

T.C. GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Patolojik Lupus Nefriti Tanılı Vakaların ISN/RPS 2018 Klasifikasyonuna Göre
Yeniden Değerlendirilmesi ve Yeni Sınıflamanın Klinik Açıdan Validasyonunun
Değerlendirilmesi

UZMANLIK TEZİ

DR. FERDA NEDİRLİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. GALİP GÜZ

ANKARA – OCAK 2023

KABUL VE ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Ferda NEDİRLİ
Baba Adı	Fatih
Doğum Yeri/Tarihi	05/06/1992
Diploma Tarihi / Diploma No	27.06.2016 / 16-311-095
Mezun Olduğu Fakülte	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 yıl Ay: 8 ay
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Patolojik Lupus Nefriti Tanılı Vakaların ISN/RPS 2018 Klasifikasyonuna Göre Yeniden Değerlendirilmesi ve Yeni Sınıflamanın Klinik Açından Validasyonunun Değerlendirilmesi

JÜRİ KARARI:

İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmakta olan Ferda Nedirli'nin 'Patolojik Lupus Nefriti Tanılı Vakaların ISN/RPS 2018 Klasifikasyonuna Göre Yeniden Değerlendirilmesi ve Yeni Sınıflamanın Klinik Açından Validasyonunun Değerlendirilmesi' isimli tezi, komisyonumuzca yapılan tez sınavında başarılı bulunmuş ve uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir. Uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN
Prof.Dr. Galip GÜZ

ÜYE

Doç.Dr. Aysun AYBAL KUTLUGÜN

ÜYE

Öğr.Gör.Dr.Özant HELVACI

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimi oluşturmamın her aşamasında yanımda olan, gösterdiği büyük ilgi ve destek için her daim minnettar olacağım, mesleğe olan özverisi ve kişiliği ile ilham kaynağı olan ve tez öğrencisi olduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim çok kıymetli tez danışmanım Prof. Dr. Galip GÜZ'e,

Bu tezin ortaya çıkmasında büyük katkı sunan sayın Prof. Dr. İpek IşIK Gönöl ve sayın Dr. Öğr. Üyesi Betöl ÖĞÜT'e,

Her konuda bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Yasemin ERTEN olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum öncelikle eşkıdemlerim başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Yaşam boyu kendime kattığım her şeyde en büyük pay sahibi olan canım aileme,

İçtenlikle sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ferda NEDİRLİ

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ

ŞEKİL LİSTESİ

KISALTMALAR DİZİNİ

1 GİRİŞ VE AMAÇ

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım ve Epidemiyoloji

2.2 Tarihçe

2.3 Patogenez ve Etyoloji

2.4 Patoloji

2.5 Klinik Seyir

2.6 SLE’de Tanı ve Sınıflama Kriterleri

2.7 Takip

2.8 Lupus Nefriti

2.8.1 İmmünolojik Özellikler

2.8.2 Klinik

2.8.3 Biyopsinin yeri ve Önemi

2.8.4 Lupus Nefritinde Histopatolojik Değerlendirme

2.8.5 Tedavi

2.8.5.1 Genel Önlemler

2.8.5.2 Antimalaryal ilaçlar

2.8.5.3 İmmüsupresif Tedavi Endikasyonları

2.8.5.4 Kortikosteroidler

2.8.5.5 Sitotoksik İlaçlar

2.8.5.6 İdame Tedavi

2.8.5.7 Tedaviye Dirençli Hastalık

2.8.5.8 Biyolojik Ajanlar

2.8.5.9 Tedavi Hedefleri

2.8.6 Prognoz ve Takip

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Yeri

3.2 Araştırmaya Katılan Hasta Grubu

3.3 Çalışmanın Tipi

3.4 Verilerin Toplanması

3.5 Verilerin Analizi

3.6 İstatiksel Analiz

4 BULGULAR

5 TARTIŞMA

6 SONUÇ VE ÖNERİLER

7 KAYNAKÇA

8 ÖZET

9 SUMMARY

10 ETİK KURUL

ÖZGEÇMİŞ

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. 1997 ACR Sınıflaması

Tablo 2. 2012 SLICC Sınıflama Kriterleri

Tablo 3. 2019 EULAR/ACR SLE Sınıflaması

Tablo 4. Lupus Nefritinde görülen Klinik Bulgular

Tablo 5. NIH Skorlaması

Tablo 6. 2003 ISN/RPN Lupus Nefriti Sınıflaması, klinik ve patolojik özellikleri ile

Tablo 7. Modifiye NIH Skorlaması

Tablo 8. Lupus Nefriti ISN/RPN Sınıflamaları Arasındaki Farklar

Tablo 9. Çeşitli Klavuzlara göre LN’de Remisyon Kriterleri

Tablo 10. LN’de Renal Atak için Prognostik Parametreler

Tablo 11. Hastaların demografik özellikleri, tanı süresi ve kan basınçları

Tablo 11. Hastaların klinik özellikleri

Tablo 13. Hastaların laboratuvar değerleri

Tablo 12. Hastaların antikor pozitiflikleri

Tablo 13. Hastaların aldıkları tedaviler

Tablo 16. Hastaların HT durumu ile biyopsi anındaki ABH durumunun karşılaştırılması

Tablo 17. Proteinüri düzeyinin RAAS bloker kullanımı ve biyopsi öncesi immunsupresif tedavi alımına göre karşılaştırılması

Tablo 18. Hastaların renal sonlanım noktasına ulaşma durumlarına göre dağılımı

Tablo 19. Hastaların laboratuvar verilerinin sınıflamaya göre dağılımı

Tablo 20. Hasta verilerinin sınıflamaya göre dağılımı

Tablo 21. Hastaların ISN/RPN sınıflarına göre NIH/mNIH skorları ve renal sonlanım noktalarının dağılımı

Tablo22. 2003 ve 2018 indekslerinin birleşik olay varlığına göre karşılaştırılması

Tablo 23. Hastaların demografik özellikleri, tanı süresi ve tansiyon basınçlarının birleşik olay varlığına göre karşılaştırılması

Tablo 24. Hastaların hastalık özelliklerinin birleşik olay varlığına göre karşılaştırılması

Tablo 25. Hastaların laboratuvar parametreleri ve SLEDAI indekslerinin birleşik olay varlığına göre karşılaştırılması

Tablo 26. Hastaların antikor pozitifliklerinin birleşik olay varlığına göre karşılaştırılması



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. SLE patogenezi



KISALTMALAR DİZİNİ

LE: Lupus Eritematozus

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

AFAS: Antifosfolipid Sendromu

LN: Lupus Nefriti

PLN: Proliferatif lupus nefriti

DPLN: Diffuz proliferatif lupus nefriti

FPLN: Fokal proliferatif lupus nefriti

MLN: Membranöz lupus nefriti

SLEDAI-2K: SLE hastalık aktivasyon indeksi

IM: Işık mikroskopisi

IF: İmmünfloresan mikroskopi

EM: Elektron mikroskopi

Bx: Biyopsi

GBM: Glomerüler bazal membran

İK: İmmün kompleks

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

MHC: Majör histokompatibilite kompleksi

HLA: Human lökosit antijen

EBV: Epstein Bar virüs

uPCR: spot idrar protein kreatinin oranı

IL-17: İnterlökin 17

IL-10: İnterlökin 10

IFN- α : İnterferon alfa

ANA: Anti nükleer antikor

Anti-dsDNA: Anti- double-stranded DNA / Anti-çift zincir DNA

Anti-RNP: Antiribonükleoprotein

Anti-SM: Anti düz kas

Anti-Sm: Anti-Smith
ANCA: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor
C1-C4, C1q: Kompleman C1-C4, Kompleman C1q
anti-BLyS/BAFF: B-lymphocyte stimulator/ B-cell activating factor
SS: Sabah sertliği
GFR: Glomerüler filtrasyon hızı
sCr: Serum kreatinin
uPKO: idrar protein kreatinin oranı
CRP: C-Reaktif protein
HT: Hipertansiyon
KBH: Kronik böbrek hastalığı
Scr: Serum Kreatinini
ABH: Akut böbrek hasarı
SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği
RRT: Renal replasman tedavisi
HD: Hemodiyaliz
PD: Periton diyalizi
Tx: Transplantasyon
MCD: Minimal değişiklik hastalığı
RPGN: Hızlı ilerleyen glomerülonefrit
TMA: Trombotik mikroanjiyopati
TTP: Trombotik trombositopenik purpura
MAHA: Mikroanjiopatik hemolitik anemi
ACE-İ: Anjiotensin converting enzim inhibitörleri
ARB: Anjiotensin 2 reseptör blokerü
AVN: Avasküler nekroz
A/C: Aktivite/ Kroniklik
A: Aktif

C: Kronik

G/S: Global/ Segmental

GWAS: Genome-wide association studies / Genom apında ilişkilendirme alışmaları

NIH: National Institutes of Health / Ulusal Sağlık Enstitleri

ACR: American College of Rheumatology / Amerikan Romatoloji Birliği

EULAR: European Union League Against Rheumatology/Avrupa Romatoloji Birliği

EULAR/ACR: European League of Rheumatism/American College of Rheumatology

EULAR/ERA-EDTA: European League Against Rheumatism and European Renal Association– European Dialysis and Transplant Association→ Avrupa Romatoloji Birliği/Avrupa Böbrek Derneği- Avrupa Diyaliz ve Nakil Derneği

KDIGO: The Kidney Disease Improving Global Outcomes / Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı

ISN/RPS: International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society - Uluslararası Nefroloji Derneği/ Renal Patoloji Derneği

SLICC: Systemic Lupus İnternational Collaborating Clinics - Sistemik Lupus Uluslararası İç Birliği Klinikleri

LLDAS: Lupus Low Disease Activity State

RAAS: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi

HCQ: Hidroksiklorokin

KS: Kortikosteroid

CSA: Siklosporin

CY: Siklofosfamid

RTX: Rituksimab

MPA: Mikofenolik asit

MMF: Mikofenolat mofetil

AZA: Azatiyoprin

CNI: Kalsinörin inhibitörü

TPMT: Tiopurin metiltransferaz

Ig : İmmünglobulin

SD: Standart sapma

SE: Standart error

RKÇ: Randomize kontrollü çalışma

SMR: Standart mortalite riski



1 GİRİŞ ve AMAÇ

Son dönem böbrek yetmezliğine neden olan en önemli bağ doku hastalıklarından birisi sistemik lupus ertitematozus (SLE) ilişkili renal tutulumdur. SLE; sistemik, kronik, otoimmün bir hastalıktır. İzole cilt tutulumundan hayatı tehdit edici organ tutulumlarına kadar geniş bir spekturumda görülmektedir.

SLE'ye bağlı renal tutulum lupus nefriti (LN) olarak adlandırılır. LN, SLE'li hastaların yaklaşık %38'inde (çeşitli vaka serilerinde %12 ile %69 arasında değişen oranlarda) görülen ve enfeksiyonlarla beraber hastalığın ilk dekadında mortalitede önemli rol oynayan bir klinik tutulumdur[1]. SLE'li hastalarda renal hasarın en yaygın nedeni lupus nefritidir. LN tanılı hastaların son 10 yıldaki mevcut indüksiyon ve idame tedavileri ile 15 yıllık dönemde LN ile ilişkili son dönem böbrek hastalığı geliştirme riski yaklaşık %22'dir[2]. SLE tanılı hastalar morbidite ve mortalitede önemli rol oynayan bu klinik tutulum için düzenli olarak takip edilmelidir. Klinik olarak LN şüphesi olan hastalar böbrek biyopsisi yapılarak SLE renal tutulumu açısından değerlendirilmelidir.

LN açısından sınıflama ve prognozu öngörmeye fayda sağlayan klinik bulgular, laboratuvar parametreleri olmasına rağmen hiçbir parametre ile renal histolojik özellikler arasında tam bir korelasyon olmadığından, renal biyopsi LN'de tanının doğrulanması, tutulum derecesinin belirlenmesi, buna uygun tedavi rejimi ve süresinin belirlenmesi açısından halen altın standart olarak önerilmektedir [3, 4]. Günümüzde renal biyopsi değerlendirilmesinde birçok çalışmada ve birçok merkezce Uluslararası Nefroloji Derneği/Renal Patoloji Derneği (ISN/RPN) 2003 sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflama 2018 yılında yenilense de revize edilmiş hali ile henüz resmi olarak kabul görmemiştir. Revize sınıflamanın kabul görmesi için sınıflamanın gözlemciler arasındaki tekrarlanabilirliğinin gösterilmesi ve LN kohortlarında uzun dönem renal klinik sonuçlar ile değerlendirilmesi gerekmektedir[5] .

Tanı aşamasında uygun klinik özellikler, laboratuvar parametreleri ve histopatolojik açıdan uygun değerlendirme yapılması ve buna uygun, erken tedavi verilmesi halinde lupus nefriti tanılı hastalarda kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişmesi ve son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerleme büyük oranda önlenabilir. Renal biyopsi ile kliniğimizde LN tanısı alan hastalarda, tanı anındaki laboratuvar, klinik ve histopatolojik özellikleri

değerlendirilerek renal sağkalım açısından prognoza etkisinin belirlenmesi ve hastaların histopatolojik değerlendirmesinin 2003- 2018 ISN/RPN sınıflamalarına göre yapılarak her iki sınıflamanın da renal sağkalım açısından etkinliklerinin karşılaştırılması çalışmamızın temel amacıdır. Araştırmamızda lupus nefriti kliniğimizde uzun dönem takibi olan ya da takibi sırasında belirlenen renal sonlanım noktasına ulaşmış olan hastalarda uzun dönem renal sağkalımda etkili olabilecek klinik, laboratuvar parametreleri incelendi. Hastaların renal biyopsi örnekleri ISN/RPN'nin kabul gören ve güncel sınıflamalarına göre değerlendirildi. Hastaların takibi boyunca almış oldukları tedaviler, tedavi yanıtları ve renal sağ kalım oranları izlendi. Renal sağkalımda etkili olan prognostik parametreler tespit edilerek LN takibine ve lupus nefriti hastalarında son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyişi önlenerek renal sağ kalıma katkıda bulunmak amaçlandı.



2 GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım ve Epidemiyoloji

Sistemik lupus eritematozus; çeşitli organ ve sistemleri tutabilen, klinik olarak alevlenme ve remisyonlarla seyreden, nükleer antijenlere karşı oto-antikor pozitifliği ve immün komplekslerin (IK) olduğu, kronik, inflamatuvar bir bağ dokusu hastalığıdır[6]. Klinik spektrum oldukça geniş olup halsizlik, yorgunluk, ateş, kilo kaybı gibi hastalığa özgün olmayan semptomlardan mortal seyirli organ ve sistemik tutulumlara kadar çeşitli şekillerde görülebilir.

SLE'nin küresel insidansı 100.000 kişi-yılı başına 0.3- 31,5 arasında, küresel prevalansı ise 3.2-517,5 kişi/100.000 arasında değişmektedir [7-9]. Hastalığın ülkemizdeki prevalansı 59/100.000'dir [10].

SLE tüm cinsiyet, yaş ve etnik gruplarda görülebilmekle beraber hastaların yaklaşık yüzde doksanını reproduktif çağıdaki kadınlar oluşturur(15-44 yaş arası)[11]. SLE kadınlarda erkeklerden 6.5-5.5 kat daha sık görülmektedir[6]. On yaş altındaki bireylerde kadın/erkek oranı:1.2 iken, ergenlik dönemi ile fark açılmaya başlar ve özellikle 30-50 yaş arasında bu oran pik yapar [12]. Dünyada SLE prevalansı Avustralyalılarda en düşük, Afrikalılarda ise en yüksek oranda bulunmaktadır [8].

Birçok çalışmada erkek hastalarda daha erken ve ağır hastalık gidişatı saptanmıştır. Bununla ilişkili olarak erkeklerde renal etkilenim kadınlardan daha sık ve daha kötü prognozlu görülmektedir [13-15].

2.2 Tarihçe

Lupus terimi, ilk olarak milattan sonra (MS) 916 yılında Hebernus tarafından bir deri hastalığı için kullanılmıştır[16]. Ancak özellikle orta çağdan sonra yıkıcı cilt hastalıklarını tanımlamak için kullanılmıştır. Latince "kurt" anlamına gelen lupus kelimesinin yüzdeki döküntülerin bir kurdun yüzünün görünümüne benzemesi veya lezyonların "et yiyen aç bir kurda" benzemesi nedeniyle kullanıldığı düşünülmektedir[17].

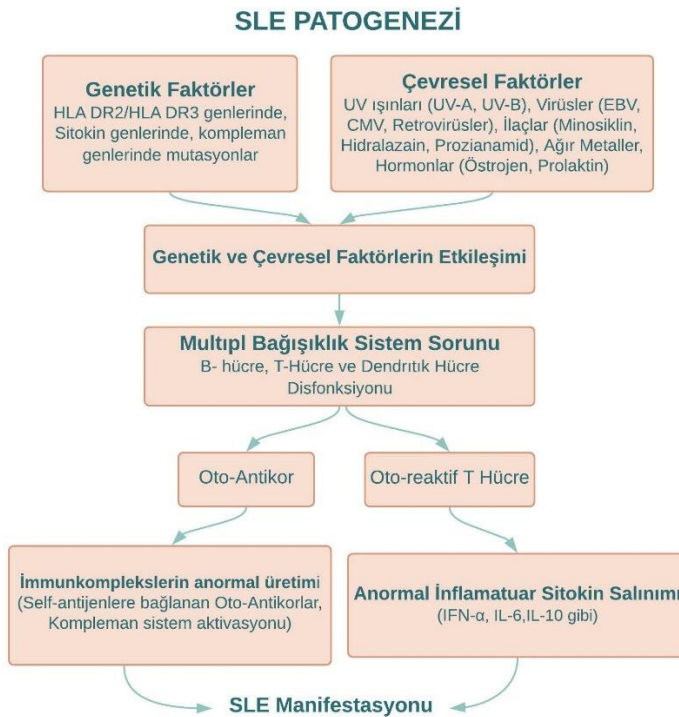
Lupusun ilk net tanımı Laurent-The'odore Bielt (1781 – 1840) tarafından yüzde özellikle de burunda meydana gelen yıkıcı cilt lezyonları için yapılmış ve ardından öğrencisi Pierre Louis Alphe Cazenave (1795 – 1877) tarafından 1833 yılında "erythema centrifugum" terimi altında bildirilmişse de 1851'de Cazenave cilt atrofi, telenjektazi, foliküler tıkanma ile ortaya çıkan cilt lezyonlarını "Lupus Eritematozus (LE)" olarak tanımlamıştır[16, 17].

1872’de Kaposi, lupusu diskoid ve sistemik LE olarak ikiye ayırdı. 1895’de Osler, deri hastalıklarına sistemik bulguların eşlik edebileceğini ileri sürdü ve ilk kez renal tutulumdan söz etti[17]. 1943’te Malcom Hargraves (1903 – 1982), LE hücre fenomenini; 1957’de George Friou (1919 – 1999), indirekt immünfloresan (IF) yöntemle anti-nükleer antikor (ANA) varlığını göstermiştir. Daha sonra anti-çift zincir DNA (Anti-dsDNA) antikorunun saptanması hastalığın otoimmün özelliğini kanıtlamış ve diğer gelişmelere katkı sağlamıştır. İmmünoloji ve modern genetik alanında bilgilerin hızla artması ile son 10 yılda sistemik otoimmün hastalıkların prototipi olan SLE patogenezi ve tedavisinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir[17].

2.3 Patogenez ve Etyoloji

SLE etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte; çok sayıda genin çevresel faktörler (kimyasallar, UV ışınları, silika vb.), sigara, stres, hormonlar, kadın cinsiyet, enfeksiyonlar, ilaçlar gibi tetikleyiciler sonucu anormal immün yanıt oluşturarak otoimmüniteyi başlattığına inanılmaktadır[6]. Hem genetik hem de çevresel faktörler SLE’in farklı fenotiplerinin en önemli belirleyicileridir[18] .

Şekil 1. SLE patogenezi



SLE’li hastaların birinci derece akrabalarında SLE ve diğer otoimmün hastalıkların görülme oranı artmıştır. SLE için birinci derece akrabalarda rölatif risk oranı %5,9’dur [19]. Monozigotik bireyler arasında SLE görülme oranı %14-25, dizigotik ikizler arasında %2 olarak bulunmuştur [12, 20, 21]. SLE’nin kalıtsallığının %44- %66 arasında olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur [19, 22]. SLE açısından siyahi, Asyalı ve Hispanik ırklarda genetik risk beyaz ırka göre daha fazla görülmüştür. Bu ırklarda beyaz ırka göre hem hastalık prevalansı daha yüksek hem de hastalık prognozu daha ağır seyretmektedir [7, 23].

GWAS (Genome-wide association studies) çalışmaları ve gözlemsel çalışmalarla SLE ilişkili olabilecek 100’ün üstünde gen tespit edilmiştir [24]. SLE gelişimine yatkınlık oluşturan bu genler arasında C1q-C2-C4 eksikliği, DNA degradasyonunun etkilendiği TREX1 mutasyonu gibi Hazard Oranı ≥ 6 saptanan genler; HLA-DRB1- DR3- DQA2, CR2, FcGR2A/B gibi IK’lerin fagositozu ya da antijen (Ag) sunumunda rol oynayan genler; ITGAM, ICAM, TNFAIP3, IRF5/TNPO3, IRF7/PHRF-1 gibi doğal bağışıklık ve interferon (IFN) üretiminde etkili genler; BANK1, STAT4, MSHS, IZKF3, TCF7 gibi kazanılmış bağışıklıkta, T hücre ve/veya B hücre sinyal yolağında etkili genlerin yer aldığı tespit edilmiştir[6, 25] . Lupus nefriti (LN) gelişimi ile ilişkili bulunan genler ise; HLA-DR3, STAT4, APOL1(Africo-Amerikanlarda), FcGR3A, IRF3, ITGAM TNFSF4, IRF7, DNase1 genleridir [5]. Lupus nefritinde saptanan MYH-9/APOL-1, ACE, TNIP-1 genleri kötü prognoz ile ilişkilidir [26].

Tip I IFN (IFN- α , IFN- β , IFN- ω) seviyeleri SLE hastalarının %50’den fazlasında kanda kronik olarak yüksektir[27]. Hastaların daha da yüksek bir oranında ise periferik kan hücrelerinde Tip I IFN ile ilişkili genlerin ekspresyonunda artış mevcuttur [28-30]. Bu durum “IFN imzası” olarak adlandırılır[31]. Ayrıca SLE hastalarında IFN ekspresyonunun, hastalık aktivasyonunun değerlendirilmesinde kullanılan SLEDAI indeksi ile korelasyon gösterdiği; hematolojik tutulum, renal tutulum gibi hastalığın bazı klinik manifestasyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[29, 30, 32]. Benzer şekilde remisyonunda izlenen SLE hastalarında IFN seviyelerinde artış olması relaps açısından yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir[33].

Sigara, silika maruziyeti, hormon içeren ilaç kullanımı (oral kontraseptif veya postmenopozal hormon replasman tedavisi) ile SLE arasında pozitif ilişki gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak düşük/orta düzey alkol tüketimi ile SLE gelişimi arasında ters ilişki gösterilmiştir[34]. Ultraviyole ışınlar, kimyasallara maruziyet, önceden geçirilmiş

enfeksiyonlar gibi birçok çevresel etmenin de SLE gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir [34-36].

Hastaların bağırsak mikrobiyotasının lupus nefritine ve hasta sağkalımına olan etkilerine yönelik fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, klasik bir lupus nefriti geliştirilen farelerin bağırsak florasında laktobacillerde azalma tespit edilmiştir. Bu farelerde laktobacillus suşlarının artırılması ile dişi ve hadım edilmiş erkek farelerde laktobacillus türlerinin anti-inflamatuvar etkinlik sağladığı, böbrek fonksiyonlarının iyileştiği ve sağkalımlarının arttığı tespit edilmiştir[37].

