



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

BÖBREK TUTULUMU OLAN ANCA İLİŞKİLİ VASKÜLİTLERDE  
SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİLİ OLAN FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF  
ANALİZİ

Dr. Mehmet Fethullah AYDIN

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2017



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

BÖBREK TUTULUMU OLAN ANCA İLİŞKİLİ VASKÜLİTLERDE  
SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİLİ OLAN FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF  
ANALİZİ

Dr. Mehmet Fethullah AYDIN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Abdülmecit YILDIZ

BURSA – 2017

## İÇİNDEKİLER

Özet .....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	26
Bulgular .....	28
Tartışma ve Sonuç .....	40
Kaynaklar.....	45
Teşekkür .....	52
Özgeçmiş .....	53

## ÖZET

Anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülitler sıklıkla böbrekleri etkiler ve böbrek tutulumu hastalık prognozunu etkileyen önemli bir faktördür. Böbrek ve hasta sağkalımını etkileyen demografik bulgular, laboratuvar bulguları, histopatolojik bulgular ve histopatolojik sınıflandırma gibi birçok faktör vardır.

Yapılan çalışmalarda genel olarak histopatolojik sınıflandırma, normal glomerül yüzdesi ve başvuru kreatinin ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) düzeyleri prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmanın amacı, merkezimizdeki ANCA ilişkili vaskülitli olgularda sağkalıma etki eden faktörlerin değerlendirilmesidir.

Bu retrospektif çalışmaya, 1987 – 2017 yılları arasında merkezimizde böbrek biyopsi yapılan 1954 olgudan 47 ANCA ilişkili vaskülit olgusu dahil edildi. Olguların demografik, laboratuvar ve histopatolojik bulguları kaydedildi. Böbrek biyopsi materyallerindeki glomerüler bulgulara göre histopatolojik sınıflandırma yapıldı. Kresentik ve mikst gruplar yapılan çalışmalarda benzer prognostik sonuca sahip oldukları için birlikte değerlendirildi. Normal glomerül yüzdeleri hesaplandı. Elde edilen bulguların birinci yıl tedavi yanıtları (remisyon, son dönem böbrek yetmezliği, ölüm) üzerine prognostik etkileri değerlendirildi.

47 olgunun dahil edildiği çalışmamızda 17 olgu proteinaz 3 spesifik ANCA (PR3-ANCA) pozitif, 24 olgu miyeloperoksidaz spesifik ANCA (MPO-ANCA) pozitif ve 6 olgu ANCA negatif idi. Böbrek biyopsilerinin histopatolojik sınıflandırmasında %30 (n:14) fokal, %28 (n:13) kresentik, %25 (n:12) sklerotik ve %17 (n:8) mikst grup vardı. Tüm olgulara intravenöz siklofosfamid ve steroid temelli tedavi uygulandı. Histopatolojik sınıflandırmanın, normal glomerül yüzdesinin, başvuru kreatinin düzeylerinin, başvuru eGFR düzeylerinin, başvuru proteinüri düzeylerinin, başvuru c-reaktif protein (CRP) düzeylerinin birinci yıl tedavi yanıtları üzerine anlamlı etkisi saptandı (sırasıyla p=0,046, p=0,004, p=0,026, p=0,021, p=0,039, p=0,016). Fokal grupta

prognoz en iyi iken sklerotik grupta ise prognozun en kötü olduğu görüldü. Normal glomerül yüzdesinin düşük olması, başvuru kreatinin düzeylerinin yüksek olması, başvuru eGFR düzeylerinin düşük olması, başvuru protein düzeylerinin yüksek olması ve başvuru CRP düzeylerinin yüksek olması kötü prognoz ile ilişkili bulundu.

Böbrek biyopsisi histopatolojik bulgularının, histopatolojik sınıflandırma modelinin ve bazı laboratuvar bulgularının ANCA ilişkili glomerülo nefritlerde tedavi yanıtı ve prognozu öngörmeye etkili faktörler olduğu görülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** ANCA, vaskülit, glomerülo nefrit, histopatoloji, prognostik faktörler.

## SUMMARY

### **Retrospective Analysis Of The Factors That Affect Survival In ANCA Associated Vasculitis With Renal Involvement**

Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) -associated vasculitis frequently affects the kidneys, and renal involvement is an important factor affecting the disease prognosis. There are many factors that affect kidney and patient survival, such as demographic findings, laboratory findings, histopathological findings and histopathological classification.

Histopathological classification, percentage of normal glomeruli, serum creatinine and estimated glomerular filtration rate (eGFR) levels at diagnosis were found to be related with prognosis in the studies performed. The aim of this study is to evaluate the factors that affect survival in patients with ANCA-associated vasculitis in our center.

This retrospective study included 47 patients who diagnosed as ANCA associated vasculitis of the 1954 cases who underwent renal biopsy at our center between 1987 and 2017. Demographic, laboratory and histopathological findings of the cases were recorded. Histopathological classification was performed according to glomerular findings in renal biopsy materials. Crescentic and mixed groups were evaluated together because they had similar prognostic outcome in the studies performed. The percentages of normal glomeruli were calculated. The prognostic effects on the first year treatment response (remission, end stage renal failure, death) were evaluated.

In our study, which included 47 cases, 17 cases were proteinase 3-ANCA (PR3-ANCA) positive, 24 cases were myeloperoxidase-ANCA (MPO-ANCA) positive and six cases were ANCA-negative. Histopathological classification of renal biopsies showed 30% (n: 14) focal, 28% (n: 13) crescentic, 25% (n: 12) sclerotic and 17% (n: 8) mixed groups. All cases were treated with intravenous cyclophosphamide and steroid-based therapy. The

effects of histopathological classifications, the percentage of normal glomeruli, serum creatinine, eGFR, CRP levels, and the amount of proteinuria on first year treatment responses were found to be statically significant (respectively;  $p=0,046$ ,  $p=0,004$ ,  $p=0,026$ ,  $p=0,021$ ,  $p=0,039$ ,  $p=0,016$ ). Prognosis was found to be best in the focal group, but worst in the sclerotic group. A worse prognosis was associated with low percentage of normal glomeruli; high serum creatinine levels, low eGFR levels, high serum CRP levels, and high amount of proteinuria at diagnosis.

Histopathological findings of renal biopsy, histopathological classification model, and certain laboratory findings appear to be effective predictors of treatment response and prognosis in ANCA-associated glomerulonephritis.

**Key words:** ANCA, vasculitis, glomerulonephritis, histopathology, prognostic factors.

# GİRİŞ

## 1. Tanım

Böbrekler özellikle küçük damar vaskülitleri olmak üzere çeşitli sistemik vaskülitler için hedef organlardır. Bu durum böbrek damarlarının sayısı ve çeşitliliği sebebiyle şaşırtıcı bir durum değildir (1–5). Böbrek tutulumu olan vaskülitlerde etkilenen böbrek damar tipine bağlı olarak çok çeşitli klinik bulgular görülebilir. Vaskülitler küçük, orta ve büyük damar vaskülitleri olarak sınıflandırılabilirler. Bu vaskülit tiplerinin tanımlamaları için 2012 Chapel Hill Consensus Conference tanımları kullanılmaktadır (Tablo-1).

