar vardır.

WG küçük ve orta boy damarların sistemik nekrozitan vaskülit ve üst ve alt solunum yollarının granümatöz değişiklikleri ile karakterizedir, sıklıkla glomerulonefrit ile de ilişkilidir (12). WG immüno Floresans incelemede genellikle sitoplazmik işaretleme patternine (cANCA) ve hedef olarak proteinaz 3'e sahip ANCA ile kuvvetli bir ilişki gösterir (13, 14). Önceleri

kulak burun boğaz, akciğer ve böbrek tutulumu triadı şeklinde tanımlanan (15, 16, 17) WG, şimdi monovisseral formlar ve yaygın multi-organ hastalığı da kapsayan çok geniş bir hastalık spektrumu olarak tanınmaktadır (18).

MPA, histolojik olarak küçük damar tutulumu ile karakterize sistemik bir vaskülitir. MPA önceleri PAN'ın sıklıkla hızlı ilerleyen nekrozitan glomerülofrit ve bazen akciğer kanaması ile seyreden özel bir tipi olarak tanınmaktaydı (19). Bir grup uzman uluslararası konsensus konferansında MPA'yı klasik PAN'dan ayırma girişiminde bulundular (12). PAN'ı MPA'dan ayırmak için teklif edilen özellik, arteriol, venül veya kapillerde vaskülit yokluğuydu. Küçük damar tutulumu, orta boy arteriyel lezyonlar da görülse bile, MPA'nın tanımlayıcı tanısal kriteri olup PAN tanısını dışlamaktadır. .

2.1 Vaskülitin Prezantasyonu

Bu tip vaskülitlerle prezente olan hastaların tipik olarak prodromal semptomları, konstitüsyonel sıkıntıları ve organ spesifik manifestasyonları vardır. ANCA-ilişkili vaskülitlerde prodromal faz aylar uzunluğundadır ve artıp azalan gidişli bir yön izleyen birçok semptomla karakterizedir. Prodromal faz kısa olduğunda *Henoch-Schönlein* purpura gibi reaktif bir vaskülit veya sekonder bir vaskülit göz önüne alınmalıdır. Konstitüsyonel sıkıntılar yoğunluk olarak değişmekte ve sınırlı organ prezantasyonunda hiç olmayabilirler. Bu semptomlar genellikle, *post-viral* sendrom veya kronik infeksiyon veya malin hastalığın yansıması olarak yanlış yorumlanır. Nedeni açıklamamış; *ESR* ve *CRP* gibi, inflamatuvar göstergeç yükselmeleri, normositik anemi veya mikroskopik hematüri de refere edilme nedenleri arasında olabilmektedir.

2.2 Organ-spesifik prezantasyonlar

WG hastalarının çoğunda, üst hava yolu veya akciğer tutulumu olur. WG' de üst hava yoluna ait bulgu ve belirtiler; burunda kabuklanma, sinüz ağrısı, kronik rinosinüzit, burun tıkanıklığı, pürülan/kanlı burun akıntısı, sinüs mukosel oluşumu şeklindedir (2, 3, 4, 5). Kronik komplikasyonlar burun septum perforasyonu, eyer burun deformitesi, işitme kaybı ve trakeal kollapsı içerir (3). Subglottik tutulum, prezantasyon sırasında nadirdir ve genellikle sonradan gelişir. Üst hava yollarına ait daha nadir manifestasyonlar stridor, oral ülserler, kulak ağrısıdır (6). Prezantasyon sadece KKB tutulumuyla sınırlı olduğu ve ANCA sonucu negatif olduğunda, tanı çoğu zaman teyit edici olamayan biyopsi ile konulmaya çalışılır. Yaygın alveolar kanama WG' nin belirgin ve hayatı tehdit eden bir akciğer manifestasyonudur, %5 kadar hastada olduğu tahmin edilmektedir, başlangıç bulgusu olabilir (7). cANCA pozitifliği genelde mevcuttur, ve WG' na bağlı alveolar hemorajiyi, poliarteritis nodoza, idiyopatik pulmoner hemosideroz, sistemik lupus eritromatosus ve *Goodpasture* sendromundan ayırmaya yardım eder.

Akciğer tutulumu MPA hastalarında da meydana gelir. En sık manifestasyonları hemoptizi, akciğer kanaması, plörit ve/veya plöral effüzyondur (1).

WG ve MPA' da böbrek tutulumu, ileri yetmezlik gelişinceye kadar asemptomatiktir ve erken tanı böbrek-dışı manifestasyonların varlığında hematüri, kırmızı hücre silendiri ve proteinüri ile konulabilir (1, 2). Böbrek biopsisi, immü floresans ve elektron mikroskopisinde az veya hiç immün depozitin olmadığı (*pauci-immune*) bir segmental nekrozitan glomerulonefrit sergiler. Hızlı ilerleyici glomerulonefrit, serum kreatininde yükselmeye ve biyopside kresentik glomerulonefritle tanımlanan bir sendromdur ve sıklıkla ANCA-ilişkili vaskülitlerle ilişkilidir.

Mikroskopik hematüri ve proteinüri vaskülitlerde hemen her zaman vardır. Proteinüri, genellikle nefrotik sendroma sebep olacak boyutta değildir, ağır proteinüri varlığında, histoloji genellikle *Henoch-Schönlein* purpura veya kriyoglobülinemi gibi bir immün kompleks vaskülitini gösterecektir.

Böbrek ve akciğer tutulumuna ek olarak tutulabilen diğer organ sistemleri; eklemler (artralji, artrit), gözler (konjunktivit, korneal ülserasyon, episklerit/sklerit, optik nöropati, nazolakrimal kanal tıkanıklığı, proptoz, diplopi, retinal vaskülit ve üveit (8, 9), cilt (veziküler, purpurik, ülseratif ve hemorajik lezyonlar) (10), sinir sistemi (mononörit multipleks, kranial sinir anomalileri, merkezi sinir sistemi kitle lezyonları, eksternal oftalmopleji), daha nadir olarak gastrointestinal yol (11), kalp (perikardit, myokardit, iletim sistemi anomalileri), alt genitoüriner yol (üreter ve prostat), parotid bezleri, karaciğerdir.

2.3 Laboratuvar Araştırmaları

Organ-spesifik tutulum ileri araştırmaların seçimini etkileyecektir. WG' de orbita, sinüs, trakea ve akciğer BT rutin olarak indikedir. Sinir iletim çalışmaları vaskülitik nöropatiyi diğer nedenlerden ayırmada yardımcıdır. Araştırmalar teyit edici biyopsiye yönlendirici şekilde odaklanmalıdır; bu her zaman mümkün olmayabilir, fakat özellikle ANCA serolojisi negatif olduğunda önerilir. Prezantasyon tipik olduğunda ve ANCA pozitifliği PR3-ANCA veya MPO-ANCA varlığıyla teyit edildiğinde, böbrek biopsisi yapılması tartışmalıdır. Ancak, tedavi ile ilişkili toksisite karşısında, tanının kesinleştirilmesi açısından değeri vardır.

Baskın olarak küçük damarları az ya da hiç immün depozit olmadan etkileyen primer sistemik vaskülitler, dolaşımda ANCA' nın varlığıyla ilişkilidir. ANCA testinin yararlılığı klinik durumdan etkilenir; nefritten şüphe edilen, pozitif c-ANCA/PR3-ANCA veya p-ANCA/MPO-ANCA 'sı olan bir hastada böbrek biopsisinde %95 kadar bir oranda vaskülit açığa çıkma şansı vardır (110). Bazı klinik durumlarda vaskülitle olan ilişki daha düşüktür; inflamatuvar barsak hastalığı vaskülit olmadan ANCA ile ilişkilidir. ANCA düzeyleri tedavi ile ilişkilidir ve erken veya sınırlı prezantasyonlarda negatif olabilir. Arasıra, biyopsi ile teyit edilmiş WG ve MPA hastalığı olanlarda, ANCA perzistan olarak negatif gelebilir. Negatif bir ANCA, ANCA ilişkili vaskülit tanısını dışlamaz.

2.4 Tanı

Primer sistemik vaskülitlerin tanısı spesifik klinik serolojik (veya radyolojik) araştırmalar ve teyit edici biyopsiyle desteklenmiş klinik özelliklerin uyumlu patterni üzerine kurulmuştur. Klinik prezentasyonların diğer nedenleri , ve vaskülit benzeri durumlar ve sekonder vaskülit nedenleri dışlanmalıdır. Vaskülit benzeri durumlar ateroembolik hastalık, ateromatöz vasküler hastalık, antifosfolipid sendromu, multipl myelom, infektif endokardit, diğer kronik enfeksiyonlar, paraneoplastik sendromlar, genetik vasküler hastalıklar (örn. Marfan hastalığı), otoinflamatuvar sendromlar, hipersensitivite reaksiyonları, kokain ve amfetamin kötüye kullanımını içerir. Vaskülitin sekonder nedenleri arasında konnektif doku hastalıklarından romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, skleroderma, *Sjögren* sendromu; malin hastalıklardan lenfoma, solid organ kanserleri; enfeksiyonlardan tüberküloz, Hepatit B, Hepatit C, *HIV*, Parvovirüs, kistik fibröz; ilaçlardan penisilamin, propiltiourasil, hidralazin, minosiklin, kokain; ve çevresel maruziyetlerden silika vardır. Araştırmalar sonuç vermeyen ya da çelişkiliyse tanı 'olası' olarak nitelendirilebilir. Zaman içinde gözlem, tekrarlayan araştırmalar ve muhtemelen terapötik deneme, tanısal kesinlik düzeyini arttırabilir veya azaltabilir. Güvenli şekilde tanı koyduracak tanısal kriterler olmamasına rağmen, terminoloji ve hastalık tanımları üzerinde konsensus vardır. 1990 *American College of Rheumatology* sınıflaması (49) ANCA testlerinin kullanımı öncesi oluşturulmuştur ve MPA' yı içermemektedir.

Klinik çalışmalar amaçlı WG tanısı, en az 4 haftayı içeren, başka bir nedene bağlı olmayan kronik inflamasyon hikayesinin, biyopside karakteristik histoloji ve/veya c-ANCA ve/veya PR3-ANCA' nın varlığı ile desteklenmesi ile konulur. Tanıya olan güven uzun bir zaman periyodu gözlem gerektirebilir. Böbrek-dışı biyopsilerde karakteristik veya teyit edici histoloji, diğer nedenlerin dışlanması ve polimorfonükleer lökositlerin baskın olduğu inflamatuvar eksüdat ile; (1)küçük-, orta boy damarları etkileyen nekrozitan vaskülit, (2)epiteloid granüloma veya (3) dev hücreler; 'den birinin görülmesini gerektirir.

Jeneralize WG, solunum-dışı organ (örn, böbrek, cilt veya sinir sistemi) tutulumunu gerektirir. Konstitüsyonel semptomlar (örn, ateş, baş ağrısı, myalji, artralji, halsizlik ve kilo kaybı>2kg) solunum-dışı tutulumu oluşturmaz, ancak hastalığın aktif ve sistemik olduğunu işaret eder. Vital olmayan organ tutulumu (genellikle üst solunum sistemi), ve ikiden az konstitüsyonel semptom varlığı, lokalize hastalık olarak tanımlanır.

MPA baskın olarak küçük damarları etkileyen bir vaskülitte karakterizedir, orta boy damarlar arteriti de oluşabilir. Böbrek genellikle tutulur ve nekrozitan bir glomerülonefritle yansır. Granülom yoktur. MPA daha çok MPO-ANCA ile, ve daha az olarak PR3-ANCA ile ilişkidir, bir kısım hasta ANCA negatiftir. PR3-ANCA pozitif hastalar, küçük damarların (kapillerler, venüller, arteriyoller veya küçük damarlar) granülomatoz olmayan vaskülitile kronik inflamatuvar bir sürece sahipse, MPA kategorisine dahil edilebilirler.

2.5 Tedavi

2.5.1 Remisyon-indüksiyon tedavisi

2.5.1.1 Glükokortikoidler

MP, ciddi vaskülit ve hızlı ilerleyen glomerülonefrit tedavisinde, 500-3000mg toplam kümülatif dozlarda (3 günde, günlük 500-1000mg infüzyonlar şeklinde) yaygın olarak kullanılmıştır, ve bu indikasyonlarda plazma değişimi ile birlikte kombine edilebilmektedir (111).

GC tedavisi tek başına, tedavi edilmemiş vaskülitin 5 aylık ortalama sürvisini sadece birkaç ay uzatabilirken (112), GC' lere ek immünsüpresif eklenmesi yüksek düzeyde fayda sağlayıcıdır.

2.5.1.2 Siklofosfamid

BSR ve *EULAR* tedavi rehberleri, tek istisna lokalize veya erken hastalıkta *MTX* kullanılabilirliği dışında tüm ciddiyette hastalık derecelerinde *Cyc* kullanımını önermektedirler. Son kanıtlar *pulse IV Cyc*' nin indüksiyon sağlama bakımından sürekli oral *Cyc* tedavisi kadar etkin olduğunugöstermekte, hem IV , hem oral rejimler desteklenmekte, IV tedavi ile daha az toksisite varlığı vurgulanmaktadır. Oral *Cyc* kullanıldığında, 3 ay 2mg/kg/gün olarak (maksimum 200mg/gün) başlanmalıdır. Oral *Cyc* dozu, 60 yaş üzerinde %25, 75 yaş üzerinde %50 azaltılmalıdır. Remisyon genelde 3 ayda kazanılır, remisyon girilmediğinde, oral *Cyc* 6 aya kadar devam ettirilebilir. *Pulse IV Cyc*; yaş ve böbrek fonksiyonlarına göre uygun ayarlama yapılarak, 15mg/kg (maksimum 1.5g) olarak önerilmektedir. Önerilen *pulse* aralıkları, ilk 3 *pulse* için 2 hafta, sonraki 3 için 3 haftadır. *CYCLOPS* çalışması doğrultusunda, 3 haftalık aralıklarla olmak üzere, 3 aylık bir dönem daha *pulse Cyc* konsolidasyon tedavi süresi uygun görünmektedir. İdame tedavisine oral *Cyc*' nin 3 ayı ve 3 *pulse* tedavinin 3-6 ayları arası geçiş tavsiye edilmektedir.

2.5.1.3 Metotreksat

Vital organların tehdit altında olmadığı lokalize ve erken sistemik hastalık, *MTX* ve GC' lerle, *NORAM* çalışmasındaki (78) doz rejimleri doğrultusunda tedavi edilebilir; bu rejim *Cyc* kadar efektif olup toksisitesi daha azdır. Her iki rehber *MTX*' i 15mg/hafta başlanıp, 12. haftada maksimum 20-25mg/haftaya çıkarılmasını önermektedir. Ancak lokalize veya erken sistemik hastalığın potansiyel olarak ciddi lokal sonuçları olabilecekse – örneğin lokalize retro-orbital hastalıktaki gibi- *Cyc* tercih edilir.

2.5.1.4 Plazma değişimi

Ciddi veya hayat tehdit edici boyuttaki hastalık için, *Cyc* ve steroidlere ek olarak plazma değişimi önerilmektedir. *MEPEX* çalışmasında (15), *ANCA*-ilişkili glomerülonefritlere sekonder akut renal yetmezlikte, plazma değişiminin ilavesinin, renal sürviyi iyileştirip, total sürviyi etkilemediği gösterilmiştir. 2 hafta içerisinde 4L' lik 7 değişim önerilmektedir. Plazma değişimi, akciğer kanaması gibi diğer hayatı tehdit edici manifestasyonlarda da göz önüne alınabilir.

2.5.2 Remisyon-idame tedavisi

İdame için kullanılan tedaviler arasında AZT en yüksek kanıt düzeyine sahip olanıdır. CYCAZAREM çalışması (66), remisyon sonrası AZT' in devamlı oral Cyc' nin yerine konabileceğini gösterdi, ve rehberler, Cyc maruziyetini hastalığın aktif fazıyla sınırlayacak biçimde, idame tedavisine geçişin 3 aylık oral Cyc veya 3-6 aylık IV Cyc uygulamasından sonra olabileceğini teklif etmekte. Tedavi 12 veya hatta 18 ayda sonlandırıldığında görülen yüksek atak hızları nedeniyle (78), remisyonu takiben en az 2 yıllık tedavi önerilmektedir.

Bir çalışmada, 3 senede Mtx için %33 ve AZT için %41 atak hızları olduğu üzere (113), Mtx, atakları engellemede AZT' e benzer etkinliğe sahip olduğundan, remisyonun idamesinde kullanılabilir. Ancak BSR rehberleri, bir randomize kontrollü çalışması olan (16) Mtx için kanıtın AZT kadar kuvvetli olmadığını vurgulamaktadır.

Steroidlerin idame tedavisindeki rolü belirsizdir, 18 ayın ötesinde tedavi için kuvvetli bir işaret bulunmamaktadır. Kanıtın yokluğunda, idame rejiminin parçası olarak tedavi doz ve süresi klinisyenin tercihinə göre yönlendirilmektedir.

2.5.2.1 Atak Durumunda Tedavi

Minör ataklarda (tehdit edici vital organ tutulumunun olmadığı ataklar), fikirbirliği prednizolon dozunun 30mg/gün' e çıkarılması şeklinde hastanın almakta olduğu immünsüpresyonun optimizasyonu şeklindedir. Major bir atağın (tehdit edici vital organ tutulumuyla seyreden ataklar), remisyon-indüksiyon tedavisinde kullanılan dozlarda Cyc ilavesi önerilmektedir. AZT veya MTX tedavisi altında olmuş olan minör ataklarda, *mycophenolate mofetil* veya *leflunamide* remisyonu tekrar indüklemeyi ve sürdürmeyi başarabilir. Kanıtlar, *Co-trimoxazole*' un muhtemelen *Staphylococcus aureus*' un burun taşıyıcılığını azaltma yoluyla, remisyonun idamesinde faydalı olduğu yolundadır.

2.5.3 Refrakter Hastalık

Refrakter hastalık nadirdir, ve bu yüzden olabilecek infeksiyon ve malin hastalıklar ekarte edilmektedir. Plasebo kontrollü çalışmalar, refrakter vaskülitte yüksek doz IVIG tedavisiyle parsiyel hastalık kontrolü gösterilmiştir (114,115), özellikle bu tedavi eşlik eden infeksiyon ve gebelik durumlarında göz önüne alınabilir. Anti-timosit globülin ile T hücre deplesyonu (116), *rituximab* ile B hücre deplesyonu (117), ve *CAMPATH 1H* ile tüm-lenfosit deplesyonu (118) refrakter hastalıkta remisyon ile ilgili bulunmuştur. Rutin kullanımlarını önermek için data yetersizdir, vaskülit yönetiminde *rituximab*' ın yerini süregelen klinik çalışmaların belirleyeceği umulmaktadır.

Doğal seyrinde WG için %93 olan 2 yıllık mortalite hızı (13), Cyc ve CS standart tedavi olarak yerleştiğinden beri dramatik olarak azalmıştır (11, 20, 21) ve 1990' larda 5 yıllık sürvi %60' lar dolayında iken (2, 28, 29) şimdi 10 yıllık sürvi %75' e ulaşmaktadır (29, 30). MTX gibi daha az toksik ilaçlar da araştırılmıştır (22). İmmünglobulinler veya plazma değişimleri gibi daha agresif tedavi standard tedaviye refrakter WG için gerekli olabilir (13). Ancak WG hala

artmış mortaliteye yol açmakta ve birçok hastada kalıcı organ hasarı geliştirmektedir (2, 31, 32, 33). WG için uzun dönem sonlanımın değerlendirmesi medyan 8.5 yıllık bir sürvi süresi göstermiştir (23) ve mortalite hızı genel popülasyondan üç kat daha yüksek çıkmıştır (32).

Sitotoksik tedavinin devreye girmesi ile sistemik vaskülitlerin sürvisindeki dramatik artış (24, 25, 26), mortalitenin sonlanım ölçütü olmadaki değerini azaltmıştır. Sonlanımın alternatif ölçütleri, hastalık ilişkili hasar, hastalık aktivitesi ve fonksiyonel sonlanımı içeren hasta morbiditesi olabilir (27).

İndüksiyon tedavisi ile yaklaşık %85 hastada remisyon sağlanabilmesine rağmen (21), WG, kalıcı organ hasarı ve hastalık ataklarına bağlı morbiditenin major problem konusu olduğu “kronik” bir hastalık haline gelmiştir (2, 28, 30). WG’da atak hızı yüksek olmaya devam etmektedir (%11-57) (1, 34, 35, 36, 37). Ataklar morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (1, 29); ciddi bazı ataklar organ hasarının kötüleşmesi ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle atakların predikte edilmesi ve erken saptanması önemlidir. Ancak atakların prediktörlerine ait bilinenler azdır. Bu risk faktörlerinin erken belirlenmesi yüksek riskli hastalara uygun idame immünomodülatör tedavinin seçilmesini, diğer hastalarda da gereksiz ağır tedaviden kaçınılmasını sağlayacaktır.

WG’ de prognostik faktörler ve hastalık aktivitesi değerlendirmesi ile ilgili bilinenler de azdır. Birçok çalışma böbrek hastalığı (38, 39) veya bozuk böbrek fonksiyonunu [40, 41, 42, 43] ve ileri yaşı (40, 41) kötü sonlanım prediktörleri olarak öne sürmüştür. Diğer bulgular için daha az tutarlı sonuçlar bulunmuştur; kötü prognostik değer olması açısından akciğer tutulumu da düşünülmüş (2, 24), ancak istatistiksel olarak gösterilememiştir (42). Başlangıçtaki beyaz hücre sayısı ($\geq 10\ 000/\mu l$) (42) ve anemi de (41) artmış mortalite riski açısından prediktör olabilirler.

Bu çalışmanın amacı, 30 WG ve MPA hastasında hastalık aktivitesi gidişini analiz etmek ve seçilmiş değişkenlerin remisyon, cevap, tedavi refrakterliği ve atakları predikte edip etmediğini değerlendirmek ve bu prediktörler üzerinde çok değişkenli analizler ile böbrek hasarı, kümülatif toplam organ hasarı ve mortalite olarak kötü sonlanım faktörlerinin prediktörlerini tanımlamaktır. Potansiyel prediktör olarak seçilmiş klinik, laboratuvar, demografik değişkenler dışında, valide edilmiş şu araçları da uyguladık: MPA için *Birmingham Vasculitis Activity Score 2003 (BVAS 2003)* [44] ve *Five-Factors Score (FFS)* (45), WG için *Birmingham Vasculitis Activity Score for WG (BVAS/WG)*(46), *Disease Extent Index (DEI)* (18, 47) ve *Vasculitis Damage Index (VDI)* (48). Risk faktörleri remisyonla girmeme, atak geçirme olasılığı ve atak birikimi bağlamında tartışıldı. Aynı zamanda, klinik ayırıcı tanıyı geliştirme amaçlı olarak, atakları predikte edebilecek ESH ve CRP için kesim noktalarını tahmin etmeye çalıştık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hastalar

1997-2009 arası süreçte yeni WG veya MPA tanısı almış Marmara Üniversitesi Hastanesi kliniklerinde ortalama olarak 45 ± 43.3 ay (1-150 ay) takip ve tedavi edilmiş 30 hasta bu çalışmaya katılmıştır.

Dahil edilme için WG veya MPA tanısında biopside karakteristik histoloji ve/veya PR3 veya MPO antikolları için pozitif ELISA ve immünfloresansta klasik cANCA ile desteklenen hastalığın klinik özelliklerini gösterme arandı.

WG tanısı *American College of Rheumatology (ACR)* 1990 klasifikasyon kriterleri (49) baz alınarak yapıldı: 'oral ülser veya kanlı burun akıntısı, göğüs görüntülemesinde anormal bulgular (nodül, kaviterler veya fiks infiltratlar), anormal üriner sediment (kırmızı hücre silendirleri veya >5 kırmızı hücre/büyük büyütme alanı) veya biopside granülomatöz inflamasyon). *Chapel Hill Consensus Conference* 'ında (CHCC) (1994) kararlaştırılan MPA tanımlaması da (12) çalışmamızda uygulandı: küçük damarların (kapiller, venüller veya arterioller) az veya hiç immün depolanma olmaksızın nekrozitan vaskülit, küçük ve orta boylu arterlerin tutulduğu nekrozitan arterit, nekrozitan glomerülonefrit ve pulmoner kapilleritis.

Böbrek hastalığının klinik tanısı, aktif üriner sediment (>10 eritrosit/büyük büyütme alanı ($\times 400$ büyütme), veya eritrosit silendirleri) varlığı olarak tanımlandı.

Birçok durumda, WG veya MPA hastalığının tipik belirtilerini gösteren hastalardan kesin tanıyı göstermek amacıyla biopsi de alındı. Ancak, konfirme edici biopsisi olmasa da uygun klinik tablosu olan hastalar da çalışmaya dahil edildi. Eğer hastalar antiPR3/cANCA veya antiMPO/cANCA pozitifliğiyle desteklenen kuvvetli biçimde vaskülit düşündürecek eşdeğer parametrelere (fiks pulmoner infiltratlar/nodüller veya kavitasyonlar, subglotik stenoz, retroorbital granüloma, idrarda kırmızı hücre silendirleri veya dismorfik eritrositler, diffüz alveolar kanama, mononörit multipleks, episklerit vb) sahipse de çalışmaya dahil edildiler.

3.2 Veri toplanması

Hastalarla ilgili klinik ve laboratuvar veriler, retrospektif olarak, temmuz - kasım 2009 arasında gerçekleştirilen inceleme vizitlerinde toplandı. WG veya MPA'ya atfedilen semptomların ilk başlangıcı, tanı sırasındaki veri (demografik ve laboratuvar bulgular, tedavi, spesifik organ tutulumları, DEI, WG için BVAS/WG ile ölçülen hastalık aktivitesi, MPA için BVAS ile ölçülen hastalık aktivitesi ve FFS ile prognostik skorlaması ve VDI ile hasar ölçümü], araştırmacı tarafından önceden hazırlanmış formun kullanılması ile hastane kayıtlarından hazırlandı. Tanıdan sonraki 6. hafta, 6. ay, 12. ay, ataklar sırasında ve en son olarak da inceleme vizitinde klinik, laboratuvar, aktivite, hasar ve tedavi değişkenlerine ait benzer veri kaydedildi. IV antibiyotik ve hastane yatışı gerektiren ciddi infeksiyonlar ve malin hastalık gelişimi kayıtlarda belirtildi. Kaydedilen veri temelde medikal kayıtlarda var olan

dökümantasyon üzerine dayandırıldı, ancak daha ayrıntılı bilgi (örn. tanı öncesi semptomlar) ve kayıtlarda iyi tanımlanmamış maddeler için veri temmuz-kasım 2009 arasında hastayla rutin kontrol viziti esnasında ya da ayrı olarak görüşülerek elde edildi ya da hastaya konfirme ettirildi. Vefat eden 3 hastanın ölümden önceki son rutin kontrol vizitlerindeki laboratuvar ve klinik durumları kayıtlara geçirildi, inceleme viziti süresince görüşmeye gelemeyen 4 hasta ile telefon aracılığıyla bilgi elde edildi. Medikal kayıt incelenmesinin ve hasta görüşmesinin sonuncunda, ilgili bir semptom veya bulgu ile ilgili bilgi bulunmadığında, bu maddenin var olmadığı varsayıldı.

Görüşme ve fizik muayenenin ötesinde birikmiş hasarın daha kesin değerlendirilmesi amacıyla hastaların çoğunluğu ekografi (uzman bir kardiyolog tarafından), solunum fonksiyon testi ve oftalmoskopik inceleme ile tarandı; klinik olarak indike olduğunda odyografi, elektromyografi ve göğüs görüntülemesi de yapıldı.

Bu çalışma Marmara Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (No: 09.2009.0005) ve tüm hastalardan imzalı onam alındı.

3.3 Laboratuvar Verisi

Tanı esnasında ve seri olarak hastaların kontrol vizitleri boyunca ölçülmüş tam kan sayımı, ESH, CRP, serum kreatinin düzeyi, tam idrar tahlili, 24 saatlik idrarda protein ve idrar sediment mikroskopisi analiz edildi. Bazı hastaların ANCA sonuçları, titre cinsinden değil sadece negatif veya pozitif olarak ifade edilmişti, ve bu şekilde kaydedildiler. Eğer titre mevcutsa, ANCA titresindeki yükselme, ANCA'yı ölçen test metodolojilerindeki heterojenite nedeni ile, mutlak değer olarak değil, laboratuvarın referans değerinin üst sınırının katı olarak kaydedildi.

3.4 Hastalık Değerlendirmesinde Kullanılan Tanımlamalar ve Skorlamalar : Hastalık ve Aktivite Durumları

Aktivite, hasar, hastalık yaygınlığı ve prognostik skorları (MPA için *BVAS* ve *FFS*, WG için *BVAS/WG*, WG ve MPA için *DEI* ve *VDI*) remisyon, atak, ölüm ve diğer sonlanım prediktörleri olarak test edildiler.

Remisyon, atak ve refrakterlik şeklinde hastalık aktivitesi terimleri Tablo 1'de tanımlandı. Aynı zamanda, daha önce hastalık ciddiyetine göre kategorize edilmiş (50) klinik subgruplar da (lokalize, jeneralize, ciddi hastalık) değerlendirmelerde kullanıldı (Tablo 1).

Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), yeni veya kötüleşmiş vaskülitik bulgular için 9 organ sistemindeki semptom ve bulgular üzerine temelli bir hastalık aktivitesi klinik indeksidir (44), validasyonu yapıp, bir çok klinik araştırmada kullanılmıştır (51). *BVAS* ilk oluşturulduğundan bu yana modifikasyona uğramıştır, revize edilmiş bir formu, *BVAS 2003*, bu çalışmada MPA aktivitesini değerlendirmek için kullanıldı. *BVAS03*'da maddelere skormada bir ağırlık verilmiştir ve her organ sistemi için maksimum bir skor vardır, toplam

maksimum skor 63'tür. Hastalık özellikleri sadece aktif vaskülitte atfedildiğinde skorlanmaktadır. (Ek 1- *Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)* formu)

Tablo 1- Çalışmada kullanılan hastalık değerlendirme, aktivite durumları, sonlanım ölçütleri, klinik subgruplar ve diğer tanımlamalar

Hastalık aktivitesi durumları				
Hastalık aktivitesi	İmmünsupresif ile tedaviye karar verilen; aktif hastalıkla ilgili, potansiyel olarak geri dönüşümlü olduğu düşünülen, hasar veya infeksiyon olmayan anormallik (82). Hastalık aktivitesi değerlendirmesinde WG için <i>Birmingham Vasculitis Activity Score WG için</i> (BVAS/WG) ve MPA için <i>Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)</i> kullanıldı.			
Hastalık yaygınlığı	WG ve MPA' da <i>Disease Extent Index (DEI)</i> ile değerlendirilen hastalık tutulumu yaygınlığı.			
Remisyon	Aktif hastalığa atfedilen WG için BVAS/WG ve MPA için BVAS tanımlanan hastalık aktivitesin, tanımlanmış tip, doz, süre immünsupresif altında tamamen yokluğu (82).			
Cevap	6 haftalık tedavi sonrası, WG için BVAS/WG ve MPA için BVAS skorunda ≥ 50 azalma ve yeni manifestasyonların yokluğu (82).			
Refrakter hastalık	Günlük oral Cyc (2-3mg/kg) ve GC, veya pulse aralıklı Cyc (15mg/kg veya 0.6-0.7 g/m2) ve GC ile 6 haftalık tedavi sonrası, WG için BVAS/WG ve MPA için BVAS skorunda ≤ 50 azalma olarak tanımlanan cevap yokluğu ve/veya en az bir major maddede gelişme yokluğu (82).			
Düşük aktivite hastalık durumu (Grumbling disease)	Aktif hastalığın (hasar olmayan), GC dozunda ılımlı bir artışa cevap veren ve tedavide daha ileri değişikliğe ihtiyaç göstermeyen persiste eden minör semptomların (örn. artralji, myalji) varlığı (82).			
Atak	WG için BVAS/WG ve MPA için BVAS ile tanımlanan, aktif inflamasyona bağlanan yeni oluşmuş veya tekrarlamış hastalık aktivitesi. Major atak-Tek başına GC' de arttırım ile tedavi edilemeyecek ve tedavide daha ileri değişiklik gerektirecek (örn. Cyc uygulaması), potansiyel olarak vital organ- veya hayat tehdit tehdit edici yeni oluşmuş veya tekrarlamış hastalık aktivitesi (82). Minör atak-Tarif edilen major ataklar dışındaki tüm ataklar (82).			
Erken atak	≤ 12 ay geçirilen atak.			
Persistan hastalık	Son 28 günde kötüleşmemiş persistan hastalık aktivitesi ve beraberinde son 28 günde yeni/kötüleşmiş başka klinik özellik yokluğu.			
Sonlanım ölçütleri				
Hasar	İmmünsupresif tedaviye yanıt vermeyecek iyileşmeyen skar. WG veya MPA' da hastalık veya tedavi ilişkili hasarın değerlendirilmesi için, en az son 3 aydan beri mevcut olan hasarı kümülatif olarak kaydeden, <i>Vasculitis Damage Index (VDI)</i> kullanıldı (97).			
	Toplam hasar skoru-Tüm sistemlerdeki oluşmuş hasarın VDI skoruna göre ölçüm toplamı.			
	Sistem hasar skoru-Her organ sistemi içinde oluşmuş hasarın VDI skoruna göre ölçümü.			
	VDI ≥ 1 şeklindeki hasarın tanı sırasında görülmesi.			
Bazal hasar	VDI ≥ 3 şeklindeki hasarın ≤ 12 ayda görülmesi.			
Erken hasar	Toplam VDI skoru ≥ 5 olması.			
Ciddi hasar	Hastanın kendi böbrek fonksiyonlarında, kronik diyaliz veya transplantasyon yokluğunda fatal olabilecek derecede ciddi geri dönüşümsüz olan düşüş.			
Son dönem böbrek yetmezliği (SSBY)	≤ 1 yıl olan ölüm.			
Erken ölüm				
Hastalık ciddiyetine göre kategorize edilmiş klinik subgruplar (50)				
Klinik subgrup	Konstitusyonel semptomlar	Tipik ANCA durumu	Vital organ fonksiyonu tehdidi	Serum kreatinini (μmol/l)
Lokelize/erken sistemik	Evet	Pozitif veya negatif	Hayır	<150
Jeneralize	Evet	Pozitif	Evet	<500
Ciddi	Evet	Pozitif	Evet	>500

WG'de hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için, WG için spesifik olarak geliştirilmiş olan *Birmingham Vasculitis Activity Score for WG (BVAS/WG)* (46) kullanıldı. Maddelere skorlamada 1 puan (minör maddeler) ve 3 puan (majör maddeler), olmak üzere ağırlık verilmiştir, toplam maksimum *BVAS/WG* skoru 68'dir (Ek 2- *Birmingham Vasculitis Activity Score for WG (BVAS/WG)* formu).