Cinsiyet SLE gelişiminde önemli rol oynayan etmenlerden biridir. Kadın cinsiyette daha fazla görülmesi ile ilgili X kromozomunun katkısı olduğu düşünülmektedir. XXY karyotipine sahip Klinefelter sendromlu erkek bireylerde, XY karyotipli erkeklere göre SLE prevelansı 14 kat daha fazladır ve hastalık seyri daha çok kadın fenotipine yakındır[38]. Yine XXX karyotipli hastalarda SLE gelişme riski 25 kat daha fazla bulunmuştur [39]. Seks hormonlarının doğal bağışıklıktaki etkisi, cinsiyete bağlı Toll-like reseptör (TLR) ve mikroRNA ekspresyonundaki farklılıkların da sürece katkısı olduğu düşünülmektedir[40].

SLE patogeneğinde rol oynayan birçok otoantikor vardır. Anti-Nükleer Antikor (ANA) SLE için en iyi tarama testidir. Sensitivitesi yüksek, spesifitesi düşüktür. Tedavi almamış SLE'li hastalarda %98 oranında pozitif bulunur[6]. Ancak ANA negatifliği SLE'yi ekarte ettirmez, çünkü tipik olarak ANA-negatif lupus oranı çok daha düşük olmasına rağmen, hastalarda %20'ye varan oranda hastalığın çeşitli evrelerinde negatiflik (doğru negatif veya yanlış negatif) görülebilir[41]. İmmünfloresan yöntemle 1:80 ve üzerindeki titrelerdeki pozitiflik anlamlı kabul edilir. Anti-dsDNA ve Anti-Smith (Anti-Sm) antikorları SLE için spesifiktir. Anti-dsDNA yaklaşık %70 pozitifdir. Anti-ds-DNA düzeyi hastalık aktivitesi, nefrit, vaskülit ile korelasyon gösterir. Anti-Histon antikoruna daha çok ilaç ilişkili lupusta pozitif saptanır. Anti-Ro (SS-A/Ribonükleoprotein kompleks) neonatal kalp bloğu, subakut kutanöz lupus ve sicca sendromu ile ilişkilidir. Anti-Nöronal antikor ve Anti-Ribozomal-P antikoruna santral sinir sistemi lupusu ile ilişkilidir. Anti-kardiyolipin antikor, Anti-β2 Glikoprotein ve lupus antikoagülanı lupus ilişkili sekonder antifosfolipid antikor sendromunda (AFAS) görülür [6].

Genetik faktörlerin çevresel etmenler aracılığıyla hipometilasyon, histon modifikasyon, mikroRNA gibi epigenetik değişikliklere uğraması ile doğal ve adaptif bağışıklıkta meydana gelen değişimler; TNF-α, IFN tip 1/2, B lenfosit stimülatör (BLyS), IL-6, IL-17 ve IL-10 gibi proinflamatuvar sitokinlerin artmış ekspresyonuna, oto-antikor

oluşumuna ve en nihayetinde hem IK, kompleman aracılı hem de hücrel toksisite ile doku hasarına neden olur.

2.4 Patoloji

SLE tanısında patolojik olarak daha çok etkilenen cilt bölgesi ya da böbrek biyopsisi kullanılır. Renal biyopsi hem tanının doğrulanması hem de hasarın derecesi ve tutulum paterninin tespit edilip uygun tedavi modalitesinin seçimi açısından çok önemlidir. Renal tutulum SLE seyrinde ciddi önem arz etmektedir. Öyle ki; 2019 European League of Rheumatism/American College of Rheumatology (EULAR/ACR) kriterlerine göre ANA pozitifliği olan hastaların renal histolojisinde sınıf III veya IV lupus nefriti olması halinde ek kritere ihtiyaç olmaksızın SLE tanısı konulabilir[42]. Renal histopatolojiye yönelik içerik için lupus nefriti ile ilgili bölüme bakınız.

2.5 Klinik Seyir

SLE birçok farklı fenotipte ortaya çıkabilecek multisistemli bir hastalıktır. Klinik olarak sadece mukokütanöz tutulum ile kendini gösteren hafif bir hastalıktan, hayatı tehdit edici organ tutulumlarına kadar çeşitli şekillerde görülebilir. Hastanın oto antikor profili bazı durumlarda hastalığın seyri ve tutulum paterni hakkında yardımcı olabilir.

SLE, genel olarak atak ve remisyon dönemleri ile seyreder. 2019'da Kanada'dan yayınlanan 267 hastanın en az 10 yıllık izlemi ile yapılan bir kohort çalışmasında hastaların %67.4'ünün hastalık seyri ataklar ve remisyon dönemleri şeklinde olurken, %10.1'inin uzamış remisyon, %9.4'ünün tedaviye dirençli hastalık olarak takip edildiği, %13.1 hastada da izlem sırasında yalnızca bir remisyon döneminin olduğu görülmüştür [43].

SLE'li hastalarda en çok halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, ateş gibi kontitüsyonel semptomlar ve kas-iskelet sistemi bulguları görülür. Artralji, artrit, myalji, myopati, subkutan nodül veya avasküler nekroz şeklinde ortaya çıkabilir[44].

Kas-iskelet sisteminden sonra en çok görülen klinik mukokütanöz bulgulardır. Akut kütanöz LE, subakut kütanöz LE, diskoid LE, LE pannikiliti gibi hastalığa spesifik cilt lezyonları görülebileceği gibi; fotosensitivite, akantozis nigrigans, alopesi gibi non-spesifik bulgular da görülebilir. 1997 ACR kriterlerine göre sadece mukokütanöz tutulum ile; 2012 SLICC ve 2019 EULAR/ACR sınıflamalarına göre ise ANA pozitifliği olması halinde sadece mukokütanöz bulgularla SLE tanısı konulabilir. Diğer sistemlerde belirgin tutulumun

olmadığı bu forma “kutanöz lupus eritematozus” denir. Bu hastalarda lupus dışı nedenlerin dışlanması ve tanının doğrulanması açısından lezyonlardan yapılan biyopsi önemlidir [45].

Hematolojik tutulum genelde sitopeniler şeklinde görülür. Anemi, en sık bulgudur. Kronik hastalık anemisi, otoimmün hemolitik anemi, mikroanjiopatik hemolitik anemi (MAHA), aplastik anemi şeklinde gelişebilir. Ayrıca SLE seyri boyunca verilen medikal tedavilerin kemik iliğini baskılamasına bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Lenfopeni, lökopeni, immün trombositopeni görülebilen diğer klinik bulgulardır [46].

Kardiyopulmoner sistemde en çok perikardit, plevrit ile karşımıza çıksa da endokardit (özellikle Libman-Sacks endokarditi), myokardit, koroner arter hastalığı veya interstisyel fibrozis şeklinde de tutulum yapabilir. Konjenital kalp bloğu, aritmi şeklinde de prezente olabilir [6, 47].

Nörolojik olarak baş ağrısı, bilişsel disfonksiyon ve duygu-durum değişikliklerinden aseptik menenjitte kadar geniş bir spektrumda gözlenebilir[6].

Renal tutulum hastalar için mortalite ve morbiditesinde önemli rol oynar. Klinik olarak sessiz idrar bulgularından nefrotik sendrom ve SDBY’ne kadar çeşitli şekillerde ortaya çıkabilir. Hastaların tanı anında ilk başvuru şikâyeti olabileceği gibi hastalık seyrinde özellikle hastalığın ilk dekadında da ortaya çıkabilir. Renal tutulum ileren bölümlerde daha ayrıntılı olarak yer verilecektir.

SLE ilişkili olarak gastrointestinal sistemde en sık bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı gibi non-spesifik bulgular görülmekle beraber; karaciğer fonksiyon testleri bozukluğu, lupus enteriti (mezenterik vaskülit, intestinal pseudo-obstrüksiyon ve protein kaybettiren enteropati şeklinde üç klinik formda görülebilir.), peritonit şeklinde de ortaya çıkabilir [48].

SLE sekonder AFAS nedenlerinden biridir. Buna bağlı olarak gebelik kayıpları, hem arteriyel hem de venöz trombozlar görülebilir. Aynı zamanda ateroskleroza neden olan inflamatuvar bir süreç ile seyrettiğinden SLE’li hastalarda erken kardiyovasküler olaylar, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı için artmış risk vardır [49, 50].

SLE’de cilt tutulumu, renal tutulum ve vaskülit devam eden hastalık olarak takip edilmelidir. Ataklar sırasında indüksiyon tedavisi verilse de remisyon dönemlerinde de inflamasyonun kontrolü için idame tedaviye ihtiyaç vardır.

2.6 Tanı

SLE tanısı karakteristik klinik özellikler ve otoantikörlere dayanır. SLE teşhisi için tanı kriterleri yoktur, tanıda kullanılan çeşitli sınıflama kriterleri mevcuttur. Sınıflama kriterleri

hastalığın klinik çalışmalar ve araştırmalarda rasyonel bir şekilde tanımlanabilmesi için esastır. SLE için kullanılan sınıflamalar; 1997 American College of Rheumatology (ACR), 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) kriterleri ve 2019 European Union League Against Rheumatism (EULAR)/ACR sınıflamasıdır [11].

Tablo 1. 1997 ACR Sınıflaması	
Klinik Kriterler	İmmünolojik Kriterler
1. Malar raş 2. Diskoid raş 3. Fotosensivite 4. Oral Ülser 5. Non-eroziv artrit 6. Serozit - Plevrit veya perikardit 7. Renal Tutulum - Proteinüri ≥ 0.5g/gün veya spot idrarda stick ile +3 veya - İdrarda Hücresel silendir olması 8. Nörolojik tutulum - Nöbet veya Psikoz 9. Hematolojik Tutulum - Hemolitik anemi - Lökopeni (<4000) - Lenfopeni (<1500) - Trombositopeni (<100.000)	10. ANA pozitifliği (Herhangi bir titrede pozitiflik) 11. İmmünolojik test ➤ Anti-dsDNA pozitifliği ➤ Anti-Smith pozitifliği ➤ Anti-Fosfolipid Antikor pozitifliği - Anti-Kardiyolipin IgG veya IgM pozitifliği - Lupus Antikuagulanı pozitifliği - VDRL yalancı pozitifliği

ACR sınıflaması (Tablo 1) ilk olarak 1982’de tanımlanıp 1997’de yenilenmiş ve uzun süre tüm dünyada yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak zamanla hastalığın daha iyi anlaşılması, erken dönemdeki vakaların tespitinin öneminin anlaşılması, yeni SLE spesifik cilt lezyonlarının tanımlanması, bazı klinik semptomların daha iyi ayrıştırılması ve rutin kullanıma giren immülojik testler ile yeni sınıflamalara ihtiyaç olmuştur. Sınıflama 11 kriterden oluşur. Tanı için ≥ 4 ve üzeri kriterin sağlanması gerekir. Sensivitesi %82.8, spesifitesi %93.4’tür[51-53].

SLICC sınıflamasında (Tablo 2) 11 klinik ve 6 immünolojik özellik olmak üzere toplam 17 kriter bulunmaktadır. Tanı konulabilmesi için klinik ve immünolojik özelliklerden her birinden en az 1 tanesi pozitif olmak üzere 17 kriterden 4 veya daha fazlasının olması gerekmektedir. Ayrıca biyopsi ile doğrulanmış lupus nefriti varlığına ek olarak ANA veya anti-dsDNA pozitifliği ile de SLE tanısı konulmaktadır. (Stand alone kriter) SLICC sınıflaması tanı için daha pratik bir yaklaşım sunar. Bir önceki sınıflamaya göre duyarlılığı

artmış olsa da özgünlüğü azalmış olarak bulunmuştur. Spesifitesi %83.7, sensitivitesi %96.7'tür[53, 54].

Tablo 2. 2012 SLICC Sınıflama Kriterleri	
Klinik Özellikler	İmmünolojik Özellikler
1. Akut/subakut kutanöz LE 2. Kronik Kutanöz LE 3. Oral veya Nazal Ülser 4. Skar bırakmayan Alopesi 5. 2 veya daha fazla eklem sinoviti 6. Serozit 7. Renal tutulum İdrarda eritrosit silendiri olması İdrarda Proteinüri ≥ 0.5 Biyopsi bulgusu 8. Nörolojik Bulgular Nöbet, Myelit, Psikoz, Akut konfüzyon, nöropati 9. Hematolitik Anemi 10. Lökopeni (<4000) ve Lenfopeni (<1000) 11. Trombositopeni	1. ANA pozitifliği 2. Anti-dsDNA pozitifliği (ELISA ile bakılıyorsa referans değerin x2 kat üstü pozitifliktir.) 3. Anti-Smith 4. Kompleman Düşüklüğü (C3, C4 veya CH50) 5. Anti-Fosfolipid Antikor pozitifliği 6. Direkt Coombs testi pozitifliği (Hematolitik anemi yokluğunda)

2019 EULAR/ACR sınıflamasında (Tablo 3) ANA $>1/80$ pozitifliği giriş kriteri olarak kabul edilir ve ANA pozitif hastalar değerlendirir. Yedi klinik ve üç immünolojik kriter vardır. En az 1 klinik kriter pozitif olmak üzere ≥ 10 puan ve üzeri tanısal kabul edilir. Yine bu sınıflamada da ANA pozitif olup sınıf III veya sınıf IV LN (10 puan) olan hastalar başka kritere gerek duyulmaksızın SLE kabul edilir. Bu sınıflama SLE tanısı için yapılmış en güncel sınıflamadır ve %93.4 spesifik, %96.1 sensitiftir [6, 53].

Tablo 3. 2019 EULAR/ACR SLE Sınıflaması [42]		
ANA pozitifliği (>1/80 titrede) giriş kriteridir.		
Klinik Kriterler		
Özellik		Puan
Kontitüsyonel Bulgu	Ateş	2
Hematolojik Tutulum	Lökopeni	3
	Trombositopeni	4
	Otoimmün Hemolitik Anemi	4
Nöropsikiyatrik Tutulum	Deliryum	2
	Psikoz	3
	Nöbet	5
Mukokütanöz Tutulum	Skar Bırakmayan Alopesi	2
	Oral Ülser	2
	Subkutanöz / Diskoid Lupus	4
	Akut Kutanöz Lupus	6
Serozal Tutulum	Plevral veya Perikardiyal Efüzyon	5
	Perikardit	6
Kas-iskelet sistemi	Eklem tutulumu	6
Renal Tutulum	Proteinüri $\geq 0,5$ gram/24 saat	4
	Sınıf II veya V LN	8
	Sınıf III veya IV LN	10
İmmünolojik Kriterler		
Özellik		Puan
Antifosfolipid Antikor	Anti-B2 GP, Lupus Antikoagülanı, Anti-Kardiyolipin	2
Komplemanlar	Düşük C3 veya Düşük C4	3
	Düşük C3 ve Düşük C4	4
SLE spesifik Antikorlar	Anti-dsDNA veya Anti-Smith Antikor	6

SLE multisistemik bir hastalık olduğundan SLE'den şüphelenilen hastalarda ayrıntılı sistemik sorgulamanın yapıldığı anamnez alınmalı, aile öyküsü gözden geçirilmeli, hastanın daha önce kullanmış olduğu ilaçlar ve daha önce tanı konulan hastalıkları sorgulanmalıdır. Bazı ilaçlar “lupus benzeri sendrom” yapabilir. Prokainamid ve hidralazin bu açıdan yüksek riskli ilaçlardır. İzoniazid, minoksilin, guinidin ve rekombinant IFN-alfa düşük riskli ilaçlardır.

2.7 Takip

SLE'de anti-dsDNA, Anti-Sm, kompleman düzeyi (C3, C4), Anti-Nukleosom Antikor (ANuA), Anti-Kardiyolipin IgG, E-selektin ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR) seviyesi

hastalık aktivasyonu ile korelasyon gösterir, bunlardan bazıları hastalık izleminde kullanılır [55].

SLE izleminde hastalık aktivasyonunu ve hastalığa bağlı gelişen hasarı değerlendirmede kullanılan çeşitli indeksler mevcuttur. SLE Disease Activity Index-2000 (SLEDAI-2K), British Isles Lupus Assessment Group (BILAG 2004), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R), Systemic Lupus Activity Questionnaire Population Studies (SLAQ) ve SLICC/ACR damage index (SDI) skorlamaları bunlardan bazılarıdır [56]. Çalışmamızda da kullandığımız SLEDAI-2K skorumu sistemi orijinal olarak 1985 yılında tanımlanmış olup son olarak 2002 yılında yenilenmiştir. Dokuz sistemi içeren 24 parametreden oluşmaktadır. Değerlendirme yapılırken sorgulanan parametrelerdeki klinik özellik son 10 gün içinde hastada varsa puan verilir. Hastalar aktivasyon durumuna göre 0-105 puan aralığında değerler alır. Böbrek tutulumu idrar sedimenti, hematüri (büyük büyütmede 5'ten fazla eritrosit), steril piyüri (büyük büyütmede 5'ten fazla lökosit) ve proteinüri (>0.5 gram/24 saat) varlığı ile değerlendirilir[57]. SLEDAI-2K skorumun organ hasarı ve mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır[56]. SLEDAI-2K skorlamasında >3 üzerindeki puanlar, klinik olarak aktif hastalığı yansıtır.

SLE'de küratif tedavi yoktur, kalıcı remisyon dönemi ile seyreden hastalar ise nadirdir. Hastanın yaşamı boyunca takip ve tedavi gereksinimi olacağından, tedavi yan etkileri de göz önüne alınarak mümkün olan en düşük doz tedavi ile en hafif kliniğin sağlanması tedavi yaklaşımı olarak kullanılmaktadır. Bunu kontrol etmek amacıyla Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) skorumu geliştirilmiştir. LLDAS için temel olarak 5 parametre değerlendirilir; SLEDAI-2K skoru ≤ 4 olması, hastanın bir önceki vizite kıyasla yeni lupus hastalığı aktivitesi olmaması, hekimin genel değerlendirmesinde ≤ 1 (skala 0-3 aralığında) alması, mevcut prednizon dozu günlük $\leq 7,5$ mg altında olması, antimalaryal ve/veya immünsupresif tedavisinin iyi tolere edilen stabil dozlarda olmasıdır[58]. LLDAS, hastaların yaklaşık %50-80'inde elde edilebilir. İki yıl veya daha uzun süre sürdürülürse (~%30'da mümkündür), önemli ölçüde daha az hasar ve daha iyi yaşam kalitesi ile ilişkilendirilir[6, 59].

SLE'de non-Hodgkin lenfoma, tiroid, akciğer, karaciğer, vulva/vajen kanseri gibi maligniteler için artmış risk olduğu akılda tutulmalıdır[6].

2.8 Lupus Nefriti

LN, SLE'li hastaların yaklaşık %38'inde (çeşitli vaka serilerinde %12 ile %69 arasında değişen oranlarda) görülen ve enfeksiyonlarla beraber hastalığın ilk dekadında mortalitede

önemli rol oynayan bir klinik tutulumdur[1]. SLE’li hastalarda renal hasarın en yaygın nedenidir. Erkeklerde kadınlara göre renal tutulum oranı daha yüksek, hastalık seyri daha kötüdür[13-15]. LN gelişen SLE’li hastalar, renal tutulumu olmayan SLE’li hastalara göre daha erken yaşta prezente olurlar. LN için risk faktörleri erkek cinsiyet, genç yaş ve Avrupa dışı etnik kökendir. Özellikle Asyalı, siyahi ve Hispanik ırkta daha fazla görülür. LN hastalığının herhangi bir döneminde gelişebilmekle beraber daha çok tanı konulduktan sonraki ilk dekatta, özellikle de ilk 6-36 ayda ortaya çıkar. Hasta tanı anında ilk kez LN ile de prezente olabilir[60].

SLE hastalarının belirli aralıklarla serum kreatinin (Scr) ve glomerular filtrasyon hızı (GFR) ölçülmeli, proteinüriye yönelik spot idrar protein/kreatinin oranı (uPCR) veya 24 saatlik idrarda protein miktarı ölçülerek değerlendirilmeli ve idrar sedimentine bakılmalıdır. Kreatinin artışı, GFR’de azalma, preteinürinin saptanması veya aktif idrar sediment bulguları olması halinde LN açısından hasta değerlendirilmelidir.

2.8.1 İmmünolojik Özellikleri

Anti-dsDNA, anti-nükleozom, anti- α aktinin LN ilişkili otoantikorlardır[13, 61]. Anti-Sm antikorunun LN’i ile güçlü ilişkisi olmasına rağmen LN’li hastaların sadece %15-50’sinde saptanır[62]. Anti-C1q antikoruna, SLE’ye spesifik değildir ancak LN’li hastalarda %63 pozitif saptanmıştır. Özellikle Anti-dsDNA pozitif olan hastalarda aktif renal hastalık ve kötü renal prognoz ile ilişkilidir[6, 63]. Anti-Ro antikorunun LN’inde son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerleyişi öngörmeye prediktif faktör olduğunu gösteren çalışmalar vardır[64].

2.8.2 Klinik

LN subklinik laboratuvar anomalilerinden, nefrotik sendrom ve SDBY’ye kadar çeşitli şekillerde ortaya çıkabilir. Çoğu hastada uzun dönem klinik olarak sessiz ilerleyen LN; proteinüri, anormal idrar tahlili bulguları, yüksek tansiyon veya hipoalbuminüriye sekonder ödem ile ortaya çıkabilir.

Tablo 4. Lupus Nefritinde görülen Klinik Bulgular [65]	
Klinik Bulgu	Prevalansı %
Proteinüri	100
Nefrotik düzeyde Proteinüri/Nefrotik Sendrom	50
Mikroskopik Hematüri	80
Tübüler Anomaliler	70
Renal Yetmezlik	60
Hipertansiyon	30
Üriner Eritrosit Silendirleri	30
İdrarda diğer Hücre Silendirlerin varlığı	30
Böbrek fonksiyonlarında hızlı kötüleşme	15
Makroskopik Hematüri	<5

2.8.3 Biyopsinin Yeri ve Önemi

LN açısından sınıflama ve prognozu öngörmeye fayda sağlayan klinik bulgular, laboratuvar parametreleri olmasına rağmen hiçbir parametre ile renal histolojik özellikler arasında tam bir korelasyon olmadığından, renal biyopsi LN’de tanının doğrulanması, uygun tedavi rejimi ve süresinin belirlenmesi açısından halen altın standart olarak önerilmektedir [3, 4]. SLE ile takip edilen hastalarda yapılan böbrek biyopsilerin yaklaşık %5’inde LN dışı patolojiler saptanmaktadır [60, 66]. Biyopsi lupus immünkompleks nefriti ile; amiloidoz, fokal segmental glomerüloskleroz, ilaç ilişkili tübülo-interstisyel nefrit, diyabetik nefropati, hipertansif nefroanjioskleroz, anti-fosfolipid antikor ilişkili nefropati, IgA nefropatisi, trombotik mikroanjyopati, lupus podositopatisi gibi patolojiler ayırt edilmiş olur [67]. LN sınıflaması, aktivite/kroniklik değerlendirmesi ile tedavi ve prognoz açısından yol göstericidir.

Böbrek biyopsisi yapmak için proteinüri eşik değeri henüz net olarak tanımlanmamıştır [60, 68]. Proteinürisi 500-1000 mg/gün aralığında olan SLE hastalarının çok büyük oranda renal tutulumu olduğu bilinse de 500 mg/gün’ün altında proteinürisi olan hastalarda da ciddi renal patolojiler olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur [69]. Yüksek düzeyde anti-dsDNA antikorları ve düşük komplemanı olan, hastalık seyrinin erken dönemindeki daha genç hastalarda, düşük dereceli proteinüriye rağmen hastanın böbrek biyopsisi açısından değerlendirilmesi önerilmektedir [70]. Ancak 2019 EULAR/ERA-EDTA (European League Against Rheumatism and European Renal Association– European Dialysis and Transplant Association) önerilerine göre; proteinüri 500 mg/24 saat düzeyine veya uPCR>500 mg/g (50 mg/mmol) düzeyine kararlı bir şekilde ulaştığında ya da bu düzeyi aştığında, özellikle açıklanamayan hızlı GFR azalması veya aktif üriner sediment (glomerüler hematüri ve/veya hücre silendirleri) varlığında renal biyopsi önerilir. LN ile takip edilen

hastalarda ise renal atak olması, renal fonksiyonlarda kötüleşme, inatçı hematüri/proteinüri varlığı ve tedaviye yanıtızsızlık gibi durumlarda veya diğer alternatif tanılarının dışlanması amacıyla ikinci bir böbrek biyopsisi faydalı olabilir[71, 72].

