

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PROLİFERATİF VEYA NONPROLİFERATİF LUPUS
NEFRİTİ GELİŞEN SİSTEMİK LUPUS
ERİTEMATOZUSLU HASTALARIN UZUN DÖNEM
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Hüseyin İÇER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2023

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PROLİFERATİF VEYA NONPROLİFERATİF LUPUS
NEFRİTİ GELİŞEN SİSTEMİK LUPUS
ERİTEMATOZUSLU HASTALARIN UZUN DÖNEM
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Hüseyin İÇER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Timuçin KAŞİFOĞLU

ESKİŞEHİR
2023

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Proliferatif Veya Nonproliferatif Lupus Nefriti Gelişen Sistemik Lupus Eritematozuslu Hastaların Uzun Dönem Sonuçlarının Karşılaştırılması” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul'u tarafından, 15.02.2022 tarihinde, 53 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Hüseyin İÇER

Tarih:

İmza:

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Hüseyin İÇER'e ait “Proliferatif Veya Nonproliferatif Lupus Nefriti Gelişen Sistemik Lupus Eritematozuslu Hastaların Uzun Dönem Sonuçlarının Karşılaştırılması” adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 28.12.2023

Jüri Başkanı Prof. Dr. Timuçin KAŞİFOĞLU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Sultan ÖZKURT
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Nazife Şule Yaşar BİLGE
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu’nun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR
Dekan

TEŞEKKÜR

Çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübeleriyle yolumu aydınlatan, desteğini ve emeğini hiçbir zaman esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Timuçin KAŞİFOĞLU'na, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle eğitime katkı sağlayan hocalarıma ve yan dal uzmanlarıma, tüm asistanlık süresince birlikte çalışmaktan son derece keyif aldığım başta Dr. Onur KAYIKÇI, Dr. İbrahim KURAN, Dr. Şevket KATILMIŞ, Dr. Cansu BEZGİNCAN, Dr. Fatma Su DEMİR, Dr. Nermin BEYDULOVA, DR. Aytuğ AL olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma, tüm eğitim yolculuğumda her zaman yanımda olan, hiçbir zaman maddi-manevi desteklerini esirgemeyen ve her başarımda en büyük destekçilerim olan canım aileme ve tanıştığım günden bu yana hayatımın her alanında yanımda olan eşim Dr. Merve NALE' ye sonsuz teşekkür ederim...

ÖZET

İçer, H. Proliferatif veya nonproliferatif lupus nefriti gelişen sistemik lupus eritematozuslu hastaların uzun dönem sonuçlarının karşılaştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2023. Sistemik lupus eritematozus (SLE), alevlenmeler ve remisyonlarla seyreden birçok organ ve sistemi tutabilen otoinflamatuar bir hastalıktır. Patogenezinde genetik faktörler, çevresel ajanlar, hormonal faktörler ve birtakım otoantikorlar sorumlu tutulmuştur. SLE'nin önemli bir morbidite ve mortalite sebebi lupus nefritidir. Lupus nefritinin (LN) sınıflandırması tedavi rejimi ve prognozda önemli bir faktördür. Çalışmamızda, kliniğimizde takip edilmiş 55 LN'li hastanın geriye dönük uzun dönem sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık. Hastaların demografik özellikleri, soygeçmişleri, semptom ve klinik bulguları, görüntülemeleri, laboratuvar bulguları, böbrek biyopsi sonuçları, nefritli hastaların aldıkları tedavi rejimleri ve uzun dönem sonuçları incelendik. Hastalarımız arasında en sık sınıf 4 LN görüldü. Erkek hastalarda daha çok proliferatif lupus nefriti geliştiği, proliferatif lupus nefritinde daha az tam remisyon, daha çok relaps ve son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerleme dikkat çekti. SDBY ilerleyen hastaların tümü proliferatif gruptaydı. Standart tedavi rejimleri uygulanan lupus nefritli hastalarımızdan sınıf 2 ve 5 LN nonproliferatif grupta iyi uzun dönem sonuçlar alınırken, proliferatif LN'li hastalarda antiinflamatuar ve immün supresif tedaviye rağmen %12 oranında SDBY ilerleme görüldü. Proliferatif LN'nin etiopatogenezinin aydınlatılması ve bu doğrultuda yeni tedavi rejimlerinin geliştirilmesiyle daha olumlu uzun dönem sonuçların elde edilebileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: lupus nefriti, lupus nefritinde prognoz, lupus nefritinde tedavi

ABSTRACT

Icer, H. Comparison of long-term outcomes of patients with systemic lupus erythematosus developing proliferative or nonproliferative lupus nephritis. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Specialization Thesis in Medicine, Eskişehir, 2023. Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoinflammatory disease that can involve many organs and systems with exacerbations and remissions. Genetic factors, environmental agents, hormonal factors and some autoantibodies have been implicated in its pathogenesis. An important cause of morbidity and mortality in SLE is lupus nephritis. Classification of lupus nephritis (LN) is an important factor in treatment regimen and prognosis. In our study, we aimed to compare the retrospective long-term results of 55 patients with LN followed in our clinic. Demographic characteristics, family histories, symptom and clinical findings, imaging, laboratory findings, kidney biopsy results, treatment regimens and long-term results of patients with nephritis were examined. Class 4 LN was the most common among our patients. It was noted that more proliferative lupus nephritis developed in male patients, less complete remission in proliferative lupus nephritis, more relapse and progression to end-stage renal disease (ESRD). All patients with progressive ESRD were in the proliferative group. While good long-term results were obtained in the class 2 and 5 LN nonproliferative group in our lupus nephritis patients who were treated with standard treatment regimens, ESRD progressed at a rate of 12% in patients with proliferative LN despite anti-inflammatory and immunosuppressive therapy. It was thought that more positive long-term results could be obtained with the development of new treatment regimens by elucidating the etiopathogenesis of proliferative LN.

Key Words: lupus nephritis, prognosis in lupus nephritis, treatment in lupus nephritis

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 SLE Epidemiyolojisi	2
2.2 SLE Etiyopatogenezi	3
2.3 SLE Klinik Özellikleri	4
2.4 SLE'de Laboratuvar Bulguları	6
2.5 SLE Sınıflandırma Kriterleri	8
2.6 Lupus Nefriti	12
2.6.1 Lupus Nefritinde Prognoz	16
2.6.2 Lupus Nefritinde Böbrek Biyopsisi	18
2.6.3 Lupus Nefritinde Tedavi	19
2.6.4 Lupus Nefritinde İzlem	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1 Dahil Edilme Kriterleri	26
3.2 Dışlanma Kriterleri	26
3.3 Verilerin Toplanması	26
3.4 İstatiksel Analiz	27
4.BULGULAR	28
5.TARTIŞMA	39
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	44
KAYNAKLAR	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACLE	Akut kutanöz lupus eritematozus
ACR	Amerikan Romatoloji Koleji
AFAS	Antifosfolipid antikor sendromu
AI	Aktivite indeksi
AMA-M2	Antimitokondriyal antikor-M2
ANA	Antinükleer antikor
anti-CCP	Sıklık sitrülenmiş peptid antikoru
anti-dsDNA	Çift sarmallı DNA antikoru
AZA	Azatiyopürin
CBC	Tam kan sayımı
CI	Kronisite İndeksi
CK	Kreatin kinaz
CLE	Kronik lupus eritematozus
CRP	C-reaktif protein
DLE	Diskoid lupus eritematozus
DNA	Deoksiribonükleik asit
EM	Elektron mikroskobu
ESR	Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR	Avrupa romatizma ligi
IF	İmmünfloresan
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
ISN	Uluslararası nefroloji derneği
KBH	Kronik böbrek hastalığı
LDH	Laktat dehidrogenaz
LM	Işık mikroskobu
LN	Lupus nefriti
MKF	Metakarpofalangeal
MMF	Mikofenolat mofetil
NIH	Ulusal sağlık enstitüleri
NO	Nitrik oksit
OR	Olasılık oranı

PIF	Proksimal interfalangeal
RAAS	Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
RPS	Renal patoloji derneği
SCLE	Subakut kutanöz lupus eritematozus
SD	Standart deviasyon
SDBY	Son dönem böbrek yetmezliği
SLE	Sistemik lupus eritematozus
SLICC	Lupus Uluslararası İşbirliği Klinikleri
TNF	Tümör nekroz faktörü
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü



TABLÖLAR

	Sayfa
2.1 SLE 2019 EULAR/ACR Sınıflandırma kriterleri	9
2.2 Lupus nefriti olan hastaların klinik belirtileri	14
2.3 NIH aktivite ve kronisite indeksleri	19
4.1 Hastalarımızın demografik özellikleri	29
4.2 Hastalarımızdaki SLE klinik manifestasyonları	31
4.3 Çalışmamızdaki lupus nefritli hastaların dağılımları	32
4.4 Sınıf 3-4 LN'li hastaların aktivite ve kronisite indeksleri (mean)	32
4.5 Sınıf 3-4 LN'li hastaların aktivite ve kronisite indeksleri (persentil)	32
4.6 Hastalarımızda tanı anındaki sonuçlar	34
4.7 Hastalarımızın immünolojik parametreleri	35
4.8 Hastalarımızın ilk yıl aldıkları tedaviler	37
4.9 Hastalarımızın ilk yıldan sonra aldıkları tedaviler	38

1.GİRİŞ

Sistemik lupus eritematozus, genetik olarak yatkınlığı olan kişilerde, otoantikorların ve immün komplekslerin, cilt, eklem, böbrek, akciğer, seröz membranlar gibi hedef organda birikerek doku hasarına yol açtığı kronik, alevlenmelerle seyreden, inflamatuvar sistemik bir bağ doku hastalığıdır. Lupus nefriti (LN), SLE hastalarının yaklaşık %40'ında görülür ve çoğunlukla tanıdan sonraki 5 yıl içinde ortaya çıkar. İnsidansı etnik kökene göre farklılık gösterir. Tedaviye erken yanıt daha iyi uzun dönem böbrek sonuçlarıyla ilişkili olduğundan nefritin hızlı tanınması ve tedavisi önemlidir. Proteinüri, lupus nefritinin karakteristik özelliğidir, hastaların %80'inde mikroskopik hematuri görülmekte olup makroskopik hematüri nadir görülür. Hipertansiyon yaygın değildir. LN'li hastaların yarısında glomerüler filtrasyon hızı azalır ve bazen hastalar akut böbrek hasarı ile başvurur. Renal tübüler fonksiyonlar da sıklıkla bozulur. Güncel tedavi rejimlerine rağmen halen lupus nefritli hastaların % 4.3-10.1'lik kısmı son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerler. Enfeksiyonlar, kanser ve kardiyovasküler olaylarla birlikte böbrek yetmezliği, SLE hastalarında en yaygın ölüm nedenlerinden biridir. Klinik prezentasyon spektrumu sessiz üriner anormalliklerden semptomatik nefritik sendrom vakalarına veya hızla ilerleyen böbrek yetmezliğine kadar değişkenlik gösterebilir [1].

Yükselen anti-dsDNA antikor titresi ve hipo-komplementemi, özellikle düşük kompleman C3 düzeyleri, aktif lupus nefritinin güçlü göstergeleridir, ancak seroloji böbrek hastalığını teşhis etmek veya izlemek için tek başına kullanılamaz. Böbrek biyopsisi, LN'nin kesin tanısını, histopatolojik kroniklik ve aktivitenin derecesini, hastalık prognozunu belirlemeye yardımcı olur, ayrıca tedavi için bir rehber görevi görür [2].

Biz de çalışmamızda proliferatif ve nonproliferatif lupus nefritli hastaların demografik özelliklerini, klinik ve laboratuvar bulgularını, aktivite ve kronisite indekslerini, aldıkları tedavileri ve uzun dönem sonuçlarını incelemeyi ve birbirleri ile karşılaştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Sle Epidemiyolojisi

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE); ağırlıklı olarak genç kadınları etkileyen, kliniği hafif kutanöz hastalıktan, katastrofik organ yetmezlikleri ve obstetrik komplikasyonlara kadar geniş bir spektrum sergileyen kronik otoimmün bir hastalıktır. SLE'nin küresel insidansı ve prevalansına yönelik çalışmalar; popülasyon demografisindeki, çevresel maruziyetlerdeki ve sosyoekonomik faktörlerdeki doğal farklılıklar nedeniyle büyük ölçüde değişkenlik göstermektedir. SLE; Siyah, Asyalı ve Hispanik popülasyonlar başta olmak üzere bazı etnik popülasyonlarda daha yüksek prevalans ve insidansa sahiptir. Avrupa'da genel SLE insidansının yılda 100.000 kişide 1,5 ile 7,4 arasında olduğu gösterilmiştir [1,2]. Avrupa çapında tahmini SLE prevalansının, insidansından daha fazla değişkenlik gösterdiği, 100.000 kişide 29 ile 210 arasında değiştiği görülmüştür [1,3]. Ülkemizde 2003-2014 yılları arası yapılan retrospektif bir çalışmada ise ortalama yıllık SLE insidansı 4.44/100.000 kişi (kadınlarda 8.4/100.000, erkeklerde 0.6/100.000) olarak görülmüştür. Ülkemizdeki SLE genel prevalansı ise 51.7/100.000 kişidir. Kadınlarda 97.7/100.000, erkeklerde 7/100.000 kişi olarak görülmüştür [6]. İnsidans ve prevalanstaki bu değişkenlik, kullanılan metodolojiler ve yıllara göre vaka tanımlarındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Kadınlarda SLE insidansı erkeklerin yaklaşık beş katı düzeyindedir. Kadınlar, lupuslu bireylerin yaklaşık %85-93'ünü oluştururlar ve bu oran kadın yönünde giderek artış göstermektedir. Çalışmalarda; kadınlarda hastalığın 30-50 yaş ve 50-70 yaş arasında iki pik yaptığı görülmüştür [5,6]. RELESSER kohort verileri, erkeklerin kadınlara göre daha ileri yaşta tanı aldığını göstermiştir. SLE'nin morbiditelerine göre bakıldığında ise; erkeklerin daha fazla kardiyovasküler komorbiditeye sahip olduğu ve daha sık hastaneye yatırıldığı; lupus nefriti, lenfadenopati, splenomegali ve pulmoner fibrozis geçirme olasılıklarının daha yüksek olduğu, kadın hastalarda ise kutanöz tutulum, alopesi, Raynaud fenomeni ve artrit bulgularının daha fazla görüldüğü gösterilmiştir [9].

2.2. SLE Etiyopatogenezi

SLE patogenezi; genetik yatkınlık, çevresel tetikleyiciler, immünolojik ve hormonal faktörlerin etkileşimi rol oynamaktadır. HLA, IRF5, ITGAM, STAT4, BLK ve CTLA4 dahil olmak üzere immün bileşenleri kodlayan genler lupus gelişiminde önemlidir. Çevresel tetikleyiciler arasında; ultraviyole ışık, ilaçlar ve takviyeler, enfeksiyonlar, sigara içme, kimyasallar, psikolojik stres gibi faktörler yer alır [8,9,10]. SLE 'de apoptotik kaskatta görevli maddelerin kusurlu klirensinin, hücrelerde oto-tolerans kaybına yol açtığına inanılmaktadır. Dolayısıyla anormal immün aktivasyon gösteren B hücreleri tarafından oto-antikör oluşumu gerçekleşir. Bu da SLE'de çekirdeğe karşı üretilen anti-nükleer antikörlerin (ANA) ve DNA'ya karşı üretilen anti-çift sarmallı DNA (anti-dsDNA) antikörlerinin üretilmesiyle sonuçlanır. Ayrıca B hücreleri, çeşitli dokular ve organlarda birikim gösteren immün komplekslerin oluşumundan da sorumludur. Biriken immün kompleksleri nedeniyle Fc reseptörü devreye girer, tamamlayıcı kaskat aktive olur, neticede inflamasyon gelişir [13]. Yardımcı T hücreleri, hiperaktif bir bağışıklık tepkisini baskılayarak immün homeostazın korunmasında görev alırlar. SLE'de, proinflamatuvar T helper 17 hücrelerindeki dengesizliğin, oto-tolerans kaybına önemli bir katkı sağladığı gösterilmiştir. SLE'de mTOR yollarındaki anormalliklerin, T-helper 17 ve yardımcı T hücreler arasındaki dengesizliğe neden olduğu, böylelikle immün hücre farklılaşmasını ve proliferasyonunu, proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını ve artan ROS üretimini indüklediği gösterilmiştir. SLE'li hastalardaki çift negatif T hücrelerinin ürettikleri interleukin-17 (IL-17) 'nin ve CD 8+ sitotoksik T hücrelerinin bozulan baskılayıcı fonksiyon kaybının önemli rol oynadığı görülmüştür [14]. İmmün yanıtta bu değişimlere neden olan faktörler kesin olarak bilinmemektedir . Ancak genetik faktörler, çevresel tetikleyiciler ve hastalığın kadınlarda daha sık görülmesi nedeniyle hormonal faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir [15]. Anti-mitokondriyal antikör-2 (AMA-M2), primer biliyer sirozda görülen bir antikördür. Yapılan çalışmalarda, subakut kutanöz lupuslularda AMA-M2 otoantikörlerin saptanması; daha sonra yapılan çalışmalarda ise lupuslu hastaların B hücre mitokondrilerinde hiperpolarizasyon tespit edilmesi, hastalık patogenezi mitokondriyal disfonksiyonun da rol oynadığını düşündürmüştür [16].