### 1.1. Küçük Damar Vaskülitleri

Küçük damar vaskülitleri, ağırlıklı olarak arterlerden daha küçük damarları (kapillerler, venüller ve arterioller) tutan nekrotizan polianjitlerdir. Ancak arterler de tutulabilir (4). Küçük damar vaskülitlerinde en sık renal hedef glomerüler kapillerlerdir ve en sık renal klinik tablo glomerülo nefrittir.

### 1.2. Orta Damar Vaskülitleri

Orta damar vaskülitleri ağırlıklı olarak majör visseral arterlerin nekrotizan arteritleridir (4). İnterlobar arterler ve arkuat arterler böbrekte en sık etkilenen damarlardır. Ancak ana renal arterden en küçük arkuat arterlere kadar tüm arterler etkilenebilir. Bu arterlerin inflamasyon ve nekrozları, enfarkt veya hemorajiye neden olabilecek tromboz veya rüptür ile sonuçlanabilir.

### 1.3. Büyük Damar Vaskülitleri

Büyük damar vaskülitleri, sıklıkla aorta ve majör dallarının etkilendiği kronik granülomatöz arteritlerdir (4). Böbrek tutulumu var ise ana renal arterlerde sıklıkla etkilenmiştir. En sık klinik bulgu renovasküler hipertansiyondur.

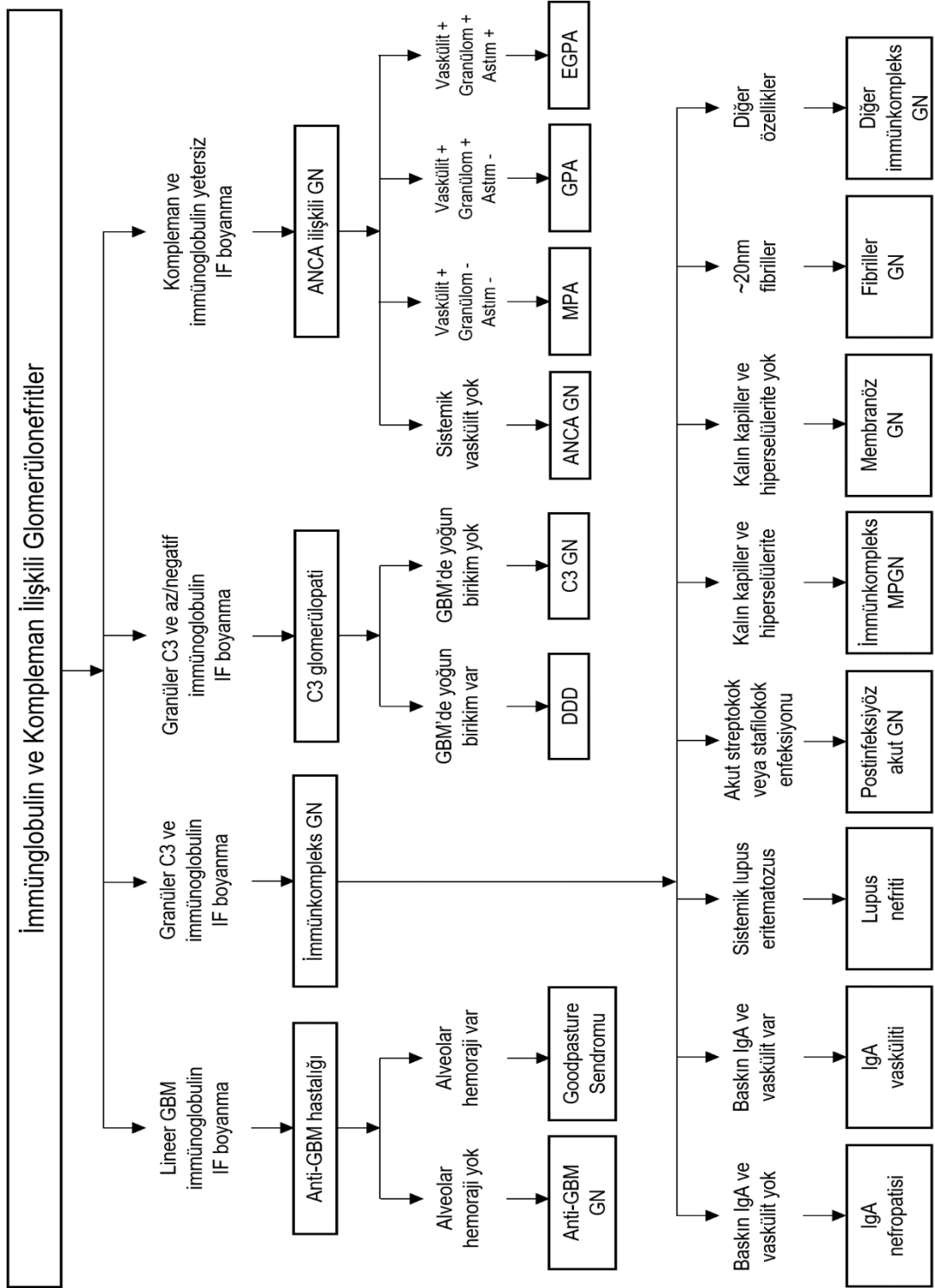


**Tablo-1:** 2012 Chapel Hill Consensus Conference Vaskülit Tanımları

<b>Vaskülit Kategorisi / İsmi</b>	<b>Tanım</b>
<b>Büyük Damar Vaskülitleri</b>	
Takayasu Arteriti	Genellikle granümatöz olan ve ağırlıklı olarak aorta ve majör dallarını tutar. Genellikle 50 yaş altında görülür.
Dev Hücreli Arterit	Genellikle granümatöz olan ve ağırlıklı olarak aorta ve majör dallarını tutar. Karotid ve vertebral arterleri tutmaya meyillidir ve sıklıkla temporal arter tutulur. Genellikle 50 yaş üstünde görülür. Polimiyaljiya romatika ile ilişkilidir.
<b>Orta Damar Vaskülitleri</b>	
Poliarteritis Nodosa (PAN)	Glomerülo nefrit (GN) olmaksızın orta ve küçük arterlerin nekrotizan arteritidir. ANCA ilişkili değildir.
Kawasaki Hastalığı	Mukokutanöz lenf nodu sendromu ile ilişkilidir. Ağırlıklı olarak orta ve küçük arterleri etkilenir. Sıklıkla koroner arterler tutulur. Genellikle bebek ve küçük çocuklarda görülür.
<b>Küçük Damar Vaskülitleri</b>	
<b>ANCA ilişkili küçük damar vaskülitleri (AAV)</b>	
İmmün birikim az ya da yoktur. Nekrotizan vaskülit ağırlıklı olarak küçük damarları (kapiller, venüller, arterioller, küçük arterler) etkiler. MPO-ANCA veya PR3-ANCA ilişkilidirler.	
Mikroskopik polianjitis (MPA)	İmmün birikim az ya da yoktur. Nekrotizan vaskülit ağırlıklı olarak küçük damarları (kapiller, venüller, arterioller, küçük arterler) etkiler. Küçük ve orta arterler de etkilenebilir. Nekrotizan glomerülo nefrit yaygındır. Pulmoner kapillerit sıklıkla görülür. Granümatöz inflamasyon görülmez.
Granümatöz polianjitis (GPA) (Wegener)	Nekrotizan granümatöz inflamasyon sıklıkla üst ve alt solunum yollarını etkiler. Nekrotizan vaskülit ağırlıklı olarak küçük ve orta damarları (kapiller, venüller, arterioller, arterler, venler) etkiler. Nekrotizan glomerülo nefrit yaygındır.
Eozinofilik granümatöz polianjitis (EGPA) (Churg-Strauss)	Eozinofilden zengin ve nekrotizan granümatöz inflamasyon sıklıkla solunum yollarını etkiler. Nekrotizan vaskülit ağırlıklı olarak küçük ve orta damarları etkiler. Astım ve eozinofili ile ilişkilidir. Glomerülo nefrit varsa ANCA pozitifliği daha yaygındır.