Klinik olarak remisyonunda olan, idame tedavisi almakta olan hastalarda tedavinin devamı için kontrol böbrek biyopsisi yapılması yönlendirici olabilir. Çünkü klinik olarak remisyonunda olsalar da histolojik olarak aktif lezyonları olan hastalarda idame tedavinin kesilmesi ya da azaltılması renal atağa neden olabilir[73, 74].

Membranöz değişiklikler tek bir glomerül ile tanı alabilirken, fokal lezyonların>%95'ten fazla saptanabilmesi için en az 25 glomerul alınması, transplante böbrek değerlendirmesi için en az 7 glomerülün incelenmesi önerilmektedir. Çeşitli klinik durumlarda tanısal eşik değişmekle beraber ışık mikroskopisinde yapılacak uygun değerlendirme için en az 8-10 glomerül içeren bir biyopsi örneğine ihtiyaç vardır[75].

2.8.4 Lupus Nefritinde Histopatolojik Değerlendirme

1950'lerde böbrek biyopsisinin kullanılmaya başlaması, 1960'larda immünofloresan ve elektron mikroskopik tekniklerin uygulanması ve deneysel çalışmalardan elde edilen immün aracılı glomerüller hasarın mekanizmaları hakkında artan bilgi, tanıma ve sınıflandırmanın temelini oluşturmuştur. SLE'deki çeşitli renal patolojiler ilk olarak 1964'te; normal böbrek, lupus glomerulitis, aktif lupus glomerülonefriti (GN) ve membranöz GN olarak 4 gruba ayrıldı[76]. 1970'te Baldwin ve arkadaşları tarafından fokal proliferatif LN, diffüz proliferatif LN ve membranöz LN olarak LN'i üç formda tanımlanarak bunların klinik ve histopatolojik ilişkisi değerlendirildi[77]. İlk Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflaması 1974 yılında New York Buffalo'da ve 1975'te İsviçre Cenevre'de yapılan uluslararası konferanslardaki müzakerelerden sonra oluşturuldu. Sınıflama hiçbir hakemli dergide yer almamakla beraber sınıflamaya atıfta bulunan ilk makale 1978'de yayınlandı[78, 79]. 1982 ve 1995'te geliştirilse de sınıflamada çok sayıda alt grubun olması, klinisyen ve patolog arası iletişimi zorlaştırması gibi dezavantajlar nedeni ile 2003 Uluslararası Nefroloji Derneği/Renal Patoloji Derneği [International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPN)] sınıflaması kabul görene kadar birçok patolog orijinal 1974 sınıflamasını kullanmıştır[80].

Günümüzde birçok çalışmada ve birçok merkezce Uluslararası Nefroloji Derneği/Renal Patoloji Derneği 2003 sınıflaması renal biyopsinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bu sınıflama 2018 yılında yenilense de revize edilmiş hali ile henüz resmi olarak kabul görmemiştir. Revize sınıflamanın kabul görmesi için sınıflamanın gözlemciler

arasındaki tekrarlanabilirliğinin gösterilmesi ve LN kohortlarında uzun dönem renal klinik sonuçlar ile değerlendirilmesi gerekmektedir[5] .

ISN/RPN sınıflamalarındaki “A”(Active =Aktif) ve “C”(Chronic=Kronik) ibareleri, bulguların potansiyel olarak geri dönüşebilirliği hakkında bilgi veren, aktif ve kronik değişiklikleri ifade eden, Ulusal Sağlık Enstitüsü [National Institutes of Health (NIH)] aktivite ve kroniklik indeksine dayanan eklerdir. SLE’nin renal tutulumu hem vasküler hem interstisyel hem de glomerüler alanda görülebiliyorsa da sınıflama genel olarak glomerüler değişikliklere odaklanarak yapılmaktadır. Kroniklik indeksinde interstisyel değişiklere de yer verilir[81, 82]. Sınıflamada LN toplamda 6 sınıfta incelenmiş olup Tablo-5’de sınıflara göre klinik ve patolojik özellikler ayrıntılı olarak incelenmiştir[11, 80].

Tablo 5. NIH Skorlaması	
Orijinal NIH Aktivite İndeksi	
Endokapiller Hiperselülerite	(0 – 3 +)
Lökosit İnfiltrasyonu	(0 – 3 +)
Subendotelyal Hiyalin Depozitler	(0 – 3 +)
Fibrinoid Nekroz/Karyoreksis	(0 – 3 +) x2
Selüler Kresent	(0 – 3 +) x2
İnterstisyel İnflamasyon	(0 – 3 +)
Orijinal NIH Kronisite İndeksi	
Glomerular Skleroz	(0 – 3 +)
Fibröz Kresentler	(0 – 3 +)
Tübüler Atrofi	(0 – 3 +)
İnterstisyel İnflamasyon	(0 – 3 +)

Tablo 6. 2003 ISN/RPN Lupus Nefriti Sınıflaması, klinik ve patolojik özellikleri ile [6, 11]

SINIF	Klinik Özellikler	Patolojik Bulgular
I. Minimal Mezengial LN	Renal bulgu saptanmaz.	Işık mikroskopisinde (IM) renal bulgu saptanmaz ancak immüno floresan mikroskopide (IF) mezengial immün depozitler görülür.
II. Mezengial Proliferatif LN	Hafif Klinikte Renal Hastalık; Minimal aktif İdrar Sedimenti, Nefrotik düzeyde olmayan hafif/orta şiddette Proteinüri, Serolojik olarak aktif Hastalık	IM'de mezengial hiperselülerite ya da mezengial matrikste genişleme görülür. IF veya elektron mikroskopisinde (EM) birkaç izole subepitelyal veya subendotelial depozit görülebilir ancak IM'de depozit görülmez.
III. Fokal Proliferatif LN (Glomerüllerin <%50'sinin etkilendiği) A. Aktif A/C. Aktif ve Kronik C. Kronik	Birçok Aktif İdrar Sedimentine ait değişiklikler; Aktif Seroloji, Proteinüri (yaklaşık %25'inde nefrotik düzeyde), Hipertansiyon eşlik edebilir. Aktif lezyonların varlığı tedavi gerektirir.	Glomerüllerin %50'sinden daha azında; segmental veya global olarak, mezengial değişiklikler eşlik etsin ya da etmesin tipik olarak fokal subendotelial immün depozitlerin görülüşü evredir. Sınıf III (A) → Aktif lezyonlar → Fokal proliferatif LN Sınıf III (A/C) → Aktif ve Kronik lezyonlar → Fokal proliferatif ve sklerozan LN Sınıf III (C) → Kronik lezyonlar → Fokal sklerozan LN
IV. Diffüz Proliferatif LN (Glomerüllerin >%50'sinin etkilendiği) S-Segmental veya G-Global olarak değerlendirilir. A. Aktif A/C. Aktif ve Kronik C. Kronik	Ağır renal tutulum ile ilişkili değişiklikler; Hipertansiyon, çoğu zaman nefrotik düzeyde olan proteinüri, sıklıkla glomerüler filtrasyon hızında azalma, aktif seroloji görülür. Aktif lezyonların varlığı tedavi gerektirir.	Glomerüllerin %50'den fazlasında; mezengial değişiklikler eşlik etsin ya da etmesin tipik olarak diffüz subendotelial immün depozitlerin görülüşü evredir. Sınıf IV glomerüllerin %50'sinden fazlasındaki tutulumun segmental ya da global olmasına göre ikiye ayrılır. Sınıf IV-S(A) → Aktif lezyonlar- Diffüz segmental proliferatif LN Sınıf IV-G(A) → Aktif lezyonlar- Diffüz Global proliferatif LN Sınıf IV-S(A/C) → Aktif ve Kronik lezyonlar- Diffüz segmental proliferatif ve sklerozan LN Sınıf IV-G(A/C) → Aktif ve Kronik lezyonlar- Diffüz global proliferatif ve sklerozan LN Sınıf IV-S(C) → Kronik lezyonlar- Diffüz segmental sklerozan LN Sınıf IV-G(C) → Kronik lezyonlar- Diffüz global sklerozan LN
V. Membranöz LN	Hafif düzeyde aktif seroloji ile beraber görülen ağır proteinüri vardır.	IM'de ve IF mikroskopide mezengial değişiklikler eşlik etsin-etmesin global ya da segmental subepitelyal immün depozitler veya onların morfolojik şekilleri görülür. Sınıf V'de ileri derecede skleroz görülebilir.
VI. İleri Sklerozan LN	Renal yetmezlik bu aşamada tedavi ile önlenemez.	Rezidüel aktivite olmaksızın glomerüllerin %90'dan fazlasında global skleroz görülür.

2018 yılında, 2003 ISN/RPN sınıflamasında kullanılan tanımları iyileştirmek ve bu tanımlamaları kullanan dünya çapındaki nefropatologlar arasındaki tutarlılığı artırmak amacıyla bir revizyon yayınlandı. Bu revizyon yapılırken bir yandan temel olarak renal biyopsi değerlendirmesinde kullanılan ve diğer renal patolojilerde de görülen lezyonlar açısından uyumlu bir sınıflama yapılmaya çalışılırken diğer yandan hastalıklar arası histopatolojik olarak eşik değeri farklılaşan durumlar göz önüne alındı. Daha önceki sınıflamalarda daha subjektif değerlendirmeye izin veren tanımlar yerine gözlemciler arası tanimsal birliği kolaylaştıracak daha net tanımlamalar yapılmaya çalışıldı. Aktivite ve kroniklik indeksine ilişkin modifikasyonlar Tablo-7’de gösterilmiştir. İki bin üç sınıflamasında gözlenen eksiklikler ve yeni sınıflamada bunlara yönelik önerilen çözümler Tablo-8’de gösterilmiştir[81].

Tablo 7. Modifiye NIH Skorlaması [81]		
Modifiye NIH aktivite indeksi	Tanım	Puan
Endokapiller Hiperselülerite	Glomerüllerin içindeki endokapiller hiperselülerite oranı <%25 (1+), %25-50 (2+) veya >%50 (3+)	0 – 3
Nötrofiller/Karyoreksis	Glomerüllerin içindeki nötrofiller ve/veya karyoreksis oranı <%25 (1+), %25-50 (2+) veya >%50 (3+)	0 – 3
Fibrinoid Nekroz	Glomerüllerin fibrinoid nekrozu oranı <%25 (1+), %25-50% (2+) veya >%50 (3+)	(0 – 3) × 2
Hiyalin Depozitler	Glomerüllerin içindeki “tel halka” lezyonları ve/veya hiyalin trombüs oranı <%25 (1+), %25-50 (2+) veya >%50 (3+)	0 – 3
Selüler/Fibroselüler Kresent	Glomerüllerin içindeki hücreli ve/veya fibroselüler kresentlerin oranı <%25 (1+), %25-50 (2+) veya >%50 (3+)	(0 – 3) × 2
İnterstisyel İnflamasyon	Kortekste interstisyel lökosit oranı <%25 (1+), %25–%50 (2+) veya >%50 (3+)	0 – 3
Toplam		0 – 24
Modifiye NIH Kroniklik İndeksi	Tanım	Puan
Glomerüler Skleroz	Glomerüllerin global ve/veya segmental skleroz oranı <%25’inde (1+), %25-50’sinde (2+) veya >%50’sinde (3+)	0 – 3
Fibröz Kresent	Glomerüllerin içindeki fibröz kresent oranı <%25 (1+), %25-50 (2+) veya >%50 (3+)	0 – 3
Tübüler Atrofi	Kortikal tübülerdeki tübüler atrofi oranı <%25’inde (1+), %25-50’sinde (2+) veya >%50’sinde (3+)	0 – 3
İnterstisyel Fibrozis	Kortekste interstisyel fibrozis oranı <%25 (1+), %25–%50 (2+) veya >%50 (3+)	0 – 3
Toplam		0 – 12

Tablo 8. Lupus Nefriti ISN/RPN Sınıflamaları Arasındaki Farklar [81]		
Kategori	2018 ISN/RPN Önerileri	2003 ISN/RPN Sınıflaması Yorumları
Sınıf II	Mezengial hiperselülerite tanımı: Hilar bölge dışındaki alanda, mezengial matriks ile tamamen çevrili 4 veya daha fazla çekirdek görülmesidir.	Mezengial hiperselülerite için eşik değer net değil
Sınıf III ve IV	Endokapiller proliferasyon terimi yerine endokapiller hiperselülerite tanımı kullanılması önerildi.	Endokapiller proliferasyon tanımı net olarak yapılmamıştır.
	Kresent tanımı, Bowman kapsülünün >%10'unu dolduran fibrin/fibröz matriks içerebilen ekstrakapiller hiperselülerite olarak yapıldı.	Kresent tanımı, Bowman kapsülünün >%25'inden fazlasını dolduran ekstrakapiller proliferasyon olarak tanımlanmıştır ancak fibröz ya da fibroselüler kresent tanımına yer verilmemiştir.
	Selüler Kresent: Kresentin %75 veya daha fazlasının hücre ve fibrinden oluştuğu, fibröz matriks oranının %25'in altında olduğu kresent olarak tanımlandı.	
	Fibröz Kresent: Kresentin %75 veya daha fazlasının fibröz matriksten oluştuğu, hücre ve fibrin oranının %25'in altında olduğu kresent olarak tanımlandı.	
	Fibroselüler Kresent : Hücre ve fibrin oranının %25-50 arasında olduğu, kresentin geri kalanının fibröz matriksten oluştuğu durum olarak tanımlandı.	
	Adezyon: alttaki segmentte aşık skleroz olmasa bile, glomerüler kapiller yumak ve kapsül arasında ekstraselüler matriks malzemesinin izole sürekliliği olarak tanımlanmıştır.	Adezyon tanımı yapılmamıştır.
	Fibrinoid nekroz: glomerüler bazal membran bozulması ve/veya mezangial matrisin parçalanması ile bağlantılı fibrin olarak tanımlandı.	Fibrinoid nekroz tanımı yapılmamıştır.
	Sınıf IV'teki segmental ve global ayrımı kaldırıldı.	Sınıf IV'teki segmental ya da global ayrımında kullanılan tanımlar yeterince açık değil, klinik önemi belli değil ve gözlemciler arası tanısallığı zayıf
	NIH lupus nefriti aktivite ve kroniklik indeksi modifiye edildi.	A, C ve A/C aracılığıyla (aktivite/kroniklik) tanımı aktif ve kronik lezyonları tanımlamak için yarı niceliksel bir yaklaşım olmakla beraber çok geniş bir aralığı ifade ettiği ve spesifik olmadığı düşünüldü.
Tübülointerstisyel lezyonlar	İnterstisyel fibrozisin varlığında veya yokluğunda interstisyel inflamasyonun meydana gelip gelmediğini belirtmeli.	Tübülointerstisyel lezyonların ciddiyetini bildirmek için eşik değerlerin olmaması

2.8.5 Tedavi

2.8.5.1 Genel Önlemler

Hastalara UV, sigara gibi tetikleyicilerden uzak durması önerilmelidir. Gebelik planlı olmalı ve yakın izlenmelidir. Fotosensitivite ve diğer dermatit bulguları için güneşten koruma önerilmelidir. AFAS tanımlanan hastalarda kanama ve tromboz riskleri değerlendirilerek uygun antiagregan/antikoagülan tedavi başlanmalıdır. Hastaların kan basıncı regülasyonu sağlanmalıdır. Hedef kan basıncı 130/80 mm Hg'nın altındaki değerler olacak şekilde izlenmelidir[83]. Hastalığın ilerleyen yıllarında aterosklerozun kontrolü için hiperlipidemi, hiperglisemi ve sistemik inflamasyon kontrol altına alınmalıdır. Anjiotensin converting enzim inhibitörleri (ACE-İ), anjiotensin 2 reseptör blokerleri (ARB), lipid düşürücü tedaviler (statinler), anti-malaryal ilaçlar, steroidler ve diğer immünsupresif ilaçlar tedavide önemli yer tutar.

Hastalara kalsiyum ve D vitamini takviyesi yapılması, düzenli egzersiz ve uygun diyet önerilerinin verilmesi, pnömokok ve influenza aşılarının yapılması glukokortikoid tedaviye bağlı yan etkilerinin kontrolü açısından fayda sağlar.

2.8.5.2 Antimalaryal ilaçlar

Antimalaryal ilaçlar, özellikle hidroksiklorokin (HCQ), kontraendike bir durum yoksa ya da yan etki gelişmediyse hastalığın her döneminde mutlaka tedavide yer almalıdır. Hastalık öncesi dönemde bile ANA pozitif bireylerde HCQ kullanımının SLE'ye ilerlemeyi geciktirebileceği gösterilmiştir. HCQ, atak sayısını ve hastalık aktivitesini azaltarak glukokortikoid ihtiyacının azalmasına yardımcı olur. Lipid düşürücü, anti-trombotik ve immünmodulator etkileri ile kardiovasküler riskin azaltılmasına katkı sağlar[84]. LN'de HCQ kullanımı renal ataklarda, SDBY'ye ilerlemede ve ölüm oranlarında azalma sağlar[85, 86].

Retina toksisite riskine yönelik olarak Amerika Oftalmoloji Akademisi'nin (American Academy of Ophthalmology) 2016 önerilerine göre HCQ 5 mg/kg/gün (aktüel ağırlığa göre) dozunu aşmamalı ve kesintisiz olarak verilmelidir. Hastanın başlangıçta retinopati açısından risk faktörü varsa tedavi başlangıcında ve sonrasında da yıllık retina muayenesi yapılması, retinopati açısından risk faktörü yoksa tedavinin 5. yılından itibaren yıllık retina muayenesi yapılması önerilir. GFR <30ml/dk ise %50 doz azaltımı yapılmalı ve yıllık retina muayenesi yapılmalıdır [72, 87]. Gebelerde ve laktasyon döneminde kullanılabilir.

2.8.5.3 İmmüsupresif Tedavi Endikasyonları

LN'de immüsupresif tedavi, aktif sınıf III veya IV LN'de önerilir. Saf sınıf V LN için immüsupresyon önerisi, RAAS blokerlerinin en az 3 ay optimal kullanımına rağmen proteinürisi >1 g/24 saat olan vakalara ek olarak, daha kötü prognozla ilişkili nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalar için geçerlidir. Sınıf II LN genellikle spesifik immüsupresif tedaviye ihtiyaç duymaz, ancak takipte yapılan biyopsilerde histolojik olarak daha agresif hastalığa dönüşme eğilimi gösterebilir[72].

LN'de immüsupresif tedavinin başlangıç (indüksiyon) ve idame (maintance/subsequent) olmak üzere iki fazı vardır. Başlangıç tedavisi ile amaç; renal inflamasyonu kontrol altına almak, aktif lezyonların gerilemesi sağlamak ve nefron kaybını önleyerek renal fonksiyonları geri döndürmektir. Başlangıç tedavisinin süresi hastaya ve klinik yanıtına göre değişmekle beraber 3 ay ile 1 yıl arasında değişir, ortalama 6 aydır. Sonrasında idame tedavi ile hastalık aktivitesinin kontrol altına alınması, renal nükslerin önlenmesi ve KBH'ya ilerlemenin önlenmesi amaçlanmaktadır.

2.8.5.4 Kortikosteroidler

Kortikosteroidler (KS) immüsupresif tedavi alması gereken tüm LN hastalarında, eğer kontranedike bir durum yoksa, hızlı anti-inflamatuar etkisi nedeni ile başlangıç tedavisinde yer alır. En iyi glukortikoid rejimi, verilmesi gereken uygun doz ve süre açısından henüz bir fikir birliği yoktur. Kısa ve uzun vadede önemli yan etkilerinin olması nedeni ile kullanımı kısıtlanmaktadır. LN olan SLE hastalarında, renal tutulumu olmayan SLE hastalarına göre glukokortikoid ilişkili organ hasarı daha fazladır[88]. Bu yüzden olabildiğince erken dönemde doz azaltımı yapmak ve mümkünse kesmek hastayı ilaç ilişkili yan etkilerden korumada önemlidir. Orta doz KS (7,5 mg/gün - 30mg/gün arasındaki prednizon dozları veya eşdeğeri) ve yüksek doz KS (>30 mg/gün) rejimlerinin SLE hastalarındaki yan etki profilinin incelendiği bir sistematik derleme çalışmasında orta ve yüksek doz kullanımı arasında yan etki olarak fark olmadığı gösterilmiştir. En sık görülen yan etkiler; enfeksiyonlar, hiperglisemi ve avasküler nekrozdur[89].

İki bin on dokuz EULAR/ERA -EDTA önerileri; hastalığın şiddetine göre IV pulse 500-2500 mg metil prednizon (total doz) uygulandıktan sonra 0.3-0.5mg/kg/gün prednizon şeklinde oral tedaviye geçilmesi ve 3-6 ay içerisinde ≤ 7.5 mg/gün'e kadar tedrici olarak doz azaltımı yapılması şeklindedir[72].

2.8.5.5 Sitotoksik Ajanlar

Başlangıç tedavisinde glukortikoidler ile monoterapi hem yan etki profili açısından hem de mortalitenin daha yüksek olması nedeni ile uygun değildir. İlk olarak Austin ve arkadaşları tarafından 1986 yılında yapılan LN’de sitotoksik ajanlar ve KS tedavisini karşılaştırarak, siklofosfamid (CY) tedavisinin daha etkin olduğunu gösteren NIH çalışmasından sonra LN’de CY kullanımı standart haline gelmiştir[90]. Ancak CY’e bağlı erken ovaryan yetmezlik ve malignite riskinde artış nedeni ile yeni alternatif tedavi arayışları gündeme gelmiştir. Sonrasında başlangıç tedavisinde sitotoksik ajan olarak mikofenolat mofetil (MMF) ve CY tedavilerini karşılaştıran pek çok çalışma yapılsa da bu konuda standart kabul görmüş bir yaklaşım yoktur.

Euro-Lupus nefriti çalışmasında 90 proliferatif LN olan hasta randomize olarak 2 gruba ayrılarak, başlangıç tedavisinde yüksek doz CY (6 ay boyunca aylık CY pulse ve 2 kez 3 ayda bir pulse CY, pulse dozlarının lökosit sayımına göre artırıldığı, 0.5-1 g/m², kümülatif doz yaklaşık 9-12 gr) ve düşük doz CY (6 kez 2 haftada bir 500 mg sabit doz, kümülatif doz 3 gr) verilip her 2 grubun idame tedavisinde de azatiopürin (AZA) kullanılmıştır. Her 2 rejimin başlangıç tedavisindeki etkisi karşılaştırılmıştır. Kırk bir aylık takip sonrasında her 2 grup arasında renal remisyon, renal atak oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla beraber ciddi enfeksiyon oranı yüksek doz CY alan grupta 2 kat daha fazla bulunmuştur[91].

İki bin yirmi yılında yayınlanan, 18 çalışmadan toplam 1989 sınıf III-IV LN hastası ile yapılan bir meta-analizde indüksiyon rejimi için CY ve MMF kullanımı karşılaştırılmıştır. Çalışmada MMF, ırktan bağımsız olarak tam remisyonu sağlamada ve serum C3 düzeylerinin iyileşmesinde daha etkin, yan etki profili açısından da CY göre daha güvenli bulunmuştur. Ancak başlangıçta uPCR >4gr/gün olan hastalar ve Asyalı ırkta CY tedavisi, MMF’ten üstün bulunmuştur[92]. Sekiz çalışmadan sekiz yüzün üstünde hasta ile yapılan 2018’de yayınlanan başka bir meta-analizde ise başlangıç tedavisi için MMF ve CY alan iki grup arasında renal nüks, SDBY gelişimi ve mortalite oranları benzer bulunmuştur. MMF alan grupta renal tam yanıt oranı fazla olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [risk oranı [RR] 1,17 (0,97-1,42), %95 GA][93].

