



TC.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

BÖBREK TUTULUMU OLAN SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS TANILI
HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Dr. Yasemin DENİZ DURAN

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2022



TC.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

BÖBREK TUTULUMU OLAN SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS TANILI
HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Dr. Yasemin DENİZ DURAN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mahmut YAVUZ

Bursa-2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET	vii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
1. Sistemik Lupus Eritematozus	2
1.1 Tanım	2
1.2 Epidemiyoloji	2
1.3 Tanı	2
1.4.Sınıflama kriterleri	3
2. Lupus nefriti	4
2.1 Giriş	4
2.2 Klinik bulgular ve tanı	5
2.3 Histopatolojik klasifikasyon.....	5
2.4 Tedavi.....	7
2.5 Prognoz ve takip.....	10
GEREÇ VE YÖNTEM	12
1. Çalışmanın şekli	12
2. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması	12
3. İstatistik Yöntemi.....	13
BULGULAR.....	14
TARTIŞMA.....	21
KAYNAKLAR	25
TEŞEKKÜR.....	30
ÖZGEÇMİŞ.....	31

KISALTMALAR

ACEİ	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ACR	: Amerikan Romatoloji Derneği
ALMS	: Aspreva Lupus Management Study
ANA	: Anti Nükleer Antikor
Anti-dsDNA:	Anti-çift zincir DNA
Anti- Sm	: Anti düz kas
ARB	: Anjiyotensin 2 reseptör blokerleri
AZA	: Azatioprin
Bx	: Biyopsi
Crp	: C-Reaktif Protein
C3	: Kompleman 3
C4	: Kompleman 4
EM	: Elektron mikroskopisi
EULAR	: Avrupa Romatizma Birliği
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
G/S	: Global/ Segmental
HGB	: Hemoglobin
HT	: Hipertansiyon
IF	: İmmunfloresan
IM	: Işık mikroskopisi
ISN/RPS	: International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society

IV	: Intravenöz
KDIGO	: The Kidney Disease Improving Global Outcomes
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LN	: Lupus nefriti
MMF	: Mikofenolat mofetil
MPA	: Mikofenolik asit
NIH	: National Institute of Health
SLE	: Sistemik Lupus Eritamatozus
SLICC	: Sistemik Lupus Uluslararası İş Birliği Klinikleri

TABLolar LİSTESİ

Tablo-1: EULAR/ACR-2019 sınıflandırma kriterleri

Tablo-2: Lupus nefriti ISN/RPS (2003) sınıflaması

Tablo-3: Modifiye NIH aktivite indeksi

Tablo-4: Lupus nefritinde tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

Tablo-5: Böbrek biyopsi anı hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

Tablo-6: Biyopsi sınıf dağılımı

Tablo-7: MMF ve Eurolupus alan hastaların 6. ay ve 12. ay remisyon durumları

Tablo-8: Hastaların 6. ay ve 1. yıl remisyon durumları

Tablo-9: 6. ay sonunda tam remisyona giren ve tam remisyona girmeyen hastalar arasında yapılan karşılaştırmalar

Tablo-10: Birinci yılın sonunda tam remisyona giren ve tam remisyona girmeyen hastalar arasında yapılan karşılaştırmalar

ÖZET

Sistemik Lupus Eritamatozus (SLE) kronik, otoimmün, böbrek tutulumu ciddi seyreden bir hastalıktır. Böbrek tutulumu hastaların yaklaşık yarısında görülmektedir. Tedavisinde son yıllarda ciddi gelişmeler olmakla birlikte yaklaşık hastaların %10-20'sinde son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir. Çalışmamızda lupus nefriti tanısı ile takip edilen hastaların tedavi rejimlerinin değerlendirilmesi, remisyon oranları ve remisyon ile ilişkili faktörlerinin incelenerek literatürle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamıza 2009-2021 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi nefroloji bölümünde böbrek biyopsisi yapıp lupus nefriti tanısı almış 42 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, tanı anı bulguları, biyopsi patoloji sonuçları, 6. ay ve 12. ay remisyon oranları retrospektif olarak incelenmiştir.

6. ayın sonunda hastaların %37,8'i tam remisyundayken, birinci yılın sonunda %40'ı tam remisyundaydı. Hastalar 6. ve 12. ayda tam remisyonda olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı. Altıncı ayda tanı anı proteinüri miktarı ve tanı anı hemoglobin değeri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla $p=0,022$, $p=0,006$). Tam remisyona girmeyen grupta medyan proteinüri miktarı 2945 mg/gün iken, tam remisyona giren grupta medyan proteinüri 1835 mg/gün olarak saptanmıştır. Hemoglobin değeri ise remisyonda olmayan grupta daha yüksek bulunmuştur. 12. ayda ise tam remisyonda olan grupta lupus tanı yaşı daha yüksek bulunmuştur ($p=0,014$). Tam remisyona giren grupta ortalama lupus tanı yaşı $35,8\pm 2,8$ iken tam remisyona girmeyen grupta $27,1\pm 1,9$ 'dur.

Sonuç olarak, lupus nefriti SLE'nin ciddi ve sık görülen organ tutulumlarındandır. Farklı tedavilere rağmen 1. yılda tam remisyon oranı %50 civarındadır. Remisyon ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi prognozu tahmin etmek için önem arz etmektedir. Çalışmamızda tanı anı proteinüri düzeyi,

hemoglobin seviyesi ve lupus tanı yaşı ile remisyon arasında ilişki bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Sistemik lupus eritematozus, lupus nefriti, remisyon, proteinüri

SUMMARY

RETROSPECTIVE ASSESSMENT OF PATIENTS DIAGNOSED WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS WITH RENAL INVOLVEMENT

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic, autoimmune disease with severe renal involvement. Renal involvement is observed in approximately half of the patients. Although significant developments have been made in the treatment in recent years, approximately 10-20% of patients develop end-stage renal disease. Our study's objectives were to assess the treatment regimens of lupus nephritis patients, to examine remission rates and the factors associated with remission, and to compare the results with existing literature.

Our study included 42 patients diagnosed with lupus nephritis after a kidney biopsy in the nephrology department of Bursa Uludag University Medical Faculty Hospital between 2009 and 2021. Demographic characteristics of the patients, findings at the time of diagnosis, biopsy pathology results, and remission rates at the 6th and 12th months were retrospectively analyzed.

40% of the patients were in complete remission at the end of the first year, compared to 37.8% at the end of the sixth month. At 6 and 12 months, patients were divided into two groups: those who had achieved complete remission and those who had not. There was a significant difference between the groups at the sixth-month evaluation regarding the amount of proteinuria and haemoglobin levels at the time of diagnosis ($p=0.022$, $p=0.006$, respectively). While the median proteinuria in the group that did not achieve complete remission was 2945 mg/day, the median proteinuria in the group that achieved complete remission was 1835 mg/day. The non-remission group had significantly higher haemoglobin levels. Age at lupus diagnosis was greater in

the group who achieved complete remission at 12 months ($p=0.014$). While the mean age at diagnosis of lupus was 35.8 ± 2.8 in the group in complete remission, it was 27.1 ± 1.9 in the group that did not achieve complete remission.

In conclusion, lupus nephritis is a serious and common organ involvement of SLE. Despite different treatments, the complete remission rate at one year is around 50%. Determining the factors associated with remission is important to predict the prognosis. Our study found a correlation between the proteinuria level at the time of diagnosis, the haemoglobin level, and the age at diagnosis of lupus and remission

Keywords: Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, remission, proteinuri

GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik Lupus Eritamatozus böbrek dahil birçok organın tutulumu ile karakterize, kronik, multifaktöriyel, otoimmün bir hastalıktır (1).

Böbrek tutulumu SLE'nin ciddi ve sık görülen bulgularından biri olup ortalama hastaların %50-70'inde görülmektedir (2). Böbrek tutulumunun olması hastalarda ciddi mortalite ve morbiditeye sebep olmakta olup mortalitenin böbreğin etkilendiği SLE hastalarında etkilenmeyenlere oranla daha fazla olduğu bildirilmiştir (3). Klinik bulguları çok çeşitli olup hafif, asemptomatik proteinüriden, diyaliz gerektiren hızlı ilerleyen glomerülo nefrite kadar geniş bir yelpaze içerir (4) .

Lupus nefritinin kesin tanısı böbrek biyopsi ile konulur ve tedavi seçimi biyopsi bulgularına göre karar verilir(5) .