<b>İmmun kompleks küçük damar vaskülitleri</b>	
İmmunoglobulinler ve/veya kompleman komponentleri damar duvarlarında birikir. Ağırlıklı olarak küçük damarlar (kapiller, venül, arterioller, küçük arterler) etkilenir. Glomerülonefrit yaygındır.	
Anti-glomerüler bazal membran (anti-GBM) hastalığı	Bazal membranda anti-glomerüler bazal membran antikorlarının birikimi vardır. Glomerüler kapillerler, pulmoner kapillerler veya her ikisi birlikte etkilenir. Akciğer tutulumu pulmoner hemorajiye sebep olurken böbrek tutulumu nekrotizan kresentik glomerülonefrite sebep olur.
Kriyoglobulinemik vaskülit (CV)	Kriyoglobulin immün birikimi vardır ve küçük damarlar (kapiller, venüller veya arterioller) etkilenir. Serumdaki kriyoglobulinler ile ilişkilidir. Cilt, glomerül ve periferik sinirler sıklıkla tutulur.
IgA vaskülit (IgAV) (Henoch-Schönlein)	Ig-A1 baskın immün birikimi vardır ve küçük damarlar (kapiller, venüller veya arterioller) etkilenir. Genellikle cilt ve gastrointestinal tutulum görülür ve sıklıkla artrite neden olur. Glomerülonefrit geliştiğinde IgA nefropatisinden ayırt edilemez.
Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit (HUV) (Anti-C1q vaskülit)	Hipokomplementemi ve ürtikerin eşlik ettiği anti-C1q antikorları ile ilişkili bir vaskülitir. Küçük damarlar (kapiller, venüller veya arterioller) etkilenir. Glomerülonefrit, artrit, obstrüktif akciğer hastalığı ve oküler inflamasyon yaygındır.

ANCA, anti-nötrofil sitoplazmik antikor; MPO-ANCA, miyeloperoksidaz spesifik ANCA; PR3-ANCA, proteinaz-3 spesifik ANCA



**Şekil-1:** İmmünglobulin ve Kompleman İlişkili Glomerülonefritler. GBM, glomerüler bazal membran; IF, immünofloresans; C3, kompleman 3; GN, glomerülonefrit; ANCA, anti-nötrofil sitoplazmik antikor; DDD, dens deposit hastalığı; MPA, mikroskobik polianjitis; GPA, granümatöz polianjitis; EGPA, eozinofilik granümatöz polianjitis; IgA, immünglobulin A; MPGN, membranoproliferatif glomerülonefrit

## 2. Pauci-İmmün Küçük Damar Vaskülit

Küçük damar vaskülitleri, immunoglobulinlerin damar duvarında birikmesi ile görülen immün kompleks küçük damar vaskülitleri ve immün birikimin az olduğu veya hiç olmadığı pauci-immün küçük damar vaskülitleri olarak iki gruba ayrılabilir (4). Pauci-immün patern, <2+ glomerüler immünoglobulin birikimini tanımlamaktadır (6). Pauci-immün küçük damar vaskülitleri genellikle dolaşımdaki anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA) ile ilişkilidir (5). ANCA ilişkili vaskülitler, kapillerler, venüller, arterioller ve küçük arterlerin etkilendiği nekrotizan küçük damar vaskülitlerinin ayırt edilemez formunu paylaşırlar (1–5). Bazı ANCA ilişkili vaskülit (AAV) hastaları, glomerülo nefrite sebep olacak glomerüler kapiller tutulumuna rağmen arter tutulumunun hiçbir bulgusunu (pulmoner hemorajiye sebep olacak pulmoner kapiller tutulumu, purpuraya sebep olacak dermal venül tutulumu gibi) göstermezler. Pauci-immün küçük damar vaskülitlerinin klinikopatolojik varyantları klinik, laboratuvar ve patolojik bulgular ile kategorize edilebilir.

MPA, nekrotizan granümatöz inflamasyonun bulunmadığı pauci-immün küçük damar vaskülitidir.

GPA (Wegener), genellikle solunum yollarını tutan nekrotizan granümatöz inflamasyon ile ilişkili pauci-immün küçük damar vaskülitidir.

EGPA (Churg-Strauss), astım, eozinofili ve nekrotizan granümatöz inflamasyon ile ilişkili pauci-immün küçük damar vaskülitidir.

MPA, GPA ve daha az sıklıkla EGPA, glomerüler kapillerdeki vaskülitin sebep olduğu glomerülo nefritin ayırt edilemez paternini paylaşırlar (1,2). Glomerülo nefritin akut fazında nekroz ve kresent oluşumu vardır. İmmunoglobulin birikimi az ya da yoktur. Bu glomerülo nefritler pauci-immün kresentik glomerülo nefrit olarak tanımlanırlar. Pauci-immün kresentik glomerülo nefrit ile birlikte sistemik vaskülitin olmadığı durumda bu tablo renal-sınırlı vaskülit olarak da tanımlanabilir.

## 2.1. Patogenez

MPA, GPA, EGPA ve renal sınırlı pauci-immün kresentik GN'lerin hepsi ANCA ilişkilidir (5,7–10). Vaskülit ve glomerülonefrit olan hastalarda ANCA'ların en yaygın antijen spesifiteleri proteinaz 3 (PR3) ve myeloperoksidaz (MPO)'a karşıdır. Son zamanlarda, lizozom ilişkili membran protein 2 (LAMP-2)'ye karşı gelişmiş antikolar hastaların çoğunda MPO-ANCA ya da PR3-ANCA ile birlikte bildirilmiştir (11). LAMP-2 ile bakteriyal adhezin FimH arasında benzerlik vardır. Böylece LAMP-2 antikoları fimbriyal gram negatif bakteri enfeksiyonuna sekonder olarak moleküler benzerlik nedeniyle ortaya çıkabilir. Ayrıca, farelere anti-LAMP-2 enjeksiyonu yapıldığında veya FimH ile immünize edildiğinde pauci-immun fokal nekrotizan kresentik GN gelişmektedir (12).