EULAR/ERA-EDTA klavuzu başlangıç tedavisinde 1. basamak tedavi olarak her iki tedaviyi de (düşük doz CY ve MMF) önermektedir. Önerilen MMF dozu 2-3 gr/gün (MPA 1.44–2.16 gr/gün) şeklindedir. Hastanın nefritik idrar sediment bulguları, GFR 25-80 arasında olacak şekilde renal fonksiyon kaybı veya histolojik olarak glomerüllerinde %25’in üstünde

kresent/nekroz olması halinde yüksek doz CY (6 ay boyunca, aylık 0.5–0.75 g/m²) açısından hasta değerlendirilmelidir[72].

Kalsinörin inhibitörlerinin (CNI)(takrolimus, siklosporin veya voklosporin) başlangıç tedavisinde monoterapi ya da diğer ajanlarla kombinasyon halinde kullanımı (çok hedefli tedavi) ile ilgili özellikle Asyalı ırkta yapılan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Çin'deki 26 merkezden 362 hasta ile yapılan, başlangıç tedavisinde takrolimus (TAC), MMF ve steroid alan grup ile IV yüksek doz CY ve steroid alan grubun karşılaştırıldığı çalışmada; 24 haftalık takip sonrası, CNI ile kombinasyon tedavisi CY tedavisinden tam ve kısmi renal remisyon bakımından üstün bulundu[94]. Ancak MMF/TAC koluna randomize edilen hastalar idamede aynı rejim (günlük TAC dozu 4 mg'dan 2 mg'a düşürülerek), CY kolundaki hastalar ise idamede AZA verilerek sürdürülen çalışmada; iki grup 18 ay sonra benzer kümülatif renal yanıt oranlarına ulaştı. Bu da TAC'nın anti-proteinürik etkisinin 6. ayda fark edilen erken yararın çoğundan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir [95].

Voklosporinin LN'de kullanımına yönelik AURA-LV (faz 2) ve AURORA 1 (faz 3) çalışmalarında voklosporinin MMF bazlı standart başlangıç tedavisine eklenmesinin renal yanıt oranlarını artırdığı gösterilmiştir[96]. FDA tarafında LN'de kullanımı onaylanmıştır.

CNI'lar immünolojik olmayan mekanizmalarla da proteinüriyi azaltabilirler. Bu yüzden MMF ile kombinasyon halinde CNI (özellikle TAC) özellikle proteinürisi olan hastalarda tedavi seçeneklerinden biridir. Ancak Asya dışı etnik gruplarda yeterince çalışması olmadığından CNI ile kombinasyonlu rejimler EULAR/ERA-EDTA kılavuzunca evrensel olarak 1. basamak tedavide önerilmez. CNI ile kombinasyon rejimlerinde CNI ilişkili nefrotoksisite riski göz önüne alınmalıdır[72].

2.8.5.6 İdame Tedavi

Başlangıç tedavisi ile uygun yanıt alınan hastalarda idame tedavisine geçilir. Başlangıç tedavisinde MMF kullanıldıysa MMF (2 mg/gün) ile devam edilmesi; CY kullanıldıysa MMF ya da AZA'dan (2 mg/kg/gün) biri ile devam edilmesi önerilir. AZA gebelik planı olan hastalarda ya da MMF'in maliyetinin daha yüksek olması nedeni ile tercih sebebi olabilir[72]. MMF ve AZA'nın idame tedavisindeki etkinliklerini karşılaştıran randomize kontrollü çalışmaların meta-analizlerinde her 2 tedavi arasında; nükslerin önlenmesi, SDBY'ne gidiş, serum kreatininde 2'ye katlanma ve ölüm açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak lökopeni ve amenore açısından MMF'in daha güvenli olduğu gösterilmiştir[97, 98].

Azatioprin tedavisine başlamadan önce, tiopurin metiltransferaz (TPMT) aktivitesinin kontrol edilmesinde fayda vardır. TPMT eksikliğine neden olan genetik mutasyonların 1.000 kişide 6'ya kadar çıktığı bildirilmektedir. TPMT eksikliği durumunda azatioprin kullanımından kaçınılmalıdır çünkü önerilen dozlarda potansiyel olarak yaşamı tehdit eden kemik iliği toksisitesine yol açabilir[60].

İdame tedavinin ne kadar süre verileceği konusunda da henüz bir fikir birliği yoktur. EULAR/EDTA-ERA kılavuzu renal nökslerin çoğunlukla tedaviden sonraki ilk 5-6 yılda ortaya çıkması nedeni ile bu süreçte kesilmemesini önerir[72]. KDIGO kılavuzu en az 3 yıl devam edilmesini önermektedir[99]. WIN-Lupus çalışması ile 2-3 yıl idame aldıktan sonra idame tedavisi kesilen ve tedaviye devam edilen hastalar 1:1 oranında randomize edilerek 24 ay takip edilmiş ve proliferatif LN nöks oranları değerlendirilmiştir. İdame tedaviye devam edilen grupta renal nöks oranları anlamlı derecede düşük bulunmuştur (5/40'a karşı 14/44 hasta; $p=0.035$)[100]. Afrika-Hispanik ırk, genç hastalar, tam remisyon sağlamamış kreatinin yüksekliği ya da sebat eden proteinürisi olan hastalar, C3 düşüklüğü ya da AFA pozitifliği olan hastalar, sık atak geçiren hastalar gibi SDBY'ne ilerlemesi için yüksek riskli olan gruplarda kontrendikasyon olmadığı ve toksisite gelişmediği sürece immüsupresyona devam edilmesini öneren yayınlar vardır[101]. İdame tedavinin süresi; başlangıç tedavisine yanıt alma süresi, hastanın remisyon durumu, atak sıklığı, ataksız remisyon süresi, renal tutulum dışındaki SLE aktivitesi ve hastaya bağlı kişisel risk faktörleri gözetilerek hasta özelinde belirlenmelidir. İdame tedavinin kesilmesi sırasında ilk olarak KS'lerden başlanmalı ve tedrici doz azaltımı yapılarak kademeli olarak kesilmelidir[72].

İdame tedavi tam olarak kesilmeden önce histolojik olarak aktif ancak klinik olarak sessiz lezyonların tespiti için renal biyopsi yapılabilir. Çünkü klinik olarak tam yanıt veren hastaların yaklaşık %30'unda devam eden histolojik aktivite mevcuttur ve histolojik olarak devam eden aktivasyon renal atak için çok önemli bir risk faktörüdür[73].

2.8.5.7 Tedaviye Dirençli Hastalık

İndüksiyon tedavisine yanıt alınamayan hastalar dirençli hastalık olarak kabul edilir. Bu aşamada hastanın ilaç uyumu mutlaka değerlendirilmelidir. Yapılabiliyorsa ilaç düzeyi ölçümü yapılmalıdır. Aktif lezyonların skarlardan ayrımı ya da alternatif tanımlar açısından yeniden biyopsi yapılabilir.

Bu hastaların tedavisinde başlangıç tedavisinde kullanılan rejime bağlı olarak diğer 1. basamak tedavide önerilen MMF(2-3gr/gün), CY veya CNI'ler monoterapi ya da kombinasyon olarak verilebilir. Rituksimab (RTX) gibi B hücrelerini hedef alan tedaviler

monoterapi ya da MMF veya CY tedavileri ile kombine edilerek verilebilir. Belimumabın faz III çalışmasında LN’de kullanımına dair pozitif sonuçlar mevcuttur, henüz LN’de endike değilse de dirençli hastalıkta RTX ile kullanımı mevcuttur. Enfeksiyon gibi KS veya diğer immüsupresif ilaçların doz artımı yapılamadığı durumlarda yüksek doz immünglobülin (Ig) (2 gr/kg) kullanılabilir. Plazmaferez TMA, dirençli AFAS gibi nadir durumlarda tercih edilebilir[72, 99].

2.8.5.8 Biyolojik Ajanlar

B hücreleri LN’de oto-antikor üreterek, T hücrelerine antijen sunarak, dentritik hücreleri modüle ederek ve sitokin salgılayarak patogeneze önemli rol oynar. Dolayısıyla tedavide hedeflenen ana bileşenlerden biridir. Rituximab, anti-CD-20 monoklonal antikoru olarak bu amaçla ilk çalışılan ajandır. LUNAR çalışmasında MMF/steroid standart başlangıç tedavisini alan hastalar 1:1 randomize edilerek RTX ve plasebo kollarına ayrılmış ve renal yanıt oranları değerlendirilmiştir. Standart tedaviye eklenen RTX tedavisinin, tek başına standart tedaviye üstün olduğu gösterilememiştir[102]. RTX tedavisinin LN’de kullanımı ile ilgili 5 randomize kontrollü çalışmanın (RKÇ) meta-analizinde; RTX tedavisinin CY indüksiyon tedavisine göre tam yanıt oranlarının daha iyi olduğu ancak parsiyel yanıt oranlarının değişmediği, standart MMF rejimi alan hastalara göre RTX+CY rejiminin remisyon açısından üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir[103]. Ancak başlangıç tedavisine RTX eklenmesi ile sonrasında oral steroid kullanımının güvenli bir şekilde azaltılabileceğine dair çalışmalar mevcuttur[104]. Standart tedaviye dirençli LN hastalarında RTX kullanımının değerlendirildiği çalışmalarda etkin ve güvenli bulunmuştur [105, 106]. ,

Başlangıç tedavisinde RTX’ın beklenen faydayı göstermemesi üzerine B hücreyi hedefleyen daha potent tedavilerin etkinliği araştırılmıştır. Tip II anti-CD 20 monoklonal antikoru olan obinutuzumabın standart tedaviye eklenmesi ile yapılan çalışmada renal sonuçları iyileştirdiği ve ciddi yan etki geliştirmedeği görülmüştür[107].

Dolaşımda B hücre aktive edici faktör (BAFF) düzeyi LN atakları sırasında artar. Daha önce non-renal SLE’de onaylanmış olan ve BAFF’ı hedef alan belimumab tedavisinin LN’de etkinliğinin gösterilmesi amacıyla çok uluslu, çok merkezli randomize- çift kör faz 3 çalışmasında başlangıç tedavisine eklenen belimumab tedavisinin plasebo ile etkinlik ve güvenliği karşılaştırılmıştır. Yüz dört hafta takip sonrası belimumab kolunda başlangıçta UPCR <3gr/gün olan proliferatif LN’li hastalarda primer renal etkinlik ve tam remisyon oranlarının plasebo koluna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak başlangıçta UPCR >3gr/gün olan veya bx’de sub-epitelyal depozitleri olan hastalarda belimumab tedavisi ile renal sonuçlarda iyileşme görülmemiştir. Belimumab kolundaki tüm

hasta gruplarında renal olay ve ölüm oranının daha az olduğu gösterilmiştir[108, 109]. Başka bir çalışmada standart tedaviye kıyasla RTX+CY ile indüksiyon yapıp, idame tedavide belimumab verilmesinin ek faydası gösterilememiştir[110].

SLE patogeneğinde “IFN imzası” önemli rol oynamaktadır. Nefrit dışı SLE’de etkinliği gösterilmiş olan tip I IFN reseptör antagonisti anifrolimumabın, LN’de etkinliği için yapılan faz 2 çalışmasında renal sonuçları iyileştirdiği görülmüştür[111].

Tüm bunlara ek olarak ustekinumab, (IL-12/IL-23 inhibitörü), JAK inhibitörleri, IL-2 uygulaması, otolog hematopoetik kök hücre nakli gibi henüz etkisi net olarak gösterilememiş ancak LN tedavisine katkısı araştırılan alternatif tedaviler mevcuttur[112].

2.8.5.9 Tedavi Hedefleri

Lupus nefritinde tedavi ile hedeflenen hastayı kronik böbrek hastalığı (KBH) ve SDBY’den korumaktır. Standart olarak belirlenmiş bir remisyon tanımı yoktur, farklı çalışmalarda farklı şekillerde yapılmıştır. Remisyon değerlendirilirken proteinüri, serum kreatinin ve idrar bulguları kullanılmaktadır.

İki bin on dokuz EULAR-EDTA/ERA kılavuzuna göre tedavi hedefleri; proteinüride tedavinin ilk üç ayında GFR stabilizasyonu ya da normalizasyonu ile birlikte proteinüride azalma sağlanması, tedavinin ilk altı ayında proteinüride $\geq$ % 50 azalma (kısmi klinik yanıt) ve başlangıç tedavisinin 12. ayında proteinürinin 0,5 ilâ 0,7 g/gün’ün altında olması (tam klinik yanıt) şeklinde belirlenmiştir. Başlangıçta nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalarda tam klinik yanıt ulaşmak için ek 6 ilâ 12 ay gerekebilir[72]. Proteinüri miktarı arttıkça tedavi hedeflerine ulaşma süresi artmaktadır[113].

Serum kreatinin ile remisyon değerlendirilmesi yapılan farklı çalışmalarda serum kreatinin <1.2 gr/dl, ≤ 1.4 mg/dL ya da bazal kreatinin değerinin %15-%25 arasında olması tam klinik yanıt için hedeflenen eşik değer olarak tanımlanmıştır.

Bazı klinik çalışmalarda tam remisyon tanımı yapılırken aktif idrar sedimentinin olmaması (dismorfik eritrositler, eritrosit silendirleri), her büyük büyütmede RBC <5 -10 olması şeklinde idrar bulguları da değerlendirilir.

Çeşitli idrar proteinlerinin, özellikle NGAL (nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin), MCP-1 (monosit kemoatraktan protein-1), TWEAK (tümör nekroz faktörü benzeri zayıf apoptoz indükleyicisi) ve PTGDS (prostaglandin D sentaz) olmak üzere, LN aktivitesinin potansiyel belirteçleri olduğu bildirilmiştir[114-117]. Ancak rutin kullanımda henüz yeri yoktur.

Tablo 9. Çeşitli Kılavuzlara Göre LN'de Remisyon Kriterleri[60]			
Kılavuz	Tam Remisyon Kriterleri	Kısmi Remisyon Kriterleri	Tedaviye Yanıtsızlık
KDIGO	UPCR'de $\leq 0,5$ gr/gün'e düşüş Scr'nin bazal seviyesine gerilemesi ($\pm 10-15$ 'de Stabilizasyon)	Nefrotik düzeyde proteinüri varsa UPCR'de $> 50\%$ azalma; Ya da UPCR < 3.000 mg/g'a gerilemesi; Scr'de bazal seviyeye gerileme olmasa da iyileşme olması veya $\pm 10-15$ 'de stabilizasyon	Tam ya da kısmi remisyon kriterlerinin karşılanamaması
ACR	UPCR $< 0,2$ gr/gün; Atak sırasında anormal ise normal Scr veya eGFR'de ≥ 25 iyileşme; aktif olmayan idrar sedimenti	UPCR $0,2-2$ gr/gün; Atak sırasında anormal ise GFR'ın bazal seviyede olması veya ≥ 25 iyileştirme; aktif olmayan idrar Sedimenti	UPCR düzeyinde değişiklik veya kötüleşme olmaması; eGFR'de ≥ 25 düşüş olması; aktif idrar sedimenti
EULAR/EDTA-ERA	UPCR $< 0,5-0,7$ gr/gün ; GFR bazal seviyeye göre ≥ 10 'u içinde	UPCR'de $\geq 50\%$ azalma, nefrotik düzeyden daha az proteinüri; normale yakın GFR (önceki başlangıç değerinin ≥ 10 'u içinde)	12 aylık tedavi ile Proteinüride $< 50\%$ azalma veya kalıcı nefrotik proteinüri; anormal GFR (bazalinden $> 10\%$ azalma)
Dutch SLE Working Group	Proteinüri $< 0,5$ gr/gün; Scr atak öncesi bazal seviyeden ≥ 25 'i içerisinde	Proteinüride $> 50\%$ azalma veya < 3 gr/gün; Scr tedaviden 6-12 ay önceki bazal seviyenin ≥ 25 içinde	Kalıcı proteinüride $< 50\%$ ile azalma veya kalıcı proteinürinin 6-12 ay sonra halen > 3 gr/gün olması; Scr'nin tedaviye başladıktan sonraki 3 ay içinde ikiye katlanması

2.8.6 Prognoz ve Takip

Lupus nefriti olan hastalarda, tedavi ile yanıt alınsa bile hastaların önemli bir oranında nüks görülür. Relaps oranının $\%27 - 66$ ya da $\%18 - 46$ olarak bildirildiği farklı çalışmalar mevcuttur[118, 119]. Nüks açısından hastaların her 3 ayda bir kan basıncı, tam idrar testi, idrar sedimenti, böbrek fonksiyon testleri, C3-C4, anti-dsDNA, tam kan sayımı, sedimentasyon ve UPCR ile takip edilmelidir. LN tanısı ile izlenen hastalarda takipte spot idrardan uPCR bakılması yanıltıcı olabilir, 24 saatlik idrarda protein ve kreatinin ölçümü ile takip yapılmalıdır[120]. Renal nüks açısından prognostik önemi olan parametreler tablo 10'da gösterilmiştir

Tablo 10. LN’de Renal Atak İçin Prognostik Parametreler[118]	
Demografik Veriler	Hastalık Aktivitesi
• Genç yaş • Erkek Cinsiyet • Siyah Irk	• Ağır SLE • Arterial Hipertansiyon • Yüksek Aktivite Skoru
Tedavi	Laboratuvar
• Başlangıç Tedavisinde Gecikme • Remisyona Ulaşmada Gecikme • Parsiyel Remisyon	• Düşük C4 • Anti-dsDNA seviyesinin artması

LN olan hastalarda erkek cinsiyet, arterial hipertansiyon, immünsupresif tedavi almamak, tanı anında yüksek kreatinin ve yüksek aktivite/kroniklik indeksinin olması SDBY’ne ilerlemesi için bağımsız risk faktörleridir[121]. LN başladıktan sonra erken tanı ve tedavi, histolojik sınıflamasından bağımsız olarak iyi prognostik parametredir. LN olan 91 hastanın ortalama 6.1 yıllık takibi ile yapılan bir çalışmada, biyopsiden >6 ay önce klinik olarak nefrit bulguları olan hastalarda SDBY riski daha fazla bulunmuştur(göreceli hazard ratio 9.3)[122]. Afrika veya İspanyol kökenli olmak, sık atak geçirmek, remisyonun sağlanamaması, pediatrik başlangıç, nöropsikiyatrik lupus olması ve tanı anında proteinürinin >4gr/gün’ün üzerine olması renal açıdan kötü prognostik klinik parametrelerdir. Serolojik olarak AFAS olması veya AFA pozitifliği, sebat eden kompleman düşüklüğü, yüksek dsDNA ve Anti-C1q antikorunun olması; histolojik olarak biyopside TMA, kapsamlı tübülo-interstisyel hasar veya kresentrik GN olması renal açıdan kötü prognostik parametrelerdir[99].

Amerika Birleşik Devletleri’nde diffüz proliferatif LN olan hastaların tanı sonrasındaki 10 yıl içinde %20’sinde ölüm veya SDBY geliştiği gösterilmiştir. Proteinürisi (genelde nefrotik düzey) olan SLE hastalarının renal biyopsilerinin %20’sinde proliferatif değişiklikler olmaksızın membranöz GN görülür ve bunların prognozu daha iyi olsa da nefrotik düzeyde proteinüri varsa proliferatif LN gibi tedavi edilmelidir[6].

Hanly ve arkadaşları tarafından 2016’da yayınlanan bir çalışmada LN’nin SDBY’ye 10 yıllık dönemde tahmini ilerleme hızı %4.3-%10.1 olduğu gösterilmiştir[123]. Yine 2016 da yayınlanan bir meta-analizde ise son 10 yıldaki mevcut indüksiyon ve idame tedavileri ile 5, 10 ve 15 yıllık dönemde LN ile ilişkili son dönem böbrek hastalığı geliştirme riski sırasıyla %11, %17 ve %22 (%95 güven aralığı ile, sırasıyla %10 – %12, %16 – %18, %20 – %23.4) olarak bulunmuştur[2]. LN’li hastaların SDBY’ye ilerleme riski her ne kadar 2000’li yıllara kadar tedavi modalitelerindeki gelişmeler ve klinik tecrübelerle azaltılabilirse de, 2000 li yıllardan sonra tedavi başarısı plato çizmekte, hatta son yıllarda özellikle siyahi ırkta

SDBY'ye gidiş riski artmaktadır. LN, tüm SDBY nedenlerinin %1-2'sini oluşturur[2, 124, 125].

SLE'li hastalarda mortalite hızı aynı yaş ve cinsiyetteki genel popülasyona göre 2.6 kat artmıştır [126]. SLE'de renal tutulum, özellikle proliferatif LN ilişkili renal yetmezlik, mortalitede artışa neden olur. LN olan SLE hastalarının renal tutulumu olmayan SLE hastalarına göre yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş standardize mortalite hızı (SMR) 4.8 kat artmıştır[127]. İleri yaş, yüksek serum kreatinin düzeyi ve erkek cinsiyet ise mortalite açısından bağımsız risk faktörleridir[121]. Bu hastalarda özellikle diyalizin ilk birkaç ayında immün supresiflere bağlı artan enfeksiyon oranları nedeni ile mortalitede artış vardır. Ancak LN ilişkili SDBY gelişen SLE hastalarının uzun dönem sonuçları, diğer nedenlere bağlı SDBY ile benzerdir. Siyah ırk, uzun dönem diyalize girmiş olmak ve AFAS graft kaybı için riskin arttığı durumlardır. Transplante böbrekte rekürrens riski farklı çalışmalarda %2-%30 arasında bulunmuştur[128].

LN'ye sekonder SDBY gelişen, farklı renal replasman tedavilerini alan 59 hastanın uzun dönem takibi ile yapılan bir çalışmada; hemodiyaliz (HD) kolunda renal transplantasyon (RT) koluna göre atak sayısının fazla olduğu, enfeksiyon oranının periton diyalizi (PD) ve HD koluna göre RT hastalarında daha az olduğu gösterilmiştir. Kardiyovasküler komplikasyonlar ve kanama oranının HD kolunda daha fazla olduğu, ortopedik komplikasyonların ise PD hastalarında fazla olduğu bulunmuştur. Ayrıca RT hastalarının yaşam süresinin HD hastalarına göre daha iyi olduğu gösterilmiştir[129].

Gebelik planlanan LN'li hastalarda en az 6 ay remisyon sonrası gebelik planlanmalıdır ve gebelik öncesi en az 3 ay teratojen olmayan bir tedaviye geçilmelidir. SLE'li bireylerde fertilizasyon oranları normal toplumla benzerdir. Ancak topluma göre fetal kayıp oranları 2-3 kat daha fazladır. Annede arterial HT, yüksek hastalık aktivitesi ve AFAS olması fetal kayıp riskini artıran faktörlerdir[6]. HCQ, AZA, steroidler ve dirençli hastalıkta Ig gebelikte kullanılabilir. Aktif LN veya ekstra-renal tutulumu olmayan SLE hastalarının >%80'den fazlasında gebelikte komplikasyon görülmez[130].

Gebelik, SLE'de renal atak için riskli bir dönemdir. Gebelikte renal atak ile başvuran hastalarda 20. gebelik haftasına kadar bx güvenle yapılabilir. Hidroksiklorokin kullanımının, anti-Ro antikoru pozitif olan annelerin bebeklerinde gebelik yaşına göre küçük bebek sahibi olma olasılığını %85, doğumsal kalp bloğu riskini ise %50 azalttığı gösterilmiştir[60].

LN'li hastalarda sigara kullanımı hastanın yaşı, cinsiyeti, sosyoekonomik durumu, histolojik aktivitesi ve almış olduğu tedaviden bağımsız olarak kötü prognostik faktördür.

Sigara kullanan LN'li hastalarda SDBY gelişimi sigara kullanmayan hastalara göre daha hızlı olmaktadır[131].