MPA için BVAS 03 ve WG için BVAS/WG tanı anında, 6. haftada tedaviye ilk yanıt değerlendirilmesi amacıyla, 6. ayda, takibin sonunda ve atak ve remisyonu tanımlamak amacıyla uygulandı.

MPA'da tanı anında, hastalığın seri olarak değerlendirilmesinden çok prognostik bir araç olarak tasarlanmış *Five-factor score (FFS)* da kullanıldı (45). *FFS*' in bir çalışmada (45) MPA ve CSS'de; başka bir çalışmada da (106) MPA'da mortalite ile belirgin olarak korele olduğu gösterilmiştir. *FFS*'i oluşturan 5 faktör şu şekildedir: serum kreatinin düzeyi >1.58 mg/dl, proteinüri >1 gm/day, ciddi gastrointestinal sistem tutulumu, kardiyopati ve santral sinir sistemi tutulumu. Her bir faktörün varlığı 1 puan olup, skorda 0 hiçbir faktörün olmadığını, 1 tek faktörün varlığını, 2 ise ≥ 2 faktörün varlığını temsil etmektedir (Ek 3- *Five-factor score (FFS)* formu).

Disease Extent Index (DEI), başlangıçta WG için tanımlanmış hastalık yaygınlığını ölçen bir araçtır ve tutulan organ sistem sayısını skorlar (18). Bu indekste 10 farklı organ sistemi vardır ve hastalık ile tutulmuşsa skorlanır. Her tutulan sistem 2 puan, konstitüsyonel semptom varlığı (ateş, kilo kaybı, halsizlik) ise 1 puandır ve toplam maksimum skor 21 olmaktadır. *DEI*'nin komponentleri, kulak burun boğaz/üst solunum yolu, akciğer, böbrek, gastrointestinal sistem, romatolojik semptomlar, inflamatuvar göz tutulumu, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, kalp ve cilt (52, 53) tutulumudur. *DEI*'de, BVAS'ın tersine maddelere skorlamada ağırlık verilmemiştir. Bir çalışmada, BVAS, BVAS/WG, BVAS 03 ve *DEI* 'nin karşılaştırılmasında iyi korelasyon gösterilmiştir (54) (Ek 4- *Disease Extent Index (DEI)* formu).

3.5 Sonlanım Ölçütleri

Çalışmada sonlanım ölçütleri olarak; mortalite, tanıdan sonraki ilk 12 ay süresince *VDI* skorunda ≥ 3 puan artma, SDBY, böbrek *VDI* maddesi olarak $GFH \leq 50 \text{ mL/dk/1.73m}^2$ kullanıldı.

Ölüm sebebi, hasta aktif hastalık esnasında hastalık veya tedaviye bağlı hasardan veya tedavi yan etkilerinden kaybedildiyse, WG veya MPA'ya bağlı olarak kabul edildi.

Hasar birikimini kaydetmek için 64 maddeyi (11 organ bazlı sistem olarak gruplanmış) kapsayan *Vasculitis Damage Index (VDI)* (48) kullanılmıştır. Her madde toplam maksimum 64 olan skora eşit olarak birer puanla katılmıştır. Hasar 3 ana karakteristikle tanımlanmıştır: geri dönüşümsüzlük, 3 aydan uzun süre, vaskülit veya tedavisine bağlı olmaları (55). *VDI* formu aynı zamanda tedavi ilişkili hasarı kaydetme fırsatı vermektedir, 9 madde ilaç toksisiteyle ilgilidir (Ek 5- *Vasculitis Damage Index (VDI)* formu). Tanıdan sonraki ilk 12 aydaki toplam *VDI* skorundaki yükselme, erken biriken hasar olarak kaydedilmiştir.

SDBY hastanın kendi böbrek fonksiyonlarında, kronik diyaliz veya transplantasyon yokluğunda fatal olabilecek derecede ciddi geri dönüşümsüz olan düşüş olarak tarif edildi. SDBY dışında $GFH \leq 50 \text{ mL/dk/1.73m}^2$ düşme de böbrek sonlanım noktası olarak dahil edildi.

3.6 Tedavi Rejimleri ve Takip

Tedaviye başlanma ve süreç kararları, klinik zeminde, izleyen doktorlar tarafından alındı.

3.6.1 Remisyon-indüksiyon tedavisi

Steroidler, WG ve MPA'lı bütün hastalara verildi. Tedaviye 3 gün peşpeşe 15 mg/kg/gün dozunda İV pulse *MP* ile başlandı. Sonrasında oral olarak 1mg/kg/gün dozunda *MP*, doz azaltımı 2-6 haftalarda klinik cevap ve laboratuvar parametreleri doğrultusunda izleyen doktorun takdirine göre başlandı. Başlangıçtaki yüksek *MP* dozu 1 ay idame edilip, ilk 3 ay boyunca 16 mg/gün dozunun altına düşülmedi.

Başlangıç tedavisi vital organ kaybı tehlikesi içeren jeneralize/ciddi hastalığı olan WG veya MPA hastaları ile ciddi lokal sonuçları olabilecek lokalize hastalığı olan hastalarda, 3-veya 4 haftalık aralıklarla İV pulse şeklinde 15mg/kg dozunda verilen *Cyc*'yi de içerdi. *Cyc* dozu yaş ve böbrek fonksiyonuna göre azaltıldı ve enfeksiyon riskini azaltmak için beyaz hücre sayısını $>4.000/\text{mm}^3$ ve nötrofil sayısını $>2000/\text{mm}^3$ devam ettirecek şekilde doz ayarlamaları yapıldı. İlk İV pulse *Cyc* dozu, İV pulse *MP*'nin 3 dozuyla beraber verildi. Hastanın beyaz hücreleri, nötrofeniden ($\leq 1, 500$ hücre/ mm^3) kaçınacak şekilde *Cyc* dozunu ayarlayabilmek amacıyla, İV pulse'dan 10-14 gün sonra ve sonraki dozdan 2 gün önce olmak üzere monitorize edildi. 3-6 aylık pulse İV *Cyc* sonrası, remisyon sağlanmışsa, idame tedavisi için AZT planlandı.

Lokalize hastalığı olan (vital organ kaybı tehlikesi olmayan) ve ciddi lokal sonuçları olabilecek tutulumları olmayan hastalarda, remisyon indüksiyonu için oral steroidle birlikte *MTX* (15mg/hafta doz, haftalık artırımlarla 12 haftada maksimum 20-25mg/hafta) rejimi göz önünde tutuldu.

Tam doz *Cyc* ve *MP* tedavisine rağmen refrakter ve progresif hastalığı olan veya *Cyc* ve *MP*'nin optimal dozlarının tolere edilemediği hastalar, enfeksiyon gibi konvensiyonel tedavinin kontrendike olduğu durumlar, veya yüksek kümülatif *Cyc* ve *MP*'ye maruz olunan uzamış ve ataklarla seyreden hastalık seyri olan hastalarda, tedavide alternatif ajanlar dikkate alındı. Bu hastalarda kullanılan alternatif seçenekler *rituximab* ve yüksek doz *IVIG*'i içerdi.

Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin ≥ 500 $\mu\text{mol/l}$ veya ≥ 5.65 mg/dl) ile prezente olan WG ve MPA hastalarında *Cyc* ve steroid tedavisine ek olarak plazmaferez uygulandı.

3.6.2 Remisyon-idame tedavisi

AZT 2.0-2.5mg/kg, hastalığın başarılı remisyonundan sonra, 6-18. aylarda düşük doz steroid tedavisi ile kombine edilerek *Cyc* yerine başlandı. Hastalar idame tedavisine en az 24 ay devam ettiler. *Co-trimoxazole*, 800/160 mg günde bir dozunda, atak riskini azaltmak amacıyla, WG hastalarının remisyon-idame tedavisine eklendi.

3.6.3 Atak durumunda tedavi

Vital organ kaybı tehlikesi bulunan major ataklarda hastaların, tekrar bir İV *Cyc* pulse tedavi periyodu ile *MP* dozunda arttırıma ihtiyaçları oldu. Minör atakları olan hastalar *MP* dozunda

arttırım ve sonrasında yavaş azaltılma ve eş-zamanlı immünsupresif tedavilerinin optimizasyonu ile tedavi edildiler.

3.6.4 Takip

Hastalar remisyona kadar 2-4 haftada bir, sonrasında takip boyunca 3-6 ayda bir görüldüler. Her vizitte klinik inceleme ve kan sayımı, serum kreatinini, tam idrar tahlili ve idrar sediment mikroskopisi incelemesi yapıldı. İleri kan testleri, radyolojik incelemeler, ve diğer uzmanlar tarafından (KBB, göz, nöroloji, ..) değerlendirme klinik olarak endike olduğunda yapıldı.

3.7 İstatistik

Çalışmaya ilk dahil edilme zamanı (ilk değerlendirme), tanı şüphelenir veya konfirme edilir edilmez başlanılan ilk remisyon indüksiyon tedavisinin başlangıcı itibariyle hesaplandı. Çalışmanın noktalandığı zaman, hastanın klinik durumunun son olarak değerlendirildiği zaman veya ölüm zamanı olarak alındı.

Çalışma hastalarının karakteristikleri, kategorik değişkenler için yüzdeler ve sürekliliği olan değişkenler için (aksi belirtilmediği takdirde) ortalama olarak ifade edildi. Gruplar arasında sürekliliği olan değişkenlerin karşılaştırılmasında non-parametrik *Mann–Whitney U*-testi ve *Kruskal–Wallis* testi, kategorik verinin karşılaştırılmasında χ^2 (chi-square) ve *Fisher exact* testi ve eşleştirilmiş verinin karşılaştırılması için *Wilcoxon signed rank* testi kullanıldı. İki sürekliliği olan değişkenin ilişkisini saptamada *Spearman* korelasyonu kullanıldı. Seçilmiş değişkenlerin herhangi zamanda atak geçirme ve ilk 12 ayda (erken atak) geçirme riskini predikte edip etmediklerini araştırmak için *Cox proportional hazards* regresyon modeli; tedaviye cevap, remisyon, böbrek hasarı ve ilk 12 ayda *VDI* skorunda ≥ 3 puan artış açısından prediktörleri araştırmak için lojistik regresyon modeli kullanıldı. Tek değişkenli analizde p değeri < 0.05 olan prediktör değişkenleri üzerinde çok değişkenli analizler uygulandı. *Stepwise backward selection* metodu, istatistiksel olarak en önemli modeli seçebilmek için kullanıldı, modele alınmak veya dışlanmak için p değeri kesim noktası olarak 0.05 kullanıldı.

Kaplan–Meier metodu ataksız sürvinin ortalama olasılığını tahmin etmek için kullanıldı.

Ataksız sürviye, sadece atak geçirebilecek kadar yeterli yaşam süresi olan hastalarla; hastalığın akut fazını geçen ve en az 6 aylık takibi olan hastalarla karar verildi. Ataksız sürvi için, sansür noktası, atak geçiren hastalar için ilk atak zamanı, atak geçirmeyen hastalar için temmuz-kasım 2009 arası son ziyaret zamanı (hasta görüşmesi veya rutin kontrol viziti) idi.

Böbrek hasarı ve SDBY açısından prediktif faktörler araştırılmasına, sadece böbrek tutulumu olan hastalar dahil edildi.

İncelenen tedavi parametreleri ilk 6 ay ve 12 aydaki kümülatif Cyc dozuydu. Hastalar arasındaki karşılaştırmaya izin vermek açısından azalmış böbrek fonksiyonu için yapılmış doz ayarlaması ihmal edildi.

Remisyon kazanma ve atak ihtimali, total organ hasarı birikimi, böbrek hasarı, SDBY ve hasta sürvisi açısından tanı ve hastalık gidişi sırasında değerlendirilen şu parametreler potansiyel prediktif değerleri açısından incelendiler: yaş, cinsiyet, tutulan organ sayısı ve dağılımı, tanıda SDBY, konstitüsyonel semptomlarla prezente olmak, böbrek fonksiyonunu gösteren parametreler, ESH, CRP, tanıda, 6. hafta, 6. ayda ve takip sonunda hastalık aktivitesinin değerlendiren skorlar (WG için *BVAS/WG* ve MPA için *BVAS 03*), tanıda *DEI*, MPA için tanıda *FFS*, tanıda *ANCA*, tedavi altında *ANCA*'nın persiste etmesi, tanı gecikmesi, erken atak oluşumu, tedavi parametreleri olarak ilk 6 ve 12 aydaki kümülatif Cyc dozu, Cyc remisyon indüksiyon tedavi süresi, hastalık ciddiyetine göre klinik subgruplar (lokalize, jeneralize, ciddi), tedaviye verdiği yanıt zamanına ve dereceye göre tanımlanmış gruplar.

ESH, CRP, *ANCA* titreleri ile ilgili retrospektif veride eksiklik olduğunda, analizler verisi olan hasta yüzdesi üzerinden yapıldı.

ROC analizi, 30 hastalık total kohort içinde ESH değeri karşılığı olan remisyon durumundaki 11 hasta ve atak durumundaki 7 olmak üzere 18 hasta üzerinden gerçekleşti. ESH test edildiği zaman, başka inflamatuvar (enfeksiyon gibi) durumu olan hastalar bu analizden dışlandı.

Tüm istatistiksel analiz için, p değeri <0.05 anlamlı kabul edildi. Tüm güven aralıkları %95 düzeyinden hesaplandı.

İstatistiksel analiz SPSS istatistik paketi, 15. versiyonu kullanılarak gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

4.1 Başlangıç Klinik ve Laboratuvar Karakteristikleri

Yirmi-bir WG ve 9 MPA hastasından oluşan çalışma grubu (WG için %71.4 erkek, MPA için %33.3 erkek), WG için 38.3 ± 37.4 (1-139 ay) ve MPA için 61.0 ± 53.7 ay (10-150 ay) ortalama bir süre takip edildi. Yaş aralığı WG için 25 ile 74 (ortalama 51.6), MPA için 20 ile 61 (ortalama 41.9) arasında değişti. İlk semptomlar ve tanı arasındaki ortalama süre WG için 3 ± 4.5 ay (0.5–120), MPA için 2 ± 7.3 ay (0.3 -96) idi. Tanımlayıcı demografik veri ile skorlar, atak, ölüm dahil temel klinik, laboratuvar, immünolojik veriyi içeren iki vaskülit formunun karşılaştırmaları tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 3'de ayrıntısı gösterilen klinik özelliklerden WG'de en sık görülenler kilo kaybı (%52), artralji (%52), cilt tutulumu (%42), kanlı nazal akıntı / nazal kabuklanma / nazal ülser / sinüzit (%38) ve ateş (%29) iken; MPA için cilt tutulumu (%44), böbrek tutulumuna ilişkin semptomlar (üremik semptomlar, makroskopik hematüri, idrar çıkımında azalma vb) (%33) ve periferik nöropatik semptomlar (%33) idi. Dört WG ve 2 MPA hastası alveolar kanama ile prezente oldu ve hastaların tümünde bu bulgu, ABY, hemoptizi, dispne, anemi ve toraks

görüntülenmesinde alveolar gölgelenme ile karakterize "pulmoner-renal" sendrom tablosunun parçası olarak gelişti.

Böbrek tutulumu 12/21 (%66.7) WG ve 8/9 (%88.9) MPA hastasında hastalık aktivitesi olarak gözlemlendi. Takip sürecinde WG ve MPA grubundan birer hasta böbrek tutulumu gösteren atak yaşadılar; sonuçta toplamda WG'de 15/21 (%71.4) ve MPA'da 9/9 (%100) böbrek tutulumu gözlemlendi.

21 hastalık WG kohortu, 6/21 (%28.6) lokalize, 9/21 (49.2%) jeneralize ve 6/21 (%28.6) ciddi hastalık; 9 hastalık MPA kohortu ise, 6/9 (%66.7) jeneralize ve 3/9 (%33.3) ciddi hastalık subgrubu olarak kategorize edildi.

Böbrek tutulumu ile prezente olan hastalar gözönüne alındığında, tanıda tedavi öncesinde, ortalama serum kreatinin düzeyi ve kreatinin klirensi sırasıyla WG için 5.0 ± 3.44 mg/dl (0.65- 11.74) ve 26.3 ± 20.1 mL/min/1.73m² (8-83), MPA için 4.58 ± 5.90 mg/dl (0.70 - 17.90) ve 57.9 ± 49.0 mL/min/1.73m² (5-138) idi ve 7/14 (%50) WG ve 2/8 (%25) MPA hastasında acil diyaliz ihtiyacı oldu. Proteinüri (≥ 0.5 g/24st) 11/14 (%78.6) WG ve 8/8 (%100) MPA; ve ≥ 1 g/24st proteinüri 8/14 (%57.1) WG ve 7/8 (%87.5) MPA hastasında mevcuttu. Eş zamanda hematüri 12/14 (%85.7) WG ve 6/8 (%75) MPA hastasında saptandı (Tablo 9). Üç MPA hastasında tanıda nefrotik düzeyde proteinüri görüldü, 2 hastada eşlik eden ailevi Akdeniz ateşi mevcuttu, fakat böbrek biopsileri amiloidoz sergilemedi; hiçbir WG hastasında tanıda nefrotik düzey proteinüri görülmedi.

15 (%71.4) WG hastası *American College of Rheumatology (ACR)* kriterlerinin 2 ya da fazlasına 2 (%22.2) MPA hastası da *Chapel Hill Consensus Conference (CHCC)* tanımlamasına (12) uydu. Tanıyı destekleyici olarak WG hastalarının 16/26'si (%76) cANCA ve MPA hastalarının 4/9' u (%44.4) pANCA pozitifliği gösterdi.

Tanı amaçlı doku örneklemesine, bazı hastalarda birden fazla olmak üzere, 30 hastanın 25'inde başvuruldu. Tanı cilt, böbrek, akciğer ve nazal kavite biopsilerine dayanak konuldu. 21 hastadan alınan perkutan böbrek biopsi örnekleri "pauci-immune" glomerulonefrit ile uyumlu geldi. Uygulanan 3 akciğer biopsisinde granülomatöz inflamasyon gözlemlendi. Toplamda 4/21 (%19) WG hastasında biopsi ile granülomatöz inflamasyon gösterildi. Beş WG hastasında tanı tipik klinik görünüm ve immünolojik parametre (ANCA) varlığına dayanarak konuldu.

Tablo 2 – 21 WG ve 9 MPA hastası için temel demografik, klinik ve immünolojik veri

Karakteristik			WG grubu (n=21)	MPA grubu (n=9)	p değeri
Tanıda ortalama yaş (yıl) (ortalama±SS)			51.57±11.86	41.89±14.32	0.066
Tanıda <60 yaş hastalar (sayı/toplam hasta sayısı (%))			17/21 (%81)	8/9 (%88.9)	0.521
Cinsiyet (sayı/toplam hasta sayısı (%))	Erkek		15/21 (%71.4)	3/9 (%33.3)	0.062
	Kadın		6/21 (%28.6)	6/9 (%66.7)	
Hastalık ciddiyetine göre kategorize edilmiş klinik subgrup (sayı/toplam hasta sayısı (%))	Lokalize		6/21 (%28.6)	0/9 (%0)	0.189
	Jeneralize		9/21 (%49.2)	6/9 (%66.7)	
	Ciddi		6/21 (%28.6)	3/9 (%33.3)	
Tanıda gecikme (Vaskülitik semptomların başlaması ile tanı arasındaki zaman (ay))	Ortalama zaman±SS (ay)		12.45±28.08	13.25±31.31	0.306
	Medyan zaman±QR (ay)		3±4.5	2±7.3	
	< 6 ay (sayı/toplam hasta sayısı (%))		15/21 (%71.4)	7/9 (%77.8)	0.547
	≥ 6 ay (sayı/toplam hasta sayısı (%))		6/21 (%28.6)	2/9 (%22.2)	
Tanı ile ilk değerlendirme arası zaman (ay) (ortalama±SS)			5.78±1.29	6.16±0.50	0.600
Birinci değerlendirme ile ikinci değerlendirme sonu (takip sonu) arası zaman (ay) (ortalama±SS)			32.57±37.12	54.83±53.64	0.287
Toplam takip zamanı (tanı ile ikinci değerlendirme (takip sonu) arası) (ay) (ortalama±SS)			38.26±37.37	61.00±53.74	0.287
Toplam hastalık zamanı (vaskülit semptomları başlangıcı ile ikinci değerlendirme (takip sonu) arası zaman) (ay) (ortalama±SS)			50.71±43.10	74.25±73.52	0.483
Jeneralize ve ciddi grup için tedavi	Remisyon indüksiyon tedavisi süresi (ay) (ortalama±SS)		8.71±4.95	12.88±9.40	0.167
	İdame tedavisi (ay) (ortalama±SS)		38.37±34.34	45.44±49.24	0.955
	İlk 6 aydaki kümülatif Cyc dozu (g) (ortalama±SS)		6.750±2.81	6.44±0.52	0.881
	İlk 12 aydaki kümülatif Cyc dozu (g) (ortalama±SS)		9.36±4.45	8.66±2.12	0.856
	Co-trimoxazole (WG için remisyon idame tedavisine ek olarak) (sayı/idame tedavisindeki toplam hasta sayısı (%))		12/16 (%75)	-	
	İlk 6 aydaki kümülatif MP dozu (g) (ortalama±SS)		8±1.9 (n=11)	7.8±1.8 (n=6)	0.840
Tanıda hastalık değerlendirme indeksleri	Aktivite skoru (ortalama±SS)	BVAS/WG (WG için) (ortalama±SS)	9.29±6.69		
		BVAS (MPA için) (ortalama±SS)		14.22±6.90	
	Hasar skoru	VDI≥1 (sayı/toplam hasta sayısı (%))	8/21 (%38.1)	2/9 (%22.2)	0.344
		VDI (ortalama±SS)	0.52±0.75	0.11±0.33	0.129
	Kompozit skorlar (ortalama±SS)	DEI (ortalama±SS)	7.19±3.58	4.11±1.69	0.024
		DEI≥8 (sayı/toplam hasta sayısı (%))	9/21 (%42.9)	0/9 (%0)	0.021
		FFS		1.22±0.66	
		FFS skoru (ortalama±SS)	-		
		FFS=0 (sayı/toplam hasta sayısı (%))	-	1/9 (%11.1)	
		FFS=1 (sayı/toplam hasta sayısı (%))	-	5/9 (%55.5)	
		FFS=2 (sayı/toplam hasta sayısı (%))	-	3/9 (%33.3)	
		FFS>2 (sayı/toplam hasta sayısı (%))	-	0/9 (%0)	
Takip sırasında hastalık değerlendirme indeksleri	Aktivite skoru (ortalama±SS)	BVAS/WG (WG için) 6. ayda	2.37±3.04	-	
		BVAS (MPA için) 6. ayda	-	2.33±1.58	
		BVAS/WG (WG için) takip sonunda	1.00±2.38	-	
		BVAS (MPA için) takip sonunda	-	0.00±0.00	
	Hasar skoru (ortalama±SS)	VDI 6. ayda	1.21±1.08	0.67±0.70	0.200
		VDI 12. ayda	2.70±1.44	2.11±1.69	0.348
		VDI takip sonunda	2.95±2.03	2.89±2.26	0.945
		VDI tanıdan sonraki ilk 12 aydaki artışı	2.00±1.54	1.88±1.61	0.826
		VDI 12. aydan takip sonuna kadarki artış	0.75±1.06	1.16±0.98	0.320
		VDI tanıdan takip sonuna kadarki artış	2.43±1.88	2.78±2.10	0.645
Organ tutulum (tanıda hastalık aktivitesi olarak) (sayı/toplam hasta sayısı (%))	Konstitusyonel semptomlar		12/21 (%57.1)	3/9 (%33.3)	0.213
	Romatizmal şikayetler		12/21 (%57.1)	1/9 (%11.1)	0.024
	Cilt		8/21 (%38.1)	3/9 (%33.3)	0.571
	Gözler		4/21 (%19)	1/9 (%11.1)	0.521
	KBB/üst solunum sistemi		12/21 (%57.1)	0/9 (%0)	0.003
	Kardiyovasküler sistem		0/21 (%0)	0/9 (%0)	

Organ tutulum (tanıda hastalık aktivitesi olarak) (sayı/toplam hasta sayısı (%))	Gastrointestinal sistem		1/21 (%4.8)	0/9 (%0)	0.700
	Pulmoner sistem	Toplam tutulum	13/21 (%61.9)	2/9 (%22.2)	0.054
		Alveolar kanama	5/21 (%23.8)	2/9 (%22.2)	0.657
		Kanama olmadan tutulum			
	Renal sistem	Toplam tutulum	14/21 (%71.4)	8/9 (%88.9)	0.214
		SDBY –Başlangıçta hemodiyaliz	7/21 (%33.3)	2/9 (%22.2)	0.441
	Sinir sistemi	Periferik	4/21 (%19)	2/9 (%22.2)	0.600
		Santral	0/21 (%0)	0/9 (%0)	
Organ tutulumu (takip sırasında hasar olarak) (sayı/toplam hasta sayısı (%))	Tutulan organ sayısı		3.33±1.74	1.89±0.78	0.028
	Romatizmal (muskuloskeletal)		1/21 (%4.8)	2/9 (%22.2)	0.207
	Cilt		1/21 (%4.8)	0/9 (%0)	0.700
	Gözler		9/21 (%42.9)	3/9 (%33.3)	0.472
	KBB/upper respiratory tract		4/21 (%19)	0/9 (%0)	0.218
	Kardiyovasküler sistem		8/21 (%38.1)	1/9 (%11.1)	0.149
	Periferik vasküler		2/21 (%9.5)	0/9 (%0)	0.483
	Gastrointestinal sistem		0/21 (%0)	0/9 (%0)	
	Pulmoner sistem		9/21 (%42.9)	3/9 (%33.3)	0.472
	Renal sistem	Toplam tutulum	10/21 (%47.6)	6/9 (%66.7)	0.290
		GFH≤ 50mL/dk/1.73m hasar olarak	9/21 (%42.9)	4/9 (%44.4)	0.623
		SDBY-Hemodiyaliz bağımlılığı	2/21 (%9.5)	1/9 (%11.1)	0.672
		Üriner proteinüri ≥0.5 g/24st	5/21 (%23.8)	4/9 (%44.4)	0.240
	Sinir sistemi	Periferik	2/21 (%9.5)	2/9 (%22.2)	0.345
		Santral	1/21 (%4.8)	0/9 (%0)	0.700
	Tutulan organ sayısı		2.05±1.53	1.89±1.45	0.872
Laboratuvar sonuçları, tanıda	Serum kreatinini, tanıda (mg/dl) (ortalama±SS)		3.60±3.43	4.16±5.66	0.750
	Üriner proteinüri ≥0.5 g/24st (sayı/toplam hasta sayısı (%))		11/21 (%52.4)	8/9 (%88.9)	0.065
	Üriner proteinüri ≥1g/24st (sayı/toplam hasta sayısı (%))		8/21 (%38.1)	7/9 (%77.8)	0.054
	Kreatinin klirensi, tanıda (mL/dk/1.73m2) (ortalama±SS)		53.33±44.17	63.67±49.06	0.700
	CRP (mg/L), tanıda tedavi öncesi (ortalama±SS)		112.08±72.16	51.35±67.16	0.126
	ESH (mm/st), tanıda tedavi öncesi (ortalama±SS)		106.78±21.32	78.66±37.12	0.137
	cANCA, tanıda	Pozitif (sayı/toplam hasta sayısı (%))	16/21 (%76.2)	0/9 (%0)	0.000
		Negatif (sayı/toplam hasta sayısı (%))	3/21 (%14.3)	7/9 (%77.8)	
		Test edilmemiş (sayı/toplam hasta sayısı (%))	2/21 (%9.5)	2/9 (%22.2)	
		Pozitivite (sayı/cANCA test edilmiş toplam grup (%))	16/19 (%84.2)	0/7 (%0)	
	pANCA, tanıda	Pozitif (sayı/toplam hasta sayısı (%))	1/21 (%4.8)	4/9 (%44.4)	0.019
		Negatif (sayı/toplam hasta sayısı (%))	11/21 (%52.4)	4/9 (%44.4)	
		Test edilmemiş (sayı/toplam hasta sayısı (%))	9/21 (%42.9)	1/9 (%11.1)	
		Positivite (sayı/pANCA test edilmiş toplam grup (%))	1/12 (%8.3)	4/8 (%50)	
Laboratuvar sonuçları, takipte	Serum kreatinini, 6. ayda (mg/dL) (ortalama±SS)		1.36±0.80	1.28±0.69	0.728
	Serum kreatinini, takip sonunda (mg/dL) (ortalama±SS)		1.95±1.58	1.91±1.81	0.700
	Kreatinin klirensi, 6. ayda (mL/dk/1.73m2) (ortalama±SS)		75.82±38.21	81.39±43.13	0.825
	Kreatinin klirensi, takip sonunda (mL/dk/1.73m2) (ortalama±SS)		61.60±36.85	72.67±45.69	0.587
	Kreatinin klirensi≤50mL/dk/1.73m2, 6. ayda (sayı/toplam hasta sayısı (%))		6/19 (%31.6)	3/9 (%33.3)	0.626
	Üriner proteinüri ≥0.5 g/24st, 6. ayda (sayı/toplam hasta sayısı (%))		6/19 (%31.6)	5/9 (%55.6)	0.212
	Üriner proteinüri ≥0.5g/24st takip sonunda (sayı/toplam hasta sayısı (%))		5/21 (%23.8)	4/9 (%44.4)	0.240
	cANCA pozitifliği, tanı sonrası takipte, tedavi altındayken (sayı/toplam hasta sayısı (%))	Pozitif	7/21 (%33.3)	0/9 (%0)	0.140
		Negatif	9/21 (%42.9)	6/9 (%66.7)	
		Test edilmemiş	5/21 (%23.8)	3/9 (%33.3)	
	pANCA pozitifliği, tanı sonrası takipte, tedavi altındayken (sayı/toplam hasta sayısı (%))	Pozitif	2/21 (%9.5)	5/9 (%55.6)	0.024
		Negatif	14/21 (%66.7)	3/9 (%33.3)	
		Test edilmemiş	5/21 (%23.8)	1/9 (%11.1)	
	cANCA pozitifliği, tanıda veya takip sırasında (sayı/toplam hasta sayısı (%))	Pozitif	16/21 (%76.2)	0/9 (%0)	0.000
		Negatif	5/21 (%23.8)	9/9 (%100)	
		Test edilmemiş	0/21 (%0)	0/9 (%0)	
	pANCA pozitifliği, tanıda veya takip sırasında (sayı/toplam hasta sayısı (%))	Pozitif	3/21 (%14.3)	6/9 (%66.7)	0.016
		Negatif	17/21 (%81)	3/9 (%33.3)	
		Test edilmemiş	1/21 (%4.8)	0/9 (%0)	
Kötü sonuçları parametreleri (sayı/toplam hasta sayısı (%))	SDBY, hasar olarak		2/21 (9.5)	1/9 (%11.1)	0.672
	Toplam organ hasarı, VDI ile	VDI ≥3, 12 ayda	9/17 (%52.9)	3/9 (%33.3)	0.296
		VDI ≥5, takip sonunda	5/21 (%23.8)	3/9 (%33.3)	0.453
	Mortalite	Mortalite, kontrolsüz vaskülit bağlanan	2/21 (%9.5)	0/9 (%0)	0.483
		Mortalite, vaskülit dışında nedenlerle	0/21 (%0)	1/9 (%11.1)	

Tablo 3 - Çalışma kohortunda tanı sırasında gözlenen klinik özellikler

	Wegener Granülomatozu n=21	Mikroskopik Polianjiitis n=9
Artralji	%52	%22
Kilo kaybı ≥ 2 kg	%52	%11
Cilt tutulumu	%42	%44
Kanlı nazal akıntı/nazal kabuklanma/nazal ülser/sinüzit	%38	-
Ateş ≥ 38.0 C	%29	%11
Miyalji	%19	-
İşitme azlığı	%29	-
Ağız içi ülser	%24	%11
Alveolar kanama ve solunum sıkıntısı	%19	%22
Pulmoner-renal sendrom	%19	%22
Böbrek tutulumuna ilişkin bulgular (üremik semptomlar, makroskopik hematüri, idrarda azalma, ..)	%19	%33
Gözde kızarıklık , görmede azalma	%14	-
Fasyal sinir felci	%9	-
Diğer periferik nöropati	%9	%33
Hemoptizi, solunum sıkıntısı eşlik etmeden	%9	-
Kanlı diyare	%4	-
Burun kökünde çökme	%4	-

4.2 Tedaviye İlişkin Veri

İki lokalize WG hastası dışında, tanı alan tüm hastalara, ilk dozu 3 İV pulse *MP* dozu ile beraber verilen, İV pulse *Cyc* tedavisi başlandı. Sadece 2 lokalize WG hastasında tedavi oral *MP* ile başladı; bu hastalar takip süresince oral veya İV *Cyc* tedavisi almadılar.

Sinüs ve cilt tutulumu ile karakterize lokalize WG hastalığına sahip ve başlangıçta oral *MP* tedavisi ile remisyona giren bir hastaya, cilt tutulumu ile seyreden atağında oral *MTX* ve oral *MP* kombinasyonu başlanıp tekrar remisyona sokuldu.