ANCA ile bu küçük damar vaskütinin farklı formu arasındaki güçlü ilişki patogenezde ANCA'ların rol oynadığını düşündürmektedir (5,7–10). MPO-ANCA IgG'nin transplasental geçişinin muhtemel sebep olduğu GN ve pulmoner hemoraji gelişmiş bir yenidoğanın raporlanmış olması ilginç ancak ek raporlar ile kanıtlanmış değildir (13). ANCA titreleri ile hastalık aktivitesine ilişkin gözlem de patolojik rolü düşündürmektedir. Ancak bu ilişki güçlü değildir. Klinik ve patolojik olarak tipik MPA, GPA ya da böbrek sınırlı pauci-immün kresentik GN hastalarında geleneksel ANCA serolojisi negatif olabilmektedir. Yeni bir rapor MPO-ANCA'lı hastalardaki ANCA epitop spesifitesinin çeşitliliğine dayanarak bu tutarsızlığı açıklıyor (13). MPO-ANCA epitop spesifitesi sadece patojeniteyi belirlemez. Aynı zamanda dolaşımdaki MPO-ANCA'nın saptanmasını ve klinik tahmini değerini de belirler. Örneğin, bazı ANCA epitop spesifitesileri sadece aktif hastalığı olan hastalarda saptanırken bazı diğer MPO-ANCA epitop spesifiteleri sadece aktif hastalığı olan hastalarda değil aynı zamanda remisyondaki hastalarda ve hatta sağlıklı kontrollerde (doğal ANCA) çok düşük titrelerde olsa da saptanabilir. Bazı AAV hastalarında epitop spesifitesi çok sınırlı olan MPO-ANCA geleneksel serolojik testler negatif sonuçlanırken özel teknikler ile saptanabilir (14).

ANCA'nın patolojik potansiyeli AAV yapabilen bazı ilaçların (penisilamin, hidralazin ve propiltiourasil gibi) uygulanmasının gözlemi ile

desteklenmektedir (15). Levamisole karıştırılmış kokain de yüksek titrede MPO-ANCA, PR3-ANCA ve diğer nötrofil granül protein elastaz spesifik ANCA ilişkili AAV'ye neden olabilir (16). Levamisole kaynaklı vaskülitte sıklıkla kutanöz lökositoklastik anjitis ve üst solunum yolu tutulumu görülür ancak akciğer veya böbrek tutulumu nadirdir.

Birtakım in vitro gözlemler hangi ANCA tiplerinin vasküler hasara sebep olduğunu gösterir (7,8). Nötrofillerin sitokinler ile aktifleşmesi – bir viral enfeksiyon ile ortaya çıkması gibi – ANCA antijenlerinin nötrofil yüzeyine ekspresyonunu artırır ve ANCA ile etkileşime erişilebilir kılar. Sitokin ile aktifleşmiş nötrofiller granüllerden IgG ve toksik oksijen metabolitlerinin salınımına sebep olarak endotel hücreleri öldürür (7,8,17–19).

ANCA-antijen kompleksleri in situ immün kompleks oluşumunda yer alabilir ve endotel içerisine girebilir (20). Nötrofillerin ANCA aktivasyonu hem F(ab)'2 nötrofil bağlanması ve hem de Fc reseptör bağlanması ile düzenlenir (21,22). ANCA ile aktive edilmiş nötrofiller endotel hücrelere yapışarak inflamasyon ve hücre hasarına sebep olan mediyatörlerini salar (18,19). İn vivo meydana gelen bu olaylar nötrofillerin hücre zarına bağlanması, hücre zarını delmesi ve hücre zarına hasar vermesi sonucu vaskülitte yol açar (23).

ANCA IgG'nin pauci-immün kresentik nekrotizan GN ve vaskülit geliştirme yeteneği MPO-ANCA ile indüklenmiş birçok hayvan modelinde gösterilmiştir. Ancak kabul görmüş PR3-ANCA hastalık gelişmemiştir. Yabani tip veya immün yetersizliği olan farelere intravenöz anti-MPO antikoru verildiğinde pauci-immün fokal nekrotizan GN ve kresentler gelişmiştir (24). Farelerin insan MPO'su ile immünize edilmesi ile geliştirilen pauci-immün nekrotizan kresentik glomerülonefritinin fare modeli, sıçan MPO'su ile çapraz reaksiyona giren ve pauci-immün glomerüler nekroz ve kresent gelişimine sebep olan antikor gelişimi ile sonuçlanır (25). Farelerde MPO-ANCA GN, Fc gama reseptör repertuarı ile modüle edilen nötrofil aktivasyonu ile gelişir ve nötrofil azalması ile önlenir (7,8,26). Alternatif kompleman yolağının aktivasyonu ANCA ilişkili inflamasyonu artırıcı rol oynar (27). ANCA aktive nötrofiller faktörler salarak nötrofiller için güçlü kemotaktik C5a gelişimi ile sonuçlanan alternatif kompleman yolağını aktive eder. ANCA'nın aktivasyonu

için nötrofilleri hazırlar (28,29). Hastalardaki bu deneysel gözlemlerin alakası AAV hastalarında aktif hastalık sırasında alternatif yolak aktivasyon markerlarının (C3a, C5a, çözünen C5b-9 ve Bb) artmış plazma düzeyleri ve plazma Bb düzeylerinin böbrek biyopsisindeki selüler kresent yüzdesi ile korelasyonu ve Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru (BVAS) ile desteklenmektedir (30).

Böylece, klinik ve deneysel veriler ANCA'nın nötrofilleri aktive ettiği ve vaskülitte sebep olduğunu (özellikle de eş zamanlı sinerjik proinflamatuvar uyarılar varsa) göstermektedir. Sinerjistik inflamatuvar süreç gereksinimi ANCA ilişkili küçük damar vaskülit başlangıcının grip benzeri sendromu ile sık birlikteliğinin yansıması olabilir (31). Bir grip benzeri sendrom, dolaşımdaki yüksek düzeylerdeki dolaşan sitokinlerin sonucudur ve bu sitokinler nötrofillerin ANCA aktivasyonuna daha açık hale gelmesine neden olur.

## **2.2. Epidemiyoloji**

GPA, MPA ve EGPA, genellikle beşinci, altıncı ve yedinci dekatlarda başlar ancak her yaşta görülebilir. Hafif bir erkek baskınlığı vardır. İnsidans beyaz ırkta, Afrikoamerikalılara göre orantısız daha yüksektir. Avrupa'da MPA prevalansı yaklaşık 2,5/100.000, GPA prevalansı yaklaşık 2,5/100.000 ve EGPA prevalansı yaklaşık 1/100.000'dir (32). Türkiye'de yapılan bir çalışmada AAV prevalansı 69,3/1.000.000 olarak saptanmıştır (33). GPA, soğuk iklimlerde sıcak iklimlere göre daha yaygındır. Buna karşılık MPA'da tam tersi bir eğilim mevcuttur. Kuzey Avrupa'da PR3-ANCA pozitifliği baskın iken güney Avrupa, Japonya ve Çin'de MPO-ANCA pozitifliği daha baskındır (34,35). Çevresel faktörlere bağlı AAV'lerde ise genellikle MPO-ANCA'nın baskınlığı gösterilmektedir (36,37).

## **2.3. Klinik Bulgular**

Ateş, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, miyalji ve artralji gibi sistemik inflamatuvar hastalıkların nonspesifik belirtileri sık görülür. Vaskülitli olan hastaların çoğunda hastalık grip benzeri hastalık olarak başlar (31).

GPA, MPA ve EGPA'nın klinik bulguları çok çeşitlidir çünkü tutulum bölgeleri ve aktivitesine karşı tutulumun kronisitesinden etkilenirler. Üç vaskülit kategorisinin hepsi küçük damar vaskülitinin sebep olduğu özellikleri

paylaşırlar. GPA ve EGPA'lı hastalar sendromları tanımlayan ek özelliklere sahiptirler (3,4,31,38,39).