3 GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Yeri

Araştırma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Kliniği ve Tıbbi Patoloji laboratuvarında yapılmıştır. Hastaların mevcut tetkiklerine ilave bir tetkik yapılmamıştır. Hastaların rutin tedavilerine müdahale edilmemiştir. Hastaların tanı, tedavi ve takip sürecindeki yapılan rutin testler hasta dosyalarından taranıp bilgileri kaydedilmiştir. Hastaların renal biyopsi materyalleri yeniden değerlendirilmiştir. Yeniden değerlendirme sırasında ek boyama yapılmamıştır.

3.2 Araştırmaya Katılan Hasta Grubu

Gazi Üniversitesi nefroloji bilim dalı tarafından 2008-2021 yılları arasında biyopsi yapılarak lupus nefriti tanısı alan hastalardan uzun dönem renal takibi olan vakalar çalışmaya dahil edilmiştir. Sistemik lupus eritematozus tanısı olup renal biyopsisi lupus nefriti ile uyumlu olmayan hastalar, lupus nefriti tanılı ancak takip süresince belirlenmiş renal sonlanım noktalarına ulaşmamış veya 6 aydan kısa takibi olan vakalar ile daha önce lupus nefritine yönelik indüksiyon tedavisi almış olan vakalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3 Çalışmanın Tipi

Çalışmamız tek merkezli, retrospektif kohort çalışması olarak planlanmıştır.

3.4 Verilerin Toplanması

Araştırma süresince hastalara ait veriler, hasta dosyaları ve hastane kayıt sisteminden elde edilmiştir. Araştırma kapsamında hastalardan ek tetkik istenmemiştir. Hastalara ait renal biyopsi preparatlarına hastanemiz tıbbi patoloji ana bilim dalı arşivlerinden ulaşılmıştır.

Çalışma kapsamında değerlendirilen hastaların, demografik verileri, renal biyopsi anındaki klinik ve laboratuvar parametreleri ile takip süresince meydana gelen renal fonksiyon değişimleri kaydedildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, SLE tanı süresi, biyopsi anında SLEDAI indeksi, HT tanısının varlığı, RAAS blokeri kullanım durumu, nefrotik sendrom varlığı, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, hematüri, non-enfektif piyüri, akut böbrek hasarı varlığı, anemi, lökopeni, trombositopeni varlığı, serum albümin, ANA (IFA), anti-dsDNA antikoru, AFA varlığı, serum kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), hemoglobin düzeyi, serum C3-C4 düzeyleri, 24 saatlik idrardaki proteinüri miktarı kaydedilmiştir. Hastaların biyopsi öncesi immunsupresif tedavi alma durumu ve biyopsi sonrası verilen tedaviler değerlendirilmiştir. Çalışmada değerlendirilen klinik ve laboratuvar verilerine

ulaşılamayan hastalar ve daha önce renal tutulum nedeni ile indüksiyon tedavisi almış olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmamızda proteinüri varlığı >300 mg/gün olarak kabul edilmiş olup >500 mg/gün üzerinde proteinürisi olanlar ayrıca belirtilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların biyopsi öncesinde RAAS blokeri kullanıp kullanmama ve biyopsi öncesi immunsupresif tedavi alıp almadıkları, proteinüri düzeylerinin hangi tedavi altında ölçüldüğünün anlaşılması açısından belirtilmiştir.

Çalışmamızda glomerüler filtrasyon hızı CKD-EPI formülü ile hesaplanmıştır. ABH varlığı güncel KDIGO kriterlerine uygun olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda kompleman C3 düşüklüğünü değerlendirmek için hastanemiz Tıbbi Biyokimya laboratuvarınca kabul edilen referans aralıkları (normal aralık: 79-152 mg/dl) esas alınmıştır.

Hastalar takibi boyunca minimum ayda bir kez, maksimum 6 ayda bir olacak şekilde kontrol vizitlerine gelecek şekilde izlenmiştir. Çalışmaya en az 6 ay takibi olan ya da takibi sırasında renal sonlanım noktasına ulaşmış olan hastalar dahil edilmiştir.

Çalışma sonlanım noktası olarak tüm nedenlere bağlı ölüm, GFR'de %30 azalma ya da SDBY gelişmesi olarak belirlenmiştir.

Çalışma kapsamında değerlendirmeye alınan renal biyopsilerde en az 8 glomerül içeren örnekler kullanılmıştır. Biyopsisinde daha az glomerül içeren ya da patolojik değerlendirme için uygun biyopsi örneği olmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalara ait renal biyopsi örneklerine Gazi Üniversitesi Tıbbi Patoloji bölümünün arşivlerinden erişilmiştir. Hastaların biyopsi örnekleri 2003 ISN/RPN sınıflaması – NIH aktivasyon indeksi ve 2018 ISN/RPN sınıflaması – Modifiye NIH aktivasyon indeksine göre yeniden değerlendirilmiştir. Preperatların değerlendirilmesinde katkı sunan nefropatolog, değerlendirme yapılan hastanın renal prognozu hakkında bilgilendirilmemiştir. Değerlendirme morfolojik özellikler üzerinden yapılmıştır.

Tüm bu veriler retrospektif olarak hasta dosyalarından ve hastane kayıt sisteminden kaydedilmiştir. Tezin hazırlanması sırasında herhangi bir finansal destek, sponsor yardımı ya da teşvik alınmamıştır.

Çalışmamızda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2008- 2021 yılları arasında renal biyopsi yapılmış olan 1388 hasta tarandı. Bunlardan 95 tanesi SLE nedeni ile takip edilirken renal tutulum ön tanısı ile renal biyopsi yapılan hastalardı. Bu hastalardan 72 tanesinin

biyopsisi SLE renal tutulumu ile uyumlu değerlendirildi. Yetmiş iki hastadan çalışmamızda kullanılan laboratuvar ve klinik parametre verileri olmayan hastalar, takip süresi 6 aydan az olup takibi sırasında belirlenen renal sonlanım noktalarına ulaşmayan hastalar ve daha önce lupus nefritine yönelik indüksiyon tedavisi almış olan 26 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışma kriterlerini karşılayan ve uzun dönem takibi yapılan 46 hasta değerlendirmeye alındı.

3.5 Verilerin Analizi

Dosya incelemeleri, patoloji preparatlarının yeniden değerlendirilmesi ve hastane kayıt sistemi ile veri toplanması aşaması sonrasında tüm istatistiksel analizler Windows için IBM© SPSS© Statistics Version 22.0 (Chicago, ABD) programıyla yapılmıştır.

3.6 İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U-testi kullanılmıştır. İki'den fazla kategorinin ölçümsel karşılaştırılmasında Kruskal Wallis analizi uygulanmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4 BULGULAR

Çalışmamızda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2008- 2020 yılları arasında renal biyopsi yapmış 1388 hasta tarandı. Bunlardan 95 tanesi SLE nedeni ile takip edilirken renal tutulum ön tanısı ile renal biyopsi yapılan hastalardı. Bu hastalardan 72 tanesinin biyopsisi SLE renal tutulumu ile uyumlu değerlendirildi. Yetmiş iki hastadan çalışmamızda kullanılan laboratuvar ve klinik parametre verileri olmayan hastalar, takip süresi 6 aydan az olup takibi sırasında belirlenen renal sonlanım noktalarına ulaşmayan hastalar ve daha önce lupus nefritine yönelik indüksiyon tedavisi almış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma kriterlerini karşılayan ve uzun dönem takibi yapılan 46 hasta değerlendirmeye alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 45'i (%97,8) kadın ve 1'i (%2,2) erkektir. Hastaların yaş ortalaması 37,2±8,3 yıl (min=21-maks=61) olup ortalama tanı süresi 2(0-27) yıldır (Tablo 11). Çalışmaya dahil edilen hastaların %23'ü (11 hasta) renal tutulum ile prezente olmuş olup %37'si (17 hasta) tanı aldıktan sonraki ilk 1 yıl içinde, %54'ünde (25 hasta) tanı aldıktan sonraki ilk 3 yıl içinde, %60'ında (28 hasta) tanı sonraki ilk 5 yıl içinde, %91'i (42 hasta) tanı sonrasındaki ilk dekatta renal tutulum gösterilmiştir.

Tablo 14. Hastaların demografik özellikleri, tanı süresi ve kan basınçları

Özellik		Sayı	%
Cinsiyet	Kadın	45	97,8
	Erkek	1	2,2
Yaş (yıl), Ort±SS		30,9±8,6	
Tanı süresi (yıl), Ortanca(min-max)		2(0-27)	
Sistolik Kan Basıncı (mmHg), Ortanca(min-max)		110(80-160)	
Diyastolik Kan basıncı (mmHg), Ortanca(min-max)		70(50-100)	

Ort±SS (Ortalama ± Standart sapma), min: minimum, max:maksimum

Hastaların renal biyopsi anında %37'sinde hipertansiyon, %28,3'ünde nefrotik sendrom, %63'ünde hematüri, %91,3'ünde anemi, %26,1'inde lökopeni, %4,3'ünde trombositopeni, %84,8'inde C3 düşüklüğü, %91'inde C4 düşüklüğü, %67,4'ünde non-infektif piyüri ve %15,2'sinde akut böbrek hasarı görülmüştür (Tablo 12).

Tablo 15. Hastaların klinik özellikleri

Klinik Özellik		Sayı	%
Hipertansiyon	Var	17	37,0
	Yok	29	63,0
Nefrotik Sendrom	Var	13	28,3
	Yok	33	71,7
Hematüri	Var	29	63,0
	Yok	17	37,0
Anemi	Var	42	91,3
	Yok	4	8,7
Lökopeni	Var	12	26,1
	Yok	34	73,9
Trombositopeni	Var	2	4,3
	Yok	44	95,7
C3 Düşüklüğü	Var	39	84,8
	Yok	7	15,2
Non-infektif piyüri	Var	31	67,4
	Yok	15	32,6
Akut Böbrek Hasarı	Var	7	15,2
	Yok	39	84,8

Hastaların renal biyopsi anındaki laboratuvar değerleri ve SLEDAI değerleri Tablo 13'te gösterilmiştir. Çalışmamızda hastaların renal biyopsi anında %100'ünde >300 mg/gün'den fazla proteinüri, %96'sında (44 hasta) >500 mg/gün'ünden fazla proteinüri, %28,3'ünde nefrotik sendrom görülmüştür. Proteinürisi<500 mg/gün altında olan 2 hastaya aktif idrar sedimenti olması nedeni ile biyopsi yapılmıştır. Hastaların nefrotik sendrom görülme durumları ile SLEDAI skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0.425).

Tablo 16. Hastaların laboratuvar değerleri

Laboratuvar Değeri	Ort±SS / Ortanca(min-max)
Hemoglobin (gr/dl)	10,3±1,58
Serum Albumin (gr/dl)	3,0±0,8
SLEDAI indeksi	17,0±7,3
Serum Kreatinin (mg/dl)	0,65(0,4 – 2,29)
Glomerüler Filtrasyon Hızı (mL/dk/1.73m²)	117(27 – 144)
24 saatlik idrarda Proteinüri (mg/gün)	2057,4 (19744 – 352)
C3 Kompleman (mg/dl)	48,7 (18,1 – 111)
C4 Kompleman (mg/dl)	6,84 (2,07 – 32,5)

Hastaların %95,7'sinde ANA, %91,3'ünde anti-dsDNA ve %8,7'sinde anti-fosfolipit antikor pozitifliği görülmüştür (Tablo 14).

Tablo 17. Hastaların antikor pozitiflikleri

İmmünolojik Parametreler		Sayı	%
ANA (IFA)	Pozitif	44	95,7
	Negatif	2	4,3
Anti-dsDNA (IU/mL)	Pozitif	42	91,3
	Negatif	4	8,7
Anti-Fosfolipit Antikorlar(AFA)	Pozitif	4	8,7
	Negatif	42	91,3

Hastaların %19,6'sı biyopsi öncesi dönemde RAAS blokeri kullanmakta idi. Hastaların %65,2'si diğer sistemik tutulumlarına yönelik olarak biyopsi öncesi immünsüpresif tedavi almakta idi. Hastaların tamamına biyopsi sonrası immünsüpresif tedavi verilmiştir. Bunların dağılımı; %67,3'ü pulse steroid, %45,6'sı siklofosfomid, %10,9'u azatiopürin, %32,6'sı MMF, %13'ü CSA ve %6,5'i RTX şeklindedir (Tablo 15). Çalışmada böbrek biyopsi sonucu sınıf 1-2 olan ve non-nefrotik proteinürisi olan sınıf V hastalar böbrek dışı tutulumlarına yönelik olarak immunsupresif tedavi almışlardır.

Tablo 18. Hastaların aldıkları tedaviler

Tedavi Durumu		Sayı	%
RAAS Bloker Kullanımı	Var	9	19,6
	Yok	37	80,4
Biyopsi Öncesi İmmunsupresif Tedavi	Var	30	65,2
	Yok	16	34,8
Biyopsi Sonrası İmmunsupresif Tedavi	Var	45	100
Pulse Steroid	Var	31	67,3
	Yok	15	32,6
Siklofosfomid	Var	21	45,6
	Yok	25	54,3
Azatiopürin	Var	5	10,9
	Yok	41	89,1
Mikofenolat Mofetil	Var	15	32,6
	Yok	31	67,4
Siklosporin	Var	6	13,0
	Yok	40	87,0
Ritüksimab	Var	3	6,5
	Yok	43	93,5

Hastaların tedavi öncesi ABH durumu ile HT varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların HT durumu ile biyopsi anındaki ABH durumunun karşılaştırılması

		Akut Böbrek Hasarı		p*
		Var Sayı (%)	Yok Sayı (%)	
Hipertansiyon	Var	5 (71,4)	12 (30,7)	0,083
	Yok	2 (28,6)	27(69,2)	
Toplam		7 (15,2)	39 (84,7)	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

Hastaların tedavi öncesi bakılan proteinüri düzeyi, biyopsi öncesi immunsupresif tedavi alan grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Biyopsi öncesi RAAS bloker kullanımına göre proteinüri dağılımı anlamlı bir farklılık göstermemiştir (Tablo 17).

Tablo 17. Proteinüri düzeyinin RAAS bloker kullanımı ve biyopsi öncesi immunsupresif tedavi alımına göre karşılaştırılması

		Proteinüri	p*
		Ortanca(min-max)	
RAAS Bloker Kullanımı	Var	3971,85(981-14510)	0.367
	Yok	3133,66 (351-19744)	
Biyopsi Öncesi Immunsupresif Kullanımı	Var	1779,3(522-19744)	0.002
	Yok	3123(984-10725)	

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Hastalar ortalama 64,04±36,93 ay boyunca takip edilmiştir. Hastaların takibi boyunca %8,7'si eksitus olmuş, %4,3'ünde SDBY gelişmiş iken %8,7'sinde GFR'de %30 azalma görülmüştür. Toplamda hastaların %15.2 si belirlenen renal sonlanım noktasına ulaşmıştır(Tablo 18). Bir hastada 24. ayda GFR'de %30 azalma olup 39. Ayda ölüm gerçekleşmiştir. Bir hastada da biyopsi sonrası ilk bir ay içinde GFR'de %30 azalma gerçekleşirken 6. ayda SDBY gelişmiştir. Hastaların primer renal sonlanım noktasına ulaşma süreleri ortalama 17,42±13,67 aydır.

Tablo 18. Hastaların renal sonlanım noktasına ulaşma durumlarına göre dağılımı

Renal Sonlanım Noktası		Sayı	%
Ölüm	Var	4	8,7
	Yok	42	91,3
SDBY	Var	2	4,3
	Yok	44	95,7
GFR'de %30 azalma	Var	4	8,7
	Yok	42	91,3
Renal Sonlanım Noktasına Ulaşan Toplam Hasta Grubu (Birleşik Olay)	Var	7	15,2
	Yok	39	84,8

Çalışmamıza dahil edilen 46 hastanın 2003 ISN/RPN sınıflamasına göre dağılımı; 1 hasta (%2) Sınıf I, 1 hasta (%2) Sınıf II, 11 hasta (%23) Sınıf III, 14 hasta (%30) sınıf IV, 7 hasta (%15) Sınıf V, 12 hasta (%26) ise Sınıf III/IV+V şeklindedir. Hastaların 2 tanesinde biyopsisinde TMA görüldü. Bu iki hastada da biyopsi anında ABH, hipoalbuminüri, nefrotik sendrom ve HT mevcuttu. Her 2 hasta renal sonlanım noktasına ulaşan grupta idi.

ISN/RPN sınıflaması III ve III/IV+V olanların tamamı kadın iken IV olanların sadece 1'i erkektir. Sınıf III olanların yaş ortalaması $31,3 \pm 8,1$; Sınıf IV olanların yaş ortalaması $27,9 \pm 8,1$ iken Sınıf III/IV+V olanların yaş ortalaması $32,2 \pm 9,5$ olarak bulunmuştur. Sınıf III olanların SLEDAI indeksi $20,9 \pm 6,5$; IV olanların SLEDAI indeksi $17,4 \pm 6,5$; Sınıf III/IV+V olanların SLEDAI indeksi ise $16,3 \pm 8,8$ olarak bulunmuştur.

Tablo 19. Hastaların laboratuvar verilerinin sınıflamaya göre dağılımı

ISN/RPN Sınıflamasına Göre Hastaların Dağılımı	III	IV	III+V/IV+5	p*
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Hemoglobin (gr/dl), Ort±SS	9,6±2,0	10,2±1,3	10,1±1,2	0,894
Serum Albumin (gr/dl), Ort±SS	3,3±0,4	2,6±0,9	3,2±0,8	0,116
SLEDAI, Ort±SS	20,9±6,5	17,4±6,5	16,3±8,8	0,133
Serum Kreatinin (mg/dl), Ort±SS	0,6±0,1 ^a	1,0±0,5 ^b	0,9±0,6 ^{a,b}	0,004
GFR (CKD-EPI)(ml/dk/1.73 m²), Ort±SS	124,0±13,2	99,0±34,3	102,5±39,2	0,257
24 saatlik Proteinüri (mg/24sa), Ort±SS	1858,8±1984,3	3012,6±1878,6	4038,8±5335,8	0,080
C3 Kompleman (mg/dl), Ort±SS	45,7±15,4	41,2±18,3	61,8±25,3	0,069
C4_Kompleman (mg/dl), Ort±SS	6,9±2,4	5,8±3,1	9,0±6,9	0,416

*Kruskal Wallis analizi uygulanmıştır. ^{a,b}Farklılığın kaynaklandığı grup

Sınıflar arasında serum kreatinin açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p=0,004$). Bu farklılık sadece sınıf III ile sınıf IV arasındaki farktan kaynaklanmıştır (Tablo 19).

Sınıflar arasında HT varlığı açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p=0,036$). Bu farklılık sınıf III ile diğer iki sınıf arasındaki farktan kaynaklanmıştır. Sınıflar arasında C3 düşüklüğü açısından sınırdan anlamlı farklılık görülmüştür ($p=0,05$). Bu farklılık sınıf III/IV+V ile diğer iki sınıf arasındaki farktan kaynaklanmıştır (Tablo 20).

Tablo 20. Hasta verilerinin sınıflamaya göre dağılımı

ISN/RPN Sınıflamasına Göre Hastaların Dağılımı		III	IV	III/IV+V	p*
		Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	
Cinsiyet	Kadın	11 (100,0)	13 (92,9)	12 (100,0)	1,000
	Erkek	0 (,0)	1 (7,1)	0 (,0)	
Yaş (yıl) Ort±SS		31,3±8,1	27,9±8,1	32,2±9,5	0,401**
Tanı süresi (Ay), Ort±SS		6,5±8,0	3,1±4,2	4,9±5,2	0,340**
Sistolik Kan Basıncı (mmHg), Ort±SS		111,8±10,8	122,1±12,5	119,6±20,9	0,211**
Diastolik Kan Basıncı (mmHg), Ort±SS		71,4±7,8	76,3±6,0	74,6±12,3	0,285**
Hipertansiyon	Var	1 (9,1) ^a	7 (50,0) ^b	7 (58,3) ^b	0,036
	Yok	10 (90,9)	7 (50,0)	5 (41,7)	
Nefrotik Sendrom	Var	1 (9,1)	6 (42,9)	3 (25,0)	0,170
	Yok	10 (90,9)	8 (57,1)	9 (75,0)	
Hematüri	Var	9 (81,8)	10 (71,4)	7 (58,3)	0,545
	Yok	2 (18,2)	4 (28,6)	5 (41,7)	
Anemi	Var	10 (90,9)	14 (100,0)	11 (91,7)	0,517
	Yok	1 (9,1)	0 (,0)	1 (8,3)	
Lökopeni	Var	4 (36,4)	3 (21,4)	4 (33,3)	0,734
	Yok	7 (63,6)	11 (78,6)	8 (66,7)	
Trombositopeni	Var	1 (9,1)	1 (7,1)	0 (,0)	0,748
	Yok	10 (90,9)	13 (92,9)	12 (100,0)	
C3 Düşüklüğü	Var	11 (100,0) ^a	14 (100,0) ^a	9 (75,0) ^b	0,050
	Yok	0 (,0)	0 (,0)	3 (25,0)	
Non-enfektif piyüri	Var	8 (72,7)	10 (71,4)	8 (66,7)	1,000
	Yok	3 (27,3)	4 (28,6)	4 (33,3)	
Akut Böbrek Hasarı	Var	0 (,0)	3 (21,4)	2 (16,7)	0,343
	Yok	11 (100,0)	11 (78,6)	10 (83,3)	
ANA (IFA)	Pozitif	11 (100,0)	14 (100,0)	11 (91,7)	0,622
	Negatif	0 (,0)	0 (,0)	1 (8,3)	
Anti – dsDNA	Pozitif	11 (100,0)	14 (100,0)	10 (83,3)	0,182
	Negatif	0 (,0)	0 (,0)	2 (16,7)	
Anti – Fosfolipid – Antikor	Pozitif	1 (9,1)	1 (7,1)	1 (8,3)	1,000
	Negatif	10 (90,9)	13 (92,9)	11 (91,7)	
RAAS Bloker Kullanımı	Var	1 (9,1)	3 (21,4)	4 (33,3)	0,477
	Yok	10 (90,9)	11 (78,6)	8 (66,7)	
Biyopsi Öncesi İmmüsupresif Tedavi	Var	10 (90,9)	7 (50,0)	8 (66,7)	0,099
	Yok	1 (9,1)	7 (50,0)	4 (33,3)	
Biyopsi Sonrası İmmüsupresif Tedavi	Var	11 (100,0)	13 (92,9)	12 (100,0)	1,000
	Yok	0 (,0)	1 (7,1)	0 (,0)	

*Kikare analizi, **Kruskal Wallis analizi uygulanmıştır. ^{a,b}Farklılığın kaynaklandığı grup

Sınıf III olanların 2003-NIH aktivite indeksi ortalaması $4,4\pm2,2$; Sınıf IV olanların ortalaması $10,3\pm3,0$ iken Sınıf III/IV+V olanların ortalaması $6,9\pm5,1$ olarak bulunmuştur. Sınıf III olanların 2003- NIH kroniklik indeksi ortalaması $1,1\pm1,2$; IV olanların ortalaması $2,1\pm2,0$ iken III/IV+V olanların ortalaması $1,8\pm2,5$ olarak bulunmuştur. Sınıf III olanların 2018- Modifiye NIH aktivite indeksi ortalaması $3,6\pm1,6$; IV olanların ortalaması $8,0\pm2,2$ iken III/IV+V olanların ortalaması $5,7\pm4,0$ olarak bulunmuştur. Sınıf III olanların 2018- Modifiye NIH kroniklik indeksi ortalaması $1,1\pm1,2$; IV olanların ortalaması $2,1\pm2,0$ iken III/IV+V olanların ortalaması $2,0\pm2,5$ olarak bulunmuştur. Sınıflar arasında NIH aktivite indeksi ve modifiye NIH aktivite indeksi açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p=0,001$). Bu farklılık sınıf III ile diğer iki sınıf arasındaki farktan kaynaklanmıştır. Renal sonlanım noktalarına ulaşılması bakımından sınıflar arası farklılık görülmemiştir (Tablo 21).