Tedavide nihai amaç son dönem böbrek yetmezliği gelişimini engellemektir (6). İntravenöz (IV) siklofosfamid, mikofenolat mofetil ,rituksimab gibi çeşitli immunsupresif ajanların kullanımı lupus nefriti prognozunu iyileştirse de halen yaklaşık hastaların %10-20 sinde son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir(4). Kullanılan tedavi modalitelerinin yanı sıra hastalığın başlangıcında olan birçok demografik, klinik, laboratuvar ve histolojik farklılıklar hastalığın prognozunda rol oynamaktadır (6). Komplet remisyona ulaşamayan çoğu hastanın takiplerinde böbrek yetmezliği geliştiği görüldüğünden kısa dönem tedavi sonuçları etkileyen prediktörleri tahmin etmek önem arz etmektedir (7).

Çalışmamızda, merkezimizde lupus nefriti tanısı ile takip edilen hastaların verileri retrospektif olarak incelenerek; tedavi rejimleri, remisyon oranları ve remisyon ile ilişkili faktörlerin literatür ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. Sistemik Lupus Eritematozus

1.1 Tanım

Sistemik lupus eritematozus, çeşitli mekanizmalar sonucu self toleransın kaybolduğu, nükleer otoantikorların varlığı sonucu immün komplekslerin oluştuğu ve bu immün komplekslerin çeşitli organlarda inflamasyona yol açtığı otoimmün, kronik bir hastalıktır. Çoğunlukla doğurganlık çağındaki kadınlarda görülmektedir (8,9). Kadın/erkek oranı 8-15/1'dir (10). Klinik bulguları cilt tutulumundan ciddi organ yetmezliklerine sebep olabilecek organ tutulumlarına kadar geniş bir spektrum içerir (11).

1.2 Epidemiyoloji

SLE'nin tahmini insidans, prevalans ve mortalite oranları coğrafi bölgeler arasında büyük ölçüde değişiklikler göstermektedir. Etnik köken, çevresel maruziyetler, eğitim düzeyi ve tıbbi bakıma ulaşım gibi sosyoekonomik durum farklılıkları, SLE tanımlamalarındaki çeşitlilik bu duruma sebep olan faktörlerdendir (11,12). Dünya çapında prevalansı 100.000 de 7,7-13 arasında değişmektedir (11).

1.3 Tanı

SLE'nin klinik çeşitliliğinin fazla olması, patognomonik özelliklerinin az olması, hastalığın erken dönemlerinde az sayıda klinik bulgusunun olması ve nadir görülen hastalık prezantasyonlarının olması tanı koymada zorluklar oluşturmaktadır (13,14). SLE tanısı klinik olarak konulur ve tanı farklı organlarda immün reaktivitenin ve inflamasyonunun göstergesi olan laboratuvar testleri ile desteklenir. Her ne kadar tanı klinik olarak konulsa da, bilimsel çalışmalarda homojen hasta popülasyonlarının tanımlanması amacıyla sınıflama kriterleri oluşturulmuştur (15).

1.4.Sınıflama kriterleri

İlk olarak 1971 yılında oluşturulan kriterler 1982 ve 1997 yılında Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) tarafından revize edilmiş olup uzun yıllar kullanılmıştır. 2012 yılında Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) tarafından sensitiviteyi artırmak amacıyla yeni kriterler yayınlanmıştır. SLICC kriterleri sadece araştırma amaçlı olmayıp daha sensitif ve kapsamlı olduğundan tanı için de yaygın olarak kullanılmıştır (16–18).

Geliştirilen en yeni sınıflandırma kriteri 2019 yılında Avrupa Romatizma Birliği ve Amerikan Romatoloji Derneği (EULAR/ACR) tarafından yayınlanmıştır. Bu sınıflama, tüm sınıflandırma kriterleri içerisinde en iyi sensitivite ve spesifiteye sahiptir (13). Bu sınıflamada anti-nükleer antikor (ANA) ($\geq 1:80$ titrede) pozitifliği giriş kriteridir. 7 klinik ve 3 immünojenik kriterden toplamda alınan puanın 10 ve üzeri olması durumunda hasta SLE olarak sınıflandırılır (18). Tablo-1'de EULAR/ACR-2019 sınıflandırma kriterleri verilmiştir.

Tablo 1: EULAR/ACR-2019 sınıflandırma kriterleri (18)

Giriş Kriteri $\geq 1:80$ titrede ANA pozitifliği			
Yok ise SLE olarak sınıflandırma Varsa ek kriterleri uygula			
Ek Kriterler: -SLE'den daha olası bir açıklama varsa kriteri sayma -Bir kriterin en az bir durumda ortaya çıkması yeterli -SLE sınıflandırması en az bir klinik kriter ve ≥ 10 puan gerektirir -Kriterlerin aynı anda ortaya çıkması gerekmez -Her alan içinde, sadece en yüksek ağırlıklı kriter toplam puana dahil edilir			
Klinik Kriterler	Puan	İmmünojenik Kriterler	Puan
Konstitüsyonel Ateş	2	Antifosfolipid antikorlar Antikardiyolipin antikorlar veya Anti-beta-2-glikoprotein-1 antikorlar veya Lupus antikoagülanı	2

Hematolojik Lökopeni Trombositopeni İmmun hemoliz	3 4 4	Kompleman proteinler Düşük C3 veya C4 Düşük C3 ve C4	3 4
Nöropsikiyatrik Deliryum Psikoz Nöbet	2 3 5	SLE spesifik antikorlar Anti-dsDNA antikor veya Anti- Sm antikor	6
Mukokütanöz Skar bırakmayan alopesi Oral ülser Subakut kutanöz veya diskoid lupus Akut kutanöz lupus	2 2 4 6		
Seröz Tutulum Plevral veya perikardiyal efüzyon Akut perikardit	5 6		
Kas İskelet Sistemi Eklem tutulumu	6		
Renal Tutulum Proteinüri $\geq 0,5$ gr/24 saat Biyopside sınıf 2 veya 5 LN Biyopside sınıf 3 veya 4 LN	4 8 10		
Total Skor:			
Dahil edilme kriteri karşılanırsa ≥ 10 skoru Sistemik Lupus Eritematozus olarak sınıflandır			

2. Lupus nefriti

2.1 Giriş

SLE böbrek tutulumu lupus nefriti olarak adlandırılır. Lupus nefriti (LN) sistemik lupus eritematozusun ciddi ve sık görülen organ tutulumlarından biri olup ortalama SLE hastalarının %50-70'inde görülmektedir (2,19). Çoğunlukla hastalığın teşhisinden sonraki ilk 5 yıl içerisinde ortaya çıkmaktadır ancak ileri zamanlarda ortaya çıkma ihtimali de vardır (5). Böbrek tutulumu olan SLE hastalarının mortalite oranları böbrek tutulumu olmayanlara oranla daha yüksektir (20). SLE'nin kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülmesine karşın LN'nin erkeklerdeki prevalansı daha fazladır (21).

2.2 Klinik bulgular ve tanı

Lupus nefritinin klinik bulguları asemptomatik idrar anormalliklerinden son dönem böbrek yetmezliğine sebep olabilen hızlı ilerleyen glomerülo nefrite kadar geniş bir spektrum içerir (22). Hastaların çoğunluğu hafif proteinüri, lökositüri veya hematüri ile prezente olmaktadır (5). Nadir de olsa kronik böbrek yetmezliği ve hipertansiyon da ilk başvuru şekli olabilir (23).

Böbrek biyopsisi lupus nefriti tanısı ve histolojik sınıflamada, hastalığın aktivitesini veya kronisitesini göstermede ve tedavi protokolü belirlenmesinde altın standart yöntemdir. İdrar analizinde glomerüller hematüri , aktif idrar sedimenti, persistan proteinüri (>0,5 gram/24 saat) veya başka sebeple açıklanamayan glomerüller filtrasyon hızı (GFR) düşüklüğü gibi böbrek tutulum bulgularında biyopsi düşünülmelidir (24,25).

2.3 Histopatolojik klasifikasyon

Hastaların ışık ve immunfloresan mikroskopideki glomerüllerin histolojik özelliklerine göre International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) tarafından 2003 yılında 6 ayrı histopatolojik sınıf oluşturulmuştur (26). Tablo-2'de LN ISN/RPS (2003) sınıflaması verilmiştir.

