



**T.C. SAĞLIK BLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**RENAL TUTULUMU OLAN PAUCİ-İMMUN KÜÇÜK DAMAR
VASKÜLİTLERİNDE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN KLİNİK VE
LABORATUVAR VERİLERİN, VERİLEN TEDAVİNİN RENAL HASAR
PROGRESYONU ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. ÖZGE ATİK ÜNSAL

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2019



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**RENAL TUTULUMU OLAN PAUCİ-İMMUN KÜÇÜK DAMAR
VASKÜLİTLERİNDE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN KLİNİK VE
LABORATUVAR VERİLERİN, VERİLEN TEDAVİNİN RENAL HASAR
PROGRESYONU ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. ÖZGE ATİK ÜNSAL

**Tez Danışmanı:
Doç. Dr. SAVAŞ ÖZTÜRK**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2019

ÖNSÖZ

Uzun eğitim hayatım boyunca emeğini ve desteğini esirgemeyen, her zaman şükranla anacağım tüm fakülte hocalarıma,

Asistanlık dönemini geçirdiğim süre boyunca gerek mesleki deneyimini aktarma hususunda, gerek manevi olarak desteğini esirgemeyen değerli hocalarım Uzm. Dr. Namık YİĞİT'e ve Uzm. Dr. Hikmet FEYİZOĞLU'na,

Tez döneminde danışmanlığımı üstlenen, ilgiyle yardımcı olan, bilgisiyle, çalışma azmiyle, titizliğiyle benim için örnek olan değerli hocam Doç. Dr. Savaş ÖZTÜRK'e,

Asistanlık eğitimim ve tez yazım süresince bilgi, tecrübe ve desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Egemen Cebeci ve Uzm. Dr. Tuba Elif ŞENEL'e,

Bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yol gösterici olan değerli hocalarım 1. Dahiliye Eğitim Sorumluları Uzm. Dr. Taner ALIOĞLU'na, Doç. Dr. Zeynep KARAALİ'ye, 4. Dahiliye Eğitim Sorumluları Doç. Dr. Esra ATAÖĞLU'na, Uzm. Dr. Fuat ŞAR'a, Gastroenteroloji Kliniği Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Şule POTUROĞLU'na, Hematoloji Uzmanı Mesut AYER'e, tüm Nefroloji kliniği uzmanlarımıza ve emeği geçen tüm hocalarıma ve uzmanlarıma,

Birlikte çalışmaktan çok büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve tüm hastane personeline,

Hayatı birlikte paylaşmaktan mutluluk duyduğum sevgili eşim Dr. Ahmet ÜNSAL'a ve hayatımın her anında yanımda olup, beni her konuda sabır ve anlayışla destekleyen sevgili aileme,

Sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Özge ATİK ÜNSAL

İSTANBUL/2019

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ-AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hızlı İlerleyen(Kresentik) Glomerulonefrit.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Prevelans	3
2.1.3. Patogenez ve Klinik	3
2.1.4. Sınıflandırma.....	4
2.1.4.1. TİP I: Anti-glomerüler bazal membran (Anti-GBM) Antikor Hastalığı	4
2.1.4.2. TİP-II; İmmün Kompleks Glomerülonefriti	4
2.1.4.3. TİP-III; Pauci-immün Tip Kresentik Glomerülonefrit.....	5
2.2. Epidemiyoloji	6
2.3. Patogenez.....	6
2.4. Klinik bulgular	7
2.4.1. Granülomatoz Polianjitis (GPA)	7
2.4.2. Mikroskopik Polianjitis (MPA)	8

2.4.3. Eozinofilik Granulomatoz Polianjitis (EGPA)	9
2.5. Tanı.....	9
2.6. Tedavi.....	11
3. GEREÇ ve YÖNTEM	15
3.1. Araştırmanın Türü ve Katılımcı Seçimi	15
3.2. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri.....	15
3.3. Dışlanma Kriterleri.....	15
3.4. Araştırmanın Uygulanması ve Veri Toplama Gereçleri.....	15
3.5. İstatistiksel Metot	17
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA.....	29
KAYNAKLAR	34
ÖZGEÇMİŞ.....	40
EKLER.....	41

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo1. ANCA pozitif hastalarda p-ANCA ve c-ANCA görülme sıklığı	5
Tablo 2: Glomerulonefrit ile birlikte olan ANCA vaskülitinde önerilen tedavi rejimleri	12
Tablo 3. Başvuru demografik ve klinik özellikleri	18
Tablo 4. Başvuru laboratuvar verileri	20
Tablo 5. Hastalara ait biyopsi verileri	21
Tablo 6. Takipte hasta vizitlerine ilişkin laboratuvar verileri	22
Tablo 7. Remisyon indüksiyonunda verilen tedaviler ve tedavi yanıtları.....	25
Tablo 8. Remisyon idamesinde verilen tedaviler ve tedavi yanıtları	25
Tablo 9. Verilen tedavilere ilişkin gözlenen yan etkiler ve yan etki sıklığı.....	26
Tablo 10. Kümülatif sonlanımı olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması.....	26
Tablo 11. Kümülatif sonlanımı olan ve olmayan hastaların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	27

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Hastaların kümülatif sağ kalım grafiği, cox regresyon analizi	28
--	----

KISALTMALAR

ANA	: Anti-nükleer antikor
ALT	: Alanin aminotransferaz
ANCA	: Anti-nötrofilik sitoplazmik antikor
AST	: Aspartat aminotransferaz
anti-dsDNA	: Anti-double stranded DNA antikor
anti-GBM	: Anti-glomerüler bazal membran antikor
anti-MPO	: Anti-miyeloperoksidaz antikor
anti-PR3	: Anti-proteinaz 3 antikor
C3	: Kompleman 3
C4	: Kompleman 4
GPA	: Granülomatöz polianjitis
GN	: Glomerülonefrit
HbsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
hs-CRP	: Yüksek sensitif C-reaktif protein
İFTA	: İnterstisyel fibrozis / Tübüler atrofi
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
MDRD	: Modification of Diet in Renal Diseases
NSAİ	: Non-streoid anti-inflamatuar
RAS	: Renin-anjiotensin sistemi
RRT	: Renal replasman tedavisi
RPGN	: Hızlı ilerleyen glomerülonefrit
VKİ	: Vücut kitle indeksi
tGFH	: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
ÜSYE	: Üst solunum yolu enfeksiyonu

ÖZET

Amaç: Pauci immun nekrotizan vaskülit, küçük çaplı damarların nekrotizan inflamasyonu ile karakterize multisistemik bir hastalıktır. Mortalitesi yüksek olan bu hasta grubunun, hızlı ve agresif olarak tedavi edilmesi oldukça önemlidir. Çalışmamızın amacı, merkezimizde pauci-immun nekrotizan glomerülonefit tanısıyla izlenen hastaların, demografik, klinik ve laboratuvar verilerini incelemek ve verilen remisyon indüksiyonu ile idame tedavilerin hasta ve renal sağ kalım üzerine etkisini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli, retrospektif çalışmamıza, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği'nde 01.01.2009 ile 30.10.2018 tarihleri arasında takip edilen, pauci-immun nekrotizan glomerülonefit tanılı 41 erişkin hasta dahil edildi. Hastalara ait demografik, klinik ve laboratuvar verileri, remisyon indüksiyonu ve idame tedavileri, verilen tedavilerin hasta sağ kalımı ve renal sağ kalım üzerine etkisi, tedavileri bağlı ortaya çıkan yan etkiler analiz edildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen hastaların ortalama tanı yaşı $54,1 \pm 16,7$ yıldır ve 22 (%53,7)'si kadındır. Anti-MPO pozitifliği hastaların %58,3'ünde, anti-PR3 pozitifliği %29,3'ünde tespit edilirken %12,2 hastada ANCA negatifti. Akciğer tutulumu hastaların %59'unda, üst solunum yolu tutulumu %36,6'sında tespit edildi. Başvuruda tGFH ortancası 16 (IQR 10-29,5) ml/dk/1.73 m² iken hastaların %51' i hemodiyalize girmekte idi ve %31,7'sinde hemoptizi mevcuttu. Hastaların takip sürelerinin ortancası 7 (IQR 2-31,8) ay idi. Hastaların tamamı indüksiyon tedavi almıştı ve %78,9'unda indüksiyon tedavisi ile remisyon sağlanmıştı. Plazmaferez diyaliz ihtiyacı olanların %95'ine yapılmışken, tüm hastaların %70,7'sine uygulanmıştı. İdame tedavisi alan 25 hastanın %20'si nüks etmişti. Başvuruda diyaliz ihtiyacı olan hastaların 5'i (%23,8) öldü, 7'sinin (%33,3) diyaliz ihtiyacı devam etti ve 9'unun (%42,8) diyaliz ihtiyacı kalmamıştı. Takipte 41 hastadan 8'i diyaliz tedavisi almaya devam ederken 6'sı (%14,6) ölmüştü. Ölen hastaların yarısının ölüm sebebi ilaçların ciddi yan etkileriydi. Hastaların %34,1'inde immünsupresif ilaçlara bağlı ciddi yan etki gelişti. Takibe devam eden 27 hastanın ortalama tGFH'ları $47,2 \pm 27,4$ ml/dk/1.73 m² iken; %28'inin antikor pozitifliği devam etmekte idi.

Sonuç: Merkezimize başvuran hastaların çoğunda şiddetli pauci-immun nekrotizan glomerülo nefit mevcut olmasına rağmen; uygulanan indüksiyon ve idame tedavileri çok yüksek oranda başarılı olmuştur. Başvuru anında diyaliz ihtiyacı olan hastaların yüksek mortaliteleri nedeniyle, bu hastalarda tedavi başarısı yarı yarıya azalmasına rağmen immünsupresif tedaviler tercih edilmelidir. Her üç hastanın birinde ciddi yan etki geliştiğinden bu hasta grubunda immünsupresif tedavilerin yan etkilerini önlemeye yönelik (profilaktik antibiyotik, proton pompa inhibitörü kullanımı vb.) alışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor, immünsupresif tedavi, pauci immun nekrotizan vaskülit, plazmaferez



ABSTRACT

Background: Pauci immune necrotizing vasculitis is a multisystemic disease characterized by necrotizing inflammation of small diameter vessels. Rapid and aggressive treatment of this group of patients with high mortality is very important. The aim of our study was to investigate the demographic, clinical and laboratory data of patients with pauci-immune necrotizing glomerulonephritis in our center and to determine the effect of remission induction and maintenance treatments on patient and renal survival.

Methods: A total of 41 adult patients with pauci-immune necrotizing glomerulonephritis followed at the Nephrology Clinic, Haseki Training and Research Hospital, Department of Nephrology between 01.01.2009 and 30.10.2018 were included in our retrospective study. Demographic, clinical and laboratory data, remission induction and maintenance treatments, effects of treatment on patient survival and renal survival, side effects related to treatment were analyzed.

Results: The mean age of the patients included in our study was 54.1 ± 16.7 years and 22 (53.7%) were women. Anti-MPO positivity was found in 58.3% of patients, anti-PR3 positivity was 29.3% and 12.2% of patients were ANCA negative. Pulmonary involvement was detected in 59% of the patients and 36.6% of the upper respiratory tract involvement. While the median of eGFR was 16 (IQR 10-29.5) ml / min / 1.73 m², 51% of the patients were hemodialysis and 31.7% had hemoptysis. The median follow-up period was 7 (IQR 2-31.8) months. All of the patients received induction therapy and 78.9% of them received remission with induction therapy. Plasmapheresis was performed in 95% of dialysis patients and 70.7% of all patients. Of the 25 patients who received maintenance therapy, 20% had relapsed. Five (23.8%) of the patients who needed dialysis died, dialysis need continued in 7 (33.3%) and 9 (42.8%) had no need for dialysis. In the follow-up, 8 out of 41 patients continued to receive dialysis treatment while 6 (14.6%) died. The cause of death of half of the patients who died was the serious side effects of the drugs. 34.1% of the patients developed severe side effects due to immunosuppressive drugs. The mean eGFR of the 27 patients who were under follow-up was 47.2 ± 27.4 ml / min / 1.73 m², while the antibody positivity was still 28%.

Conclusion: Although most patients admitted to our center had severe pauci-immune necrotizing glomerulonephritis, induction and maintenance treatments were highly successful. Immunosuppressive therapies should be preferred although the success rate of these patients is reduced by half due to the high mortality rate of the patients who need dialysis at the time of presentation. Since one of the three patients developed severe side effects, studies are

needed to prevent the side effects of immunosuppressive therapies (prophylactic antibiotics, use of proton pump inhibitors, etc.) in this patient group.