Tablo 21. Hastaların ISN/RPN sınıflarına göre NIH/mNIH skorları ve renal sonlanım noktalarının dağılımı

ISN/RPN Sınıflamasına Göre Hastaların Dağılımı		III	IV	III+V/IV+5	p*
		Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	
Ölüm	Var	1 (9,1)	1 (7,1)	2 (16,7)	0,818
	Yok	10 (90,9)	13 (92,9)	10 (83,3)	
ESDR	Var	0 (,0)	0 (,0)	1 (8,3)	0,622
	Yok	11 (100,0)	14 (100,0)	11 (91,7)	
GFR'de %30 azalma	Var	0 (,0)	1 (7,1)	2 (16,7)	0,493
	Yok	11 (100,0)	13 (92,9)	10 (83,3)	
Renal Sonlanım Noktasına Ulaşma	Var	1 (9,1)	2 (14,3)	2 (16,7)	1,000
	Yok	10 (90,9)	12 (85,7)	10 (83,3)	
NIH Aktivite İndeksi, Ort±SS		$4,4\pm2,2^a$	$10,3\pm3,0^b$	$6,9\pm5,1^{a,b}$	0,001**
NIH Kroniklik İndeksi, Ort±SS		$1,1\pm1,2$	$2,1\pm2,0$	$1,8\pm2,5$	0,389**
Modifiye NIH Aktivite İndeksi, Ort±SS		$3,6\pm1,6^a$	$8,0\pm2,2^b$	$5,7\pm4,0^{a,b}$	0,001**
Modifiye NIH Kroniklik İndeksi, Ort±SS		$1,1\pm1,2$	$2,1\pm2,0$	$2,0\pm2,5$	0,417**

*Kikare analizi, **Kruskal Wallis analizi uygulanmıştır. ^{a,b}Farklılığın kaynaklandığı grup

Renal sonlanım noktasına ulaşan hastaların (birleşik olay) 2003 interstisyel inflamasyon indeksi renal sonlanım noktasına ulaşmayan hastaların indeksinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,033$). Renal sonlanım noktasına ulaşan hastaların (birleşik olay) 2018 interstisyel inflamasyon indeksi renal sonlanım noktasına ulaşmayan hastaların indeksinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,042$)(Tablo 22).

Tablo22. 2003 ve 2018 indekslerinin birleşik olay varlığına göre karşılaştırılması

2003 NIH ve 2018 Modifiye NIH İndeksi	Birleşik Olay var	Birleşik Olay Yok	P
	Ort±SS	Ort±SS	
Aktivite İndeksi	8,3±5,8	5,8±4,5	0,306
• Endokapiller Hiperselürite	1,3±1,4	1,7±1,2	0,471
• Lökosit İnfiltrasyonu	0,6±0,8	0,4±0,7	0,675
• Subendotelyal Hyalen Depozitler	0,6±1,1	1,3±1,9	0,239
• Fibrinoid Nekroz/Karyoreksis	2,3±2,1	1,0±1,5	0,093
• Selüler Kresent	1,7±1,4	0,8±1,3	0,099
• İnterstisyel İnflamasyon	1,9±1,2	0,8±0,8	0,033
Kroniklik İndeksi	3,4±3,5	1,3±1,3	0,154
• Glomeruloskleroz	1,1±1,2	0,4±0,5	0,145
• Fibröz Kresent	0,3±0,5	0,2±0,4	0,590
• Tübüler Atrofi	1,0±1,2	0,4±0,5	0,183
• İnterstisyel Fibrozis	1,0±1,2	0,4±0,5	0,239
Modifiye Aktivite İndeksi	6,0±4,6	5,0±3,4	0,632
• Endokapiller Hiperselürite	1,3±1,4	1,6±1,2	0,490
• Nötrofil/Karyoreksis	0,7±1,0	0,6±0,9	0,834
• Fibrinoid Nekroz	0,9±1,2	0,5±0,8	0,509
• Hyaline Depozit	0,6±1,1	0,9±0,9	0,278
• Selüler/Fibrocellular Kresent	0,9±0,7	0,5±0,7	0,251
• İnterstisyel İnflamasyon	1,7±1,1	0,8±0,8	0,042
Modifiye Kroniklik İndeksi	3,4±3,5	1,3±1,3	0,163
• Total Glomeruloskleroz	1,1±1,2	0,4±0,5	0,128
• Fibröz Kresent	0,3±0,5	0,2±0,4	0,834
• Tübüler Atrofi	1,0±1,2	0,4±0,5	0,215
• İnterstisyel Fibrozis	1,0±1,2	0,4±0,5	0,239

Renal sonlanım noktasına ulaşan (birleşik olay) hastaların sistolik kan basıncı, birleşik olay olmayanların sistolik kan basıncından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,008) (Tablo 23).

Birleşik olay olanlarda biyopsi anında akut böbrek hasarı görülme oranı (%57,1) birleşik olay olmayanlarda görülme oranından (%7,7) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,006)(Tablo 24).

Tablo 23. Hastaların demografik özellikleri, tanı süresi ve tansiyon basınçlarının birleşik olay varlığına göre karşılaştırılması

Klinik Özellik		Birleşik olay var	Birleşik olay yok	P
		Sayı (%)	Sayı (%)	
Cinsiyet	Kadın	7 (15,6)	38 (84,4)	0,989*
	Erkek	0 (,0)	1 (100,0)	
Yaş (yıl), Ort±SS		33,3±6,5	37,9±8,5	0,697**
Tanı süresi (yıl), Ortanca(min-max)		4(0-12)	2(0-27)	0,719**
Sistolik Kan Basıncı(mmHg), Ortanca(min-max)		130(110-140)	110(80-160)	0,008**
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg), Ortanca(min-max)		80(70-80)	70(50-100)	0,278**

*Kikare analizi, **Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Tablo 24. Hastaların hastalık özelliklerinin birleşik olay varlığına göre karşılaştırılması

Klinik Özellik		Birleşik olay var	Birleşik olay yok	p*
		Sayı (%)	Sayı (%)	
Hipertansiyon	Var	5 (71,4)	12 (30,8)	0,083
	Yok	2 (28,6)	27 (69,2)	
Nefrotik Sendrom	Var	3 (42,9)	10 (25,6)	0,385
	Yok	4 (57,1)	29 (74,4)	
Hematüri	Var	5 (71,4)	24 (61,5)	0,618
	Yok	2 (28,6)	15 (38,5)	
Anemi	Var	6 (85,7)	36 (92,3)	0,569
	Yok	1 (14,3)	3 (7,7)	
Lökipeni	Var	0 (,0)	12 (30,8)	0,165
	Yok	7 (100,0)	27 (69,2)	
Trombositopeni	Var	0 (,0)	2 (5,1)	0,540
	Yok	7 (100,0)	37 (94,9)	
C3 Düşüklüğü	Var	4 (57,1)	35 (89,7)	0,060
	Yok	3 (42,9)	4 (10,3)	
Non infektif piyüri	Var	7 (100,0)	24 (61,5)	0,078
	Yok	0 (,0)	15 (38,5)	
Akut Böbrek Hasarı	Var	4 (57,1)	3 (7,7)	0,006
	Yok	3 (42,9)	36 (92,3)	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

Birleşik olay olanların GFR değeri birleşik olay olmayanların GFR değerinden anlamlı şekilde düşük ($p=0,028$), kreatinin değerinin anlamlı olarak daha yüksek ($p=0,045$) olduğu görülmüştür (Tablo 25).

Tablo 25. Hastaların laboratuvar parametreleri ve SLEDAI indekslerinin birleşik olay varlığına göre karşılaştırılması

Özellik	Birleşik olay var	Birleşik olay yok	p*
	Ortanca(min – max)	Ortanca(min – max)	
Hemogloblin	11,5(7,1-13,5)	10,4(6,6-13,5)	0,653
Serum Albumin	2,46(0,99-3,6)	3,2(1,3-4,1)	0,076
SLEDAI indeksi	21(4-25)	19(6-32)	0,788
Serum Kreatinin	1,52(0,4-2,23)	0,64(0,42-2,29)	0,045
Glomerüler Filtrasyon Hızı	49(30-144)	124(27-144)	0,028
24 saatlik idrarda Proteinüri	2330(522-14510)	1900(351,9-19744)	0,278
C3 Kompleman	56(30,1-111)	48,5(18,1-102)	0,278
C4 Kompleman	9,96(3,11-25,6)	6,66(2,07-32,5)	0,093

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Birleşik olay olanlarda ANA pozitifliği oranı (%71,4) birleşik olay olmayanların oranından (%100) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,02$). Birleşik olay olanlarda Anti dsDNA pozitifliği oranı (%57,1) birleşik olay olmayanların oranından (%97,4) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,009$)(Tablo 26).

Tablo 26. Hastaların antikor pozitifliklerinin birleşik olay varlığına göre karşılaştırılması

İmmünolojik Özellik		Birleşik olay var	Birleşik olay yok	p*
		Sayı (%)	Sayı (%)	
ANA (IFA)	Pozitif	5 (71,4)	39 (100,0)	0,02
	Negatif	2 (28,6)	0 (,0)	
Anti-dsDNA	Pozitif	4 (57,1)	38 (97,4)	0,009
	Negatif	3 (42,9)	1 (2,6)	
Anti-Fosfolipid Antikor	Pozitif	0 (,0)	4 (10,3)	0,375
	Negatif	7 (100,0)	35 (89,7)	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

5 TARTIŞMA

SLE çok geniş spekturumda renal tutulum yapabilen otoimmün bir hastalıktır. Renal tutulum SLE için morbidite ve mortalitede önemli rol oynar. Bu çalışmada LN olan hastaların klinik ve patolojik özellikleri incelenerek uzun dönem renal sağkalımlarına göre değerlendirildi. Hastaların böbrek biyopsileri 2003 ve 2018 ISN/RPN sınıflamasına göre ayrı ayrı incelendi. Renal sağkalım üzerinde her 2 sınıflamanın prognostik önemine bakıldı. Çalışmaya dahil edilen LN hastaların özellikleri tanımlandı. Biyopsi anındaki klinik, laboratuvar ve histopatolojik özelliklerinin renal sağkalım ile ilişkisi değerlendirildi. Veriler literatürle karşılaştırıldı. LN prognozu açısından etkili olan prediktif faktörleri tespit etmek ve yeni sınıflamanın öncekine kıyasla prediktif katkısının değerlendirilmesi amaçlandı. Bu amaçla çalışmaya 2008-2021 yılları arasında biyopsi ile doğrulanmış uzun dönem takip verileri olan 46 hasta dahil edildi.

Çalışmamızda hastaların renal biyopsi sonuçları, hasta hakkında herhangi bir klinik bilgi verilmeksizin aynı nefropatolog tarafından 2003 ve 2018 ISN/RPN sınıflamasına göre değerlendirildi. Renal sonlanım noktasına (GFR’de %30 azalma, SDBY gelişmesi, ölüm) ulaşan hastalarda, her iki sınıflamada da intertisyel inflamasyon anlamlı bir şekilde daha çok görülmüştür. Her 2 sınıflamanın aktivite ve kroniklik indeksleri ile renal sonlanım noktasına ulaşan hasta grubu arasında ilişki bulunamamıştır. Son dönemlerde yapılan çalışmalarla tubulointertisyel inflamasyonun sadece renal hasar sırasında aktivasyonu gösteren bir parametre değil de KBH’ya progresyonu öngören bir bulgu olabileceği gösterilmiştir [132]. Tübülointertisyel inflamasyonun LN’li hastalarda uzun dönem renal sonuçlar için bağımsız risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur[133, 134]. Tekrarlayan biyopsilerde devam eden tübülointertisyel inflamasyonu olan hastaların renal prognozunun daha kötü olduğu gösterilmiştir[134].

Huang ve arkadaşlarının çalışmasında da tübüler lezyonların hastaların tedavi yanıtları ile ilişkisi değerlendirilmiş ve tubulointerstisyel enflamasyonu olan hastalarda tedaviye düşük yanıt oranı daha yüksekken, diğer tubulointerstisyel hasarı gösteren parametreler (tübüler dejenerasyon, tübüler atrofi, interstisyel ödem ve interstisyel fibroz)ile tedavi yanıtı arasında ilişki gösterilememiştir[135].

Renal biyopsinin her 2 sınıflama ile değerlendirilip karşılaştırıldığı ve renal sağkalım ile ilişkisinin değerlendirildiği literatürdeki diğer çalışmada 129 hastanın yaklaşık 50 ay takibi yapılmıştır. Umeda ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada orijinal NIH aktivite ve kroniklik indeksinin renal sağkalım ile ilişkisi görülmezken mNIH kroniklik indeksi, fibröz kresent, tübüler atrofi ve intertisyel inflamasyonun renal prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle mNIH kroniklik indeksinin ≥ 4 olması kötü renal prognoz ile ilişkili olarak bulunmuştur[136].

Krassanairawiwong ve arkadaşları tarafından 41 LN hastasının 24 haftalık takibi sonrası, renal remisyon durumlarına göre 2018 ISN/RPN sınıflama kriterlerinin karşılaştırıldığı çalışmada hücresel kresent, intertisyel inflamasyon, total glomeruloskleroz, intertisyel fibrozis, tübüler atrofi ve total modifiye NIH kroniklik indeksi remisyona girmeyen grupta anlamlı olarak daha çok tespit edildi. Aynı çalışmada kapsamında yapılan multivariant analizde yaş, hücresel kresent ve total modifiye NIH kroniklik skoru yakın dönem renal remisyon için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur[137]. Tao ve arkadaşları tarafından yapılan 101 LN hastasının ortalama 128 ay takibi ile 2018 sınıflamasının uzun dönem renal sağ kalım ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmada; fibröz kresent, tübüler atrofi, interstisyel fibrozis ve mNIH kroniklik indeksi kötü renal prognoz ile ilişkili bulunmuştur[138]. Her 2 çalışmada da mNIH indeksi ve bileşenlerinin renal sağkalım ile ilişkili olduğu görülmektedir. Mevcut immunsupresif tedavi rejimlerinin kronik lezyonları değiştirmedeki kısıtlılıkları göz önüne alındığında beklenen bir durumdur [134].

Hastaların renal biyopsi anında %37'sinde hipertansiyon olduğu görülmüştür. PatenT2 çalışmasıyla gösterilen Türkiye'deki HT prevalansına (%30.3) göre çalışmamıza dahil olan LN hastalarında genel populasyona nispeten HT sıklığının artmış olduğu görülmüştür[139]. Almaani ve arkadaşlarının lupus nefriti derlemesinde LN hastalarındaki HT sıklığı %30 olarak bildirilmiştir[65]. Çalışmamızda renal sonlanım noktasına ulaşan hasta grubunda, biyopsi anında hipertansiyonu olanlar daha fazla olsa da (%71'e %31) iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır($p=0,083$). Ancak renal sonlanım noktasına ulaşan grubun sistolik kan basıncı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur($p=0,008$). Hastaların biyopsi anındaki ABH durumu ile HT tanısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çin'den 1406 LN hastasının biyopsi anındaki kan basıncı değerlerine göre normotansif ve hipertansif (764 hasta, çalışmaya dahil edilen hastaların %53'ü) olarak iki gruba ayrılarak ortalama 52 ay takip edilip karşılaştırıldığı bir çalışmada; HT'ü olan grupta ABH oranı normotansif gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%10.6, $P < 0.01$). Ayrıca HT olan grubun histolojik

olarak medyan aktivite ve kroniklik skorları daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla 7'ye karşı 6 ve 4'e karşı 3; $P < 0.001$). Genel sağkalım ve renal sağkalım (SDBY'ne gidiş) açısından hastalar değerlendirildiğinde normotansif olan grubun sonuçları istatistiksel olarak anlamlılık gösterecek şekilde daha iyi bulunmuştur[140]. Diğer ırklarda da LN'de HT varlığının kötü prognoz ile ilişkili olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur[121, 131, 141, 142].

Çalışmaya dahil edilen hastaların %15,2'sinde ABH saptanmış olup renal sonlanım noktasına ulaşan hastaların bx anındaki ABH oranı daha yüksek bulunmuştur. ($p=0,006$). Başlangıçtaki renal tulumun şiddetli olması kötü prognostik bulgudur[64].

Hastaların ortalama serum kreatinin düzeyi $1,2 \pm 1,4$ mg/dl olup, renal sonlanım noktasına ulaşan grupta biyopsi anındaki kreatinin düzeyi anlamlı olarak daha yüksek, GFR değeri daha düşük bulunmuştur ($p=0,045$). Her ne kadar başlangıç serum kreatinin düzeyini, hem yakın dönemde remisyonun öngürülmesi için hem de LN'inin SDBY'ne ilerlemesinde prognostik faktör gösteren çalışmalar olsa da Euro-Lupus çalışmasının uzun dönem sonuçlarında renal sağkalım açısından prognostik faktörler değerlendirilirken proteinüriye kreatinin eklenmesinin prognostik duyarlılığı artırmadığı gösterilmiştir[64, 137, 143, 144]. Aynı şekilde MAINTAIN çalışmasının verileri ile yapılan analizde de proteinürinin <0.7 g/gün olmasına ek kriter olarak " $sCr \leq 1$ mg/dL olmasının" eklenmesinin prognostik duyarlılığı anlamlı olarak değiştirmedığı gösterilmiştir[145].

Çalışmaya dahil edilen hastaların %2.2'si erkek olup bu durum SLE'nin toplumda kadınlarda daha sık görülmesi ile ilişkili olabilir. Ancak renal tutulum için erkek cinsiyette daha sık olduğunu gösteren çalışmalar vardır[8-10]. Bu farklılık; hastaların uzun dönem takip parametreleri olmadığı ya da çalışmada istenen klinik ve laboratuvar parametreleri olmadığı için hastaların bir kısmının çalışma dışı bırakılmasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışma kapsamında değerlendirilen hastalarda ISN/RPN sınıflamasına göre en sık Sınıf IV LN (%30) görülmüştür. Sonrasında sırasıyla en sık Sınıf III/IV + V (%26) ve Sınıf III (%23) saptanmıştır. Proliferatif LN tüm hastaların %79'unu oluşturmaktadır. Literatürde farklı merkezlerde yapılmış çeşitli çalışmalarda LN'de en yaygın form olarak Sınıf IV gösterilmiştir [146, 147]. Hastaların %15'inde (7/46) Sınıf V LN saptanmıştır. Literatürde Sınıf V sıklığı yaklaşık %8-20 olarak belirtilmektedir[148]. Çalışmadaki hastaların ISN/RPN sınıflamasına göre dağılımı literatürle benzerlik göstermektedir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %23'ü (11 hasta) renal tutulum ile prezente olmuş olup %37'si (17 hasta) tanı aldıktan sonraki ilk 1 yıl içinde, %54'ünde (25 hasta) tanı aldıktan

sonraki ilk 3 yıl içinde, %60'ında (28 hasta) tanı sonraki ilk 5 yıl içinde, %91'i (42 hasta) tanı sonrasındaki ilk dekatta renal tutulum gösterilmiştir. Bu durum renal tutulumun daha çok hastalık seyrinin erken dönemlerinde ortaya çıktığına dair yayınları desteklemektedir[60].

Proteinüri, SLE'li hastaların takibinde böbrek tutulumun değerlendirilmesi amacıyla, renal biyopsi endikasyonu olarak, LN takibinde prognozu belirleyici etkenlerden biri ve tedavi hedefi olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda hastaların renal biyopsi anında %100'ünde >300 mg/gün'den fazla proteinüri, %96'sında >500 mg/gün'ünden fazla proteinüri, %28,3'ünde nefrotik sendrom görülmüştür. Proteinüri düzeylerinin biyopsi öncesi immunsupresif kullanan grupta anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür. Almaani ve arkadaşlarının LN derlemesinde hastaların tamamında proteinüri ve %50'sinde nefrotik sendrom görüldüğü bildirilmiştir[65]. Moroni ve arkadaşlarının çalışmasında ise LN'li hastalarda nefrotik sendrom %30-37 sıklığında bildirilmiştir[121]. Renal sonlanım noktasına ulaşan hasta grubunda nefrotik sendrom görülme oranı daha fazla olsa da (%42,9'a %25,6) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır(p=0,385).

Başlangıçtaki proteinüri düzeyi düşük olan hastaların renal sağkalımının daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur[64, 144]. Ancak Euro-lupus ve MAINTAIN çalışmaları ile; en az 7 yıl izlenen hastaların 3. Ay, 6. Ay ve 12. Ay proteinüri değerleri ve proteinürideki başlangıca göre değişimine bakılarak uzun dönem renal sağkalım için duyarlılıkları değerlendirilmiştir. Proteinürideki azalmanın ve 12. aydaki proteinüri miktarının uzun dönemde renal sağkalım için en duyarlı parametre olduğu gösterilmiştir[143, 145]. Tamirou ve arkadaşlarının MAINTAIN nefrit çalışması verileri ile yaptıkları analizlere göre tedavinin 12. ayındaki proteinüri eşiğinin < 0,7 g/gün olarak belirlenmesinin, uzun dönemde iyi böbrek fonksiyonları için pozitif öngörü değeri %94 olarak bulunmuştur. Negatif öngörü değeri ise %29 olarak bulunmuştur, bu da bu hedefin üstünde kalan hastaların %71'inde uzun vadede halen iyi böbrek fonksiyonları elde edilebileceği anlamına gelmektedir[145]. Euro-Lupus Nefriti kohortu analizleriyle yapılan çalışmada ise 12. ayda bakılan proteinürinin <0.8gr/gün olması, %81 duyarlılık ve %78 özgüllük ile uzun dönem renal sonuçlar açısından en iyi prognostik parametre olarak bulunmuştur[143].

Mikroskopik hematüri çalışmamızdaki hastaların %63'ünde biyopsi öncesi tespit edildi. Renal sonlanım noktasına ulaşan hastalar ile ulaşmayan hastalar arasında bx anındaki hematüri durumu açısından anlamlı bir farklılık görülmedi. Euro-Lupus çalışmasının uzun dönem sonuçlarında renal sağkalım açısından prognostik faktörler değerlendirilirken proteinüriye mikroskopik hematüri eklenmesinin prognostik duyarlılığı önemli ölçüde

azalttığı (%81'den %47'ye) gösterilmiştir[143]. MAINTAIN çalışmasının verileri ile yapılan analizde de aynı şekilde proteinürinin <0.7 g/gün olmasına ek kriter olarak “mikroskopik hematüri yokluğunun” eklenmesinin prognostik duyarlılığı azalttığı (%71'den %41'e) gösterilmiştir[145]. Prognostik açıdan katkı sağlamasa da mikroskopik hematüri varlığı <500 mg/gün'ün altında proteinürisi olan hastalarda biyopsi yapılması noktasında yol gösterici olabilir. Almaani ve arkadaşlarının 222 SLE hastası ile yaptıkları retrospektif bir çalışmada başlangıçtaki proteinüri düzeyi ile renal biyopsi sonuçları karşılaştırılmıştır. Renal biyopsi öncesi bakılan proteinürisi <500mg/gün altında olan 46 hastanın hepsinde mikroskopik hematüri saptanmıştır. Renal biyopsi sonucu; proteinürisi<250mg/gün olan hastaların %76'sında, proteinürisi <500 mg/gün olan hastaların %85'inde proliferatif LN ile uyumlu bulunmuştur[69]. Bizim çalışmamızda da proteinürisi 300-500 mg/gün aralığında olan 2 hastaya aktif idrar sedimenti varlığı nedeni ile bx yapılmıştır. Hastaların renal biyopsi sonuçları Sınıf III ve Sınıf I olarak bulunmuştur. Proteinürinin varlığı tek başına biyopsi endikasyonu oluştursa da proteinürinin <500mg/gün'ün altında olması proliferatif LN varlığını dışlamaz.