İlk 6 aylık kümülatif *Cyc* dozu WG hastaları için 6.75 ± 2.8 g (3–15 g), MPA hastaları için 6.44 ± 0.5 g (6-7 g); ilk 12 aylık kümülatif *Cyc* dozu WG hastaları için 9.4 ± 4.45 (3-22.5), MPA hastaları için 8.7 ± 2.1 g (6-12g) idi. İlk 6 aylık dönemde, MPA grubunda hiçbir hasta <6g dozunda *Cyc* almadı; WG grubunda 2 hasta <6 g dozunda *Cyc* (her 2 hasta 3'er g *Cyc* aldı) tedavisi gördü. İstatistiksel olarak, WG ve MPA grupları arasında, kümülatif *Cyc* dozu açısından ilk 6 aylık ($p=0.881$) ve ilk 12 aylık ($p=0.856$) dönemde fark olmadı.

Kümülatif *MP* dozu, WG ve MPA grupları arasında, ilk 6 aylık dönemde (WG için 7.9 ± 2.2 g vs MPA için 7.8 ± 1.8 g, $p=0.938$) farketmedi. Lokalize subgroup hastaları dışlandıği zaman da WG ve MPA grupları arasında, ilk 6 aylık *MP* dozları benzerdi ($p=0.840$).

Üç MPA hastası ve 9 WG hastası olmak üzere, toplamda 12 hasta ciddi böbrek hastalığı nedeni ile *Cyc* ve *GC* tedavisi ile eşzamanlı plazmaferez tedavisi aldı.

Alternatif tedavi seçeneklerine 3 hastada gidildi. DM, steroid-nedenli osteoporoz ve vertebral kompresyon kırıkları ile steroid-bağımlı hastalığı olan bir lokalize WG hastasının, oral *Cyc* tedavisi almaktayken steroid dozunda azaltma denemesi sırasında akciğer tutulumu ile seyreden atağı sırasında *Rituximab* başlandı; 3 doz *Rituximab* verilmesi remisyon ile sonuçlandı. Sık ataklarla (3 atak) seyreden ve yüksek kümülatif *Cyc* dozuna ulaşılan diğer bir

lokalize WG hastasında nekrozitan sklerit atağı için başlanan 2 doz *Rituximab* sonrası remisyon sağlandı. SDBY ve pulmoner hemoraji ile prezente olan, konvensiyonel tedaviye refrakter ve sepsis tablosunda olan ciddi WG hastalığı olan bir hastaya *IVIg* tedavisi verildi, ancak hasta kontrol altına alınamayan pulmoner hemoraji ve septik şok tablosu ile kaybedildi.

Co-trimoxazole (günaşırı 800/160mg) tüm WG hastalarının standard remisyon–idame tedavilerine, atak riskini azaltmak amacıyla eklendi. Dört WG hastası, takiplerinin başka bir merkez tarafından yapıldığı bir dönemde *Co-trimoxazole* almadı.

4.3 Tanıda skor değerlendirmesi

Hastalığın yaygınlığını değerlendiren *DEI* skoru, tanıda WG hastaları için 7.19 ± 3.6 ve MPA hastaları için 4.11 ± 1.7 ($p=0.024$) idi. En az 4 organ sistemi tutulumu ($DEI \geq 8$) 9 (%42.9) WG hastasında görülürken, hiçbir MPA hastasında $DEI \geq 8$ görülmedi ($p=0.021$). Tanıda aktif olarak tutulan organ sistemi sayısı, WG’de (3.33 ± 1.74), MPA’dan (1.89 ± 0.78) daha fazla idi ($p=0.028$).

Prognostik skor olan *FFS* tanıda MPA kohortu için 1.22 ± 0.66 idi. *FFS* 0 puan 1 (%11.1) hasta, *FFS* 2 puan 5 (%55.5) hasta, *FFS* =2 puan 3 (%33.3) hasta mevcutken, *FFS*>2 puan olan MPA hastası yoktu. 61.0 ± 53.7 aylık takip süresinde MPA vaskülitine sekonder ölüm gözlenmedi. Tanıda yüksek *FFS* skoru (1.75 ± 0.5 vs 0.80 ± 0.44 , $p=0.028$) ve *FFS* puanı 2 ($p=0.048$) böbrek hasarı ($GFH \leq 50 \text{ mL/min/1.73m}^2$ olarak) ile ilişkili bulundu.

Tanı sırasında yapılan aktivite değerlendirmesinde, WG için *BVAS/WG* 9.3 ± 6.7 , MPA için *BVAS* 14.2 ± 6.9 olarak skorlandı.

4.4 Hastalık aktivitesi seyri: Cevap, Remisyon, Refrakterlik

4.4.1 WG hastaları cevap, remisyon, refrakterlik

Tedavi altında, 6. haftada yapılan değerlendirmede, 21 WG hastasından 8’i (%38) remisyona girmiş (Grup A), 11’i (%52.3) cevap vermiş (Grup B) olarak bulunurken, 2 (%9.5) WG hastası tedaviye refrakter (Grup C) bulundu (Figür 1a).

Grup A, hastalık ciddiyetine göre klinik subgruplara ayrıldığında, 5/8 (%62.5) lokalize hastalık, 3/8 (%37.5) jeneralize hastalık olarak dağıldı; ciddi hastalık grubunda hiçbir hastanın 6. haftada remisyona girmediği görüldü ($p=0.011$)(Tablo 6a). İlk 6 ay süresince Grup A’daki 7/8 (%87.5) hasta remisyonda kalmaya devam etti (Grup D), sadece 1 lokalize WG hastası 6. ayda major bir atak (sklerit) geçirdi. Grup D hastalarının 6/7’si (%85.7) takibin 6 aydan sonraki kısmında en az bir atak geçirdiler; 6 hastanın 4’ü (%66.7) lokalize, 2’si (%33.3) jeneralize WG hastası idi ($p=0.429$) (Figür 1a)

Grup B’de 5/11 (%45.5) jeneralize hastalık, 5/11 (%45.5) ciddi hastalık ve 1/11 (%9) lokalize hastalık görüldü; 6. haftada remisyona giremeyip, tedaviye cevaplı 11 hastanın sadece 1’i lokalize WG hastası idi. İlk 6 ay süresince, 9/11 Grup B hastasının persistan hastalık aktivitesi göstermeye ($BVAS/WG > 0$) devam ettikleri ve remisyona giremedikleri

görüldü (Grup E). Grup B'ye ait kalan 2 (%18.2) hasta 6. aydaki değerlendirmede remisyona girmiş olarak bulundular; bu hastalardan birinde takibin geri kalan kısmında atak gelişirken, diğeri remisyon durumunu korumaya devam etti. Grup E'deki 2/9 hastanın takibi 6. ay değerlendirmesinde (araştırma vizitine karşılık gelen) persistan hastalık aktivitesi ile son buldu, geri kalan 7 hastanın sadece 1'i (%14.3) 6. aydan sonraki süreçte atak yaptı. 6/7 hastada ise 6. aydan sonraki süreçte atak gözlenmedi; bu 6 hastanın 4/6'sı (%66.7) ciddi hastalık, 1/6'sı (%16.7) jeneralize, 1/6'sı (%16.7) lokalize hastalık grubunda idi (p=0.233). (Figür 1a)

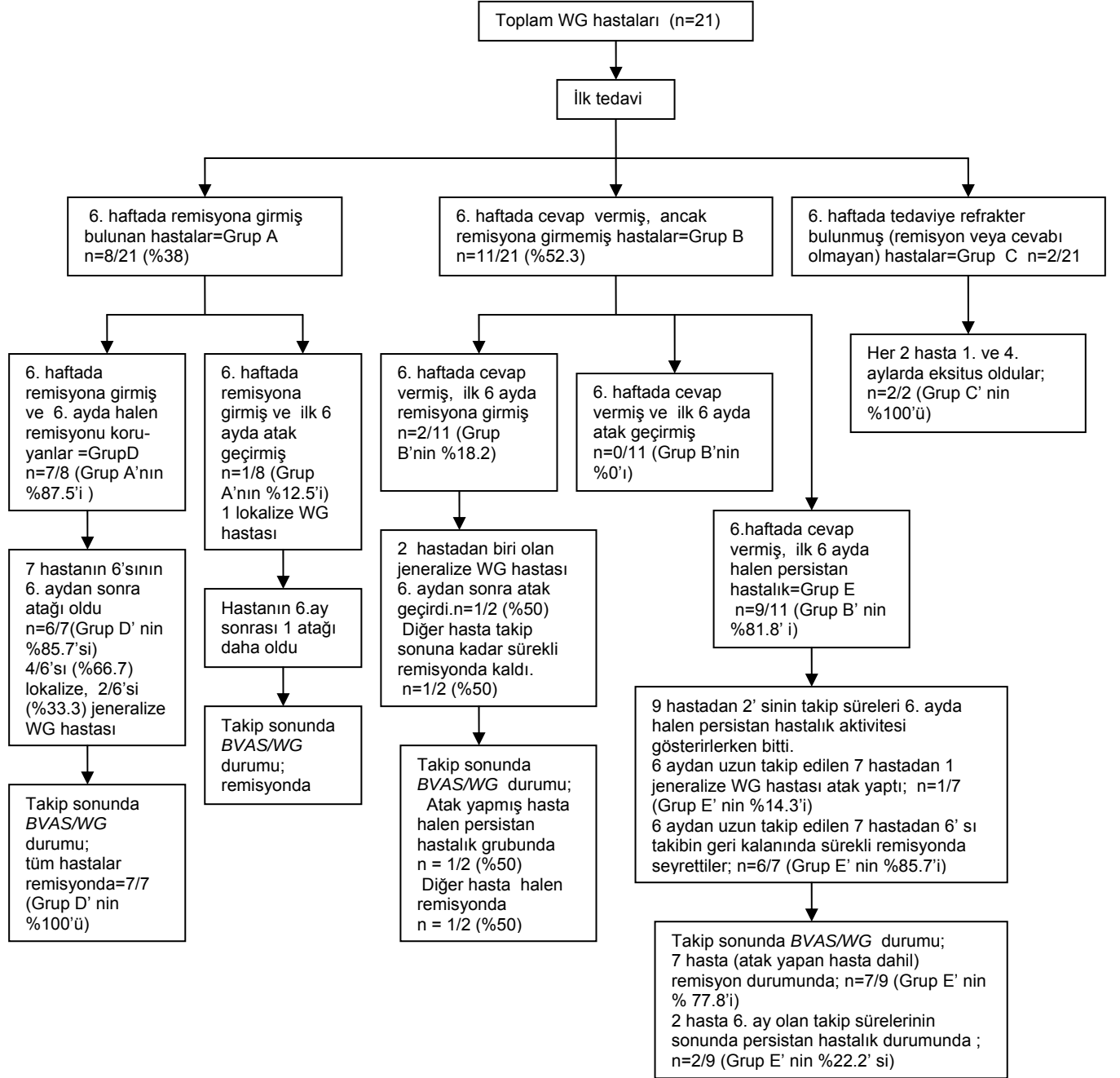
Grup C'deki 6. haftasında tedaviye refrakterlik gösteren (IV pulse Cyc ve MP tedavisine cevap vermeyen) bir başka deyişle BVAS/WG aktivite skorunda ≤ 50 azalma ve/veya bir major aktivite maddesinde yeterli iyileşme gösteremeyen 2 hasta tanıdan sonraki 1. ve 4. aylarda kontrol altına alınamamış vaskülitte veya dolaylı sonuçlarına bağlı olarak kaybedildiler. (Figür 1a)

4.4.1.1 WG için 6. haftada remisyona (BVAS/WG=0) girmenin prediktörleri

6. haftada remisyona girmenin prediktörlerini saptamak için değerlendirilen parametreler arasında tekli analiz tanı anında bakılan şu faktörleri öne çıkardı: konstitüsyonel semptomların (p=0.029) ve böbrek tutulumunun yokluğu (p=0.003), düşük BVAS/WG skoru (4.38 ± 3.46 vs 12.31 ± 6.46 , p=0.002), $VDI \geq 1$ (1.00 ± 0.75 vs 0.23 ± 0.59 , p=0.012) olması, düşük serum kreatinini (0.085 ± 0.21 mg/dL vs 5.29 ± 3.39 mg/dL, p=0.000) - yüksek kreatinin klirensi (99.25 ± 31.65 mL/min vs 25.08 ± 19.91 mL/min, p=0.000) ve proteinüri <0.5g/24st (p=0.000). Ciddi hastalık subgrubundan (p=0.011) ya da SDBY/diyaliz (p=0.015) ya da alveolar hemoraji ile prezente olan (p=0.083) hiçbir hasta 6. haftada remisyona giremedi. Çoklu analiz, tanıda yüksek kreatinin klirensi (OR=1.04, 95%CI= 1.08-1.00, p=0.03) ve düşük BVAS/WG'yi (OR=1.4, 95%CI=1.06-1.86, p=0.019) 6. haftada remisyona girmenin prediktörleri olarak öne çıkardı. (Tablo 4a).

Sadece tanıda böbrek tutulumu olan WG hastaları (lokalize hastalık subgrubu çıkarılarak) 6. haftada remisyona girebilme açısından değerlendirildiğinde tekli analizde tanıda bakılan 3 faktör; proteinüri <0.5g/24st (p=0.003), düşük serum kreatinini (0.92 ± 0.35 mg/dL vs 5.67 ± 3.25 mg/dL, p=0.009) ve yüksek serum kreatinin klirensi (83.33 ± 44.50 mL/min vs 20.50 ± 11.64 mL/min, p=0.014) anlamlılığını korudu, diğer faktörler anlamlılığını kaybetti, ancak düşük BVAS/WG skoruna sahip hastalar 6. haftada remisyon kazanma eğilimindeydiler (6.67 ± 4.72 vs 12.67 ± 6.61 , p=0.128). Çoklu analiz bu faktörlerden hiçbirini öne çıkarmadı.

Figür 1a –Tanıdan inceleme vizitine veya ölüme kadar 38.26±37.37 ay takip edilmiş 21 WG hastasının hastalık seyri ile ilişkili akış diyagramı



Tablo 4a-WG hastalarında, 6. hafta ve 6. ayda, remisyon kazanmış olma ile ilişkili prediktörler

Wegener Granülomatozu n=21		Tedavinin 6. haftasında remisyona girmiş, cevap vermiş ve refrakter kalmış hastaların karşılaştırması					
Prediktör		Remisyon, 6. haftada n=8	Cevap, 6. haftada n=11	Refrakterlik, 6.haftada, n=2	p değeri		
Hastalık ciddiyetine göre kategorize olmuş klinik subgrup (sayı/toplam hasta sayısı (%))	Lokelize	5/8 (%62.5)	1/11 (%9.1)	0/2 (%0)	0.060		
	Jeneralize	3/8 (%37.5)	5/11 (%45.5)	1/2 (%50)			
	Ciddi	0/8 (%0)	5/11 (%45.5)	1/2 (%50)			
BVAS/WG skoru, tanıda (ortalama±SS)		4.38±3.46	12.82±6.91	9.50±2.12	0.008		
VDI≥1, tanıda (sayı/toplam hasta sayısı (%))		6/8 (%75)	2/11 (%18.2)	0/2 (%0)	0.021		
VDI, tanıda (ortalama±SS)		1.00±0.75	0.27±0.64	0.00±0.00	0.038		
Konstitusyonel semptomlar, tanıda (sayı/toplam hasta sayısı (%))		2/8 (%25)	9/11 (%81.8)	1/2 (%50)	0.046		
KBB/üst solunum sistemi tutulumu tanıda (sayı/toplam hasta sayısı (%))		3/8 (%37.5)	9/11(%81.8)	0/2 (%0)	0.036		
Alveolar kanama ile pulmoner tutulum, tanıda (sayı/toplam hasta sayısı (%))		0/8 (%0)	3/11 (%27.3)	2/2 (%100)	0.011		
Renal tutulum, tanıda (sayı/toplam hasta sayısı (%))		2/8 (%25)	10/11 (%90.9)	2/2 (%100)	0.006		
SDBY-hemodiyaliz ihtiyacı, tanıda (sayı/toplam hasta sayısı (%))		0/8 (%0)	5/11 (%45.5)	2/2 (%100)	0.013		
Serum kreatinini, tanıda (mg/dL) (ortalama±SS)		0.85±0.21	4.97±2.95	7.08±6.58	0.002		
Kreatinin klirensi(mL/dk/1.73m2), tanıda (ortalama±SS)		99.25±31.65	26.45±21.07	17.50±13.43	0.002		
Proteinüri≥0.5g/24st, tanıda (sayı/toplam hasta sayısı(%))		0/8 (%0)	9/11 (%81.8)	2/2 (%100)	0.001		
Proteinüri ≥1g/24st, tanıda (sayı/toplam hasta sayısı (%))		0/8 (%0)	6/11 (%54.5)	2/2 (%100)	0.009		
Wegener Granülomatozu n=21		WG hastaları için 6. haftada remisyon kazanmış olmanın prediktörleri					
Prediktör		Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
		Remisyon, 6 haftada (BVAS/WG=0) n=8	Remisyon değil, 6. haftada (BVAS/WG>0) n=13	p değeri	OR	%95CI	p değeri
Hastalık ciddiyetine göre kategorize olmuş klinik subgrup (sayı/toplam hasta sayısı (%))	Lokelize	5/8 (%62.5)	1/13 (%7.7)	0.011			
	Jeneralize	3/8 (%37.5)	6/13 (%46.2)				
	Ciddi	0/8 (%0)	6/13 (%46.2)				
Kreatinin klirensi(mL/dk/1.73m2), tanıda (ortalama±SS)		99.25±31.65	25.08±19.91	0.000	1.040	1.078-1.004	0.030
Serum kreatinini, tanıda (mg/dL) (ortalama±SS)		0.085±0.21	5.29±3.39	0.000			
BVAS/WG skoru, tanıda (ortalama±SS)		4.38±3.46	12.31±6.46	0.002	1.40	1.058-1.856	0.019
Proteinüri≥0.5g/24st, tanıda (sayı/toplam hasta sayısı(%))		0/8 (%0)	11/13 (%84.6)	0.000			
Konstitusyonel semptomlar, tanıda (sayı/toplam hasta sayısı (%))		2/8 (%25)	10/13 (%76.9)	0.029			
Alveolar kanama ile pulmoner tutulum, tanıda (sayı/toplam hasta sayısı (%))		0/8 (%0)	5/13 (%38.5)	0.063			
Renal tutulum, tanıda (sayı/toplam hasta sayısı (%))		2/8 (%25)	12/13 (%92.3)	0.003			
SDBY –diyaliz tanıda (sayı/toplam hasta sayısı (%))		0/8 (%0)	7/13 (%53.8)	0.015			
VDI skoru, tanıda (ortalama±SS)		1.00±0.75	0.23±0.59	0.012			
VDI≥1, tanıda (sayı/toplam hasta sayısı (%))		6/8 (%75)	2/13 (%15.4)	0.011			
Wegener Granülomatozu n=19		WG hastaları için 6. ayda remisyon kazanmış olmanın prediktörleri					
Prediktör		Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
		Remisyon, 6ayda (BVAS/WG=0) n=9	Remisyon değil, 6. ayda (BVAS/WG>0) n=10	p değeri	OR	%95CI	p değeri
Hastalık ciddiyetine göre kategorize olmuş klinik subgrup (sayı/toplam hasta sayısı (%))	Lokelize	4/9 (%44.4)	2/10 (%20)	0.047			
	Jeneralize	5/9 (%55.6)	3/10 (%30)				
	Ciddi	0/9 (%0)	5/10 (%50)				
Proteinüri≥0.5g/24st (sayı/toplam hasta sayısı (%))		1/9 (%11.1)	8/10 (%80)	0.004	8.00	1.001-63.96	0.050
Cilt tutulumu, tanıda (sayı/toplam hasta sayısı (%))		6/9 (%66.7)	2/10 (%20)	0.055			
Renal tutulum, tanıda (sayı/toplam hasta sayısı (%))		4/9 (%44.4)	8/10 (%80)	0.130			
SDBY-hemodiyaliz ihtiyacı tanıda (sayı/toplam hasta sayısı (%))		0/9 (%0)	5/10 (%50)	0.022			
BVAS/WG durumu, 6 haftada (sayı/toplam hasta sayısı (%))	Remisyon (Grup A)	7/9 (%77.8)	1/10 (%10)	0.005	6.99	0.86-55.5	0.069
	Remisyon değil	2/9 (%22.2)	9/10 (%90)				
Serum kreatinini, tanıda (ortalama±SS)		1.51±1.31	4.78±3.36	0.021			
kreatinin klirensi, tanıda(mL/dk/1.73m2) (ortalama±SS)		81.11±45.31	35.50±32.86	0.025			
BVAS/WG puanı, tanıda (ortalama±SS)		5.67±3.93	12.50±7.79	0.024			

4.4.1.2 WG için 6. ayda remisyona (BVAS/WG=0) girmenin prediktörleri

6. ay değerlendirmesinde remisyonda bulunan hastalar tanıda, düşük kreatinin düzeyi (1.51 ± 1.31 mg/dL vs 4.78 ± 3.36 mg/dL, $p=0.021$), yüksek kreatinin klirensi (81.11 ± 45.31 mL/min vs 35.50 ± 32.86 , $p=0.025$), düşük proteinüri <0.5 g/24st ($p=0.004$) ve düşük BVAS/WG skoruna (5.67 ± 3.93 vs 12.50 ± 7.79 , $p=0.024$) sahiptiler; ciddi hastalık subgrupundan ($p=0.047$) ve SDBY/diyaliz ihtiyacı ile prezente olan ($p=0.022$) hiçbir hasta 6. ayda remisyona

giremedi. 6. haftadan remisyona girmek (Grup A hastaları) 6. ay sonunda remisyonda olmanın prediktörüydü ($p=0.005$). Çok değişkenli analizde, tanıda proteinüri <0.5 g/24st (OR=8.00, 95%CI=1.0-63.9, $p=0.050$) istatistiksel olarak anlamlılık sınırında çıkan tek değişkendi. (Tablo 4a)

Lokalize hastalık dışlanıp sadece böbrek tutulumlu WG hastaları 6. ayda remisyona girme açısından gözönüne alındıklarında, tanıda düşük serum kreatinin (2.07 ± 1.60 mg/dL vs 5.78 ± 2.97 , $p=0.040$), tanıda proteinüri <0.5 g/24st ($p=0.007$) ve 6. haftada remisyona girmek (Grup A) ($p=0.035$) ön plana çıktı; ciddi hastalık subgrupundan ($p=0.044$), ayrıca SDBY/diyaliz ihtiyacı ile prezente olan ($p=0.044$) hiçbir hasta 6. ayda remisyona giremedi. Çok değişkenli analiz uygulandığında bu faktörlerde hiçbir anlamlılığa taşınmadı.

4.4.2 MPA hastaları cevap, remisyon, refrakterlik

MPA hastalarından 7/9'u (%77.7) tedaviye 6. haftada cevap verdi (Grup B), bu 7 hastanın tümü (%100) ilk 6 ay boyunca ve 6. ay değerlendirmesinde persistan hastalık aktivitesi (BVAS >0) göstermekte olup hiç biri remisyona girmemişti. Grup B veya Grup E (aynı hastalar) 4/7 (%57.1) jeneralize hastalık, 3/7 (%42.9) ciddi hastalık şeklinde dağıldı ($p=0.417$). Grup B veya E'nin 2 hastası; biri jeneralize, biri ciddi hastalık subgrupunda olmak üzere, 6 aydan sonraki takipte atak yaptılar. Geri kalan 5/7 hasta; 3'ü jeneralize ve 2'si ciddi hastalık grubunda, takipleri boyunca ataksız seyretiler. (Figür 1b)

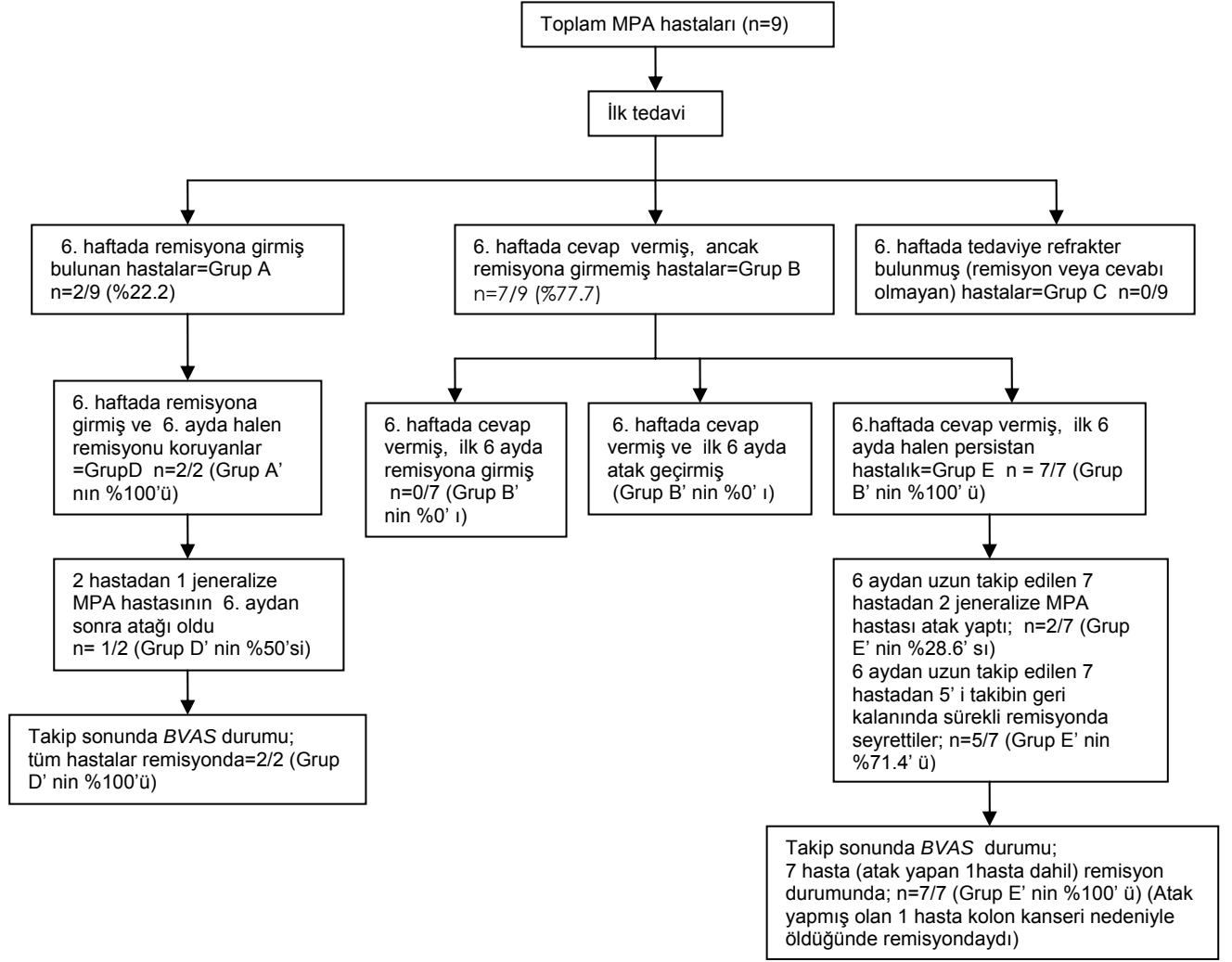
MPA hastalarının 2/9'u (%22.2) 6. haftada remisyonda (Grup A) olarak değerlendirildi, jeneralize hastalık grubunda olan bu 2 hasta 6 ay boyunca ve 6. aydaki değerlendirmede de remisyon durumlarını korudular (Grup D); 6 aydan sonraki takipte hastalardan biri atak yaparken, diğer sürekli remisyonunda kalmaya devam etti. (Figür 1b)

MPA hastalarının hiçbirisi 6. hafta değerlendirmesinde tedaviye refrakterlik (Grup C) göstermedi. (Figür 1b)

4.4.2.1 MPA için 6. hafta ve 6. ayda remisyon (BVAS/WG=0) kazanmanın prediktörleri

MPA hastaları için tanı anındaki kreatinin klirensi tek değişkenli analizle, 6. hafta ve 6. ayda remisyon kazanmış olmayı predikte edebilen tek parametreydi (124.00 ± 19.79 vs 46.43 ± 39.80 , $p=0.040$); ancak bu sonuç çok değişkenli analize yansımadı (Tablo 4b)

Figür 1b –Tanıdan inceleme vizitine veya ölümüne kadar 61.00±53.74 ay takip edilmiş 9 MPA hastasının hastalık seyri ile ilişkili akış diyagramı



Tablo 4b-MPA hastalarında, 6. hafta ve 6. ayda, remisyon kazanmış olma ile ilişkili prediktörler

Mikroskopik Polianjiitis n=9		MPA hastaları için 6. haftada remisyon kazanmış olmanın prediktörleri		
Prediktör		Tek değişkenli analiz		
		Remisyon, 6 haftada (BVAS=0), n=2	Remisyon değil, 6 haftada (BVAS>0), n=7	p değeri
Serum kreatinini, tanıda (mg/dL)		0.77±0.03	5.12±6.15	0.143
Kreatinin klirensi, tanıda (mL/dk/1.73m ²) (ortalama±SS)		124.00±19.79	46.43±39.80	0.040
Cilt tutulumu, tanıda (sayı/toplam hasta sayısı (%))		2/2 (%100)	1/7 (%14.3)	0.083
ESH, remisyonunda (ortalama±SS)		7.00±4.24	21.80±10.75	0.079
Mikroskopik Polianjiitis n=9		MPA hastaları için 6. ayda remisyon kazanmış olmanın prediktörleri		
Prediktör		Tek değişkenli analiz		
		Remisyon, 6 ayda (BVAS=0), n=2	Remisyon değil, 6 ayda (BVAS>0), n=7	p değeri
BVAS/WG durumu, 6 haftada (sayı/toplam hasta sayısı (%))	Remisyon (Grup A)	2/2 (%100)	0/7 (%0)	0.028
	Remisyon değil	0/2 (%0)	7/7 (%100)	
Serum kreatinin, tanıda (mg/dL)		0.77±0.03	5.12±6.15	0.143
Kreatinin klirensi, tanıda (mL/dk/1.73m ²) (ortalama±SS)		124.00±19.79	46.43±39.80	0.040
Cilt tutulumu, tanıda (sayı/toplam hasta sayısı (%))		2/2 (%100)	1/7 (%14.3)	0.083
ESH, remisyonunda (ortalama±SS)		7.00±4.24	21.80±10.75	0.079

4.5 Refrakter Hastalık

Tanıda değerlendirilen parametrelerden pulmoner hemoraji ($p=0.048$) ile pulmoner hemoraji ve SDBY ile eşzamanlı olarak prezente olmak ($p=0.029$) dışında başka spesifik organ tutulumu (yaş ($p=0.47$), cinsiyet ($p=0.50$), *BVAS/WG* skoru ($p=0.764$), *DEI* skoru ($p=0.904$), *ESH* ($p=0.456$), *CRP* ($p=0.696$)) tek değişkenli analizde refrakterliği etkilemek yönünde öne çıkmadı

Tedavinin 6. haftada değerlendirilen ilk etkileri, renal disfonksiyonun derecesine bağımlı olarak değişiklik gösterdi; ortalama serum kreatinini Grup A'da 0.85 ± 0.21 mg/dL, Grup B'de 4.97 ± 2.95 mg/dL ve Grup C'de 7.08 ± 6.58 mg/dL ($p=0.002$) olarak değişti. 6. haftada remisyon, GFH değeri 60 mL/dk ve üzerinde olan 7/8 (%87.5) hastada ($p=0.001$), GFH değeri 50 mL/dk ve altında olan 1/13 (%7.7) hastada ($p=0.001$) gerçekleşebilirken, GFH değeri 20 mL/dk ve altında olan 6 hastanın hiçbirinde gerçekleşmedi ($p=0.032$). 6. ayda GFH değeri 60 mL/dk ve üzerinde olan 6/8 (%75) hastada ($p=0.055$), GFH değeri 50 mL/dk ve altında olan 3/11 (%27.3) hastada ($p=0.055$) gerçekleşebilirken, GFH değeri 20 mL/dk ve altında olan 1/5 (%20) hasta ($p=0.184$) remisyonda olarak değerlendirildi. Kreatinin klirensindeki her 0, 4 mL/dk/1.73m² düşüş ile, 6. haftada tedaviye olan direncin (*BVAS/WG*=0 olarak tariflenen remisyona girememeye) 1.04 kat arttığı (%95 CI 1.08 - 1.004; $p=0.03$) gözlemlendi.

4.6 Mortalite

Çalışmada, 2/21 (%9.5) WG hastasının ölümü kontrol altına alınamayan vaskülit veya dolaylı sonuçlarına atfedildi. Her 2 hasta alveolar kanama ve SDBY ile prezente olup, 6. haftada *Cyc* ve *MP* indüksiyon tedavisine refrakter olarak değerlendirildi, her 2 hasta da erken zamanda (≤ 1 yıl) 1. ve 4 aylarda kaybedildiler. Hastalardan biri 6. haftadan sonra yoğun immunsupresif tedavi ile remisyona girdi, ancak 6. aydaki değerlendirmeye ulaşamadı.

Ölen 2 WG hastasının yaşı, diğer WG hastalarına göre daha yüksek olmakla beraber (61 ± 18.4 vs 50.8 ± 11.2 , $p=0.471$), istatistiksel olarak farklı değildi.

Mortalite, tek değişkenli analizde 6. haftada tedaviye refrakterlik ($p=0.005$), ile SDBY ve alveolar hemorajiyle eşzamanlı olarak prezente olmak ($p=0.032$) ile ilişkiliydi. Tanıdaki *BVAS/WG*, *DEI*, *VDI* skorları, ileri yaş, yüksek serum kreatinini, *ESH* ve *CRP* değerleri mortaliteyi öngörmek açısından anlamlı sonuç vermedi.

48 yaşında ciddi WG hastalığı olan bir erkek hasta, tanıdan 1 ay sonra remisyon veya cevap kazanamadan kaybedildi; entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektiren diffüz alveolar kanama ve diyaliz gerektiren ABY ile "pulmoner-renal" sendrom şeklinde prezente oldu. Normal üst sınırın 5.4 katı fazla *cANCA* titresi mevcuttu. İV pulse *MP* ve *Cyc*, plazmafereze rağmen alveolar kanaması 1 hafta sonra tekrarladı. Tekrar 3 gün İV pulse *MP*

ve IVIG alan hastaya *rituximab* planlandı, ancak yaygın damar-ıçi pıhtılaşma, solunum yetmezliği ve septik şoka ilerledi. Aktif hastalık halindeyken kaybedildi.'