Key Words: Anti-neutrophil cytoplasmic antibody, immunosuppressive treatment, pauci immune necrotizing vasculitis, plasmapheresis



1. GİRİŞ-AMAÇ

Pauci-immun vaskülitler, anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) pozitif veya negatif, küçük çaplı damarların nekrotizan inflamasyonu ve damar duvarında immün kompleks birikiminin olmaması ile karakterize multisistemik bir hastalıktır. Böbreğe sınırlı bir hastalık olabilmekle birlikte hastaların çoğunda sistemik tutulum ön plandadır [1]. Hastaların az bir kısmında sinsi bir seyir görülebilmekle birlikte genellikle nefroloji pratiğinde hızlı ilerleyen glomerülonefrit kliniğiyle karşımıza çıkar ve ek şiddetli sistemik tutulumları (alveolar hemoraji vb.) nedeniyle erken tanı ve agresif tedavi son derece önemlidir. Pauci immun nekrotizan glomerülonefrit tanılı tüm hastalara immünsüpresif tedaviler düşünülmelidir. İndüksiyon tedavi rejimleri steroid tedavisini siklofosfamid veya rituksimabla kombine etmeye dayanır. Başvuru anında diyaliz ihtiyacı olan hastalarda veya ileri böbrek yetmezliği (sKre>5,8 mg/dL) veya diffüz alveolar hemoraji bulunan hastalara immünsüpresif tedavinin yanına plazmaferez tedavisi eklenmesi önerilmektedir [2]. Ancak böbrek fonksiyonları ileri derecede bozulmamış hastalarda plazmaferez tedavisinin etkinliğini araştıran yeterli çalışma yoktur. Ayrıca ilginçtir ki bu hasta grubunda tanı sonrası ilk bir yıl içindeki ölümlerin sadece %29'u vaskülitin kendisine bağlı iken; ölümlerin %50'sinden immünsüpresif tedavinin sebep olduğu enfeksiyonlar sorumludur. Yakın zamanda sonuçları bildirilen PEXİVAS çalışmasında da tahmini glomerüler filtrasyon hızı 50 ml/dk/1,73 m²'nin altında olan veya alveolar hemorajili 704 hastada tüm sebeplere bağlı mortalite veya son dönem böbrek yetmezliği gelişmesinde plazma değişimi tedavisinin ek faydası olmadığı ve hastalığın kontrol altına alınmasında düşük doz kortikosteroid tedavisinin standart dozla benzer etkinlikte olduğu ortaya konulmuştur [3]. Bu büyük çalışma sonrası muhtemelen bu hasta grubunda tedavi protokolleri tekrar gözden geçirilecektir.

İndüksiyon tedavisi ile remisyona giren pauci immun nekrotizan glomerülonefrit vakalarına vaskülit nükslerinin sıklığını ve ciddiyetini azaltmak için idame tedavisi önerilmekle birlikte idame tedavide hangi immünsüpresif ilacın seçileceği ve uygun süre iyi tanımlanmamıştır. Hiç risk faktörü olmayan hastalarda idame immünsüpresif tedavi ihtiyacı olup olmadığı bilinmemektedir. Bu hastalarda idame tedavinin kar-zarar oranı değerlendirilmelidir. Nüks eden hastaların

özelliklerinin ortaya konulup ona göre idame tedavisini planlamak daha doğru olacaktır. Nüks için ortaya konulmuş risk faktörleri, PR3-ANCA pozitifliğinin kaybolmaması, üst solunum yolu hastalığı öyküsü ve alt solunum yolu hastalığıdır [4].

Glomerüler hastalıklar için referans bir merkez olan hastanemiz nefroloji ünitesinde dokuz yıllık sürede takip ve tedavi edilen pauci immun nekrotizan glomerülonefrit vakaları ülkemizde bu hasta grubu için en fazla hasta sayısını içermektedir. Bu hastaların demografik özelliklerini, klinik ve laboratuvar verileriyle beraber biyopsi bulgularını değerlendirdik. Ayrıca verilen indüksiyon ve idame tedavilerin etkinliklerini ve tüm sebeplere bağlı mortalite veya renal replasman tedavisi ihtiyacı üzerine plazmaferez tedavisinin etkisini, idame tedavilerin başarı oranlarını ve kullanılan immünsüpresif ilaçların yan etkilerini ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hızlı İlerleyen(Kresentik) Glomerulonefrit

2.1.1. Tanım

Kresentik glomerulonefrit, farklı etiyolojik nedenlerin ve patogenetik faktörlerin hastalığın oluşmasına katkıda bulunduğu, glomeruler hasarın morfolojik bir sonucudur [5]. Bu durum böbrek fonksiyonlarında hızlı ve ilerleyici bir bozulmanın yanı sıra eğer tedavi edilmezse haftalar-aylar içerisinde son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilen klinik bir tablodur. Klinik sendroma eşlik eden klasik histopatolojik lezyon glomerüllerin % 50'sinden fazlasını etkileyen glomerüler bowman kapsülündeki epitelyal hücrelerin proliferasyonu yani ekstrakapiller proliferasyon sonucu gelişen kresent oluşumudur.

2.1.2. Prevelans

Hızlı ilerleyen glomerülonefrit nadir görülen bir tablodur. Yıllık insidansının yaklaşık $7/10^6$ olgu gibi oldukça düşük olduğu tahmin edilmektedir.

2.1.3. Patogenez ve Klinik

Kresentler, glomerüler bazal membranda ortaya çıkan şiddetli hasar sonucu Bowman boşluğuna doğru parietal hücrelerin proliferasyonu, monosit ve makrofajların migrasyonu ile oluşur. Bowman boşluğuna fibrin kaçıışı da kresent oluşumuna önemli katkıda bulunur. Kresentler sonunda Bowman boşluğunu doldurur ve glomerüler yumağa baskı yaparlar. Tedavi kısa zamanda başlatılmaz ise hücresel kresentler hızla fibröz kresentlere dönüşür ve glomerüler kapiller yumakta kollaps ortaya çıkar [1, 6-8].

Klinik ve laboratuvar bulguları hematüri ve eritrosit silendirleri, seyrek olarak nefrotik düzeye ulaşan orta derecede proteinüri, hipertansiyon ve ödemdir. Glomerüler hasarın hafif formlarının spontan olarak gerileyebilmesine rağmen, renal tutulum genellikle haftalar içinde progressif olarak ilerler ve sonunda şiddetli oligüri ortaya çıkar. Günümüzde hızlı ilerleyen glomerülonefritlerin (GN) bazı tiplerinde prognozun nisbeten iyileşmiş olmasına karşın, hala son dönem böbrek yetmezliğine progresyon

sıkça görülmektedir. Bu nedenle, böbrek işlevini korumak amacıyla erken dönemde tanımlamak ve tedavi etmek son derece önemlidir [1].

2.1.4. Sınıflandırma

Primer hızlı ilerleyen GN'ler temel olarak immün patogeneze (serolojik ve immünfloresan mikroskopi bulgularına) göre üç tipe ayrılmıştır.

Tip I: Anti-glomerüler bazal membran (GBM) antikor hastalığı,

Tip II: İmmün kompleks aracılı kresentik GN

Tip III: Pauci-immün tip kresentik GN.

Tip III olguların büyük kısmı anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) pozitif GN'ler kategorisine girer.

2.1.4.1. TİP I: Anti-glomerüler bazal membran (Anti-GBM) Antikor Hastalığı

Goodpasture sendromu; glomerüler bazal membran yapısındaki tip 4 kollajenin alfa-3 zincirinin karboksil ucundaki non-kollagenöz bölgeye karşı oluşan IgG yapısındaki anti glomerüler bazal membran antikorların (anti-GBM) neden olduğu; hızlı ve progresif seyirli glomerulonefrit olup aynı zamanda pulmoner kapiller bazal membran ile çapraz reaksiyona giren otoantikorlar ile karakterize otoimmün bir hastalıktır [2[1, 9, 10]. Olguların %60-80'inde akciğer ve böbrek aynı anda tutulmaktadır. Semptomlar sıklıkla alveolar kanama ile ilişkilidir. Tanıda anti-GBM antikorlarının gösterilmesi tanıya ulaşmakta yardımcı olurken, altın standart tanı yöntemi böbrek biyopsisidir. Tedavide ise; steroid, plazmaferez ve sitotoksik ajanlar kullanılmaktadır.

2.1.4.2. TİP-II; İmmün Kompleks Glomerülonefriti

Primer kresentik glomerülonefritlerin yaklaşık % 25'ini oluşturur ve özellikle çocuklarda sık görülmektedir. Glomerüllerde immün kompleks aracılı hasar gelişmektedir. Diğer tiplere nazaran kresent oluşumu daha azdır. Altta yatan sebep olarak çoğu olguda Sistemik Lupus Eritematozis veya post-streptokoksik glomerülonefrit gibi bir immün kompleks hastalığıdır. Bazen de membranoproliferatif

glomerulonefrit veya IgA nefropatisi gibi primer glomerüler hastalıklarının zemininde gelişebilir [1, 10, 11].

2.1.4.3. TİP-III; Pauci-immün Tip Kresentik Glomerulonefrit

Erişkinlerde hızlı ilerleyen GN'lerin en yaygın formudur, kresentik olguların % 60-80'ni oluşturur. Özellikle yaşlılarda ve beyazlarda sık görülmektedir. Hastalığın karakteristik lezyonu fokal nekrotizan ve kresentik GN'dir. Pauci-immün tip kresentik GN sistemik küçük damar vaskülitinin bir komponenti veya böbreğe sınırlı (primer) hastalık olabilir. Olguların yaklaşık 2/3'ünde hastalık sistemik vasküitle beraberdir. Sistemik vaskülit böbrek dışında akciğer, üst solunum yolları, paranazal sinüsler, kulak, göz, deri, gastrointestinal sistem, periferik sinirler, eklemler ve santral sinir sistemini etkileyebilir [1, 9-14]. Çoğu hastada ANCA pozitifliği ve sistemik vaskülit belirtileri vardır. Bu terim granümatöz polianjitis ile mikroskobik polianjitis ve eozinofilik granümatöz polianjitisi içerir [5, 9, 11, 15]. En sık görülen sistemik olgular granümatöz polianjitis ve mikroskobik polianjitistir. Ayrıca tablodan, eozinofilik granümatöz sendrom ve propiltiourasil, allopurinol, hidralazin gibi bazı ilaçlar da sorumlu olabilir. Pauci-immün tip kresentik GN'lerin en tipik özelliği olguların yaklaşık % 80-90'ında saptanan ANCA pozitifliğidir. ANCA, mieloperoksidaza (MPO-ANCA veya sıklıkla P-ANCA) veya proteinaz-3'e karşı (PR3-ANCA veya sıklıkla C-ANCA) oluşmuş antikorlardır. Böbreğe sınırlı olguların yaklaşık 2/3'ünde MPO-ANCA ve % 30'unda PR3-ANCA pozitifdir. Sistemik olgularda ise PR3-ANCA pozitifliği olasılığı daha yüksektir[5, 9-14].

Tablo1. ANCA pozitif hastalarda p-ANCA ve c-ANCA görülme sıklığı [15]

	p-ANCA	c-ANCA
Granümatöz Polianjitis	%10	%80-90
Mikroskopik Polianjitis	%50	%20-40
Eozinofilik Granümatöz Polianjitis	%50	%35
Primer Pauci-İmmün Kresentik Glomerulonefrit (sadece renal tutulum olan form)	%50	%20-40
Kistik Fibrozis		%80 (atipik)

ANCA GN ve vaskülit, farklı patolojik lezyonlar oluşturan ANCA ile ilişkili bir otoimmün reaksiyon tanımlanır. 2012 Chapel Hill Konsensus Konferansı Vaskülitlerin (CHCC 2012) isimlendirilmesi, ANCA ile ilişkili vaskülit, immün birikimi olmayan, ağırlıklı olarak küçük damarları etkileyen nekrotizan vaskülit olarak tanımlar [16]. ANCA ilişkili vaskülit miyeloperoksidaz (MPO-ANCA) veya proteinaz 3 (PR3-ANCA) spesifik ANCA ile ilişkili bir hastalıktır. Patolojik ve klinik özellikler temel alınarak yapılan sınıflandırmada, ANCA ile ilişkili vaskülit; mikroskopik polianjitis (MPA), granülomatoz polianjitis (GPA) , Churg-Strauss (EGPA) ile eozinofilik granülomatoz polianjitis, sistemik vaskülit olmadan tek başına pauci-immün nekrotizan GN, renal sınırlı vaskülit (RLV) olmak üzere 5 çeşittir [16]. Mikroskopik polianjitisten farklı olarak, GPA, çoğunlukla solunum yollarında ekstrasvasküler granülomatöz enflamasyon oluşturur. Churg-Strauss, ekstrasvasküler granülomatöz inflamasyonun yanı sıra kanda eozinofili ve astım kliniğine sahiptir [16].

2.2. Epidemiyoloji

Granülomatoz Polianjitis prevalansı 50-200/milyon, insidansı ise 2-10/milyon arasında değişmektedir. Ortalama tanı yaşı olarak en sık 5. dekatta görülmektedir ve kadın-erkek sıklığı eşit olarak bildirilmiştir [17]. Mikroskopik polianjitis ise pulmonorenal sendromun en sık sebeplerinden biri olarak görülmektedir. Hastalık erkeklerde kadınlara göre 1.5 kez daha fazla gözlenmekte ve hastalığın başlangıç yaşı ise her yaşta olabilmekle birlikte sıklıkla beşinci dekattadır [18]. Churg-Strauss sendromu, nadir görülen bir vaskülit türü olup prevalansı Amerika ve Avrupa’da yetişkinler arasında 10,7-13/1,000,000 arasında bildirilmektedir [19-21]. ANCA ilişkili vaskülitlerin prevalansı coğrafi, ırksal ve etnik farklılıklar göstermektedir [22], insidansı beyaz ırkta siyah ırka göre daha yüksektir bunun nedeni olarak da HLA farklılıkları gösterilmiştir [23].

2.3. Patogenez

ANCA pozitifliğinin, patogenezde önemli bir rol oynamasıyla ilgili in vivo ve in vitro deneysel çalışmalar vardır [24]. ANCA ilişkili vaskülitlerde immünsupresif ve immünmodülatör tedavilere verdiği cevap ile ANCA titrelerinin korele olması

hastalığın immünopatogenezinde ANCA pozitifliğinin önemli bir rolü olduğunu desteklemektedir.