Tablo 2: Lupus nefriti ISN/RPS (2003) sınıflaması (26)

Sınıf 1	Minimal Mezengial LN
Sınıf 2	Mezengial Proliferatif LN
Sınıf 3	Fokal LN (glomerüllerin <%50'si) 4 (A): aktif lezyonlar 4 (A/C): aktif ve kronik lezyonlar 4 (C): kronik lezyonlar
Sınıf 4	Diffüz LN (glomerüllerin ≥%50'si) Difuz segmental (4S) veya global (4G) LN 4 (A): aktif lezyonlar 4 (A/C): aktif ve kronik lezyonlar 4 (C): kronik lezyonlar
Sınıf 5	Membranöz LN
Sınıf 6	Sklerozan LN

Böbrek tutulumunda glomerüller en çok etkilenen yapılar olmasına karşın tübülointerstisyel ve vasküler yapılar da etkilenen bölümlerdedir (23).

Histolojik inceleme, aktivite ve kronisite bulgularını da göstermekte olup aynı zamanda tübüler veya vasküler hasarı da saptamaktadır (9).

Sınıf 1 LN'de, ışık mikroskopisinde (IM) glomerüller normal görünümüne sahiptir ancak immunfloresan (IF) veya elektron mikroskopi (EM) ile mezengial immün depozitler görülür (27).

Sınıf 2 LN 'de IM'de mezengial proliferasyon, IF veya EM ile mezengial immün kompleks birikimi görülmektedir (27).

Sınıf 3 ve 4 birbirinden glomerüllerin tutulum yüzdesine göre ayırt edilmektedir. Lezyonlar tüm glomerüllerin %50'sinden daha az ise sınıf 3, 50% ve üzeri sınıf 4 olarak sınıflandırılır. Sınıf 3'te lezyonlar genellikle segmentaldir ancak global de olabilir (28). Sınıf 4, kendi içinde glomerüler lezyonların çoğunluğunun segmental (4S) veya global (4G) olmasına göre iki alt sınıfa ayrılır (27,28).

Sınıf 5, diğer adıyla membranöz lupus nefritinde subepitelyal immün depozit birikimi gözlenir (27,28).

Sınıf 6 LN'de glomerüllerin %90'ından fazlasında global skleroz mevcuttur. Aktif glomerüler hastalık bulgusu yoktur (28) .

Bu sınıflamada aktivite ve kronisite lezyonlarını belirtmek için saf aktif lezyonlar için (A), kronik lezyonlar için (C), her ikisinin kombinasyonu için (A/C) şeklinde harflendirme yapılmıştır (26). Akut inflamatuvar lezyonlar potansiyel olarak immünyüpresif tedavi ile geri dönüşümlü olabilirken, kronik histolojik değişiklikler immünyüpresif rejimden bağımsız olarak uzun dönemde olumsuz renal sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (29) .

2003 ISN/RPS sınıflaması yaygın olarak kullanılsa da bazı kısıtlılıkları vardır. 2018 yılında uluslararası bir çalışma grubu tarafından yeni bir öneri bildirgesi yayınlanmıştır. Bu öneride aktivite ve kronisite lezyonlar için National Institute of Health (NIH) indeksi temel alınarak modifiye NIH indeks isimli yarı

nicel bir indeks oluşturulmuştur (30). Tablo-3'de modifiye NIH aktivite indeksi verilmiştir.

Tablo 3: Modifiye NIH aktivite indeksi (30)

Modifiye NIH aktivite indeksi	Skor
Endokapiller hiperselüerite	0-3
Nötrofiller ve/veya karyoreksis	0-3
Fibrinoid nekroz	(0-3)x2
Wire loop ve/veya hiyalin deposit	0-3
Selüler ve/veya fibroselüler kresentler	(0-3)x2
İntrestisyel inflamasyon	0-3
Modifiye NIH kronisite indeksi	Skor
Total glomerülosekleroz skoru	0-3
Fibröz kresentler	0-3
Tübüler atrofi	0-3
İnterstisyel fibrozis	0-3

2.4 Tedavi

Lupus nefriti tedavisinde amaç böbrek fonksiyonlarının korunması, renal alevlenmelerin engellenmesi, tedavi ilişkili toksisiteyi en aza indirerek böbrek yetmezliği ile ilişkili mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır (23,31).

Tedavi seçiminde ISN/RPS klasifikasyonu göz önünde bulundurulmalıdır (20). Sınıf 1 ve sınıf 2 lupus nefritine sahip hastalar genellikle nefrotik düzeyin altında proteinüriye sahiptirler. Bu hastalarda immunsupresif tedavi SLE'nin ekstrarenal tutulumuna göre karar verilir. Nefrotik sendrom veya nefrotik düzeyde proteinüri eşlik ediyorsa (lupus podosopati) hastalar minimal değişiklik hastalığı gibi tedavi edilir (31).

Lupus nefriti tedavisinde immunsupresif tedavi başlangıç ve idame tedavi şeklinde 2 faza ayrılmıştır (32). İndüksiyon fazında amaç glomerüler hasarı ve inflamasyonu azaltarak remisyonu sağlamak iken, idame fazda ise uzun dönemde alevlenmelerin ve böbrek fonksiyon kaybının engellenmesidir

(23,33). İndüksiyon fazı genel olarak 3-6 ay arasında sürmekte iken idame fazının kesin süresi kişiden kişiye göre farklılık göstermektedir (34).

2.4.1 Sınıf 3 ve sınıf 4 indüksiyon tedavisi

Yüksek doz glukokortikoidle beraber siklofosamid kullanımı uzun yıllar boyunca proliferatif LN için standart tedavi olarak uygulanmaktaydı ancak siklofosamidin doz bağımlı olarak görülen kısa ve uzun dönem toksisiteleri alternatif tedavi rejimleri araştırılmasına neden oldu (31,35).

Azatioprin (AZA) ve mikofenolik asit (MPA) dahil olmak üzere LN'nin başlangıç fazında siklofosamid ile karşılaştırılan çok fazla çalışma yapılmıştır (31). Cochrane sistemik incelemesi ve The Aspreva Lupus Management Study (ALMS), mikofenolat mofetil (MMF)/MPA kullanımının siklofosamid ile karşılaştırıldığında benzer etkinliği olduğunu göstermiştir (9,36).

Membranöz komponentin eşlik ettiği ya da etmediği sınıf 3 ve sınıf 4 LN hastaları başlangıç fazında glukokortikoidlere ek olarak düşük doz intravenöz siklofosamid veya MPA ile tedavi edilmelidir. Glukokortikoidler antiinflamatuvar ve immunsupresif özelliklerinden dolayı sınıf 3 ve sınıf 4 LN 'nin tedavisinin ayrılmaz bir parçası olup günümüzde uygulanan tüm tedavi rejimlerinin bir parçasıdır. Kullanılan doz, azaltım şeması ve kullanım süresi klinisyenler arasında çeşitlilik göstermektedir (31).

Siklofosamid oral veya intravenöz olarak NIH rejimi veya yüksek doz rejimi olarak bilinen standart doz (iv 0,5-1 g/m²/ay, 6 ay boyunca) veya Euro lupus rejimi olarak bilinen düşük doz (iv 500 mg 2 haftada 1, 3 ay boyunca) şeklinde verilebilir. MMF hedef dozu 2-3 gr/gündür (31).

2.4.2 Sınıf 3 ve sınıf 4 idame tedavisi

İndüksiyon tedavisinin bitiminde ilk seçim olarak MMF (1,5-2 g/gün) veya MPA (1080-1440 mg/gün) ile idame tedavisi önerilmektedir. Bu tedaviyi tolere edemeyen ya da gebelik isteği olan hastalarda AZA (1,5-2 mg/kg/gün) düşünülebilir. Proliferatif LN'de başlangıç ve idame tedavinin toplam süresi 36 aydan az olmamalıdır (31).

2.4.3 Sınıf 5 Lupus Nefriti Tedavisi

Sınıf 5 LN'de immunsupresif tedavi nefrotik sendrom veya nefrotik düzeyde proteinüri varlığında önerilmektedir. Düşük düzey proteinüriye sahip olan hastalarda immunsupresif tedavi SLE'nin ekstrarenal tutulumuna göre karar verilmelidir (31).