Böbrek tutulumu GPA ve MPA'da sık görülürken EGPA'da daha az sıklıkla görülür (Tablo-2). En sık böbrek bulguları hematüri, proteinüri ve böbrek yetmezliğini içerir ve bu bulgular glomerüler tutulum nedeniyle gelişir. GPA ve MPA'da böbrek yetmezliği sıklıkla hızlı ilerleyen glomerülonefritin karakteristiğini taşır ancak EGPA'da bu tablo genellikle daha hafiftir. GPA ve MPA'lı hastalarda subakut veya kronik nefrit de görülebilir. Böbrek biyopsisi değerlendirilen 300'den fazla pauci-immün kresentik glomerülonefrit hastasının kohort çalışmasında ortalama yaş  $56 \pm 20$  (2 ile 92 yaş arasında), erkek-kadın oranı 1,0:0,9, ortalama serum kreatinin düzeyi  $6,5 \pm 4$  mg/dL (0,8 ile 22,1 mg/dL arasında) ve proteinüri  $1,9 \pm 3$  g/gün (0,1 ile 18 g/gün arasında) saptanmıştır (40).

**Tablo-2:** Küçük damar vaskülitlerinde organ sistem tutulumu

Organ / Sistem Tutulumu	Tutulum sıklığı (%)				
	MPA	GPA	EGPA	IgAV (HSP)	CV
Böbrek	90	80	45	50	55
Cilt	40	40	50	90	90
Akciğer	50	90	90	<5	<5
KBB	35	90	50	<5	<5
Kas-iskelet	60	60	50	75	70
Nörolojik	30	50	60	10	40
Gastrointestinal	50	50	70	60	30

MPA, mikroskopik polianjitis; GPA, granümatöz polianjitis; EGPA, eozinofilik granümatöz polianjitis; IgAV, immüoglobulin A vaskülit; HSP, Henoch-Schönlein purpura; CV, kriyoglobulinemik vaskülit; KBB, kulak burun boğaz



Kutanöz tutulum vaskülitlerde sıklıkla gelişir. Purpura GPA, MPA ve EGPA'da yaygın bir bulgudur. Purpura daha yaygın olarak alt ekstremitelerde görülür ve tekrarlamaya eğilimlidir. Purpuralara küçük ülser alanları eşlik edebilir. Nodüler deri lezyonları GPA ve EGPA'da MPA'ya nazaran çok daha sıktır. Nodüller dermal veya deri altı arterite ve nekrotizan granülomatöz inflamasyona neden olabilir.

Üst solunum yolu tutulumu GPA ve EGPA'da çok yaygındır ancak MPA'da da görülebilir (41). Üç hastalıkta da hemorajik alveoler kapillerite bağlı olarak pulmoner hemoraji gelişebilir. GPA ve EGPA'lı hastalarda aynı zamanda nekrotizan granülomatöz inflamasyonun sebep olduğu radyolojik olarak nodüler veya kaviter lezyonlar olarak saptanabilen akciğer hasarı olabilir. MPA hastalarında granülomatöz solunum yolu lezyonları görülmez (4).

Üst solunum yolu hastalık bulguları: subglottik stenoz, sinüzit, rinit, nazal septal çökme, otitis media ve oküler inflamasyon. Bu özellikler en sık GPA'da görülürken EGPA ve MPA'da da görülebilir. MPA'da üst solunum yolu inflamasyonu granülomatöz inflamasyon olmadan sadece anjitis ile gelişir. Septal perforasyon ve semer burun gibi kemik destrüksiyonunun görülmesi için nekrotizan granülomatöz inflamasyon olması gerekir. Bu nedenle MPA'da görülmez. ANCA pozitif olan bir hastada semer burun varsa, hemen her zaman PR3-ANCA'dır (41).

Kardiyak hastalık EGPA'lı hastaların yaklaşık %50'sinde görülürken GPA veya MPA'lı hastaların %20'sinden azında görülür. Bulgular geçici kalp bloğu ve ventriküler hipokinezi ile infarktüs ve yaşamı tehdit eden miyokardit arasında değişir. Perikardit ve endokardit de gelişebilir.

Genellikle mononöritis multipleks paterninde olan periferik nöropati, en yaygın görülen nörolojik bulgudur ve en sık EGPA'da görülür. Santral sinir sistemi tutulumu daha nadirdir ve en sık meninkslerde vaskülit olarak görülür. Mezenterik iskemi ve nadiren intestinal perforasyon şeklinde görülen gastrointestinal tutulumda tipik olarak karın ağrısı ve dışkıda kan görülür. Pankreas ve karaciğerde vaskülit, klinik olarak pankreatit ve hepatiti taklit eder ve pankreas ve karaciğer enzimlerinin yükselmesine sebep olur.

#### 2.4. Anti-nötrofil Sitoplazmik Otoantikör (ANCA)

ANCA için serolojik test yapılması pauci-immün küçük damar vaskülit ve pauci-immün kresentik GN tanısında kullanışlı bir testtir ancak hastanın diğer özellikleri de yorumlanmalıdır (42–46). ANCA için laboratuvar testleri indirekt immüno florasan mikroskopik tahlili (İFA) ve enzim immün tahlili (EİA) içermelidir (43). İFA, normal insan nötrofillerini substrat olarak kullanarak iki majör boyanma paterni oluşturur: sitoplazmik ANCA (c-ANCA) ve perinükleer ANCA (p-ANCA). EİA ile çoğu c-ANCA proteaz 3'e (PR3-ANCA) spesifite gösterirken çoğu p-ANCA ise miyeloperoksidaz'a (MPO-ANCA) spesifite gösterir. Yeterli tanı doğruluğu için, tüm ANCA serolojik testlerinin EİA gibi antijen spesifitesi için immünokimyasal analizini içermesi gerekir. (43) Pozitif sonuçlar tamamen sağlıklı bireylerde nadir olmakla birlikte, diğer inflamatuvar (özellikle lupus) böbrek hastalıklarında yaklaşık %25 (genellikle bir p-ANCA paterni ile) yanlış pozitif İFA sonucu ve yaklaşık %5 (genellikle düşük titrede olmak üzere) yanlış pozitif EİA sonucu olabilir (44).

ANCA testi AAV için iyi bir duyarlılığa (%80-%90) sahiptir. Özgüllük ve tahmini değer, hastaların nüfusu ve tahlilin kalitesine bağlıdır (42–46). ANCA'lar, pauci-immün kresentik glomerülo nefritlerde çok sık görülmekle birlikte anti-GBM kresentik glomerülo nefritlerin %25-30'unda ve %50 ve daha fazla kresent içeren idiyopatik kompleks kresentik glomerülo nefritlerin %25'inde pozitifdir (40–47). Bu hastaların bazılarında membranöz glomerülopati ve IgA nefropatisi gibi ANCA ile komplike iyi tanımlanmış immün kompleks glomerülo nefrit mevcuttur. Buna karşılık diğerlerinde henüz kategorize edilememiş non-lupus IgG baskın immün kompleks hastalığı mevcuttur. Eş zamanlı ANCA ve Anti-GBM antikörleri olan hastalar yalnız ANCA pozitifliği olan hastalardan daha kötü bir prognoza sahiptir.