' Diğer bir 74 yaşındaki jeneralize WG'li erkek hasta da Cyc ve MP indüksiyon tedavisi altında 6. haftada remisyon veya cevap kazanamadı, diffüz alveolar kanama (entübasyonsuz ancak non-invaziv mekanik ventilasyonlu) ve diyaliz gerektiren ABY ile prezente oldu. Tedavisinin 1. ayında, tekrar hemoptizisi, aktif üriner sedimenti ve yükselen kreatinin düzeyleri oldu. 3 gün daha pulse MP ve plazmaferez aldı. İmmüsupresif tedavi altında CMV enfeksiyonu ve E.coli ürosepsisi gelişti. Vaskülit geç olarak kontrol altına alınabilen hasta tanı sonrası 10. haftada remisyona girdi ve diyalizden bağımsız hale geldi. Ancak 4. ayda, vaskülit açısından remisyonda iken, pnömoniye bağı kaybedildi.

MPA için 61.0 ± 53.7 aylık takip süresi boyunca vaskülit ilişkili ölüm gözlenmedi. 38 yaşındaki bir erkek hasta, vaskülit tanısından 37 ay sonra, remisyonda fakat diyaliz bağımlıyken, "kolon kanseri" nedeniyle kaybedildi.

4.7 Ataklar

Atak sayısı ve ilk atağa kadar olan süre vaskülit tipine göre değişti; 5/17 (%29.4) WG hastası tanıdan sonraki ilk senede atak geçirirken (erken atak), erken atak geçiren MPA hastası olmadı ($p=0.094$). İlk atağa kadar olan süre (istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da) MPA hastaları için daha uzundu (23.75 ± 16.8 vs 49.7 ± 51.0 ay ($p=0.163$)). 2 WG hastası indüksiyon tedavisi altında 3 atak geçirirken, indüksiyon tedavisi süresince atak geçiren MPA hastası olmadı. İlk 2 senede atak geçiren hasta sayısı, WG için 7/17 (%41.2) iken MPA için 1/9 (%11.1) ($p=0.13$) olarak gözlemlendi. Cyc almayan atak yapmış olan 2 WG hastası ayrı tutulduğunda, verilen ilk 6 aylık ($p=0.89$) ve ilk 12 aylık kümülatif Cyc dozları ($p=0.86$) atak geçiren WG ve atak geçiren MPA gruplarında benzerdi (Tablo 5).

9/17 (%29.4) WG hastası 46.3 ± 37.2 aylık takiplerinde, ortalama 18 ± 12.8 aylık (9– 44 ay) bir süre sonrasında, toplamda 12 atak yaşadılar. Atakların değerlendirmesine 21 WG hastasının 17' si dahil edildi; 6 aydan kısa takipleri olan hastalarla, 1. ve 4. ayda kaybedilen 2 hasta dışlandı. 41.9 ± 14.3 aylık takiplerinde 3/9 (%33.3) MPA hastası, ortalama 49.7 ± 51.0 aylık (13– 108 ay) bir süre sonrasında toplamda 4 atak geçirdi.

Atak yapan WG hastalarında 7/9'u (%77.8) tek atak görülürken 1 lokalize WG hastası 2 atak, 1 lokalize WG hastası 3 atak yaşadı. 5/6 (%83.3) lokalize WG ve 4/7 (%57.1) jeneralize WG hastası atak geçirirken, hiçbir ciddi WG hastalığı olan hasta atak yaşamadı ($p=0.034$). Toplam verilen 6 aylık kümülatif Cyc dozları ve 6 aylık kümülatif MP dozları, WG subgrupları arasında istatistiksel olarak farklı değildi, ancak lokalize grup hastaları Cyc indüksiyon tedavisinde daha uzun süre geçirdiler ($p=0.013$) (Tablo 6a).

Tablo 5-WG ve MPA için ataklar

	Wegener Granülomatozu	Mikroskopik Polianjiit	p değeri
Toplam takip zamanı (tanı ile ikinci değerlendirme (takip sonu) arası) (ay) (ortalama±SS)	46.3±37.2 (n=17●)	61.0±53.7 (n=9)	0.767
Toplam atak sayısı	12 (n=9)	4 (n=3)	
Atak geçirmiş hasta sayısı (sayı/toplam hasta sayısı (%))	9/17 (%52.9)	3/9 (%33.3)	0.296
Lokalle klinik subgrupta atak geçiren hasta sayısı (sayı/lokalle subgr. hasta sayısı (%))	5/6 (%83.3)	- Φ	
Jeneralize klinik subgrupta atak geçiren hasta sayısı (sayı/jeneralize subgr. hasta sayısı (%))	4/7 (%57.1)	2/6 (%33.3)	0.383
Ciddi klinik subgrupta atak geçiren hasta sayısı (sayı/ciddi subgr. hasta sayısı (%))	0/4 (%0)	1/3 (%33.3)	0.429
Major atak sayısı (sayı/toplam atak sayısı (%))	8/12 (66.6%)	4/4 (100%)	
Minor atak sayısı (sayı/toplam atak sayısı (%))	4/12 (33.3%)	0/4 (0%)	
Erken atak (atak≤12ay) geçiren hasta sayısı (sayı/atak geçirmiş hasta sayısı (%))	5/9 (%55.6)	0/3 (%0)	0.159
≥2 atak geçirmiş hasta sayısı (sayı/atak geçirmiş hasta sayısı (%))	2/9 (%22.2)	1/3 (%33.3)	0.618
Böbrek tutulumlu atakları olan hastalar (sayı/atak geçirmiş hasta sayısı (%))	4/9 (%44.4)	2/3 (66.7)	0.500
Böbrek tutulumlu atakların sayısı (sayı/toplam atak sayısı (%))	4/12 (%33.3)	2/4 (%50)	
Akciğer tutulumlu atakları olan hastalar (sayı/atak geçirmiş hasta sayısı (%))	4/9 (%44.4)	2/3 (%66.7)	0.500
Akciğer tutulumlu atakların sayısı (sayı/toplam atak sayısı (%))		3/4 (%75)	
Birinci атаға kadar olan süre (ay) (ortalama±SS)	23.8±16.8 (n=9)	49.7±51.0 (n=3)	0.163
İkinci атаға kadar olan süre (ay) (ortalama±SS)	18.5±16.3 (n=1)	19.00 (n=1)	1.000
Üçüncü атаға kadar olan süre (ay) (ortalama±SS)	50.0 (n=1)	-	
İndüksiyon tedavisi sırasında atak geçirmiş hasta sayısı (sayı/atak geçirmiş hasta sayısı (%))	2/9 (%22.2)	0/3 (%0)	
İdame tedavisi sırasında atak geçirmiş hasta sayısı (sayı/atak geçirmiş hasta sayısı (%))	5/9 (%55.5)	3/3 (%100)	
Tedavi alırken atak geçirmiş hasta sayısı (sayı/atak geçirmiş hasta sayısı (%))	2/9 (%22.2)	0/3 (%0)	
Tanının 1. yılında geçirilen atak (erken atak) sayısı (sayı/toplam atak sayısı (%))	6/12 (%50) (n=5)	0/4 (%0) (n=0)	
Tanının 2. yılında geçirilen atak sayısı (sayı/toplam atak sayısı (%))	1/12 (%8) (n=1)	2/4 (%50) (n=1)	
Tanının 3. yılında geçirilen atak sayısı (sayı/toplam atak sayısı (%))	3/12 (%25) (n=2)	1/4 (%25) (n=1)	
Tanının 3. yılından sonra geçirilen atak sayısı (sayı/toplam atak sayısı (%))	2/12 (%16.6) (n=2)	1/4 (%25) (n=1)	
İndüksiyon tedavisindeyken geçirilen atak sayısı (sayı/toplam atak sayısı (%))	3/12 (%25) (n=2)	0/4 (%0) (n=0)	
Atak sırasında ölen hasta sayısı (sayı/toplam hasta sayısı (%))	0/17 (%0)	0/9 (%0)	
Atak geçiren hastaların tanıda BVAS/WG (WG için) veya BVAS (MPA için) puanları (ortalama±SS)	4.9±3.5 (n=9)	13.0±1.7 (n=3)	
Atak geçiren hastaların, birinci ataklarında BVAS/WG (WG için) veya BVAS (MPA için) puanları (ortalama±SS)	4.0 ±3.4 (n=9)	14.7±9.0 (n=3)	
Atak geçiren hastaların, ikinci ataklarında BVAS/WG (WG için) veya BVAS (MPA için) puanları (ortalama±SS)	3.0 ±0.0 (n=2)	8.0 (n=1)	
Atak geçiren hastaların, üçüncü ataklarında BVAS/WG (WG için) veya BVAS (MPA için) puanları (ortalama±SS)	3.00 (n=3)		
İlk 6 aydaki kümülatif Cyc dozu (g), atak geçiren hastalar için (ortalama±SS)	6.9±3.9 (n=7▲)	6.3±0.6 (n=3)	0.905
İlk 12 aydaki kümülatif Cyc dozu (g), atak geçiren hastalar için (ortalama±SS)	10.5±5.7 (n=7)	9.0±3.0 (n=3)	0.908
İlk Cyc remisyon indüksiyon tedavisi süresi (ay), atak geçiren hastalar için (ortalama±SS)	10.6±5.3 (n=7)	11.3±6.8 (n=3)	0.908

●Ataklarla ilgili değerlendirmeler, sadece hastalığın akut fazını geçen ve atak tecrübe edebilecek kadar yeterli yaşam süresi olan (en az 6 aylık takibi olan) hastalar üzerinden yapıldı. Bu koşullara 17 WG ve 9 MPA hastası uydu.

ΦMPA'da lokalize klinik subgrup hastası yok.

▲ Atak geçiren 2 lokalize WG hastası Cyc indüksiyon tedavisi almadı.

Tablo 6a- WG hastalarında hastalık ciddiyetine göre klinik subgrupların karşılaştırılması

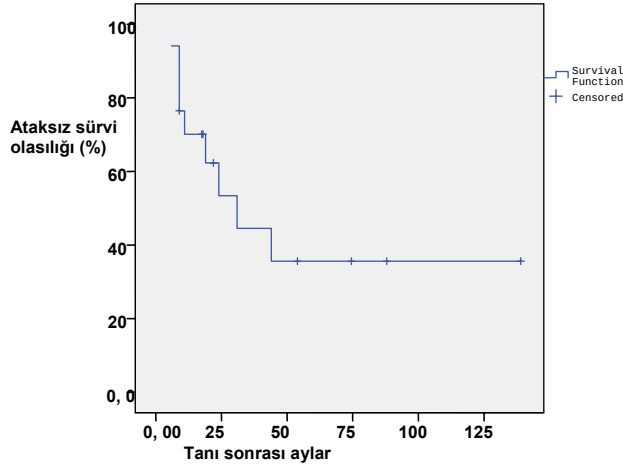
Wegener Granülomatozu n=21				
	Lokalle hastalık n=6	Jeneralize hastalık n=9	Ciddi hastalık n=6	p değeri
Tanıda gecikme (Vaskülitik semptomların başlaması ile tanı arasındaki zaman) (ay) (ortalama±SS)	18.41±22.37	15.00±39.40	2.66±1.16	0.051
Tanı gecikmesi≥ 6 ay (sayı/toplam hasta sayısı (%))	5/6 (%83.3)	1/9 (%11.1)	0/6 (%0)	0.002
Toplam takip zamanı (tanı ile ikinci değerlendirme (takip sonu) arası) (ay) (ortalama±SS)	50.25±47.07	43.66±37.83	18.16±19.23	0.213
İlk 6 aydaki kümülatif Cyc dozu (g) (ortalama±SS)	7.50±5.19	6.87±1.72	5.75±1.89	0.622
İlk 12 aydaki kümülatif Cyc dozu (g) (ortalama±SS)	12.87±6.43	8.71±2.49	7.00±3.74	0.191
İlk 6 aydaki kümülatif MP dozu (g) (ortalama±SS)	7.7±3.2 (n=4)	7.9±2.5 (n=6)	8.1±1.1 (n=5)	0.840
Co-trimoxazole (WG için remisyon idame tedavisine ek olarak) (sayı/idame tedavisindeki toplam hasta sayısı (%))	3/5 (%60)	5/13 (%38.5)	4/7 (%57.1)	0.608
Cyc remisyon indüksiyon tedavi süresi (ay) (ortalama±SS)	15.37±3.30	7.88±3.51	5.50±3.61	0.013
İdame tedavi süresi (ay) (ortalama±SS)	47.80±44.77	42.71±32.56	19.00±20.29	0.273

BVAS/WG puanı tanıda (ortalama±SS)		3.83±2.63	10.33±6.63	13.17±6.79	0.014
BVAS/WG durumu, 6. haftada (sayı/toplam hasta sayısı (%))	Remisyon	5/6 (%83.3)	3/9 (%33.3)	0/6 (%0)	0.011
	Remisyon değil	1/6 (%16.7)	6/9 (%66.7)	6/6 (%100)	
DEI , tanıda (ortalama±SS)		3.83±1.60	8.89±3.51	8.00±3.09	0.018
VDI puanı≥ 1 tanıda (sayı/toplam hasta sayısı (%))		4/6 (%66.7)	4/9 (%44.4)	0/6 (%0)	0.052
VDI puanı tanıda (ortalama±SS)		1.00±0.89	0.56±0.72	0.00±0.00	0.058
Tanıdan sonraki ilk 12 ayda VDI skorunda yükselme (ortalama±SS)		0.83±0.98	2.42±1.71	3.00±0.81	0.045
12. aydan takip sonuna kadar VDI skorunda yükselme(ortalama±SS)		0.83±1.16	0.57±0.78	1.00±1.73	0.949
Tanıdan takip sonuna kadar VDI skorunda yükselme (ortalama±SS)		1.83±2.13	2.56±1.81	2.83±1.94	0.658
Atak yapan hastalar (sayı/toplam hasta sayısı (%))		5/6 (%83.3)	4/7 (%57.1)	0/4 (%0)	0.034
Kontrolsüz vaskülitten eksitus olan hasta (sayı/toplam hasta sayısı (%))		0/6 (%0)	1/9 (%11.1)	1/6 (%16.7)	0.603
Toplam atak sayısı		8	4	0	
Erken atak (atak≤12ay) sayısı (sayı/toplam atak sayısı (%))		4/8 (%50)	2/4 (%50)	0	
Erken atak (atak≤12ay) geçiren hastalar (sayı/atak geçiren hasta sayısı (%))		3/5 60%	2/4 50%	0/0	0.643
≥2 atak geçiren hastalar (sayı/atak geçiren hasta sayısı (%))		2/5 (%40)	0/7 (%0)	0/4 (%0)	0.125
Cyc remisyon indüksiyon tedavisi sırasında geçirilen atak sayısı (sayı/toplam atak sayısı (%))		3/8 (%37.5)	0/4 (%0)	0/0 (%0)	
İdame tedavisi sırasında geçirilen atak sayısı (sayı/toplam atak sayısı (%))		5/8 (%62.5)	4/4 (%100)		
Konstitusyonel semptomlar tanıda as aktivite		1/6 (%16.7)	7/9 (%77.8)	4/6 (%66.7)	0.055

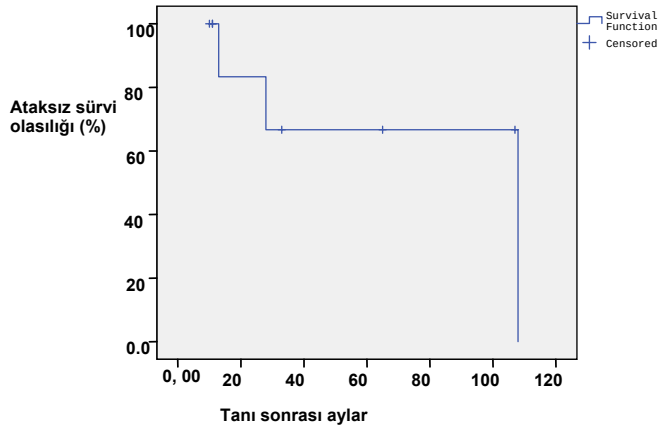
Tablo 6b-MPA hastalarında hastalık ciddiyetine göre klinik subgrupların karşılaştırılması

Mikroskopik PolianjiitΦ				
		Jeneralize hastalık n=6	Ciddi hastalık n=3	p değeri
Tanıda gecikme (Vaskülitik semptomların başlaması ile tanı arasındaki zaman) (ay) (ortalama±SS)		19.33±37.89	1.10±0.85	0.189
Tanıda gecikme ≥ 6 ay (sayı/toplam hasta sayısı (%))		2/6 (%33.3)	0/3 (%0)	0.417
Toplam takip zamanı (tanı ile ikinci değerlendirme (takip sonu) arası) (ay) (ortalama±SS)		81.83±54.45	19.33±15.30	0.092
İlk 6 aydaki kümülatif Cyc dozu (g) (ortalama±SS)		6.66±0.51	6.00±0.00	0.074
İlk 12 aydaki kümülatif Cyc dozu (g) (ortalama±SS)		9.50±2.07	7.00±1.00	0.066
Cyc remisyon indüksiyon tedavi süresi (ay) (ortalama±SS)		15.83±10.47	7.00±1.00	0.051
İdame tedavi süresi (ay) (ortalama±SS)		62.16±52.68	12.00±15.58	0.120
BVAS puanı tanıda (ortalama±SS)		12.17±5.15	18.33±9.29	0.235
BVAS durumu, 6. haftada (sayı/toplam hasta sayısı (%))	Remisyon	2/6 (%33.3)	0/3 (%0)	0.417
	Remisyon değil	4/6 (%66.7)	3/3 (%100)	
FFS skoru (ortalama±SS)		0.83±0.40	2.00±0.00	0.009
DEI tanıda (ortalama±SS)		4.17±1.32	4.00±2.64	0.692
VDI puanı≥ 1 tanıda (sayı/toplam hasta sayısı (%))		2/6 (%33.3)	0/3 (%0)	0.417
VDI puanı tanıda (ortalama±SS)		0.17±0.40	0.00±0.00	0.480
Tanıdan sonraki ilk 12 ayda VDI skorunda yükselme (ortalama±SS)		1.33±1.21	3.00±2.00	0.189
12. aydan takip sonuna kadar VDI skorunda yükselme(ortalama±SS)		1.00±1.00 (n=5)	2.00 (n=1)	0.343
Tanıdan takip sonuna kadar VDI skorunda yükselme (ortalama±SS)		2.33±2.06	3.67±2.30	0.435
Atak yapan hastalar (sayı/toplam hasta sayısı (%))		2/6 (%33.3)	1/3 (%33.3)	0.762
Kontrolsüz vaskülitten eksitus olan hasta (sayı/toplam hasta sayısı (%))		0/6 (%0)	0/3 (%0)	
Toplam atak sayısı		2 (n=2)	2 (n=1)	
Erken atak (atak≤12ay) sayısı (sayı/toplam atak sayısı (%))		0/2 (%0)	0/2 (%0)	
≥2 atak geçiren hastalar (sayı/atak geçiren hasta sayısı (%))		0/2 (%0)	1/1 (%100)	
Cyc remisyon indüksiyon tedavisi sırasında geçirilen atak sayısı (sayı/toplam atak sayısı (%))		0/2 (%0)	0/2 (%0)	
İdame tedavisi sırasında geçirilen atak sayısı (sayı/toplam atak sayısı (%))		2/2 (%100)	2/2 (%100)	

ΦMPA'da lokalize klinik subgrup hastası yok.



Figür 2a–WG hastalarında *Kaplan-Meier* metoduyla ataksız sürvi olasılığı



Figür 2b- MPA hastalarında *Kaplan-Meier* metoduyla ataksız sürvi olasılığı

Atak yapan MPA hastaları arasından 2/3'ü (%66.7) 1 atak , 1/3' ü (%33.3) 2 atak geçirdi. 2/6 (%33.3) jeneralize MPA hastası 81.3 aylık takipleri ve 1/3 (%33.3) ciddi MPA hastası 19.3 aylık takipleri süresince atak yaşadılar.

WG ve MPA hastaları için ataksız yaşam olasılığı Figür 2a ve 2b'de gösterilmiştir. *Kaplan-Meier* kestirimi, WG grubu için %70'lik 1 sene ataksız yaşamı işaret ederken, ataksız yaşam olasılığı 2. senede %53.4'e ve 4. senede %35.6'ya düşmüştür. MPA grubu için tanıdan sonraki ilk 1 senede ataksız yaşam olasılığı %100 iken, 13. aydan itibaren 2. senede %83.3; 28. ayda, 3. senede ve 4. senede %66.7 olarak kestirildi.

Atak sırasında kaybedilen WG veya MPA hastası olmadı.

4.7.1 Erken ataklar ve tedavi

Tüm MPA atakları idame tedavisi altında iken meydana geldi, ve erken atak (≤ 12 ay) atak yapan veya Cyc indüksiyon tedavisi altındayken atak yapan MPA hastası olmadı. Atak yapan

9 WG hastasının 2'sinin (%22.2) atakları Cyc indüksiyon tedavisi altında gerçekleşti. (Tablo 5)

5/17 (%29.4); 3' ü lokalize, 2'si jeneralize WG hastası tanıdan sonraki ilk sene içerisinde 6 atak yaptılar. 6 erken atağın 2'si, bir lokalize WG hastasına aitti ve her iki atak da indüksiyon tedavisi sırasında geçirildi, diğer 2 erken atak Cyc tedavisi almayan ilk tedavi olarak MP alan 2 lokalize WG hastasında geçirildi. Geri kalan 2 erken atak, idame tedavisindeyken 2 jeneralize WG hastasında meydana geldi. (Tablo 5 , 6a)

WG ve MPA hastaları arasında ilk 6 aylık (6.75 ± 2.8 g WG grubunda vs 6.44 ± 0.5 g MPA grubunda, $p=0.88$), ve ilk 12 aylık (9.36 ± 4.45 g WG grubunda vs 8.66 ± 2.1 g MPA grubunda, $p=0.86$) kümülatif Cyc dozları arasında anlamlı fark yoktu. Ayrıca atak yapan WG ve atak yapan MPA hastalarına verilen ilk 6 aylık ($p=0.90$) ve 12 aylık ($p=0.91$) kümülatif Cyc dozları da benzerdi. (Tablo 5)

Toplamda 5/6 (%83.3) lokalize WG hastası, 4'ü (%50' si) ilk senede olmak üzere, 8 atak geçirdi (Tablo 5, 6a). Cyc tedavisi alan ve erken atak yapan 1 lokalize WG hastası ve erken atak yapmayan 3 WG hastası ile karşılaştırıldığında, erken ataklı hastada ilk 6 aydaki (3.00 g vs 10.50 ± 6.36 g, $p=0.16$ ve 12 aydaki (9.0 g vs 16.25 ± 8.83 g, $p=0.16$) kümülatif Cyc dozu, istatistiksel düzeyde anlamlılık göstermemekle beraber, daha düşüktü.

Tablo 7-WG için erken (≤ 12 ay) ve geç (>12 ay) ataklar

Wegener Granülomatozu n=9			
	Erken (≤ 12 ay) atak geçiren WG hastaları, n=5/17	Geç (>12 ay) atak geçiren WG hastaları, n=4/17	p değeri
Toplam takip zamanı (tanı ile ikinci değerlendirme (takip sonu) arası) (ay) (ortalama $\pm$ SS)	18.90 $\pm$ 4.09	67.75 $\pm$ 23.50	0.014
İlk 6 aydaki kümülatif Cyc dozu (g) (ortalama $\pm$ SS) (Cyc indüksiyon tedavisi almış hastalar için)	4.33 $\pm$ 1.52 (n=3)	8.75 $\pm$ 4.19 (n=4)	0.048
İlk 12 aydaki kümülatif Cyc dozu (g) (ortalama $\pm$ SS) (Cyc indüksiyon tedavisi almış hastalar için)	7.00 $\pm$ 1.73 (n=3)	13.12 $\pm$ 6.45 (n=4)	0.074
İlk 6 aydaki kümülatif MP dozu (g) (ortalama $\pm$ SS)	5.1 $\pm$ 0.8 (n=2)	10 $\pm$ 2.1 (n=3)	0.083
Romatizmal şikayetler, tanıda, hastalık aktivitesi olarak (sayı/atak geçirmiş hasta sayısı (%))	0/5 (%0)	3/4 (%75)	0.048
cANCA pozitifliği, tanıda (sayı/atak geçirmiş ve tanıda cANCA bakılmış hasta sayısı (%))			0.143
cANCA pozitif saptanmışlık, tanıda veya takip sırasında (sayı/atak geçirmiş ve cANCA bakılmış hasta sayısı (%))	1/5 (%20)	4/4 (%100)	0.040
cANCA pozitif saptanmışlık, tanı sonrası takipte, tedavi altındayken (sayı/atak geçirmiş ve cANCA bakılmış hasta sayısı (%))			0.500

3 (1 lokalize ve 1 jeneralize) erken atak yapan (Cyc indüksiyon tedavisi almış olan) WG hastası, 12 aydan sonra atak yapmış olan 4 WG (2 lokalize ve 2 jeneralize) hastası karşılaştırıldığında; erken atak yapanlarda ilk 6 aydaki kümülatif Cyc dozu anlamlı olarak düşüktü (4.33 ± 1.52 g vs 8.75 ± 4.19 g, $p= 0.048$) ve ilk 12 aydaki kümülatif Cyc dozu daha düşük olma eğilimindeydi (7.00 ± 1.73 g vs 13.12 ± 6.45 , $p=0.074$). Benzer biçimde erken atak

yapan 2 WG hastası ve geç atak yapan 3 WG hastası ile karşılaştırıldığında, erken ataklı hastada ilk 6 aydaki (5.1 ± 0.8 g vs 10 ± 2.1 g, $p=0.083$) kümülatif MP dozu, istatistiksel düzeyde anlamlılık göstermemekle beraber, daha düşüktü (Tablo 7). BVAS/WG skor, DEI skoru, spesifik organ tutulumu ve böbrek fonksiyonunu gösteren bazal nitelikler karşılaştırılan 2 grup arasında farklılık göstermedi.

4.7.2 Tüm ataklar ve tedavi

Atak yapan ve yapmayan WG hastaları karşılaştırıldığında ilk 6 aylık (ataklı: 6.85 ± 3.89 g vs ataksız: 6.50 ± 1.92 g, $p=0.76$) ve 12 aylık (ataklı: 10.50 ± 5.70 g vs ataksız: 8.37 ± 3.06 g, $p=0.68$) kümülatif Cyc dozları farketmedi. Aynı şekilde atak yapan ve yapmayan MPA hastaları için de ilk 6 aylık (ataklı: 6.33 ± 0.57 g vs ataksız: 6.50 ± 0.54 g, $p=0.65$) ve 12 aylık (ataklı: 9.00 ± 3.00 g vs ataksız: 8.50 ± 1.87 g, $p=0.79$) kümülatif Cyc dozları belirgin farklılık göstermedi. (Tablo 8)

4.7.3 Atak için risk faktörleri

Tek değişkenli analiz doğrultusunda, atak yapan ve yapmayan WG hastalarında organ tutulumu farklılık gösterdi; atak yapanlarda daha az böbrek tutulumu görüldü (44.4% vs 87.5%, $p=0.09$), SDBY ile prezente olan hiçbir hasta atak yapmadı (ataksız: %50'si vs ataklı %50'i SDBY ile prezente oldu, $p=0.028$), atak yapan hastalarda tanıda daha az periferik sinir sistemi tutulumu görüldü (%0 vs %50, $p=0.029$) ve daha nadir olarak konstitüsyonel semptomlarla prezente oldular (33.3% vs 87.5%, $p=0.036$). Tanıda düşük BVAS/WG skoru (5.13 ± 3.64 vs 13.13 ± 8.13 ; $p=0.014$) ve yüksek kreatinin klirensi (81.5 ± 47.6 mL/dk/1.73m² vs 34.0 ± 30.6 mL/dk/1.73m²; $p=0.021$) atak yapmakla ilişkiliydi, atak yapan 5 (%55.6) hasta lokalize, 4 (%44.4) hasta jeneralize subgruba aitken, ciddi hastalık sub grubunda hiçbir hasta atak yapmadı ($p=0.034$). Atak geçiren grupta idame tedavisine ek olarak %50 Co-trimoxazole kullanımı varken, ataksız grupta tüm hastalar idame tedavilerine ek olarak Co-trimoxazole kullandılar ($p=0.038$), atak yapanların daha yüksek bir yüzdesinde tanıda hasar ($VDI \geq 1$) (66.7% vs 25%, $p=0.109$) ve tanıda ≥ 6 aylık gecikme (55.6% vs 12.5%, $p=0.088$) mevcuttu. (Tablo 8)

Çok değişkenli analiz sonrası, idame tedavisine ek olarak Co-trimoxazole (HR=23.2, 95% CI=2.07-250, $p=0.011$) kullanımı atak riskini bağımsız olarak etkileyen bir prediktör olarak bulundu. Çok değişkenli analizde, tanıdaki yüksek kreatinin klirensi de relaps riski ile ilişkili olma eğiliminde çıktı (HR=1.016, 95% CI=0.999-1.032, $p=0.062$), diğer değişkenlerin atak üzerinde istatistiksel anlamlılığı saptanmadı (Tablo 8).

Atak yapan ve yapmayan WG hastalarının ilk 6 ayda aldıkları kümülatif Cyc dozu (sırayla 6.85 ± 3.89 g vs 6.50 ± 1.92 g, $p=0.764$), ilk 12 ayda aldıkları kümülatif Cyc dozu (sırayla 10.50 ± 5.70 g vs 8.37 ± 3.06 g, $p=0.682$) ve ilk 6 aydaki kümülatif MP dozları (sırayla 8 ± 3.1 g vs 7.8 ± 1.9 g, $p=0.884$) belirgin olarak farklı değildi. Atak yapan ve yapmayan hastaların toplam takip süresi birbirine yakındı ($p=0.847$)(Tablo 8).

Tablo 8-WG ve MPA için ataklarla ilişkili risk faktörleri

Wegener Granülomatozu n=17						
Risk faktörü	Atak riski					
	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	Atak geçirmemiş hastalar, n=8	Atak geçirmiş hastalar, n=9	p değeri	HR	%95CI	p değeri
Toplam takip zamanı (tanı ile ikinci değerlendirme (takip sonu) arası) (ay) (ortalama±SS)	52.75±45.45	40.61±29.63	0.847			
Tanıda gecikme ≥6 ay (sayı/toplam hasta sayısı (%))	1/8 (%12.5)	5/9 (%55.6)	0.088			
VDI≥1 (sayı/toplam hasta sayısı (%))	2/8 (%25)	6/9 (%66.7)	0.109			
Hastalık ciddiyetine göre kategorize olmuş klinik subgrup (sayı/toplam hasta sayısı (%))	Lokalize	1/8 (%12.5)	5/9 (%55.6)	0.034		
	Jeneralize	3/8 (%37.5)	4/9 (%44.4)			
	Ciddi	4/8 (%50)	0/9 (%0)			
Proteinüri ≥0.5/24st, tanıda (sayı/toplam hasta sayısı (%))	6/8 (%75)	1/9 (%11.1)	0.013			
Gru 6 haftada remisyon kazanmış olmak (Grup A) (sayı/toplam hasta sayısı (%))	1/8 (%12.5)	7/9 (%77.8)	0.012			
Konstitusyonel semptomlar, tanıda (sayı/toplam hasta sayısı (%))	7/8 (%87.5)	3/9 (%33.3)	0.036			
SDBY-diyaliz tanıda (sayı/toplam hasta sayısı (%))	4/8 (%50)	0/9 (%0)	0.028			
Periferik sinir sistemi tutulumu, tanıda (sayı/toplam hasta sayısı (%))	4/8 (%50)	0/9 (%0)	0.029			
Renal tutulum, tanıda (sayı/toplam hasta sayısı (%))	7/8 (%87.5)	3/9 (%33.3)	0.036			
BVAS-WG puanı tanıda (sayı/toplam hasta sayısı (%))	13.13±8.13	5.13±3.64	0.014			
Serum kreatinini (mg/dL), tanıda (ortalama±SS)	4.86±3.59	1.61±1.34	0.079			
Serum kreatinini (mg/dL), 6 ayda (ortalama±SS)	1.59±0.74	0.97±0.59	0.022			
Kreatinin klirensi (mL/dk/1.73m ²), tanıda (ortalama±SS)	34.00±30.58	81.50±47.59	0.021	1.016	0.999-1.032	0.062
Kreatinin klirensi (mL/dk/1.73m ²), 6 ayda (ortalama±SS)	53.63±17.54	103.88±34.46	0.009			
Co-trimoxazole (WG için remisyon idame tedavisine ek olarak) (sayı/idame tedavisindeki toplam hasta sayısı (%))	8/8 (%100)	4/8 (%50)	0.038	23.2	2.07-250	0.011
İlk 6 aydaki kümülatif Cyc dozu (g) (ortalama±SS)	6.50±1.92 8 (n=8)	6.85±3.89 (n=7)	0.764			
İlk 12 aydaki kümülatif Cyc dozu (g) (ortalama±SS)	8.37±3.06 (n=8)	10.50±5.70 (n=7)	0.682			
İlk 6 aydaki kümülatif MP dozu (g) (ortalama±SS)	7.8±1.9 (n=8)	8±3.1 (n=5)	0.884			
cANCA pozitifliği, tanıda (sayı/cANCA bakılmış toplam hasta sayısı (%))	7/8 (%87.5)	5/7 (%71.4)	0.446			
cANCA, tanı sonrası takipte, tedavi altındayken (sayı/cANCA bakılmış toplam hasta sayısı (%))	3/6 (%50)	3/8 (%37.5)	0.529			
Mikroskopik Polianjiit n=9						
Risk faktörü	Atak riski					
	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	Atak geçirmemiş hastalar, n=6	Atak geçirmiş hastalar, n=3	p değeri	HR	%95CI	p değeri
Toplam takip zamanı (tanı ile ikinci değerlendirme (takip sonu) arası) (ay) (ortalama±SS)	39.50±39.35	104.00±59.35	0.070			
VDI puanı, takip sonunda (ortalama±SS)	1.83±1.94	5.00±1.00	0.051			
VDI puanında yükselme, 12. aydan takip sonuna kadar olan sürede (ortalama±SS)	0.33±0.57	2.00±0.00	0.034			
VDI puanında yükselme, tanıdan takip sonuna kadarki sürede (ortalama±SS)	1.83±1.94	4.67±0.57	0.065			
Pulmoner sistem tutulumu, takipte aktivite olarak (sayı/toplam hasta sayısı (%))	1/6 (%16.7)	3/3 (%100)	0.048			
Pulmoner tutulum, takipte hasar olarak (sayı/toplam hasta sayısı (%))	0/6 (%0)	3/3 (%100)	0.012			
ESH, tanıda tedavi öncesi (mm/st) (ortalama±SS)	96.50±31.75 (n=4)	.00±7.07 (n=2)	0.064			
İlk 6 aydaki kümülatif Cyc dozu (g) (ortalama±SS)	6.50±0.54 (n=6)	6.33±0.57 (n=3)	0.655			
İlk 12 aydaki kümülatif Cyc dozu (g) (ortalama±SS)	8.50±1.87 (n=6)	9.00±3.00 (n=3)	0.793			
İlk 6 aydaki kümülatif MP dozu (g) (ortalama±SS)	7.9± 2 (n=5)	7.4 (n=1)	0.380			
pANCA pozitifliği tanıda (sayı/pANCA bakılmış toplam hasta sayısı (%))	3/5 (%60)	1/3 (%33.3)	0.500			
pANCA, tanı sonrası takipte, tedavi altındayken (sayı/pANCA bakılmış toplam hasta sayısı (%))	3/5 (%60)	2/3 (%66.7)	0.714			

MPA grubu için tanıdaki BVAS, FFS, VDI skorları, klinik subgrup, tanıda gecikme süresi, ve akciğer tutulumu dışındaki organ tutulumları atak yapan ve yapmayan hastalar

arasında farklı değildi. Atak yapan MPA hastaları tanıda hastalık aktivitesi olarak daha çok akciğer tutulumu gösterdiler (%100 vs %16.7, $p=0.048$); aynı zamanda atak yapan hastaların hepsinde takip sonunda pulmoner hasar (*VDI* skorlaması ile ölçülen) oluştu (%100 vs %0, $p=0.012$). 12 aydan çalışma sonuna kadar olan sürede *VDI* skorundaki artma atak yapan hastalarda daha belirgindi (2.00 ± 0.00 vs 0.33 ± 0.57 , $p=0.034$), çalışma sonundaki *VDI* skoru da atak yapanlarda daha yüksek olma eğilimindeydi (5.00 ± 1.00 vs 1.83 ± 1.94 , $p=0.051$). İlk 6 aydaki kümülatif Cyc dozu (6.50 ± 0.54 g: ataksız vs 6.33 ± 0.57 g ataklı, $p=0.655$) ve ilk 12 aydaki kümülatif Cyc dozu (8.50 ± 1.87 g ataksız vs 9.00 ± 3.00 g: ataklı, $p=0.793$) atak yapan ve yapmayan MPA grupları arasında farklı değildi. Toplam takip süreci atak yapan MPA grubunda daha uzun olmaya eğilimliydi (104.0 ± 59.3 ay vs 39.5 ± 39.3 ay, $p=0.070$) (Tablo 8).