2.4.4 Diğer tedaviler

Hidroksiklorokin veya eşdeğeri bir antimalaryal ilaç kontrendikasyon bulunmadığı sürece tüm SLE hastalarına önerilmektedir (31). Antimalaryal kullanımının böbrek dahil lupus alevlenme oranını düşürdüğü, tedavi yanıtını artırdığı, böbrek yetmezliğine olan progresyonu geciktirdiği çalışmalarda gösterilmiştir (34,37–39).

Antiproteinürik ve antihipertansif etkilerinden dolayı renin anjiyotensin reseptör (RAS) blokajı hastalara başlanılmalı, kardiyovasküler risk faktörleri kontrol altına alınmalıdır (31).

2.4.5 Tedavi yanıt kriterleri

Klinik çalışmalarda proteinüride iyileşme, böbrek fonksiyonlarında düzelme veya böbrek fonksiyon stabilizasyonu yanıt değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Tedaviye yanıtın tanımlaması için kılavuzlar arasında ortak bir tanımlama olmamasına karşın proteinüri yanıtı değerlendirmede kullanılan en önemli parametredir. LN'de tedaviye yanıt yaygın olarak komplet, kısmi ve yanıtızsız olarak sınıflandırılmaktadır (31,34). Tablo-4'de KDIGO 2021 lupus nefritinde tedaviye yanıtın değerlendirilmesi verilmiştir.

Tablo-4: KDIGO 2021 lupus nefritinde tedaviye yanıtın değerlendirilmesi (31)

Komplet Yanıt	-24 saatlik idrarda ≤ 500 mg/gün (50 mg/mmol) proteinüri -Serum kreatinin seviyesinin düzelmesi veya stabilizasyonu (\pm 10%-15% bazal değerin)
Kısmi Yanıt	-24 saatlik idrarda proteinürinin %50'den fazla azalması veya -Nefrotik düzeyde proteinüri varsa $< 3,5$ g/gün proteinüri ve serum kreatinin seviyesinin düzelmesi veya stabilizasyonu (\pm 10%-15% bazal değerin)
Yanıtsız	Tedaviye başladıktan sonraki 6-12 ay içinde kısmi veya komplet remisyonun elde edilememesi

2.5 Prognoz ve takip

Lupus nefritinin erken tanısı ve son yıllarda tedavisinde olan gelişmelerle birlikte renal fonksiyonların korunması ve sağkalım oranlarında artma olmuştur ancak son dönem böbrek yetmezliği riski aynı kalıp halen hastaların ortalama %10-15'inde son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir (40,41).

Hastaların çoğunluğunda böbrek tutulumu, SLE tanı anında veya tanıdan sonraki birkaç yıl içerisinde gelişmektedir. LN başlangıç zamanının tedaviye yanıtı ve uzun dönem prognoza olan etkisi net bilinmemektedir. Ichinose ve ark.'larının yapmış olduğu bir çalışmada erken başlangıçlı LN'nin geç başlangıçlı LN'ye göre daha düşük mortalite ile ilişkili bulunmuştur (42). Buna karşın Delfino ve ark.'larının çalışmasında ise LN başlangıç zamanı ile tedavi sonuçları arasında büyük farklılıklar görülmemiştir (43).

Hastaların yaklaşık yarısında nüks gelişmekte olup, yapılan çalışmaların çoğunluğunda ilk 1 yılın sonunda hastaların sadece yarısında tam remisyon görülmektedir (9). Yapılan çalışmalarda kötü renal sonuçlarla ilişkili prognostik faktörler arasında demografik (yaş, cinsiyet, ırk) ve genetik özelliklerin, yüksek serum kreatinin değerinin, nefrotik sendrom ve hipertansiyon varlığının, düşük kompleman düzeylerinin, sigara içicisi olmanın, başlangıç anı hematüri veya proteinüri varlığının olduğu gösterilmiştir (2,44,45).

Tedavinin kısa dönem değerlendirmesindeki prediktörlerini tahmin etmek, komplet remisyona ulaşamayan birçok hastanın uzun dönem takiplerinde böbrek yetmezliği geliştiğinden dolayı önemlidir (7).

Kısa dönemdeki sonuçların değerlendirilmesi için yapılan çalışmalarda süre ve metod açısından farklılıklar bulunmaktadır ancak çoğunlukla birinci yılın sonunda remisyona ulaşmış olmak uzun dönemdeki sonuçların tahmini için kullanılmaktadır (7). Tamirou ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada tedavinin birinci yılında proteinüri miktarının <0.7 g/gün olması iyi renal sonlanım için en iyi prediktör olduğunu gösterilmiştir (sensitivite %71, spesifite %75) (46).

Lupus nefriti alevlenmelerle seyreden bir hastalıktır ve tam remisyondan sonra bile hastaların %27-66'sında nüks görülebilmektedir (47). Bu nedenle hastalar düzenli aralıklarla kontrole gelmelidirler. İdrar analizi, serum c3/c4 düzeyi, anti-dsDNA düzeyi ve proteinüri miktarı düzenli aralıklarla takip edilmelidir. Takip aralıkları hastanın tedavi yanıtına göre kişiselleştirilebilir. İmmünespresif tedaviye yanıtsızlık, nüks ve böbrek fonksiyonlarında bozulma gibi durumlarda tekrar biyopsi yapılması düşünülebilir (24).

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Çalışmanın şekli

Bu çalışma, Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak yapıldı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 08 Kasım 2022 tarih ve 2022-16/40 no'lu kararı ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlandı. Retrospektif olarak 48 hastanın dosyası incelendi.

2. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

Ocak 2009-Kasım 2021 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı tarafından perkütan böbrek biyopsisi yapılan ve lupus nefriti tanısı ile takipli 48 hastanın dosyası tarandı. Düzenli takipleri olmayan 2 hasta, düzensiz ilaç kullanımı olan 1 hasta ve biyopsi anında yaşı 18'den küçük olan 3 hasta çalışmaya alınmadı. Biyopsi sırasında 18 yaşından büyük olan 42 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların bilgileri arşiv kayıtlarından ve/veya hastane otomasyon sisteminde bulunan elektronik ortam dosyalarından geriye dönük olarak incelendi.

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), hemogram parametreleri, serum albümin, üre, kreatinin, ürik asit, CRP, total kolesterol, trigliserid, LDL, c3 ve c4 düzeyleri, 24 saatlik idrarda protein ölçümü, tam idrar analizi, sedimentasyon hızı ve böbrek biyopsisi patoloji verileri retrospektif olarak incelenerek kaydedildi. Ayrıca hastaların aldığı tedavi rejimleri, indüksiyon tedavisinin 6. ay ve 1. yıl sonundaki remisyon oranları incelendi. Hastalar komplet remisyon sağlanan ve komplet remisyon sağlanamayan olarak 2 gruba ayrıldı. Komplet remisyon, 24 saatlik idrarda ≤ 500 mg/gün (50

mg/mmol) proteinüri ve serum kreatinin seviyesinin düzelmesi veya stabilizasyonu olarak tanımlandı.

3.İstatistik Yöntemi

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro – Wilk testi ile incelenmiştir. Test sonucuna değişkenler ortalama \pm standart sapma ya da medyan (minimum:maksimum) değerleri ile ifade edilmiş olup, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde değerleri ile birlikte verilmiştir. Parametrik dağılım gösteren sürekli değişkenler independent samples t-test ile normal dağılım göstermeyenler ise Mann-Whitney U-testi testi ile karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler ise gruplar arasında Pearson ki-kare testi ve Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS Statistics Version 26.0 programı kullanıldı. İstatistiksel analizlerde tip I hata düzeyi %5 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma grubu 7 (%16,7) erkek, 35 (%83) kadın olmak üzere toplam 42 hastadan oluşmaktadır. Tablo 5’de hastaların biyopsi anı demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri verilmiştir.