2.3. SLE Klinik Özellikler

SLE'de cilt tutulumu neredeyse %90 hastada görülür. Cilt bulguları sistemik tutulum yokluğunda kutanöz lupus olarak değerlendirilir. Akut kutanöz lupus eritematozus (ACLE), subakut kutanöz lupus eritematozus (SCLE) ve diskoid lupus eritematozus (DLE), kutanöz lupus eritematozusun (CLE) en yaygın üç tipidir. Lupus pannikülit, büllöz SLE, lupusun toksik epidermal nekroliz varyantı, hipertrofik veya verrüköz diskoid lupus, mukozal diskoid lupus ve likenoid kutanöz lupus gibi lupusun daha az görülen formları da mevcuttur. Latince kurt anlamına gelen 'lupus' kelimesinin kullanıldığı lupus vulgaris, lupus pernio gibi durumlar farklı hastalık grupları ile ilişkili olup gerçek CLE biçimleri değildir [17]. Lupusta görülüp özgül olmayan cilt bulguları ise alopesi, livedo retikularis, vaskülitik döküntü, periungual telenjektaziler ve Raynaud fenomenidir. Kutanöz lupus bulguları tipik olarak ışığa bağlı dağılıma sahiptir ancak bu durum diğer ışığa bağlı döküntülerden (rosacea gibi) ayırt edilmelidir. Kutanöz lupusta döküntüler, tipik olarak ultraviyole ışığa maruz kaldıktan günler sonra ortaya çıkar, çıktıktan sonra 3 haftadan fazla sürer. Beraberinde de non-spesifik halsizlik, yorgunluk, eklem ağrısı gibi bulgular görülür [18]. CLE olan hastaların üçte biri SLE'ye ilerlemektedir [19]. Akut kutanöz lupus sıklıkla SLE ile ilişkilidir ve döküntü alevlenmeleri hastalık aktivitesini yansıtır. Lokalize formu; burun üzerinde 'malar raş' olarak adlandırılan, günler haftalar sürebilen, güneş ışığı ile tetiklenen, kelebek şeklinde döküntüdür. Malar döküntü yapan diğer nedenlerden nazolabial kıvrımların korunmuş olması ile ayrılabilir. Subakut kutanöz lupusta tipik olarak üst gövde, sırt, boyun ve kollar gibi güneşe maruz kalan kısımlarda eritematoz, polikistik veya skuamlı lezyonlar görülür. Orta yüz genellikle tutulmaz. SCLE, primer Sjögren sendromu olan hastalarda da görülebilir [20]. Diskoid lupus eritematozus (DLE); kronik lupus olarak kabul edilir. Lezyonlar klasik olarak yüz, kafa derisi ve kulaklarda görülür. Tutulum yaygınlaştıkça SLE'ye ilerleme riski artar [21]. DLE'nin tetikleyicileri travma (Koebner fenomeni), soğuk maruziyeti, enfeksiyon, dermatit ve UV maruziyetidir [17].

Eklem bulguları; SLE'de genellikle sık görülmektedir. Tipik olarak metakarpophalangeal (MKF), proksimal interfalangeal (PIF) ve diz eklemlerini simetrik ve poliartriküler şekilde tutar. Eklemlerde erozyon veya deformite yapmaz,

Lupus anti-CCP pozitifliği görülmez. Tendonları ve eklem kapsülünü içeren periartiküler tutulum Jaccoud artropatisi olarak adlandırılır [17].

SLE'nin diğer bir klinik manifestasyonu ise pulmoner hastalıktır. Plörit, plevral efüzyon ve daha az sıklıkta büzüşen akciğer sendromu, pulmoner hipertansiyon, interstisyel pnomoni, pulmoner hemoraji gibi geniş spektrumlu pulmoner tutulum gösterebilir. Anti-fosfolipid antikorlar pozitif olanlar hastalarda, pulmoner semptom varlığında ayırıcı tanıda pulmoner emboliyi de düşünmek gerekir [22]. SLE'de plevral efüzyon genellikle bilateraldir ve eksuda vasfındadır [23].

SLE'nin kardiyak tutulumu genellikle perikardit ve perikardiyal efüzyon şeklinde prezente olur. Hastaların yaklaşık dörtte birinde kardiyak tutulum görülmektedir. Perikardiyal efüzyon genellikle asemptomatiktir ve nadiren kardiyak tamponada ilerler. Lupusun endokard ve kapak tutulumu anti-fosfolipid antikor sendromu (AFAS) ilişkili veya tek başına ortaya çıkabilir. Miyokardit prevelansı %10 'un altındadır [22,23]. Lupus'da normal popülasyona göre aterosklerotik kalp hastalıkları daha fazla görülmektedir [26].

Nöropsikiyatrik SLE'de tutulum şekli; serebrovasküler olay, nöbet, nöropati, akut konfüzyonel durum, aseptik menenjit, psikoz şeklinde olabilir. Semptomlar hafif bilişsel işlev bozukluğundan akut konfüzyonel durumlara, nöbet bozukluklarına veya psikoza kadar değişkenlik gösterir. En sık görülen semptomlar; baş ağrısı, anksiyete, duygu durum değişiklikleri ve bilişsel bozukluklardır. Nöropsikiyatrik lupusta anti-endotelial, anti-ribozomal P, anti-nöronal antikorları patogeneizde sorumlu olarak tutulmuştur [27].

SLE'de hematolojik manifestasyonlar hem tanı anında hem de hastalık sürecinde yaygın olarak görülür. En sık görülen hematolojik belirtiler arasında anemi, lökopeni, lenfopeni, trombositopeni, lenfadenopati ve splenomegali yer alır. Lupus'da kronik inflamasyon anemisi, demir eksikliği anemisi, otoimmün hemolitik anemi, mikroanjyopatik hemolitik anemi ve saf aplastik anemi görülebilir [28]. Ayrıca SLE tedavisinde kullanılan siklofosfamid, azatiyopürin, mikofenolat mofetil ve hidroksiklorokin kemik iliğini suprese edip sitopenilere yol açabilir [27,28]. SLE'de kemik iliğinde azalmış yapım, periferde artmış yıkım ve dalakta göllenme

nedenli lökopeni sık görülür. Lökopeni düzeyi hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Nötropeni nadirken, lenfopeniye sıklıkla rastlanmaktadır [29]. Trombositopeniye vakaların %25-%50'sinde rastlanırken, ciddi trombositopeni (<50.000 hücre/uL) daha az sıklıkta görülür. En sık immün trombositopeni görülmektedir. Anti-fosfolipid antikorları özellikle lupus antikoagulanı pozitif olan hastalarda trombositopeni sıklığının dört kat arttığı görülmüştür [31]. İzole sitopenilere göre pansitopeniye daha az sıklıkta rastlanır. SLE patogeneğinde rol oynayan otoimmünite sonucu, kemik iliğinde hiposelularite ve nekroz meydana gelir. SLE tedavisinde kullanılan immüsupresif ajanlar da önemli pansitopeni sebeplerindendir. Lupusun kendisinden ziyade tedavisinde kullanılan glukokortikoidler myelofibrozis oluşumuna neden olabilirler [32]. Hastalık seyrinde görülen hemofagositik lenfohistiyositozda ise pansitopeni yanında ateş, hepatosplenomegali, karaciğer fonksiyon bozukluğu, hiperferritinemi, hipertrigliseridemi görülür [33]. Lökositoz; glukokortikoid kullanımına, nötrofili ise hastalık seyrinde gelişen enfeksiyöz hadiselerle ikincil gelişebilir. Lupus hastalarının yaklaşık %50'sinde lenfadenopati görülür. Genellikle yumuşak kıvamlı ve ağrısız olup değişken büyüklüktedirler. Büyümüş lenf nodları sıklıkla servikal, aksiller ve inguinal bölgelerde yerleşirler. Genellikle hastalığın erken döneminde veya aktif vakalarda görülürler, steroid başlanmasıyla boyutlarında küçülme gözlenir. Normal popülasyona kıyasla lupuslu hastalarda non-Hodgkin lenfoma görülme riski üç ila dört kat artmış olarak bulunmuştur. Splenomegali ise lupuslu vakaların %10-%46'sında görülür [34].

2.4. SLE'de Laboratuvar Bulguları

Klinik olarak SLE şüphesi doğduğunda ilk aşamada tarama testleri yapılmalıdır. Bu doğrultuda hastaların eritrosit sedimantasyon hızı (ESR), tam kan sayımı (CBC), kreatinin, tam idrar tetkiki ve idrar sedimenti ile anti-nükleer antikor (ANA) bakılmalıdır. ANA testini pozitif kabul edebilmek için titresi 1:100 den yüksek olmalıdır. Aktif SLE'de yüksek ESR tipiktir, ancak C-reaktif protein (CRP) genellikle normal sınırlardadır veya hafif yükselmiştir. Tam kan sayımında kronik inflamasyona bağlı anemi, otoimmün hemolitik anemi (retikülositoz, düşük haptoglobulin düzeyi, pozitif direkt coombs testi, yüksek LDH ve indirekt bilirubin değerleri), lökopeni ($<4.000/mm^3$), lenfopeni ve trombositopeni ($<100.000/mm^3$) görülebilir. Tarama testlerinde şüphe pozitif yönde ise diğer laboratuvar testlerine geçilir. Ekstrakte

edilebilir nükleer antijene özgü ANA'lar (özellikle anti-Smith, Anti-dsDna, Anti-Ro/SSA, Anti-La/SSB, Anti-U1RNP vb.), C3 ve C4 komplemanların düzeyleri, antifosfolipid antikorlar (orta veya yüksek titrede antikardiyolipin antikorları IgA, IgG, IgM veya pozitif anti- β 2 glikoprotein antikorları IgA, IgG, IgM) ve lupus antikoagulanı, tam idrar tetkikinde proteinüri görülürse 24 saatlik idrarda protein atılımı, idrar sedimenti analizi, karaciğer fonksiyon testleri ve laktat dehidrogenaz (LDH), kas semptomları varsa kreatin kinaz (CK) bakılmalıdır. ANA testleri, SLE hastalarında %90 ila %95 arasında değişen yüksek duyarlılığa sahiptir, fakat sağlıklı bireylerin %5-20'sinde, özellikle de yaşlı kişilerde pozitif görülebildiği için özgüllüğü düşüktür. Choi ve arkadaşları SLE'li hastaların %6.2'sinin ANA negatif olduğunu bildirmiştir [35]. ANA testi pozitif ve homojen boyanma paterni gösteriyorsa anti-dsDNA düzeyi bakılmalıdır. Anti-dsDNA ve anti-Smith antikorları SLE'ye özgüdür ve düzeyleri hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Yüksek anti-dsDNA düzeyleri lupus nefriti gelişimini öngörebilir. Anti-Smith antikorları lupus için %99'luk bir özgüllüğe sahiptir. Duyarlılığı ise %5-30 olup SLE için oldukça spesifik tanısal bir biyobelirteçtir. Anti-Sm antikorlarının yüksek titreleri, sessiz LN'yi öngörebilir [50,51]. SLE'de yüksek ESR ve CRP düzeyleri inflamasyonu işaret eder, artrit veya serozitte görülebilir. ESR hastalık aktivitesi ile ilişkilidir [38]. C3 ve C4 düşüklüğünün SLE tanısında özgüllüğü düşük olmakla beraber; azalmış C3 ve C4 seviyeleri, hematolojik ve renal alevlenmeler ile korelasyon gösterir [39]. LN'de bir diğer biyobelirteç ise C1q antikorlarıdır. Anti-C1q antikorları, C1q düzeylerini düşürerek immün komplekslerin ve apoptotik cisimlerin temizlenmesini inhibe ederler ve immün kompleksleri glomerüler bazal membrana biriktirerek LN gelişiminde rol oynarlar. Artmış anti-C1q antikor titreleri, %81 ile %97 duyarlılık ve %71 ile %95 özgüllük ile LN'de renal alevlenmeler için öngörücüdür ayrıca anti-C1q titreleri, aktif LN ile ilişkilidir. Anti-C1q'nun yokluğu, LN gelişimi için yaklaşık %100 negatif prediktif bir faktör olduğundan, anti-C1q antikorlarının renal alevlenmeleri öngörmek için invaziv olmayan bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir [40].

2.5. Sle Sınıflandırma Kriterleri

SLE'de güncel sınıflandırma kriterleri 2019'da EULAR/ACR (European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology) tarafından revize edilmiştir. Yeni sınıflandırma kriterlerinde giriş kriteri ANA titresinin $\geq 1:100$ olarak görülmesidir. ANA pozitifliğinin giriş kriteri olarak tanımlanması nadir görülen ANA negatif SLE hastalarını bu sınıflandırmanın dışında bırakmıştır. Diğer sınıflandırma kriterleri klinik ve immunolojik kriterler olarak iki sınıfa ayrılmıştır. Toplam skor 10 ve üzeri ise SLE tanısı için yüksek şüphe uyandırır.



Tablo 2.1. SLE 2019 EULAR/ACR sınıflama kriterleri.

Başlangıç kriteri; ANA$\geq$1:100 olmalıdır.			
Klinik Kriterler	Puan	İmmünolojik Kriterler	Puan
Ateş	2	Anti-dsDNA veya anti-Smith	6
<u>Hematolojik Parametreler</u>		Düşük C3 veya düşük C4	3
Lökopeni	3	Düşük C3 ve C4	4
Trombositopeni	4		
Otoimmün hemoliz	4		
<u>Mukokutanöz Bulgular</u>		Anti-kardiyolipin veya anti-B2glikoprotein veya lupus antikoagülan pozitifliği	2
Skarsız alopesi	2		
Oral ülser	2		
SCLE veya DLE	4		
ACLE	6		
<u>Serozit</u>			
Plevral veya perikardiyal effüzyon	5		
Akut perikardit	6		
Eklem tutulumu	6		
<u>Renal Bulgular</u>			
Proteinüri	4		
>500mg/24h	8		
Sınıf 2 veya 5 LN	10		
Sınıf 3 veya 4 LN			
<u>Nöropsikiyatrik</u>			
Deliryum	2		
Psikoz	3		
Nöbet	5		

Yeni SLE sınıflandırma kriterleri, hem ACR hem de EULAR'ın desteğiyle geliştirilmiştir. ACR 1982'de 'malar rash' olarak tanımlanan; malar eminensler üzerinde, nazolabial kıvrımları korumaya eğilimli, düz veya kabarık sabit eritemli lezyon, güncel kriterlerde akut kutanöz lupus tanımı içindeki lezyonlardan en sık görülen lokal form olarak karşımıza çıkar. Mukokutanöz bulgulara, yeni bir kriter olarak subakut kutanöz lupus eritematozus (SCLE) antitesi eklenmiştir. Bu tanım; ışığa maruz kalan kol, boyun, sırt gibi bölgelerdeki anüler veya papüloskuamöz (sedef benzeri) kutanöz döküntüleri kapsamaktadır. Yine lupusa spesifik olan 'diskoid rash' lezyonları yeni sınıflamada kronik kutanöz lupus olarak tanımlanmaktadır. Eski kriterlerden biri olan 'fotosensivite' yani ışığa karşı aşırı duyarlılık sonucu oluşan deri döküntüleri; yeni sınıflamada tek başına bir kriter değil, malar döküntüler ile ilişkilendirilmiş şekilde yer almıştır [41]. Fotosensivitede ayrııcı tanıda; polimorfik ışık erüpsiyonu, rosacea ve dermatomiyozit zorluk yaratmaktadır [42]. Yine eski kriterlerde bulunan oral ülserlere; zaman içindeki sınıflamalarda nazal ülserler de eklenmiş olup, güncel EULAR/ACR kriterlerinde, izole nazal ülser prevalansı çok düşük bulunduğu için kriterlerden çıkarılmış, oral ülserlerin de lupusa özgüllüğü sınırlı olduğu için ağırlık puanı düşük tutulmuştur. SLE'de skarlaşan alopesi genellikle diskoid lupus döküntüsünün bir sonucu olarak görülse de, skar bırakmayan alopesi daha yaygındır ve güncel kriterlerde 2 puan ile konumlandırılmıştır. Eski kriterlerde 'artrit' olarak tanımlanan eklem bulguları, sonografide belirgin sinoviti görülmeyenlerde de inflamatuvar tutulum olabileceğinden güncel sınıflamada daha geniş bir tabirle eklem tutulumu olarak yer almıştır [43]. Miyozit gibi diğer kas-iskelet sistemi semptomları düşük özgüllükleri ve nadir görülmeleri nedeniyle kriterler arasına alınmamıştır.