4.7.4 Atak yapmanın sonlanıma etkisi; yaşam süresi, organ hasarı , SDBY

Ataklar sırasında ölüm gözlenmedi; ölüm görülen 2 WG hastası 1. ve 4. aylarda atak yapmadan kaybedildiler.

Böbrek tutulumlu atakların, *VDI* ile $GFH\leq50\text{mL/dk/1.73m}^2$ ve proteinüri $\geq0.5\text{g/24st}$ şeklinde tarif edildiği şekilde böbrek hasarı üzerine ve *GFH*'de 6 aydan takip sonuna kadar oluşan süreçteki düşüş üzerine olan etkisi, ve tüm atakların *VDI* ile skorlanan toplam hasardaki yükselmeye etkisi gösterilmeye çalışıldı.

Ataklarda böbrek tutulumu 4/11 (%36) WG hastasında (6 aydan kısa takibi olan hastalar ve lokalize hastalığı olanlar dışlanarak) gözlendi; takip sonunda 3/4 böbrek tutulumlu atak geçiren hasta $GFH\leq50\text{mL/dk/1.73m}^2$ şeklinde böbrek hasarına sahipti, ancak 4/7 böbrek tutulumlu atak geçirmeyen hastada da $GFH\leq50\text{mL/dk/1.73m}^2$ şeklinde böbrek hasarı görüldü ($p=0.530$); ayrıca çalışmanın sonunda böbrek tutulumlu atak geçiren hiçbir hastada proteinüri $\geq0.5\text{g/24st}$ 'e rastlanmadı. 4 böbrek tutulumlu atak geçiren hasta içinden bir hasta (tanı sırasında böbrek tutulumu olup, diyaliz ihtiyacı olmamış olan), 10 ay sonraki böbreği tutan atağından sonra SDBY geliştirdi, böbrek tutulumlu atak geçirmeyen hastalar arasında SDBY geliştiren hasta olmadı ($p=0.364$). 6 aydan takip sonuna kadar olan süreçteki *GFH* düşüşü, böbrek tutulumlu atak geçiren hastalarda geçirmeyenlere göre belirgin olarak fazlaydı (54.00 ± 29.43 vs 3.14 ± 2.79 , $p=0.007$).

MPA grubu içinde böbreği tutan atak 2/9 (%22.2) hastada meydana geldi, hiçbirinde SDBY veya $GFH\leq50\text{mL/dk/1.73m}^2$ şeklinde böbrek hasarı oluşmadı. Bu 2 hastanın birinde takibin sonunda proteinüri $\geq0.5\text{g/24st}$ oluşmuştu, ancak aynı miktarda proteinüri böbreği tutan atak geçirmeyen 3 hastada da oluştu ($p=0.722$). 6 aydan sonraki takipte *GFH*'daki düşme miktarı böbreği tutan atak yapan 2 hasta ve yapmayan 7 hasta arasında farklı değildi ($p=0.303$).

Atak yapan ve yapmayan WG hastalarının 12. ay ve çalışma sonundaki *VDI* skorları ile ilk 12 ayda *VDI* skorundaki yükselme veya tanıdan çalışma sonuna kadar olan takip sürecindeki *VDI* skoru yükselmesi birbirinden farklı değildi.

Atak yapan MPA hastalarında daha fazla akciğer hasarı (*VDI* ile skorlandığı üzere) (%0 vs %100, $p=0.012$), aynı zamanda da 12 aydan takip sonuna kadar olan sürede *VDI* ile ölçülen daha fazla toplam hasar (2.00 ± 0.00 vs 0.33 ± 0.57 , $p=0.034$) gözlemlendi .

4.8 Spesifik Organ Hasarı

4.8.1 Böbrek hasarı ve SDBY

Hastalığın böbrek tutulumu olan hastalar arasında, böbrek hasarı ortalama 33.5 ± 33.4 aylık takipleri süresince 7/15 (%46.7) WG hastası ve ortalama 61.0 ± 53.7 aylık takipleri süresince 6/9 (%66.7) MPA hastasında görüldü. Takibin sonunda böbrek tutulumu olan WG hastalarının 9/15'i (%60), böbrek *VDI* skoru olarak $GFH\leq 50$ mL/dk/1.73m² ve 5/15' i (%33.3) proteinüri ≥ 0.5 g /24st'e sahipti; MPA hastalarının ise 4/9'unda (%44.4) $GFH\leq 50$ mL/dk/1.73m² ve yine 4/9'unda (%44.4) proteinüri ≥ 0.5 g /24st meydana gelmişti. Başlangıçta nefrotik düzey proteinürisi olan 3 hastanın birinin, nefrotik düzey proteinürisi 107 aylık takibinin sonunda halen persiste etmekteydi. (Tablo 9)

WG için (böbrek tutulumu olmayan hastalar dışlanarak), tanı anında böbrek fonksiyonunu değerlendiren değişkenler dışında başka hiçbir laboratuvar veya klinik değişken böbrek hasarı ($GFH\leq 50$ mL/dk/1.73m² olarak tarif edilen böbrek *VDI* skoru) gelişimi ile ilişkili bulunmadı, böbrek hasarı riski tanı anındaki yüksek serum kreatinin düzeyi ($p=0.010$) ve düşük kreatinin klirensi değeri ($p=0.009$) ile ilişkili bulundu. İlk 6 aydaki kümülatif Cyc dozu böbrek hasarı olan hastalarda düşük olma eğilimindeydi (5.71 ± 1.60 g vs 7.60 ± 1.51 , $p=0.075$). Çok değişkenli analizle tanıdaki kreatinin düzeyinin yüksekliği (OR=2.61, %95 CI=0.87-7.81, $p=0.087$) ve ilk 6 aydaki kümülatif Cyc dozu (OR=1.52, %95 CI=0.952-2.427, $p=0.079$), istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla beraber, böbrek hasarı gelişimi için risk faktörü olma eğilimi gösterdiler. (Tablo 10)

MPA için, WG'ye benzer şekilde, tanıdaki yüksek serum kreatinin düzeyi ($p=0.014$) ve düşük kreatinin klirensi değeri ($p=0.014$), böbrek hasarı ($GFH\leq 50$ mL/dk/1.73m² olarak tarif edilen böbrek *VDI* skoru) gelişimi ile ilişkili bulundu. Tanı anında böbrek fonksiyonunu değerlendiren değişkenler dışında, MPA hastaları için, tanıda konstitüsyonel semptomların varlığı ($p=0.048$), ilk 12 aydaki düşük kümülatif Cyc dozu ($p=0.018$), kısa Cyc remisyon indüksiyon tedavisi süresi ($p=0.014$), tanıda yüksek *FFS* skoru ($p=0.028$), tanıda *FFS*'in 2 puan olması ($p=0.048$), ve remisyonda daha yüksek ESH düzeyine sahip olmak ($p=0.032$), böbrek hasarı ile ilişkili bulundu. Böbrek hasarı olmayan hastaların takip süresi daha uzundu (96.0 ± 46.9 ay vs 17.25 ± 13.2 ay, $p=0.027$). (Tablo 10) Çok değişkenli regresyon analizlerinde, hiçbir değişkenin bağımsız etkisi saptanamadı.

Takip süresince herhangi bir zamanda (tanı veya atak sırasında) böbrek tutulumu olan hastalar göz önüne alındığında, 7/15 (%46.6) WG ve 2/9 (%22.2) MPA hastasının acil diyaliz ihtiyacı belirdi, fakat takip sonunda sadece 2/15 (13%) WG ve 1/9 (%11.1) MPA hastası, kalıcı organ hasarının bir sonucu olarak uzun dönem diyalize bağımlı hale gelmişti.

Tanıda diyaliz ihtiyacı olan ve 1 aydan fazla yaşamını sürdürebilmiş 6 hastadan (1 WG hastası 1. ayda öldüğünde halen diyaliz bağımlıydı), tümü böbrek fonksiyonunu diyalizden bağımsız hale gelebilecek derecede geri kazandı (4. ayda kaybedilen WG hastası da, öldüğünde diyaliz bağımsız hale gelmişti). Tanı anında böbrek tutulumu olan, ancak diyaliz ihtiyacı gerektirmeyen bir WG hastası, sık gelişen infeksiyonları nedeniyle immünsupresif ilaçlarını gereği kadar kullanamamış ve 10. ayındaki böbrek tutulumlu atağından sonra sürekli diyaliz ihtiyacı belirmişti.

Tablo 9-WG ve MPA hastalarında takip sırasında gözlenen renal manifestasyonların ayrıntıları

			Wegener Granülomatozu	Mikroskopik Polianjiit	p değeri
Tanıda aktivite olarak renal tutulumu olan hastalar (sayı/toplam hasta sayısı (%))			14/21 (%66.7)	8/9 (%88.9)	0.214
Takip sırasında her hangi bir zamanda aktivite olarak renal tutulumu olan hastalar (sayı/toplam hasta sayısı (%))			15/21 (%71.4)	9/9 (%100)	0.091
Takip sonunda hasar olarak renal tutulumu olan hastalar (sayı/toplam hasta sayısı (%))			10/21 (%47.6)	6/9 (%66.7)	0.290
Takip sonunda hasar olarak renal tutulumu olan hastalar (sayı/renal tutulumu olan toplam hasta sayısı (%))			10/15 (%66.7)	6/9 (%66.7)	0.675
Toplam takip zamanı (tanı ile ikinci değerlendirme (takip sonu) arası) (renal tutulumlu hastalarda) (ay) (ortalama±SS)			33.46±33.42	61.00±53.74	0.161
İlk 6 aydaki kümülatif Cyc dozu (g) (renal tutulumlu hastalarda) (ortalama±SS)			6.50±1.78 (n=12)	6.44±0.52 (n=9)	0.620
İlk 12 aydaki kümülatif Cyc dozu (g) (renal tutulumlu hastalarda) (ortalama±SS)			8.09±2.94 (n=11)	8.66±2.12 (n=9)	0.536
İlk Cyc remisyon indüksiyon tedavi süresi (mo) (renal tutulumlu hastalar) (ortalama±SS)			6.93±3.63	12.88±9.40	0.031
Serum kreatinini düzeyi (Renal tutulumlu hastalarda)	Tanıda (ortalama±SS)		5.00±3.44 (n=14)	4.58±5.90 (n=8)	0.275
	100 µmol/L yükselme, tanıda (sayı/renal tutulumu olan toplam hasta sayısı (%))		12/14 (%85.7)	3/8 (%37.5)	0.032
	6. ayda (ortalama±SS)		1.62±0.86 (n=13)	1.28±0.69 (n=9)	0.347
	Takip sonunda (ortalama±SS)		2.39±1.69 (n=15)	1.91±1.81 (n=9)	0.245
Kreatinin klirensi(mL/dk/1.73m2) (Renal tutulumlu hastalarda)	Klirens, tanıda (ortalama±SS)		26.29±20.13 (n=14)	57.88±49.05 (n=8)	0.194
	Klirens, 6.ayda (ortalama±SS)		62.27±34.87 (n=13)	81.39±43.13 (n=9)	0.333
	Klirens, takip sonunda (ortalama±SS)		45.30±26.90 (n=15)	72.67±45.69 (n=9)	0.170
	Klirens≤50 mL/dk/1.73m2, 6 ayda (sayı/renal tutulumu olan toplam hasta sayısı (%))		6/13 (%46.2)	3/9 (%33.3)	0.439
	Clearance≤50 mL/dk/1.73m2, takip sonunda (sayı/renal tutulumu olan toplam hasta sayısı (%))		9/15 (%60)	4/9 (%44.4)	0.375
SDBY (Renal tutulumlu hastalarda)	SDBY- diyaliz, tanıda aktivite olarak (sayı/renal tutulumu olan toplam hasta sayısı (%))		7/14 (%50)	2/8 (%25)	0.246
	SDBY- diyaliz bağımlılığı, takip sonunda hasar olarak (sayı/renal tutulumu olan toplam hasta sayısı (%))		2/15 (%13.3)	1/9 (%11.1)	0.692
GFH' da yükselme, ilk 6 ayda (ortalama±SS)			35.30±25.27 (n=10)	17.11±19.99 (n=9)	0.072
GFH' da düşme, 6.aydan takip sonuna kadar olan sürede (ortalama±SS)			18.30±28.90 (n=13)	8.7±8.31 (n=9)	0.973
GFH' da düşme, tanıdan takip sonuna kadar olan sürede (ortalama±SS)			14.60±13.75 (n=5)	7.75±6.65 (n=4)	0.539
Proteinüri (sayı/renal tutulumu olan toplam hasta sayısı (%))	Tanıda* (aktivite olarak)	≥0.5g/24st	11/14 (%78.6)	8/8 (%100)	0.236
		≥1g/24st (sayı/toplam hasta sayısı (%))	8/14 (%57.1)	7/8 (%87.5)	0.161
		Nefrotik düzey proteinüri (≥3.5g/24st)	0/14 (%0)	3/8 (%37.5)	
	6. ayda	≥0.5g/24st	6/13 (%46.2)	5/9 (%55.6)	0.500
		≥0.5g/24st	5/15 (%33.3)	4/9 (%44.4)	0.453
		Takip sonunda (hasar olarak)	Nefrotik düzey proteinüri (≥3.5g/24st)	0/14 (%0)	1/9 (%11.1)
Hematüri ≥10 eritrosit/hpf, tanıda (sayı/ tanıda renal tutulumu olan toplam hasta sayısı (%))			12/14 (%85.7)	6/8 (%75)	0.465
Renal tutulumlu ataklar• (sayı/renal tutulumu olan toplam hasta sayısı (%))			4/11 (%36.4)	2/9 (%22.2)	0.426
Renal atağa kadar olan süre (ay) (ortalama±SS)			23.75±16.76 (n=4)	68.00±56.56 (n=2)	0.355

•Ataklarla ilgili değerlendirmeler, sadece hastalığın akut fazını geçen ve atak tecrübe edebilecek kadar yeterli yaşam süresi olan (en az 6 aylık takibi olan) hastalar üzerinden yapıldı

Tanıda diyaliz ihtiyacı olan 2 MPA hastasından birisi, böbrek fonksiyonlarındaki düzelme sonrası son inceleme vizitinde halen diyalizden bağımsız durumdayken; diğer hasta geçici olarak 5 aylık bir süre, diyaliz olmadan yaşamını idame ettirebilmekle beraber, sonrasında SDBY'e gitmiş ve kolon kanseri nedeni ile öldüğü sırada halen diyalize bağımlı haldeydi.

Tablo 10-WG ve MPA için takibin sonunda GFR≤50mL/dk/1.73m2 olarak böbrek hasarı gelişimi prediktörleri

Wegener Granülomatozu n=15							
Potansiyel prediktörler		Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
Jeneralize ve ciddi hastalık (renal tutulumlu hastalar)		GFH≤50 n=9	GFH>50 n=6	p değeri	OR	%95CI	p değeri
Hastalık ciddiyetine göre kategorize olmuş klinik subgrup (sayı/toplam hasta sayısı (%))	Jeneralize (n=9)	3/9 33.3%	6/6 100%	0.017			
	Ciddi (n=6)	6/9 66.7%	0/0 0%				
Toplam takip zamanı (tanı ile ikinci değerlendirme (takip sonu) arası) (ay) (ortalama±SS)		32.50±34.0	44.7±39.4	0.914			
Serum kreatinini, tanıda (mg/dL) (ortalama±SS)		6.55±3.33	1.96±1.08	0.010	2.61	0.87-7.81	0.087
Kreatinin klirensi, tanıda (mL/dk/1.73m2) (ortalama±SS)		17.33±10.53	56.67±41.15	0.009			
İlk 6 aydaki kümülatif Cyc dozu (g) (ortalama±SS)		5.71±1.60	7.60±1.51	0.075	1.52	0.95-2.42	0.079
SDBY- diyaliz, tanıda aktivite olarak (sayı/toplam hasta sayısı (%))		6/9 66.7%	1/6 16.7%	0.084			
Kreatinin klirensi≤50mL/dk/1.73m2, 6. ayda (sayı/toplam hasta sayısı (%))		6/8 75%	0/5 0%	0.016			
GFH≤20mL/dk/1.73m2, tanıda (sayı/toplam hasta sayısı (%))		6/9 66.7%	0/5 0%	0.028			
Mikroskopik Polianjiitis n=9							
Potansiyel prediktörler		Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
Jeneralize ve ciddi hastalık (renal tutulumlu hastalar)		GFH≤50 n=4	GFH>50 n=5	p değeri	OR	%95CI	p değeri
Hastalık ciddiyetine göre kategorize olmuş klinik subgrup (sayı/toplam hasta sayısı (%))	Jeneralize (n=6)	1/4 (%25)	5/5 (%100)	0.048			
	Ciddi (n=3)	3/4 (%75)	0/5 (%0)				
Toplam takip zamanı (tanı ile ikinci değerlendirme (takip sonu) arası) (ay) (ortalama±SS)		17.25±13.17	96.00±46.92	0.027			
Kreatinin klirensi≤50mL/dk/1.73m2, 6.ayda (sayı/toplam hasta sayısı (%))		3/4 (%75)	0/5 (%0)	0.048			
FFS skoru tanıda (ortalama±SS)		1.75±0.5	0.80±0.44	0.028			
FFS =2 puanı tanıda (sayı/toplam hasta sayısı (%))		3/4 (%75)	0/5 (%0)	0.048			
Konstitusyonel semptomlar tanıda (sayı/toplam hasta sayısı (%))		3/4 (%75)	0/5 (%0)	0.048			
İlk Cyc remisyon indüksiyon tedavi süresi (ay)		7.00±0.81	17.60±10.66	0.014			
İlk 12 aydaki kümülatif Cyc dozu (g) (ortalama±SS)		7.00±0.81	10.00±1.87	0.018			
BVAS puanı, tanıda (ortalama±SS)		18.75±7.63	10.60±3.84	0.061			
Serum kreatinini, tanıda (mg/dL) (ortalama±SS)		8.17±6.84	0.95±0.32	0.014			
Serum kreatinini, 6. ayda (mg/dL) (ortalama±SS)		1.88±0.60	0.81±0.19	0.013			
Kreatinin klirensi, tanıda (mL/dk/1.73m2) (ortalama±SS)		17.25±14.97	100.80±27.72	0.014			
Kreatinin klirensi, 6. ayda (mL/dk/1.73m2) (ortalama±SS)		43.88±13.84	111.40±32.32	0.014			
ESH, remisyonunda (mm/st) (ortalama±SS)		29.00±6.00	6.00±3.46	0.032			

4.8.2 Diğer organ hasarı

GFH≤50 mL/dk/1.73m2 hem WG (%43), hem de MPA (%44.4) hastaları arasında en sık kaydedilen VDI maddesi oldu.

Kardiyovasküler organ hasarı maddesi olarak hipertansiyon (vasküitle beraber çıkan veya kontrolü kötüleşen) 6 (%29), pulmoner sistem hasar maddesi olarak pulmoner fibroz 6

(%29), göz hasarı olarak katarakt 6 (%29), DM 6 (%29), işitme kaybı (odyogramla değerlendirilmiş) 6 (%29) WG hastasında gelişerek böbrek dışı hasarın en sık sebepleri olarak gözlemlendiler. DM 3 (%33.3) MPA hastasında gelişti ve bu hastalarda böbrek dışı hasarın en sık sebebinin oluştuğu.

Bir premenopozal kadın hastada amenore gelişti. Hiç mesane kanseri görülmedi. Tablo 11' de WG ve MPA hastalarında oluşan hasar VDI maddeleri şeklinde detaylandırılmıştır.

Tablo 11- WG ve MPA hastaları için takip sonunda oluşmuş kalıcı organ hasarları

	Wegener Granülomatozu n=21	Mikroskopik Polianjiitis n=9
VDI maddeleri	(sayı/toplam hasta sayısı (%))	(sayı/toplam hasta sayısı (%))
Muskuloskeletal		
Ciddi kas atrofisi veya zayıflığı		1/9 (%11)
Osteoporoz/vertebral çökme	1/21(%4)	
Avasküler nekroz		1/9 (%11)
Oküler		
Katarakt	6/21 (%29)	2/9 (%22)
Retinal değişiklik	1/21 (%4)	1/9 (%11)
Optik atrofi	1/21 (%4)	
Görme bozukluğu	2/21 (%9.5)	
KBB		
İşitme kaybı	6/21 (%29)	
Burun kökünde çökme	1/21(%4)	
Pulmoner		
Pulmoner hipertansiyon	2/21 (%9.5)	
Pulmoner fibroz	6/21 (%29)	2/9 (%22)
Plevral fibroz	1/21 (%4)	2/9 (%22)
Kronik nefes darlığı	1/21(%4)	1/9 (%11)
Bozulmuş akciğer fonksiyonu	1/21(%4)	1/9 (%11)
Kardiyovasküler		
Myokard infarktüsü	2/21(%9.5)	
Kapak hastalığı	2/21(%9.5)	
Diyastolik kan basıncı yüksekliği veya antihipertansif ihtiyacı	6/21 (%29)	1/9 (%11)
Periferik vasküler hastalık		
Bir uzuvda nabız eksikliği	1/21 (%4)	
Minor doku kaybı	2/21 (%9.5)	
Renal		
GFH≤50mL/dk/1.73m ²	9/21 (%43)	4/9 (%44)
Proteinüri≥ 0.5g/24str	5/21(%24)	4/9 (%44)
SDBY	2/21(%9.5)	1/9 (%11)
Nöropsikiyatrik		
Kognitif bozulma	1/21(%4)	
Periferik nöropati	2/21(%9.5)	2/9 (%22)
Diğer		
Prematür gonadal yetmezlik	1/21(%4)	
Diyabet	6/21(%29)	3/9 (%33)
Diğer-nekrotizan sklerit için skleral greft	1/21(%4)	

4.9 Toplam Organ Hasarı

İki jeneralize MPA hastası ve 1 lokalize ve 1 jeneralize WG hastası dışında tüm hastalarda takip sürelerince hasar oluştu; 4 hastanın ise tanı ve 31.25 aylık takiplerinden sonraki VDI skorları 0 idi.

3 lokalize ve 2 jeneralize WG hastası ile 2 jeneralize MPA hastasının takipleri boyunca VDI hasar skorunda artma kaydedilmedi. Ciddi hastalık subgrubundaki tüm WG ve MPA hastalarında tanıdan sonra yeni hasar gelişimi meydana geldi.

4.9.1 Tanı anında oluşmuş hasar

Tanı anındaki ortalama VDI skoru WG hastaları için 0.52 ± 0.75 ve MPA hastaları için 0.11 ± 0.33 idi ($p=0.129$). Tanıda kalıcı organ hasarı ($VDI \geq 1$), 8/21 (%38) WG ve 2/9 (%22.2) MPA hastasında görüldü. WG hastalarında tanı anındaki kalıcı organ hasarı ($VDI \geq 1$), tek değişkenli analizde, tanı süresindeki gecikme (28.6 ± 42.0 ay vs 2.5 ± 1.9 ay, $p=0.032$), düşük serum kreatinini ($p=0.013$) ve yüksek kreatinin klirens değeri ile prezente olmak ($p=0.022$) ve ciddi hastalık subgrubu dışında bir grupta olmak ($p=0.052$) ile ilişkili olarak saptandı; çok değişkenli analiz ile bağımsız bir ilişki saptanmadı. (Tablo 12). Tanı gecikmesi ≥ 6 ay olan hastaların yüzdesi lokalize hastalık sub grubunda diğerlerine göre daha fazlaydı (lokalize subgrup: %83.3 vs jeneralize subgroup: %11.1% vs ciddi subgroup: %0, $p=0.002$) (Tablo 6a); ortalama tanı gecikme süresi de lokalize hastalık grubunda hem jeneralize hastalık grubundan (18.41 ± 22.37 ay vs 15.00 ± 39.40 ay, $p=0.038$), hem de ciddi hastalık grubundan (18.41 ± 22.37 ay vs 2.66 ± 1.16 ay $p=0.036$) anlamlı olarak daha uzundu.

MPA grubunda, tanı anındaki hasar ($VDI \geq 1$) ile ilişkili bulunmuş olan tek faktör tanıda akciğer tutulumu ile prezente olmak idi ($p=0.028$). (Tablo 12)

Tablo 12- WG ve MPA için bazal hasarın (tanıda $VDI \geq 1$) prediktörleri

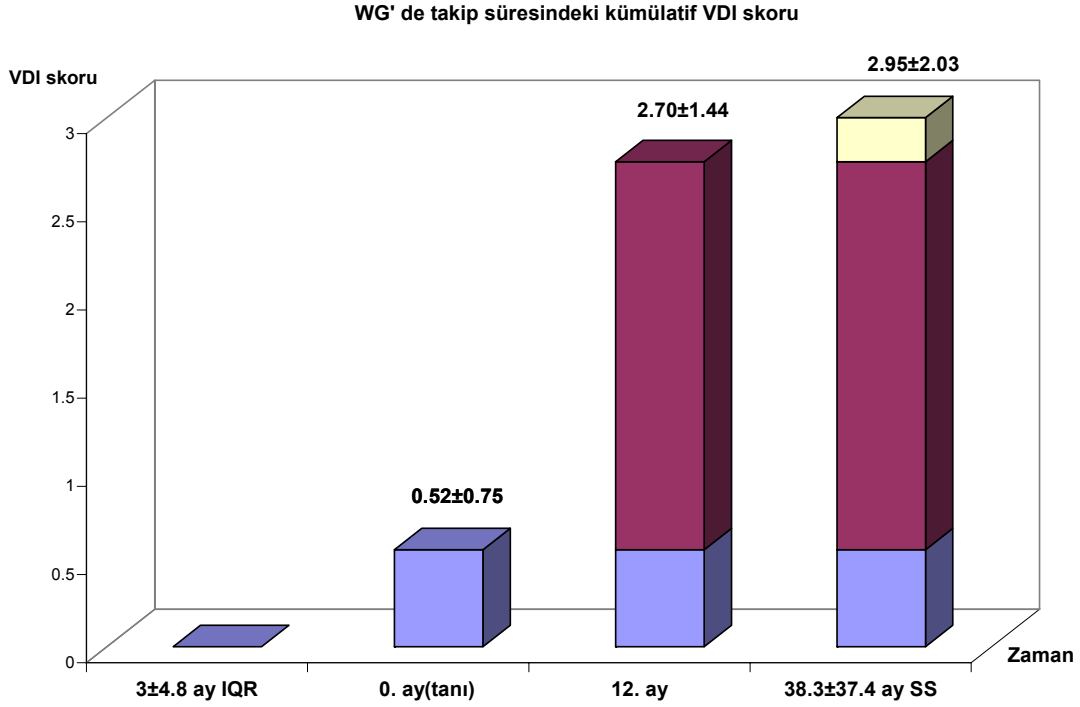
Wegener Granülomatozu n=21				
Potansiyel prediktörler		Tanıda $VDI \geq 1$ olan WG hastaları, n=8	Tanıda $VDI=0$ olan WG hastaları, n=13	p değeri
Hastalık ciddiyetine göre kategorize olmuş klinik subgrup (sayı/toplam hasta sayısı (%))	Lokalize	4/8 (%50)	2/13 (%15.4)	0.052
	Jeneralize	4/8 (%50)	5/13 (%38.5)	
	Ciddi	0/8 (%0)	6/13 (%46.2)	
Tanıda gecikme (Vaskülitik semptomların başlaması ile tanı arasındaki zaman) (ay) (ortalama $\pm$ SS)		28.56 $\pm$ 42.05	2.53 $\pm$ 1.91	0.032
Serum kreatinini, tanıda (mg/dL) (ortalama $\pm$ SS)		1.38 $\pm$ 0.99	4.97 $\pm$ 3.71	0.013
Kreatinin klirensi, tanıda (mL/dk/1.73m ²) (ortalama $\pm$ SS)		76.63 $\pm$ 39.98	39.00 $\pm$ 41.65	0.022
Mikroskopik polianjiitis n=9				
Potansiyel prediktörler		Tanıda $VDI \geq 1$ olan MPA hastaları, n=2	Tanıda $VDI=0$ olan MPA hastaları, n=7	p değeri
Pulmoner tutulum, tanıda (sayı/toplam hasta sayısı (%))		2/2 (%100)	0/7 (%0)	0.028
Pulmoner kanama, tanıda (sayı/toplam hasta sayısı (%))		2/2 (%100)	0/7 (%0)	0.028

4.9.2 Takip süresince hasarın oluşma seyri

Toplam hasar oluşumun takip süresindeki seyri, WG için figür 3a, MPA için figür 3b'de gösterilmiştir.

Ciddi organ hasarı ($VDI \geq 5$), 5/21 (%23.8) WG hastası ve 3/9 (%33.3) MPA hastasında görüldü.

WG hastalarında, ilk 12 ayda VDI ile ölçülen hasar skorunda artma, takibin sonuna kadar olan sürede meydana gelmiş toplam hasarın %91'ini oluşturdu. WG için ilk 12 aydaki VDI skorundaki yükselme, takibin geri kalan 34.50 ± 36.99 aylık kısmı ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde fazla idi (2.00 ± 1.54 vs 0.75 ± 1.06 , $p=0.021$). (Figür 3a)

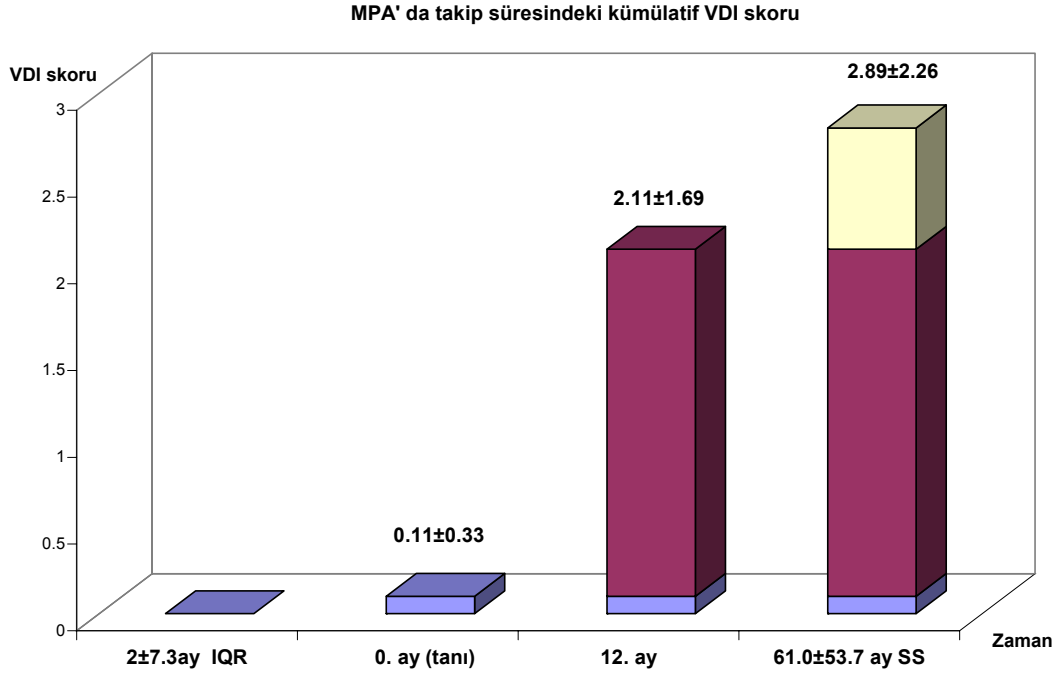


Figür 3a- 21 WG hastasının takip boyuncaki kümülatif VDI skorları. Tanı gecikme süresi, tanıdan sonraki ilk 12 ay ve 12 aydan sonraki takipte hasardaki artış gösterilmiştir. (3 ± 4.8 IQR ay (medyan) tanı gecikme süresi, 38.3 ± 37.4 ay toplam takip süresidir.)