Tablo 5: Böbrek biyopsi anı hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

Cinsiyet	
Kadın	35(83)
Erkek	7(16,7)
Hipertansiyon	
Yok	28(66,7)
Var	14(33,3)
Lupus Tanı Yaşı	27,5(15,3:53,8)
Renal Bx Yaşı	29,5(18,1:58,1)
WBC (10 ⁹ /L)	6380(1980:13400)
Nötrofil (10 ⁹ /L)	4028(1690:10700)
Lenfosit (10 ⁹ /L)	1397,1±111,8
Hgb (g/dL)	10,3(7,7:16,2)
PLT (10 ⁹ /L)	239,7(88:464)
Üre (mg/dL)	32,5(10:136)
Kreatinin (mg/dL)	0,73(0,48:2,0)
GFR (mL/dk/1.73m ²)	100,4±5,3
Ürik asit (mg/dL)	5,9±0,3
Albumin (g/dL)	3,0±0,1
CRP (mg/L)	3,3(0:57)
Sedimentasyon (mm/saat)	27(2:120)
Esbach (mg/gün)	2504(595:23000)
Total Kolesterol (mg/dL)	174(128:372)
Trigliserid (mg/dL)	143±9,5
LDL (mg/dL)	106(65:273)
C3 Değeri (mg/dL)	80,9±9,9
C4 Değeri(mg/dL)	14(7:50)

ANA	
Negatif	5(12,5)
Pozitif	35(87,5)
SLE ve LN arası süre	
<5 yıl	32(76,2)
≥5 yıl	10(23,8)

Veriler ortalama ± standart sapma, medyan (min:max) ve n (%) olarak ifade edilmiştir.
Bx: Biyopsi WBC: Beyaz küre Hgb: Hemoglobin Plt: Trombosit

Hastaların SLE tanı yaşı medyan değeri 27,5 (15,3:53,8) olarak bulundu. Renal biyopsi sırasında medyan yaş 29,5 (18,1:58,1) olarak bulundu.

Olguların %66,7'sinde (n=28) komorbidite olarak hipertansiyon tanısı mevcuttu.

18 hasta (%42,8) SLE tanısı ile eş zamanlı nefrit tanısı almış iken 24 hastada (%57,14) sonradan lupus nefriti gelişmiştir. Hastaların %76,2'si (n=32) SLE tanısından sonraki ilk 5 yıl içinde nefrit tanısı almıştır. En geç tanı alan hastanın SLE tanısı ile LN tanısı arasında 358 ay olduğu görülmüştür.

Tanı anında medyan üre değeri 32,5 (10:136) mg/dl, medyan kreatinin değeri 0,73 (0,48:2,0) mg/dl ve ortalama GFR değeri 100,4±5,3 ml/dk olarak bulunmuştur.

Hastaların hepsinde lupus nefriti tanı anında proteinüri mevcuttu. Proteinüri miktarı minimum 595 mg/gün, maksimum 23000 mg/gün olup medyan değerinin 2504 mg/gün olduğu saptanmıştır.

ANA testi pozitif olan hasta sayısı 35 iken, 5 hastada ANA negatif saptandı, 2 hastanın sistemde verisi bulunamadı.

ISN/RPS histopatolojik sınıflamasına göre hastaların biyopsi patolojileri incelenmiştir. Tablo 6'da biyopsi sınıf dağılımı verilmiştir.

Tablo-6: Biyopsi sınıf dağılımı

	n	%
Sınıf 3	7	16,7
Sınıf 4	10	23,8
Sınıf 5	7	16,7
Sınıf 4+5	9	21,4
Sınıf 3+5	2	4,8

Hastaların % 16,7'sinin (n=7) sınıf 3, %23,8'inin (n=10) sınıf 4 ve %16,7'sinin sınıf 5 LN olduğu görülmüştür. %26,2'sinde (n=11) ise mikst LN saptanmıştır (Sınıf 4+5 ve sınıf 3+5). Geri kalan 7 hastanın ise biyopsilerinde histopatolojik olarak lupus nefriti tanısı verilememiş olup immunfloresan inceleme bulguları da göz önüne alarak klinikopatolojik korelasyon yapılarak lupus nefriti kabul edilmiştir.

Hastaların aldıkları indüksiyon tedavi rejimleri ve bu tedavilere yanıt oranları incelenmiştir. 2 hastanın NIH yüksek doz rejimi olarak bilinen standart doz (i.v. 0,5-1 g/m² / ay, 6 ay boyunca) siklofosfamid aldığı, 14 hastanın EuroLupus rejimi aldığı, 1 hastanın oral siklofosfamid tedavisi aldığı, 10 hastanın MMF aldığı, 4 hastanın ise azatioprin aldığı saptanmıştır. 1 hasta ise immunsupresif tedavi almayıp sadece prednizolon ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ) ile takip edilmiş olup geri kalan 10 hastanın ise ilaç yan etkisi, hasta isteği, gebelik istemi, farklı organ tutulumu gibi nedenlerle indüksiyon tedavisi sırasında ilk seçilen rejimden farklı seçim ilaçlara geçildiği görüldü. Hastaların hemen hepsi steroid tedavisi almıştı. Tüm hastalara hidrosiklorokin ve renin anjiyotensin aldosteron (RAS) blokajı kontrendikasyon olmadığı müddetçe verilmişti.

Başlangıç tedavisi olarak MMF alan grupla siklofosfamid alan grup remisyon durumu bakımından karşılaştırılmıştır. Tablo-7'de MMF ve siklofosfamid alan hastaların 6. ay ve 12. ay yanıt durumları verilmiştir.

Tablo 7: MMF ve EuroLupus alan hastaların 6. ay ve 12. ay yanıt durumları

	Tam yanıtli olmayan	Tam yanıtli	p
6.Ay			
EuroLupus	10(77,9)	3(23,1)	0,376
MMF	5(55,6)	4(44,4)	
1. Yıl			
EuroLupus	7(58,3)	5(41,7)	1
MMF	6(66,7)	3(33,3)	

Veriler n (%) olarak ifade edilmiştir.

Altıncı ayda EuroLupus rejimi alan hastaların %23,1'inde tam remisyon görülmüştür. MMF alan grupta ise 6. ayda hastaların %44,4'ünde tam

remisyon mevcuttur. Birinci yılın sonunda ise Eurolupus grubunda tam remisyon oranı %41,7 iken, MMF grubunda tam remisyon oranı %33,3 olarak saptanmıştır. 6. ay ve birinci yılda remisyon oranları açısından MMF ve Eurolupus tedavisi arasında fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,376$, $p=1$).

İndüksiyon tedavi sonrası 6. ayda yanıt değerlendirme verisi olan 37 hasta bulunmaktaydı. Altıncı ayın sonunda hastaların %37,8'inde ($n=14$) tam remisyon elde edildiği, %62,2'sinde ($n=23$) ise tam remisyon elde edilemediği görülmüştür. Birinci yılın sonunda ise klinik yanıt değerlendirmesi olan 35 hasta mevcuttu. 35 hastanın %40'ı ($n=14$) birinci yıl sonunda tam remisyonunda iken, %60'ı ($n=21$) tam remisyonunda değildi. Tablo-8'de hastaların 6. ay ve 1. yıl remisyon oranları gösterilmiştir.

Tablo-8: Hastaların 6. ay ve 1. yıl remisyon durumları

	6. Ay	1. Yıl
Tam Remisyon Olmayan	23(62,2)	21(60)
Tam Remisyon	14(37,8)	14(40)

Veriler n (%) olarak ifade edilmiştir.

6. ay ve 12. ay sonunda tam remisyonla ulaşan hastalar ile ulaşmayan hastaların tanı anındaki demografik ve laboratuvar verileri ayrı ayrı karşılaştırılmıştır.

6. ayda tanı anı hemoglobin değeri ve proteinüri miktarı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (sırasıyla $p=0,06$, $p=0,022$). Tam remisyonla girmeyen grupta medyan proteinüri 2945 mg/gün (1127:10362) iken, tam remisyonla giren grupta medyan proteinüri 1835 mg/gün (595:8600) olarak bulunmuştur. Bakılan diğer laboratuvar ve klinik özelliklerin her iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık göstermediği belirlenmiştir. Tablo-9'da 6. ay sonunda tam remisyonla giren hastalar ile tam remisyonla girmeyen hastaların karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo-9: 6. ay sonunda tam remisyona giren ve tam remisyona girmeyen hastalar arasında yapılan karşılaştırmalar