ANCA antijenleri, nötrofillerin sitoplazmik granülleri içinde dolaşımdaki ANCA'larda korunaklı bir şekilde bulunmaktadır. Ancak nötrofiller TNF-alfa diğer sitokinler veya mikrobiyal ürünler ile etkileşime girince, MPO ve PR3 nötrofil plazma membranının eksternal dış tabakasına doğru hareket eder ve ANCA'nın bağlanmasını kolaylaştırır [25, 26]. Bu başlangıç niteliğindeki düşük dereceli inflamasyon, in vivo olarak enfeksiyona bağlı olarak gelişebilir [25, 27, 28]. Nötrofil kaynaklı vasküler hasar modellerinde ANCA'nın organize edici bir rolü olduğu gösterilmiştir. İstirahat halindeki nötrofillerde, PR3 yüzey ekspresyonunun bireysel bazal düzeylerinin oldukça değişken olduğu ve granülomatoz polianjitisli hastalarda yüksek derecelerde PR3 yüzey ekspresyonu olduğu görülmüştür, muhtemelen bu da PR3-ANCA'nın bağlanma ihtimalini artırmaktadır [29]. ANCA ile aktive edilmiş nötrofiller, sadece endotele yapıştıkları zaman reaktif oksijen radikallerini ve MPO ile PR-3 de içeren litik enzimleri salarak vasküler duvarı tahrip ederler [26, 30]. ANCA'nın aktive ettiği nötrofiller ve monositler ayrıca proinflamatuvar sitokinleri salarak, monosit ve T hücreleri dahil daha fazla inflamatuvar hücrenin toplanmasına ve aktivasyonuna yol açarak, tahrip edici immün cevabı sürekli kılmaktadır [31].

2.4. Klinik bulgular

2.4.1. Granülomatoz Polianjitis (GPA)

Klinik spektrumu oldukça geniştir. Solunum sistemine sınırlı olabildiği gibi, organ yetmezliğine, ölüme yol açabilir. Nonspesifik şikâyetler, ateş, iştahsızlık, kilo kaybı ve kırgınlık sıklıkla bulunur.

Üst solunum sistemi: GPA'ya bağlı üst solunum sistemine ilişkin en sık rastlanan semptom ve bulgular [32-35].

- Nazal krutlanma,
- Sinüs ağrısı
- Kronik rinosinüzit,
- Nazal obstrüksiyon,
- Koku alma bozuklukları,

- Pürülan/kanlı nazal akıntı
- Kronik komplikasyonları; nazal septal perforasyon, eyer burun deformitesi, işitme kaybı [32].
- Üst hava yollarının tutulumunda daha az görülen bulgular; ses kısıklığı, stridor, oral ülserler, kulak ağrısı, proptozis ve görme kaybı ile beraber olan orbital psödotümör [36]'dır.

Alt Solunum Sistemi: Pulmoner tutulumu olan hastaların 1/3'ünde belirgin semptomlar olmayabilir. Başlıca semptomlar; öksürük, hemoptizi (alveoler hemorajiye ve/veya trakeo-bronşial hastalığa bağlı), dispne ve plöretik ağrıdır. Bu semptomlara, pulmoner konsolidasyon, pulmoner nodüller ve/veya plevral efüzyona ait bulgular eşlik edebilir. Pulmoner semptomlara genellikle üst solunum sistemi bulguları eşlik eder. Trakeo-bronşial sistemde granülomlar gelişebilir.

Diffüz alveoler hemoraji: GPA'nın önemli ve yaşamı tehdit eden akciğer bulgularından biridir [19]. Hastaların % 5-45'inde gelişir, hastalığın ilk bulgusu olabilir [36]. Glomerülonefrit eşlik ettiği zaman pulmoner-renal sendrom olarak adlandırılır.

Renal Tutulum: Renal tutulum olguların % 40'ında başlangıçta , % 70-80'inde ise hastalığın seyri sırasında gelişir [37].

2.4.2. Mikroskopik Polianjit (MPA)

Klinik sıklıkla subakut seyirlidir. Sinsi, uzun süreli prodromal fazda vaskülitler için spesifik olmayan semptom ve bulgular olarak; halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, gece terlemeleri, ateş, artraljiler, miyaljiler, kilo kaybı veya hemoptizi görülür. Bu semptomlar haftalar veya aylar içinde devam edebilir. Ayrıca abdominal ağrı, hipertansiyon ve renal yetersizlikler sonuçlanabilen hızlı progresif glomerulonefrit (RPGN) görülebilir. Akciğer tutulumu olan MPA'lı hastalar pulmoner hemoraji ile gelirler ve dolayısıyla genellikle nefes darlığı ve hemoptizi şikayetleri vardır. Mikroskopik polianjitte görülen diğer organ tutulumları

2.4.3. Eozinofilik Granulomatoz Polianjitis (EGPA)

Astım EGPA'nın en önemli, ana klinik özelliğidir ve hastaların %95'inden fazlasında görülür. Diğer pulmoner bulgular %50-70 oranında görülür ve bunlar; eozinofilik pulmoner opasiteler, plevral efüzyon (sıklıkla eozinofilik), nadiren kaviteleşen nodüller ve alveoler hemorajidir [38].

Allerjik rinit, EGPA'nın sık görülen bulgularındandır [39]. Burun ve paranasal sinüslerin diğer tutulum formları sık görülür ve bunlar; nazal obstrüksiyon, rekürren sinüzit ve nazal polipozistir. Vaskülitik fazdaki EGPA'nın en sık rastlanan özelliklerinden biri deri tutulumudur. Deri tutulumunda genellikle kolların ekstansör yüzlerinde, özellikle dirsek, eller ve baldırda gelişen subkutan nodül görülür [38]. Aynı zamanda EGPA'da deri lezyonu olarak palpabl purpura, maküler ve papüler eritematöz döküntü görülebilmektedir. Kalp tutulumu olarak koroner arterit, endomyokardit/kardiyomiyopati sıktır. Kalp tutulumunun bulguları refrakter dispne, kalp yetmezliği bulguları, iletimde gecikmeler, miyokart infarktüsü, valvüler ve perikardiyal hastalık, nonspesifik EKG bulguları ve ani ölümdür [40]. EGPA'nın bir diğer önemli organ tutulumu renal tutulumudur. Renal tutulum; RPGN ve/veya akut renal yetersizlik, izole proteinüri veya mikroskobik hematüri, nekrotizan glomerülonefrit gibi bulgularla seyredebilmektedir [41, 42]. Periferik nöropati, genellikle mononöritis multipleks, EGPA'lı hastaların %75'inde görülür [38].

2.5. Tanı

Antinötrofilik sitoplazmik otoantikor ile ilişkili vaskülit olduğu düşünülen, uygun klinik ve radyolojik bulguları olan hastalarda tanıyı doğrulamak amacıyla histopatolojik olarak vaskülit veya granulomatoz inflamasyonu biyopsi ile saptamak ve kanda ANCA pozitifliği göstermek gerekmektedir.

GPA temel olarak PR3-ANCA ile ilişkili iken, MPA esas olarak MPO-ANCA ile ilişkilidir. Ancak, GPA veya MPA olan hastaların yüzde 20'si alternatif ANCA'ya sahiptir ve hastaların en az yüzde 10'u ANCA negatif olduğu görülmüştür [43-45]. Renal sınırlı vaskülit olan hastaların çoğunluğu, ANCA pozitifdir ve % 75 ile 80'i MPO-ANCA'ya sahiptir.

Granülatöz polianjitis veya MPA'da radyolojik görüntüleme bulguları ve rutin laboratuvar testleri hastalığa spesifik değildir. Laboratuvar bulgusu olarak lökositoz, trombositoz, eritrosit sedimentasyon hızında ve C-reaktif protein seviyelerinde belirgin bir yükselme ve normokrom, normositer anemi saptanabilmektedir [46].

Antinükleer antikorlar, anti-glomerüler bazal membran (anti-GBM) antikorlar, C3 ve C4, kriyoglobulinler, hepatit serolojileri, HIV, karaciğer fonksiyon testleri, tüberküloz tetkikleri ve kan kültürleri dahil olmak üzere diğer hastalıkları ekarte etmesi açısından istenmesi gereken testler vardır. Hastalarda renal hasarı belirlemek amacıyla serum kreatinin, eGFR, idrar incelemesi (proteinüri, albuminüri, hematüri vs.) gibi incelemeler yapılmalıdır.

Hastalara akciğer grafisi yanında toraks bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesi de yapılmalıdır. Bu inceleme düz grafilere görülemeyen lezyonları daha net açıklama imkanı vermekle birlikte daha önceden saptanamamış nodül, kavitasyon, alveoler opasiteler veya büyük hava yolu inflamasyonlarını gösterme açısından faydalıdır [47]. Ayrıca üst solunum yolu semptomu olan hastalarda iyotlu kontrast madde olmadan paranazal sinüs BT incelemesi de yapılmalıdır.

Tanı ve prognoz için doku genellikle bir deri veya böbrek biyopsisinden elde edilir. Cildin biyopsisi, immünfloresan üzerinde çok az kompleman birikimi ve immünglobulin birikimi olmayan bir "nonspesifik" lökositoklastik vaskülit göstermektedir. Böbreğin biyopsisi tipik olarak pauci-immün glomerülofrit şeklinde görülmektedir.

Daha az sıklıkla, böbrek veya deri biyopsisi yerine akciğer biyopsisi yapılabilir. Akciğer biyopsisi genel olarak torakoskopi ve transbronşial olarak yapılmakla birlikte akciğer biyopsisi uygulanan MPA'lı hastalarda tipik histolojik lezyon pulmoner kapilerittir. GPA olan hastalarda ise granülatöz inflamasyon görülebilir. Ayrıca alınan biyopsi materyalinde ayırıcı tanı oluşturabilecek tüberküloz gibi enfeksiyöz durumlar veya malignite gibi vaskülitik olmayan hastalıklarda da benzer belirti ve semptomlar olması nedeniyle bu tanıları dışlamak amacıyla seroloji,, kültür ve patolojik tetkikler yapılmalıdır. GPA ve MPA'da renal biyopsi bulgularının şiddeti klinik bulgularla paralellik göstermektedir [48, 49].

Nazal biyopsi ise non-invaziv bir tanı yöntemi olarak değerlendirilmekle birlikte az miktarda doku örneği alındığı için yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuç olasılığı yüksek olduğundan tanısal yaklaşım olarak tercih edilen bir yöntem değildir. Çoğu hastada, immünofloresan ve elektron mikroskop incelemesinde glomerüllerde az miktarda immün birikim var veya hiç yoktur [49].

2.6. Tedavi

Tedavinin başlıca hedefleri; remisyon sağlamak ve hastalığı veya tedaviye bağlı geri dönüşümsüz organ hasarını önlemektir. Bu nedenle çabuk tanıya varmak ve uygun tedaviye başlamak gerekir. ANCA ilişkili vaskülitler tedavi edilmediği takdirde olumsuz sonuçları beraberinde gelmektedir. Örneğin tedavi edilmemiş GPA'daki mortalite oranı, genellikle solunum veya böbrek yetmezliği nedeniyle iki yılda %90 oranında görülmektedir [46]. Sistemik tutulumun eşlik ettiği ANCA ilişkili vaskülitlerde kortikosteroid ve siklofosfamid tedavi rejiminin hastalığın progresyonu ve mortalitesi üzerinde olumlu sonuçları vardır. Bu nedenle ANCA ilişkili vaskülit tanısı olan tüm hastalara immünsupresif tedavi ivedilikle başlanmalıdır. Vaskülit tedavisi önce remisyon indüksiyonu ve bunu takiben idame tedavisinden oluşmaktadır. Güncel tedavi; hastalığın ağırlığına ve yaygınlığına dayanarak belirlenir [50, 51]. KDIGO 2012 Kılavuzunda ANCA ilişkili vaskülitlerde önerilen tedavi rejimleri Tablo-2'te belirtilmiştir.

Tablo 2: Glomerülonefrit ile birlikte olan ANCA vaskülitinde önerilen tedavi rejimleri [52]

İLAÇ	VERİLİŞ YOLU	BAŞLANGIÇ DOZU
Siklofosfamid ^a	i.v	0.75 g/m ² 3-4 haftada bir < 20 ml/dk/1.73 m ² ise başlangıç dozu 0.5 g/m ² olarak azaltılır. Bir sonraki dozu, 2. haftadaki en düşük lökosit sayısı >3000/mm ³ olacak şekilde ayarlanır.
Siklofosfamid ^b	oral	1.5-2 mg/kg/gün, < 20 ml/dk/1.73 m ² ise dozu azaltılır. Günlük dozu lökosit sayısı >3000/mm ³ olacak şekilde ayarlanır.
Kortikosteroidler	i.v	Pulse metilprednizolon: 500 mg/gün x 3 gün
Kortikosteroidler	oral	4 hafta prednisolon 1mg/kg/gün, günlük 60 mg'ı geçmeyecek şekilde ayarlanır. 3-4 ay içerisinde kademeli olarak doz azaltılır.
Rituksimab ^c	i.v	375 mg/m ² haftalık x 4
Plazmaferez ^d		60 ml/kg volüm replasmanı 14 gün boyunca yedi seans. Eğer pulmoner hemoraji varsa kanama durana kadar günlük, sonrasında gün aşırı, toplam 7-10 seans

ANCA: antinötrofilik sitoplazmik antikor; GBM: glomerüler bazal membran; GFH: glomerüler filtrasyon hızı; GN: glomerülonefrit; i.v.: intravenöz.

a: pulse ve oral kortikosteroid ile birlikte verilir. Alternatif bir siklofosfamid tedavi şeması, yaş ve tGFH'na göre dozu ayarlanmış 15 gün aralarla 3 doz 15 mg/kg/gün dozunda, remisyon elde edildikten sonra 3 hafta aralarla toplam 3 ay 15 mg/kg/gün dozunda verilerek yapılan tedavidir [53].

b: pulse ve oral kortikosteroid ile birlikte verilir.

c: pulse ve oral kortikosteroid ile birlikte verilir.

d: pulse kortikosteroid ile birlikte verilmez. Replasman sıvısı %5 albumindir. Eğer pulmoner hemoraji veya böbrek biyopsisi gibi henüz geçirilmiş cerrahi varlığında her plazmaferez seansı sonrası 150-300 ml taze donmuş plazma verilir.