Eski sınıflandırmadaki 'serozit' kriteri; EULAR/ACR kriterlerinde, plevral veya perikardiyal efüzyona ve akut perikardite bölünmüştür. Efüzyonların ultrason, röntgen, BT, MR gibi bir görüntüleme yöntemi ile ortaya konulması gerekir. Akut perikardit kriteri ise; perikardiyal göğüs ağrısı (tipik olarak keskin, inspirasyonla kötüleşen, öne doğru eğilmekle düzelen), perikardiyal sürtünme sesi, yeni yaygın ST elevasyonu olan EKG, görüntülemeye yeni veya kötüleşen perikardiyal efüzyonun olması olarak kabul edilmiştir. ACR kriterleri; lökosit sayısı <4000/ mm³ iki

bağımsız ölçüm isterken, SLICC grubu tek bir ölçümün üstün olduğunu göstermiştir, bu görüş EULAR/ACR sınıflandırma kriterlerinde de devam etmiştir. ACR kriterlerinde iki kez 1500/mm³ altında, SLICC kriterlerinde bir kez 1000/mm³ altında lenfosit sayısı göürlmesi olarak tanımlanan lenfopeni kriteri, son derece yaygın ancak lupusa spesifik olmayan bir bulgudur. Bu yüzden, yeni EULAR/ACR kriterleri içinde yer almamıştır. Teşhis için lenfopeni dikkate alınmalıdır ancak yeni sınıflama kriterlerinden biri değildir. Güncel sınıflama; otoimmün hemoliz (retikülositoz, düşük haptogloblin, yüksek indirekt bilirubin, yüksek LDH ve pozitif Coombs testi gibi hemoliz kanıtları olmalı), trombositopeni ve lökopeniyi içermektedir. Periferik yaymada şistositlerle karakterize olan mikroanjiyopatik hemoliz gibi diğer hemoliz biçimleri de SLE'de görülebilir, ancak lupusa daha az spesifiktirler. EULAR/ACR 2019 sınıflandırma kriterleri içinde tümüyle yeni olan tek madde ise ateştir. Vucut sıcaklığının 38,3°C'den yüksek olması 'ateş' terimi olarak kabul edilmiştir. Dikkat edilmesi gereken nokta ise tanımlanan ateşin non-enfeksiyöz bir ateş olmasıdır [41]. SLE'de sinir sistemi tutulumu değişkendir. ACR 1982 kriterlerinde nörolojik tutulum altında; koma, demans, fokal nörolojik defisit, psikoz ve nöbet olmak üzere beş belirti dikkate alınmıştı. SLICC grubu 2012 kriterlerinde nörolojik kriterler içinde nöbet, psikoz, mononörit multipleks (primer vaskülit gibi diğer bilinen nedenlerin yokluğunda), miyelit, periferik veya kraniyal nöropati (primer vaskülit gibi bilinen diğer nedenlerin yokluğunda) ve akut konfüzyon durumu (toksik/metabolik, üremi, ilaçlar dahil başka nedenlerin yokluğunda) yer almıştı. Güncel EULAR/ACR sınıflandırma kriterlerinde ise, bu maddelerin çoğu düşük özgüllükleri nedeniyle listeden çıkarılmıştır. Eski kriterlerde yer alan nöbet ve psikoz, yeni kriterler arasında da yer almaktadır. Psikoz; deliryum dışlandıktan sonra, içgörü olmaksızın sanrılar ve/veya halüsinasyonlar görülmesi olarak tanımlanmıştır. ACR 1982 sınıflandırma kriterlerinde böbrek tutulumu; 500mg/gün üzerinde proteinüri veya kantitasyon yapılmadıysa 3+'den fazla proteinüri veya eritrosit, hemoglobin, granüler, tübüler veya karışık hücresel silendirlerin görülmesi olarak tanımlanıp diğer kriterler ile aynı puandaydı [44]. Yeni kriterlerde silendirler sınıflamadan çıkarılmıştır. Proliferatif sınıflar olan Sınıf III ve IV nefrite tanı skoru olarak, tanı için tamamen yeterli olan 10 puan verilirken, nonproliferatif sınıf II veya V nefritte 8 puan verilmiştir. Çünkü SLE için membranöz veya mezangiyal proliferatif nefritin özgüllüğü daha düşüktür. Proteinüri

kriteri ise, 24 saatlik idrarda 500 mg/gün'den fazla proteinüri veya eşdeğer spot idrar protein-kreatinin oranı olarak yer almıştır [59,60].

İmmünolojik bozukluk; ACR 1982 kriterlerinde, anormal titrede anti-dsDNA veya anti-Smith veya en az 6 aydır pozitif olduğu bilinen yanlış sfiliz testi olarak tanımlanmıştır [44]. SLICC 2012 kriterlerinde ise immünolojik parametreler, ANA pozitifliğine ek olarak; normalden iki kat daha yüksek anti-dsDNA düzeyi, anti-Smith antikor varlığı, anti-fosfolipid antikor pozitifliği (lupus antikoagülan için herhangi bir pozitif test sonucu, orta veya yüksek titrede antikardiyolipin antikorları veya bir kez pozitif gösterilmiş anti- β 2-glikoprotein antikoru, düşük kompleman düzeyleri (düşük C3, düşük C4) ve hemolitik anemi yokluğunda pozitif Coombs testi olarak tanımlanmıştır. Son kriterlerde ise lupusa özgü antikorlar bir alanda, anti-fosfolipid antikorları bir alanda ve düşük komplemanlar bir üçüncü bir alanda gruplandırılmıştır [43]. Dikkat çekilmesi gereken bir nokta ise SLE tanısı için bir kez pozitif görülen anti fosfolipid IgM, IgG veya IgA antikorları yeterli iken; antifosfolipid sendromu (AFAS) için, enfeksiyon ve vasküler olayı takiben olan kısa süreli antikor yüksekliklerini dışlamak için en az 12 hafta arayla olan iki pozitif sonuç gereklidir [47].

2.6 Lupus Nefriti

Lupus nefriti (LN), sistemik lupus eritematozuslu (SLE) hastaların yaklaşık %30-60'ını etkileyen oldukça önemli bir tutulum şeklidir. LN, SLE hastalarının %40'ında, tanıdan sonraki 5 yıl içinde ortaya çıkar. Lupus nefritli hastaların % 4.3-10.1'lik kısmı ise son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerler. LN patogenezinde; immün komplekslerin glomerüler birikimi, ardından oluşan inflamatuvar yanıt, tubulointerstisyel hasar, podositopati ve vasküler lezyonlar karşımıza çıkmaktadır. Hastalar klinik olarak asemptomatik seyredebileceği gibi, akut nefritik sendrom, nefrotik sendrom veya hızlı ilerleyen böbrek yetmezliği ile de prezente olabilirler.

Lupus nefriti gelişiminde genetik etmenlerin rolüne bakıldığında ise yapılan çalışmalarda; HLA-DR4 ve DR11 taşıyıcılarının lupus nefritine karşı korunduğu, bunun aksine HLA-DR3 ve DR15 taşıyanlarda artmış lupus nefriti riski olduğu görüldü [48].

Lupus nefriti patogeneğinde belki de en önemli mekanizma immün komplekslerin birikimidir. İmmün kompleks birikimini takiben, bir kemokin olan CCL-2, interferon (IFN), tümör nekroz faktör (TNF), nitrik oksit (NO) gibi inflamatuvar mediatörler eksprese edilir. IFN; bowman kapsülü parietal hücrelerine hasar verirken, NO ise podosit kaybına sebep olur. Lupus nefritinde hem B hücreleri hem de T hücreleri klonal olarak çoğalır. IFN, IL-21 ve IL-17 gibi çoklu T hücre sitokinleri de salgınır [49]. Lupus nefritli hastalarda; makrofajların sayıları artar. Aktive olan makrofajlar metalloproteinaz (MMP) ve katepsin aktivitesi kazanırlar. Bu durum da böbreklerde anormal doku remodelingine sebep olur. CD141+ dendritik hücrelerin bu inflamatuvar süreçte böbreklere sızdığı ve fibrozisten sorumlu olduğu düşünülmektedir [50]. Podositler ve endotel hücreleri, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin glomerüler bazal membrandan çift yönlü difüzyonu ile etkileşime girerler. Podositler, endotel hücre sağkalımını destekleyen anjiyopietin-1 ve vasküler endotelial büyüme faktörü-A (VEGF-A) salgırlar. VEGF-A'nın azalması lupus nefriti gelişiminde önemlidir. Hasarlı endotel hücreleri ve podositler, mitokondriyal strese neden olarak glomerüler hasarı artıran endotelin-1'i üretirler. Yetişkinlerde podosit rejenerasyonu sınırlı olduğundan, podosit kaybı sonunda glomerüloskleroza yol açar. Nefronlar kayboldukça kompanzatuvar mekanizmalar kalan nefronlarda intraglomerüler basınçta ve glomerüler streste artış yaratır [51]. İnflamasyon sırasında tübüler kılcak ağdaki perisitler, kılcak damarlardan ayrışıp interstisyuma göç ederler ve miyofibroblastlara dönüşürler. Perisitler azaldıkça VEGF-A azalmasına bağlı olarak damarsal yapılarda seyrekleşme gözlenir. Doku hipoksisi ve hipoksik stres neticesinde indüklenen heparinaz, proteinürüyü engelleyen bazal membranın glikokaliks yapısını bozar. VEGF-A kaybı, inflamasyona bağlı oksidatif stres, artan enerji talepleri, sitokinler tarafından endotel hücre hasarı, artan endotelin salgınımı, hipertansiyon ve aneminin tümü intraglomerüler hipoksiye ve zedelenmeye katkıda bulunur [36,37]

Lupus nefriti, SLE'de morbidite ve mortalite için majör bir risk faktörüdür. LN'li hastaların %10'unda SDBY gelişir. Bu risk, sınıf 4 LN'de 15 yılda %44'e kadar çıkabilir [53]. Çalışmalarda lupus nefritli hastalarda mortalite riskinde LN olmayan gruba göre artış olduğu gösterilmiştir. Lupus nefritinde remisyon sağlanabilirse 10 yıllık sağ kalımın %46'dan %95'e yükseldiği görülmüştür [54].

Lupus nefritli hastalar genelde asemptomatiktir. Semptom varlığı veya fizik muayeneden ziyade, idrar incelenmesi ve böbrek fonksiyonlarının ölçülmesi ile klinisyende lupus nefriti şüphesi oluşmaktadır. Bu yüzden renal klinik semptom olmasa bile tüm SLE tanılı hastalar; tanı anında ve sonrasında her vizitte, en az yılda bir kez, aynı zamanda hastalık alevlenmesinde, mutlaka lupus nefriti açısından idrar tetkiki, idrar sedimenti, 24 saatlik idrarda protein atılımı ve böbrek fonksiyon testleri ile kontrol edilmelidir. Lupuslu hastalardaki böbrek fonksiyon bozukluklarında, böbrek hasarı yapabilecek diğer sebepler dışlanmalıdır. Bu sebepler dışlandıktan sonra lupus nefritinden şüphe ediliyorsa kesin tanı ve sınıflama için böbrek biyopsisi yapılmalıdır. Böbrek biyopsisi lupus nefritinde esas tanı koydurucu incelemedir. Böbrek biyopsisi yapmak için net eşik proteinüri değerleri kesin olarak tanımlanmamıştır. Spot idrarda protein/kreatin > 500 mg/gün, 24 saatlik idrarda 500 mg/üzerinde proteinüri, bozulmuş böbrek fonksiyon testleri veya aktif idrar sedimenti olması durumunda diğer sebepler dışlandıktan sonra böbrek biyopsisi yapılması gerekli görülmektedir. Yeterli bir biyopsi numunesi en az 10 glomerül içermelidir. Materyal ışık mikroskobu (LM), elektron mikroskobu (EM), immüno Floresan (IF) inceleme ile IgG, IgA, IgM izotipleri, kappa ve Lambda hafif zincirleri ve C3 ve C1q kompleman bileşenleri dahil olmak üzere detaylıca incelenmelidir [55].

Tablo 2.2. Lupus nefriti olan hastaların klinik belirtilerinin prevalansları [56].

Klinik Manifestasyon	Prevelans
Proteinüri	%100
Nefrotik düzeyde proteinüri/nefrotik sendrom	%50
Mikroskopik hematüri	%80
Makroskopik hematüri	%5
Tübüler anormallikler	%70
Hipertansiyon	%30
Eritrosit silendirleri	%30
Diğer silendirler	%30
Böbrek fonksiyonlarında hızlı ilerleme	%15
Böbrek yetmezliği	%60

Lupus nefriti; Uluslararası Nefroloji Derneği/Renal Patoloji Derneği (ISN/RPS)'nin 2003 yılı sınıflandırması ve bunun 2018'deki revizyonu baz alınarak 6 histolojik tipte incelenmektedir. Sınıf 1 minimal mezengial lupus nefritidir. Prevelansı erişkinlerde %1 civarındadır. LM'de normal glomerül görünümü, IF'de mezangiumda immün kompleks birikintileri ve EM'de podosit füzyonu veya podosit silinmesi ile karakterizedir. Sınıf 1 LN'de görülebilecek semptomların hiçbiri böbrek ile ilgili değildir, bu nedenle bu sınıf nadiren teşhis edilir veya biyopsi yapılır. Sınıf II mesangial-proliferatif LN tüm vakaların %7-22'sini oluşturur. Biyopside saf mezangiyal hiperselülarite veya mezangiyal immün kompleks birikimleri ile mezangiyal matris genişlemesinin görülmesi, LM incelemesinde subepitelyal veya subendotelyal immün kompleks birikimleri olmaması kriterleri ile belirlenmiştir. 2018'deki revizyonda, mezengial hiperselülarite tanımı hiler bölge hariç mesangial alanda tamamen matriks tarafından çevrelenmiş ≥ 4 çekirdek olması olarak güncellenmiştir. Bu sınıf genellikle izole hematüri, düşük dereceli proteinüri ve normal böbrek fonksiyonu ile kendini gösterir [57]. Sınıf III fokal LN ve sınıf IV diffüz LN proliferatif değişikliklerin görüldüğü sınıflardır. Bu iki grup en kötü prognoza sahip olanlardır. 2018'deki revizyonda 'proliferatif' tanımı 'hiperselülarite' ile değiştirilmiştir. Fokal LN; segmental veya global ekstrakapiller veya endokapiller proliferatif lezyonlar (hiperselülarite) veya mezangiyal değişiklikler olan veya olmayan fokal subendotelyal immün kompleks birikintileri olan inaktif glomerüler skarlar görülmesi olarak karakterize edilmiş olup, bu sınıf için bu tür lezyonlar glomerüllerin %50'sinden azını içermektedir. Bu hastalar; hematüri, proteinüri, nefrotik sendrom veya böbrek yetmezliği ile prezente olabilmektedirler. Diffüz LN'de glomerüllerin %50'den daha fazlası tutulmuştur. Sınıf 4 LN; diffüz segmental ve diffüz global olarak kendi içinde iki gruba ayrılmaktadır. Segmental veya global ekstrakapiller veya endokapiller proliferatif lezyonlar (hiperselülarite) veya tipik olarak mezangiyal değişiklikler olan veya olmayan diffüz subendotelyal birikintilere sahip inaktif glomerüler skarlar bulunması ile karakterize edilmiştir. Segmental lezyonlar; glomerüler kümenin yarısından daha azını etkileyen lezyonlar için, global lezyonlar ise glomerüler kümenin yarısından fazlasını etkileyen lezyonlar için kullanılmıştır. 2018'deki revizyon ile bu sınıf için segmental-global ayrımının önemi kalkmış, lezyonlarda adezyon ve fibrinoid nekroz olup olmaması önem kazanmıştır [58]. Klinik prezentasyonu; sınıf III ile benzer şekilde hematüri, proteinüri, nefrotik

sendrom veya böbrek yetmezliği şeklinde görülebilir. Sınıf IV en yaygın görülen ve SDBY'ye ilerleme riski en yüksek olan sınıftır. Ortalama prevalansı %50'dir [59]. Sınıf IV hastalarının yaklaşık %15-30'unda remisyona ulaşılmaz ve remisyona ulaşanların da %15-30'unda nüks gelişir [60]. Sınıf V; membranöz LN'nde ise mezangiyal değişiklikler ve immün kompleks birikintileri olan veya olmayan diffüz veya granüler subepitelyal immün kompleks birikintileri görülür. Prevalansı %20 civarındadır. Proteinüri, hematüri ve sıklıkla da nefrotik sendrom şeklinde prezente olur, genellikle böbrek yetmezliği ile karşılaşılmaz [61]. Sınıf VI LN; global skleroz ise glomerüllerin >%90'ında glomerüloskleroz görülmesi olarak tanımlanmıştır. Bu grup hastalarda; böbrek yetmezliği, proteinüri ve hematüri sıklıkla görülmektedir. Son revizyonda özellikle podositopati ve tübolointerstisyel hasarlanmaya ilgi arttığı görülmüştür [62].

2.6.1 Lupus Nefritinde Prognoz

Lupuslu hastalar ile yapılan yedi tek merkezli çalışmada, hastaların %31-48'inde lupus nefriti geliştiği görüldü. Mok ve arkadaşlarının 1976'dan 1997'ye kadar yaptıkları bir çalışmada incelenen 406 lupus hastanın 183'inde biyopsi ile kanıtlanmış LN gelişti. Hastaların %78'inde SLE tanısı konduğu sırada LN yoktu. SLE tanısı ile böbrek hastalığının gelişimi arasındaki ortalama süre ise $52,6 \pm 5$ aydı [63]. SLE seyrinde nefrit geliştiren hastaların geliştirmeyenlere göre daha genç ve erkek cinsiyet ağırlıklı olduğu görülmüştü. LN hastalar, LN olmayan hastalarla karşılaştırıldığında ortalama yaş sırasıyla 31,3 (SD = 11,9 yıl) ve 36,9 (SD = 13,6 yıl) idi ($p < 0,001$) [64]. Galindo-Izquierdo ve ark. Erkeklerde kadınlardan önemli ölçüde daha yüksek LN gelişme riski olduğunu saptamıştır (olasılık oranı (OR) = 2,57, %95 güven aralığı (CI) 2,02–3,29, $p < 0,001$) [65]. Başka bir çalışmada ise Afrikalı, Asyalı ırk veya Hispanik etnik kökenli hastaların, beyaz ırk hastalara kıyasla LN geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu tanımlamıştır [64].