Tablo-3, farklı AAV klinik fenotiplerinde PR3 / c-ANCA ve MPO / p-ANCA sıklığını göstermektedir. PR3 / c-ANCA, GPA'da en yaygın olan ANCA tipi iken MPO / p-ANCA ise EGPA ve renal sınırlı pauci-immün kresentik glomerülo nefritte en yaygın olan ANCA tipidir. Coğrafi bölgeler arasında farklılıklar olmasına rağmen MPA olan hastalarda PR3-ANCA ve MPO-ANCA daha eşit bir dağılıma sahiptir. EGPA olan hastalar ise en az ANCA pozitif olan

gruptur. EGPA olan hastalarda ANCA pozitifliği, glomerülonefrit varsa (%75) glomerülonefrit olmayanlara (%26) nazaran daha fazladır (48). ANCA özgüllüğü, vaskülitin klinik fenotipi ile ilişkilidir. Böbrek sınırlı hastalığa sahip hastaların çoğunluğunda MPO-ANCA pozitifliği (%81) mevcuttur (41). Destrüktif üst solunum yolu hastalığı olan hastalarda, özellikle de semer burun olanlarda PR3-ANCA pozitifliği daha yüksek düzeylerde (~%90) görülür (40). Vaskülit, böbrek sınırlı varyanttan gastrointestinal veya solunum yollarını içerecek şekilde genişletildiğinde, MPO-ANCA pozitifliği daha az sıklıkta görülürken PR3-ANCA pozitifliği artmaktadır (40,41).

**Tablo-3:** Küçük damar vaskülitlerinde ANCA serolojisi

Hastalık	Sıklık (%)		
	PR3 / c-ANCA	MPO / p-ANCA	Negatif
GPA	70	25	5
MPA	40	50	10
EGPA	5	40	55
Renal Sınırlı	20	70	10

PR-3, proteinaz-3; c-ANCA, sitoplazmik anti-nötrofil sitoplazmik antikor; MPO, myeloperoksidaz; p-ANCA, perinükleer anti-nükleer sitoplazmik antikor; GPA, granüloamatöz polianjitis; MPA, mikroskopik polianjitis; EGPA, eozinofilik granüloamatöz polianjitis

ANCA titrelerinde değişiklikler hastalık aktivitesi ile ilişkilidir ancak yanıltıcı belirteçler değildir ve bu nedenle dikkatli bir şekilde yorumlanması gerekir (44–49). Genellikle ANCA titreleri tedavi ile azalır ve hastalık rekürrensinde ya da öncesinde yükselir. ANCA titrelerinde artış, alevlenme bulgularını desteklediği için dikkatli değerlendirme yapılmalı ancak klinik bulgular eşlik etmeden titre artışı temelinde tedavide değişiklik yapılmamalıdır. Yeni bir rapor epitop-spesifik deneylerin hastalık sonucunun tahmini ile çok daha iyi korelasyon gösterdiğini düşündürmektedir. Belirli epitop özelliklerine sahip MPO-ANCA'lar sadece aktif hastalığı olan hastalarda oluşur, remisyon ile kaybolur ve relaps ile tekrar ortaya çıkar. Oysa diğer özgünlüğe sahip MPO-ANCA hastalık remisyonu sırasında kalır.

Pauci-immün kresentik nekrotizan GN ve pauci-immün küçük damar vaskülitlerinin %10-20'si ANCA negatiftir. Bu hastaların klinikopatolojik ve sonuç karakteristikleri ANCA pozitif hastalardan farklılık göstermez (50). Daha önce de sözü edilen epitop özel tetkikler, mevcut klinik tetkiklerle negatif olan sınırlı epitop özgüllüğüne sahip MPO-ANCA'lı bazı AAV hastalarında maskeleyen faktörünü ortadan kaldırarak hassas tetkiklerle saptayabilir (14).

İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH), romatoid hastalık, kronik inflamatuvar karaciğer hastalığı, bakteriyel endokardit ve kistik fibrozis gibi vaskülit dışı inflamatuvar süreçlerde de ANCA pozitif olabilir. İBH'ta ANCA özgünlüğü PR3 veya MPO'ya karşı olmayabilir ancak laktoferrin, katepsin G ve anti-bakterisidal / permeabilite artırıcı protein gibi diğer nötrofil antijenlerine karşı olabilir.

## **2.5. Patoloji**

ANCA ilişkili GN (ANCA-GN) tanısında pozitif ANCA testi ve hızlı ilerleyen GN tablosu tanısal olsa da böbrek biyopsisi ile histolojik doğrulama altın standarttır.

Pauci-immün küçük damar vaskülitinin akut vasküler lezyonunda genellikle lökosit infiltrasyonu ve lökositoklazın eşlik ettiği segmental fibrinoid nekroz vardır (1,2,51–54). Erken vaskülitik lezyonlarda nötrofil infiltrasyonu görülür ancak bu hücreler hızla yerlerini predominant mononükleer lökositlere bırakır. Akut nekrotizan lezyonlar, sklerotik lezyonlara dönüşür ve tromboz ile komplike olabilirler.

Bu fokal nekrotizan lezyonlar çok farklı damarları tutabilir, böylece çok farklı semptom ve bulgu gelişmesine sebep olur. Örneğin, glomerüler kapillerlerin tutulması nefrite; alveoler kapillerlerin tutulması pulmoner hemorajiye; dermal venüllerin tutulması purpuraya; üst solunum mukoza venüllerin tutulumu rinit ve sinüzite; abdominal visseral arterlerin tutulumu karın ağrısına; epinöral arterlerin tutulması mononöritis multiplekse sebep olur.

Pauci-immün küçük damar vaskülitlerinin glomerüler lezyonu genellikle kresent formasyonunun olduğu nekrotizan glomerülonefrittir (1,2,51–54). Erken hafif lezyonlarda küçük kresentlerin eşlik ettiği ya da etmediği segmental fibrinoid nekroz görülür. Ciddi akut lezyonlarda çevresel

kresentler ile birlikte global nekroz görülebilir. ANCA-GN olan hastaların 181 böbrek biyopsi örneklerinden oluşan bir grubun %90'ında glomerüllerin ortalama %50'sini etkileyen glomerüler kresentler mevcuttur (28). Nekrotik olmayan segmental hasarlı glomerüllerde ve nekroz olmayan glomerüllerde tipik olarak hafif histolojik anormallikler vardır veya histolojik anormallik yoktur.

Daha önce de belirtildiği gibi, anti-GBM kresentik glomerülo nefrit hastalarının yaklaşık dörtte biri ve immün kompleks aracılı kresentik glomerülo nefritlerin yaklaşık dörtte biri ANCA pozitifdir (40). Buna karşılık kresentik olmayan immün kompleks hastalarının %5'inden azında ANCA pozitif olacaktır. Bu nedenle, hastalar immün kompleks glomerülo nefriti olsa bile ANCA varlığı artmış kresent varlığı ve glomerüler kapillerler dışı damarlarda inflamasyon ile ilişkilidir. AAV glomerülo nefritler için histopatolojik bir sınıflandırma ileri sürülmüştür: Fokal sınıf ( $\geq$ %50 normal glomerül), kresentik sınıf ( $\geq$ %50 selüler kresentik glomerül), sklerotik sınıf ( $\geq$ %50 global sklerotik glomerül), mikst sınıf (baskın glomerüler özellik yok) (54). 5 yıllık böbrek sağkalımı; fokal sınıf için %93, kresentik sınıf için %76, mikst sınıf için %61, sklerotik sınıf için %50 idi. Bu sınıflandırmanın yararını daha iyi anlamak için doğrulama çalışmaları devam etmektedir.