MPA hastalarında, ilk 12 ayda VDI ile ölçülen hasar skorunda artma, takibin sonuna kadar olan sürede meydana gelmiş toplam hasarın %65'ini oluşturdu. MPA için ilk 12 aydaki VDI skorundaki yükselme, takibin geri kalan 49.44 ± 53.28 aylık kısmı ile karşılaştırıldığında, istatistiksel anlamlılıktaki olmasa da, fazla idi (1.88 ± 1.61 vs 1.16 ± 0.98 , $p=0.157$). (Figür 3b)

6/17 (%35.2) WG hastasında, 12. ay değerlendirmesinde VDI skorunda ≥ 3 artma şeklinde erken hasar birikimi meydana geldi. Bu şekil bir erken hasar için tek değişkenli analiz ile belirlenen risk faktörleri; tanıda artmış serum kreatinin düzeyi (6.02 ± 2.90 mg/dL vs 1.49 ± 1.70 mg/dL, $p=0.003$), tanıda azalmış kreatinin klirens değeri (17.92 ± 7.59 mL/dk vs 83.77 ± 40.50 mL/dk, $p=0.004$), tanıda yüksek $BVAS/WG$ skoru (12.83 ± 6.67 vs 6.55 ± 6.86 , $p=0.023$), remisyonda yüksek ESH değeri 28.50 ± 25.43 mm/st vs 7.88 ± 2.75 mm/st, $p=0.044$) idi. Hiçbir lokalize WG hastası ($p=0.045$), ve 6. haftada remisyona giren hiçbir WG

hastasında ($p=0.007$) ilk 12 ay süresinde *VDI* skorunda ≥ 3 kadar artış görülmedi, bu tip hasar gözlenen hastaların hepsi tanıda böbrek tutulumu olan hastalardı ($p=0.017$). Bütün bu değişkenler çok değişkenli modele yerleştirildiğinde, sadece artmış bazal kreatinin düzeyi, ilk 12 aydaki *VDI* hasar skorunda ≥ 3 artışı öngörebildi ($OR=2.29$, %95 CI 1.01-5.18, $p=0.046$). (Tablo 13)



Figür 3b- 9 MPA hastasının takip boyuncaki kümülatif *VDI* skorları. Tanı gecikme süresi, tanıdan sonraki ilk 12 ay ve 12 aydan sonraki takipte hasardaki artış gösterilmiştir. (2±7.3 *IQR* ay (medyan) tanı gecikme süresi, 61.0±53.7 ay toplam takip süresidir.)

3/9 (%33.3) MPA hastasında, 12. ay değerlendirmesinde *VDI* skorunda ≥ 3 artma şeklinde erken hasar birikimi meydana geldi. MPA için tanıdaki organ tutulumu sayısı ve dağılımı, tanıda ölçülen *DEI*, *FFS* skorları ilk 12 aydaki *VDI* ≥ 3 şeklindeki artışla ilişkili bulunmadı. Bu tip bir hasar oluşturan MPA hastalarının, tanıdaki *BVAS* skorları daha yüksek olma eğilimindeydi (19 ± 8.6 vs 11.8 ± 5.07 , $p=0.065$) ve bu 3 hastanın 2'si SDBY ile prezente olmuştu, geri kalan 6 hastanın arasında hiçbiri SDBY ile prezente olmadı ($p=0.083$). (Tablo 13)

Tablo 13- WG ve MPA için tanıdan sonraki ilk 12 ayda VDI hasar skorunda ≥ 3 artmanın prediktörleri

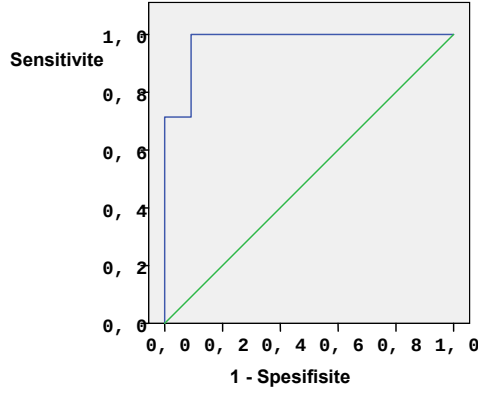
Wegener Granülomatozu n=17							
Potansiyel prediktörler		Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
		İlk 12 ayda VDI artışı ≥ 3 olan WG hastaları, n=6	İlk 12 ayda VDI artışı < 3 olan WG hastaları, n=11	p değeri	OR	%95CI	p değeri
Hastalık ciddiyetine göre kategorize olmuş klinik subgrup (sayı/toplam hasta sayısı (%))	Lokalize	0/6 (%0)	6/11 (54.5%)	0.045			
	Jeneralize	3/6 (%50)	4/11 (36.4%)				
	Ciddi	3/6 (%50)	1/11 (9.1%)				
BVAS/WG durumu, 6 haftada	Remisyon (Grup A)	0/6 (%0)	8/11 (72.7%)	0.007			
	Remisyon değil	6/6 (%100)	3/11 (27.3%)				
Üriner proteinüri $\geq 0.5g/24st$ (sayı/toplam hasta sayısı (%))		5/6 (83.3%)	2/11 (%18.2)	0.018			
Renal tutulum, tanıda		6/6 (100%)	4/11 (%36.4)	0.017			
İlk 12 aydaki kümülatif Cyc dozu (g) (ortalama $\pm$ SS)		7.50 $\pm$ 2.34	10.61 $\pm$ 5.19	0.084			
BVAS/WG puanı, tanıda (ortalama $\pm$ SS)		12.83 $\pm$ 6.67	6.55 $\pm$ 6.86	0.023	1.041	0.83-1.29	0.712
Serum kreatinini, tanıda (mg) (ortalama $\pm$ SS)		6.02 $\pm$ 2.90	1.49 $\pm$ 1.70	0.003	2.29	1.01-5.18	0.046
Kreatinin klirensi, tanıda (mL/dk/m2) (ortalama $\pm$ SS)		17.92 $\pm$ 7.59	83.77 $\pm$ 40.50	0.004			
ESH, remisyon (mm/st) (ortalama $\pm$ SS)		28.50 $\pm$ 25.43 n=4	7.88 $\pm$ 2.75 n=9	0.044			
Tanı ESH'nin remisyon ESH'nin kaç katı olduğu (ortalama $\pm$ SS)		5.90 $\pm$ 3.86 n=5	14.80 $\pm$ 5.19 n=5	0.028			
Mikroskopik polianjiitis n=9							
Potansiyel prediktörler		Tek değişkenli analiz					
		İlk 12 ayda VDI artışı ≥ 3 olan MPA hastaları, n=3	İlk 12 ayda VDI artışı < 3 olan MPA hastaları, n=6	p değeri			
SDBY, tanıda (sayı/toplam hasta sayısı (%))		2/3 (%76.7)	0/6 (%0)	0.083			
BVAS puanı, tanıda (ortalama $\pm$ SS)		19 $\pm$ 8.6	11.8 $\pm$ 5.07	0.065			

4.10 Serolojik Göstergeçler

Tanı sırasında, test edilen hastaların 16/19' u (%84.2) *cANCA* için, 1/12'si (%8.3) *pANCA* için pozitif; bir lokalize WG hastasının da oral steroid başlangıcından 1 hafta sonra bakılan *cANCA* değeri negatifken, *pANCA* değeri pozitif. Tanıda *cANCA* sonucu negative olan 3 WG hastasının 2'si lokalize, biri jeneralize hastalığa sahipti; ciddi hastalık grubunda test edilmiş olan hiçbir hastanın *cANCA* sonucu negatif değildi. Takip süresince 7/16 (%43.8) WG hastasının, tedavi altında *cANCA* pozitifliğinin persiste ettiği (en az bir ölçülmüş pozitif değer) görüldü, fakat bu durum atak geçirme riski ve hasarda artış ile ilişkili bulunmadı; 3/6 hiç atak geçirmeyen hasta, ve 3/8 atak geçiren hastada, tedavi altında *cANCA* persistanlığı gözlemlendi.

Tanıda test edilen hastaların 4/8'i (%50) *pANCA* için pozitif, hiçbir hasta *cANCA* için pozitif değildi. Takip süresince 5/8 (%62.5) MPA hastasının, tedavi altında *pANCA* pozitifliğinin persiste ettiği (en az bir ölçülmüş pozitif değer) görüldü, fakat bu durum, WG

hastalarında olduğu gibi atak geçirme riski ve hasarda artış ile ilişkili bulunmadı; 3/5 hiç atak geçirmeyen hasta, ve 2/3 atak geçiren hastada, tedavi altında *pANCA* persistanlığı gözlemlendi.



Figür 4

Figür 4 ve tablo 14a ve 14b-ESH' nin serolojik bir göstergeç olarak remisyon ve atak durumlarını (*BVAS/WG* veya *BVAS* ile tarif edilen) ayırabilme yeteneklerini değerlendirebilmek amacı ile *ROC* analizi uygulandığında; ulaşılan sensitivite=0.857, spesifisite=0.909, pozitif prediktif değer=0.857, negatif prediktif değer=0.909' dir. *ROC* eğrisi anlamlılığı $p=0,001$

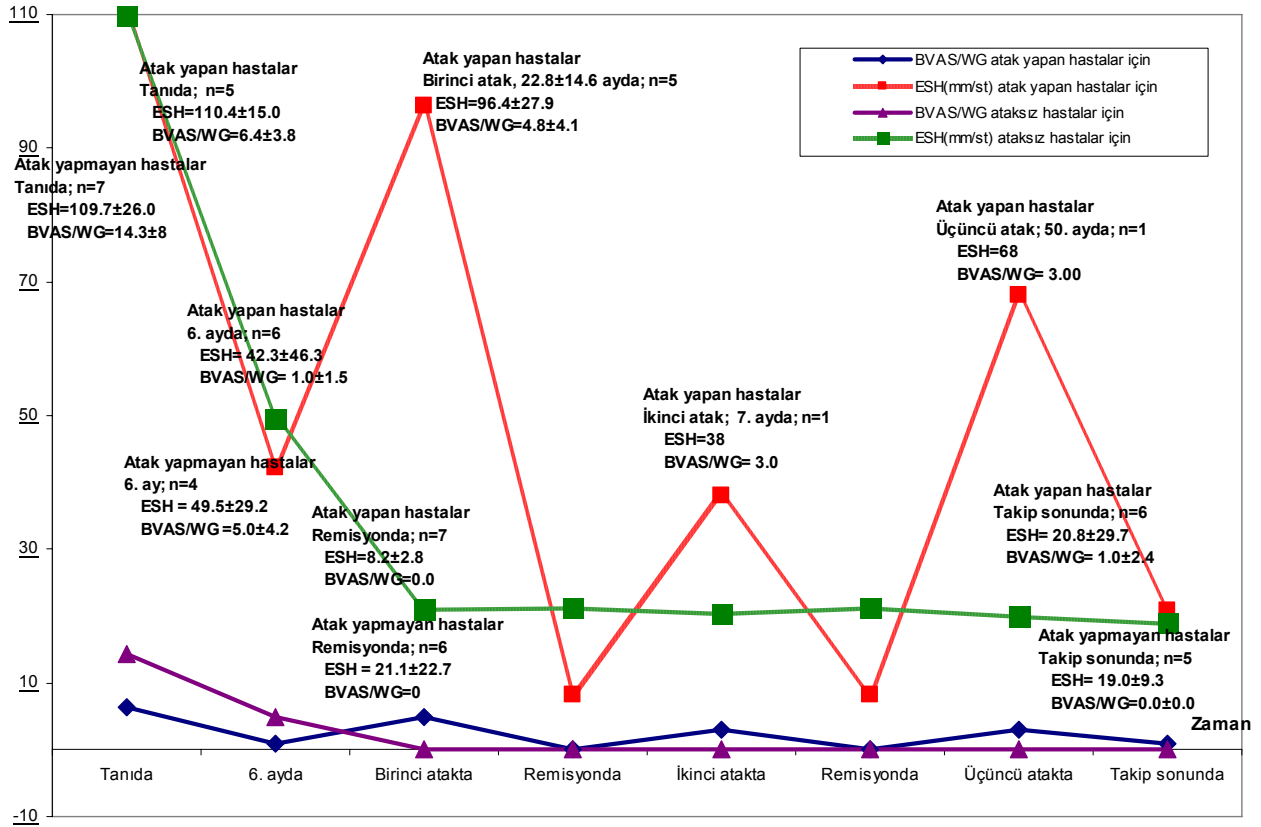
Tablo 14a

ESH (mm/st)	Sensitivite	Spesifisite
3,00mm/st	1,000	0,000
4,500	1,000	0,091
6,000	1,000	0.182
8,000	1,000	0.273
10,500	1,000	0.364
13,500	1,000	0.455
19,00	1,000	0.545
24,500	1,000	0.636
27,500	1,000	0.727
32,000	1,000	0.818
36,500	1,000	0.909
45,000	0,857	0.909
58,500	0,714	0.909
70,000	0,714	1,000
85,000	0,571	1,000
105,500	0,286	1,000
120,000	0,143	1,000
125,000	0,000	1,000

Tablo 14b

ESH kesim noktası (mm/st)	Hasta atak geçirdi mi?		
	Evet	Hayır	Toplam
≥45	6	1	7
<45	1	10	11
Toplam	7	11	18

CRP ve ESH'nin remisyon ve atak durumlarını (*BVAS/WG* veya *BVAS* ile tarif edilen) ayırabilme yeteneklerini değerlendirebilmek amacı ile *ROC* analizi uygulandığında; 45mm/st' lik bir ESH eşiği %85.7'luk bir sensitivite ve %90.9'luk bir spesifite verdi (Tablo 14a, 14b ve figür 4). CRP için bir kesim noktası saptanamadı.



Figür 5-Atak yapan ve yapmayan WG hastalarının takipleri süresince, hastalık aktivitelerini gösteren BVAS/WG skorlamaları ve buna paralel olarak değişen ESH değerleri.

WG ve MPA hastaları için, ortalama ESH (mm/st), sırayla; tanıda tedaviye başlamadan önce 106.8 ± 21.3 ve 78.7 ± 37.1 , remisyon sırasında 14.2 ± 16.3 ve 17.6 ± 11.5 , ve atak sırasında 96.4 ± 27.9 ve 56.5 ± 26.2 ; ortalama CRP (mg/dL), sırayla; tanıda tedaviye başlamadan önce 112.0 ± 72.2 ve 51.3 ± 67.2 , remisyon sırasında 3.5 ± 2.4 ve 2.9 ± 1.8 , ve atak sırasında 43.7 ± 22.8 ve 51.0 şeklinde ölçüldü.

Atak yapan ve yapmayan WG hastalarının takipleri süresince, hastalık aktivitelerini gösteren BVAS/WG skorlamaları ve buna paralel olarak değişen ESH değerleri figür 5'te gösterilmiştir.

4.11 Enfeksiyonlar ve Malin Hastalıklar

11/30 (%37) hastanın hastaneye yatış gerektiren ciddi enfeksiyonları oldu. Enfeksiyonların tipi ve sayısı tablo 15' te gösterilmiştir.

38 yaşında erkek bir hasta, MPA tanısından 37 ay sonra, vaskülit açısından remisyondayken ve diyaliz almaya devam ederken, kolon kanseri nedeni ile kaybedildi.

Tablo 15- 21 WG ve 9 MPA hastasında belirlenen infeksiyöz ajanlar

	Hasta sayısı (n)
Akciğer tuberkülozu	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> pnömonisi	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> sepsisemi	1
<i>Varicella zoster virus</i> infeksiyonu- <i>Herpes zoster</i>	1
<i>Cytomegalovirus</i> infeksiyonu	1
<i>Acinetobacter baumannii</i> pnömonisi	2
<i>Escherichia coli</i> ürosepsisemi	2
<i>Methicillin-Sensitive Staphylococcus Aureus</i> diyaliz kateter infeksiyonu ve sepsisemi	1
<i>Herpes simplex virus</i> keratiti	1
Bilinmeyen etyolojili pnömoni	2

5.TARTIŞMA

5.1 Böbrek Tutulumu

Böbrek tutulumu her 3 ANCA –ilişkili vaskülitte kötü prognozu predikte etmektedir. (28, 56, 57, 58). 15 böbrek tutulumu olan WG hastasında %46.7 böbrek hasarı ve %13.3 SDBY gelişti. 9 böbrek tutulumu olan MPA hastasında %66.7 böbrek hasarı ve %11.1 SDBY gelişti. WG hastalarından oluşan retrospektif bir kohortta (30), SDBY 12 ayda %7 görülürken, 5 yılda %14'e ve 10 yılda %23'e yükseldiği rapor edildi. WG hastalarından oluşan diğer 3 çalışmada, SDBY 15 ayda %23, 35 ayda %20 ve 38 ayda %19 olarak rapor edildi (31, 42, 59)

Bu çalışmada SDBY'liğine ilerlemeyi predikte eden faktörler, muhtemelen SDBY vakalarının azlığı ile ilgili olarak (2 WG hastası ve 1 MPA hastası), tespit edilemedi. Diğer WG çalışmalarda kötü böbrek sürvisini predikte ettiği görünen faktörler; prezentasyonda ileri yaş (her dekat artışı için RR 1.47), diyaliz gereksinimi (RR 3.3), serum kreatinininde 100 µmol/l artış (RR 1.35) veya 24 saatlik proteinürde 1 g artış (RR 1.50) olarak rapor edildi (30, 31).

Böbrek hasarını (böbrek VDI skoru) predikte eden faktörleri değerlendirdiğimizde; hem WG, hem MPA hastaları için tanı esnasındaki böbrek fonksiyonunu değerlendiren bazal parametreler; artmış serum kreatinini düzeyi (WG için p=0.010 ve MPA için p=0.014), azalmış kreatinin klirensi değeri (WG için p=0.009 ve MPA için p=0.014), tekli analizde kalıcı böbrek hasarı oluşumuyla ilgili bulundu. Çoklu analizde, tanıdaki serum kreatinini (OR=2.61), ve ilk 6 ayda düşük kümülatif Cyc dozları (OR=1.52), sadece WG hastaları için böbrek hasarı oluşumunu predikte etme eğilimindeydi. MPA için böbrek fonksiyon parametreleri ile beraber tekli analiz, aynı zamanda konstitüsyonel semptomların varlığını, kısa Cyc remisyon indüksiyon tedavisi süresini, ilk 12 ayda düşük Cyc dozunu, yüksek remisyon, ESH, tanıda yüksek FFS skoru, ve tanıda FFS' in 2 puana eşit olmasını seçti; çoklu analizde bu değişkenlerin hiç biri ön plana çıkmadı.

Tanıdaki bazal renal fonksiyonunun sonraki böbrek sonlanımını predikte ettiği açık görünmekte ve bu belirgin böbrek hastalığı yerleşmeden erken tanının önemini vurgulamaktadır (60).

Uzun dönemde, renal hasarın, yeni bir atak sonrası gelişebildiği MPA (106) ve WG vaskülitleri için gösterilmiştir. WG hastaları kohortumuzda da, atak geçirmeyi önlemenin önemini vurgulayacak şekilde, 4 böbrek atağı geçiren hastanın birinde SDBY gelişirken, böbrek atağı olmayan hiçbir hastada SDBY gelişmedi, ve böbrek tutulumlu atağı olan 4 hastadaki GFH 'daki düşüş, olmayan 7 hastaya göre anlamlı derecede fazlaydı. MPA kohortunda, böbrek tutulumlu atakların, böbrek hasarı ya da 6 aydan sonra takibin sonuna kadar olan süreçteki GFH düşüşü üzerine bir etkisi belirmedi.

İlginç bir bulgu olarak tanı anındaki SDBY, kaçınılmaz geri dönüşümsüz böbrek hasarını işaret etmemektedir. Tanıda böbrek tutulumu ve diyaliz ihtiyacı olan (7/15 (%46.6) WG ve 2/9 (%22.2) MPA hastası vardı ama çoğu böbrek fonksiyonlarını geri kazanabildiler ve 7'sinde (6 WG ve 1 MPA hastası) diyaliz durdurulabildi. SDBY ile prezente 7/9 (%77.7) hastada, böbrek fonksiyonu tedaviyle diyalizden bağımsız hale gelebilecek derecede düzelmmişti, son inceleme vizitinde bu hastalar uzun dönem diyaliz gereksiniminden bağımsız haldeydiler. Benzer bulgular, başlangıçta diyaliz ihtiyacı olan WG ve MPA hastalarının bulunduğu diğer çalışmalarda da rapor edildi; hastalığın akut fazında diyaliz alan hastaların %55 ile 90'ının, böbrek fonksiyonunu diyalizsiz devam edebilecek kadar geri kazandığı (30, 37, 61, 62, 63, 64, 106, 108) ve diyalizsiz dönemin %40-70 hastada 3 yıl veya daha uzun sürdüğü (37, 65) belirtilmiştir.

5.2 Hasar

Çalışmada, hastalık aktivitesindeki değişimi değerlendirmek için, 6. hafta, ilk 6 ay ve 6. ay seçilirken, erken hasarı değerlendirmek amacı ile tanıdan sonraki 12. ay tercih edildi, ve 6. aydan sonra daha fazla düzelme göstermeyen parametreler "bazal hasar" olarak değerlendirilip *VDI* ile skorlandı. İmmüsupresif tedaviye daha fazla cevap vermesi beklenemeyecek olan geri dönüşümsüz hasarı daha doğru değerlendirebilmek ve persiste etmekte olan hastalık aktivitesi ile karıştırılmaması amacı ile, hasar skorlaması daha uzak bir zaman süreci olan 12. ayda, uygulandı.

Kohortumuzdaki 4 hasta dışında tüm hastalar, hastalık veya tedavi sonucu olarak bir çeşit hasar geliştirdiler. $GFH \leq 50 \text{ mL/dk/1.73m}^2$, hem WG (%43), hem de MPA (%44.4) hastaları için en sık kaydedilen *VDI* maddesi oldu. Ağırlıklı olarak jeneralize WG hastalarından oluşan 50 hastalık WG serisinde en sık organ hasarı (%50) böbrek hasarı olarak rapor edildi (59).

Tanı anındaki ortalama *VDI* skoru WG hastaları için 0.52 ± 0.75 ve MPA hastaları için 0.11 ± 0.33 idi ($p=0.129$). İlk 12 aydaki *VDI* yükselmesi, WG için 2.00 ± 1.54 ve MPA için 1.88 ± 1.61 idi. ANCA ilişkili vaskülitlerde *VDI* ile hasarı ölçmüş olan iki çalışmada, tanıdaki

ortalama bazal *VDI* 1.3 idi (66, 67). Bir çalışmada 12. ayda *VDI* ortalama 1.8'e (66), diğer çalışmada 18. ayda ortalama 2.5'e yükseldi (67).

Tanıda kalıcı organ hasarı ($VDI \geq 1$) olan WG hastaları, tekli analizde, daha uzun tanı gecikme süresi, daha düşük serum kreatinini ve daha yüksek kreatinin klirensine ($p=0.022$) sahiptiler; bu sonuçlar daha önce 56 WG hastası ile gerçekleştirilen bir retrospektif çalışma ile uyumlu çıkmıştır (30). Tanıda kalıcı organ hasarı ($VDI \geq 1$) olan WG hastaları, lokalize (%50) ve jeneralize (%50) subgrubunda, ciddi hastalık subgrubuna göre daha fazla bulunma eğilimindeydi, ciddi hastalık subgrubunda $VDI \geq 1$ olacak şekilde prezente olan hasta olmadı. Özellikle lokalize hastalık grubunda tanı gecikmesi ≥ 6 ay, diğer gruplara göre anlamlı derecede fazlaydı. Daha az vital organ- ya da hayat tehdit edici hastalık ile prezente olmak, tanıda ve immünsupresif tedavinin derhal başlanmasında gecikme ile sonuçlanıp, lokalize ve jeneralize subgrup hastalarına tanı anında bazal bir organ hasarı olarak yansımış gibi gözükmemektedir; ciddi hastalık subgrubunda ise, en kısa tanı süreleri ve daha tehlikeli hastalık prezentasyonları olmasına karşın hiçbir hastada bazal organ hasarına rastlanmadı.

MPA hastalarında tanıda bazal organ hasarı ($VDI \geq 1$), pulmoner tutulum ile prezente olmak ile ilişkiliydi.

Tanıdan sonraki ilk 12 aydaki *VDI* hasar skorundaki yükseliş (erken oluşan hasar), daha önce benzeri bir çalışmada (68) gösterildiği üzere, takibin sonuna kadar olan total organ hasarındaki yükselmenin büyük bir kısmını (WG grubunda yaklaşık %91, MPA grubunda %65' i) oluşturdu. WG için ilk 12 aydaki *VDI* skorundaki yükselme, takibin geri kalan 34.50 ± 36.99 aylık kısmı ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde fazla iken, ilk 12 aydaki *VDI* skorundaki yükselme hızı, geri kalan zamana göre 7.5 kat fazla oldu. MPA için ilk 12 aydaki *VDI* skorundaki yükselme hızı, geri kalan 49.44 ± 53.28 aylık takip zamanına göre 6.8 kat fazla oldu.

6/17 (%35.2) WG hastasında, 12. ay değerlendirmesinde *VDI* skorunda ≥ 3 artma şeklinde erken hasar birikimi meydana geldi. Bu şekil bir erken hasar için tekli analiz ile belirlenen risk faktörleri; tanıda artmış serum kreatinin düzeyi, tanıda azalmış kreatinin klirens değeri, yüksek *BVAS*/WG skoru ve remisyonda yüksek ESH idi. Hiçbir lokalize WG hastası ve 6. haftada remisyona giren hiçbir WG hastasında ilk 12 ay süresinde *VDI* skorunda ≥ 3 kadar artış görülmedi, bu tip hasar gözlenen hastaların hepsi tanıda böbrek tutulumu olan hastalardı. Ancak bütün bu değişkenler çok değişkenli modele yerleştirildiğinde, sadece artmış bazal kreatinin düzeyi, ilk 12 aydaki *VDI* hasar skorunda ≥ 3 artışı öngörebildi. $VDI \geq 5$ şeklinde tariflenmiş olan ciddi organ hasarının tanıdaki prediktörlerinin incelendiği bir çalışmada; tanıda $VDI \geq 1$ olması, tanıda yüksek ESH, çok değişkenli modelde; tanıda kalp tutulumu, serum kreatininde $100 \mu\text{mol/L}$ 'lük ve proteinüride $1\text{g}/24\text{st}$ yükselme ve hemoglobinde $1\text{g}/\text{dL}$ düşme tekli modelde anlamlı bulunmuştur.

3/9 (%33.3) MPA hastasında, 12. ay değerlendirmesinde *VDI* skorunda ≥ 3 artma şeklinde erken hasar birikimi meydana geldi. MPA için, tanıdaki organ tutulumu sayısı ve dağılımı, tanıda ölçülen *DEI*, *FFS* skorları ilk 12 aydaki *VDI* ≥ 3 şeklindeki artışla ilişkili bulunmadı. Bu tip bir hasar oluşturan MPA hastalarının, tanıdaki *BVAS* skorları daha yüksek olma eğilimindeydi ve bu 3 hastanın 2'si *SDBY* ile prezente olmuştu, geri kalan 6 hastanın arasında hiçbiri *SDBY* ile prezente olmamıştı. MPA'daki ataklar 12 aydan sonraki süreçteki *VDI* skoru yükselmesi olarak öncelikle akciğer hasarı biçiminde yansımış gözükmemektedir.

Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada (59), Kamali et al, *BVAS03*' le prezentasyonda ölçülmüş erken hastalık aktivitesinin, hem erken (3. ayda ölçülmüş), hem de finaldeki (44.9 ± 34.9 aylık takipleri sonunda ölçülmüş) *VDI* hasar skoruyla korele bulduklarını belirttiler ($p = 0.01$, $r = 0.37$ ve $p = 0.04$, $r = 0.33$, sırayla). Benzer şekilde, çalışmamızda *BVAS/WG* ile ölçülmüş *WG* hastalarının tanıdaki bazal hastalık aktivitesi, ilk 12 aydaki *VDI* hasar skorlarındaki yükselme ile korele bulundu ($p=0.016$, $r=0.574$), ve aynı zamanda *BVAS03* ile ölçülmüş MPA hastalarının tanıdaki bazal hastalık aktivitesi, ilk 12 aydaki *VDI* hasar skorlarındaki yükselme ile korele olma eğiliminde çıktı ($p=0.054$, $r=0.658$). Ancak, *WG* ve MPA için tanıdaki bazal hastalık aktivitesi ile tüm takip boyunca kaydedilen *VDI* hasar skorundaki yükselme arısında aynı korelasyonu kuramadık (*WG* için $p=0.101$, $r=0.368$, $p=0.264$, MPA için $r=0.417$).

Tedaviye yanıt vermeyen geri dönüşümsüz hastalık yükü olan hasar, erken birikmeye başlamaktadır ve artan *VDI* skorunun tedaviye dirençle ve azalmış sürvi ile ilişkisi gösterilmiştir (30, 68, 69). Bu bulgular, bazalde hasar birikmeden erken tanının önemini ve literatürde de gösterilmiş olduğu üzere (30, 68), hasarı engelleyebilmek için erken ve intensif remisyon indüksiyonu ve refrakter hastalık durumunda tedavinin erkenden artırılması gereğini vurgulamaktadır.

5.3 Serolojik göstergeler

Tanı anında test edilen *WG* hastaları arasında, %84.2 'si *cANCA*, %8.3'ü *pANCA* pozitif. Tanı anında, MPA hastaları arasında, %50' si *pANCA* için pozitif; bu Jennette et al'ın (70) MPA hastalarının serumlarının ~50%'sinde gözlediği *pANCA* işaretleme patternine benzer bir sonuç olarak çıktı.

Bir çalışmada (71) tanıda *cANCA* varlığının atak riskini arttırdığı (RR 2.9) belirtilmiştir. Çalışmamızda *WG* ve MPA'da tanıda *ANCA* pozitifliği ve atak riski ilişkili bulunamadı. PR3 *ANCA*'da 4 kat bir yükselmenin takip edecek bir atağın prediktörü (RR 42.5) olduğu belirtilmiştir (72), ancak bu durumdaki hastaların üçte birinde de atak meydana gelmemiştir (72). Çalışmamızda *ANCA* titresi, farklı laboratuarlardan kaynaklanan heterojen yöntem metodolojileri nedeni ile, mutlak değer olarak değil, laboratuvarın referans üst sınırının katı olarak belirtildi, ancak sonuçları etkileyebilecek derecede eksik titre değeri olması (birçok

hastanın laboratuvar verisi negatif ya da pozitif olarak belirtilmiş idi), spesifik olarak ANCA titresinin ataklar üzerindeki etkisini incelenemedi.

ANCA'nın persiste ediyor olması ya da tekrar ortaya çıkmasının remisyon-idame tedavisinin süresine karar vermede göz önüne alınması tartışmalı bir konu olarak kalmaya devam etmektedir (72, 73, 74, 75). Bazı çalışmalarda ANCA titresinin persiste etmesi, 4 kat artması ya da pozitifleşmesi daha yüksek atak insidansı ile ilişkili bulunurken (72, 74), diğer çalışmalar bu ilişkiyi gösterememiştir (73). WG hastaları kohortumuzda, atak hızı açısından, cANCA pozitifliğinin persiste ettiği grupla negatif seyreden grup arasında fark saptanmadı, aynı şekilde MPA hastalarında da, pANCA pozitifliğinin persiste ettiği grupla negatif seyreden grup arasında atak hızı yönünden fark saptanmadı. Sonuç olarak şu anda, seri olarak yapılan ANCA ölçümleri tedaviye rehberlik etmekte kullanılmamaktadır (75).

ESH ve CRP, inflamatuvar durumlar için prediktif değeri olduğu düşünülen akut faz reaktanlarıdır ancak vaskülit açısından belirli bir kesim noktası tarif edilmemiştir. Artmış ESH değeri atağı düşündürebilir ve uygun klinik özelliklerle birlikte hastalık takibinde faydalı olabilir. Küçük damar vaskülitlerinde, aktif hastalık sırasında normal ESH düzeyine rastlamak nadir bir durumdur (2).

ROC analizini, CRP ve ESH değerlerinin atakları predikte edebilmeleri açısından uygun kesim noktalarını bulabilmek, böylece klinik ayırımı kolaylaştırmak amacı ile uyguladık. ROC eğrisi ile ESH için 45 mm/st olacak şekilde optimal bir kesim noktası elde edildi, 45mm/st üzerindeki ESH değerleri atak varlığı açısından %85.7'lik bir sensitivite verdi. ESH, remisyon durumunda, karşılık gelen BVAS/WG veya BVAS aktivite skorları 0 olduğunda, hastaların %90.9'unda 45mm/st'ten düşük olarak ölçüldü. Buna karşın hastalık aktivite skoru BVAS/WG ve BVAS ile ESH ve CRP 'nin değerleri arasında istatistiksel korelasyon kurulamadı. Bir çalışmada, tanı sırasındaki ESH değeri ile hasta sürvisi arasında tek değişkenli analizde ilişki belirtilmiş ($ESH \geq 90 \text{ mm/st}$ için, $p=0.02$) ve ESH' nin hastalık ciddiyeti ile ilgili iyi bir göstergeç olabileceği öne sürülmüştür (76). Aynı çalışmada, hastalığın anatomik yaygınlığı ve BVAS ile sürvi ve aktivite arasında ilişki gözlenmemiş ve WG hastalığında aktivitenin anatomik olarak daha yaygın hastalıktan çok ESH gibi göstergeçler tarafından iyi yansıtılabileceği belirtilmiştir (76).