ACR'nin remisyon kriterleri içerisinde proteinüri ve sCr hedeflerinin yanı sıra aktif idrar sedimentinin olmaması gösterilmiştir[149]. Ancak gerek idrar sedimenti değerlendirilirken santrifüj ile ilgili aksaklıklar gerek glomeruler hematürinin immunsupresif tedavi gerektirmeyen Sınıf II LN hastalarında da görülebiliyor olmasından ötürü idrar sedimenti ile remisyon değerlendirilmesi yapılması daha sonraki dönemde “lupus nefriti yönetiminde yapılan en yaygın on hata” başlığında değerlendirilmiştir[150]. Mikroskopik hematüri 2019 EULAR/EDTA-ERA klavuzunda biyopsi endikasyonları arasında yer almakta ancak remisyon kriterlerinde sadece proteinüri ve GFR takibi önerilmektedir[72].

Kompleman düşüklüğü 2012 SLICC ve 2019 EULAR/ERA SLE sınıflama kriterlerinde yer alır. Düşük kompleman düzeyleri, yüksek anti-dsDNA düzeyi ile beraber SLE hastalık aktivasyonu, özellikle renal atak için (düşük C4 daha çok) risk faktörüdür, takipte kullanılır[151]. LN'li hastalarda sebat eden kompleman düşüklüğü SDBY ilerlemesi açısından risk teşkil eder [101]. Ayrıca SLE hastalarında ilk dekattaki önemli mortalite nedenlerinden olan enfeksiyona yatkınlık oluşturur[152]. Çalışmaya dahil olan hastaların %84,8'inde C3 düşüklüğü, %91'inde C4 düşüklüğü mevcuttur. Renal sonlanım noktasında ulaşan hastalar ile ulaşmayan grup arasında C3-C4 düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Korbet ve arkadaşlarının 86 LN hastasını ortalama 10 yıl takip ederek

yaptıkları çalışmada SLE aktivasyonunun takibinde kullanılan serum C3-C4 ve anti-dsDNA düzeylerinin klinik sonuçları öngörmediği gösterilmiştir[64].

SLE’de anti-dsDNA yaklaşık %70 oranında pozitif görülmektedir. Nefrit, vaskulit gibi tutulumlarda ve genel olarak hastalık aktivasyonunun artması ile anti-dsDNA düzey artışı ilişkilidir[6]. Çalışmamızda hastaların %91,3’ünde anti-dsDNA sonucu pozitif bulunmuş olup renal sonlanım noktasına ulaşan hastalardaki anti-dsDNA sonuçlarının daha yüksek oranda negatif olduğu görülmüştür. Anti-dsDNA SLE’de hastalık aktivasyonu ve renal tutulum için önemli olsa da LN olan hastalarda uzun dönem renal prognoz açısından önemi gösterilememiştir[64]. Yang ve arkadaşlarının 136 LN hastasını ortalama 58 ay takip ederek yaptıkları çalışmada anti-dsDNA ve anti-C1q antikorlarının tek başına renal prognoz ile ilişkisi gösterilemedi. Ancak her ikisinin kombinasyon halinde kullanılmasının renal prognoz için prediktif olabileceği bulunmuştur (HR 4.40, 95% CI: 1.268–15.269, P = 0.02)[63].

SLE’de anemi %57-70 sıklıkta bildirilmiştir[6, 11]. Çalışmamızda hastaların %91.3’ünde anemi olduğu görülmüştür. Ancak renal sağkalım açısından 2 grup arasında anlamlı bir farklılık göstermemektedir. Dodadio ve arkadaşları tarafından 439 LN hastasının ortalama 10.2 yıl takibi ile yapılan bir çalışmada anemi (Hb<11 gr/dl) renal yetmezlik için bağımsız risk faktörlerinden biri olarak bulunmuştur [144]. Ancak bu bulgu başka çalışmalarla desteklenmemiştir. LN’li hastalarda renal tutulum dışında kronik hastalık anemisi, otoimmün hemolitik anemi, mikroanjiopatik hemolitik anemi (MAHA), aplastik anemi, pernisyöz anemi, TMA, hemofagositik histiyositoz, tedavide kullanılan ilaçların myelotoksitesine bağlı anemi gibi anemiye neden olabilecek çeşitli etyolojiler vardır[153].

Çalışmamızdaki hastaların SLEDAI $17,0 \pm 7,3$ olarak bulunmuştur. Renal sonlanım noktasına göre hastaların SLEDAI indeksleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. SLEDAI yüksekliği SLE hastalarında tüm nedenlere bağlı mortalitede artış ile ilişkilendirilse de renal sağkalım üzerinde etkinliği gösterilememiştir[152].

Sarabi ve arkadaşlarının 71 LN hastasının biyopsi sırasındaki SLEDAI indekslerini değerlendirerek yaptıkları çalışmada, yüksek SLEDAI indeksine sahip hastaların proteinürisinin daha fazla olduğu görülmüştür[154]. Falaschi ve arkadaşlarının çalışmasında da nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastaların SLEDAI indekslerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir [155]. Çalışmamızda hastaların SLEDAI değerleri ile nefrotik sendrom görülme durumları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum hastaların çoğunun SLEDAI’de yer alan renal aktivasyon kriterlerini taşıyor olması (%95’inde >500 mg/gün

proteinüri, %63'ünde hematüri, %67,4'ünde non-infektif piyüri) ve hastalar arası SLEDAI indeksi farklılıklarının büyük oranda SLE'nin böbrek dışı tutulumlarına bağlı olması ile ilişkili olabilir.

6 SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda sistolik kan basıncı yüksekliği, LN hastaları için renal sonlanım noktasına (mortalite, SDBY ve tahmini GFR düzeyinde %30'dan fazla azalma) ulaşılması açısından bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Sistolik kan basıncı yüksekliği olan LN hastalarında, normotansif hastalarla karşılaştırıldığında uzun dönemde daha fazla renal fonksiyon kaybı görüldü. Bu nedenle, böbrek hastalığı olan SLE hastalarının tedavisinde kan basıncının izlenmesi ve kontrolü önemli bir klinik hedef olarak düşünülmelidir.

Renal tutulumu olan SLE hastalarında remisyon sağlanması SLE'nin uzun dönem prognozu açısından önemlidir. Çalışmamızdaki hastaların %15'inde belirlenen renal sonlanım noktalarına ulaşılmıştır. Renal biyopsi anında ABH gelişen, kreatinin yüksekliği ve GFR düşüklüğü olan hastaların renal sonlanım noktasına ulaşması daha çok görülmüştür. SLE hastalarında tanı sonrasında tedavide gecikmenin renal sağkalımı azalttığı daha önceki çalışmalarla gösterilmiştir[122]. Tanının daha erken konulması, hastanın ABH gelişmeden, kreatinin artışı olmadan önce saptanması da aynı şekilde hastanın LN prognozuna katkı sağlayabilir.

ISN/RPS 2003 sınıflandırmasına göre böbrek biyopsisi, histolojik değerlendirme ve lupus glomerülo nefrit sınıfını belirlemek için standart olarak kabul edilmektedir. ISN/RPN 2003 sınıflamasındaki, özellikle kroniklik indeksinde yer alan parametrelerin renal prognoz ile ilişkisi bazı çalışmalarda gösterilmiştir [82, 121, 156, 157]. Ancak yine de renal sonuçların ve tedaviye yanıtın öngörülebilmesi için patolojik lezyonların ISN/RPS 2003 sınıflandırmasına göre tanımlanmaları ve bunların prognostik önemi tartışmalıdır[158, 159]. Sınıflamada patolojik lezyonlar derecelendirilirken net tanımlar yapılmadığından patolojlar arası korelasyon sağlanmasını güç olmakta bu da sınıflamanın rasyonelliğinin tartışılmasına neden olmaktadır[160]. Ayrıca SLE renal tutulumu böbreğin tüm komponentlerinde görülebilmesine rağmen 2003 sınıflaması ağırlıklı olarak glomerüler özelliklere dayanmaktadır. Bu sınıflamada yeterince yer almayan ancak renal prognozda önemli olduğu gösterilen fibrinoid nekroz, fibröz kresentler ve tübüler atrofi/interstisyel fibröz gibi histopatolojik özelliklerin

değerlendirilmesine ihtiyaç vardır[133, 159].Özellikle tübülointertisyel inflamasyonun şiddetinin SDBY'ne gidiş açısından en önemli riski oluşturduğuna dair çalışmalar vardır [134, 161, 162]. Tüm bu nedenler göz önüne alınarak 2018 yılında revizyon yayınlanmıştır.

Revizyon sonrası yeni sınıflamanın patoloğlar arası korelasyonu artırdığı ve renal prognozu öngörmede 2003 sınıflamasına nispeten daha avantajlı olduğunu gösteren 3 çalışma yayınlanmıştır[136, 138]. Ancak aynı hasta grubunda her iki sınıflamanın renal prognoz açısından karşılaştırıldığı sadece bir çalışma vardır. Bizim çalışmamızda her iki çalışma arasında prognozu öngörme bakımından farklılık saptanmadı. Bu durum renal sonlanım noktasına ulaşan hasta grubunun sayıca kısıtlı olması ile ilişkili olabilir. Ancak her iki sınıflamada da intertisyel inflamasyonun uzun dönem renal sağkalım ile ilişkili olduğu gösterildi. Yeni sınıflamanın özellikle tübülointertisyel değerlendirmeye verdiği önem açısından renal prognozu daha iyi öngördüğünü düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hastaların LN sınıflarına göre dağılımları genel olarak literatürle uyumlu olsa da hasta sayısının kısıtlı olması, hastaların takibi boyunca diğer böbrek dışı sistemik tutulumlarına yönelik immunsupresif tedavi almış olması, biyopsi öncesi dönemde immunsupresif tedavi almış olan hastaların renal patolojilerinde meydana gelebilecek olası değişiklikler, hastaların HT dışında diğer kronik hastalıklarının değerlendirilmemiş olması ve renal sonlanım noktasına ulaşan hasta grubundaki iki hastada TMA görülmesi çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

Yeni revizyonda sadece proliferatif LN'lerin değil tüm LN sınıflarının aktivite/kroniklik indeksi ile değerlendirilmesi önerilmiştir. Ancak çalışmaya dahil edilen hasta grubu daha çok sınıf III, sınıf IV ve sınıf III/IV+V olup non-proliferatif LN hastası çok azdı. Buna bağlı olarak non-proliferatif LN'inin proliferatif LN'ne progresyonunu öngörmek için histopatolojik lezyonlar üzerinden değerlendirme yapılması için uygun bir çalışma değildir.

Daha uzun süreli takip ve tekrarlayan renal biyopsilerle yeni sınıflamanın prediktif değeri hakkında daha geniş bilgi edinilebilir. Yeni sınıflamanın rutin kullanıma girmesi ve altın standart olarak kabul görmesi için çok merkezli, daha geniş kapsamlı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7 KAYNAKÇA

1. Rovin BH, S.I., *Systemic Lupus Erythematosus*, G.T. Robert G. Lahita, Jill P. Buyon, and Takao Koike, Editor. 2011, New York: Academic Press. p. 769 - 814.
2. Tektonidou, M.G., A. Dasgupta, and M.M. Ward, *Risk of End-Stage Renal Disease in Patients With Lupus Nephritis, 1971-2015: A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis*. *Arthritis Rheumatol*, 2016. **68**(6): p. 1432-41.
3. Zabaleta-Lanz, M., et al., *Silent nephritis in systemic lupus erythematosus*. *Lupus*, 2003. **12**(1): p. 26-30.
4. Mittal, B., H. Rennke, and A.K. Singh, *The role of kidney biopsy in the management of lupus nephritis*. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2005. **14**(1): p. 1-8.
5. Anders, H.J., et al., *Lupus nephritis*. *Nat Rev Dis Primers*, 2020. **6**(1): p. 7.
6. Joseph Loscalzo (Author), A.F.A., Dennis Kasper (Author), Stephen Hauser (Author), Dan Longo (Author), J. Larry Jameson (Author), *Harrison's Principles of Internal Medicine, Twenty-First Edition (Vol1 & Vol2)*. 2022.
7. Izmirly, P.M., et al., *Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in the United States: Estimates From a Meta-Analysis of the Centers for Disease Control and Prevention National Lupus Registries*. *Arthritis Rheumatol*, 2021. **73**(6): p. 991-996.
8. Barber, M.R.W., et al., *Global epidemiology of systemic lupus erythematosus*. *Nat Rev Rheumatol*, 2021. **17**(9): p. 515-532.
9. Carter, E.E., S.G. Barr, and A.E. Clarke, *The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact*. *Nat Rev Rheumatol*, 2016. **12**(10): p. 605-20.
10. Figen YARGUCU ZİHNİ, G.K., *Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus*. *Sistemik Lupus Eritematozus*. Ankara: Türkiye Klinikleri, 2018. **1th**: p. 1-5.
11. Lee Goldman, M.a.A.I.S., MD, *Goldman-Cecil Medicine 26th Edition*. 2020.
12. Margery-Muir, A.A., et al., *Gender balance in patients with systemic lupus erythematosus*. *Autoimmun Rev*, 2017. **16**(3): p. 258-268.
13. Alarcon, G.S., et al., *Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort: LUMINA XXXV. Predictive factors of high disease activity over time*. *Ann Rheum Dis*, 2006. **65**(9): p. 1168-74.
14. Andrade, R.M., et al., *Accelerated damage accrual among men with systemic lupus erythematosus: XLIV. Results from a multiethnic US cohort*. *Arthritis Rheum*, 2007. **56**(2): p. 622-30.
15. Patel, M., et al., *The prevalence and incidence of biopsy-proven lupus nephritis in the UK: Evidence of an ethnic gradient*. *Arthritis Rheum*, 2006. **54**(9): p. 2963-9.
16. Smith, C.D. and M. Cyr, *The history of lupus erythematosus. From Hippocrates to Osler*. *Rheum Dis Clin North Am*, 1988. **14**(1): p. 1-14.
17. *History of lupus erythematosus*, in *Lahita's Systemic Lupus Erythematosus*, R. Lahita, Editor. 2021.
18. Ghodke-Puranik, Y. and T.B. Niewold, *Immunogenetics of systemic lupus erythematosus: A comprehensive review*. *J Autoimmun*, 2015. **64**: p. 125-36.
19. Kuo, C.F., et al., *Familial Aggregation of Systemic Lupus Erythematosus and Coaggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families*. *JAMA Intern Med*, 2015. **175**(9): p. 1518-26.
20. Ulff-Møller, C.J., et al., *Concordance of autoimmune disease in a nationwide Danish systemic lupus erythematosus twin cohort*. *Semin Arthritis Rheum*, 2018. **47**(4): p. 538-544.

21. Deapen, D., et al., *A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 1992. **35**(3): p. 311-8.
22. Lawrence, J.S., C.L. Martins, and G.L. Drake, *A family survey of lupus erythematosus. 1. Heritability*. J Rheumatol, 1987. **14**(5): p. 913-21.
23. Lewis, M.J. and A.S. Jawad, *The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus*. Rheumatology (Oxford), 2017. **56**(suppl_1): p. i67-i77.
24. Teruel, M. and M.E. Alarcon-Riquelme, *The genetic basis of systemic lupus erythematosus: What are the risk factors and what have we learned*. J Autoimmun, 2016. **74**: p. 161-175.
25. Harley, I.T.W. and A.H. Sawalha, *Systemic lupus erythematosus as a genetic disease*. Clin Immunol, 2022. **236**: p. 108953.
26. Tsokos, G.C., *Systemic lupus erythematosus*. N Engl J Med, 2011. **365**(22): p. 2110-21.
27. Weckerle, C.E., et al., *Network analysis of associations between serum interferon-alpha activity, autoantibodies, and clinical features in systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 2011. **63**(4): p. 1044-53.
28. Crow, M.K., K.A. Kirou, and J. Wohlgemuth, *Microarray analysis of interferon-regulated genes in SLE*. Autoimmunity, 2003. **36**(8): p. 481-90.
29. Bennett, L., et al., *Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood*. J Exp Med, 2003. **197**(6): p. 711-23.
30. Baechler, E.C., et al., *Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. **100**(5): p. 2610-5.
31. Postal, M., et al., *Type I interferon in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus*. Curr Opin Immunol, 2020. **67**: p. 87-94.
32. Oke, V., et al., *High levels of circulating interferons type I, type II and type III associate with distinct clinical features of active systemic lupus erythematosus*. Arthritis Res Ther, 2019. **21**(1): p. 107.
33. Mathian, A., et al., *Ultrasensitive serum interferon-alpha quantification during SLE remission identifies patients at risk for relapse*. Ann Rheum Dis, 2019. **78**(12): p. 1669-1676.
34. Leffers, H.C.B., et al., *The study of interactions between genome and exposome in the development of systemic lupus erythematosus*. Autoimmun Rev, 2019. **18**(4): p. 382-392.
35. Gulati, G. and H.I. Brunner, *Environmental triggers in systemic lupus erythematosus*. Semin Arthritis Rheum, 2018. **47**(5): p. 710-717.
36. Parks, C.G., et al., *Understanding the role of environmental factors in the development of systemic lupus erythematosus*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2017. **31**(3): p. 306-320.
37. Mu, Q., et al., *Control of lupus nephritis by changes of gut microbiota*. Microbiome, 2017. **5**(1): p. 73.
38. Scofield, R.H., et al., *Klinefelter's syndrome (47,XXY) in male systemic lupus erythematosus patients: support for the notion of a gene-dose effect from the X chromosome*. Arthritis Rheum, 2008. **58**(8): p. 2511-7.
39. Liu, K., et al., *X Chromosome Dose and Sex Bias in Autoimmune Diseases: Increased Prevalence of 47,XXX in Systemic Lupus Erythematosus and Sjogren's Syndrome*. Arthritis Rheumatol, 2016. **68**(5): p. 1290-1300.
40. Nusbaum, J.S., et al., *Sex Differences in Systemic Lupus Erythematosus: Epidemiology, Clinical Considerations, and Disease Pathogenesis*. Mayo Clin Proc, 2020. **95**(2): p. 384-394.
41. Pisetsky, D.S., et al., *Assay variation in the detection of antinuclear antibodies in the sera of patients with established SLE*. Ann Rheum Dis, 2018. **77**(6): p. 911-913.
42. Aringer, M., *EULAR/ACR classification criteria for SLE*. Semin Arthritis Rheum, 2019. **49**(3S): p. S14-S17.
43. Tselios, K., et al., *Disease course patterns in systemic lupus erythematosus*. Lupus, 2019. **28**(1): p. 114-122.
44. Zoma, A., *Musculoskeletal involvement in systemic lupus erythematosus*. Lupus, 2004. **13**(11): p. 851-3.

45. Stull, C., G. Sprow, and V.P. Werth, *Cutaneous Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: A Review for the Rheumatologist*. J Rheumatol, 2022.
46. Santacruz, J.C., et al., *A Practical Perspective of the Hematologic Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus*. Cureus, 2022. **14**(3): p. e22938.
47. Buleu, F., et al., *Heart Involvement in Inflammatory Rheumatic Diseases: A Systematic Literature Review*. Medicina (Kaunas), 2019. **55**(6).
48. Brewer, B.N. and D.L. Kamen, *Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Lupus Erythematosus*. Rheum Dis Clin North Am, 2018. **44**(1): p. 165-175.
49. Appleton, B.D. and A.S. Major, *The latest in systemic lupus erythematosus-accelerated atherosclerosis: related mechanisms inform assessment and therapy*. Curr Opin Rheumatol, 2021. **33**(2): p. 211-218.
50. Jha, S.B., et al., *Systemic Lupus Erythematosus and Cardiovascular Disease*. Cureus, 2022. **14**(2): p. e22027.
51. Tan, E.M., et al., *The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 1982. **25**(11): p. 1271-7.
52. Hochberg, M.C., *Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 1997. **40**(9): p. 1725.
53. Aringer, M., et al., *2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus*. Ann Rheum Dis, 2019. **78**(9): p. 1151-1159.
54. Petri, M., et al., *Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 2012. **64**(8): p. 2677-86.
55. Yu, H., Y. Nagafuchi, and K. Fujio, *Clinical and Immunological Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus*. Biomolecules, 2021. **11**(7).
56. Keeling, S.O., et al., *Measuring Disease Activity and Damage with Validated Metrics: A Systematic Review on Mortality and Damage in Systemic Lupus Erythematosus*. J Rheumatol, 2018. **45**(10): p. 1448-1461.
57. Gladman, D.D., D. Ibanez, and M.B. Urowitz, *Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000*. J Rheumatol, 2002. **29**(2): p. 288-91.
58. Franklyn, K., et al., *Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS)*. Ann Rheum Dis, 2016. **75**(9): p. 1615-21.
59. Ugarte-Gil, M.F., et al., *LLDAS (lupus low disease activity state) and/or remission are associated with less damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus from a primarily Mestizo population: data from the Almenara Lupus Cohort*. Lupus Sci Med, 2022. **9**(1).
60. Parikh, S.V., et al., *Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020*. Am J Kidney Dis, 2020. **76**(2): p. 265-281.
61. Manson, J.J., et al., *Relationship between anti-dsDNA, anti-nucleosome and anti-alpha-actinin antibodies and markers of renal disease in patients with lupus nephritis: a prospective longitudinal study*. Arthritis Res Ther, 2009. **11**(5): p. R154.
62. Hamilton, J.A., et al., *Cutting Edge: Intracellular IFN-beta and Distinct Type I IFN Expression Patterns in Circulating Systemic Lupus Erythematosus B Cells*. J Immunol, 2018. **201**(8): p. 2203-2208.
63. Yang, X.W., et al., *Combination of anti-C1q and anti-dsDNA antibodies is associated with higher renal disease activity and predicts renal prognosis of patients with lupus nephritis*. Nephrol Dial Transplant, 2012. **27**(9): p. 3552-9.
64. Korbet, S.M., et al., *Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group*. Am J Kidney Dis, 2000. **35**(5): p. 904-14.
65. Almaani, S., A. Meara, and B.H. Rovin, *Update on Lupus Nephritis*. Clin J Am Soc Nephrol, 2017. **12**(5): p. 825-835.

66. Baranowska-Daca, E., et al., *Nonlupus nephritides in patients with systemic lupus erythematosus: a comprehensive clinicopathologic study and review of the literature*. Hum Pathol, 2001. **32**(10): p. 1125-35.
67. Oliva-Damaso, N., et al., *Lupus Podocytopathy: An Overview*. Adv Chronic Kidney Dis, 2019. **26**(5): p. 369-375.
68. Gasparotto, M., et al., *Lupus nephritis: clinical presentations and outcomes in the 21st century*. Rheumatology (Oxford), 2020. **59**(Suppl5): p. v39-v51.
69. De Rosa, M., et al., *Low-Grade Proteinuria Does Not Exclude Significant Kidney Injury in Lupus Nephritis*. Kidney Int Rep, 2020. **5**(7): p. 1066-1068.
70. Pluss, M., et al., *Therapeutic Implications of Renal Biopsies to Detect Proliferative Lupus Nephritis in Patients With Low-Grade Proteinuria*. Kidney Int Rep, 2020. **5**(11): p. 2120-2121.
71. Moroni, G., F. Depetri, and C. Ponticelli, *Lupus nephritis: When and how often to biopsy and what does it mean?* J Autoimmun, 2016. **74**: p. 27-40.
72. Fanouriakis, A., 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): p. 713-723.
73. De Rosa, M., et al., *A prospective observational cohort study highlights kidney biopsy findings of lupus nephritis patients in remission who flare following withdrawal of maintenance therapy*. Kidney Int, 2018. **94**(4): p. 788-794.
74. Malvar, A., et al., *Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis*. Nephrol Dial Transplant, 2017. **32**(8): p. 1338-1344.
75. Fogo, A.B., *Approach to renal biopsy*. Am J Kidney Dis, 2003. **42**(4): p. 826-36.
76. Pollak, V.E., C.L. Pirani, and F.D. Schwartz, *The natural history of the renal manifestations of systemic lupus erythematosus*. 1964. J Am Soc Nephrol, 1997. **8**(7): p. 1189-98; discussion 1189-95.
77. Baldwin, D.S., et al., *The clinical course of the proliferative and membranous forms of lupus nephritis*. Ann Intern Med, 1970. **73**(6): p. 929-42.
78. Wilhelmus, S., et al., *The Revisited Classification of GN in SLE at 10 Years: Time to Re-Evaluate Histopathologic Lesions*. J Am Soc Nephrol, 2015. **26**(12): p. 2938-46.
79. Appel, G.B., et al., *Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE): a study of 56 patients emphasizing histologic classification*. Medicine (Baltimore), 1978. **57**(5): p. 371-410.
80. Weening, J.J., et al., *The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited*. Kidney Int, 2004. **65**(2): p. 521-30.
81. Bajema, I.M., et al., *Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices*. Kidney Int, 2018. **93**(4): p. 789-796.
82. Austin, H.A., 3rd, et al., *Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome*. Kidney Int, 1984. **25**(4): p. 689-95.
83. Tselios, K., et al., *Do current arterial hypertension treatment guidelines apply to systemic lupus erythematosus patients? a critical appraisal*. Semin Arthritis Rheum, 2014. **43**(4): p. 521-5.
84. Dima, A., et al., *Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: overview of current knowledge*. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2022. **14**: p. 1759720X211073001.
85. Cunha, C., et al., *Hydroxychloroquine blood concentration in lupus nephritis: a determinant of disease outcome?* Nephrol Dial Transplant, 2018. **33**(9): p. 1604-1610.
86. Mok, C.C., et al., *Effect of immunosuppressive therapies on survival of systemic lupus erythematosus: a propensity score analysis of a longitudinal cohort*. Lupus, 2018. **27**(5): p. 722-727.
87. Marmor, M.F., et al., *Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision)*. Ophthalmology, 2016. **123**(6): p. 1386-94.