Granulomatöz Polianjiitis (GPA) ve mikroskobik polianjiitis (MPA) hastalarında ilk immünsüpresif tedavi, siklofosamid veya rituksimab ile kombine edilen glukokortikoid tedavisinden oluşur [54-56].

Organ hasarı olmayan ve yaşamı tehdit etmeyen hastalıkta; metotreksat ile kombine glukokortikoid rejimi önerilmektedir. Özellikle metotreksat kullanımına karşı bir kontrendikasyon varsa rituksimab ile başlangıç tedavisi de önerilebilir. Metotreksat ile tedavi edilen ve yanıt vermeyen veya ilerleyici hastalığı olan kişiler siklofosamid veya rituksimab ile tedavi edilmelidir.

Granulomatöz polianjiitis veya MPA'lı hastalarda glukokortikoidlere ve siklofosamid veya rituksimab'a ek olarak Plazmaferez önerilen durumlar:

- I. Böbrek fonksiyonları hızla bozulan veya şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalara (örn. Serum kreatinin 4.0 mg/dL'nin üzerinde olanlar veya diyaliz gerekliliği olanlar).
- II. Alveoler hemorajisi olan ciddi solunum bozukluğu gelişen hastalarda (örneğin dispne veya hipoksi) veya intravenöz glukokortikoidlerle tedaviye hızlı bir şekilde cevap vermeyenlere
- III. Eş zamanlı olarak anti-glomerüler bazal membran (anti-GBM) otoantikoru pozitif olan hastalara plazmaferez yapılması önerilmektedir.

1. **Siklofosamid:** GPA ve MPA'nın başlangıç immünsüpresif tedavisi için günlük oral ve aylık intravenöz pulseleri olan iki siklofosamid dozlama rejimi kullanılmıştır. Siklofosamidin i.v. pulse ve günlük oral tedavi rejimleri benzer remisyon ve nüks oranlarına sahiptir [53]. CYCLOPS çalışmasında, oral dozajla birlikte advers olaylar (özellikle lökopeni) riskinin artmış olmasına karşın intravenöz dozdan daha düşük relaps oranı görülmüştür [53, 57-62].
2. **Ritüksimab:** KDIGO 2012 Kılavuzuna göre dört hafta boyunca haftada 375 mg/m² dir. Ritüksimab tedavisine glukokortikoid tedavisi de eklenmelidir.

3. **Glukokortikoid:** Genel olarak, başlangıç dozu iki ile dört hafta devam eder. Eğer takibinde belirgin iyileşme görülürse, prednizonun dozu yavaş yavaş azaltılarak iki ayın sonunda 20 mg/gün dozuna düşürülür [74, 80]. Genel olarak, dirençli sistemik semptomların olmadığı durumlarda hastalığın kontrolü için toplam prednizon tedavisi süresi dört ila altı ay önerilmektedir. Çünkü altı aydan daha uzun süre glukokortikoid kullanılması, enfeksiyon riskinin artmasına neden olmaktadır [63, 64].
4. **Plazma değişimi (Plazmaferez):** Eşzamanlı anti-GBM otoantikor hastalığı olmayan, ancak ağır böbrek hastalığı olan hastalarda, iki hafta boyunca yedi seans plazma değişimi önerilmektedir.
5. **Metotreksat:** Düşük doz haftalık oral metotreksat, GPA'sı olan ve yaşamı tehdit etmeyen bir hastalığı olan hastalarda (örneğin, rinosinüzitli hastalar) başlangıç tedavisi olarak kullanılabilir [50, 65-69]. Metotreksat, yaşamı tehdit etmeyen hastalığı olan hastalarda, remisyonun indüklenmesi amacıyla siklofosfamid kadar etkilili olmakla birlikte; daha yüksek relaps oranı ile ilişkilidir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü ve Katılımcı Seçimi

Tek merkezli, retrospektif çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği'nde 01.01.2009 ile 30.10.2018 tarihleri arasında takip edilen pauci-immün tip nekrotizan glomerülonefrit tanılı 41 erişkin hasta dahil edildi. Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na 20.07.2018 tarihinde onaylanmış olup, 1359 nolu yazı ile bildirilmiştir.

3.2. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

- 1) 18 yaşını doldurmuş olanlar,
- 2) Renal tutulumu olan ANCA pozitif vaskülit tanılı hastalar veya ANCA negatif olup; histolojik olarak küçük damar, pauci-immün vaskülitin histolojik kanıtının olması

3.3. Dışlanma Kriterleri

- 1) Daha önceki yıllarda sitotoksik ilaç kullanım öyküsü olanlar,
- 2) Sistemik enfeksiyonu olanlar,
- 3) Dosyada verileri eksik olan hastalar,
- 4) Malignite tanısı olanlar,
- 5) İleri karaciğer hastalığı saptananlar,
- 6) Gebelik

3.4. Araştırmanın Uygulanması ve Veri Toplama Gereçleri

Hastaların dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden alınan bilgilere göre doğum tarihi ve yaşı, cinsiyeti, ırkı, mevcut komorbiditeleri (hipertansiyon, diyabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, kronik karaciğer hastalığı, otoimmün hastalıklar, Hepatit B Virüs enfeksiyonu, Hepatit C Virüs enfeksiyonu, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü enfeksiyonu enfeksiyonu), sigara / alkol / madde kullanım durumu (içiyor / bırakmış / içmiyor), boyu (m), kilosu (kg), ilk başvuru şikayeti ve başvuru yaşı, son bir ayda solunum yolu enfeksiyonu öyküsü, tanı anı kullanılan ilaçlar kayıt altına alındı. Vücut

kütle indeksleri = kilo (kg) / boy (m)² formülü ile hesaplandı. Başvuru sistolik ve diyastolik tansiyonları kaydedildi. Ortalama arteriyel basınçları = Diyastolik kan basıncı + (sistolik kan basıncı – diyastolik kan basıncı) / 3 formülü ile hesaplandı.

Hastaların serum üre, kreatinin, ürik asit, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, total protein, albümin, sedimentasyon, prokalsitonin, high sensitive C-reaktif protein (hs-CRP), kompleman 3 (C3), kompleman 4 (C4) düzeyleri S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında Beckman Coulter AU2700 cihazı ile analiz edilmişti. Hastaların hemoglobin (g/dL), hematokrit (%), lökosit ve trombosit düzeyleri Sysmex XT5000 cihazı ile S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında çalışılmıştı. Hastaların tahmini glomerüler filtrasyon hızları (tGFR) MDRD formülü ile hesaplandı. tGFH (mL/dk/1,73 m²) = 175 × (Scr)^{-1,154} × (Yaş)^{-0,203} × (0,742 eğer kadınsa) × (1,212 eğer Afrikan Amerikan ise). Hastaların tam idrar analizleri, spot idrar protein ve kreatinin düzeyi S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında Beckman Coulter AU2700 cihazı ile analiz edilmişti. İdrar analizinde ≥3 eritrosit hematüri varlığı olarak kabul edildi.

Otoantikorlardan; antinükleer antikor testi (ANA) IFA yöntemi ile Helios cihazında, anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) IFA yöntemi ile manuel olarak çalışılmıştır.

Anti-PR3 ve anti-MPO antikorlarının düzeyleri pozitiflik sınırları 12 IU/mL altı negatif, 12-18 IU/mL sınır değer, 18 IU/mL üstü pozitif olarak kabul edildi.

Hastalara yapılan biyopsi materyalleri İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirilmişti. Böbrek biyopsi bulguları (toplam glomerül sayısı / global sklerotik glomerül sayısı / segmental sklerotik glomerül sayısı / selüler-fibroselüler-fibröz kresentik glomerül sayısı / mezengial matriks artışı / mezengial proliferasyon / tubuler atrofi / interstisyel fibrozis varlığı ve şiddeti / immünflöresan mikroskopide IgG, IgM, IgA, C3 ve C4 boyanma yoğunluğu) not edildi.

Böbrek remisyonu serum kreatinin stabilizasyonu veya iyileşmesi yanında; idrar sedimentinde büyük büyütmeye (40x10) 5' ten az eritrosit görülmesi olarak kabul

edildi. Böbrek parsiyel remisyonu ise kreatinin düzeyi stabil olmakla birlikte, idrar sedimentinde büyük büyütmede (40x10) 5' ten fazla eritrosit görülmesi (diğer olası hematüri sebepleri dışlanması sonrası) kabul edildi. Diğer hastalar renal açıdan tedaviye yanıtsız olarak kabul edildi. Parsiyel ve tam remisyon her ikisi de remisyonda hastalık olarak değerlendirildi.

Hastaların izleminde; tanı sonrası plazmaferez yapılıp yapılmadığı, yapıldı ise kaç seans yapıldığı, remisyon indüksiyonu ve idame tedavide verilen immunosupresif ilaç, tedaviye klinik ve laboratuvar yanıt, tedavinin ne kadar süreyle verildiği, tedavi sırasında immunosupresif ilaçlara bağlı gelişen yan etkiler, hasta takibi sırasında 1.ay, 2.ay, 3.ay, 4. ay, 5. ay, 6.ay, 9.ay, 12.ay (varsa 3 aylık devamı şeklinde 15.ay, 18.ay...) ve son kontrol tarihi ile birlikte kreatinin, tGFH, proteinüri, hematüri ve antikor titresi kaydedildi. Hasta sonlanımı açısından, son hasta sağ kalım durumu, başvuruda ve son vizitte renal replasman tedavisi (hemodiyaliz, periton diyalizi, transplantasyon) ihtiyacı olup olmadığı ve verilen tedaviler ile renal remisyon durumu kaydedildi. Kümülatif sonlanım gerçekleşen hasta grubuna; renal ve hasta sağ kalımı olmayan hastalar dahil edildi.

Çalışmamızın birincil sonlanım noktası, immunosupresif tedavinin hasta ve renal sonlanım üzerine etkisi araştırıldı. İkincil sonlanım noktaları: hastaların başvuru demografik, biyokimyasal ve biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesi, hastalık renal nüks oranları ve immunosupresif tedavilerin yan etkilerinin değerlendirilmesi araştırıldı.

3.5. İstatistiksel Metot

İstatistiksel analiz için SPSS 17.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişken için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma olarak verildi. Bağımsız iki grup arasında karşılaştırmalar sayısal değişkenler normal dağılım göstermediğinden Mann Whitney U testi ile yapıldı. Bağımsız gruplarda oranların karşılaştırılması Ki Kare analizi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği'nde renal tutulumu olan, pauci-immun vaskülit tanısı ile takipli toplam 41 hasta dosyası retrospektif olarak analiz edildi. Kırk bir hastanın 22 (%53,7)'si kadın, 19 (%46,3)'u erkekti ve hastaların %10'u Suriye kökenliydi. Ortalama tanı yaşı $54,1 \pm 16,7$ (19-78) yıl olarak tespit edildi. Başvuruda konstitüsyonel şikayetler 31 (%75,6) hastada mevcutken; makroskobik hematüri 14 (%34,1) hastada tespit edildi. Dahil edilen tüm hastalarda renal tutulum olmakla birlikte; akciğer tutulumu hastaların %59'unda, üst solunum yolu tutulumu %36,6'sında, nörolojik tutulum %14,6'sında, göz tutulumu %5'inde tespit edildi. Nörolojik tutulumu olan 6 hastanın 5'inde EMG ile tespit edilen periferik nöropati izlendi.