6.Ay remisyon durumu	Tam remisyonda değil N:23	Tam Remisyonda N:14	P
Yaş	39,9±2,7	42,8±2,9	0,49
Cinsiyet			
Erkek	6(85,7)	1(14,3)	
Kadın	17(56,7)	13(43,3)	0,21
Lupus tanı yaşı	28,6±2,0	31,7±2,9	0,36
Renal Bx yaşı	31,9±2,3	33,5±2,8	0,68
SLE ile LN tanısı arasında süre			
<5 yıl	17(60,7)	11(39,3)	
≥5 yıl	6(66,7)	3(33,3)	1
HT			
Var	6(54,5)	5(45,5)	
Yok	17(65,4)	9(34,6)	0,71
WBC(10*9/L)	6762±563	6413±615	0,69
Nötrofil(10*9/L)	4044(1820:10700)	4370(1690:8690)	0,80
Lenfosit(10*9/L)	1514±158	1358±198	0,542
Hgb(g/dL)	11,4±0,4	9,7±0,3	0,006
PLT(10*9/L)	223±17	273±29	0,132
Üre(mg/dL)	33(17:75)	29(10:136)	0,71
Kreatinin(mg/dL)	0,80(0,50:1,38)	0,63(0,48:1,40)	0,22
GFR(mL/dk/1.73m ²)	102±6	107±10	0,62
Ürik asit(mg/dL)	6,5±0,5	5,1±0,6	0,84
Albumin (g/dL)	3,0±0,1	3,0±0,2	0,89
CRP(mg/L)	3,3(0:37,2)	4,2(0:57)	0,42
Sedimentasyon(mm/saat)	32±5,1	29,2±5,1	0,72
Esbach(mg/gün)	2945(1127:10362)	1835(595:8600)	0,022
TİT(Hematüri)			
Yok	9(60)	6(40)	
Var	10(76,9)	3(23,1)	0,43
Total Kolesterol(mg/dL)	176(135:372)	177(142:263)	0,83
Trigliserid(mg/dL)	135±8,4	151±23	0,53
LDL(mg/dL)	107(81:273)	111(89:168)	0,87
C3(mg/dL)			
Normal	6(66,7)	3(33,3)	
Düşük	12(57,1)	9(42,9)	0,70
C4(mg/dL)			
Normal	9(56,3)	7(43,8)	
Düşük	9(64,3)	5(35,7)	0,65

Veriler ortalama ± standart sapma, medyan (min:max) ve n (%) olarak ifade edilmiştir.
Bx: Biyopsi WBC: Beyaz küre Hgb: Hemoglobin Plt: Trombosit Tit: Tam idrar tetkiki

Tablo-10'da 12. ay sonunda tam remisyona giren hastalar ile tam remisyona girmeyen hastaların karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 10: Birinci yılın sonunda tam remisyona giren hastalar ve girmeyen hastalar arasında yapılan karşılaştırmalar

1. yıl remisyon durumu	Tam remisyonda değil N:21	Tam remisyonda N:14	P
Yaş	40,3±2,9	45,3±3,4	0,27
Cinsiyet			
Erkek	5(100)	0(16,7)	
Kadın	16(53,2)	14(46,7)	0,069
Lupus Tanı Yaşı	27,1± 1,9	35,8± 2,8	0,013
Renal Bx Yaşı	31,7±2,6	36,7±3,1	0,23
SLE ile LN tanısı arasında süre			
<5 yıl	15(53,6)	13(46,4)	
≥5 yıl	6(85,7)	1(14,3)	0,20
HT			
Var	8(61,5)	5(38,5)	
Yok	13(59,1)	9(40,9)	0,88
WBC(10*9/L)	6596,5±706,9	6491,4±602,2	0,87
Neu(10*9/L)	4190((1690:10700)	4224(1720:10280)	0,76
Lenfosit(10*9/L)	1386,3±165,4	1439,0±196,8	0,83
Hgb(g/dL)	10,6±0,38	10,2±0,47	0,40
PLT(10*9/L)	216,9±22,7	266,1±23,3	0,17
Üre(mg/dL)	35(10:136)	33(18:76)	0,40
Kreatinin(mg/dL)	0,84(0,48:1,40)	0,70(0,50:1,20)	0,66
GFR(mL/dk/1.73m ²)	96,7±8,7	103,5±5,9	0,52
Ürik Asit(mg/dL)	6,4±0,48	5,9±0,58	0,44
Albumin(g/dL)	2,89±0,14	2,88±0,22	0,97
CRP(mg/L)	3,2(0:16)	4,1(0:39)	0,16
ESH(mm/saat)	29(2:120)	27(5:67)	0,65
Esbach(mg/gün)	2700(1150:10362)	3394(292-23000)	0,73
TİT (Hematüri)			
Yok	7(58,3)	5(41,7)	
Var	10(66,7)	5(33,3)	0,70
Total Kolesterol(mg/dL)	179(128-372)	174(142-345)	0,45
Trigliserid (mg/dL)	134,8±11,4	168,3±18,8	0,12
LDL(mg/dL)	109,6(65,4-273)	105,8(89,4-243,4)	0,49

Veriler ortalama ± standart sapma, medyan (min:max) ve n (%) olarak ifade edilmiştir.
Bx: Biyopsi WBC: Beyaz küre Hgb: Hemoglobin Plt: Trombosit Tit: Tam idrar tetkiki

Cinsiyet dağılımına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,069$) ancak birinci yılın sonunda erkek hastaların hiçbirinin tam remisyonda olmadığı görülmektedir. WBC, hemoglobin ve platelet değerleri açısından da iki grup arasında fark görülmemiştir (sırasıyla $p=0,87$, $p=0,4$, $p=0,17$). Bakılan parametreler içinde sadece lupus tanı yaşı remisyona olan grupla remisyonda olmayan grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,014$). Tam remisyona giren grupta ortalama lupus tanı yaşı $35,8\pm 2,8$ iken tam remisyona girmeyen grupta $27,1\pm 1,9$ 'dur. Bakılan diğer laboratuvar ve klinik özellikler her iki grup arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda retrospektif olarak lupus nefriti tanısı almış olan hastaların demografik özellikleri, biyopsi anı klinik ve laboratuvar özellikleri, tedavi rejimleri, remisyon oranları ve remisyona ile ilişkili olabileceği düşünülen faktörler incelenmiştir.

Çalışmamızda hastaların % 83'ü kadın olup kadın/erkek oranı 5 olarak bulunmuştur. Her ne kadar SLE kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülse de, yapılan birçok çalışmada hem yetişkin hem pediatrik grupta erkeklerde kadınlara oranla böbrek tutulum prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (48,49). Saleh ve ark.'larının Mısırlı 100 hastayı dahil ettiği, lupus nefritinin kısa dönem sonuçlarını, klinik ve histopatolojik özelliklerini incelediği bir kohortta hastaların %89'unun kadın, kadın/erkek oranının ise 8,1/1 olduğu bildirilmiştir (50). Mansour ve ark.'larının Senegal'de yapmış oldukları çalışmada ise kadın/erkek oranı 4,3/1 olarak bulunmuştur (51).

Çoğu hastada böbrek tutulumu, SLE tanısından sonraki ilk 5 yıl içerisinde görülmektedir. Vakaların ortalama %5-15'inde 5 yıldan sonra da ortaya çıkabilmektedir (52). Çalışmamızda hastaların %76,2'si SLE tanısından sonraki ilk 5 yıl içinde nefrit tanısı almıştır. Erken ve geç başlangıçlı lupus nefriti tanımı için ortak kabul edilmiş bir tanımlama yoktur. Yapılan birkaç çalışmada 5 yıl sınır olarak belirlenmiştir (42,53). Ichinose ve ark.'larının 184 hastayı dahil ederek yapmış oldukları çalışmada lupus nefritinin erken başlangıçlı olması geç başlangıçlı olmasına göre 6. ve 12. aydaki komplet remisyonu öngörmede bir prediktör olduğunu göstermişlerdir (42). Çalışmamızda ilk 5 yıl içinde lupus nefriti tanısı alanlarla 5 yıldan sonra alan hastaların 6. ve 12. aydaki remisyon durumu karşılaştırılmış olup her ikisinde de istatistiksel açıdan fark bulunmamıştır (sırasıyla p=1, p=0,20). Hasta sayımızın az olmasından dolayı fark görülmemiş olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda remisyon oranına bakıldığında 6. ayda komplet remisyon oranı %37,8, 12. ayda komplet remisyon oranı ise %40 olarak

bulunmuştur. Ichinose ve ark.'larının çalışmasında bu oran %58'dir (54). 2018 yılında Park ve ark.'larının 79 kişiyi dahil ederek yapmış olduğu çalışmada birinci yılın sonunda hastaların %49,3'ünde tam remisyon görülmüştür (7). Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kabul edilmiş standart bir tanımlama olmaması ve yapılan çalışmalarda farklı tanımlamalar kullanılması remisyon oranlarının farklı çalışmalarda farklı sonuçlanmasına neden olabilmektedir.