88. Joo, Y.B., et al., *Lupus nephritis is associated with more corticosteroid-associated organ damage but less corticosteroid non-associated organ damage*. *Lupus*, 2017. **26**(6): p. 598-605.
89. Sciascia, S., et al., *Rate of Adverse Effects of Medium- to High-Dose Glucocorticoid Therapy in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Randomized Control Trials*. *Clin Drug Investig*, 2017. **37**(6): p. 519-524.
90. Austin, H.A., et al., *Therapy of Lupus Nephritis*. *New England Journal of Medicine*, 1986. **314**(10): p. 614-619.
91. Houssiau, F.A., et al., *Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide*. *Arthritis Rheum*, 2002. **46**(8): p. 2121-31.
92. Jiang, Y.P., et al., *Comparative efficacy and safety of mycophenolate mofetil and cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis*. *Medicine (Baltimore)*, 2020. **99**(38): p. e22328.
93. Tunnicliffe, D.J. and S.C. Palmer, *Immunosuppressive Treatment for Proliferative Lupus Nephritis: Summary of a Cochrane Review*. *Am J Kidney Dis*, 2018. **72**(5): p. 756-757.
94. Liu, Z., et al., *Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial*. *Ann Intern Med*, 2015. **162**(1): p. 18-26.
95. Zhang, H., et al., *Multitarget Therapy for Maintenance Treatment of Lupus Nephritis*. *J Am Soc Nephrol*, 2017. **28**(12): p. 3671-3678.
96. Arriens, C., et al., *Update on the Efficacy and Safety Profile of Voclosporin: An Integrated Analysis of Clinical Trials in Lupus Nephritis*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2022.
97. Feng, L., et al., *Mycophenolate mofetil versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis: a meta-analysis*. *Nephrology (Carlton)*, 2013. **18**(2): p. 104-10.
98. Deng, J., et al., *Maintenance therapy for lupus nephritis with mycophenolate mofetil or azathioprine. A meta-analysis*. *Clin Nephrol*, 2019. **91**(3): p. 172-179.
99. Rovin, B.H., et al., *Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference*. *Kidney Int*, 2019. **95**(2): p. 281-295.
100. Jourde-Chiche, N., et al., *Weaning of maintenance immunosuppressive therapy in lupus nephritis (WIN-Lupus): results of a multicentre randomised controlled trial*. *Ann Rheum Dis*, 2022. **81**(10): p. 1420-1427.
101. Lenz, O., et al., *Lupus nephritis: maintenance therapy for lupus nephritis--do we now have a plan?* *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013. **8**(1): p. 162-71.
102. 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): p. 1215-26.
103. Yuan, Z., et al., *Rituximab treatment for lupus nephritis: A systematic review*. *Clin Invest Med*, 2020. **43**(2): p. E47-54.
104. Condon, M.B., et al., *Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids*. *Ann Rheum Dis*, 2013. **72**(8): p. 1280-6.
105. Iaccarino, L., et al., *Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre Registry*. *Clin Exp Rheumatol*, 2015. **33**(4): p. 449-56.
106. Tanaka, Y., et al., *Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis who are refractory to conventional therapy*. *Mod Rheumatol*, 2016. **26**(1): p. 80-6.
107. Furie, R.A., et al., *B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *Ann Rheum Dis*, 2022. **81**(1): p. 100-107.
108. Furie, R., et al., *Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis*. *N Engl J Med*, 2020. **383**(12): p. 1117-1128.

109. Rovin, B.H., et al., *A secondary analysis of the Belimumab International Study in Lupus Nephritis trial examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis*. *Kidney Int*, 2022. **101**(2): p. 403-413.
110. Kraaij, T., et al., *Belimumab after rituximab as maintenance therapy in lupus nephritis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2014. **53**(11): p. 2122-4.
111. Jayne, D., et al., *Phase II randomised trial of type I interferon inhibitor anifrolumab in patients with active lupus nephritis*. *Ann Rheum Dis*, 2022. **81**(4): p. 496-506.
112. Morales, E., et al., *Update on Lupus Nephritis: Looking for a New Vision*. *Nephron*, 2021. **145**(1): p. 1-13.
113. Bargman, J.M. and C. Avila-Casado, *Resolution of proteinuria in lupus nephritis: hurry up and wait*. *J Rheumatol*, 2014. **41**(4): p. 622-5.
114. Schwartz, N., et al., *Urinary TWEAK as a biomarker of lupus nephritis: a multicenter cohort study*. *Arthritis Res Ther*, 2009. **11**(5): p. R143.
115. Rosa, R.F., et al., *Monocyte chemoattractant-1 as a urinary biomarker for the diagnosis of activity of lupus nephritis in Brazilian patients*. *J Rheumatol*, 2012. **39**(10): p. 1948-54.
116. Torres-Salido, M.T., et al., *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker for lupus nephritis*. *Nephrol Dial Transplant*, 2014. **29**(9): p. 1740-9.
117. Gupta, R., et al., *Urinary prostaglandin D synthase as biomarker in lupus nephritis: a longitudinal study*. *Clin Exp Rheumatol*, 2015. **33**(5): p. 694-8.
118. Sidiropoulos, P.I., H.D. Kritikos, and D.T. Boumpas, *Lupus nephritis flares*. *Lupus*, 2005. **14**(1): p. 49-52.
119. Ponticelli, C. and G. Moroni, *Flares in lupus nephritis: incidence, impact on renal survival and management*. *Lupus*, 1998. **7**(9): p. 635-8.
120. Birmingham, D.J., et al., *Spot PC ratio estimates of 24-hour proteinuria are more unreliable in lupus nephritis than in other forms of chronic glomerular disease*. *Ann Rheum Dis*, 2014. **73**(2): p. 475-6.
121. Moroni, G., et al., *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*, 2018. **77**(9): p. 1318-1325.
122. Faurschou, M., et al., *Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure*. *J Rheumatol*, 2006. **33**(8): p. 1563-9.
123. Hanly, J.G., et al., *The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study*. *Rheumatology (Oxford)*, 2016. **55**(2): p. 252-62.
124. Costenbader, K.H., et al., *Trends in the incidence, demographics, and outcomes of end-stage renal disease due to lupus nephritis in the US from 1995 to 2006*. *Arthritis Rheum*, 2011. **63**(6): p. 1681-8.
125. Croca, S.C., T. Rodrigues, and D.A. Isenberg, *Assessment of a lupus nephritis cohort over a 30-year period*. *Rheumatology (Oxford)*, 2011. **50**(8): p. 1424-30.
126. Lee, Y.H., et al., *Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis*. *Lupus*, 2016. **25**(7): p. 727-34.
127. Mok, C.C., R.C. Kwok, and P.S. Yip, *Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum*, 2013. **65**(8): p. 2154-60.
128. Moroni, G., F. Tantardini, and C. Ponticelli, *Renal replacement therapy in lupus nephritis*. *J Nephrol*, 2003. **16**(6): p. 787-91.
129. Kang, S.H., et al., *Comparison of clinical outcomes by different renal replacement therapy in patients with end-stage renal disease secondary to lupus nephritis*. *Korean J Intern Med*, 2011. **26**(1): p. 60-7.
130. Buyon, J.P., et al., *Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus: A Cohort Study*. *Ann Intern Med*, 2015. **163**(3): p. 153-63.
131. Ward, M.M. and S. Studenski, *Clinical prognostic factors in lupus nephritis. The importance of hypertension and smoking*. *Arch Intern Med*, 1992. **152**(10): p. 2082-8.

132. Alsuwaida, A.O., *Interstitial inflammation and long-term renal outcomes in lupus nephritis*. *Lupus*, 2013. **22**(14): p. 1446-54.
133. Yu, F., et al., *Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society system*. *Kidney Int*, 2010. **77**(9): p. 820-9.
134. Hsieh, C., et al., *Predicting outcomes of lupus nephritis with tubulointerstitial inflammation and scarring*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011. **63**(6): p. 865-74.
135. Lan-Ting, H., et al., *Clinicopathological factors for tubulointerstitial injury in lupus nephritis*. *Clin Rheumatol*, 2020. **39**(5): p. 1617-1626.
136. Umeda, R., et al., *Comparison of the 2018 and 2003 International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification in terms of renal prognosis in patients of lupus nephritis: a retrospective cohort study*. *Arthritis Res Ther*, 2020. **22**(1): p. 260.
137. Krassanairawiwong, K., et al., *Revised ISN/RPS 2018 classification of lupus renal pathology predict clinical remission*. *Int Urol Nephrol*, 2021. **53**(7): p. 1391-1398.
138. Tao, J., et al., *A Validation of the 2018 Revision of International Society of Nephrology/Renal Pathology Society Classification for Lupus Nephritis: A Cohort Study from China*. *Am J Nephrol*, 2020. **51**(6): p. 483-492.
139. Sengul, S., et al., *Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012*. *J Hypertens*, 2016. **34**(6): p. 1208-17.
140. Rong, R., 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): p. 153-162.
141. Kammoun, K., et al., *Poor prognostic factors of lupus nephritis*. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2011. **22**(4): p. 727-32.
142. Ayodele, O.E., I.G. Okpechi, and C.R. Swanepoel, *Long-term renal outcome and complications in South Africans with proliferative lupus nephritis*. *Int Urol Nephrol*, 2013. **45**(5): p. 1289-300.
143. Dall'Era, M., et al., *Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort*. *Arthritis Rheumatol*, 2015. **67**(5): p. 1305-13.
144. Donadio, J.V., Jr., et al., *Prognostic determinants in lupus nephritis: a long-term clinicopathologic study*. *Lupus*, 1995. **4**(2): p. 109-15.
145. Tamirou, F., et al., *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*, 2015. **2**(1): p. e000123.
146. Farah, R.I., et al., *Characteristics and Histological Types of Lupus Nephritis in a Jordanian Tertiary Medical Center*. *Biomed Res Int*, 2019. **2019**: p. 7087461.
147. Devadass, C.W., et al., *Clinical features and histological patterns of lupus nephritis in a single center of South India*. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2016. **27**(6): p. 1224-1230.
148. Mok, C.C., *Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: a therapeutic enigma*. *Nat Rev Nephrol*, 2009. **5**(4): p. 212-20.
149. Renal Disease Subcommittee of the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response, C., *The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials*. *Arthritis Rheum*, 2006. **54**(2): p. 421-32.
150. Bose, B., E.D. Silverman, and J.M. Bargman, *Ten common mistakes in the management of lupus nephritis*. *Am J Kidney Dis*, 2014. **63**(4): p. 667-76.
151. Moroni, G., et al., *"Nephritic flares" are predictors of bad long-term renal outcome in lupus nephritis*. *Kidney Int*, 1996. **50**(6): p. 2047-53.
152. Ocampo-Piraquive, V., et al., *Mortality in systemic lupus erythematosus: causes, predictors and interventions*. *Expert Rev Clin Immunol*, 2018. **14**(12): p. 1043-1053.
153. Ardalan, M.R., *Anemia in lupus nephritis; etiological profile*. *J Renal Inj Prev*, 2013. **2**(3): p. 103-4.

154. Shariati-Sarabi, Z., et al., *High disease activity is associated with high disease damage in an Iranian inception cohort of patients with lupus nephritis*. Clin Exp Rheumatol, 2013. **31**(1): p. 69-75.
155. Falaschi, F., et al., *Nephrotic-range proteinuria, the major risk factor for early atherosclerosis in juvenile-onset systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 2000. **43**(6): p. 1405-9.
156. Park, D.J., 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): p. 458-467.
157. Austin, H.A., 3rd, et al., *Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data*. Am J Med, 1983. **75**(3): p. 382-91.
158. Pagni, F., et al., *The value of repeat biopsy in the management of lupus nephritis: an international multicentre study in a large cohort of patients*. Nephrol Dial Transplant, 2013. **28**(12): p. 3014-23.
159. Rijnink, E.C., et al., *Clinical and Histopathologic Characteristics Associated with Renal Outcomes in Lupus Nephritis*. Clin J Am Soc Nephrol, 2017. **12**(5): p. 734-743.
160. Dasari, S., et al., *A Systematic Review of Interpathologist Agreement in Histologic Classification of Lupus Nephritis*. Kidney Int Rep, 2019. **4**(10): p. 1420-1425.
161. Wu, C.Y., et al., *Role of tubulointerstitial lesions in predicting renal outcome among pediatric onset lupus nephritis - A retrospective cohort study*. J Microbiol Immunol Infect, 2020. **53**(1): p. 33-41.
162. Gomes, M.F., et al., *The extent of tubulointerstitial inflammation is an independent predictor of renal survival in lupus nephritis*. J Nephrol, 2021. **34**(6): p. 1897-1905.

8 ÖZET

Nedirli F, Patolojik Lupus Nefriti Tanılı Vakaların ISN/RPS 2018 Klasifikasyonuna Göre Yeniden Değerlendirilmesi ve Yeni Sınıflamanın Klinik Açıdan Validasyonunun Değerlendirilmesi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara 2023.

Giriş: Lupus nefriti (LN), sistemik lupus eritematozusun (SLE) sık görülen ve önemli bir tutulumu olup hasta morbidite ve mortalitesi açısından olumsuz sonuçları olmaktadır. Renal biyopsi LN’de tanının doğrulanması, uygun tedavi rejimi ve süresinin belirlenmesi açısından halen altın standart olarak önerilmektedir. Biyopsinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan sınıflama 2003 ISN/RPN sınıflamasıdır. Sınıflama 2018 yılında revize edilmiştir. Ancak yeni sınıflamanın kabul görebilmesi için klinik olarak validasyonun değerlendirilmesi gerekmektedir.

Amaç: Renal biyopsi ile kliniğimizde LN tanısı alan hastaların tanı anındaki laboratuvar, klinik ve histopatolojik özellikleri değerlendirilerek renal sağkalım açısından prognoza etkisinin belirlenmesi ve hastaların histopatolojik değerlendirmesinin 2003- 2018 ISN/RPN sınıflamalarına göre yapılarak her iki sınıflamanın da renal sağkalım açısından etkinliklerinin karşılaştırılması çalışmamızın temel amacıdır.

Gereç ve Yöntem: Gazi Üniversitesi nefroloji bilim dalı tarafından 2008-2021 yılları arasında biyopsi yapılarak lupus nefriti tanısı alan hastalardan uzun dönem renal takibi olan vakalar çalışmaya dahil edilmiştir. Sistemik lupus eritematozus tanısı olup renal biyopsisi lupus nefriti ile uyumlu olmayan hastalar, lupus nefriti tanılı ancak takip süresince belirlenmiş renal sonlanım noktalarına ulaşmamış veya 6 aydan kısa takibi olan vakalar ile daha önce lupus nefritine yönelik indüksiyon tedavisi almış olan vakalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Biyopsi anındaki laboratuvar, klinik ve histopatolojik özellikleri değerlendirilerek, bunların renal sağkalım açısından önemi araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 46 hasta dahil edildi. Hastaların %23'ü Sınıf III, %30'u sınıf IV, %15'i Sınıf V, %26'sı ise Sınıf III/IV+V idi. Hastalar ortalama takip süresi $64,04 \pm 36,93$ ay idi ve bu süreçte hastaların 7 tanesi renal sonlanım noktasına (tüm nedenlere bağlı ölüm, GFR'de %30 azalma ya da SDBY gelişmesi) ulaştı. Bu hastaların sistolik kan basıncı ($p=0,008$), biyopsi anındaki kreatinin değeri ($p=0,045$) anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Renal sonlanım noktasına ulaşan hastaların GFR'si anlamlı olarak daha az bulundu ($p=0,028$). Bu hastalarda biyopsi anında ABH görülme oranı daha yüksekti. Patolojik olarak her 2 sınıflamaya göre interstisyel inflamasyon görülme oranı renal sonlanım noktasına ulaşanlarda daha fazla idi ($p=0,042$, $p=0,033$). Her 2 sınıflamanın aktivite ve kroniklik indeksleri ile renal sonlanım noktası arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Sonuç: SLE hastalarının renal tutulum açısından yakın takip edilmesi önemlidir. Hastaların kreatinin yüksekliği, ABH kliniği gelişmeden tanı ve tedavi alması renal sağkalım açısından değerlidir. Ayrıca LN olan hastalarda kan basıncı kontrolü sağlanması da uzun dönem renal fonksiyonlar açısından koruyucudur. Patolojik olarak interstisyel inflamasyon varlığı ile renal sağkalım açısından anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Tübülointerstiyel değerlendirmeye verdiği önem açısından 2018 sınıflamasının kullanılmasının tedavi ve prognoz açısından daha doğru yönlendirme yapacağını düşünüyoruz.

9 SUMMARY

Nedirli F, Re-evaluation of the Cases Diagnosed with Pathological Lupus Nephritis According to ISN/RPS 2018 Classification and Evaluation of the Clinical Validation of the New Classification, Gazi University Faculty of Medicine, Internal Medicine Department, Ankara 2023.

Introduction: Lupus nephritis (LN) is a common and important involvement of systemic lupus erythematosus (SLE), which has negative consequences in terms of patient morbidity and mortality. Renal biopsy is still recommended as the gold standard for confirming the diagnosis and determining the appropriate treatment regimen and duration in LN. The classification commonly used in the evaluation of biopsy is the 2003 ISN/RPN classification. The classification was revised in 2018. However, clinical validation must be evaluated for the new classification to be accepted.

Objective: The main purpose of our study is to determine the effect on the prognosis in terms of renal survival by evaluating the laboratory, clinical and histopathological features of the patients diagnosed with LN in our clinic with renal biopsy, and to compare the efficacy of both classifications in terms of renal survival by performing the histopathological evaluation of the patients according to the 2003-2018 ISN/RPN classifications. .

Materials and Methods: Cases with long-term renal follow-up from patients diagnosed with lupus nephritis by biopsy between 2008-2021 by Gazi University Nephrology Department were included in the study. Patients with a diagnosis of systemic lupus erythematosus but whose renal biopsy was not compatible with lupus nephritis, patients with lupus nephritis who were diagnosed with lupus nephritis but did not reach the determined renal endpoints during the follow-up or who had a follow-up of less than 6 months, and cases who had previously received induction therapy for lupus nephritis were not included in the study. The patients were evaluated retrospectively. Laboratory, clinical and histopathological features at the time of biopsy were evaluated and their importance in terms of renal survival was investigated.

Results: 46 patients were included in the study. 23% of the patients were Class III, 30% were class IV, 15% were Class V, and 26% were Class III/IV+V. The mean follow-up period of the

patients was 64.04 ± 36.93 months, and 7 of the patients reached the renal endpoint (all-cause death, 30% decrease in GFR or development of ESRD) during this period. Systolic blood pressure ($p=0.008$) and creatinine value at the time of biopsy ($p=0.045$) were found to be significantly higher in these patients. GFR was found to be significantly lower in patients who reached the renal endpoint ($p=0.028$). The incidence of AKI at the time of biopsy was higher in these patients. According to both classifications pathologically, the incidence of interstitial inflammation was higher in those who reached the renal endpoint ($p=0.042$, $p=0.033$). There was no significant relationship between the activity and chronicity indices of both classifications and the renal endpoint.

Conclusion: It is important to follow up SLE patients closely in terms of renal involvement. It is valuable in terms of renal survival that the patients receive diagnosis and treatment before the development of high creatinine and AKI clinic. In addition, blood pressure control in patients with LN is also protective in terms of long-term renal functions. Pathologically, it has been shown that there is a significant relationship between the presence of interstitial inflammation and renal survival. We think that the use of the 2018 classification will guide more accurately in terms of treatment and prognosis in terms of the importance given to tubulointerstitial evaluation.

ETİK KURUL ONAYI



**GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU**

ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara			
	TELEFON	0312 202 69 58			
	FAKS	0312 202 46 73			
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr			

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	2008-2021 yılları arasındaki patolojik Lupus Nefriti tanılı vakaların ICN/RPS 2018 kalsifikasyonuna göre yeniden değerlendirilmesi ve yeni sınıflamanın klinik açıdan validasyonunun değerlendirilmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Galip GÜZ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı/ GÜTF			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları- Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar-Uzmanlık tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	11.05.2022	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	11.05.2022	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐
	DİĞER	☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 400	Toplantı tarihi: 30.05.2022
	2008-2021 yılları arasındaki patolojik Lupus Nefriti tanılı vakaların ICN/RPS 2018 kalsifikasyonuna göre yeniden değerlendirilmesi ve yeni sınıflamanın klinik açıdan validasyonunun değerlendirilmesi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğu GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN ÜNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr Ebru ARHAN					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla ilişkisi	Katılım	İmza
Prof. Dr. Ebru ARHAN BAŞKAN	Çocuk Sağ. ve Hast.AD.Nöroloji BD	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN BAŞKAN YARD.	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL BİLDİRİMLERDEN SORUMLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya AD.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒	Katılmadı
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Çiğdem ÖZER ÜYE	Fizyoloji AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU ÜYE	Enfeksiyon Hast ve Klinik Mik Kliniği AD.	Sağ.Bil.Üniv. Ankara Eğt Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Müge AYDOĞDU	Göğüs Hastalıkları AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hamit KÜÇÜK ÜYE	İç Hastalıkları AD Romatoloji BD	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Halit Nahit ŞENDUR ÜYE	Radyoloji AD.	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Öğr. Gör. Dr. İrem EKMEKÇİ ERTEK ÜYE	Psikiyatri AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒	Katılmadı
Öğr. Gör. Dr. Cansu ÖZBAŞ ÜYE	Halk Sağlığı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒	Katılmadı
İpek GÜVENÇ ÜYE	Hukukçu	Ankara Barosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Nejla CAN GÜLER ÜYE	Sivil Temsilci	Sağ.Bak. Avrupa Birl. ve Dış İliş.Gn.Md.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

ÖZGEÇMİŞ

Adı: Ferda

Soyadı: NEDİRLİ

Doğum Yeri ve Tarihi:

Eğitim Durumu:

Haziran 2018 – Halen : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi – İç Hastalıkları

2010-2016 : Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yabancı Dil : İngilizce

Bilimsel Etkinlikler:

1. 21. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi – “Yaşlı Hastalarda İmmünesupresif Tedavi ile Antibiyotik Proflaksisi Verilmeli Mi?” başlıklı poster bildirisi