Hastaların başvuru anında %39'unun hipertansiyonu mevcuttu ve %12'si başvuru öncesi yakın dönemde üst solunum yolu enfeksiyonu tariflemekteydi. Otoimmün hastalık sıklığı %24 olarak tespit edildi. Tanı anı diyaliz ihtiyacı olan hasta sayısı 21 (%51,2)'ydi. Hastaların çoğunluğunu Anti-MPO pozitif hasta grubu oluştururken; %12'si ANCA negatif pauci-immün vaskülit tanısıyla izlenmekteydi. Hastalara ilişkin başvuru demografik ve klinik özellikler Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Başvuru demografik ve klinik özellikleri

	n (%)
Cinsiyet (kadın)	22 (53,7)
İrk	
Türk	36 (87,8)
Suriyeli	4 (9,8)
Kazak	1 (2,4)
Tanı yaşı (yıl)*	$54,1 \pm 16,7$
Boy (m)*	$161,8 \pm 9,1$
Kilo*	$72,1 \pm 15,1$
VKİ*	$27,8 \pm 5,6$
Sigara kullanımı	
Hiç kullanmamış	26 (65)
Bırakmış	11 (27,5)
Kullanmaya devam ediyor	3 (7,5)
Sigara kullanan (paket/yıl) **	20 (IQR 12,5-40)
Madde kullanımı	0
Hipertansiyon	16 (39)
Diyabetes Mellitus	9 (22)

İskemik kalp hastalığı	6 (14,6)
Periferik arter hastalığı	2 (4,9)
Serebrovasküler hastalık	1 (2,4)
Kronik karaciğer hastalığı	0
Pauci-immun nekrotizan glomerülonefrit aile öyküsü	2 (4,9)
Otoimmün hastalık varlığı	10 (24)
Hipotiroidi	5 (12)
Romatoid artrit	1 (2)
Ankilozan spondilit	1 (2)
Diğer otoimmün hastalıklar	3 (7)
Başvuru şikayeti	
Konstitusyonel semptomlar	31 (75,6)
Hemoptizi	13 (31,7)
Makroskobik hematüri	14 (34,1)
İdrar çıkışında azalma	11 (26,8)
Sistolik kan basıncı (mmHg)*	129±21,1
Diastolik kan basıncı (mmHg)*	81,1±10,4
Ortalama arteriyel kan basıncı*	97±12,9
Pretibial ödem varlığı	13 (31,7)
Döküntü	5 (12,2)
RAS blokajı kullanımı	5 (12,2)
Kalsiyum kanal blokleri kullanımı	8 (19,5)
Diğer antihipertansif	7 (17,7)
Antiagregan kullanımı	5 (12,2)
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	58±5,9
Kalp kapak patolojisi	6 (14,6)
Yakın dönem ÜSYE öyküsü	5 (12,2)
Vaskülit sistemik tutulum	
Akciğer tutulumu	24 (58,5)
Kavern	7 (29,2)
İnfiltrasyon	13 (54,2)
Kitle	3 (12,5)
Nodül	1 (4,2)
Üst solunum yolu tutulumu	15 (36)
Paranasal sinüs	8 (53)
Burun	9 (60)
İşitme problemi	3 (7)
Nörolojik tutulum	6 (14,6)
Göz vaskülit bulgusu	2 (4,9)
Tanı anı diyaliz ihtiyacı	21 (51,2)
Pauci-immün vaskülit	
Anti-MPO pozitif	24 (58,5)
Anti-PR3 pozitif	12 (29,3)
ANCA negatif	5 (12,2)

VKİ: Vücut kitle indeksi, NSAİ: Non-streoid anti-inflamatuar, RAS: Renin-angiotensin sistemi, ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu, ANCA: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor *: Ortalama±Std, **: Ortanca (IQR)

Başvuru tGFH ortancası 16 ml/dak/1.73 m², proteinüri düzeyi ortancası ise 2210 mg/gün olarak tespit edildi. Hastalarının %85'inde başvuruda hematüri mevcuttu. Başvuru laboratuvar verileri Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Başvuru laboratuvar verileri

	Ortalama±Std
Üre (mg/dL)	118±65
Kreatinin (mg/dL)	4,2±3
Ürik asit (mg/dl)	7,8±2,2
tGFH (ml/dk/1.73 m²)*	16 (IQR 10-29,5)
AST (U/L)	21±12
ALT (U/L)	17±12
Hemoglobin (gr/dL)	9±2,2
Hemotokrit (%)	27,5±6,3
Lökosit (/mm³)	10154±5107
Trombosit (/mm³)	306902±126174
Total protein (g/dL)	6,4±1
Albümin (g/dL)	2,9±0,7
Sodyum (mEq/L)	135±4
Potasyum (mEq/L)	4,7±0,7
Kalsiyum (mg/dL)	8,4±0,7
Fosfor (mg/dL)	4,9±1,2
Kolesterol (mg/dL)	171±54
HDL (mg/dL)	36,9±12,8
LDL (mg/dL)	102±44
Trigliserid (mg/dL)	146±63
Sedimantasyon	84,8±36,6
CRP (mg/L) *	36 (IQR 6,2-138)
Prokalsitonin*	1,1 (IQR 0,4-1,6)
Tam idrar tetkiki hematüri, n(%)	35 (85,4)
Tam idrar tetkiki piyüri, n(%)	21 (51,2)
Spot idrar proteinüri (mg/gün) *	2210 (IQR 1495-2901)
Anti nükleer antikor, n(%)	4 (10)
Anti-MPO antikor pozitif, n(%)	24 (58,5)
Anti-MPO titresi	176±106
Anti-PR3 pozitif, n(%)	12 (29,3)
Anti-PR3 titresi	229±101
Anti GBM antikor, n (%)	0
Düşük kompleman C3, n (%)	1 (3)
Düşük kompleman C4, n (%)	0
HbsAg, n (%)	2 (4,9)
Anti-HCV, n (%)	1 (2,4)
Anti-HIV, n (%)	0

tGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, CRP: C-reaktif protein, Anti-dsDNA: Anti-double stranded DNA antikor, Anti-MPO: Miyeloperoksidaz antikor, Anti-PR3: Proteinaz 3 antikor, Anti-GBM: Anti-glomerüler bazal membran antikor, HbsAg: Hepatit B yüzey antijeni, *: Ortanca (IQR)

Çalışmaya dahil edilen 41 hastadan 30' unun biyopsi verilerine ulaşıldı. Otuz hastanın 27'sinin biyopsisinde kresent tespit edildi. Hastalara ait biyopsi bulgularının analizi Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Hastalara ait biyopsi verileri

	n (%)
Toplam glomerül sayısı *	19,6±10,6
Global sklerotik glomerül sayısı **	2 (IQR 1-5)
Global sklerotik glomerül yüzdesi **	15,4 (IQR 4,2-39,3)
Segmental sklerotik glomerül sayısı **	0 (IQR 0-2)
Segmental sklerotik glomerül yüzdesi **	0 (IQR 0-15,4)
Kresentik glomerül sayısı**	8 (IQR 1,7-12,2)
Selüler kresent sayısı	1 (IQR 0-6)
Fibroselüler kresent sayısı	2,5 (IQR 0-6,2)
Fibröz kresent sayısı	0 (IQR 0-1)
Kresentik glomerül yüzdesi**	52 (IQR 14-69)
Selüler kresent yüzdesi	12,2 (IQR 0-40,4)
Fibroselüler kresent yüzdesi	22 (IQR 0-39)
Fibröz kresent yüzdesi	0 (IQR 0-3,7)
Mezengial proliferasyon varlığı	15 (50)
Mezengial matriks artışı	9 (30)
İnterstisyel fibrozis / Tübüler atrofi	
Hafif düzeyde IFTA	14 (46,7)
Orta düzeyde IFTA	5 (16,7)
Şiddetli IFTA	0
IFTA olmayan	11 (36,7)
İmmunoglobulin G pozitifliği	8 (32)
İmmunoglobulin M pozitifliği	7 (28)
İmmunoglobulin A pozitifliği	3 (12)
Kompleman 3 pozitifliği	16 (64)

IFTA: *İnterstisyel fibrozis / Tübüler atrofi*

*: *Ortalama±Std*, **: *Ortanca (IQR)*

Takip süresince 1. ay, 2. ay, 3. ay, 4. ay, 5. ay, 6. ay, 9. ay, 12. ay, 15. ay, 18. ay, 21. ay, 24. ay ve son vizit kreatinin, hematüri, proteinüri, antikor titresi ve tGFH düzeyleri ayrı ayrı analiz edilmiştir. Ortanca takip süresi 7 (IQR 2-31,8) ay olarak tespit edildi. Takip sürecindeki bu veriler Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6. Takipte hasta vizitlerine ilişkin laboratuvar verileri

	Ortalama±Std
1. ay viziti (n=35)	
Kreatinin (mg/dl)	2,6±1,2
tGFH (ml/dk/1.73m ²)	32,2±23,9
Hematüri	19 (63)
Proteinüri (mg/gün) *	2217 (IQR 705-2817)
2. ay viziti (n=30)	
Kreatinin (mg/dl)	2,4±1,3
tGFH (ml/dk/1.73m ²)	36,8±28,4
Hematüri	8 (32)
Proteinüri (mg/gün) *	1260 (IQR 684-2170)
3. ay viziti (n=24)	
Kreatinin (mg/dl)	2,2±1
tGFH (ml/dk/1.73m ²)	39,1±28,2
Hematüri	8 (40)
Proteinüri (mg/gün) *	1005 (IQR 227-1722)
4. ay viziti (n=24)	
Kreatinin (mg/dl)	2 ±1,2
tGFH (ml/dk/1.73m ²)	42,5±27,1
Hematüri	5 (41,7)
Proteinüri (mg/gün) *	1000 (IQR 460-2340)
5. ay viziti (n=19)	
Kreatinin (mg/dl) *	1,6 (IQR 1-2,2)
tGFH (ml/dk/1.73m ²)	45,4±28,2
Hematüri	7 (36,8)
Proteinüri (mg/gün) *	1098 (IQR 495-1515)
6. ay viziti (n=21)	
Kreatinin (mg/dl)	2,2±1,2
tGFH (ml/dk/1.73m ²)	43,5±32,1
Hematüri	6 (30)
Proteinüri (mg/gün) *	892 (IQR 420-1290)
9. ay viziti (n=20)	

Kreatinin (mg/dl)	2,4±1,7
tGFH (ml/dk/1.73m ²)	42,1±30,3
Hematüri	10 (50)
Proteinüri (mg/gün) *	560 (IQR 326-1302)
12. ay viziti (n=17)	
Kreatinin (mg/dl)	2±1,3
tGFH (ml/dk/1.73m ²)	53,8±38,9
Hematüri	4 (26)
Proteinüri (mg/gün) *	675 (IQR 352-2547)
15. ay viziti (n=18)	
Kreatinin (mg/dl)	2,4±1,8
tGFH (ml/dk/1.73m ²)	46,2±31,8
Proteinüri (mg/gün) *	630 (IQR 374-2060)
18. ay viziti (n=17)	
Kreatinin (mg/dl)	2±1,3
tGFH (ml/dk/1.73m ²)	49,2±33,8
Hematüri	2 (11)
Proteinüri (mg/gün) ^	535 (IQR 266-1910)
21. ay viziti (n=13)	
Kreatinin (mg/dl)	2±1,4
tGFH (ml/dk/1.73m ²)	49,2±31,4
Hematüri	5 (41,7)
Proteinüri (mg/gün) ^	315 (IQR 207-1690)
24. ay viziti (n=13)	
Kreatinin (mg/dl)	2±1,5
tGFH (ml/dk/1.73m ²)	56±37
Hematüri	2 (16)
Proteinüri (mg/gün) ^	344 (IQR 183-602)
Son vizit (n=27)	
Kreatinin (mg/dl)	1,7±0,7
tGFH (ml/dk/1.73m ²)	47,2±27,4
Hematüri	4 (26)
Proteinüri (mg/gün) ^	600 (IQR 279-2280)
Antikor pozitifliği	7 (28)

tGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı , *: Ortanca (IQR)

Remisyon indüksiyonu ve idamesinde verilen tedaviler ve tedavi yanıtları sırayla tablo 5 ve tablo 6' da verilmiştir. Hastaların %70,7'sine indüksiyon tedavinde plazmaferez yapılmıştı. Plazmaferez seans ortalama sayısı 9±3,8'di. Renal replasman

tedavi ihtiyacı devam eden hastaların tümü remisyon indüksiyonu tedavisinde plazmaferez almıştı. Tanı anı renal replasman tedavi ihtiyacı olan 21 hastadan 11'inin remisyon indüksiyonu tedavisi ile RRT ihtiyacının kalmadığı görüldü. RRT ihtiyacı kalmayan 11 hastanın 10'una plazmaferez yapıldığı tespit edildi. Başvuruda diyaliz ihtiyacı olan 21 hastanın takiplerinin sonunda 5'i (%23,8) öldü, 7'sinin (%33,3) diyaliz ihtiyacı devam etti ve 9'unun (%42,8) diyaliz ihtiyacı kalmamıştı.

Remisyon indüksiyon tedavisi ile hastaların %78,9'unda remisyonun sağlanmış olduğu tespit edildi. Remisyon indüksiyon tedavisinde sadece 1 hastaya rituksimab verilmişti, bu hasta siklofosfamid tedavisini kabul etmemişti. Bu hasta tedavi sırasında hastalık alevlenmesi ve enfeksiyon sebebiyle kaybedildi. Remisyon indüksiyonu tedavisi verilen 41 hastadan 30'unda remisyon sağlanırken, 8 hasta verilen tedavi ile renal yanıt alınmadı, kalan 3 hastadan 2'si dosya taraması sürecinde, almakta olduğu indüksiyon tedavisinin sadece ilk dozunu alması sebebi ile değerlendirme yapılmadı. Remisyon indüksiyonu tedavi başarısını değerlendiremediğimiz 3 hastadan 1 tanesi kortikosterod+plazmaferez alan grupta; ikisi kortikosteroid+siklofosfamid alan grupta tespit edildi. Remisyon indüksiyonu tedavi başarısı; siklofosfamid+kortikosteroid verilen hasta grubunda %100, siklofosfamid +kortikosteroid+plazmaferez verilen grupta %73, kortikosteroid+plazmaferez verilen grupta %100, sadece kortikosteroid alan grupta %100 olarak tespit edildi.