Sınıf IV LN, ilk biyopsilerde ve tekrar yapılan biyopsilerde en sık görülen histolojik alt tip olarak görülmüştür. İlk biyopsilerde en az bildirilen sınıflar ise sınıf I ve sınıf VI idi. Narvaez ve ark. tarafından, tekrar biyopsi uygulanan LN'li 686 hasta incelenmiş; hastaların %40-76'sında bir LN sınıfından diğerine histolojik dönüşüm meydana geldiği görülmüştür. Sınıflar arası dönüşümlerin, proliferatif lezyonlara (sınıf III ve sınıf IV) kıyasla proliferatif olmayan lezyonlarda (sınıf II ve sınıf V)

daha yaygın olduğu görülmüştür [66]. Plantinga ve ark. tarafından yapılan çalışmada, yeni tanı alan 344 SLE hastası incelenmiş; SDBY gelişme insidansını siyah hastalarda 13.8/1000 kişi/yıl ve beyaz hastalarda 3.3/1000 kişi/yıl olduğunu göstermiştir. SDBY gelişme süresi ise ortalama 4,1 yıldır [67]. LN'de SDBY için raporlanan en sık belirteç, yüksek serum kreatinin (serum kreatin >1.5 mg/dL) idi. Hipokomplementemi, sınıf III, IV ve VI LN, yüksek sistolik kan basıncı, erkek cinsiyeti, ileri yaş ve siyah ırk SDBY gelişim riskini arttıran diğer durumlardır [68].

Lupus nefritinin prognozunda önemli olduğu düşünülen bazı detaylar çalışmalarla belirlenmiştir. Bu çalışmalara göre; proteinüri seviyelerinin tedavi ile erken düşüşü SDBY gidişatta önemli bir kriterdir. Bir çalışmada; 6 aylık tedavi boyunca proteinüri düzeyleri erken düşen hastaların, sürekli olarak yüksek seviyede proteinürisi olan hastalarla karşılaştırıldığında uzun vadeli SDBY gelişiminde daha olumlu sonuçlar verdiği gözlenmiştir [69]. Üç çalışmadan oluşan başka bir seride ise iyi uzun vadeli böbrek hasarı gidişatının en yararlı klinik belirleyicisinin tedavinin başlangıcından itibaren 12.aydaki proteinüri seviyelerinin 0.7-0.8 g/gün'ün altında olması olduğu sonucuna ulaşılmıştır [70].

İdrar sedimenti analizindeki hücresel silendirler, lupus nefriti açısından klinik şüphe oluşturur ve eskiden SLE sınıflandırma kriterlerine dahil edilmiştir. Aynı zamanda bu hücresel elemanlar nefritin alt sınıfını belirlemede de faydalıdır. Örneğin hematüri çoğunlukla proliferatif hastalıkla ilişkilidir. Hematürinin lupus nefriti için prognostik bir önemi gösterilememiştir. Bunun sebebinin; idrar sediment incelemesinin toplanan idrarın miktarına, idrarın gün içindeki toplanma zamanına ve bakılan laboratuvara veya bakan kişiye göre farklılıklar arz etmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir [71].

Özetle prognozda kötü yönde rol oynayan klinik faktörler; erkek cinsiyeti, genç yaş, hipertansiyon, artan serum kreatinin, Afro-Amerikan ırk, histolojik faktörlerden proliferatif hastalık, yüksek aktivite ve kroniklik indeksi, glomerüloskleroz ve kresent, interstisyel inflamasyon, tübüler yaralanma ve interstisyel fibrozistir [72]. Tedavinin ardından öngörülen kötü prognoz kriterleri ise; uzmanlaşmış bir merkeze erişim eksikliği, idame immünosüpresif tedavinin verilmemesi, tedavi sonrası 12. ayda < 0,7–0,8 g/dl proteinüri eşiğine ulaşamama ve 12. aydaki tekrar böbrek biyopsisinde yüksek aktivite indeksinin görülmesidir

[72,73]. Lupus nefritli hastaların %10-30'u immünsupresif tedaviye rağmen tanıdan ortalama 15 yıl içinde SDBY'ne ilerler. Bu hastalarda renal veya ekstra-renal alevlenmeler meydana gelebilir. SDBY olan hastalar klinik ve serolojik aktivite yokluğunda veya düşük aktivite düzeylerinde renal transplantasyon için iyi adaylardır. Orta-yüksek titrede lupus antikoagülanu pozitif olan hastalar ise trombotik komplikasyonlar için risk altındadırlar [75].

2.6.2. Lupus Nefritinde Böbrek Biyopsisi

1979 NIH konferans raporunda lupus nefritinin aktif ve kronik lezyonlarla ilgili kavramları literatüre dahil edilmiştir. Bu raporda, aktivite indeksi (AI) için parametreler, dört glomerüler lezyonu ve bir tubulointerstisyel lezyonu; kroniklik indeksi (CI) için parametreler, iki glomerüler lezyonu ve iki tubulointerstisyel lezyonu içermekteydi. Her parametre 0 ile 3+ arasında puanlanmıştı. Güncel NIH skorlama sisteminde aktif lezyonlar için listelenen parametreler; endokapiller hiperselülariteye yani glomerüler hücre proliferasyonu, lökosit eksüdasyonu, karyorekzis/fibrinoid nekrozunu, hücresel hilallerin varlığını, sözde hiyalin birikintilerinin kapsamı ve interstisyel inflamasyonun derecesiydi. Glomerüler hücre proliferasyonunun, karyorekzis/fibrinoid nekroz ve hücresel hilallerin varlığının değerlendirilmesi için tüm parametreler, etkilenen glomerüllerin yüzdesine göre (<%25, 1+; %25-%50, 2+; ve >%50, 3+) 0 ile 3+ arasında puanlanmıştı. Lökosit eksüdasyonu, hiyalin birikintileri ve interstisyel inflamasyon derecelerine göre hafif/az (1+), orta (2+) ve şiddetli/yoğun (3+) olarak puanlanmıştır. Global veya segmental glomerüler skleroz, kresent (fibröz hilal) varlığı, tübüler atrofi ve interstisyel fibroz, kronik lezyonların parametreleri olarak listelendi. Maksimum puanlar aktif lezyonlar (AI) için 24 ve kronik lezyonlar (CI) için 12 idi. AI'si 11 veya daha fazla ve CI'si 3 veya daha fazla olan hastalar böbrek yetmezliği gelişimi açısından yüksek risk taşımaktaydı [74,75]. Arce-Salinas ve ark. , AI skoru 9'dan yüksek olan diffüz proliferatif lupus nefriti olan hastaların, AI skoru 9'dan küçük veya eşit olan hastalardan daha yüksek kronik böbrek yetmezliği gelişme riskine sahip olduğunu bildirmiştir. Schwartz ve ark. şiddetli lupus nefriti için tedavi edilen hastalarda yaptıkları çalışmada AI ve CI'nin böbrek yetmezliğini veya ölümü tahmin etmede önemli öngörücüler olduklarını belirtmiştir. Orijinal ISN/RPS sınıflandırması 2018 de revize edilerek, NIH indekslerinin, sınıf 3 ve sınıf 4 için tanımlanan A, C ve

A/C alt sınıflarının yerine geçerek ISN/RPS sınıflandırmasına dahil edilmesi önerildi. Bu revizyon; karyorekzisi fibrinoid nekrozdan ayırmak ve nötrofil infiltrasyonu ile birleştirmek, AI'daki hücrel hilallerin yanı sıra fibrocellüler hilalleri dahil etmeyi önermişti[76,77].

Tablo 2.3.NIH aktivite ve kronisite indeksleri

Aktivite İndeksi	Puan
Endokapiller hiperselülarite	0-3
Nötrofiller/Karyoreksis	0-3
Hyalin birikimler/wire loops	0-3
Fibrinoid nekroz	(0-3)X2
Hücrel veya fibrinoid kresent	(0-3)X2
İnterstisyel inflamasyon	0-3
Kronisite İndeksi	
Global glomeruloskleroz	0-3
Fibröz kresent	0-3
Tübüler atrofi	0-3
İnterstisyel fibrozis	0-3

Klinik LN şüphesinde; LN sınıfını belirlemek aynı zamanda da AFAS ilişkili nefropati, IgA nefropatisi, hipertansif nefroskleroz, diyabetik nefropati, ince bazal membran hastalığı gibi tanıları dışlamak için böbrek biyopsisi yapılmalıdır. Böbrek biyopsisi sonucu aynı zamanda tedavi kararı ve sürveyansı etkiler. İlk böbrek biyopsisinde Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) kroniklik indeksinin uzun vadeli prognostik değeri, 1983'te Austin ve arkadaşları tarafından önerilmiş, ancak daha sonra Lupus Nefriti Ortak Çalışma Grubu tarafından bu öneri doğrulanamamıştır [80]. Ayrıca böbrek biyopsisi ile glomeruler ve tubulointerstisyel alandaki hasarlanmasının boyutu hakkında bilgi sahibi olunur. Sınıflandırma kriterleri her ne kadar glomeruler hasara odaklansalar da; interstisyumda immün kompleks birikimi,

Bowman kapsülünün yırtılması, jukstaglomerüler hücreler tarafından kriptik antijen sunumu, inflamatuvar hücreler interstisyel infiltrasyonu ve bunların sonucu olarak görülen tübüler atrofi gibi tubulointerstisyel hasarlar da nefritin prognozunda oldukça önemlidir [81].

Lupus nefritinde tekrar biyopsi yapılması son yıllarda oldukça tartışmalı bir konudur. Tekrar böbrek biyopsisi endikasyonu şu şekilde tanımlanmıştır; tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önceden belirlenmiş protokol doğrultusundaki zamanda, rezidüel aktivite ile gecikmiş iyileşme arasında ayırım yapmak için kısmi yanıt tekrar biyopsisi, immünoşüpresif tedavinin kesilmesini desteklemek için tekrar biyopsi ve tedavi edilebilir aktif yaralanmaya karşı nefrosklerozun derecesini belirlemek için kronik böbrek hastalığı (KBH) ilerlemesi için tekrar biyopsi [82]. Tanısal böbrek biyopsisinin uzun vadeli böbrek tutulumunun prognozu için öngörücülüğü kanıtlanmamıştır, ancak en az 6 aylık indüksiyon tedavisi ardından yapılan tekrar biyopside glomerüler ve interstisyel inflamasyonun kalıcı histolojik kanıtı, glomerüler kapiller immün kompleksler ve tübüler lümenlerdeki makrofajlar görülmesi uzun vadede serum kreatin değerinin iki katına çıkması riski açısından öngörücü oldukları gösterilmiştir [81,82]. Tekrarlanan böbrek biyopsilerindeki yüksek NIH aktivite indeksi skorları nefrit nüksünün öngörücü faktörü olarak bulunmuştur. Yüksek NIH kroniklik indeksi skorları, özellikle tubulointerstisyel alandaki kronik hasar, uzun vadede kötü nefrit prognozu ile ilişkilendirilmiştir [82]. İlk biyopside proliferatif lupus nefriti olanlarda tekrar biyopside proliferatif değişimlerin devam ettiği, ilk biyopside sınıf 2 ve sınıf 5 lupus nefriti olanlar alevlenme nedeni yapılan tekrar biyopside proliferatif değişiklikler olduğu görülmüştür. Bu yüzden alevlenme sebebiyle böbrek biyopsisinin tekrarlanması, ilk biyopside sınıf 2 veya 5 lupus nefriti olan hastalar için tedavi yoğunlaştırılması seçeneğini doğuracağı için en çok faydanın sağlandığı durumdur [85]. Hastalar idame immün supresyondayken (tedaviye başladıktan 12-18.aylarda), Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) aktivite ve kroniklik indeksleri tekrar biyopsilerle ölçülmüş. 10 yıllık takipten sonra, ikinci biyopsisinde kalıcı aktivite (aktivite indeksi >2) olan hastalarda serum kreatinini ikiye katlama olasılığı yaklaşık %56 iken, aktivite indeksi ≤ 2 olan hastalarda %20 olduğu gösterilmiştir. Tekrar biyopside kroniklik

indeksi <3 olan hastalarda ise 10 yıllık böbrek sağ kalımının >%90 olduğu, kroniklik indeksi >6 olanlarda ise sağ kalımın %55 olduğu gösterilmiştir [86].

2.6.3. Lupus Nefritinde Tedavi

Lupus nefritinde tedavinin esas amacı, kronik böbrek hasarı ve son dönem böbrek yetmezliğine gidişi önlemektir. LN klinik olarak belirgin hale geldiğinde, immün komplekslerin birikimi nedeniyle böbrek zaten orta veya ciddi derecede inflamasyona maruz kalmıştır. Bu nedenle hastalar, renal enflamasyonu baskılamak için bir anti-inflamatuvar ajan, yeniden immün kompleks oluşumunu ve renal birikimini engellemek için de güçlü bir immünosupresif ajanla kombinasyon şeklinde tedavi edilir. Bu aşama tedavinin indüksiyon fazı olup genellikle 3-6 ay sürer. İndüksiyon fazını; uzun, ancak daha az yoğun, genellikle yıllar süren bir idame fazı izler. İdame tedavisin süresi ise tartışmalıdır. İndüksiyon ve idame tedavileri, genel hasta sağ kalımını 5 yılda yaklaşık %80'e çıkarmıştır. 12 aylık tam renal yanıt oranları ise %10 ile %40 arasında değişmektedir. Lupus nefritli hastaların %30'u ise tedaviye rağmen SDBY'ye ilerler [85,86]. LN alevlenmeleri de kronik böbrek hasarına gidişte önemlidir ve hastaların %25'inde alevlenmeler meydana geldiği gösterilmiştir [89].

Tüm lupus hastaları eğer kontrendikasyon yoksa ve hali hazırda kullanmıyorlarsa antimalaryal ilaçla tedavi edilmelidir, çünkü antimalaryal ilaç kullanmamanın lupus nefritinde başarısız sonuçla gidebileceği gösterilmiştir. LN için yaygın olarak kabul edilen güncel tedavi rejimleri doğrultusunda indüksiyon tedavisi; inflamasyonu baskılamak için yüksek doz kortikosteroidlerin yanında immünsüpreyon için MMF veya siklofosfamid tedavisini içerir. Siklofosfamid oral veya intravenöz olarak, intravenöz olarak standart dozda (NIH rejimi olarak adlandırılır) veya düşük dozda (Euro-lupus rejimi olarak adlandırılır) verilebilir. 3-6 ay indüksiyon tedavisi ardından immünsüpresyonu, anti-inflamatuvar etkiyi sürdürmek ve alevlenmeyi önlemek için mikofenolat mofetil (MMF) veya azatiyopürin (AZA) ile idame tedaviye geçilir [90]. İndüksiyon tedavisinde; standart doz siklofosfamidin, tek başına kortikosteroidlere göre uzun vadeli böbrek sağkalımını iyileştirdiği gösterilmiştir. İndüksiyon tedavideki siklofosfamidin toksisite endişesi nedeniyle, MMF ve siklofosfamidin doğrudan karşılaştırıldığı bir çalışmada, 6 aylık tedaviden sonra renal yanıtların indüksiyonun eş değeri olduğu gösterilmiştir. Beyaz ırkta daha iyi etkinlik ve daha az

toksisite temelinde, sınıf III-IV ($\pm V$) LN'nin başlangıç tedavisi olarak glukokortikoidlerle (0,5 mg/kg/gün) kombinasyon halinde düşük doz intravenöz siklofosfamid (3 ayda toplam doz 3 g) önerilmiştir [91]. Saf sınıf V LN'si olan hastalarda yapılan bir çalışma, glukokortikoidlerin intravenöz siklofosfamid ile kombinasyonunun (iki ayda bir 6 puls 0,5–1 g/m²), tek başına glukokortikoidlerden daha etkili olduğunu göstermiştir. Glukokortikoidlerin siklosporin ile kombinasyonunun önemli oranda nefrotik sendrom nüksüne sebep olduğu görüldüğü için, bu kombinasyon önerilmemiştir. Yine sınıf 5 LN grubunda yapılan başka bir çalışmada, yüksek doz intravenöz siklofosfamide ile MMF karşılaştırılmış, MMF grubunda daha olumlu antiproteinürik etki gösterilmiştir. Hem antiproteinürik etkisinin daha olumlu olması hem de gonadal toksisitesinin daha az olması nedeni sınıf 5 LN'de indüksiyon tedavisinde MMF önerilmiştir [92]. Kortikosteroidlerin devam edilme süresine yönelik tartışmalar mevcuttur. Yapılan küçük gruplu bir çalışma; siklofosfamid veya MMF ile indüklenen proliferatif LN'li hastalarda, en azından kısmi bir yanıt elde etmiş ve ≤ 20 mg prednizolona azaltılmış 15 hastayı içermiştir. 3 hafta sonra 8 hastada prednizon 5-7.5 mg/gün'e düşürülüp bu dozdan devam edilmiş. 7 hastada ise 17. haftada prednizon tamamen kesilmiş. Hastalar ortalama 12 ay takip edilmiş. Her iki grupta da son noktanın renal veya majör renal olmayan nüks olduğu görülmüş. Geri çekilme grubundan sadece bir hastada (%14; bir renal alevlenme), ancak düşük doz prednizon devam eden hastalarının %50'sinde (üç renal ve bir majör renal olmayan alevlenme) nüks meydana geldiği görülmüştür [93].