Çalışmamızda hastaların %66,7'sinde biyopsi anında hipertansiyon mevcuttu. Saleh ve ark.'larının 100 hastayı dahil ederek yapmış oldukları kohortta ise biyopsi anında hipertansiyon prevalansı %60 olarak bulunmuştur (50). Yapılan çoğu çalışmada hipertansiyon varlığı kötü renal sonlanımlarla ilişkili bulunmuştur (45,55). 2022 yılında Rong ve ark.'ları LN'li hastalarda hipertansiyonun prognostik önemini incelediği çalışmada hipertansiyon varlığı mortalitenin ($p=0,009$), son dönem böbrek yetmezliğinin ($p=0,026$) ve kreatinin düzeyinin ikiye katlanmasının ($p=0,017$) bağımsız bir belirleyicisi olduğunu göstermişlerdir (2). Moroni ve arkadaşlarının 2020 yılında yapmış olduğu bir çalışmada arteriyel hipertansiyon varlığı ($p=0,013$) ve renal biyopside yüksek kronisite skorunun ($p=0,018$) 12. ayda tedaviye yanıtızlığın bağımsız prediktörleri olduğunu vurgulanmıştır (56). Bizim çalışmamızda hipertansiyon varlığı açısından 6. ve 12. ayda tam remisyona giren ve girmeyen grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,71$, $p=0,88$).

Yapılan farklı çalışmalarda erkek cinsiyette daha kötü renal sonlanım, son dönem böbrek yetmezliği gelişimde artış, daha kötü sağkalım oranları gösterilmiştir (21,57). Ichinose ve ark.'larının 172 hastayı dahil ederek yapmış oldukları çalışmada erkek cinsiyetin immunsupresif tedavinin 6. ve 12. ayında komplet remisyon elde edilememesinin bir belirleyicisi olduğunu göstermiştir (58). Çalışmamızda cinsiyetin indüksiyon tedavisinin 6. ve 12. ayında remisyona girmeye etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da birinci yılın sonunda hiçbir erkeğin tam remisyonda olmadığı görülmüştür. Bu durum hasta sayımızın az olmasından kaynaklı olabilir.

Moroni ve ark.'larının yapmış olduğu bir çalışmada biyopsi anı proteinüri miktarının komplet remisyonu öngörmede bağımsız bir faktör olduğunu göstermiştir ($p=0,015$) (59). Pinto-Penaranda ve ark.'larının 149

hastayı dahil ettiği, proliferatif lupus nefritli hastalarda ilk yılın sonunda remisyona başarısızlığını etkileyen faktörleri incelemiş oldukları çalışmada ise bazal kreatinin yüksekliği ve bazal proteinüri düzeyinin 1500 mg/gün üzerinde olması kötü yanıtla ilişkili olarak bulunmuştur (60). Bizim çalışmamızda bazal kreatinin değeri açısından 6. ve 12. ayda 2 grup arasında fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,22$, $p=0,66$). Proteinüri açısından baktığımızda ise literatürle benzer olarak 6. ayda her iki grup arasında istatistiksel açıdan fark bulunmuştur ($p=0,022$). Tam remisyona girmeyen grupta medyan proteinüri miktarı 2945 mg/gün iken, tam remisyona giren grupta medyan proteinüri 1835 mg/gün olarak saptanmıştır.

Yaşın lupus nefriti prognozuna etkisini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Donadio ve ark.'larının yapmış oldukları çalışmada lupus nefriti tanı yaşı renal biyopsi anı yaş olarak alınmış ve genç yaşın kötü prognostik faktör ile ilişkili olduğu saptanmıştır (61). 2014 yılında Angeles ve ark.'larının 168 hastayı dahil ettiği, indüksiyon tedavisi yanıtını etkileyen faktörleri incelediği çalışmada LN tanı anında yaşın >25 olması indüksiyon tedavisine iyi yanıt ile ilişkili olduğunu göstermiştir (8). Bizim çalışmamızda 1. yılda remisyonda olan grupla remisyonda olmayan grup karşılaştırıldığında SLE tanı yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,014$). Tam remisyona giren grupta ortalama lupus tanı yaşı $35,8 \pm 2,8$ iken tam remisyona girmeyen grupta $27,1 \pm 1,9$ 'dır. Ancak lupus nefriti tanı yaşı açısından fark saptanmamıştır ($p=0,23$).

Çalışmamızda tanı anındaki hemoglobin değeri 6. ayda tam remisyonda olmayan grupla remisyonda olan grup kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olup, remisyona girmeyen grupta daha yüksek bulunmuştur ($p=0,006$). Saleh ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada 6. ayın sonunda remisyona giren grubun tanı anında daha yüksek hemoglobin seviyesine sahip olduğu bulunmuştur ($p=0,02$) (50). Liu ve ark.'larının çalışmasında ise remisyona giren ve girmeyen gruplar arasında hemoglobin değeri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (46). Çalışmalar arasındaki bu farklılık çalışılan hasta sayısı ve cinsiyet dağılımındaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Rathi ve ark.'ları 2016 yılında lupus nefritli hastalarda düşük doz siklofosamid ile mikofenolat mofetil kullanımının etkilerini karşılaştırmış olup benzer güvenlik ve etkinlik olduğunu vurgulamıştır (35). Bizim çalışmamızda da 6. ay ve 12. ay tam remisyona girme oranlarında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar mevcuttu. Retrospektif bir çalışma olması, hasta dosyasında eksik veri bulunması, hasta takiplerinin düzenli aralıklarla olmaması ve hasta sayısının az olması bu kısıtlamalar içinde sayılabilir.

Sonuç olarak, lupus nefriti SLE'nin ciddi ve sık görülen organ tutulumlarından biridir. Farklı tedavilere rağmen 1. yılda tam remisyon oranı %50 civarındadır. Remisyon ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi prognozu tahmin etmek için önem arz etmektedir. Çalışmamızda tanı anı proteinüri düzeyi, hemoglobin seviyesi ve lupus tanı yaşı ile remisyon arasında ilişki bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Yu C, Li P, Dang X, et al. Lupus nephritis: new progress in diagnosis and treatment. *J Autoimmun* 2022;102871.
2. Rong R, Wen Q, Wang Y, et al. Prognostic significance of hypertension at the onset of lupus nephritis in Chinese patients: prevalence and clinical outcomes. *J Hum Hypertens*. 2022;36(2):153–62.
3. Rodríguez-Almaraz E, Gutiérrez-Solís E, Rabadán E, et al. Something new about prognostic factors for lupus nephritis? A systematic review. *Lupus*. 2021;30(14):2256–67.
4. Park DJ, Kang JH, Lee JW, et al. Risk factors to predict the development of chronic kidney disease in patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2017;26(11):1139–48.
5. Anders HJ, Saxena R, Zhao M hui, et al. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Prim*. 2020;6(1).
6. Hailu G-MT, Hussen SU, Getachew S, Berha AB. Management practice and treatment outcomes of adult patients with Lupus Nephritis at the Renal Clinic of St. Paul's Hospital Millennium Medical College, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Nephrol*. 2022;23(1):1–14.
7. Park DJ, Choi SE, Xu H, et al. Chronicity index, especially glomerular sclerosis, is the most powerful predictor of renal response following immunosuppressive treatment in patients with lupus nephritis. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(2):458–67.
8. Miranda-Hernández D, Cruz-Reyes C, Angeles U, Jara LJ, Saavedra MA. Prognostic factors for treatment response in patients with lupus nephritis. *Reumatol Clin*. 2014;10(3):164-9.
9. Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *Lancet*. 2019;393(10188):2332–43.
10. Murphy G, Isenberg D. Review Effect of gender on clinical presentation in systemic lupus erythematosus. 2013;2108–15.
11. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(9):515–32.
12. O'Neill S, Cervera R. Systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):841–55.
13. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update in the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):14–25.