Başvuruda hastaların %51' i hemodiyalize girmekte iken, son hasta vizitinde bu oranın %22'ye (9 hasta) gerilediği görüldü. Takipte olan 41 hastadan 6'sı öldü. Sağkalım yüzdesi %85,4 olarak tespit edildi. Ölüm sebepleri 1 hastada almakta olduğu steroide bağlı olduğu düşünülen gastrointestinal kanama, 1 hastada hemodiyaliz tedavisine gitmemesi sonrasında yüklenmeye bağlı, 1 hastada imuran kullandığı süreçte gelişen akciğer tüberkülozu, 1 hastada hastalık aktivasyonu ve enfeksiyon (Ritüksimab ile remisyon indüksiyonu tedavisi sırasında), diğer 2 hastada ise akciğer açısından remisyonda, renal açıdan RRT almakta iken diyaliz sırasında gelişen ani gelişen kardiyopulmoner arrest sonrasında vefat etmiş olduğu görüldü. Ölen hastaların yarısının ölüm sebebi ilaçların ciddi yan etkileriydi. (Tablo 7)

Tablo 7. Remisyon indüksiyonunda verilen tedaviler ve tedavi yanıtları

	Remisyon indüksiyonu tedavisi verilen (n=41) n (%)	Remisyon indüksiyonu tedavisi ile remisyon sağlananlar (n=30) (%)	Remisyon indüksiyonu tedavisi ile remisyon girmeyenler (n=8)* (%)
Endoksan+Kortikosteroid	9 (21,9)	7 (23,3)	0
Endoksan+Kortikosteroid+Plazmaferez	26 (63,4)	19 (63,3)	7 (87,5)
Kortikosteroid	3 (7,3)	3 (10)	0
Kortikosteroid+Plazmaferez	2 (4,8)	1 (3,3)	0
Ritüksimab+Steroid+plazmaferez	1 (2,4)	0	1 (12,5)

*: Takipte olan 3 hasta için almakta olduğu indüksiyon tedavisinin sadece ilk dozunu alması sebebi ile değerlendirme yapılmadı.

Remisyon idamesi tedavi başarısı; azatiopürin verilen hasta grubunda %82, ritüksimab verilen hasta grubunda %100, sadece steroid verilen hasta grubunda ise %33 olarak tespit edildi (tablo 8)

Tablo 8. Remisyon idamesinde verilen tedaviler ve tedavi yanıtları

	Remisyon idamesi için verilen tedavi (n=25)	Remisyon idamesi sağlanan (n=20)	Remisyon idame tedavisi sırasında nüks gelişen (n=5)
Azatiopürin, n (%)	17 (68)	14 (70)	3 (60)
Ritüksimab, n (%)	5 (20)	5 (25)	0
Sadece kortikosteroid, n (%)	3 (12)	1 (5)	2 (40)

Verilen immünsüpresif tedavilere ilişkin gözlenen yan etkiler tablo 9’da verilmiştir. Hastaların %34,1’inde immünsüpresif ilaçlara bağlı ciddi yan etki gelişti. Plazmaferez işlemi sırasında herhangi ciddi yan etki gelişmedi.

Tablo 9. Verilen tedavilere ilişkin gözlenen yan etkiler ve yan etki sıklığı

Yan etki	n (%)
Siklofosfamid+steroidle bağı ciddi yan etki (n=35)	
Enfeksiyon	6 (17)
Sitopeni	2 (5)
GİS kanama	1 (2)
Azatiopürin+steroidle bağı ciddi yan etki (n=17)	
Enfeksiyon	3 (17)
Sitopeni	1 (5)
Rituksimab+steroidle bağı ciddi yan etki (n=5)	
Enfeksiyon	1 (20)

Renal sağ kalım hastaların %65,8'inde, hasta sağ kalımı ise hastaların %85,4'ünde tespit edildi. Kümülatif sonlamına ulaşan gruba; hasta ve renal sağ kalımı olmayan hastaların toplamı dahil edildi. Hastaların %34,1'inin kümülatif sonlanım noktasına ulaştığı görüldü. Takibe devam eden 27 hastanın ortalama tGFH'ları $47,2 \pm 27,4$ ml/dk/1.73 m² iken %28'inin antikor pozitifliği devam etmekte idi. Tablo 10'da kümülatif sonlanımı olan ve olmayan hastalar karşılaştırılmıştır.

Tablo 10. Kümülatif sonlanımı olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

	Kümülatif sonlanım olan (n=14) n(%)	Kümülatif sonlanım gözlenmeyen (n=27) n(%)	p
Cinsiyet (kadın)	7 (50)	15 (55)	0,73
Tanı yaşı (yıl)*	55,8 $\pm$ 22,5	53,7 $\pm$ 13,2	0,54
Tanı anı diyaliz ihtiyacı	12 (85)	9 (33)	0,001
Sigara kullanımı	5 (35)	8 (29)	0,69
Akciğer tutulumu	12 (85)	12 (44)	0,11
Üst solunum yolu tutulumu	6 (42)	9 (33)	0,39
Plazmaferez yapılması	14 (100)	15 (55)	0,003

*: Ortalama $\pm$ Std

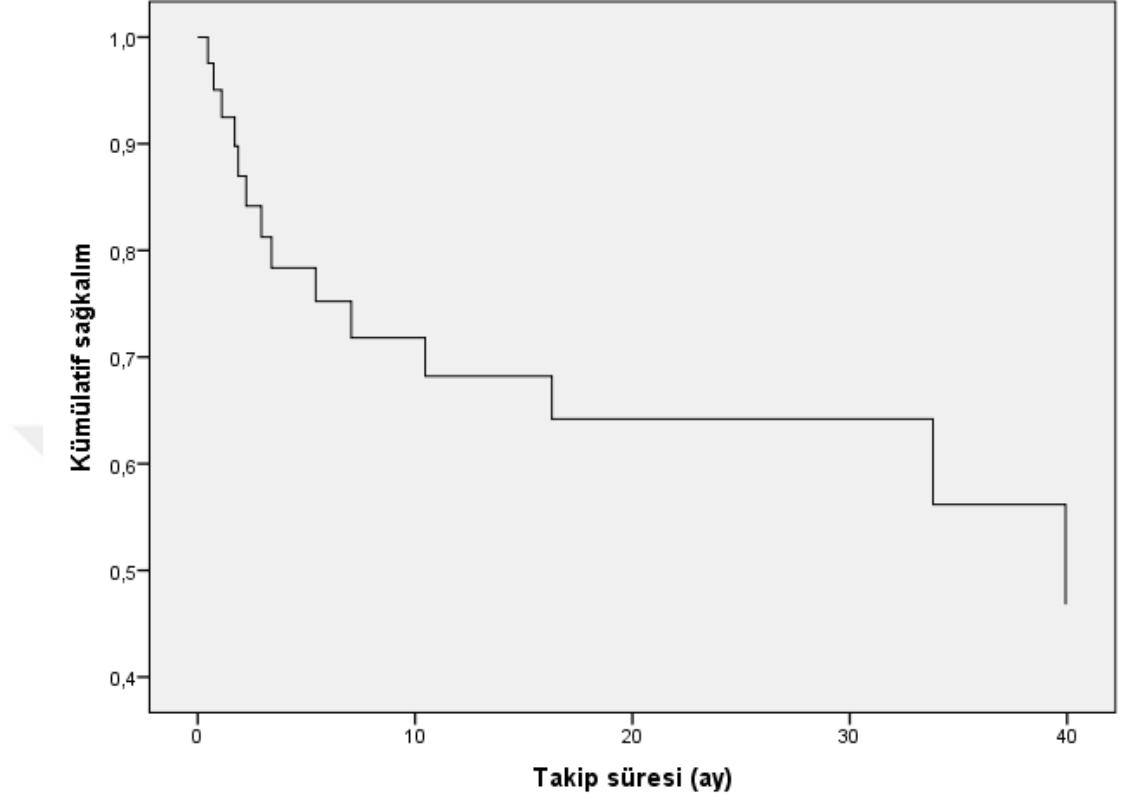
Tablo 11’de kümülatif sonlanımı olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulguları karşılaştırılmıştır. Kümülatif sonlanıma ulaşmayan hasta grubunda, albümin düzeyi ve başvuru tGFH’si daha yüksek olarak tespit edildi.

Tablo 11. Kümülatif sonlanımı olan ve olmayan hastaların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Kümülatif sonlanım olan (n=14)	Kümülatif sonlanım gözlenmeyen (n=27)	p
Üre (mg/dL)	158±69	97±52	0,004
Kreatinin (mg/dL)	6,3±3,9	3,1±1,6	0,005
Ürik asit (mg/dl)	8,3±2,3	7±2	0,049
tGFH (ml/dk/1.73 m²)	12,5±9,3	28,8±23,4	0,006
Fosfor (mg/dL)	5,7±0,8	4,5±1,1	>0,001
Albümin (g/dL)	2,6±0,5	3,1±0,7	0,03
Hemoglobin (gr/dL)	8±2	9,5±2,2	0,13
Lökosit (/mm³)	11,300±5,935	9,551±4,627	0,39
CRP (mg/L) *	80 (IQR 33-154)	22 (IQR 4-82)	0,53
Spot idrar proteinüri (mg/gün)*	2680 (IQR 1769-5945)	1867 (IQR 1375-2696)	0,12

tGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, *: Ortalama±Std

Şekil 1‘de çalışmaya dahil edilen hastalara ilişkin kümülatif sağ kalım analizi verilmiştir.



Şekil 1. Hastaların kümülatif sağ kalım grafiği, cox regresyon analizi

5. TARTIŞMA

Avrupa’da ANCA ilişkili vaskülit yıllık insidansı milyon nüfus başına 19 iken prevelansı milyon nüfus başına 100-250 arasındadır[70]. Bu hasta grubunda yapılan birçok yurtdışı çalışma olmakla birlikte ülkemizin durumuyla ilgili henüz herhangi bir veri yoktur. Glomerüler hastalıklar için referans bir merkez olan hastanemiz nefroloji ünitesinde dokuz yıllık sürede takip ve tedavi edilen 41 erişkin pauci immün nekrotizan glomerülonefrit hastasının verilerini retrospektif değerlendirdiğimiz çalışmamız ülkemiz verilerini göstermesi açısından değerlidir. ANCA ilişkili vaskülitler her yaş grubunda görülmekle birlikte çoğunlukla ileri yaşlarda daha sık görülür[71]. Sadece erişkin hastaların dahil edildiği çalışmamızda da hastalığın görülme yaşı 19 ile 78 yaş aralığında oldukça geniş bir aralıkta iken ortalama görülme yaşı $54,1 \pm 16,7$ yıl olarak saptandı. Hemen hemen her iki cinsten benzer oranlar da görülmesine rağmen yapılan çalışmalar beyaz ırkta daha sık olduğunu ortaya koymuştur[1]. Bizim çalışmamızda da cinsiyetler hemen hemen benzerdi (%53,7 kadın). Hastaların tümü kafkas ırkından olmakla birlikte yaklaşık %2’si göçmen, %10’u mülteci idi. Hastalar çoğunlukla hastaneye ateş, kilo kaybı, iştahsızlık gibi konstitüsyonel semptomlarla başvururlar ve bazen bu bulgular organ tutulumları başlamadan aylar öncesinde başlayabilmektedir[1, 46, 72]. Hastalarımızın da en sık başvuru sebebi konstitüsyonel semptomlardı (%75,6).

Pauci-immün vaskülitler böbreğe sınırlı bir hastalık olabilmekle birlikte hastaların çoğunda sistemik tutulum ön plandadır[1]. Pauci-immün vaskülitlerin kulak, burun, boğaz tutulumları daha çok granülomatöz polianjitis hastalarında görülmekle birlikte mikroskobik polianjitiste de olabilir[46, 71, 73]. Çalışmamızda hastaların %36,6’sında üst solunum yolu tutulumu mevcuttu. Ayrıca bu hastalarda trakea ve pulmoner parankim tutulumu da olabilir ve PA akciğer grafide nodüller, opasiteler ve pulmoner infiltratlarla beraber hiler lenfadenopatiler görülebilir[47]. Yaptığımız çalışmada hastaların %59’unda akciğer tutulumu gözlenirken görüntülemelerde bu tutulumun %54,2 oranında infiltrasyon, %29,2 oranında kavern, %12,5 oranında kitle ve %4,2 oranında nodül şeklinde olduğu saptanmıştı. Ayrıca hastaların başvuruda %31,7’sinde hemoptizi mevcuttu. Merkezimizde bu hastalar tutulum açısından taranırken çoğunlukla PA akciğer grafisinden daha ziyade

bilgisayarlı tomografi tercih edildiğinden literatürden farklı çıkabilir. Diğer tutulabilecek sistemler daha nadir görülmekle birlikte cilt, göz, nörolojik, kardiyak ve gastrointestinal sistemleri içerir. Hastalarımızın 6'sında (%14,6) vaskülit ile ilişkili nörolojik tutulum, göz tutulumu %5'inde tespit edildi. ANCA ilişkili vaskülit tanısı konulan hastalara multidisipliner yaklaşım tüm bu sistemlerin taranmasına dikkat edilmelidir. Tutulan diğer organlar, nedeniyle böbreğin durumundan bağımsız bir şekilde verilecek tedaviyi etkileyebilir. Ayrıca böbreğe sınırlı vaskülit vakalarının izole böbrek tutulumu ile gitmesine rağmen bazı hastalarda yıllar sonra diğer sistemleri tutarak nüks edebileceği akılda tutulmalıdır[71, 74].