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) blokajına rağmen proteinürisi >1 g/gün olan sınıf II LN için, tek ajan olarak düşük -orta dozlarda glukokortikoidler (prednizon 0,25–0,5 mg/kg/gün) veya glukokortikoidlerin azatiyopürin (1-2 mg/kg/gün) ile kombinasyon halinde kullanılması önerilmiştir. Podositopatisi olan veya interstisyel nefriti bulunan sınıf I LN vakalarında tek başına veya immünosüpresif ajanlarla kombinasyon halinde glukokortikoidler kullanılabilir [94]. İndüksiyon tedaviden sonra iyileşen hastalar için, yanıt pekiştirmek ve alevlenmeleri önlemek için idame immünsupresyon önerilmiştir. İdame tedavisinde azatiyopürin ve MMF karşılaştırıldığında, düşük doz intravenöz siklofosfamid ile ilk tedaviden sonra idamede daha olumlu yanıtlara MMF ile ulaşıldığı gösterilmiş ve aynı zamanda

MMF ile daha az tedavi başarısızlığı gösterilmiştir. Fertilite beklentisi olan hastalarda mümkün olduğunca düşük dozda siklofosfamid tercih edilmelidir [94]. MMF dozları özellikle GFR<30 olan hastalarda toksisite nedeniyle sıklıkla titre edilmelidir. Hastaların %30-40'ından daha azında 6 ayda tam renal remisyona ulaşılırken bazı hastalarda refrakter hastalık nedeniyle yanıt süresi 2 yıla uzayabilir. Tedaviden 3-4 ay sonra düzelme göstermeyen, 6-12 ay sonra kısmi yanıt vermeyen veya 2 yıl sonra tam yanıt alınamayan hastalarda alternatif bir ajana geçilmesi önerilmiştir. Siklofosfamidden yanıt alınamadıysa MMF'e, MMF'ten yanıt alınamadıysa siklofosfamide geçilmesi önerilmiştir. Yanıtsızlık durumunda monoterapi rituksimab verilebilmektedir [95].

Yüksek doz kortikosteroid kullanımında toksik etkilerin hasta uyumunu zorlaştırdığı düşünülürse, steroid dozunu azaltacak veya ortadan kaldıracak bazı alternatif tedavilerin kullanımına yönelik klinik çalışmalar gündeme gelmiştir. Lupus nefriti için kompleman inhibitörleri, kinolon immünomodülatörleri ve proteazom inhibitörleri ile çalışmalar yapılmıştır. İnsan LN çok az çalışma olmasına rağmen çeşitli hayvan çalışmaları, LN'de alternatif kompleman yolunu bloke etmenin nefritte yararlı etkileri olduğunu göstermiştir. C5 monoklonal antikoru olan eculizumab ve C5a reseptör blokeri (CCX168) gibi alternatif kompleman yolunu bloke eden ajanlar, C5a'nın kemotaktik ve lökosit aktive edici özelliklerini inhibe ederek ve renal hücrelere doğrudan zarar verebilecek C5b-9'un (membran atak kompleksi) oluşumunu önleyerek potansiyel olarak renal inflamasyonu ve hasarı azaltabilir [96]. Bir kinolon olan laquinimod, proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunda rol oynayan NFκB'nin aktivasyonunu bloke eden bir ajandır. Lupus nefritli küçük bir hasta grubunda yapılan faz 2 denemesi, standart tedavi rejimine laquinimod eklendiğinde 6 ayda böbrek fonksiyonunda iyileşme ve proteinüride azalma olduğunu göstermiştir. Bu çalışma daha büyük hasta gruplarında tekrarlanmalıdır, steroidlerin doz azaltımında bu ajanın önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir [97]. Proteazom inhibitörlerinden bortezomid ve karfilzomib esas olarak plazma hücresi malignitelerinin tedavisinde kullanılır. Boronik asit proteazom inhibitörleri, plazma hücrelerini öldürür, dolayısıyla otoantikor üretimini azaltır. Sonuç olarak immün kompleks oluşumunu ve immün kompleks aracılı böbrek hasarını durdurması veya azaltması beklenir [98]. Abatacept ile CD28/CD80 ko-stimülatör yolağını bloke

etmenin, siklofosfamid ile kombinasyonun nefrit üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada; abatacept, düşük doz siklofosfamide eklendiğinde remisyon indüksiyonda herhangi bir faydası görülmemiştir. Ancak abatacept ve siklofosfamid ile 6 ayda tam renal remisyona ulaşan hastalar, herhangi bir idame immünosupresif tedavi olmaksızın 6 ay daha takip edilmiş ve 12. ayda, abatacept kolundaki hastalarda idame azatiyopürin alan plasebo kolundaki hastalardan daha az SLE alevlenmesi olduğu gözlenmiştir. B hücresi hayatta kalma faktörü olan BLyS monoklonal antikoru olan belimumab ile yapılan bir başka çalışmada, belimumab alan hastalarda doza bağlı renal alevlenme oranlarında azalma yönünde olduğu görülmüştür [99].

Rituksimabın ciddi SLE hastalarında hastalık aktivitesinde anlamlı bir azalmaya neden olduğunu ileri sürmektedir, bu nedenle standart immünsüpresif tedaviye eklenir. Bununla birlikte, Rituksimabın SLE'li çoğu hastada B hücrelerinin önemli bir tükenmesini tetikleyebildiği açık olmasına rağmen, Rituksimab uygulamasının bu durumun farklı patojenik mekanizmaları üzerindeki tüm sonuçları tam olarak açıklanmamıştır. Bu bağlamda Rituximab tedavisinin serum otoantikörlerinin titreleri üzerinde değişken bir etkiye sahip olduğu, plazma immünoglobulin düzeyleri üzerinde ise anlamlı olmayan bir etkisinin olduğu açıklanmıştır. Ek olarak, bu biyolojik ajanı alan SLE hastalarının, B hücreleri tarafından kostimülatör moleküller CD40 ve CD80'in ekspresyonunda azalma gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca Rituksimab tedavisi, T hücrelerinde CD40L'nin aşağı regülasyonu ve aynı zamanda bu lenfositlerdeki aktivasyon belirteçlerinin ekspresyonunda azalma ile ilişkilidir. Buna göre B lenfositlerinin SLE patogenezinin sadece otoantikör sentezi yoluyla katılmadığı, dolayısıyla Rituksimabın terapötik etkisini farklı mekanizmalarla gösterdiği ileri sürülmüştür [92].

Kalsinörin inhibitörleri siklosporin ve takrolimüs, lökositlerden inflamatuvar sitokinlerin salınmasını önleyerek ve ayrıca T hücresi aktivasyonunu bloke ederek etkilerini gösterirler. Bu ajanlar, LN tedavisinde MMF ve kortikosteroid rejimine eklenmiş ve 6 aya kadar remisyonu indüklemeye siklofosfamide göre üstün olduğu gösterilmiştir [101]. Kortikosteroidler ile birlikte LN indüksiyonunda kullanıldığında da, proliferatif LN için MMF kadar etkili oldukları bulunmuştur [102].

2.6.4. Lupus Nefritinde İzlem

Lupus nefritli hastalar EULAR'ın tavsiyesine göre düzenli olarak takip edilmelidir. Hastaların vücut ağırlıkları, kan basınçları her vizitte kontrol edilmelidir. Lupuslu hastalardaki artmış serviks kanseri insidansı nedeniyle kadın hastalar yıllık serviko-vajinal muayenelerini yaptırmalıdır. Artan enfeksiyon riski nedeniyle özellikle immünsupresif tedavi alan hastalarda yıllık immunglobulin ölçümü yapılmalıdır. Tam kan sayımı, serum kreatinin, GFR, albümin, proteinüri, idrar sedimenti analizi, serum C3 ve C4, anti-dsDNA antikor seviyeleri izlenir [100,101]. Proteinüri için sabah ilk idrar örneği veya 24 saatlik idrar kontrol edilebilir. Serum C3 ve C4 seviyeleri aktif nefrit için orta düzeyde özgüdür. Anti-dsDNA'nin yanında anti-C1q ve anti-nükleozom antikorlar, aktif nefrit için daha yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir, ancak bu testlerde daha fazla standardizasyon ve doğrulama gereklidir. Proteinüri yoksa, azalan C3 /C4, artan anti-dsDNA veya idrar sedimenti bakılmasına gerek yoktur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Bilim Dalı'nda yürütülmüştür. Çalışmaya 15.02.2022 tarihli 55 sayılı Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır. Hedeflenen hasta sayısına ulaşılması ile çalışma bitirilmiştir. Çalışma için mali destek alınmamıştır. Çalışmaya etik kurulu onayı alındıktan sonra 1 Nisan 2022 tarihinde başlanmıştır. Bu kapsamda çalışmamıza, Romatoloji polikliniğimizde 1 Ocak 2000 ile 31 Aralık 2021 tarihleri arasında takip edilen 55 lupus nefritli hasta dahil edilmiştir. SLE tanısı; klinik özellikler ve laboratuvar tahlilleri doğrultusunda, güncel kılavuz bilgilerine uygun olarak konulmuştur. Lupus nefriti tanısı ise böbrek biyopsisi patoloji raporları doğrultusunda, böbrek biyopsisi yapılamayan hastalarda ise klinik ve laboratuvar bulgularına göre tanı konulmuştur. Tanıda ve sınıflandırmada güncel kılavuz bilgileri baz alınmıştır. Çalışma 1 Haziran 2022 tarihinde sonlandırılmıştır.

3.1 Dahil edilme kriterleri

- a) 18 yaş üzerinde olmak
- b) Dosya bilgileri, patoloji raporları ve laboratuvar tahlillerine ulaşmak

3.2 Dışlanma Kriterleri

- a) 18 yaş altı olmak
- b) Dosya bilgileri , patoloji raporları ve laboratuvar tahlillerine ulaşamamak

3.3 Verilerin Toplanması

Lupus nefriti tanılı hastaların demografik özellikleri, tanı alma yaşları, septomların başlangıç yaşı, klinik semptomları, renal biyopsi raporları, bu raporlardaki aktivite ve kronisite indeksleri, aile öyküleri, postero-anterior akciğer grafileri, toraks tomografileri, ekokardiyografi ve elektrokardiyografi sonuçları, serum kreatin düzeyleri, GFR, tam kan sayımı, 24 saatlik idrarda protein atılımları, idrar sediment analizi, C3 ve C4 kompleman düzeyleri, ANA, anti-dsDNA, anti-Smith, SS-A ve SS-B, anti-Scl70, anti Jo-1 antikorları hastane bilgi sisteminden ve hasta dosyalarından tarandı ve kaydedildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 22 (Statistics Program for Social and Science) programı ile gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu q-q grafikleri, histogram, ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilip varyans homojenliği Levene testi ile test edildi. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde (n, %), sayısal değişkenler için ortalama (mean), standart sapma (s.s.), minimum, maksimum olarak verilmiştir. Bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığında Student-t Test, sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Değişkenler arasındaki ilişki, veriler normal dağılım göstermediğinden Spearman korelasyon katsayısı kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 55 lupus nefriti tanılı hastayı retrospektif olarak inceledik. Hastaların 8'i (%14) erkek, 47'si (%86) kadındı. Sınıf 2 ve 5 olan 7 hastanın tamamı kadındı, sınıf 3-4 LN olanların ise %84,4'ünü kadınlar oluşturuyordu. Hastaların klinik bulgularının ortalama $25,5 \pm 9,1$ yaşında başladığı görüldü. Proliferatif sınıf 3 ve 4 LN olan hastalarda klinik bulguların başlangıç yaşı ortalama $25,78$ iken, nonproliferatif sınıf 2 ve 5 LN hastalarda $23,2$ 'ydi. Hastalarımızda SLE ortalama tanı alma yaşı ise $25,9 \pm 9,2$ idi. En küçük tanı alma yaşı 14, en yüksek tanı alma yaşı ise 63'tü. Proliferatif LN'li hastalarda ortalama tanı alma yaşı $26,1$ iken, nonproliferatif LN'li hastalarda $23,2$ olarak görüldü. LN sınıfına göre tanı alma yaşı ve semptomların ortaya çıkma yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,414$, $p=0,460$). Hastalarımız arasında 3 hastanın (%5,4) birinci derece akrabasında SLE tanısı mevcuttu. Bu hastaların ikisinde sınıf 3, birinde sınıf 4 LN vardı. Birinci derece akrabalarında bağ doku hastalığı olanların sayısı ise 2 (%3,6)'idi. Bu hastaların birinde sınıf 3 diğerinde sınıf 4 LN gelişmişti. Sınıf 2 ve 5 hastaların birinci derece akrabalarında SLE veya başka bir bağ doku hastalığı yoktu. LN sınıfı ile birinci derece akrabada SLE veya bağ dokusu hastalığı görülmesi arasında istatistiksel olarak anlam fark saptanmadı ($p=1,000$, $p=1,000$). Semptom başlangıcından tanı anına kadar geçen süre ortalama $7,0 \pm 8,6$ ay olarak görüldü. Bu süre hastalarımızda en çok 36 aydı. Sınıf 3 ve 4 LN'li hastalarda bu süre $7,42 \pm 8,9$ ay, sınıf 2 ve 5 LN'li hastalarda $6,14 \pm 8,1$ ay olarak görüldü. Bu süre için proliferatif ve nonproliferatif LN arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,655$).

Tablo 4.1.Hastalarımızın demografik özellikleri.

	Tüm LN'li Hastalar N=55	Sınıf 3 veya Sınıf 4 LN'li hastalar (Proliferatif) N=45	Sınıf 2 veya Sınıf 5 LN'li Hastalar (Nonproliferatif) N=7
SLE Klinik Başlangıç Yaşı (mean)	25,5±9,1	25,78±9,3	23,2±6,7
SLE Tanı Yaşı (mean)	25,9 ±9,2	26,18±9,306	23,2±7,319
SLE Tanıda gecikme (mean,ay)	7,0±8,6	7,42 ±8,9	6,14±8,1
LN Tanı Yaşı (mean)	27,7± 9,5	29,49± 9,7	27,29± 8,2
SLE Klinik ile LN tanısı arası süre (mean, ay)	47,6±48,3	49,2±48,4	51,4±56,4
Kadın cinsiyet (%)	45 (%86,5)	38 (%84,4)	7 (%100)
Birinci derece akrabada SLE (sayı)	3 (%5,8)	3 (%6,7)	0 (%0,0)
Birinci derece akrabada bağ doku hastalığı (sayı)	2 (%3,8)	2 (%4,4)	0 (%0,0)

Sınıflandırma kriterlerden olan ateş 34 hastada (%59,6) mevcuttu. Sınıf 3-4 LN'li hastalardan 25'inde (%55,6), sınıf 2 ve 5 LN'li hastalardan 6'sında (%85,7) ateş vardı. 21 hastada (%40,4) lökopeni görülürken, lenfopeni görülen hasta sayısı 41 (%74)'di. Sınıf 3 ve 4 hastaların 21'inde (%46,7) lökopeni görülürken, sınıf 2 ve 5 hastaların hiçbirinde lökopeni yoktu. Bu iki grupta lökopeni yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p=0,33$). Lenfopeni; sınıf 3 ve 4 hastaların 36'sında (%80), sınıf 2 ve 5 hastaların 1'inde (%14,3) görülürken yine lenfopenide de iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=,001$). Hastaların 15'sinde (%28,8) trombositopeni görülürken, otoimmün hemolitik anemi görülen hasta sayısı 9'du (%17,3). Sınıf 3 ve 4 LN'li hastalardan 14'ünde (%31,1), sınıf 2 ve 5 LN'li hastalardan 1'inde (%14,3) trombositopeni saptandı. Bu iki grup arasında

trombositopeni yönünden istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,658$). Otoimmün hemoliz sınıf 3 ve 4 LN'li hastaların 9'unda (%20) görülürken ,sınıf 2 ve 5 LN'li hiçbir hastada otoimmün hemoliz görülmedi. Otoimmün hemoliz yönünden iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,331$). Toplam 11 hastada alopesi (%21,2), 8 hastada (%15,4) oral ülser bulgusu olduğu görüldü. Sınıf 3 ve 4 LN'li hastaların 8'inde (%17,8) alopesi ve 7'sinde (%15,6) oral ülser vardı. Sınıf 2 ve 5 LN'li hastaların 3'ünde alopesi (%42,3), 1'inde (%14,3) oral ülser vardı. Alopesi ve oral ülser yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,154$) ve $p=0,42$). Lupusun cilt manifestasyonlarından; akut kutanöz lupus (ACLE) bulguları 36 hastada (%69,2) görülürken, subakut kutanöz (SCLE) ve diskoid lupus bulguları (DLE) görülen hasta sayısı 5'ti (%9,6). Bu hastaların tamamını proliferatif LN'li hastalar (%11,1) oluşturmaktaydı. Sınıf 2 ve 5 LN'li hastaların hiçbirinde subakut veya diskoid lupus görülmedi. Sınıf 3 ve 4 LN'li 31 hastada (%68,9), sınıf 2 ve 5 LN'li 5 (%71,4) hastada akut kutanöz lupus görüldü. Cilt manifestasyonları yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi.(akut kutanöz lupus için $p=0,33$ ve subakut veya diskoid lupus için $p=0,47$). Lupusun serozal tutulum şekillerinde plevral efüzyon 22 hastada (%42,3) varken bunların 21'i (%46,7) sınıf 3-4 LN'li, 1'i (%14,3) sınıf 2 ve 5 LN'li hastalar idi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,098$). Toplam 3 hastada (%5,8) perikardit gelişmişti. Bu hastaların tamamı sınıf 3 ve 4 LN idi (%6,7). İki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,64$) 47 hastada (%90,4) eklem şikayetleri mevcuttu. Bu şikayetler; sınıf 3 ve 4 LN'li hastaların 41'inde (%91,1) ve sınıf 2 ve 5 LN'li 6'sında vardı (%85,7) . Eklem tutulumu yönünden istatistiksel olaak anlamlı fark yoktu ($p=0,5$).