Glomerülo nefrite ek olarak, AAV olan hastalarda en çok interlobuler arterleri etkileyen renal arterit ve vasa rektaları etkileyen medüller anjitis olabilir. Medüller anjitis nadir bir komplikasyon olmasına rağmen papiller nekroza sebep olabilecek kadar şiddetli olabilir.

GPA ve EGPA olan hastalarda nekrotizan küçük damar vaskülitlerine ek patolojik lezyonlar olabilir (1–4). GPA'nın nekrotizan granümatöz inflamasyonu en sık solunum yollarında görülür ve genellikle dağınık çok çekirdekli dev hücreler de dahil olmak üzere, nötrofiller, lenfositler, monositler ve makrofajların karışın infiltratları ile çevrili nekroz bölgeleri ile karakterizedir. GPA lezyonlarında çeşitli sayılarda eozinofil görülebilir ancak bu EGPA'nın nekrotizan granümatöz inflamasyonunda daha dikkat çekicidir. Eozinofiller, EGPA vaskülitik lezyonlarında tipik olarak belirgindir ancak patognomonik değildir çünkü çok sayıda eozinofil, GPA, MPA, poliarteritis nodoza ve diğer vaskülitlerde de görülebilir.

### 2.5.1. Histopatolojik Sınıflandırma

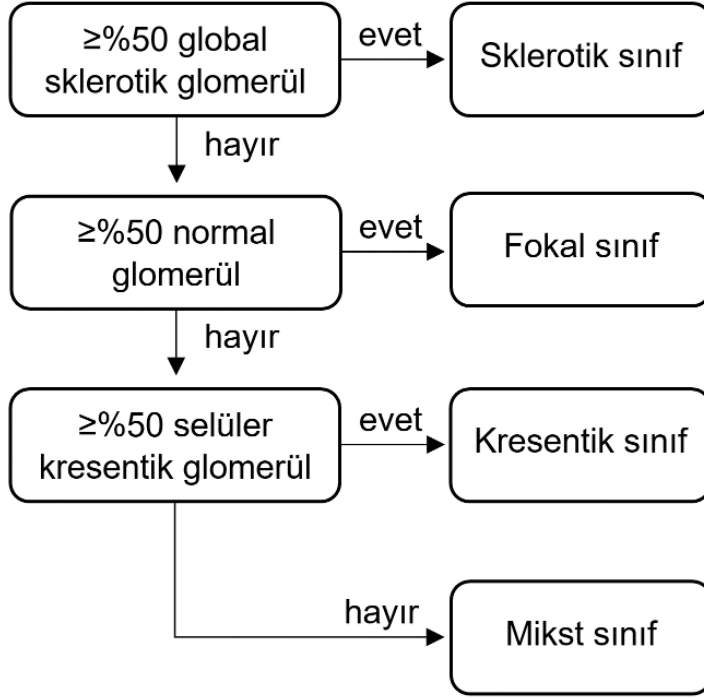
Önerilen sınıflandırma, ışık mikroskopisi ile değerlendirilen glomerüller patolojiye dayanmaktadır. Sınıflandırma için doku örneklerinin yeterliliği ve histopatolojik teknikler şarttır. En az 10 tam glomerülün olması yeterli kabul edilir (54). Yapılan bir çalışmada ise böbrek biyopsisinde 3 – 9 glomerül olan hastaların da bu histopatolojik sınıflandırma ile değerlendirilebileceği gösterilmiştir (55). Böbrek histopatolojisini incelemek için hematoksilen-eozin, metenamin gümüş ve periyodik asit-schiff boyaması minimum gereksinimdir. Masson trikrom boyama, fibrinoid nekroz, akut tübüler nekroz ve interstisyel fibrozu göstermek için yararlı olabilir ancak önerilen sınıflandırma şeması için gerekli değildir (54).

Sınıflandırma dört genel kategori etrafında oluşturulmuştur: Fokal, kresentik, sklerotik ve mikst. Fokal, kresentik ve sklerotik olarak isimlendirilen kategoriler sırasıyla normal glomerül, kresentik ve global sklerotik glomerüllerin baskınlığına dayanmaktadır. Mikst kategorisi ise glomerüller bir özellik baskınlığı bulunmayan heterojen bir glomerül fenotipini temsil eder. Fokal sınıftaki biyopsiler  $\geq$ %50 normal glomerül içerir. Kresentik sınıftaki biyopsiler  $\geq$ %50 kresentik glomerül içerir. Sklerotik sınıftaki biyopsiler  $\geq$ %50 global sklerotik glomerül içerir. Kalan tüm biyopsiler ise baskın glomerüller bir fenotip ile karakterize edilemez ve mikst sınıfı oluşturur (54). Biyopsilerdeki glomerüller lezyonların skorlaması şekil-2'deki akış şemasına göre yapılmalıdır.

**Tablo-4:** ANCA ilişkili glomerülo nefrit histopatolojik sınıflandırması

Sınıf	Dahil edilme kriteri*
Fokal	$\geq$ %50 normal glomerül
Kresentik	$\geq$ %50 selüler kresentik glomerül
Sklerotik	$\geq$ %50 global sklerotik glomerül
Mikst	$<$ %50 normal, $<$ %50 kresentik, $<$ %50 global sklerotik

\* Dört grup için de immünflorasan mikroskopide pauci-immün boyanma paterni ve ışık mikroskopisinde nekrotizan veya kresentik glomerülo nefrit olan  $\geq$ 1 glomerül saptanması gereklidir.



**Şekil-2:** Histopatolojik sınıflandırma akış şeması

## 2.6. Ayırıcı Tanı

ANCA ilişkili küçük damar vaskülitleri, benzer bulgu ve semptomlar üretebilen küçük damar vaskülitlerinin diğer formlarından ayırt edilmelidir (2). Ek olarak, MPA, GPA ve EGPA ayırımı yapılmalıdır ancak bazı hastalarında kesin olarak başarılı olamaz ve tedavinin başlatılması için gerekli değildir. ANCA hastalığında görülen granümatöz inflamasyonun patolojik doğrulaması zordur çünkü küçük biyopsi örnekleri genellikle sadece nonspesifik akut ve kronik inflamasyon ve nekrozu gösterir. Dolayısıyla, radyolojik olarak gözlenen nodüler veya kaviteyonlu akciğer lezyonları veya nazal septumdaki destrüktif kemik lezyonları gibi histolojik lezyonlar dışındaki bulgular sık sık nekrotizan granümatöz inflamasyonun belirteçleri olarak hastaları kategorize etmek için kullanılır. Tedavinin toksisitesi nedeniyle ANCA hastalığının klinik ve serolojik kanıtları olsa bile vaskülitin patolojik onayı gereklidir. Bu cilt, kas, sinir, barsak ve böbrek gibi tutulum olan bölgelerden biyopsi ile yapılabilir. Hastada önemli böbrek tutulumu varsa, böbrek biyopsi bulguları da tedavi yanıtı ve klinik sonucu tahmin etmek için yararlı olabilir.