Anti-nötrofil sitoplazmik antikor ilişkili vaskülitler; granümatöz polianjitis, mikroskobik polianjitis, böbreğe sınırlı vaskülit ve eozinofilik granümatöz polianjitis olarak sınıflandırılmasına rağmen tamamının böbrek biyopsi bulguları (fokal nekrotizan, kresentik, pauci-immün glomerülonefrit vb.) benzerdir. Klinik pratikte herhangi bir organında granülom varken üst solunum yollarında destürksiyon ve / veya alt solunum yollarında nodüler veya kaviter lezyonları varsa granümatöz polianjitis kabul edilirken, biyopside nasal hastalık ve nekrotizan vaskülit bulgusu varken granülomu yoksa mikroskobik polianjitis kabul edilmesine rağmen maalesef bu tanımlama tüm hastalarda güvenilir bir şekilde ayırım yapamamaktadır. Biyopside granümatöz değişikliklerin gözden kaçabileceği, ANCA serolojileri ile bunları ayırmanın artık pek mümkün olamadığı ve bazı hastalarda başlangıçta mikroskobik polianjitisle ilgili bulgular varken takiplerinde granümatöz polianjitis ile daha uyumlu yeni bulguların ortaya çıkabilmesi nedeniyle artık ANCA serolojisine dayanan yeni sınıflamalar daha kullanışlı olabilir. Yapılan bir çalışmada hastaların anti-PR3 veya anti-MPO pozitifliği nüks ihtimalini ve hastalığın uzun dönem sonuçlarını öngörmede granümatöz polianjitis veya mikroskobik polianjitis tanımlamalarına göre daha kullanışlı olabilir[4]. Aynı zamanda hasta ister granümatöz polianjitis olsun ister mikroskobik polianjitis olsun isterse de böbreğe sınırlı vaskülit olsun tüm bu tanımlar aynı immünsupresif tedaviyi almaktadır. Ancak Sanders ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma göstermiştir ki indüksiyon tedavisi sonrası devam eden PR3-ANCA pozitifliği olan hastaların tanıdan sonraki 5 yıl içinde belirgin olarak yüksek nüks ihtimali vardır[75]. Bu hastalarda idame tedavisi seçerken (süre, immünsupresif seçimi) PR3-ANCA pozitifliğinin devam ettiği hastalarda nüks ihtimalini göz önünde

bulundurmamız gerekir. Tüm bu bulgular bu hastalık grubunda prognostik değerlendirme için granülatöz polianjitis veya mikroskobik polianjitis tanımlamalarından daha ziyade PR3-ANCA ve MPO-ANCA şeklinde sınıflamak daha iyi olabilir. Biz de çalışmamızda hastaları bu sınıflamaya göre grupladığımızda hastalarımızın %58,5'i MPO-ANCA, %29,3'ü PR3-ANCA ve %12,2'si ANCA negatifti.

Daha önceleri indüksiyon tedavisi almayan hastalarda ilk bir yılda yaklaşık %80 mortalite oranları vardır. Şimdilerde ise ikili immünsupresif kullanımı ile birlikte beş yıllık mortalite oranları %25'lerde iken remisyon oranları %80-90'larda kadar çıkmış durumdadır[53, 76, 77]. Bu yıla kadar ikili immünsupresif tedavi (kortikosteroide ilave olarak siklofosfamid veya rituksimab) ve bazı özel durumlarda plazmaferez tedavisi indüksiyonda gayet başarılı bir şekilde kullanılmışken bu hasta grubunda en fazla hasta sayısı ile yapılan randomize PEXIVAS çalışmasının sonuçları ilgi çekicidir. Çalışmaya tahmini glomerüler filtrasyon hızı 50 ml/dk/1,73 m²'nin altında olan veya alveolar hemorajisi olan toplam 704 hasta dahil edilmiş ve tüm sebeplere bağlı mortalite veya son dönem böbrek yetmezliği gelişmesinde plazma değişimi tedavisinin ek faydası olmadığı ve hastalığın kontrol altına alınmasında düşük doz kortikosteroid tedavisinin standart dozla benzer etkinlikte olduğu ortaya konulmuştur. Yaptığımız çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru anı böbrek fonksiyonlarını değerlendirdiğimizde tGFH ortancalarının 16 ml/dak/1.73 m² olduğu, hastaların biyopsilerinde kresentik glomerül yüzdesinin ortancasının %52 (IQR 14-69) olduğu ve hastaların yarısından fazlasının tanı anında diyaliz ihtiyacının olduğunu göz önünde bulundurursak hastalarımızın renal tutulum açısından ne kadar şiddetli başladığını anlayabiliriz. Tüm bu kötü başlangıca rağmen hastaların tümüne indüksiyon tedavisi verilmişti ve %78,9'unda indüksiyon tedavisi ile remisyon sağlanmıştı. Ayrıca çalışmamızda plazmaferez indüksiyon tedavisinde hastaların %70,7'sine uygulanmıştı. Plazmaferez içeren rejimlerin tedavi başarısını değerlendirdiğimizde siklofosfamid + kortikosteroid + plazmaferez tedavi rejimi alanların %73'ünde, kortikosteroid + plazmaferez tedavi rejimi alanların %100'ünde remisyon sağlanmıştı. Ve plazmafereze bağlı ciddi yan etki olmamıştı. Tek merkez olmamıza rağmen, glomerüler hastalıklar için referans merkez olmamız sebebiyle ülkemizde bu hasta grubuyla en çok karşılaşan nefroloji kliniğimiz birçok hastada

KDIGO kılavuzları rehberliğinde hastalarımızın tedavi planlamaktadır. Her ne kadar PEXIVAS çalışmasının sonuçları plazmaferezi önermese de yine şiddetli hastaların değerlendirildiği MEPEX çalışması ve Walsh ve arkadaşlarının 9 çalışmayı dahil ettiği metaanaliz sonuçları plazmaferez tedavisi lehine sonuçlanmıştır. Ayrıca çalışmamızda başvuru anında diyaliz ihtiyacı olan hastaların nerdeyse tamamına plazmaferez yapılmış ve bu hastaların %42,8'inin diyaliz ihtiyacı kalmamıştır[77, 78]. Tüm bu bulgular bu kadar ciddi başlangıçlı sistemik bir hastalıkta hastalığın remisyona girmesinde immünsüpresif ilaçların oldukça başarılı olduğunu net bir şekilde göstermekle birlikte plazmaferez tedavisi ile ilgili daha fazla sayıda çalışma yapılması gerekmektedir.

İndüksiyon tedavisi ile remisyona giren pauci immün nekrotizan glomerülonefrit vakalarına vaskülit nükslerinin sıklığını ve ciddiyetini azaltmak için idame tedavisi önerilmekle birlikte idame tedavide hangi immünsüpresif ilacın seçileceği ve uygun süre iyi tanımlanmamıştır. İdame tedavisinde hala en çok kullanılan ajan azatiyopürin olmakla birlikte yakın zamanda yapılan çalışmalar sonrası rituksimab kullanımı daha ön plana çıkmıştır. Azatiyopürin daha önce yapılan randomize kontrollü çalışmalarda hem siklofosfamide benzer remisyon idamesi sağlaması hem de mikofenolat mofetile göre sonuçlarının daha iyi olması nedeniyle bizim gibi birçok merkez yıllarca idame tedavisini kullanmıştı[79, 80]. Çoğunlukla hastalık nüksleri erken dönemlerde olduğundan CYCAZAREM çalışmasının sonuçları göz önüne alarak azatiyopürin idame tedavisi çoğunlukla 18 ay olarak planlanmaktadır[79]. Ancak son yıllarda yapılan önce MAINRITSAN çalışması çalışması rituksimabın remisyon idamesinde azatiyopürinden daha iyi olduğunu ortaya koymasına rağmen RITAZAREM çalışmasının da sonuçlarını görmek daha iyi olabilir[81, 82]. Yaptığımız çalışmada da remisyon idamesinde azatiyopürin alanların %17,6'sı nüks etmişken, rituksimab alan hastalarımızda nüks olmamıştı. İdame tedavi seçiminde karar verirken idame tedavinin kar-zarar oranı değerlendirilmeli ve nüks eden hastaların özelliklerinin ortaya konulup ona göre idame tedavisini planlamak daha doğru olacaktır.

Pauci-immün vaskülit hastalarında tanı sonrası ilk bir yıl içindeki ölümlerin sadece %29'u vaskülitin kendisine bağlı iken ölümlerin %50'sinden immünsüpresif tedavinin sebep olduğu enfeksiyonlar sorumludur. Çalışmamızda da hastaların

%34,1’inde immünsupresif ilaçlara bağı cıddı yan etki gelişti ve çalışmaya dahil edilen 41 hastadan takipleri sırasında ölen 6 hastanın yarısının ölüm sebebi ilaçların cıddı yan etkileriydi.

Sonuç olarak merkezimize başvuran hastaların çoğunda şiddetli pauci-immun nekrotizan glomerülonefit mevcut olmasına rağmen uygulanan indüksiyon ve idame tedavileri çok yüksek oranda başarılı olmuştur. Başvuru anında diyaliz ihtiyaı olan hastaların yüksek mortaliteleri nedeniyle bu hastalarda tedavi başarısı yarı yarıya azalmasına rağmen immünsüpresif tedaviler tercih edilmelidir. Her üç hastanın birinde cıddı yan etki geliştiğinden bu hasta grubunda immünsupresif tedavilerin yan etkilerini önlemeye yönelik (profilaktik antibiyotik, proton pompa inhibitörü kullanımı vb.) alışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Falk, R.J., et al., *Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. The Glomerular Disease Collaborative Network*. Ann Intern Med, 1990. **113**(9): p. 656-63.
2. Jayne, D.R., et al., *Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis*. J Am Soc Nephrol, 2007. **18**(7): p. 2180-8.
3. Walsh, M., P.A. Merkel, and D. Jayne. *The Effects of Plasma Exchange and Reduced-Dose Glucocorticoids during Remission-Induction for Treatment of Severe ANCA-Associated Vasculitis*. in *ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY*. 2018. WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.
4. Hogan, S.L., et al., *Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis*. Ann Intern Med, 2005. **143**(9): p. 621-31.
5. Jennette, J.C., *Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis*. Kidney Int, 2003. **63**(3): p. 1164-77.
6. Angangco, R., et al., *Does truly 'idiopathic' crescentic glomerulonephritis exist?* Nephrol Dial Transplant, 1994. **9**(6): p. 630-6.
7. Bruns, F.J., et al., *Long-term follow-up of aggressively treated idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis*. Am J Med, 1989. **86**(4): p. 400-6.
8. Chen, M., et al., *Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-negative Pauci-immune crescentic glomerulonephritis*. J Am Soc Nephrol, 2007. **18**(2): p. 599-605.
9. Moutzouris, D.A., et al., *Renal biopsy in the very elderly*. Clin J Am Soc Nephrol, 2009. **4**(6): p. 1073-82.
10. Couser, W.G., *Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy*. Am J Kidney Dis, 1988. **11**(6): p. 449-64.
11. Baldwin, D.S., et al., *The existence of a protracted course in crescentic glomerulonephritis*. Kidney Int, 1987. **31**(3): p. 790-4.
12. Nair, R., J.M. Bell, and P.D. Walker, *Renal biopsy in patients aged 80 years and older*. Am J Kidney Dis, 2004. **44**(4): p. 618-26.
13. Glasscock RJ, A.S., Ward HJ, Cohen AH, *Primary glomerular diseases*. In Brenner BM, and Rector FC(eds). The Kidney, 4th ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 1993; p: 1193.
14. Whitworth JA, M.-M.L., Mignon F, Richet G, *The significance of extracapillary proliferation. Clinicopathological review of 60 patients*. Nephron, 1976; 16: 1-19.

15. Atkins, R.C., et al., *Modulators of crescentic glomerulonephritis*. J Am Soc Nephrol, 1996. **7**(11): p. 2271-8.
16. Jennette, J.C., et al., *2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides*. Arthritis Rheum, 2013. **65**(1): p. 1-11.
17. Li, J., C. Li, and J. Li, *Thoracic manifestation of Wegener's granulomatosis: Computed tomography findings and analysis of misdiagnosis*. Experimental and therapeutic medicine, 2018. **16**(1): p. 413-419.
18. Penas, P.F., et al., *Microscopic polyangiitis. A systemic vasculitis with a positive P-ANCA*. Br J Dermatol, 1996. **134**(3): p. 542-7.
19. Watts, R.A., et al., *Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom*. Arthritis Rheum, 2000. **43**(2): p. 414-9.
20. Martin, R.M., L.V. Wilton, and R.D. Mann, *Prevalence of Churg-Strauss syndrome, vasculitis, eosinophilia and associated conditions: retrospective analysis of 58 prescription-event monitoring cohort studies*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 1999. **8**(3): p. 179-89.
21. Mahr, A., et al., *Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate*. Arthritis Rheum, 2004. **51**(1): p. 92-9.
22. Scott, D.G.I. and R.A. Watts, *Epidemiology and clinical features of systemic vasculitis*. Clin Exp Nephrol, 2013. **17**(5): p. 607-610.
23. Cao, Y., et al., *DRB1*15 allele is a risk factor for PR3-ANCA disease in African Americans*. J Am Soc Nephrol, 2011. **22**(6): p. 1161-7.
24. Jennette, J.C. and R.J. Falk, *Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease*. Nat Rev Rheumatol, 2014. **10**(8): p. 463-73.
25. Falk, R.J., et al., *Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1990. **87**(11): p. 4115-9.
26. Jennette, J.C., H. Xiao, and R.J. Falk, *Pathogenesis of vascular inflammation by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*. J Am Soc Nephrol, 2006. **17**(5): p. 1235-42.
27. Bosch, X., A. Guilabert, and J. Font, *Antineutrophil cytoplasmic antibodies*. Lancet, 2006. **368**(9533): p. 404-18.
28. Kallenberg, C.G., *Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis*. Curr Opin Rheumatol, 2007. **19**(1): p. 17-24.
29. Schreiber, A., et al., *Membrane expression of proteinase 3 is genetically determined*. J Am Soc Nephrol, 2003. **14**(1): p. 68-75.