Tablo 4.2. Hastalarımızdaki SLE klinik manifestasyonları

Manifestasyonlar	Tüm LN Hastalar N=55	Sınıf 3 veya Sınıf 4 LN Hastalar (Proliferatif) N=45	Sınıf 2 veya Sınıf 5 LN Hastalar (Nonproliferatif) N=7	P Değeri
Ateş	31 (%59,6)	25 (%55,6)	6 (%85,7)	0,219
Hematolojik Tutulum				
Lökopeni	21 (%40,4)	21 (%46,7)	0 (%0,0)	0,33
Lenfopeni	37 (%71,2)	36(%80,0)	1 (%14,3)	0,001
Trombositopeni	15 (%28,8)	14(%31,1)	1 (%14,3)	0,658
Otoimmün Hemoliz	9 (%17,3)	9(%20,0)	9 (%17,3)	0,33
Mukokutanöz Tutulum				
Alopesi	11 (%21,2)	8 (%17,8)	3 (%42,9)	0,154
Oral Ülser	8 (%15,4)	7 (%15,6)	1 (%14,3)	0,422
Subakut veya Diskoid Lupus	5 (%9,6)	5 (%11,1)	0 (%0,0)	0,47
Akut Kutanöz Lupus	36 (%69,2)	31 (%68,9)	5 (%71,4)	0,338
Serozal Tutulum				
Plevral veya Perikardiyal Efüzyon	22 (%42,3)	21 (%46,7)	1 (%14,3)	0,216
Akut Perikardit	3 (%5,8)	3 (%6,7)	0 (%0,0)	0,642
Eklem Tutulumu	47 (%90,4)	41 (%91,1)	6 (%85,7)	0,401

Hastaların iki tanesine böbrek biyopsisi yapılmamıştı. Bunların dışında böbrek biyopsisi ile lupus nefriti tanısı alan hastaların 24 tanesi sınıf 4 LN (%45), 21'i sınıf 3 LN (%39), 4'ü sınıf 2 LN (%7,5), 3'ü sınıf 5 LN (%5,6), 1'i sınıf 1 LN (%1,8)'di. Patoloji raporlarında 39 hastanın biyopsisinde aktivite ve kronisite indeksi belirtilmişti. Aktivite indeksi ortalama $6,64 \pm 3,4$, kronisite indeksi $2,15 \pm 1,63$ olarak görüldü. Sınıf 3 LN'li hastaların ortalama aktivite indeksi $4,1 \pm 2,2$; kronisite indeksi ortalama $1,75 \pm 1,29$ olarak görüldü. Sınıf 4 LN'li hastaların ortalama aktivite indeksi $8,72 \pm 2,6$; kronisite indeksi ortalama $2,54 \pm 1,7$ olarak görüldü.

Tablo 4.3. Çalışmamızdaki lupus nefritli hastaların dağılımı.

	Sınıf 1 LN	Sınıf 2 LN	Sınıf 3 LN	Sınıf 4 LN	Sınıf 5 LN	Sınıf 6 LN
Hasta Sayısı	1	4	21	24	3	0

Tablo 4.4. Sınıf 3-4 LN'li hastaların aktivite ve kronisite indeksleri (mean)

	Sınıf 3 LN	Sınıf 4 LN
Aktivite İndeksi (mean)	$4,1 \pm 2,2$	$8,72 \pm 2,6$
Kronisite İndeksi (mean)	$1,75 \pm 1,29$	$2,54 \pm 1,7$

Tablo 4.5. Sınıf 3-4 LN'li hastaların aktivite ve kronisite indeksleri (persentil)

	LN Sınıfı	25 persentil	50 persentil	75 persentil
Aktivite İndeksi	3	3,00	4,00	5,00
	4	7,00	9,00	10,00
Kronisite indeksi	3	1,00	2,00	2,00
	4	1,00	2,00	4,00

Lupus nefriti tanısı konulma yaşı ortalama $27,7 \pm 9,5$ olarak görüldü. Proliferatif LN'li hastalarda $29,49 \pm 9,7$, nonproliferatif LN'li hastalarda $27,29 \pm 8,2$ yaş olarak görüldü. Proliferatif ve nonproliferatif LN'li hastalar arasında, lupus nefriti tanısı konulma yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=,694$). Lupusun klinik semptomların ortaya çıkması ile hastalara lupus nefriti tanısı konulması arasındaki süre ortalama $47,6 \pm 48,3$ aydı. Bu süre proliferatif LN'de $49,2 \pm 48,4$ ay, nonproliferatif LN'de $51,4 \pm 56,4$ aydı.

Lupus nefritli hastaların tanı anındaki ortalama kreatin düzeyleri $0,91 \pm 0,47$ mg/dL; Sınıf 3 ve 4 LN'li hastaların $0,97 \pm 0,50$ mg/dL ; Sınıf 2 ve 5 LN'li hastaların ise $0,63 \pm 0,14$ mg/dL olarak bulundu. Serum kreatin düzeyi açısından LN sınıfları arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,77$). Hastaların 32'sinde tanı anında aktif idrar sedimenti görüldü. Aktif idrar sedimenti, sınıf 3-4 hastaların %84,4'ünde, sınıf 2 ve 5 hastaların %83,3'ünde vardı. Tanı anında tüm hastalara bakıldığında 24 saatlik idrarda 1 gramın altında proteinürisi 15 hasta (%28,8), 1-3 gram proteinürisi olan 18 hasta (%34,6), 3 gram üzerinde olan ise 19 hastamız (%36,5) olduğu görüldü. Sınıf 3 ve 4 LN'li hastaların 13'ünde (%28,9) tanı anında 1gr/gün altında proteinüri , 14 hastada (%31,1) 1-3 gr/gün, 18 hastada (%40) 3gr/günden fazla proteinüri vardır. Sınıf 2 ve 5 LN'li hastaların ise 2'sinde (%28,6) 1gr/günden az, 4'ünde (%57,1) 1-3gr/gün, 1'inde (%14,3) 3gr/günden daha fazla proteinüri vardı.

43 hastada (%78) tedavi ile 24. ayda tam remisyona ulaşıldı. Sınıf 2 ve 5 hastaların tamamında 24. ayda tam remisyona ulaşılırken, sınıf 3 ve 4 hastaların %73,3'ünde 24. ayda tam remisyona sağlandı. Tam remisyona yüzdesinde, LN sınıfları arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,181$). 8 hastada (%14) kısmi remisyona sağlandı. Bu hastaların tamamı sınıf 3 ve 4 LN'li idi (%17,8). 14 hastada (%25) relaps gelişti. Sınıf 3 ve 4 hastaların 12'sinde (%26,7), sınıf 2 ve 5 hastaların 1'inde (%14,3) relaps gelişmişti. Toplam 13 hastada (%25), proliferatif gruptan 12 hastada (%26,7), nonproliferatif gruptan 1 hastada (%14,3) relaps gelişti. 7 lupus nefritli hastada (%12) SDBY ilerleme görülmüştü, bunların tamamı sınıf 3 ve 4 hastalardan oluşuyordu. Proliferatif LN hastaların 15,6% 'sında SDBY gelişmişti. 10 hastada (%18) ise 2. böbrek biyopsisi yapılmıştı. Sınıf 3 ve 4 olan hastaların %20'sinde, sınıf 2 ve 5 hastaların 14,3%'ünde ikinci böbrek biyopsisi yapılmıştı. SDBY gelişen

hastalardan 1'ine (%14) renal transplantasyon yapılmıştı. 2 hastanın (%3,8) kardiyovasküler sebeplerden exitus olduğu görüldü. Bu hastaların tamamı sınıf 3 ve 4 LN'li (%4,4) hastalardı.

Tablo 4.6.Hastalarımızda tanı anındaki ve uzun dönem sonuçlar.

Renal Tutulum Manifestasyonları	Tüm LN'li Hastalar N=55			Sınıf 3 veya Sınıf 4 LN'li hastalar (Proliferatif) N=45			Sınıf 2 veya Sınıf 5 LN'li Hastalar (Nonproliferatif) N=7		
Kreatin (mg/dl)	0,91±0,47			0,97±0,50			0,63±0,14		
GFR (ml/dk)	<30	30-60	>60	30	0-60	90	30	0-60	90
Hasta Sayısı	2	9	41	2	9	34	0	0	7
Yüzdesi	%3,8	%17,3	%78,8	4,4	20	75,6	%0	%0	100
Proteinüri	<1gr	1-3 gr	>3 gr	<1gr	1-3gr	>3gr	<1gr	1-3gr	>3gr
Hasta Sayısı	15	18	19	13	14	18	2	4	1
Yüzdesi	%28,8	%34,6	%36,5	%28,9	%31,1	%40	%28,6	%57,1	%14,3
Aktif idrar sedimenti	32 (%84,2)			27 (%84,4)			5 (%83,3)		
24.ayda tam remisyon	40 (%76,9)			33 (%73,3)			7 (%100)		
24.ayda kısmi remisyon	8 (%15,4)			8 (%17,8)			0 (%0)		
Relaps	13 (%25)			12 (%26,7)			1 (%14,3)		
2.Biyopsi	10 (%19,2)			9 (%20)			1 (%14,3)		
SDBY	7 (%13,5)			7 (%15,6)			0 (%0)		
Renal Transplantas- yon	1 (%1,9)			1 (%2,2)			0 (%0)		
Exitus	2 (%3,8)			2 (%4,4)			0 (%0)		

LN'li hastalarda ANA boyanma paternlerine bakıldığında, hastaların 40'ında (%76,9) homojen, 7'sinde (%13,5) benekli, 5'inde (%9,6) nükleolar boyanma paterni görüldü. ANA sentromer boyanan hasta yoktu. Sınıf 3 ve 4 LN'li hastaların 35'inde (%77,8) homojen, 6'sında (%13,3) benekli, 4'ünde (%8,9) nükleolar patern görülürken sınıf 2 ve 5 LN'li hastaların 5'inde (%71,4) homojen, 1'inde benekli (%14,3) ve 1'inde (%14,3) nükleolar boyanma paterni görüldü. Anti fosfolipid antikorlarından, anti-kardiyolipin antikor pozitif hasta sayısı 5 (%10,4), lupus antikoagulanı pozitif hasta sayısı 12 (%25,5) olarak görüldü. Sınıf 3-4 LN'li hastaların 3'ünde (%7,4) anti-kardiyolipin IgM veya ıgG pozitif, 10 hastada (%25) lupus antikoagulanı pozitifken; sınıf 2 ve 5 LN'li hastaların 2'sinde (%28,6) lupus antikoagulanı ve yine 2'sinde (%28,6) anti kardiyolipin antikorları pozitif. Toplam 45 hastada (%86,7) anti-dsDNA pozitifliği, 5 hastada (%9,6) düşük C3 düzeyi, 5 hastada (%9,6) düşük C4 düzeyi olduğu görüldü. 39 hastada (%75) ise hem C3 hem C4 seviyeleri düşüktü. Proliferatif ve nonproliferatif LN'li hastalar arasında C3 ve C4 düşüklüğü yönünden anlamlı fark saptanmadı ($p=0,3$). Sınıf 3 ve 4 ve sınıf 2 ve 5 LN hastalar arasında anti-dsDNA pozitifliği yönünden istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,426$). SS-A ve SS-B bakılan hastalardan 13'inde (%36,1) SS-A pozitif, 2 hastada SSB (%5,6) pozitif. Sınıf 3 ve 4 LN'lilerin 12'sinde (%37,5) SSA, 2'sinde (%6,3) SSB pozitifken, sınıf 2 ve 5 LN'lilerin 1 'inde (%25) SSA pozitif görülürken bu grupta SSB pozitif hasta yoktu. İki grup arasında SSA ve SSB pozitifliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,391$ ve $p=0,78$). Bütün hastaların 17'sinde (%48,6) anti-Smith, 6 hastada (%16,7) anti-Scl70 ve 3 hastada (%8,6) anti-Jo antikorları pozitif olarak görüldü. Anti-Smith, SS-A, SS-B ve anti Jo antikor pozitif olan hastalar arasında sınıf 2 ve 5 LN olan hasta yoktu. Anti-Sm, SSA, SSB ve anti-Scl70 antikor pozitiflikleri yönünden iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi($p=0,058$, $p=0,391$, $p=0,78$ ve $p=0,687$).

Tablo 4.7.Hastalarımızın immünolojik parametreleri.

İmmünolojik Parametreler (Tanı Anında)	Tüm LN Hastalar N=52	Sınıf 3 veya Sınıf 4 LN Hastalar (Proliferatif) N=45	Sınıf 2 veya Sınıf 5 LN Hastalar (Nonproliferatif) N=7
ANA>1/100 Boyanma Paterni			
Homojen	40 (%76,9)	35 (%77,8)	5 (%71,4)
Benekli	7 (%13,5)	6 (%13,3)	1 (%14,3)
Nükleolar	5 (%9,6)	4 (%8,9)	1 (%14,3)
Sentromer	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
Antikardiyolipin IgM veya IgG Yüksekliği	5 (%10,4)	3 (%7,3)	2 (%28,6)
Lupus Antikoagülanı Pozitifliği	12 (%25,5)	10 (%25)	2 (%28,6)
Anti-dsDNA Pozitifliği	45 (%86,7)	39 (%86,7)	6 (%85,7)
Düşük C3	5 (%9,6)	4 (%8,9)	1 (%14,3)
Düşük C4	5 (%9,6)	4 (%8,9)	1 (%14,3)
Düşük C3 ve Düşük C4	39 (%75)	35 (%77,8)	4 (%57,1)
ENA Paneli			
Anti-SSA Pozitifliği	13(%36,1)	12(%37,5)	1 (%25)
Anti-SSB Pozitifliği	2 (%5,6)	2 (%6,3)	0 (%0,0)
Anti-Sm Pozitifliği	17 (%48,6)	17 (%54,8)	0 (%0,0)
Anti-Scl70 Pozitifliği	6 (%16,7)	6 (%18,8)	0 (%0,0)
Anti-Jo Pozitifliği	3 (%8,6)	3 (%9,7)	0 (%0,0)

İndüksiyon tedavide ilk yıl pulse steroid toplam 40 hastada (%76,9) kullanılmıştı. Proliferatif LN'li hastaların 36'sında (%80), nonproliferatif LN'li hastaların 4'ünde (%57,1) kullanılmıştı. Oral steroid tedavisi ise 52 hastanın tümünde

verilmişti. İndüksiyonda siklofosfamid 1gr/ay tüm hastaların 35'inde (%67,3), sınıf 3 ve 4 LN'li hastaların 30'unda (%66,7), sınıf 2 ve 5 LN'li hastaların 5'inde (%71,4); siklofosfamid 500 mg/hafta tüm hastaların 6'sında (%11,5), sınıf 3 ve 4 LN'li hastaların 6'sında (%13,3) kullanılırken, sınıf 2 ve 5 LN'li hastalarda tercih edilmemişti. Azatiyopurin toplam hastaların 17'sinde (%32,7), sınıf 3 ve 4 LN'li hastaların 14'ünde (%31,1), sınıf 2 ve 5 LN'li hastaların 3'ünde (% 42,9) tercih edilmişti. Siklosporin tüm hastaların 2'sinde (%3,8), sınıf 3 ve 4 LN'lilerin 1'inde ve sınıf 2 ve 5 LN'lilerin 1'inde (%14,3) tercih edilmişti. MMF sınıf 3 ve 4 hastaların %15,6'sında, sınıf 2 ve 5 LN'li hastaların %14,3'ünde tercih edilmişti. Siklosporin; sınıf 3 ve 4 LN'li hastaların 2,2%'sinde, sınıf 4 ve 5 LN'li hastaların 14,3%'ünde kullanılırken, takrolimus indüksiyon tedavide hiçbir hasta grubunda kullanılmamıştı. Tedavinin ilk yılında plazmaferez tüm hastalardan yalnızca 1'inde (%1,9) tercih edilirken, sınıf 2 ve 5 hastalarda hiç tercih edilmemiş, sınıf 3 ve 4 hastaların ise 1'inde (%2,2) kullanılmıştı.

Tablo 4.8.Hastalarımızın ilk yıl aldıkları tedaviler.

İlk Yıl Alınan Tedaviler	Tüm LN Hastalar N=52	Sınıf 3 veya Sınıf 4 LN Hastalar (Proliferatif) N=45	Sınıf 2 veya Sınıf 5 LN Hastalar (Nonproliferatif) N=7
Pulse Steroid	40 (%76,9)	36 (%80)	4 (%57,1)
Oral Steroid	52 (%100)	45 (%100)	7 (%100)
Siklofosfamid 1gr/ay	35 (%67,3)	30 (%66,7)	5 (%71,4)
Siklofosfamid 500mg/hafta	6 (%11,5)	6 (%13,3)	0 (%0,0)
Azatiyopurin	17 (%32,7)	14 (%31,1)	3 (%42,9)
Siklosporin	2 (%3,8)	1 (%2,2)	1 (14,3)
Takrolimus	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
Plazmaferez	1(%1,9)	1(%2,2)	0 (%0,0)
Ritüksimab	1(%1,9)	1(%2,2)	0 (%0,0)
MMF	8 (%15,4)	7 (%15,6)	1 (%14,3)

İlk yıldan sonra verilen tedavilere bakıldığında pulse steroid bütün hastaların 2'sinde (%3,8), sınıf 3 ve 4 LN'li hastaların 2'sinde (%4,4) tercih edilmişken sınıf 2 ve 5 LN'li hiçbir hastada kullanılmamıştı. Siklofosfamid 1 gr/ay toplam 6 hastada (%11,5), sınıf 3 ve 4 LN'li 6 hastada (%13,3) verilirken, sınıf 2 ve 5 LN'li hastalarda kullanılmamıştı. Siklofosfamid 500 mg/hafta hiçbir hastada tercih edilmemişti. Azatiyopurin toplam 28 hastada (%53,8), proliferatif grupta 24 hastada (%53,3), non proliferatif grupta 4 hastada (%57,1) kullanılmıştı. Siklosporin tüm hastaların 4 'ünde (%7,7), sınıf 3 ve 4 LN'lilerin 3'ünde (%6,7) ve sınıf 2 ve 5 LN'lilerin 1'inde (%14,3) verilmişti. Takrolimus tüm hastaların 2'sinde (%3,8), sınıf 3 ve 4 LN'lilerin 1 'inde (%2,2) ve sınıf 2 ve 5 LN'lilerin 1'inde (%14,3) tercih edilmişti. İlk yıldan sonra hiçbir hastada plazmaferez yapılmadığı görüldü. Tüm LN'li hastaların 6'sında (%11,5), sınıf 3 ve 4 olan hastaların 6'sında (%13,3) Ritüksimab kullanırken, sınıf 2 ve 5 olan hastalarda hiç tercih edilmemişti. MMF'in tüm hastaların 26'sında (%50) , sınıf 3 ve 4 LN'lilerin 24'ünde (%53,3) ve sınıf 2 ve 5 LN'lilerin 2 'sinde (%28,6) tercih edildiği görüldü.