Disease Extent Index (DEI), tutulan organ sistemlerini skorlar ve BVAS' tan farklı olarak belli organ tutulumlarına sayısal olarak özel ağırlık verilmemiştir (55). Tedavi kararlarının temelini oluşturacağından hastalık aktivitesi değerlendirmeleri, sadece hastalık yaygınlığı değil, ciddiyeti de baz alınarak yapılmalıdır. Skor sistemleri, daha kesin bir aktivite değerlendirmesi yapabilmek adına, geliştirildikleri ilk yıllardan itibaren modifiye edilmektedirler. BVAS 2003'te, her bir tutulumu atfedilen ciddiyete göre keyfi bir skor verilmiştir; örn. oral ülserlere 2, burun içi kabuklanmalara 6 gibi; BVAS/WG' de de, skorlamada tutulumlara empirik olarak özel ağırlık verilmiştir (minor tutulumlar 1 ve major

tutulmlar 3 puan şeklinde)(55). Çalışmamızda, hiçbir prognostik veya sonlanım parametresi ile hastalığın anatomik yaygınlığını skorlayan *DEI* arasında ilişki bulunmadı, daha az organ tutulumu olan hastalarla daha yaygın tutulumu olanlar arasında da sürvi, hasar birikimi ve tedaviye yanıt açısından farklılık gözlenmedi. Bu bulgular WG veya MPA' nın intrinsik aktivitesinin, hastalığın anatomik olarak az veya çok yaygın olup olmamasından çok, serolojik göstergeçler tarafından daha iyi yansıtılabileceğini düşündürmektedir.

Her takip vizitinde, genellikle, hastalık durumunda ve klinik manifestasyonlarındaki değişiklikler, tedavi yan etkileri ve tedavi değişimleri kaydedilmektedir. Hastalık aktivite skora sistemleri, vaskülitin tipik manifestasyonlarının bir listesini içermektedir, bu tip bir klinik aracı, tedaviye yön vermek için kullanmak öncesinde eğitim gerektirmektedir. Ancak çok yönlü manifestasyonları ve sık ataklarla kararsız hastalık seyri, sadece tek bir yönde değerlendirme ile yaklaşımın yeterli olmayacağı anlamına gelmektedir. Sadece klinik değerlendirmelerle verilen kararlardaki yanlış tanı potansiyelinin önemi, 3'ü fatal olan 10 atak geçiren 7 hastanın bulunduğu 37 hastalık bir çalışmada belirtilmiştir (81). Başlangıçta bu fatal vaskülitik olaylar diyaliz prosedürünün komplikasyonları olarak yorumlanmış ve gastrointestinal sistem vaskülit peritoneal diyaliz nedenli bir peritonit ve bir akciğer kanaması da sıvı fazlalığına bağlı pulmoner ödem olarak düşünülmüştür (77).

ESH, hastanın hikayesi, fizik muayenesi ve skora indeksleri ile beraber uygun şekilde kullanıldığında yararlı bilgi sağlayıp, son kararda büyük destek sağlayabilir. Çalışmamızda, klinik tanının doğruluğunu arttırabilecek şekilde, ESH için, 45mm/st ve üzerindeki değerlerde hastalık aktivasyonunun göz önüne alınıp erken klinik şüphe geliştirmesi gerektiği bir eşik değer tayin ettik; 45mm/st altındaki değerler ise, aktif hastalığı dışlamak için faydalı olabilir. Alternatif olarak, sürekli ESH monitorizasyonu, yeni bir anormalliğin gelişmediği sonucuna varmamızı takviye edebilir, hasarı hastalık aktivitesinden ayırmaya yardımcı olabilir, ve böylece klinisyen, kullanmakta olduğu immünsupresyon düzeyini azaltmak veya devam ettirmenin doğruluğu ile ilgili daha iyi bir pozisyon alabilir. ESH' nin rutin kullanımda kullanışlı ve pratik olması sürekli takipte uygulanabilirliğini arttırmaktadır.

Ancak ESH' nin spesifitesinin noksan ve bir çok farklı infeksiyöz ve neoplastik durumun etkisine açık olması tanısal yararlılığını sınırlayabilir. Bu nedenle ESH'sinde artma gözlemlenen tüm WG ve MPA hastaları, dikkatlice hikaye, fizik muayene ve uygun serolojik ve görüntülemeye dayanan kanıtlarla aktif hastalık, infeksiyon veya diğer sebepler açısından incelenmelidirler.

5.4 Remisyon, Cevap, Refrakterlik

Vaskülitlerde son terapötik rejimler ile hastalık aktivitesinin remisyonu, hastaların çoğu açısından kazanılabilir bir durumdur. WG için remisyon oranı %30 ila %93 arasında değişmektedir (2, 22, 28, 31, 47, 69, 78, 79, 80). İki çalışmada da MPA için %75 ve %89

oranları verilmiştir (64, 105). Birçok çalışmada, remisyona girme süresi (belirtilmişse) 6 aydan azdır (81). Kohortumuzda, remisyon hızı WG hastaları için tüm klinik subgruplar katıldığında 6. haftada %38, 6. ayda %47.3 ve çalışma süresinin sonunda %84; sadece böbrek tutulumlu jeneralize ve ciddi WG subgrupları gözönüne alındığında (lokalize WG subgrupunu dışlayarak) 6. haftada %20, 6. ayda %38.5 ve çalışmanın sonunda %77 olmuştur. MPA hastaları için remisyon hızı, 6. haftada ve 6. ayda %22.2 ve çalışmanın sonunda %100 olmuştur. Sonuçlar önceki çalışmalardaki remisyon oranlarıyla benzerdir. Çalışmalarda remisyon hızlarındaki farklılıklar, remisyonun tanımına, remisyon indüksiyon tedavisinin tipi ve süresine bağlı gelişmektedir.

WG açısından, 6. haftada remisyon kazanmanın prediktörleri incelendiğinde konstitüsyonel semptomların ve böbrek tutulumu yokluğu, düşük *BVAS/WG* skoru, $VDI \geq 1$, düşük serum kreatinini ve yüksek kreatinin klirensi, proteinüri $<0.5g/24st$ ve $<1g/24st$ ($p=0.006$) tekli analizde tek tek incelendiklerinde etkili faktörler olarak öne çıktılar. Çoklu analiz, tanıda yüksek kreatinin klirensi ve düşük *BVAS/WG*'i 6. haftada remisyon kazanmış olmanın prediktörleri olarak öne çıktı.

WG hastalarında, 6. ay değerlendirmesinde remisyonda bulunan hastalar tanıda, düşük kreatinin düzeyi, yüksek kreatinin klirensi, düşük proteinüri ve *BVAS/WG* skoruna sahiptiler; ciddi hastalık sub grubundan, ayrıca SDBY/diyaliz ihtiyacı ile prezente olan hiçbir hasta 6. ayda remisyona giremedi. 6. haftadan remisyona girmek (Grup A hastaları) 6. ay boyunca remisyonda olmanın prediktörüydü. Çoklu analizde, tanıda düşük proteinüri istatistiksel olarak anlamlılık sınırında çıkan tek değişkendi.

MPA hastaları için tanı anındaki kreatinin klirensi tekli analizle, 6. hafta ve 6. ayda remisyon kazanmış olmayı predikte edebilen tek parametreydi. Bu sonuç, 85 MPA hastası ile yapılmış ve serum kreatinini remisyonu predikte edebilen tek faktör olarak bulmuş bir çalışma ile benzer olarak göze çarptı (106). Ancak bu sonuç çoklu analize yansımadı.

Çalışmalar arasında remisyon tanımlamasındaki değişkenlik ile remisyon-indüksiyon tedavisindeki heterojenite çalışmaların birbirleriyle karşılaştırılmasına izin vermemekte ve verinin yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Biz, remisyonu, *EULAR/EUVAS* grubu (82), tarafından önerildiği üzere, Cyc ve GC remisyon indüksiyon tedavisi almaktayken, WG için *BVAS/WG* ve MPA için *BVAS*'a göre vaskülit ilişkili hastalık aktivitesinin tam yokluğu olarak tanımladık. Çalışmanın retrospektif doğası nedeni ile remisyona girmenin tam zamanını belirlemek kesin olmayacağından tedaviye başladıktan belirli bir zaman süreci sonrası remisyona girmiş olan hastaların yüzdesini belirleyip, bu yüzde üzerinden remisyona girme, cevap ve refrakterlikle ilgili olan prediktörlerin değerlendirmesini yaptık ve 6. hafta ve 6. ayda aktivite durumlarındaki gelişmeye göre gruplara ayırdık. Bu grupların daha sonraki takiplerindeki hastalık aktivite gidişlerini (atak, sürekli remisyon vb) ve sonlanımları (toplam organ hasarı, mortalite, böbrek hasarı) da incelemeye çalıştık. 6. hafta ve 6. ay olarak

belirlenmiş olan 2 zaman periyodu, keyfi olarak seçilmişse de, 6. hafta indüksiyon tedavisi altındaki ilk ve erken düzelmenin, hatta bazı hastalar için remisyonun görülebildiği zaman olarak seçildi. 6. ay ise bir kesim noktası süresi olarak gözönüne alındı; tanı sırasında prezente olan hastalık aktivitesine ait özellikler, tedavi altındayken 6. aydan daha uzun süre persiste ediyorsa ve 6. aydan sonra tamami ile düzelmemişse tedaviye halen yanıtılabilecek "persiste eden" hastalık aktivitesi ile tedaviye yanıt beklenmeyecek "geri dönüşümsüz" hasar ayırımı bazen zor olabildi, daha kesin bir ayırım için, *VDI* hasar skorlamaları 6. ayda yapılırken, 6. ay ve öncesinde devam eden hastalık aktivitesi özellikleri temelde persiste eden aktivite olarak değerlendirilerek WG için *BVAS/WG* ve MPA için *BVAS* ile skorlandı (geri dönüşümsüzlüğü açıkça biopsi ile gösterilmiş ya da doku kaybı gibi açıkça hasar olduğu belli olan durumlar dışında). Çalışmada cevap, refrakterlik ve ataklar için de kesin tanımlamalar yapıldı. Kendi tanımladığımız gruplar dışında, daha önce hastalık ciddiyetine göre kategorize edilmiş klinik subgruplar da (lokalize, jeneralize, ciddi) (50) değerlendirmelerde kullanıldı.

56 WG hastasından oluşan retrospektif bir çalışmada, hastalar *BVAS-1*'le ölçülen hastalık aktivitesine göre stratifiye edilmiş ve yüksek hastalık aktivitesinin (*BVAS*>23), verilen tedavi yoğunluğundan bağımsız olarak, artmış remisyon olasılığı ile (RH: 2.94) ilişkili olduğu öne sürüldü (69) ve bu durum ciddi hastalığın tedaviye artmış cevaplılığı şeklinde yorumlanıp, bu durumun hızlı gidişli malin hastalıkların ilk kemoterapiye olan artmış duyarlılığına benzediği yorumu getirildi (69). Sonraki çalışmalarda bu ilişkiyi incelenmedi (81). Çalışmamızda, tam ters bulgularla, düşük *BVAS/WG* 6. hafta ve 6. ayda kazanılmış remisyonun bir prediktörü olarak öne çıktı. Çalışmamızda, yukarıdaki kohortta kullanılan *BVAS-1* yerine, spesifik olarak WG için geliştirilmiş olan *BVAS/WG* aktivite skorunu kullandık. Orijinal *BVAS* primer olarak küçük-orta boy vaskülitlerde kullanılmak üzere jenerik bir araç olarak geliştirildi (55). Sonrasında, jenerik aracın tüm hastalık aktivitesi spektrumunu yakalayamadığı yerde daha hastalık spesifik araçların geliştirilmesi ihtiyacı doğdu ve *BVAS/WG* orijinal *BVAS*'ın WG için kullanıldığında oluşan bazı sınırlamalarının üstesinden gelmek amacı ile geliştirildi. Bazı parametreler çıkarılırken WG'e spesifik hastalık manifestasyonlarını yakalama yeteneğini arttıracak şekilde düzenleme yapıldı (46, 55). *BVAS/WG*'in geçerliliği doktorun global değerlendirmesine (*physician's global assessment*) karşı sınıandığında iyi bir korelasyon gösterildi ($r=0.87$). Gözlemciler arası uyumu iyi ve gözlemci etkisi saptanmadı (55). Yukarıdaki kohortta (69) bazaldeki *BVAS-1* skoru >23 puan olarak seçilip remisyonun prediktörü olarak değerlendirilmiş, ancak remisyon skorla ölçülmeyip aktif hastalık yokluğu, pulmoner infiltratların düzelmesi ya da stabil skar kanıtı, serozit ya da ateş gibi sistemik inflamatuvar hastalığın yokluğu ve aktif idrar sedimenti olmaması ve böbrek fonksiyonunun stabilizasyonu veya gelişimi şeklinde tanımlanmıştır.

WG için aktif hastalık sadece vaskülitik değil, WG' e spesifik granülamatöz klinik özellikleri de içerdiğinden (82), çalışmamızda WG'e daha spesifik bir aktivite skorunu kullandık. *BVAS/WG* ile hem bazalde tedaviden önceki aktivite, hem de yine aynı skorumla sistemi maddeleri ile tedavi altındaki 6.hafta ve 6. aydaki hastalık aktivitesi değişimleri değerlendirilip, aktivite skorları mutlak değerler olarak kaydedildi. Remisyon, EULAR tarafından önerildiği üzere (82), hastalık aktivitesinin *BVAS/WG* tarafından 0 olarak skorlanan tam yokluğu olarak tanımlandı, değerlendirme sırasındaki her çeşit yeni veya persistan aktivite pozitif bir skor olarak yansıdı ve hasta remisyonunda kabul edilmedi. Sonuç olarak, tedavi öncesi bazal düşük *BVAS/WG* skoru, çok değişkenli analizle 6. haftada remisyonun prediktörü ($OR=1.4$) ve aynı zamanda 6. ayda tekli analizle remisyonun prediktörü olarak bulundu.

Hastalık ciddiyetine göre kategorize edilen klinik subgruplardan (50), ciddi hastalık grubu 6. haftada remisyonla girmeye eğilimi en az oldu ; 6. hafta ve 6. ayda bu subgruptaki hiçbir hasta remisyonla giremedi. Lokalize WG grubu, sonrasında ikinci olarak da jeneralize WG grubun 6. haftada remisyonla girmeye eğilimi fazlaydı. 6. ayda, remisyonla girmiş olan jeneralize WG hastalarının yüzdesi, lokalize WG hastalarına yakındı (%66.7 vs %62.5). Ciddi hastalık grubunun *BVAS/WG* skoru en yüksek, jeneralize hastalık grubunun skoru 2. sırada, lokalize hastalık grubunun ise en düşük aktivite skoru mevcuttu. Tanıda değerlendirilen parametrelerden, yaş, cinsiyet, *BVAS/WG* skoru, *DEI* skoru, ESH ve CRP değerleri ve pulmoner hemoraji ile pulmoner hemoraji ve SDBY ile eşzamanlı olarak prezente olmak dışında başka spesifik organ tutulumu, tek değişkenli analizde refrakterliği etkilemek yönünde öne çıkmadı.

Ancak, prezentasyonda ciddi böbrek hastalığı tedavi refrakterliği ile ilgili bir risk faktörü olarak gözüktü. Tedavinin 6. haftada değerlendirilen ilk etkileri, renal disfonksiyonunun derecesine bağımlı olarak değişiklik gösterdi. Kreatinin klirensindeki her 0, 4 mL/dk/1.73m² düşüş ile 6. haftada tedaviye olan direncin (*BVAS/WG*=0 olarak tanımlanan remisyonla girememe) 1.04 kat arttığı gözlemlendi. Yeni tanı almış ANCA-ilişkili vaskülit hastalarını içeren bir çalışmada, böbrek disfonksiyonunun derecesi ve tedavi resistansı ile ilgili benzer sonuçlar sunulmuş (64); remisyon GFH≤30 mL/dk olan 240 hastanın %72'sinde indüklenebilirken, GFH≤20 mL/dk olan 188 hastanın %68'inde ve GFH≤10 mL/dk olan 96 hastanın %57'sinde indüklenebilmiş; her 100 µmol/L (1.13 mg/dL), serum kreatinin artışı için resistans riskinin 1.28 kat arttığı belirtilmiştir (64).

Retrospektif bir kohortta, *VDI* skorundaki her 1 puanlık artışın, artmış tedavi direnciyle ilişkili olduğu ($OR\ 1.53$)(69) belirtilmiştir. Hasar, tedaviye cevabı azaltabildiği gibi, aynı zamanda, hastalık aktivitesinin doğru değerlendirilmesini de zorlaştırabilir (60, 81). Çalışmamızda, tanıda bazal hasarı olan ($VDI\geq 1$) hastalar 6. haftada daha fazla remisyonla girmişti, ancak bu durum 6. ay değerlendirmesinde veya lokalize hastalık grubunu

dışladığımız zaman anlamlılığını yitirdi. 6. haftada remisyona giren 8 hastanın 6'sında bazal $VDI \geq 1$ hasarı mevcuttu, ancak bu hastaların 4' ü de, 6. haftave 6. ayda remisyona daha fazla girebilen lokalize grup hastaları idi.

5.5 Ataklar

Vaskülitlerde remisyona girmek her zaman bunun süreklilik göstereceği anlamına gelmemektedir. ANCA-ilişkili vaskülitlerde ataklar siktir (60) ve çalışmalarda (2, 28, 29, 69) takip süresi boyunca ataklar oluşmaya devam etmektedir. Zamanla artan atak eğilimi remisyon-idame rejiminin uzun süre kullanımını desteklemektedir (60). Çalışmamızda ataksız sürvi, WG grubunda tanıdan sonraki 1. senede %70, 2. senede %53.4 ve 4. senede %35.6' idi; MPA grubunda ise 1. senede %100, 2. senede %83.3, 28. ay, 3. ve 4. yılda %66.7 idi.

Hastalık atakları tüm kohortun %46'sında meydana geldi; ataklar özellikler lokalize WG hastalarında major bir problem oluşturdu. Takipte çoğu lokalize ve jeneralize WG hastasında atak gelişirken; ciddi hastalık subgrubunda ise hiçbir hasta atak yapmadı. İlk 6 ve 12. aylardaki kümülatif Cyc dozu ve ilk 6 aylık MP dozu ile atak geçirme arasında ilişki yoktu. WG' nin subgrupları arasında da ilk 6 aydaki kümülatif Cyc dozu ve MP dozu benzerdi. Lokalize WG subgrubu Cyc remisyon indüksiyon tedavisini, diğer subgruplara göre daha uzun süre almaya devam etti ($p=0.013$)

Vaskülitin tipine göre, atak yapan hasta sayısı ve ilk atağa kadarki süre, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, farklı olma eğiliminde gözüktü; WG'de erken ataklar MPA'ya göre daha sık idi, ilk atağa kadar olan süre de MPA hastaları için daha uzundu. Ciddi hastalık sub grubundaki hiçbir WG hastasının atak yapmaması; ayrıca MPA hastalarının hiçbirinin erken atak yapmaması dikkat çekicidir. Cyc remisyon-indüksiyon tedavisi altında da atak yoktu. Prospektif bir başka çalışmada da WG hastaları, MPA hastalarından anlamlı derecede fazla atak geçirmişlerdir (66). WG kohortumuzdaki %53 atak hızı, daha önce benzer bir süre (42.5 ay) takip edilmiş 56 WG hastasıyla yapılmış retrospektif bir kohort çalışmasında (69) rapor edilen %59.6 atak hızıyla karşılaştırılabilir. Çalışmamızda WG hastalarında 24 ay süresince atak hızı %41.2 ve ilk atağa kadar olan süre 18 ay idi; değişik çalışmalarda WG için 24 aylık atak hızı %18 ile %40 arasında ve ilk atağa kadar olan süre 15 ile 29 ay arasında değişmektedir (2, 22, 35, 53, 66, 69, 71, 72, 79, 81, 83, 102, 103, 104) WG Etanercept çalışmasında (WGET trial), hastaların %90'ı tedavinin bir noktasında remisyona eriştiler, ama ancak %49'u remisyonu 2 yıl boyunca koruyabildiler (35); bu sonuç WG hastalarımızdaki 2 yılda %53.4 'lük ataksız sürvi oranına benzemektedir.

MPA kohortumuzdaki %33.3' lük atak hızı ve ilk atağa kadar olan 49.7 ay süre; 70 aylık takiplerinde %34 atak hızı ve ilk atağa kadar 43 aylık bir süre bildiren bir MPA çalışmasıyla (106) uyumludur.

Co-trimoxazole'un remisyon-idame tedavisine eklenmesinin atağa karşı koruma sağladığını belirten (RR 0.32) bir çalışmaya (71) benzer şekilde çalışmamızda da atak yapan

WG hastalarında daha düşük *Co-trimoxazole* kullanımı vardı (% 50 vs %100). Çok değişkenli analizde *Co-trimoxazole* kullanımı atak riskini azaltan bağımsız bir prediktör (HR=23.2) olarak da öne çıktı. Ancak *Co-trimoxazole* monoterapisinin konvensiyonel remisyon-idame tedavisiyle karşılaştırıldığında daha yüksek atak hızı ile ilişkili olması nedeni ile (Cyc veya AZT ile *prednisolone* kombinasyonu 18% vs *Co-trimoxazole* monoterapisi %42)(66, 53), *Co-trimoxazole* hastalarımıza konvensiyonel idame tedavisine ek olarak verildi.

Bir çalışmada, atakla ilişkili bir faktör, kümülatif Cyc tedavi dozudur; 6 ayda ≥ 10 g'la karşılaştırıldığında < 10 g Cyc almanın, idame immünsupresyona rağmen, artmış atak riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (RR 2.8) (69). Çalışmamızda 6 aylık sürede ataklı ve ataksız WG ve MPA hastaları benzer dozlarda Cyc ve MP aldılar. Aynı şekilde ilk 12 aylık Cyc dozu da atak yapan WG ve MPA hastaları açısından farklı değildi. Çalışmamızın bu farklı sonucu, 2 WG hastası dışında tüm hastaların ilk 6 ayda < 10 g dozda Cyc almış olması ile ilişkili olabilir ve aynı merkezde, benzer zaman periyodlarında İV pulse Cyc ile başlayan benzer tedavi rejimlerinin verilmesi, hastalar arasında kümülatif Cyc dozları arasındaki farklılığın yorumlanmasını engellemiş olabilir.

Ancak, çalışmamızdaki ilk 6 aydaki Cyc < 10 g dozlarının WG hastalarında erken atak (atak ≤ 12 ay) riski ile ilişkili olduğu tek değişkenli modelde ortaya çıktı. Erken atak yapan 3 WG hastası ile, 12 aydan daha geç atak geçiren 4 WG hastası karşılaştırıldığında, ilk 6 aydaki Cyc dozları erken atağa sahip hastalarda anlamlı düzeyde daha düşüktü, 12 ayda da kümülatif Cyc dozu düşük olmaya eğilimliydi. Benzer biçimde erken atak yapan 2 WG hastası ve geç atak yapan 3 WG hastası ile karşılaştırıldığında, erken ataklı hastada ilk 6 aydaki kümülatif MP dozu, daha düşüktü ($p=0.083$). BVAS/WG skor, DEI skoru, spesifik organ tutulumu ve böbrek fonksiyonunu gösteren bazal nitelikler karşılaştırılan 2 grup arasında farklılık göstermedi.

Tanıdaki bazal skorlamaların ataklarla ilişkisi de çalışmamızda değerlendirildi. İlk hastalık aktivitesi ile atak oluşumu arasında ilişki gözlemlendi ve tanıdaki BVAS/WG değeri atak yapan WG hastalarda daha düşük bulundu, DEI ile ilgili ise anlamlılık saptanmadı. Atak yapan hastalar bazalde organ hasarına ($VDI \geq 1$) sahip olmaya eğilimlilerdi ve ≥ 6 ay tanı gecikmesi atak yapan hastalarda daha fazlaydı. 6 atak yapan ve tanıda organ hasarına ($VDI \geq 1$) sahip olan WG hastalarının 4'ünde ≥ 6 aylık tanı gecikmesi mevcut idi. Bazal organ hasarı ve tanı gecikmesi ilişkisi başka bir çalışmada da (30) gösterilmiştir. WG hastalığının granümatöz seyrinin daha sinsi prezente olduğu ve ataklara daha eğilimli olduğu daha önce ortaya konmuştur (34). Lokalize WG hastalarına bazal organ hasarı olarak yansıyan, semptomların çıkışı ile tanı arasındaki uzun gecikme süresi; muhtemelen lokalize WG hastalarını tanımakta çekilen güçlük (vital organ- veya hayat tehdit edici şekilde prezente olmamaları) ve lokal veya inefektif tedaviler ile zaman kaybedilmesinden kaynaklanmaktadır.

Sonuçta $VDI \geq 1$ şeklindeki bazal organ hasarı, muhtemelen tek başına atak geçirmekle ilgili bir prediktör değildir.

Bazı çalışmalar hedef organ tutulumu ve atak geçirme arasında ilişki bulmazken (72, 84), bir çalışmada akciğer tutulumu olan hastalarda artmış atak hızı rapor edildi (85), bir başka çalışmada da akciğer tutulumu tek değişkenli analizde azalmış atak riskiyle ilişkili olarak bildirildi (69), aynı çalışmada kardiyak tutulum (RH 2.87) artmış atak riski ile ilişkilendirildi (69). Başka bir çalışmada da kreatinin kliensinin yüksek olması WG'de artmış atak riski ile ilişkili (RR 2.94) bulunmuştur (86). Bizim çalışmamızda da atak yapan hastalarda, tek değişkenli analizle tanıda daha az böbrek tutulumu ve yukarıdaki çalışmaya (86) benzer şekilde, tanıda daha yüksek kreatinin klirensi mevcuttu ve SDBY ile prezente olan hiç bir hasta atak yapmadı. Atak yapan hastalarda, tek değişkenli analizle, tanıda daha az periferik sinir sistemi tutulumu ve konstitüsyonel semptomlar vardı. Yüksek kreatinin klirensi ile artmış atak riski arasındaki ilişki, böbrek tutulumu olmayan-granüloamatöz hastalık spektrumundaki hastalarda görülen atak yapma eğilimiyle açıklanmaktadır (60, 81).

Medikal kayıtların incelenmesi ve hastalardan alınan bilgi doğrultusunda, WG ve MPA hastalarında, tanı esnasında kardiyak tutulumun olmadığı varsayıldı. Kardiyak semptomlar medikal kayıtlarda iyi tariflenmemiş olabilir ve verinin güvenilirliği tartışma konusu edilebilir. Hafif semptomlar hastalar tarafından iyi anımsanmayabilir ve başlangıçta bütün hastaların kardiolog tarafından subklinik tutulum açısından değerlendirilmesi yoktu. Tanı esnasında kardiyak durumun olmayışı, daha ileri inceleme yapmamıza izin vermedi.

MPA kohortu için, tanıda *BVAS*, *VDI*, *FFS* skorları, klinik subgrup, tanı gecikmesi ve akciğer tutulumu dışında organ tutulumu dağılımı, atak yapan ve yapmayan hastalar arasında anlamlı derecede fark göstermedi, ancak atak geçiren MPA hastalarının hepsinde tanıda akciğer tutulumu mevcuttu. Aynı zamanda bu hastaların hepsinde takibin sonunda *VDI* skoru ile ölçülen hasar oluşumu anlamlı derecede daha fazla gözlemlendi.

Atakların önlenmesi uzun dönem sonlanımlar açısından fayda sağlayabilir. Çalışmamızda, WG' de böbrek tutulumlu ataklar ile GFH'daki düşüş arasında, daha önce bir çalışmada da rapor edildiği üzere (64) belirgin bir ilişki saptandı, ayrıca MPA'da, atakların %75'inde akciğer tutulumu olduğu da göz önüne alınarak, ataklar ve akciğer hasarı arasında ilişki kuruldu; ayrıca MPA'da ataklarla 12 aydan takip sonuna kadar olan süreçteki *VDI* hasar skoru artışı arasında ilişki gözlemlendi. WG'de atak geçirme ile *VDI* ile ölçülen toplam organ hasarında artış arasında ve MPA'da böbrek tutulumlu atakların varlığı ile GFH'da düşüş olması arasında ilişki bulunamadı. Böbrek tutulumlu ataklarla GFH'daki kayıp riskinde artış, daha önce benzer sonuç veren çalışmada (64) tamamiyle tekrarlayan nefritle açıklanmıştır.

Yeni tanı almış 350 ANCA-ilişkili vaskülit hastasında atakların sonlanım üzerine etkisi değerlendirilmiş; atak yapan ve yapmayan hastalarda tüm sebeplerden oluşan mortalite

açısından bir fark saptanamamıştır (64). Çalışmamızda da atakların uzun dönemde mortaliteye etkisi saptanamadı, 2 WG hastası erken dönemde 1. ve 4. aylarda atak yapmadan kaybedildiler.

5.6 Sürvi

Tedavi edilmemiş primer sistemik vaskülitlerin kısa dönem sürvisi kötüdür. Tedavi edilmemiş WG' unun ortalama sürvisi 5 ay ve 2 yıllık mortalitesi %93'tür (87). Primer sistemik vaskülitlerde sürvi, daha iyi terapötik rejimler sonucu, en önemli değişim remisyon indüksiyonu için Cyc ve GC kombinasyon tedavisini kullanımı ile olmak üzere, gelişti (24), ancak WG halen genel popülasyona göre 4- kat artmış mortalite ile ilişkilidir (31). Değişik serilerde, ANCA-ilişkili vaskülitler için, mortalite 7-8 yılda %12-13 (2, 28) ile 4-10 yılda %24-44 (32, 79, 107,108, 109) arasında değişmektedir.

İki ayrı çalışmada, WG hastalarının 5 yıllık sürvisi MPA hastalarından daha iyi olarak bildirilmiştir: %76 vs %45 ve %91.5 vs %63) (89, 90). Ancak üçüncü bir çalışmada, WG hastalarının mortalitesi, 1.9 rölatif risk ile MPA hastalarından yüksekti (91).

WG' da major ölüm nedenleri hastalık komplikasyonları (böbrek yetmezliği, akciğer ve daha nadir olarak kalp yetmezliği ve miyokard infarktüsü) ve tedaviye bağlı olabilecek komplikasyonlardır.(enfeksiyon, malinite). Yüksek mortalite oranları hastalık başlangıcında ileri yaşta olanlarda (>50 yaş, HR 3.4; ve >52 yaş, HR 5.7) (28, 56); ve ventilatör desteği gerektirecek yaygın akciğer kanaması veya ileri böbrek disfonksiyonu gibi, organ yetmezliği ile prezente olanlarda gözlenmiştir (108). Öte yandan atakların varlığı, 350 yeni tanı ANCA-ilişkili vaskülit hastasının olduğu bir çalışmada (64) bildirildiği üzere (HR 1.5) mortalite açısından anlamlı risk faktörü olarak görünmemektedir. 278 MPA, CSS ve PAN hastasını içeren bir çalışmada (107), ölümler özellikle erken, ilk 18 ay içerisinde gerçekleşirken ve sürvi eğrisinde ilk 18 ayda keskin bir düşüş gözükürken, 18 ay sonrasında geç atakların varlığına rağmen sürvi eğrileri paralel gitme eğiliminde seyretmiştir. Yakın zamanda yayınlanan 50 WG hastasından oluşan bir kohortta, serilerindeki ölümlerin %90' ının birinci yıl içinde erken olarak meydana geldiği rapor edildi (59).Yukarıdaki tartışmalarla uyumlu şekilde, çalışmamızda, 2 WG hastasının ikisi de vital organ yetmezliğiyle seyredip, ikisi de takipte erken olarak ilk 4 ayda kaybedildiler.

Sürviyi etkileyen bir faktör de hedef organ tutulumudur. Tanıda diyaliz ihtiyacı (HR 8.2), bozulmuş böbrek fonksiyonu varlığı (HR 5.1) ve her tür böbrek tutulumu (HR 4.5), iki çalışmada sürvide olumsuz etkili olarak bulunmuştur (28, 30). Akciğer tutulumu da mortalite ile ilgili bağımsız bir risk faktörü olabilir, fakat bu konudaki veri çelişkilidir (28, 56). Bu zıtlığın nedeni, her çalışmadaki akciğer tutulumunun tipi olabilir. Bir çalışmada akciğer tutulumlu hastaların 2/3' ünde infiltratlar hakimdi ve ölüm risklerinde artış mevcuttu (HR 3.6)(28). Tam tersine *Bligny et al.* (56), hastalarının çoğunun nodül veya pnömonik konsolidasyonları olduğunu bildirdi ve mortalite ve akciğer tutulumu ile ilişki saptamadılar. Akciğer infiltratları

WG spektrumunun vaskülitik ucunu temsil ediyorsa mortalite yüksek olurken (28), akciğerdeki yuvarlak gölgelenmeler granümatöz ucu temsil edebilir ve düşük mortalite ile seyredebilir (56)(60). Vaskülitik komponent daha akut prezentasyonlu ve daha hayatı tehdit eden, ve granümatöz hastalık, daha yavaş prezentasyonlu olarak yorumlanmaktadır (34). Üst solunum yolları tutulumu spektrumun granümatöz ucu, renal tutulum ise saf vaskülitik manifestasyon olarak yorumlanmaktadır. İki çalışmada üst solunum yolları tutulumu mortaliteye karşı koruma ile ilişkili bulunurken (HR 0.31)(56) böbrek tutulumu daha kötü sürvi ile ilişkili bulunmuştur (HR 4.5)(28). Bütün bunlar ciddi vaskülitik prezentasyonu olan 2 WG hastamızla uyumludur; ikisi de akut ve hayat tehdit edici olup 1. ve 4. aylarda erken ölümlerine sebep olan SDBY ve akciğer kanaması aynı anda olmak üzere prezente oldular.

İlk prezentasyon sırasında *FFS*' in her bir faktörünün varlığı 1 puan olarak skorlanıp, MPA ve CSS hastalarında ölüm prediktörü olarak rolü çalışılmıştır (45). *FFS*=0 ile, mortalite için RR 0.62, *FFS*=1 ile RR 1.35' e yükselmiş, ve *FFS*=2 ile RR 2.4 bulunmuştur. 6 yıllık takipte, *FFS*=0 olan hastaların %86.1' i ve *FFS*=1 olan hastaların %69.4' ü yaşarken, *FFS*=2 olan hastaların sadece %47'si yaşamış. *FFS* =2'den yukarısı için mortalitede daha fazla yükselme görülmemiştir (45). Başka bir çalışmada, CHCC tanımlamalarını karşılayan ve prezentasyonda ortalama *FFS*' i 1.8 ± 1.3 SD olan 85 MPA hastanın %11.8' i sistemik vaskülit nedeni kaybedilmiş ve *FFS*, belirgin olarak mortalite riskini predikte etmiştir (106).