30. Kallenberg, C.G., P. Heeringa, and C.A. Stegeman, *Mechanisms of Disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides*. Nat Clin Pract Rheumatol, 2006. **2**(12): p. 661-70.
31. Day, C.J., P. Hewins, and C.O. Savage, *New developments in the pathogenesis of ANCA-associated vasculitis*. Clin Exp Rheumatol, 2003. **21**(6 Suppl 32): p. S35-48.
32. Cannady, S.B., et al., *Sinonasal Wegener granulomatosis: a single-institution experience with 120 cases*. Laryngoscope, 2009. **119**(4): p. 757-61.
33. McDonald, T.J. and R.A. DeRemee, *Head and Neck Involvement in Wegener's Granulomatosis (WG)*, in *ANCA-Associated Vasculitides: Immunological and Clinical Aspects*, W.L. Gross, Editor. 1993, Springer US: Boston, MA. p. 309-313.
34. Rasmussen, N., *Management of the ear, nose, and throat manifestations of Wegener granulomatosis: an otorhinolaryngologist's perspective*. Curr Opin Rheumatol, 2001. **13**(1): p. 3-11.
35. Gubbels, S.P., A. Barkhuizen, and P.H. Hwang, *Head and neck manifestations of Wegener's granulomatosis*. Otolaryngol Clin North Am, 2003. **36**(4): p. 685-705.
36. Solans-Laquerre, R., et al., *Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis*. Lupus, 2008. **17**(9): p. 832-6.
37. Schwarz, M.I. and K.K. Brown, *Small vessel vasculitis of the lung*. Thorax, 2000. **55**(6): p. 502-10.
38. Sinico, R.A. and P. Bottero, *Churg-Strauss angitis*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2009. **23**(3): p. 355-66.
39. Chumbley, L.C., E.G. Harrison, Jr., and R.A. DeRemee, *Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). Report and analysis of 30 cases*. Mayo Clin Proc, 1977. **52**(8): p. 477-84.
40. Neumann, T., et al., *Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome: impact of endomyocarditis*. Medicine (Baltimore), 2009. **88**(4): p. 236-43.
41. Sinico, R.A., et al., *Renal involvement in Churg-Strauss syndrome*. Am J Kidney Dis, 2006. **47**(5): p. 770-9.
42. Clutterbuck, E.J., D.J. Evans, and C.D. Pusey, *Renal involvement in Churg-Strauss syndrome*. Nephrol Dial Transplant, 1990. **5**(3): p. 161-7.
43. Falk, R.J. and J.C. Jennette, *ANCA small-vessel vasculitis*. J Am Soc Nephrol, 1997. **8**(2): p. 314-22.
44. Hagen, E.C., et al., *Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization*. Kidney Int, 1998. **53**(3): p. 743-53.

45. Savige, J., W. Pollock, and M. Trevisin, *What do antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) tell us?* Best Pract Res Clin Rheumatol, 2005. **19**(2): p. 263-76.
46. Hoffman, G.S., et al., *Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients.* Ann Intern Med, 1992. **116**(6): p. 488-98.
47. Cordier, J.F., et al., *Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases.* Chest, 1990. **97**(4): p. 906-12.
48. Savage, C.O., et al., *Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis.* Q J Med, 1985. **56**(220): p. 467-83.
49. Jennette, J.C., et al., *Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference.* Arthritis Rheum, 1994. **37**(2): p. 187-92.
50. Mukhtyar, C., et al., *EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis.* Ann Rheum Dis, 2009. **68**(3): p. 310-7.
51. Ntatsaki, E., et al., *BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis.* Rheumatology (Oxford), 2014. **53**(12): p. 2306-9.
52. (KDIGO), K.D.I.G.O., *KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis, volume 2 ,supplement 2.* June 2012
53. de Groot, K., et al., *Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial.* Ann Intern Med, 2009. **150**(10): p. 670-80.
54. Beck, L., et al., *KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis.* Am J Kidney Dis, 2013. **62**(3): p. 403-41.
55. *Chapter 10: Immunoglobulin A nephropathy.* Kidney Int Suppl (2011), 2012. **2**(2): p. 209-217.
56. Yates, M. and R.A. Watts, *EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis.* 2016. **75**(9): p. 1583-94.
57. Adu, D., et al., *Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis.* Qjm, 1997. **90**(6): p. 401-9.
58. Guillevin, L., 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**(12): p. 2187-98.
59. Haubitz, M., et al., *Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study.* Arthritis Rheum, 1998. **41**(10): p. 1835-44.
60. de Groot, K., D. Adu, and C.O. Savage, *The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review.* Nephrol Dial Transplant, 2001. **16**(10): p. 2018-27.

61. Harper, L., et al., *Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up*. Ann Rheum Dis, 2012. **71**(6): p. 955-60.
62. Nachman, P.H., et al., *Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis*. J Am Soc Nephrol, 1996. **7**(1): p. 33-9.
63. McGregor, J.G., et al., *Glucocorticoids and relapse and infection rates in anti-neutrophil cytoplasmic antibody disease*. Clin J Am Soc Nephrol, 2012. **7**(2): p. 240-7.
64. Walsh, M., et al., *Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2010. **62**(8): p. 1166-73.
65. Langford, C.A., C. Talar-Williams, and M.C. Sneller, *Use of methotrexate and glucocorticoids in the treatment of Wegener's granulomatosis. Long-term renal outcome in patients with glomerulonephritis*. Arthritis Rheum, 2000. **43**(8): p. 1836-40.
66. Sneller, M.C., et al., *An analysis of forty-two Wegener's granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisone*. Arthritis Rheum, 1995. **38**(5): p. 608-13.
67. Specks, U., *Methotrexate for Wegener's granulomatosis: what is the evidence?* Arthritis Rheum, 2005. **52**(8): p. 2237-42.
68. De Groot, K., et al., *Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*. Arthritis Rheum, 2005. **52**(8): p. 2461-9.
69. Villa-Forte, A., et al., *Substitution of methotrexate for cyclophosphamide in Wegener granulomatosis: a 12-year single-practice experience*. Medicine (Baltimore), 2007. **86**(5): p. 269-77.
70. Watts, R.A., et al., *Geoepidemiology of systemic vasculitis: comparison of the incidence in two regions of Europe*. Ann Rheum Dis, 2001. **60**(2): p. 170-2.
71. Seo, P. and J.H. Stone, *The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides*. Am J Med, 2004. **117**(1): p. 39-50.
72. Jayne, D., *The diagnosis of vasculitis*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2009. **23**(3): p. 445-53.
73. Jennette, J.C. and R.J. Falk, *Small-vessel vasculitis*. N Engl J Med, 1997. **337**(21): p. 1512-23.
74. Woodworth, T.G., et al., *Severe glomerulonephritis with late emergence of classic Wegener's granulomatosis. Report of 4 cases and review of the literature*. Medicine, 1987. **66**(3): p. 181-191.
75. Sanders, J.-S., et al., *Prediction of relapses in PR3-ANCA-associated vasculitis by assessing responses of ANCA titres to treatment*. Rheumatology, 2006. **45**(6): p. 724-729.

76. Fauci, A.S., et al., *Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years*. Ann Intern Med, 1983. **98**(1): p. 76-85.
77. Jayne, D.R., et al., *Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis*. Journal of the American Society of Nephrology, 2007. **18**(7): p. 2180-2188.
78. Walsh, M., et al., *Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis*. Am J Kidney Dis, 2011. **57**(4): p. 566-74.
79. Jayne, D., et al., *A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies*. N Engl J Med, 2003. **349**(1): p. 36-44.
80. Hiemstra, T.F., et al., *Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial*. Jama, 2010. **304**(21): p. 2381-8.
81. Guillevin, L., et al., *Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis*. N Engl J Med, 2014. **371**(19): p. 1771-80.
82. Gopaluni, S., et al., *Rituximab versus azathioprine as therapy for maintenance of remission for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis (RITAZAREM): study protocol for a randomized controlled trial*. Trials, 2017. **18**(1): p. 112.

ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı-soyadı : Özge Atik Ünsal

Doğum yeri ve tarihi : Isparta 27/09/1989

Uyruğu : TC

Medeni durumu : Evli

İletişim adresi ve telefonu : ozgeatik1989@gmail.com / 0 531 792 18 59

Yabancı dili: İngilizce

II. Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (2008-2014)

Isparta Süleyman Demirel Fen Lisesi (2004-2008)

Ülkü İlköğretim Okulu (Isparta) (1996-2004)

III. Ünvanları

Doktor

IV. İş Tecrübesine Ait Bilgiler

İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Asistan Doktor

V. Diğer Bilgiler

EKLER



T.C.
İSTANBUL VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
TUEK



PROT NO:47

28/02/2018

TUTANAK

Hastanemiz İç Hastalıkları Kliniği'nde Uzmanlık Öğrencisi Dr. Özge ATİK ÜNSAL 'ın "Pauci-İmmun küçük damar vaskülitlerinde plazmaferezin etkinliği ve güvenilirliği; Referans Merkez Deneyimi" başlıklı retrospektif tez çalışması için, Hastanemiz Nefroloji Polikliniğinde tedavi ve takipleri devam eden hastaların dosyalarını , epikrizlerini , laboratuvar sonuçları ve Hastane Bilgi Yönetim Sistemi üzerindeki bilgilerini kullanmak üzere "Tez Konusu Onay Formu" nun onaylanması ve gerekli iznin verilmesi ile ilgili dilekçesi görüşülmek üzere, Hastanemiz Başhekim Prof. Dr. Gökhan Tolga ADAŞ Başkanlığında, Prof. Dr. Ayşe Özlem ÇOKAR, Doç. Dr. Zafer TÜRKOĞLU, Prof. Dr. Hüsamettin YAŞAR, Doç. Dr. Doğan ATLIHAN, Doç. Dr. Gönül ŞENGÖZ ve Uz. Dr. Ecder ÖZENÇ'dan teşekkül Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulumuz 28/02/2018 günü saat 08:30' da toplanmış olup, İç Hastalıkları Kliniği'nde Uzmanlık Öğrencisi Dr. Özge ATİK ÜNSAL dinlenmiştir.

Görüşme sonucu ; Yapılan önerilerde dikkate alınarak, İç Hastalıkları Kliniği'nde Uzmanlık Öğrencisi Dr. Özge ATİK ÜNSAL 'ın "Pauci-İmmun küçük damar vaskülitlerinde plazmaferezin etkinliği ve güvenilirliği; Referans Merkez Deneyimi" başlıklı retrospektif tez çalışması için, Hastanemiz Nefroloji Polikliniğinde tedavi ve takipleri devam eden hastaların dosyalarını , epikrizlerini , laboratuvar sonuçları ve Hastane Bilgi Yönetim Sistemi üzerindeki bilgilerini kullanmak üzere "Tez Konusu Onay Formu" nun onaylanması ve gerekli iznin verilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiş olup, iş bu tutanak tarafımızdan imza altına alınmıştır. 28/02/2018

Başkan
Prof. Dr. Gökhan Tolga ADAŞ
Başhekim
DR38458

Başkan Yardımcısı
Prof. Dr. Ayşe Özlem ÇOKAR
SAUM Eğitim Koordinatörü
DR56817

Üye
Doç. Dr. Zafer TÜRKOĞLU
Cildiye Hast. Kln. Eğ. ve İdari Sor.
DR106978

Üye
Prof. Dr. Hüsamettin YAŞAR
K.B.B. Hast. Kln. Eğ. Sor.
DR27217

Üye
Doç. Dr. Doğan ATLIHAN
Ortopedi ve Trav. Kln. Eğ. Sor.
DR40897

Üye
Doç. Dr. Gönül ŞENGÖZ
Enf. Hast. ve Kln. Mik. Eğt. Gör.
DR30980

Üye
Uz. Dr. Ecder ÖZENÇ
Anestezi ve Rea. Kln. Eğ. Gör.
DR17548

S.B.Ü. HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

YÖNETİCİLİĞİ'NE

İSTANBUL

Hastanemiz İç Hastalıkları Kliniği'nde Asistan Doktor olarak görev yapmaktayım. "Pauci-İmmun Küçük Damar Vaskülitlerinde Plazmaferezin Etkinliği ve Güvenilirliği; Referans Merkez Deneyimi" konulu asistanlık bitirme tezim için Etik Kurul başvurusu yapacağım. Gerekli izinlerin tarafıma verilmesini arz ederim.

14/02/2018



Dr. Özge ATİK ÜNSAL

Dr. Özge ATİK
İç Hastalıkları Uzmanı
Dip. Tesc. No: 179431

TUBİK
mt

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Doç. Dr. Zeynep KARAALI
Dip. Tescil No: 82812
İç Hastalıkları Uzmanı
İç Hastalıkları Kliniği Eğitim Görevlisi

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
(2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Renal Tutulumu Olan Pauci-İmmün Küçük Damar Vaskülitlerinde Demografik Özelliklerin Klinik ve Laboratuvar Verilerin, Verilen Tedavinin RenalHasar Progresyonu Üzerine Etkisi”
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B.Ü.İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Abdurrahman Nafiz Gürman Cad. Kocamustafapaşa - Fatih 34098 İST.
	TELEFON	0 (212) 459 60 00 Dahili;(6225)-(6841)-(6220)
	FAKS	0 (212) 459 62 30
	E-POSTA	ieahetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Savaş ÖZTÜRK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nefroloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ/VEYA PROJE YÖRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlensel ilaç çalışması	☐		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	☒	ÇOK MERKEZLİ	☐
		ULUSAL	☐	ULUSLARARASI	☐
DEĞERLENDİRİLEN BİLGİLER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-	-	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BİY. MAT.TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
	DİĞER:	☐			

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Mehmet Emin PIŞKINPAŞA

İmza:

Not: Etik kurul başkanının her safhada imzasının alınması gerekmektedir