Tablo 4.9. Hastalarımızın ilk yıldan sonra aldıkları tedaviler.

İlk Yıldan Sonra Alınan Tedaviler	Tüm LN Hastalar N=52	Sınıf 3 veya Sınıf 4 LN Hastalar (Proliferatif) N=45	Sınıf 2 veya Sınıf 5 LN Hastalar (Nonproliferatif) N=7
Pulse Steroid	2 (%3,8)	2 (%4,4)	0 (%0,0)
Siklofosfamid 1gr/ay	6 (%11,5)	6 (%13,3)	0 (%0,0)
Siklofosfamid 500mg/hafta	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
Azatiyopurin	28 (%53,8)	24 (%53,3)	4 (%57,1)
Siklosporin	4 (%7,7)	3 (%6,7)	1 (%14,3)
Takrolimus	2 (%3,8)	1 (%2,2)	1 (%14,3)
Plazmaferez	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
Ritüksimab	6 (%11,5)	6 (%13,3)	0 (%0,0)
MMF	26 (%50)	24 (%53,3)	2 (%28,6)

5. TARTIŞMA

Sistemik lupus eritematozus (SLE), yüksek mortalite ve morbidite insidansı ile ilişkili, böbrek tutulumunun yaygın olarak görüldüğü sistemik bir otoimmün hastalıktır. Renal biyopsinin rolü, lupus nefriti (LN) olan hastaların tedavisinde kritik öneme sahiptir. Lupus nefriti, çeşitli klinik belirtilerle ve böbrek hasarının farklı histolojik modelleriyle ortaya çıkabilir. Sınıf 3 ve 4 LN proliferatif grup ile non proliferatif grup sınıf 2 ve 5 arasında klinik, laboratuvar, tedavi ve prognoz açısından önemli farklılıklar mevcuttur.

Çalışmamızda, önceki serilere benzer şekilde kadınlar lupus tanılı hastaların %86'sını oluşturunuyordu. Nonproliferatif grubun tamamının kadınlardan oluşması ilgi çekiciydi. Lupuslu hastalardaki kadın dominantlığı, hastalığın patogenezinde hormonal faktörlerin de rol oynadığı yönündeki şüphemizi arttırmaktadır. RELESSER kohort verileri, erkeklerin kadınlara göre daha ileri yaşta tanı aldığını göstermişti, çalışmamızda da benzer şekilde sonuçlar gördük. Erkek hastaların daha geç tanı alması; lupusun kadın baskın bir hastalık olarak klinisyenlerin aklında yer etmesi, bu yüzden erkek hastalarda lupus semptomlarında lupustan önce diğer ayırıcı tanıların akla gelmesinin sebep olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda nonproliferatif LN geliştiren hastalarda lupus klinik bulgularının daha erken yaşta başladığını, yine benzer şekilde nonproliferatif LN'li grubun daha erken yaşta lupus nefriti tanısı aldığını gördük.

Çalışmamızda semptom başlangıcından tanı anına kadar geçen süre ortalama $7,0 \pm 8,6$ ay olarak görülmüştü. Bu süre hastalarımızda en çok 36 aydı. Tanıda yaşanan gecikmelerin, lupusun klinik bulgularının lupusa özgüllüklerinin düşük olmasından kaynaklı olabileceği düşünüldü. Proliferatif LN geliştiren hastalarda lupus tanısının, non proliferatif LN geliştiren hastalara göre daha geç konulduğu görüldü. Lupusun etyopatogenezinde genetik faktörlerin rol oynadığını bilinmekteydi ancak literatürde belli bir oran yoktu. Çalışmamızda birinci derece akrabasında SLE tanısı veya bağ doku hastalığı mevcut olan LN'li hastaların tamamında proliferatif LN geliştiği görüldü. Proliferatif LN geliştiren hastalarda genetik bir takım faktörlerin rol oynadığını öne sürebilmek için, daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Sınıf 2 ve 5 hastaların birinci derece akrabalarında SLE veya başka bir bağ doku hastalığı olmaması aile öyküsü olanların proliferatif LN geliştirmesi,

aile öyküsü ve genetik faktörlerin hastalık seyrinde prognozu kötü yönde etkilediği anlamına gelebilir. Çalışmamızda hastaların lupus klinik semptomlarının başlamasıyla lupus nefriti tanısı alması arasında geçen süre proliferatif sınıflarda ortalama 49,2 ay non proliferatif sınıfta 51,4 ay olarak görüldü. Literatürde bu süre $52,6 \pm 5$ aydı. Kliniğimizdeki hastalarda bu sürenin daha kısa olması, hastaların diğer kliniklere göre daha sık aralıklarla takip edilmesi, hastalara semptomatoloji yönünden geniş çaplı bilgi verilmesi olduğu düşünüldü. Proliferatif LN gelişen hastalarda bu sürenin daha kısa olması, bu gruptaki nefritlerin semptomlarının daha gürültü olmasından ve hastaları kliniğe erken gelmeye sevk etmesinden olabilir. Literatürde ortalama lupus nefriti tanı yaşı 31,3 (SD= 11,9 yıl) olarak görülmüştür. Çalışmamızda ise LN tanı yaşı ortalaması proliferatif sınıfta ortalama 29,49; non proliferatif sınıfta 27,29 olarak görüldü. Bu durum proliferatif grubun daha ileri yaşta gelişmesinden veya proliferatif grupta daha sık görülen mikroskopik hematürinin, sınıf 5 LN'nin nefrotik sendromuna göre daha az derecede semptomatik hale gelmesi, hastalar tarafından fark edilmesine dayandırılabilir.

Hastalarımız arasında en sık sınıf 4 LN, en az sınıf 1 LN ve sınıf 6 LN görüldü, bu bulgular literatür verileri ile benzerdi. Sınıf 1 LN olan hastaların asemptomatik seyri nedeniyle tanıda atlanması ve bu hastalara biyopsi yapılmaması fikri bu oranları destekler. Proliferatif sınıfın aktivite indeksleri kendi içlerinde karşılaştırıldığında sınıf 4 LN hastaların daha yüksek aktivite ve kronisite indeksi gösterdikleri görüldü. Serum kreatin düzeyi ortalamasının normal sınırlarda olması ve LN sınıfları arasında anlamlı istatistiksel farklılık görülmemesi ($p=0,77$), lupus tanılı hastalarda nefrit gelişimi şüphesinde serum kreatin düzeylerindeki artışın beklenmemesi gerektiğini ve tanı anındaki serum kreatinin değerlerinin prognostik bir gösterge olmadığı anlamlarına gelebilir. Aktif idrar sedimenti, sınıf 3 ve 4 hastaların %84,4'ünde, sınıf 2 ve 5 hastaların %83,3'ünde vardı, bu oranlar genel literatür ile benzer olarak görüldü. Her hastada aktif sediment görülmemesi, idrar örneğinin verildiği saatin farklı olması, idrar örneğinin miktarının farklı olması ve inceleyen kişilerin farklı olmalarına bağlandı. Çalışmamızda sınıf 2 ve 5 LN olan 7 hastanın tamamı kadındı, sınıf 3 ve 4 LN olanların ise %84,4'ünü kadınlar oluşturuyordu. Bu durum bize nonproliferatif lupus nefritindeki kadın hakimiyetinin proliferatif gruba göre daha baskın olduğunu, erkeklerde görülen lupus nefritinin

daha çok proliferatif LN sınıflarından olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla erkeklerde görülen lupus nefritinin daha olumsuz prognozla gideceği gibi genel bir kanıya da varılabilir.

Non spesifik bir semptom olan ateş, sınıf 2 ve 5 LN'li hastalarda daha yüksek oranda görüldü. Lupusun mukokutanöz manifestasyonlardan alopesi nonproliferatif sınıflarda daha yüksekken, oral ülser iki grup arasında benzer oranda görüldü. Sınıf 2 ve 5 hastaların hiçbirinde lökopeni yoktu, lenfopeni ise sınıf 2 ve 5 LN'lilerde daha az oranda görüldü. Proliferatif ve nonproliferatif grup arasında lökopeni ve lenfopeni yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p=0,33$, $p=0,001$). Otoimmün hemolitik anemi saptanan hastaların tamamı proliferatif LN'li hastalardı. Trombositopeni sınıf 2 ve 5 LN'de daha az sıklıktaydı. Tüm bu bulgular lupus aktivitesi yüksek olan hastalarda proliferatif LN'nin nonproliferatif LN'ne oranla daha çok geliştiğini gösterebilir. Lupusun cilt manifestasyonlarından; akut kutanöz lupus (ACLE) bulguları nonproliferatif LN'li grupta daha sıkı. Aksine subakut veya diskoid lupus ise nonproliferatif LN'li gruptaki hiçbir hastada görülmeydi. Tüm LN'li hastalarda ACLE bulguları SCLE ve diskoid lupusa göre daha sık görüldü. Bu duruma klinisyenlerin akut kutanöz lupus bulgularını daha kolay tanımlarının sebep olabileceği düşünüldü. Hastalarda perikardit geliştirenlerin tamamı sınıf 3 ve 4 LN'lilerdi. Aynı zamanda plevral ve perikardiyal efüzyonlar da sınıf 3 ve 4 LN daha sıkı. Yine çalışmamızda ortaya koyduğumuz üzere sınıf 3 ve 4 LN'li hastalarda sınıf 2 ve 5 LN'li hastalara göre daha yüksek miktarda proteinüri görülmesi, efüzyonların bu gruptaki daha yüksek sıklığını açıklamaktadır. Hastalarımızda lupusun klinik manifestasyonlarından en sık cilt ve eklem bulgularının görüldüğü sonucuna ulaştık. Subakut diskoid lupusun ve perikarditin sınıf 2 ve 5 LN hiçbir hastada görülmemesi ise dikkat çekiciydi.

Aktivite ve kronisite indekslerinde ise en yüksek ortalamalar sınıf 4 LN'li hastalara aitti. Aktivite ve kronisite indeksleri ile hastalık prognozu arasında bu bağlamda ilişki kurulabilmektedir. Hastalarımızın tanı anındaki ortalama kreatin düzeylerinin normal aralıklarda olması erken tanının bir göstergesidir. Aktif idrar sedimentinin her iki grupta da benzer düzeyde yüksek oranda görülmesi de lupus nefritinde idrar incelemesinin önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. Proteinüri spektrumuna bakıldığında ise lupus nefritli hastalarda nefritik düzeyden nefrotik

düzeye kadar proteinüri miktarının değişkenlik gösterdiğinin söyleyebiliriz. Sınıf 3 ve 4 LN'li hastalarda en sok proteinüri prezentasyonu 3 gr/gün üzerinde iken, sınıf 2 ve 5 LN'li hastalarda 1-3 gr/gün proteinüri olan hastalar daha yüksek oranlardaydı. Proteinüri ile lupus nefriti prognozu arasında bir ilişki kurulabilmesi için daha geniş hasta topluluklarında prospektif incelemelere ihtiyaç var gibi görünmektedir.

Çalışmamızdaki LN'li hastaların ANA boyanma paternlerine bakıldığında en sık homojen boyanma paternine rastlandı. Sentromer boynanan hiç hasta olmaması da dikkat çekti. Antikardiyolipin antikorları pozitifliği sınıf 2 ve 5 LN'de daha sık görüldü. C3 ve C4 beraber düşüklüğünün proliferatif sınıfta daha çok olduğu görüldü. Sınıf 2 ve 5 LN hastalarda anti-Smith, anti-Scl70, anti Jo-1 antikorları pozitif olan hasta yoktu. Proliferatif ve nonproliferatif LN etiyopatogenezlendeki farklılıklarında bu antikorların rolleri araştırılabilir.

Lupus nefritindeki tedavi tercihlerine bakıldığında sınıf farkı gözetilmeksizin ilk yıl en çok tercih edilen ajanlar sırasıyla oral steroid, pulse steroid, siklofosfamid 1gr/ay ve azatiyopurin olarak görüldü. Sınıf 3 ve 4 LN'li hastalarda da ilk yılda tedavi seçimleri benzerdi. Sınıf 2 ve 5 LN'li hastalarda ise sınıf 3 ve 4 LN'li hastalar ile karşılaştırıldığında sıklıkta ikinci sırada pulse steroid yerine siklofosfamid 1 gr/ay tercih edildiğini görmekteyiz. Çalışmamızdaki hastalarda birinci yıldan sonra tedavide en çok tercih edilen immun supresif ajan azatiyopurindi. MMF ise ikinci sıklıkta tercih edilmişti. Sınıf 3 ve 4 LN'li hastalarda birinci yıldan sonraki tedavide azatiyopurin ve MMF eşit oranda tercih edilmişti. Sınıf 2 ve 5 LN'li hastalarda ise azatiyopurin, MMF'e göre daha sık tercih edilmişti. Hastalarımızın %78'inde tedavi ile 24. ayda tam remisyona ulaşıldı. Literatürle karşılaştırıldığında remisyon oranı benzer görüldü. Sınıf 2 ve 5 hastaların tamamında 24. ayda tam remisyon görülürken, sınıf 3 ve 4 hastaların %73,3'ünde 24. ayda tam remisyon sağlanmıştı. Bu oranlar, proliferatif LN'li hastalarda tam remisyona ulaşmada mevcut tedavinin yetersiz kaldığı noktalar olduğunu göstermektedir. Proliferatif LN'li hastalarda daha başarılı tam remisyon sonuçları için yeni tedavi ajanları gündeme alınmalıdır. Hastalarımızın %25'inde relaps gelişmişti. Bu hastaların 1'i nonproliferatif, 12'si proliferatif LN sınıfındaydı. Proliferatif sınıfın %26,7'sinde, nonproliferatif sınıfın %14,3'ünde relaps gelişmişti. Proliferatif sınıfta relaps yüzdelерinin, nonproliferatif sınıfa göre

daha çok olduğunu görmekteyiz. Relaps yüzdesinin yüksek olduğu proliferatif LN'li hastaların remisyondan sonra nonproliferatif sınıfa göre daha yakından izlenmesi gerektiğini söyleyebiliriz. Hastalarımızın %13,5'inde SDBY ilerleme görülmüştü, bunların tamamı sınıf 3-4 LN'li hastalardan oluşuyordu. Proliferatif LN hastaların %15,6'sında SDBY gelişmişti. Nonproliferatif grupta hiç SDBY ilerleme görülmemesi mevcut tedavi rejiminin bu gruptaki yeterlilik ve başarısını göstermektedir. Literatürde lupus nefritli hastaların %10-30'unda immünsupresif tedaviye rağmen tanıdan sonra ortalama 15 yıl içinde SDBY'ne ilerleme gösterilmiş olup, bizim hastalarımızda ise bu oran literatürle benzer şekilde %12 olarak bulunmuştur. SDBY ilerleyen hastaların tamamı sınıf 3-4 LN'li hastalardan oluşuyordu. Proliferatif LN hastaların 15,6% 'sında SDBY gelişmişti. Proliferatif grubun non proliferatif gruba kıyasla daha kötü prognozlu ilerlediğini kanıtlar niteliktedir.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, proliferatif ve nonproliferatif lupus nefritli hastaların demografik özellikler, klinik semptom ve bulgular, seroloji, verilen tedaviler ve uzun dönem sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık. Proliferatif olan sınıf 3 ve 4 LN'li hastaların, non proliferatif sınıf 4 ve 5 LN'li hastalara göre uzun dönem prognozlarının daha kötü olduğunu, tam remisyonun daha az hastada elde edildiği ve relaps oranlarının daha yüksek olduğunu, daha yüksek oranda SDBY ilerlediğini gördük. Lupus hastalık aktivitesi yüksek hastaların proliferatif lupus nefriti geliştirme yüzdelerinin daha yüksek olması, alevlenmeler ve remisyonlarla giden bu hastalıkta, nefrit gelişiminin engellenmesi için hastalık aktivitesinin baskılanmasındaki önemi göstermektedir. Standart tedavi rejimlerinin özellikle proliferatif lupus nefritinde bazı hastalarda yetersiz kaldığını gördük, dolayısıyla özellikle sınıf 3 ve 4 LN'li hastalarda tam remisyonu arttırıp SDBY'ne gidişatı önlemede alternatif tedavi rejimlerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Yeni geliştirilecek tedavi rejimlerinde etyopatogenezdaki farklılıkların, sorumlu olan ajanların ve antikorların aydınlatılmasına yönelik çalışmaların önemini özellikle vurgulamak isteriz.