Kronik diyaliz ihtiyacı olan WG veya MPA hastalarında, olmayanlara göre mortalite hızı ve ölümün major sebepleri farklıdır. Bu farklılıkların derecesi, 136' sının SDBY'e ilerleyip 96' sının takip edilebildiği 523' lık bir hasta serisinde gösterilmiştir (88). SDBY'e ilerlemeyen hastalarla karşılaştırıldığında, SDBY olan hastalar belirgin derecede artmış mortalite hızına sahiptiler (5 yılda %71 vs %21). İdame immunsupresif tedavi alan SDBY hastalarında infeksiyonlar 2 kat daha sık görülüp, ölümün önemli bir sebebini oluşturmaktadır.

Tüm MPA kohortumuz için ilk prezentasyondaki ortalama *FFS* skoru 1.22 ± 0.66 idi. Kohortumuzda, vaskülit ile ilgili ölüm görülmedi; *FFS* skoru <2 olan hastaların sayısının fazla olması ve kronik diyaliz ihtiyacı olan sadece 1 hastanın bulunması ve düşük ortalama yaş MPA kohortumuza mortalite açısından daha iyi bir sonlanım olarak yansımış olabilir.

Cyc ve CS kombinasyonu alan hastalarda artmış infeksiyon sıklığı daha önce rapor edilmiştir (46, 51, 107), ve bir çalışmada (107) Cyc ve CS kombinasyonu ile ilişkili infeksiyöz olaylar, 65 yaş üstünde daha sık görülmüştür. 74 yaşında WG hastamızın refrakter vaskülit, immunsupresif tedavisini intensifiye ederek kontrol altına alınmış, ancak ileri yaş ve Cyc-CS kombinasyonu muhtemelen hastanın infeksiyon ilişkili ölümünden sorumlu olmuştur.

Çalışma periyodumuzda, bir hastada, açıkça Cyc'e bağlanamayan, malin hastalık gelişti. 38 yaşında bir hasta, vaskülit tanısından 37 ay sonrasında, kolon kanseri nedeniyle kaybedildi; hasta öldüğünde vaskülit açısından remisyonda, ancak diyalize bağımlıydı. Çalışmamızda malin hastalık sıklığı, muhtemelen gözlem süresi rölatif olarak kısa

olduğundan, düşüktü. Diğer çalışmalarda, vaskülit için tedavi gören hastalarda artmış malin hastalık insidansı rapor edilmiştir (2, 92) ve uzun dönem Cyc kullanımı ve mesane kanseri (93), ve lösemi/prelösemi (94) gelişimi arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Yakın zamandaki veri, WG tanısından ve Cyc kullanımından önce mesane kanseri ve diğer solid tümör açısından yüksek risk öne sürmektedir (95, 96). Bir retrospektif çalışmada, WG/MPA tanısından sonraki 6 ay içinde her tip kanser gelişimi için riskde 6 kat artma saptanmıştır (97)

5.7 Gastrointestinal sistem tutulumu

Gastrointestinal sistem tutulumu, hastalarımızda nadiren gözlemlendi; sadece 55 yaşında bir WG hastası, tanıda artralji, cilt ve ağız ülserleri, akciğer ve böbrek tutulumu ile birlikte eş zamanlı gastrointestinal kanama ve diyare ile prezente oldu. Türkiye’ de 23 WG, 15 PAN ve 2 CSS hastasının takip edildiği bir çalışmada (98), diğer serilerle benzer klinik bulgular, rapor edildi, ancak serilerinde gastrointestinal tutulum yokluğu üzerinde durdular. Bu bağlamda, Türkiye’ de sık görülen bir vaskülit tipi olan Behçet hastalığında, Uzak Doğu’da morbiditenin önemli bir nedeni olan (99) olan açık gastrointestinal tutulumun, Türkiye’de olan azlığına dikkat çekilmiştir.

5.8 Limitasyonlar

Bu çalışmanın çeşitli limitasyonları vardır. Retrospektif çalışmalarda veri eksikliği ve güvenilirliği her zaman tartışma konusu edilebilir. Retrospektif doğası, kayıtlardan kaynaklanan bilgilere olan bağımlılığı sonuçlarda sapma (bias) oluşturmuş olabilir. Ancak hastalar tedavi başlangıcından sonra görece üniform ve yakın şekilde aynı klinikte takip edildiler ve gereken bilgiyi sağlama şansına sahiptik. Bunların ötesinde, tüm veri tek bir gözlemci tarafından önceden hazırlanmış bir form üstünden toplandı. Hastalar tanı sonrası ilk bir yılda sık görüldüler, dokümantasyonlara dayalı bilgiler inceleme viziti veya son rutin kontrol vizitinde hastayla görüşüldüğünde konfirme ettirildi. Bazı bazal veriler eksikti; ESH, CRP, *cANCA* ve *pANCA* titreleri gibi. Hastaların çoğu için elde edilebilen değişkenleri çalıştık; *ANCA* titreleri eksiklikler nedeni ile çalışılmadı.

BVAS/WG, *BVAS*, *FFS*, *DEI* ve *VDI* retrospektif olarak hesaplandı ve kayıtlardaki dokümantasyon baz alınarak skorlandıklarından olduğundan daha az olarak hesaplanmış olabilirler. Ancak, hem *DEI* (100), hem de *VDI*’nin (101) retrospektif skorlanmasının validitesinin olduğu gösterilmiştir. *BVAS* ve *BVAS/WG* aktivite indeksleri daha ayrıntılı bilgi gerektirdiğinden retrospektif kullanımları daha güç olabilir. Bulgu ve semptomların, kayıtlarda deyinilmediği veya hasta ile görüşüldüğünde hatırlanmadığı sürece, olmadığı kabul edildi. Skorların olduğundan az hesaplandığını dışlayamayız.

Hastalar, üniform tedavi protokolleri ile takip edildikleri için, değişik tedavi protokollerinin hastalık aktivitesi ve sonlanım üzerine etkileri incelenemedi. Takip süresi, atakların sürvi üzerindeki etkisini, SDBY prediktif faktörleri, ve geç ölümleri çalışmamıza izin vermedi.

Risk faktörleri ve prediktörlerin; sergilendiği üzere, toplam örnek sayısı, görece düşük sayıda olay ve bazı gruplara dağılan düşük hasta sayısı ile bağlantılı olarak bazı değişkenlerdeki görece geniş güven aralıkları nedeni ile dikkatle yorumlanması gerekir. Bu nedenle, sonuçların yorumunda, tahminin boyutundan çok, prediktör olarak belirlenen değişkenler üzerine odaklanılmalıdır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışma, düşük sayıda hasta sayısı ve sınırlı takip süresine rağmen bazı önemli ilişkilere işaret etti.

Risk faktörleri, validasyonu yapılmış skorlama sistemleri kullanılarak remisyona girip girememe, atak ve hasar bağlamında tartışıldı. Bu risk faktörlerinin ve sonlanımın erken indikatörlerinin farkındalığının terapötik açıdan yararı olabilir.

İlk 12 aydaki hasar birikim hızı, daha önce de bir çalışmada gösterildiği üzere (68), sonraki takip süresine göre daha hızlıydı, ancak aynı zamanda daha ileri hasar WG'de böbrek tutulumlu ve MPA'da akciğer tutulumlu ataklar gibi, atak geçirilmesine bağlı da gelişebildi. Ancak ataklar, ilk prezentasyondakiyle karşılaştırıldığı zamanki kadar fazla hasarla ilgili değildi (68). Bu çalışmada hastalığın erken fazı, mortalite ve hasar birikimi açısından en kötü gözüküyordu, erken fazda daha efektif hastalık kontrolü mortalite ve geri dönüşümsüz olan ciddi hasar gelişimini önleyebilir.

Erken tanı vaskülitlerde bir problem olarak kalmaktadır, çünkü birçok hasta vaskülit tanımayabilecek ya da tedaviye hemen başlamakta gecikebilecek uzman olmayan hekimlerce görülmektedir. Bu durum özellikle lokalize WG hastalarımızda gözlemlendi, tanıda gecikme bu hastalarda tanıda bazal organ hasarı ile ilişkiliydi.

Lokalize WG hastalarında erken remisyona rağmen ataklar daha sıkı, ve atak hızları hastalık ciddiyeti arttıkça azaldı, ciddi hastalık subgrubunda hiç atak gözlenmedi. Çalışmamızda atak hızları ilk hastalık ciddiyeti veya tedavi ile erkenden remisyona girme ile ters olarak ilişkiliydi.

Cyc ve GC ile kullanılan son indüksiyon tedavisi ile tatmin edici bir remisyon oranı sağlansa da, sık ataklar bu durumdaki hastaların uzun dönem yönetiminde esas mücadele konusu halini almış gibi görünmektedir. Son tedaviler, küçümsenmeyecek miktar bir hasta bölümünde atağı, SDBY ve ciddi tedavi nedeni enfeksiyonların oluşumunu engellememektedir. Atakları önlemede efektif ve güvenilir yeni ajanlara gereksinim vardır.

ESH' nin hastalık aktivitesini takipte ve aktivitedeki değişimleri saptamada yardımcı olabilir. Ayrıca ek tedaviye cevabı belirleme ve prognozu tahminde de yeri olabilir. Ancak bütün bunların daha ileri çalışılmasına ve hastalık aktivite skorlamaları ile hastalık aktivitesinin serolojik göstergeleri arasındaki ilişkinin incelenmesi gerekmektedir. Şu an için, geçerli bio-göstergelerin yokluğunda, klinik değerlendirme hastalık durum takibinde en iyi

yol olarak görünmekte ve terapötik değişiklik üzerine karar vermede standard olarak kalmaya devam etmektedir.

WG and MPA'da prognostik skarlama gelişmeye açık bir konu olmaya devam etmektedir. Potansiyel prognostik faktörlerin ayrıntılarını daha fazla ortaya çıkarmak, daha sonra validasyonlarını yapmak ve risk faktörleri ve prognostik faktörlere göre stratifiye edilmiş hastalığın yönetimi için alternatif stratejiler geliştirmek için daha ileri çalışmalara gerek vardır.

7. REFERANSLAR

- (1)Savage CO, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. Q J Med 1985; 56:467–83.
- (2) Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, Fauci AS. Wegener's—An analysis of 158 patients. Ann Intern Med 1992; 116:488–98. 2001;16:2018-27. [PMID: 11572891]
- (3)Cannady, SB, Batra, PS, Koenig, C, et al. Sinonasal Wegener granulomatosis: a single-institution experience with 120 cases. Laryngoscope 2009; 119:757.
- (4)McDonald, TJ, DeRemee, RA. Head and neck involvement in Wegener's granulomatosis (WG). Adv Exp Med Biol 1993; 336:309.
- (5)Rasmussen, N. Management of the ear, nose, and throat manifestations of Wegener granulomatosis: an otorhinolaryngologist's perspective. Curr Opin Rheumatol 2001; 13:3.
- (6)Solans-Laquer, 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.
- (7)Colby, TV. Diffuse pulmonary hemorrhage in Wegener's granulomatosis. Semin Respir Med 1989; 10:136.
- (8)Harper, SL, Letko, E, Samson, CM, et al. Wegener's granulomatosis: The relationship between ocular and systemic disease. J Rheumatol 2001; 28:1025.
- (9)Fechner, FP, Faquin, WC, Pilch, BZ. Wegener's granulomatosis of the orbit: a clinicopathological study of 15 patients. Laryngoscope 2002; 112:1945.
- (10)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.
- (11)Ramanan, R, Weale, AR, Lear, PA, et al. Hemoperitoneum in a patient with ANCA-associated polyangiitis syndrome. Am J Kidney Dis 2004; 44:908.

- (12) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al.: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37(2): 187-92.
- (13) Savage COS, Harper L, Adu D. Primary systemic vasculitis. *Lancet* 1997; 349: 553-8.
- (14) Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 1512-23.
- (15) Godman GC, Churg J. Wegener's granulomatosis: pathology and review of the literature. *Arch Pathol* 1954; 58: 533-53.
- (16) Wegener F. Über eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems und der Nieren. *Beitr Pathol Anat Allg Pathol* 1939; 36-68.
- (17) Wegener F. Über generalisierte, septische Gefässerkrankungen. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1936; 29: 202-10.
- (18) Deremee RA, McDonald TJ, Harrison EG & Coles DT. Wegener's granulomatosis. Anatomic correlates, a proposed classification. *Mayo Clinic Proceedings* 1976; 51: 777-781.
- (19) Davson J, Ball J, Platt R. The kidney in periarteritis nodosa. *QJM* 1948; 17: 175-202.
- (20) Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, Jennette JC, Falk RJ. Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1996; 7: 23-32. [PMID: 8808106]
- (21) de Groot K, Adu D, Savage CO. The value of pulse Cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant*.
- (22) Sneller MC, Hoffman GS, Talar-Williams C, Kerr GS, Hallahan CW, Fauci AS. An analysis of forty-two Wegener's granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisone. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 608-13.
- (23) Anderson G, Coles ET, Crane M, Douglas AC, Gibbs AR, Geddes DM, Peel ET, Wood JB. Wegener's Granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a sub-committee of the British Thoracic Society Research Committee. *Q J Med* 1992; 83: 427-38.
- (24) 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: 76-85.
- (25) Rose GA, Spencer H. Polyarteritis nodosa. *Q J Med* 1957; 26: 26-43.
- (26) Novack SN, Pearson CM. Cyclophosphamide therapy in Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 1971; 284: 938-42.
- (27) Bacon PA, Moots RJ, Exley AR, Luqmani R, Rasmussen N. Vital assessment of vasculitis. *Clin Exp Rheum* 1995; 13: 275-78.
- (28) 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: 1021-32.

- (29) Gordon M, Luqmani RA, Adu D et al. Relapses in patients with a systemic vasculitis. *Q J Med* 1993;86:779–89
- (30) W. Koldingnes, H. Nossent *Rheumatology* 2002; 41:572-581. Predictors of survival and organ damage in Wegener's granulomatosis
- (31) Aasarød K, Iversen BM, Hammerstrom J, Bostad L, Vatten L, Jorstad S. Wegener's granulomatosis: clinical course in 108 patients with renal involvement. *Nephrol Dial Transplantation* 2000;15:611–8.
- (32) 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
- (33) Brijker F, Magee CC, Tervaert JW, O'Neill S, Walshe JJ. Outcome analysis of patients with vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Clin Nephrol* 1999;52:344–51
- (34) Bacon PA: The spectrum of Wegener's granulomatosis and disease relapse. *N Engl J Med* 2005; 352: 330-2.
- (35) Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;27;352:351–61
- (36) Reinhold-Keller E, Fink CO, Herlyn K, Gross WL, De Groot K. High rate of renal relapse in 71 patients with Wegener's granulomatosis under maintenance of remission with low-dose methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2002;47:326-32. [PMID: 12115164]
- (37) 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;7:33-9. [PMID:8808107]
- (38) Luqmani RA, Bacon PA, Beaman M et al. Classical versus non-renal Wegener's granulomatosis. *Q J Med* 1994;87:161–7.
- (39) Carrington CB, Liebow AA. Limited forms of angiitis and granulomatosis of Wegener's type. *Am J Med* 1966; 41:497–527
- (40) Vassallo M, Shepherd RJ, Iqbal P, Feehally I. Age-related variations in presentation and outcome in Wegener's granulomatosis. *J R Coll Physicians Lond* 1997; 31:396–400
- (41) Le Thi Huong Du, Wechsler B, de Gennes C et al. [Evolutive and prognostic aspects of Wegener's granulomatosis]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1989;56:583–8.
- (42) Briedigkeit L, Kettritz R, Gobel U, Natusch R. Prognostic factors in Wegener's granulomatosis. *Postgrad Med J* 1993;69:856–61.
- (43) Romas E, Murphy BF, D'Apice AJF, Kennedy JT, Niall JF. Wegener's granulomatosis: clinical features and prognosis in 37 patients. *Aust NZ J Med* 1993;23:168–75.
- (44) Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *Q J Med* 1994;87:671–8

- (45) Guillevin L, Lhote F, Gayraud M et al.: Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75: 17-28.
- (46) 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(4):912–20
- (47) Reinhold-Keller E, Kekow J, Schnabel A, Schmitt WH, Heller M, Beigel A, et al. Influence of disease manifestation and antineutrophil cytoplasmic antibody titer on the response to pulse Cyclophosphamide therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1994;37:919–24.
- (48) Exley Ar, Bacon PA, Luqmani Ra et al.: 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.
- (49) Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification of Wegener's Granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1101–7
- (50) Rasmussen N, Jayne DRW, Abramowicz D et al. European therapeutic trials in ANCA associated systemic vasculitis: disease scoring, consensus, regimens and proposed clinical trials. *Clin Exp Immunol* 1995;101(Suppl. 1):29–34.
- (51) Bradley JD, Brandt KD, Katz BP. Infectious complications of Cyclophosphamide treatment for vasculitis. *Arthritis Rheum* 1989; 32:45–53
- (52) W. L. Gross, A. Trabandt and E. Reinhold-Keller; *Vasculitis: Aims of Therapy*/Guest Editor: R. Watts *Diagnosis and evaluation of vasculitis Rheumatology* 2000;39:245–252
- (53) Reinhold-Keller E, De Groot K, Rudert H, Nolle B, Heller M, Gross WL. Response to trimethoprim/ sulfa- methoxazole in Wegener's granulomatosis depends on the phase of disease. *Q J Med* 1996;89:15–23
- (54) Merkel PA, Seo P, Aries P, et al. Current status of outcome measures in vasculitis: focus on Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. Report from OMERACT 7. *J Rheumatol* 2005;32(12):2488–95.
- (55) Richard A. Watts, DM, FRCP, Clinical Senior Lecturer David G.I. Scott, MD, FRCP, Consultant Rheumatologist. Recent developments in the classification and assessment of vasculitis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 23 (2009) 429–443
- (56) Bligny D, Mahr A, Le Toumelin P, Mouthon, I, Guillevin I: Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: a survival analysis based on 93 patients. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 83-91.
- (57) Bourgarit A, Le Toumelin P, Pagnoux C, Cohen P, Mahr a, Le Guern V, Mouthon L, Guillevin L and the French Vasculitis Study Group: Deaths occurring during the first year

after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg- Strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients. *Medicine* 2005; 84: 323-30.

(58)Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P: Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 26-37.

(59) Sevil Kamalı, Burak Erer, Bahar Artım-Esen, Ahmet Gul, Lale Ocal, Meral Konice, Orhan Aral, And Murat Inanc. Predictors of Damage and Survival in Patients with Wegener's Granulomatosis: Analysis of 50 Patients. *J Rheumatol* First Release Dec 15 2009; doi:10.3899/jrheum.090387

(60)C. Mukhtyar, R. Luqmani.Disease-specific quality indicators, guidelines, and outcome measures in vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25 (Supl. 47): S120-S129

(61)Mekhail TM, Hoffman GS. Longterm outcome of Wegener's granulomatosis in patients with renal disease requiring dialysis. *J Rheumatol* 2000;27:1237–40

(62) Cole, E, Cattran, D, Magil, A, et al. A prospective randomized trial of plasma exchange as additive therapy in idiopathic crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1992; 20:261.

(63)Glassock, RJ. Intensive plasma exchange in crescentic glomerulonephritis: help or no help? [editorial]. *Am J Kidney Dis* 1992; 20:270.

(64)Hogan SL, Falk RJ, Chin H, Cai J, Jennette CE, Jennette JC, et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med* 2005;143:621–31

(65)Geffriaud-Ricouard C, Noel LH, Chauveau D, Houhou S, Grunfeld JP, Lesavre P. Clinical spectrum associated with ANCA of defined antigen specificities in 98 selected patients. *Clin Nephrol*1993; 39: 125–136

(66)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;349:36-44.

(67)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: 2168-78.

(68) AR Exley, DM Carruthers, RA Luqmani, GD Kitas, C Gordon, BA Janssen, CO Savage and PA Bacon; Damage occurs early in systemic vasculitis and is an index of outcome ; *QJM*, Vol 90, Issue 6 391-399, 1997

(69) 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.

- (70) Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Pathol* 1989;135:921–30.
- (71) 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: 16-20.
- (72) 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: 2025-33.
- (73) Finkelman JD, Merkel PA, Schroeder D, Hoffman GS, Spiera R, St Clair EW, et al. Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 2007;147:611–9.
- (74) Slot MC, Tervaert JW, Boomsma MM, Stegeman CA: Positive classic antineutrophil cytoplasmic antibody (C-ANCA) titer at switch to azathioprine therapy associated with relapse in proteinase 3-related vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 269-73.
- (75) Birck R, Schmitt WH, Kaelsch IA, van der Woude FJ. Serial ANCA determinations for monitoring disease activity in patients with ANCA-associated vasculitis: systematic review. *Am J Kidney Dis* 2006;47:15–23.
- (76) A. Mahr, T. Girard, R. Agher and L. Guillevin; Analysis of factors predictive of survival based on 49 patients with systemic Wegener's granulomatosis and prospective follow-up; *Rheumatology* 2001; 40: 492-498
- (77) Allen A, Pusey C, Gaskin G: Outcome of renal replacement therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1258-63.
- (78) De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of Cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2461–9.
- (79) Guillevin L, Cordier J-F, 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: 2187-98
- (80) Bolley R, Mistry-Burchardi N, Samtleben W. Wegener granulomatosis and microscopic polyangiitis. Diagnostic and clinical results in 54 patients with long-term follow-up (in German). *Dtsch Med Wochenschr* 2000;125:1519–25.
- (81) C Mukhtyar, O Flossmann, B Hellmich, P Bacon, M Cid, J W Cohen-Tervaert, W L Gross, L Guillevin, D Jayne, A Mahr, P A Merkel, H Raspe, D Scott, J Witter, H Yazici, R A Luqmani, on behalf of the 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. 10.1136/ard.2007.071936

(82)Bernhard Hellmich, Oliver Flossmann, Wolfgang L. Gross, Paul Bacon, Jan Willem Cohen-Tervaert, Loic Guillevin, David Jayne, Alfred Mahr, Peter A. Merkel, Heiner Raspe, David Scott, James Witter, Hasan Yazici and Raashid A. Luqmani on behalf of the European Vasculitis Study Group (EUVAS) EULAR Recommendations for Conducting Clinical Studies and/or Clinical Trials in Systemic Vasculitis: Focus on ANCA-associated vasculitis

(83) Pavone I, Grasselli C, Chierici E et al.: Outcome and prognostic factors during the course of primary small-vessel vasculitis. J Rheumatol 2006; 33: 1299-306

(84)Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. A staged approach to the treatment of Cyclophosphamide switching to methotrexate for remission maintenance. Arthritis Rheum1999;42:2666-73.

(85)Kyndt X, Reumaux D, Bridoux F, et al. Serial measurements of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with systemic vasculitis. Am J Med 1999;106:527-33.

(86)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;120:12–7.

(87)Walton EW. Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). Br Med J1958;2:265–70.

(88)Lionaki, S, Hogan, SL, Jennette, CE, et al. The clinical course of ANCA small-vessel vasculitis on chronic dialysis. Kidney Int 2009; 76:644.

(89)Lane Se, Watts ra, Shepstone I, Scott Dgr: Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. Q J Med 2005; 98: 97-111.

(90)Bakoush O, Segelmark M, Torffvit O, Ohlsson S, Tencer J: Urine IgM excretion predicts outcome in ANCA-associated renal vasculitis. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 1263-9

(91)Westman Kwa, Selga D, Isberg P-e, Bladström A, Olsson H: High proteinase 3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) level measured by the capture enzyme linked immunosorbent assay method is associated with decreased patient survival in ANCA-associated vasculitis with renal involvement. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 2926-33.

(92)Westman KW, Bygren PG, Olsson H, Ranstam J, Wieslander J. Relapse rate, renal survival and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. J Am Soc Nephrol 1998;9:842–52.

- (93) Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis [see comments]. *Ann Intern Med* 1996; 124: 477–484
- (94) Pedersen-Bjergaard J, Ersboll J, Sorensen HM et al. Risk of acute nonlymphocytic leukemia and preleukemia in patients treated with Cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphomas. Comparison with results obtained in patients treated for Hodgkin's disease and ovarian carcinoma with other alkylating agents. *Ann Intern Med* 1985; 103: 195–200
- (95) Knight A, Askling J, Ekbom A: Cancer incidence in a population-based cohort of patients with Wegener's granulomatosis. *Int J Cancer* 2002; 100: 82-5.
- (96) Knight A, Askling J, Granath F, Sparen P, Ekbom A: Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: Risks and relation to Cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1307-11.
- (97) Pankhurst T, Savage Co, Gordon C, Harper L: Malignancy is increased in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1532-5.
- (98) Kamalı S, Inanaç M, Gül A et al.: Systemic necrotizing vasculitides in Turkey: a comparative analysis of 40 consecutive patients. *Rheumatol Int* 2005; 26: 16-20
- (99) Lakhanpal S, Tanı K, Lie JT, Katoh K, Ishigatsubo Y, Ohokubo T (1985) Pathologic features of Behçet's syndrome: a review of Japanese autopsy registry data. *Hum Pathol* 16:790–5
- (100) de Groot K, Gross WL. Wegener's granulomatosis: disease course, assessment of activity and extent and treatment. *Lupus* 1998; 7: 285–91
- (101) Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Carruthers DM, Moots R. Examination of disease severity in systemic vasculitis from the novel perspective of damage using the vasculitis damage index (VDI). *Br J Rheumatol* 1998; 37: 57–63
- (102) Haubitz M, Koch KM, Brunkhorst R. Survival and vasculitis activity in patients with end-stage renal disease due to Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1713–8.
- (103) Fauchais AL, Michon-Pasturel M, Rugale C, Asseray N, Bulckaen H, Queyrel V, et al. Wegener's granulomatosis in the elderly patient. *Rev Med Interne* 2001; 22: 127–31.
- (104) 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: 463–9.
- (105) Guillevin L, Cohen P, Mahr A, Arene JP, Mouthon L, Puechal X, et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with poor prognosis factors: a prospective trial comparing glucocorticoids and six or twelve Cyclophosphamide pulses in sixty-five patients. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 93–100.

- (106) Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R et al.: Microscopic polyangiitis. Clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 421-30.
- (107) Gayraud M, Guillevin L, Le Toumelin P, Cohen P, Lhote F, Casassus P, Jarrousse B and the French Vasculitis Group: Long-term follow-up of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome. Analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 666-75.
- (108) 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.
- (109) Booth AD, Almond MK, Burns A, et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003;41:776-84
- (110) de Groot K, Gross WL, Herlyn K, Reinhold-Keller E. Development and validation of a disease extent index for Wegener's granulomatosis. *Clin Nephrol* 2001;55:31-8.
- (111) Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high dose methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2180-8.
- (112) Lieb ES, Restivo C, Paulus HE. Immunosuppressive and corticosteroid therapy of polyarteritis nodosa. *Am J Med* 1979;67: 941-7.
- (113) Mahr A, Pagnoux C, Cohen P. Treatment of ANCA associated vasculitides; corticosteroids and pulse cyclophosphamide followed by maintenance therapy with methotrexate or azathioprine a prospective multi-centre randomised trial. *Kidney Blood Pressure Res* 2005;28:194.
- (114) Richter C, Schnabel A, Csernok E, et al. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 1995;101:2-7.
- (115) Jayne DRW, Chapel H, Adu D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM* 2000;93:433-9
- (116) Schmitt WH, Hagen EC, Neumann I, et al. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with anti-thymocyte globulin (ATG): an open study in 15 patients. *Kidney Int* 2004;65:1440-8.
- (117) Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, Specks U. Induction of Remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:262-8.
- (118) Lockwood CM, Thiru S, Stewart S, et al. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with humanized monoclonal antibodies. *QJM* 1996;89:903-12.

8. EKLER

Ek 1- Birmingham Vasculitis Activity Score 2003 (BVAS 2003)

VASCULITIS ACTIVITY SCORE 2003			
☐ Tick box only if abnormality represents active disease (use the Vasculitis Damage Index, VDI to score items of damage). If there are no abnormalities in a system, please tick the "None" box		☐ If all the abnormalities recorded represent smouldering/low grade/ grumbling disease, and there are no new/worse features, please remember to tick the box at the bottom right corner	
	None	Active disease	
1. General Myalgia Arthralgia or arthritis Fever $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ Weight Loss ≥ 2 kg	☐	☐ ☐ ☐ ☐	6. Cardiovascular Loss of pulses Valvular heart disease Pericarditis Ischaemic cardiac pain Cardiomyopathy Congestive cardiac failure
2. Cutaneous Infarct Purpura Ulcer Gangrene Other skin vasculitis	☐	☐ ☐ ☐ ☐ ☐	7. Abdominal Peritonitis Bloody diarrhoea Ischaemic abdominal pain
3. Mucous membranes/eyes Mouth ulcers/granulomata Genital ulcers Adnexal inflammation Significant proptosis Red eye (Epi)scleritis Red eye conjunctivitis/blepharitis/keratitis Blurred vision Sudden visual loss Uveitis Retinal vasculitis/retinal vessel Thrombosis/retinal exudates/ Retinal haemorrhages	☐	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	8. Renal Hypertension Proteinuria $>1+$ Haematuria ≥ 10 rbc/hpf Creatinine 125-249 $\mu\text{mol/l}$ Creatinine 250-499 $\mu\text{mol/l}$ Creatinine ≥ 500 $\mu\text{mol/l}$ Rise in creatinine $> 30\%$ or Creatinine clearance fall $> 25\%$
4. ENT Bloody nasal discharge/nasal Crusts/ulcers and/or granulomata Paranasal sinus involvement Subglottic stenosis Conductive hearing loss Sensorineural hearing loss	☐	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	9. Nervous system Headache Meningitis Organic confusion Seizures (not hypertensive) Stroke Cord lesion Cranial nerve palsy Sensory peripheral neuropathy Motor mononeuritis multiplex
5. Chest Wheeze Nodules or cavities Pleural effusion/pleurisy Infiltrate Endobronchial involvement Massive haemoptysis/Alveolar haemorrhage Respiratory failure	☐	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	10. OTHER ☐ ☐ ☐ ☐
PERSISTENT DISEASE ONLY: Tick here if all the above abnormalities are due to low grade grumbling disease and not due to new/ worse disease ☐			

WG ET

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			☐
a. arthralgia/arthritis	☐	☐	
b. fever (≥ 38.0 C)	☐	☐	
8. CUTANEOUS			☐
a. purpura	☐	☐	
b. skin ulcer	☐	☐	
c. * gangrene			
9. MUCOUS MEMBRANES/EYES			☐
a. mouth ulcers	☐	☐	
b. conjunctivitis/episcleritis	☐	☐	
c. retro-orbital mass/proptosis	☐	☐	
d. uveitis	☐	☐	
e. * scleritis	☐	☐	
f. * retinal exudates/haemorrhage	☐	☐	
10. EAR, NOSE & THROAT			
a. bloody nasal discharge/ nasal crusting/ulcer	☐	☐	
b. sinus involvement	☐	☐	
c. swollen salivary gland	☐	☐	
d. subglottic inflammation	☐	☐	
e. conductive deafness	☐	☐	
f. * sensorineural deafness	☐	☐	
11. CARDIOVASCULAR			
a. pericarditis	☐	☐	
12. GASTROINTESTINAL			
a. * mesenteric ischemia	☐	☐	
13. PULMONARY			
a. pleurisy	☐	☐	
b. nodules or cavities	☐	☐	
c. other infiltrate secondary to WG	☐	☐	
d. endobronchial involvement	☐	☐	
e. * alveolar haemorrhage	☐	☐	
f. * respiratory failure	☐	☐	
14. RENAL			☐
a. hematuria (no rbc casts) ($\geq 1+$ or ≥ 10 rbc/hpf)	☐	☐	
b. * RBC casts	☐	☐	
c. * rise in creatinine $> 30\%$ or fall in creatinine clearance $> 25\%$		☐	
Note: If both haematuria and RBC casts are present, score only the RBC casts (the major item)			
15. NERVOUS SYSTEM			☐
a. * meningitis	☐	☐	
b. * cord lesion		☐	
c. * stroke		☐	
d. * cranial nerve palsy		☐	
e. * sensory peripheral neuropathy		☐	
f. * motor mononeuritis multiplex		☐	
16. OTHER: (describe all items and * items deemed major)			☐
_____	☐	☐	
_____	☐	☐	
_____	☐	☐	
_____	☐	☐	
17. TOTAL NUMBER OF ITEMS:			☐
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 ()

b. Limited flare/new disease ()

c. Persistent severe disease ()

d. Persistent limited disease ()

e. Remission ()

Ek 3- Five Factor Score (FFS)

Proteinuria >1g/24 h
 Serum creatinine >140µmol/L(1.58mg/dL)
 Specific gastrointestinal involvement
 Specific cardiomyopathy
 Specific CNS involvement

Ek 4- Disease extent index (DEI)

Organ involved	Score	Standard diagnosis procedure
ENT/upper respiratory tract	2	ENT opinion, cranial MRI, sinuscopy
Lung	2	Chest X-ray, HR-CT, bronchoscopy, bronchoalveolar lavage
Eye	2	Ophthalmology opinion, cranial MRI
Kidney	2	Urinanalysis, serum creatinine, abdominal ultrasound
Heart	2	ECG, chest X-ray, echocardiogram, myocardial scintigram, coronary angiogram
Gastrointestinal tract	2	Abdominal ultrasound, endoscopy (mesenterial angiogram, laparotomy)
Skin	2	Biopsy of skin lesion
Peripheral nervous system	2	Neurology opinion, ENG, EMG (nerve biopsy)
Central nervous system	2	Neurology opinion, lumbar puncture, cranial MRI
Rheumatic complaints puncture	2	X-ray, ultrasound, diagnostic joint bone scan, serum-CK, EMG, muscular MRI, muscular biopsy
Constitutional symptoms	1	
Maximum DEI score	21 points	

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