14. Bongomin F, Sekimpi M, Kaddumukasa M. Clinical and immunological characteristics of 56 patients with systemic lupus erythematosus in Uganda. *Rheumatol Adv Pract*. 2021;4(1):1–6.
15. Gergianaki I, Bortoluzzi A, Bertias G. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(2):188-205.
16. Larosa M, Iaccarino L, Gatto M, Punzi L, Doria A. Advances in the diagnosis and classification of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(12):1309–20.
17. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun*. 2019;96:1-13.
18. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400–12.
19. Sada KE, Makino H. Usefulness of ISN/RPS classification of lupus nephritis. *J Korean Med Sci*. 2009;24(SUPPL.1):7–10.
20. Suzuki E, Yashiro-Furuya M, Temmoku J, et al. Comparison of renal remission and relapse-free rate in initial- and delayed-onset lupus nephritis. *Int J Rheum Dis*. 2021;24(12):1500–9.
21. Schwartzman-Morris J, Putterman C. Gender differences in the pathogenesis and outcome of lupus and of lupus nephritis. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012.
22. Avihingsanon Y, Hirankarn N. Major lupus organ involvement: Severe lupus nephritis. *Lupus*. 2010;19(12):1391–8.
23. Mok CC. Understanding lupus nephritis: diagnosis, management, and treatment options. *Int J Womens Health*. 2012;4:213-222.
24. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 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*. 2020;79(6):S713–23.
25. Yu F, Haas M, Glasscock R, Zhao MH. Redefining lupus nephritis: Clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(8):483–95.
26. Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: An assessment at 3 years. *Kidney Int*. 2007;71(6):491–5.
27. Molino C, Fabbian F, Longhini C. Clinical approach to lupus nephritis: Recent advances. *Eur J Intern Med*. 2009;20(5):447–53.
28. Markowitz GS, D'Agati VD. Classification of lupus nephritis. *Curr Opin*

- Nephrol Hypertens. 2009;18(3):220–5.
29. Chan TM. Histological resinification of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005;14(6):561–6.
 30. Umeda R, Ogata S, Hara S, et al. Comparison of the 2018 and 2003 International Society of Nephrology/Renal Pathology Society sinification in terms of renal prognosis in patients of lupus nephritis: a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):1–12.
 31. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4):S1–276.
 32. Dall’Era M. Treatment of lupus nephritis: Current paradigms and emerging strategies. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(3):241–7.
 33. Feng L, Deng J, Huo DM, Wu QY, Liao YH. Mycophenolate mofetil versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis: A meta-analysis. *Nephrology*. 2013;18(2):104–10.
 34. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(2):265-281.
 35. Rathi M, Goyal A, Jaryal A, et al. Comparison of low-dose intravenous cyclophosphamide with oral mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int*. 2016;89(1):235–42.
 36. Tunnicliffe DJ, Palmer SC. Immunosuppressive Treatment for Proliferative Lupus Nephritis: Summary of a Cochrane Review. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(5):756–7.
 37. Kasitanon N, Fine DM, Haas M, Magder LS, Petri M. Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. *Lupus*. 2006;15(6):366–70.
 38. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Burgos PI, et al. Mestizos with systemic lupus erythematosus develop renal disease early while antimalarials retard its appearance: Data from a Latin American cohort. *Lupus*. 2013;22(9):899–907.
 39. Galindo-Izquierdo M, Rodriguez-Almaraz E, Pego-Reigosa JM, et al. 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)*. 2016;95(9):e2891.
 40. Joo Y Bin, Kang YM, Kim HA, et al. Outcome and predictors of renal survival in patients with lupus nephritis: Comparison between cyclophosphamide and mycophenolate mofetil. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(5):1031–9.
 41. Shin JI, Li H, Park S, et al. Induction and Maintenance Treatment of

Lupus Nephritis: A Comprehensive Review of Meta-Analyses. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(2):343.

42. Ichinose K, Kitamura M, Sato S, et al. Comparison of complete renal response and mortality in early- and late-onset lupus nephritis: A multicenter retrospective study of a Japanese cohort. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):1–10.
43. Delfino J, Dos Santos TAFG, Skare TL. Comparison of lupus patients with early and late onset nephritis: a study in 71 patients from a single referral center. *Adv Rheumatol (London, England)*. 2020;60(1):5.
44. Faurschou M, Starklint H, Halberg P, Jacobsen S. Prognostic factors in lupus nephritis: Diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *J Rheumatol*. 2006;33(8):1563–9.
45. Kammoun K, Jarraya F, Bouhamed L, et al. Poor prognostic factors of lupus nephritis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011;22(4):727-732.
46. Liu G, Wang H, Le J, et al. Early-stage predictors for treatment responses in patients with active lupus nephritis. *Lupus*. 2019;28(3):283–9.
47. Narváez J, Ricse M, Gomà M, et al. The value of repeat biopsy in lupus nephritis flares. *Med (United States)*. 2017;96(24):1–8.
48. Garcia MA, Marcos JC, Marcos AI, et al. Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. *Lupus*. 2005;14(12):938–46.
49. Andrade RM, Alarcón GS, Fernández M, et al. Accelerated damage accrual among men with systemic lupus erythematosus XLIV. Results from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum*. 2007;56(2):622–30.
50. Saleh M, Eltoraby EE, Tharwat S, Nassar MK. Clinical and histopathological features and short-term outcomes of lupus nephritis: a prospective study of 100 Egyptian patients. *Lupus*. 2020;29(8):993–1001.
51. Mansour M, Maria F, Moustapha CM, et al. Prognostic Aspects of Lupus Nephritis at Aristide Le Dantec University Hospital in Dakar. *Open J Nephrol*. 2018;08(04):124–32.
52. Imran TF, Yick F, Verma S, et al. Lupus nephritis: an update. *Clin Exp Nephrol*. 2016;20(1):1–13.
53. Varela DC, Quintana G, Somers EC, et al. Delayed lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):1044–6.
54. Ichinose K, Kitamura M, Sato S, et al. Complete renal response at 12 months after induction therapy is associated with renal relapse-free rate in lupus nephritis: a single-center, retrospective cohort study. *Lupus*. 2019;28(4):501–9.

55. Sircar D, Sircar G, Waikhom R, Raychowdhury A, Pandey R. Clinical features, epidemiology, and short-term outcomes of proliferative lupus nephritis in Eastern India. *Indian J Nephrol.* 2013;23(1):5–11.
56. Moroni G, Gatto M, Tamborini F, et al. Lack of EULAR/ERA-EDTA response at 1 year predicts poor long-term renal outcome in patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(8):1077–83.
57. Lu LJ, Wallace DJ, Ishimori ML, Scofield RH, Weisman MH. Review: Male systemic lupus erythematosus: A review of sex disparities in this disease. *Lupus.* 2010;19(2):119–29.
58. Ichinose K, Kitamura M, Sato S, et al. Factors predictive of long-term mortality in lupus nephritis: a multicenter retrospective study of a Japanese cohort. *Lupus.* 2019;28(3):295–303.
59. Moroni G, Quaglini S, Radice A, et al. The value of a panel of autoantibodies for predicting the activity of lupus nephritis at time of renal biopsy. *J Immunol Res.* 2015;2015.
60. Pinto-Peñaranda LF, Duque-Caballero V, Márquez-Hernández JD, Muñoz-Grajales C, Velásquez-Franco CJ. Predictive factors for low rate of remission in a population of Colombian patients with severe proliferative lupus nephritis. *Clin Rheumatol.* 2015;34(5):897–903.
61. Donadio JV, Hart GM, Bergstralh EJ, Holley KE. Prognostic determinants in lupus nephritis: A long-term clinicopathologic study. *Lupus.* 1995;4(2):109–15.

TEŞEKKÜR

Tamamlamıő olduğum tez çalıőmamda emeiği geçen baőta tez danıőmanım Prof. Dr. Mahmut Yavuz olmak üzere, asistanlık eğitimim sırasında emeiği geçen tüm hocalarıma teőekkürlerimi sunarım.

Eğitim hayatım boyunca her zaman bana güvenen, hep yanımda olan sevgili annem ve babama,

Asistanlık hayatımı güzelleőtiren Dr. Sevgi Arslan Özkan, Dr. Neslihan Hazel Saydam, Dr. Kübra Bahar Baykan olmak üzere tüm doktor arkadaşlarıma,

Hayatıma girdiği andan beri yaőamıma kattığı güzellikler ile her daim yanımda olan yol arkadaşım Dr. Abdülkerim Duran'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Yasemin DENİZ DURAN

Bursa-2022

ÖZGEÇMİŞ

17 Temmuz 1993 tarihinde İstanbul'da doğdum. Lise eğitimimi Pertevniyal Anadolu Lisesinde 2007-2011 yılları arasında tamamladım. Tıp eğitimimi 2011-2018 yılları arasında İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesinde tamamladım. 2018 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.