KAYNAKLAR

1. Cameron J.S.Lupus nephritis. J. Am. Soc. Nephrol.Feb 1999;10(2):413-424
2. Bertias G,Gordon C,Boumpas D.T.Clinical trials in systemic lupus erythematosus (SLE): lessons from the past as we proceed to the future--the EULAR recommendations for the management of SLE and the use of end-points in clinical trials.Lupus.2008;17(5):437-442
3. Magro R,Borg A.A,Characterisation of Patients with Systemic Lupus Erythematosus in Malta: A Population Based Cohort Cross-Sectional Study. Biomed Res. Int.2018;2018
4. Gergianaki I ve ark.Epidemiology and burden of systemic lupus erythematosus in a Southern European population: data from the community-based lupus registry of Crete, Greece.Ann. Rheum. Dis.Dec 2017;76(12):1992-2000
5. Cortés Verdú R. ve ark.Prevalence of systemic lupus erythematosus in Spain: higher than previously reported in other countries?. Rheumatology (Oxford).Sep 2020;59(9):2556
6. Pamuk O.N,Balci M.A,Donmez S,Tsokos G.C.The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in Thrace, 2003-2014: A 12-year epidemiological study.Lupus.Jan 2016;25(1):102-109
7. Rees F,Doherty M,Grainge M,Davenport G,Lanyon P,Zhang W.The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999-2012. Ann. Rheum. Dis.Jan 2016;75(1):136-141
8. Hermansen M.L.F,Lindhardsen J,Torp-Pedersen C,Faurschou M,Jacobsen S. Incidence of Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis in Denmark: A Nationwide Cohort Study.J. Rheumatol.Jul 2016;43(7):1335-1339
9. Riveros Frutos A. ve ark.Systemic lupus erythematosus in Spanish males: a study of the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) cohort.Lupus.Jun 2017;26(7):698-706
10. Blomberg J,Nived O,Pipkorn R,Bengtsson A,Erlinge D,Sturfelt G.Increased antiretroviral antibody reactivity in sera from a defined population of patients

- with systemic lupus erythematosus. Correlation with autoantibodies and clinical manifestations. *Arthritis Rheum.*1994;37(1):57-66
11. Crowe ve ark.Mercury as an environmental stimulus in the development of autoimmunity - A systematic review. *Autoimmun. Rev.*Jan 2017;16(1):72-80
 12. Burger R.A,Torres A.R,Warren R,Caldwell V.D, Hughes B.G.Echinacea-induced cytokine production by human macrophages. *Int. J. Immunopharmacol.*Jul 1997;19(7):371-379
 13. Pickering M.C,Botto M,Taylor P.R,Lachmann P.J,Walport M.J.Systemic lupus erythematosus, complement deficiency, and apoptosis. *Adv. Immunol.*2000;76:227-324
 14. Filaci G ve ark.Impairment of CD8+ T suppressor cell function in patients with active systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.*May 2001;166(10):6452-6457
 15. Jones B.G ve ark.Matters of life and death: How estrogen and estrogen receptor binding to the immunoglobulin heavy chain locus may influence outcomes of infection, allergy, and autoimmune disease. *Cell. Immunol.*Dec 2019;346
 16. Pelka K,Stec-Polak M,Wojas-Pelc A,Pastuszczyk M.Prevalence of antimitochondrial antibodies in subacute cutaneous lupus erythematosus. *Int. J. Dermatol.*Jan 2021;60(1):88-92
 17. Walling H,Sontheimer R.Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment. *Am. J. Clin. Dermatol.*2009;10(6):365
 18. Sanders C.J.G, Van Weelden H,Kazzaz G.A.A,Sigurdsson V,Toonstra J.Photosensitivity in patients with lupus erythematosus: a clinical and photobiological study of 100 patients using a prolonged phototest protocol. *Br. J. Dermatol.*Aug 2003;149(1):131-137
 19. Bologna J,Jorizzo J,Schaffer J.Dermatology e-book. 2012.[Online]. Available:<https://books.google.com/books?hl=tr&lr=&id=A78BaiEKnzIC&oi=fnd&pg=PP1&ots=--ki5zDYmh&sig=0h6j9Coy6RV1Kg6e6h3Sngfg4I0> (17/06/2023)

20. Alniemi D.T,Gutierrez A,Drage L.A,Wetter D.A.Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus: Clinical Characteristics, Disease Associations, Treatments, and Outcomes in a Series of 90 Patients at Mayo Clinic, 1996-2011. *Mayo Clin. Proc.*Mart 2017;92(3):406-414
21. Chong B.F,Song J,Olsen N.J.Determining risk factors for developing systemic lupus erythematosus in patients with discoid lupus erythematosus. *Br. J. Dermatol.*Jan 2012;166(1):29-35
22. Paran D,Fireman E,Elkayam O.Pulmonary disease in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun. Rev.*2004;3(1):70-75
23. Torre O,Harari S.Pleural and pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus.*Presse Med.*2011;40(1):2
24. Appelgren D. ve ark.Active NET formation in Libman–Sacks endocarditis without antiphospholipid antibodies: A dramatic onset of systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity.*Aug 2018;51(6):310-318
25. Sugiura T,Kumon Y,Kataoka H,Matsumura Y.Asymptomatic pericardial effusion in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.*Feb 2009;18(2):128-132
26. Fernandez-Nebro A ve ark.Cardiovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Study in Spain From the RELESSER Registry. *Medicine (Baltimore).*Jul 2015;94(29)
27. Sarwar S ve ark .Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: A 2021 Update on Diagnosis, Management, and Current Challenges. *Cureus.*Sep 2021;13(9):11
28. Weiss G and L. T. Goodnough.Anemia of chronic disease. *N. Engl. J. Med.*Mart 2005;352(10):1011-1023
29. Newman K,Owlia M.B,El-Hemaidi I,Akhtari M.Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus - Old and new. *Autoimmun. Rev.*May 2013;12(7):784-791
30. Jeffries M ve ark.Haemolytic anaemia in a multi-ethnic cohort of lupus

- patients: a clinical and serological perspective. *Lupus*.2008;17(8):739-743
31. Abu-Shakra M, Gladman D.D, Urowitz M.B, Farewell V. Anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: Clinical and laboratory correlations. *Am. J. Med.*1995;99(6):624-628
 32. Vergara-Lluri M.E. Autoimmune myelofibrosis: an update on morphologic features in 29 cases and review of the literature. *Hum. Pathol.* Nov 2014;45(11):2183-2191
 33. Lambotte O. ve ark. Characteristics and long-term outcome of 15 episodes of systemic lupus erythematosus-associated hemophagocytic syndrome. *Medicine (Baltimore)*. May 2006;85(3):169-182
 34. Cao L. ve ark. Systemic lupus erythematosus and malignancy risk: a meta-analysis. *PLoS One*. Apr 2015;10(4)
 35. Choi M.Y. ve ark. Antinuclear Antibody–Negative Systemic Lupus Erythematosus in an International Inception Cohort. *Arthritis Care Res.* Jul 2019;71(7):893-902
 36. Pisetsky D.S, Rovin B.H, Lipsky P.E. New Perspectives in Rheumatology: Biomarkers as Entry Criteria for Clinical Trials of New Therapies for Systemic Lupus Erythematosus: The Example of Antinuclear Antibodies and Anti-DNA. *Arthritis Rheumatol. (Hoboken, N.J.)*. Mar 2017;69(3):487-493
 37. Petri M. ve ark. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* Aug 2012;64(8):2677
 38. Kwon O.C ve ark. Predicting eventual development of lupus nephritis at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Semin. Arthritis Rheum.* Dec 2018;48(3):462-466
 39. Stojan G, Fang H, Magder L, Petri M. Erythrocyte sedimentation rate is a predictor of renal and overall SLE disease activity. *Lupus*. Jul 2013;22(8):827-834
 40. Petri M.A ve ark. Baseline predictors of systemic lupus erythematosus flares: data from the combined placebo groups in the phase III belimumab trials.

Arthritis Rheum. Aug 2013;65(8):2143-2153

41. Moroni G. ve ark. Are laboratory tests useful for monitoring the activity of lupus nephritis? A 6-year prospective study in a cohort of 228 patients with lupus nephritis. *Ann. Rheum. Dis.* Feb 2009;68(2):234-237
42. Tedeschi S.K. Developing and Refining New Candidate Criteria for SLE Classification: An International Collaboration. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. Apr 2018;70(4):571
43. Albrecht J. Dermatology position paper on the revision of the 1982 ACR criteria for systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13(11):839-849
44. Aringer M. 2019 EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol. (Hoboken, N.J.)*. Sep 2019;71(9):1400
45. Tan E.M. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(11):1271-1277
46. Aringer M. ve ark. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* Sep 2019;78(9):1151-1159
47. Johnson S.R. Performance of the 2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus in early disease, across sexes and ethnicities. *Ann. Rheum. Dis.* Oct 2020;79(10):1333-1339
48. Miyakis ve ark. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* Feb 2006;4(2):295-306
49. Niu Z, Tong Y. Value of HLA-DR genotype in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a meta-analysis. *Int. J. Rheum. Dis.* Jan 2015;18(1):17-28
50. Tucci M, Stucci S, Strippoli S, Silvestris F. Cytokine overproduction, T-cell activation, and defective T-regulatory functions promote nephritis in systemic lupus erythematosus. *J. Biomed. Biotechnol.* 2010.
51. Sahu R, Bethunaickan R, Singh S, Davidson A. Structure and function of renal

- macrophages and dendritic cells from SLE-prone mice. *Arthritis Rheumatol.* (Hoboken, N.J.).2014;66(6):1596
52. Kriz W. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases-insights from animal models. *Kidney Int.*2005;67(2):404-419
 53. Padberg J.S. Damage of the endothelial glycocalyx in chronic kidney disease. *Atherosclerosis.*2014;234(2):335-343
 54. Tektonidou M.A.D.-A. & rheumatology, and undefined 2016, "Risk of end-stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1971–2015: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Wiley Online Libr.* Jun 2016;68(6):1432-1441
 55. Value of a Complete or Partial Remission in Severe Lupus Nephritis. [Online] PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2390978/> (18/06/2023)
 56. Fanouriakis A. ve ark. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann. Rheum. Dis.* Jun 2020;79(6):713-723
 57. Fiehn C, Hajjar Y, Mueller K, Waldherr R, Ho A.D, Andrassy K. Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: importance of early diagnosis and treatment. *Ann. Rheum. Dis.* May 2003;62(5):435
 58. Yang J. Long-term renal outcomes in a cohort of 1814 Chinese patients with biopsy-proven lupus nephritis. *Lupus.* Dec 2015;24(14):1468-1478
 59. Stokes M.B, Agati V.D.D. Classification of Lupus Nephritis; Time for a Change?. *Adv. Chronic Kidney Dis.* Sep 2019;26(5):323-329
 60. Moroni G. ve ark. Changing patterns in clinical-histological presentation and renal outcome over the last five decades in a cohort of 499 patients with lupus nephritis. *Ann. Rheum. Dis.* Sep 2018;77(9):1318-1325
 61. Wang H, Le Ren Y, Chang J, Gu L, Sun L.Y. A Systematic Review and Meta-analysis of Prevalence of Biopsy-Proven Lupus Nephritis. *Arch.*

Rheumatol.Mar 2018;33(1):17

62. Moroni G.Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: long-term outcome and prognostic factors of 103 patients.Semin. Arthritis Rheum.Apr 2012;41(5):642-651
63. Yu F,Haas M,Glasscock R,Zhao M.H.Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes.Nat. Rev. Nephrol.Aug 2017;13(8):483-495
64. Mok C.C,Wong R.W.S,Lau C.S.Lupus nephritis in southern Chinese patients: Clinicopathologic findings and long-term outcome. Am. J. Kidney Dis.Aug 1999;34(2):315-323
65. Hanly J.G. ve ark.The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study.Rheumatology (Oxford).Oct 2016;55(2):252
66. Galindo-Izquierdo M. ve ark.Characterization of Patients With Lupus Nephritis Included in a Large Cohort From the Spanish Society of Rheumatology Registry of Patients With Systemic Lupus Erythematosus (RELESSER).Medicine (Baltimore).Mar 2016;95(9)
67. Narváez J. ve ark.The value of repeat biopsy in lupus nephritis flares. Medicine(Baltimore).Jun 2017;96(24)
68. Plantinga L ve ark.Incidence of End-Stage Renal Disease among Newly Diagnosed Systemic Lupus Erythematosus Patients: The Georgia Lupus Registry.Arthritis Care Res. (Hoboken).Mar 2016;68(3):357
69. Sisó A. ve ark.Outcomes in biopsy-proven lupus nephritis: evaluation of 190 white patients from a single center.Medicine (Baltimore).2010;89(5):300-307
70. Korbet S.M,Lewis E.J.Severe lupus nephritis: the predictive value of a $\geq 50\%$ reduction in proteinuria at 6 months.Nephrol. Dial. Transplant.Sep 2013;28(9):2313-2318
71. Tamirou F.A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of

- treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Lupus Sci. Med.* Jun 2015;2(1)
72. Hill G.S ve ark. A new morphologic index for the evaluation of renal biopsies in lupus nephritis. *Kidney Int.* 2000;58(3):1160-1173
 73. Li S.Y, Susztak K. The role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1 α (PGC-1 α) in kidney disease. *Semin. Nephrol.* Mar 2018;38(2):121
 74. Moroni G. Changing patterns in clinical-histological presentation and renal outcome over the last five decades in a cohort of 499 patients with lupus nephritis. *Ann. Rheum. Dis.* Sep 2018;77(9):1318-1325
 75. De Rosa M. ve ark. A prospective observational cohort study highlights kidney biopsy findings of lupus nephritis patients in remission who flare following withdrawal of maintenance therapy. *Kidney Int.* Oct 2018;94(4):788-794
 76. Mosca M. ve ark. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69(7):1269
 77. Decker JL ve ark. NIH conference. Systemic lupus erythematosus: evolving concepts. *Ann. Intern. Med.* 1979;91(4):587-604
 78. Austin H.A, Muenz L.R, Joyce K.M. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int.* 1984;25(4):689-695
 79. Schwartz M.M. Role of pathology indices in the management of severe lupus glomerulonephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Kidney Int.* 1992;42(3):743-748
 80. Arce-Salinas C.A. Factors associated with chronic renal failure in 121 patients with diffuse proliferative lupus nephritis: a case-control study. *Lupus.* 1995;4(3):197-203
 81. Austin H.A ve ark. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am. J. Med.* 1983;75(3):382-391

82. Eddy A.A. Proteinuria and interstitial injury. *Nephrol. Dial. Transplant.* Feb 2004;19(2):277-281
83. Anders H.J. Re-biopsy in lupus nephritis. *Ann. Transl. Med.* Nov 2018;6(1):41
84. Parikh S.V, Alvarado A, Malvar A, Rovin B.H. The Kidney Biopsy in Lupus Nephritis: Past, Present, and Future. *Semin. Nephrol.* 2015;35(5):465-477
85. Hill G.S. A new morphologic index for the evaluation of renal biopsies in lupus nephritis. *Kidney Int.* 2000;58(3):1160-1173
86. Serial renal biopsy in systemic lupus erythematosus. *PubMed*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11128670/> (20/06/2023)
87. Alsuwaida A. Strategy for second kidney biopsy in patients with lupus nephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* Apr 2012;27(4):1472-1478
88. Rovin B.H et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):1215-1226
89. Ginzler E.M, Bollet A.J, Friedman E.A. The natural history and response to therapy of lupus nephritis. *Annu. Rev. Med.* 1980;31:463-487
90. Dooley M.A. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N. Engl. J. Med.* Nov 2011;365(20):1886-1895
91. Cattran D, Feehally J. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. [Online]. <https://mayoclinic.pure.elsevier.com/en/publications/kidney-disease-improving-global-outcomes-kdigo-glomerulonephritis> (20/06/2023)
92. Houssiau F.A. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann. Rheum. Dis.* Jan 2010;69(1):61-64
93. Radhakrishnan J, Moutzouris D.A, Ginzler E.M, Solomons N, Siempos I.I,

- Appel G.B. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney Int.* Jan 2010;77(2):152-160
94. Galbraith L, Manns B, Hemmelgarn B, Walsh M. The Steroids In the Maintenance of remission of Proliferative Lupus nephritis (SIMPL) pilot trial. *Can. J. Kidney Heal. Dis.* 2014;1(1):1-9
 95. Kraft S.W, Schwartz M.M, Korbet S.M, Lewis M.E. Glomerular podocytopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005;16(1):175-179
 96. Díaz-Lagares C. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmun. Rev.* Mar 2012;11(5):357-364
 97. Xiao H. C5a Receptor (CD88) Blockade Protects against MPO-ANCA GN. *J. Am. Soc. Nephrol.* Feb 2014;25(2):225
 98. Jayne D, Appel G, Chan TM, Mimrod D. Google Akademik. [Online] <https://scholar.google.com/scholar?q=Jayne+D,++Appel+G,++Chan+TM,++Mimrod+D,++Spiegelstein+O,++Barkay+H,++Weiss+R,++Wofsy+D+:+The+pharmacokinetics+of+laquinimod+and+mycophenolate+mofetil+during+treatment+of+active+lupus+nephritis.+Presented+at+the+2013+American+Society+of+Nephrology+Annual+Meeting,+Atlanta,+GA,+November++5+-+10+,++2013+> (20/07/2023)
 99. Weng J. Bortezomib modulates regulatory T cell subpopulations in the process of acute graft-versus-host disease. *Clin. Lab.* 2013;59(1-2):51-58
 100. Dooley M.A. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus.* Jan 2013;22(1):63-72
 101. Liu Z. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* Jan 2015;162(1):18-26
 102. Mok C.C. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-

up. Ann. Rheum. Dis. Jan 2016;75(1):30-36

103. Nath R. High risk of human papillomavirus type 16 infections and of development of cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus patients. Arthritis Rheum. May 2007;57(4):619-625