Küçük damar vaskülitlerinin tüm formları, nefrit, purpura, periferik nöropati, miyalji, artralji ve karın ağrısı gibi hastalığın klinik olarak ayırt edilemeyen ve örtüşen özelliklerini gösterme kapasitesine sahiptir. Tablo-5'te listelenen birtakım özellikler, küçük damar vaskülitlerinin bazı önemli kategorilerinin ayırt edilmesinde yararlı olabilir (2). Doğru ayırıcı tanı uygun hasta yönetimi için çok önemlidir, çünkü geçmişleri ve uygun tedavi çok değişkenlik gösterebilir. Örneğin, nefrit, artralji ve karın ağrısı ile gelen bir hasta IgA vaskülit (IgAV), MPA, kriyoglobulinemik vaskülit veya diğer küçük damar vaskülitlerinden biri olabilir. Birtakım serolojik ve patolojik gözlem doğru tanıya ulaşmada faydalı olabilir (Tablo-3). Pozitif ANCA testi (EİA ile doğrulanmış MPO-ANCA veya PR3-ANCA) MPA veya bir diğer pauci-immün küçük damar vaskülitini tanımasını destekler. Negatif ANCA testi ve pozitif kriyoglobulin testi (özellikle hipokomplementemi ve pozitif hepatit C serolojisi ile birlikte) kriyoglobulinemik vaskülit tanımasını destekler. Negatif ANCA testi, negatif kriyoglobulin testi ve normal kompleman düzeyleri, özellikle de hasta 21 yaşından genç ise IgA vaskülitini destekler. Bir hastanın yaşı, spesifik tanının olasılığını etkiler. Örneğin, 10 yaşından küçük purpura, nefrit ve artraljisi olan çocukların yaklaşık %80'inde IgA vaskülitidir. Buna karşılık aynı semptomların olduğu 60 yaş üstü hastalarda yaklaşık %80 AAV vardır. Ancak iki hastalık da her yaşta görülebilir.

Penisilamin, hidralazin ve propiltiourasil gibi bazı ilaçların levamizol ile karıştırılmış kokain gibi AAV'yi provoke edebileceği dikkate alınmalıdır (15,16). Yağ embolisi, alt ekstremitelerde döküntü ile küçük damar vaskülitlerini taklit edebilir ama ANCA testi negatiftir. Akciğer hemorajisi ve nefritin ayırıcı tanısında anti-GBM hastalığı ve/veya ANCA hastalığı vardır.



**Tablo-5:** Küçük damar vaskülitlerinin ayırıcı tanısı için bazı özellikler

Özellikler	MPA	GPA	EGPA	IgAV (HSP)	CV
Vaskülitik bulgu ve semptomlar	+	+	+	+	+
IgA dominant immün depolanma	-	-	-	+	-
Kanda ve damarlarda kriyoglobulinler	-	-	-	-	+
ANCA	+	+	+	-	-
Nekrotizan granülomlar	-	+	+	-	-
Astım ve eozinofili	-	-	+	-	-

MPA, mikroskopik polianjitis; GPA, granümatöz polianjitis; EGPA, eozinofilik granümatöz polianjitis; IgAV, immüoglobulin A vaskülit; HSP, Henoch-Schönlein purpura; CV, kriyoglobulinemik vaskülit; IgA, immüoglobulin A; ANCA, anti-nötrofil sitoplazmik antikor

## 2.7. Hastalığın Seyri

İmmünsupresif tedavi bulunmadan önce MPA ve GPA hastalarının sağkalım süreleri kötüydü ve hastaların çoğu bir yıldan önce ölüyordu. Uygun immünsupresif tedavi ile 5 yıllık böbrek ve hasta sağkalım oranı %65-75'lere yükselmiştir (56–58). Böbrek fonksiyonlarının uzun dönem korunmasındaki başarı, tedaviye başlandığı andaki serum kreatinin düzeyi ile ters koreledir. Bu durum erken tanı ve uygun tedavinin hemen başlanmasının önemini göstermektedir. Hasta sağkalım olasılığı pulmoner hemoraji ve sepsisin erken tedavisi ve hayatı tehdit eden enfeksiyonlara yol açan aşırı immünsupresif tedaviden kaçınılması ile artar. Enfeksiyonların da içinde bulunduğu tedaviye bağlı yan etkiler tanı sonrası birinci yılda önde gelen ölüm nedenidir (56). İleri yaş, tanı anında yüksek serum kreatinin düzeyi, pulmoner hemoraji ve özellikle de diyaliz bağımlı böbrek yetmezliği genel olarak kötü sonuç ile koreledir. Ancak diyaliz bağımlı böbrek yetmezliği bile erken agresif tedavi ile düzelebilir. Solunum yolu hastalığı ve PR3-ANCA, yüksek nüks oranlarının belirleyicileridir

(58). Histolojik olarak normal glomerül, glomerüler skleroz, interstisyel lökosit infiltrasyonu, tübüler nekroz ve tübüler atrofi gibi patolojik bulgular böbrek sağkalımı ile koreledir (53,54). Histolojik olarak normal glomerül sayısının veya selüler kresentik glomerül sayısının fazla olması, global sklerotik glomerül oranının yüksek olmasından daha iyi prognoz ile koreledir. Aktif inflamatuvar lezyonlar tedavi ile baskılanabilir, oysa tedavi başlangıcında kronik hasarın olması geri dönüşümsüz olabilir.

Ciddi glomerülonefrit geliştiğinde MPA, GPA veya EGPA ve böbrek sınırlı pauci-immün kresentik glomerülonefritte böbrek prognozu benzerdir. Ancak böbrek tutulumu, EGPA olan hastalarda daha az ve genellikle daha az şiddetlidir. Kardiyak tutulum, EGPA olan hastalarda en sık ölüm nedeni iken MPA ve GPA olan hastalarda nadiren mortaliteye neden olur. GPA'nın lokalize ağrısız hastalıktan fulminan multisistemik hastalığa klinik belirtileri geniş bir spektrumu vardır. Örneğin, bazı hastalarda üst solunum yollarına veya üst ve alt solunum yollarına sınırlı hastalığı vardır. Böyle sınırlı hastalıklar, önemli böbrek tutulumu olan sistemik hastalıklardan daha iyi huylu bir seyre sahip olabilir ve daha az agresif tedavi gerektirebilir.

Daha fazla böbrek yetmezliği ve başlangıçta daha fazla kronik renal patolojik değişiklik olsa bile MPO-ANCA'lı hastalarda PR3-ANCA'lı hastalardan biraz daha iyi böbrek sağkalımı vardır. PR3-ANCA'lı hastalarda MPO-ANCA'lı hastalardan daha fazla ekstrarenal organ bulguları (özellikle solunum yolu hastalığı), daha fazla nüks riski ve daha fazla mortalite görülür. ANCA hastalığının kategorisi ne olursa olsun, böbrek sağkalımının en iyi klinik belirleyicisi tanı sırasındaki glomerüler filtrasyon hızı (GFR)'dir. Yapılan çalışmalarda bazal böbrek fonksiyonu ve böbrek histolojisi kombinasyonunun tek başına bazal renal fonksiyona göre böbrek sağkalımını belirlemede daha iyi belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (51,53,57,59–64).

## 2.8. Tedavi

Tedavide amaç hafif hastalığı aşırı tedavi etmek, şiddetli hastalığı ise az tedavi etmek olmamalıdır. GPA, MPA, EGPA ve renal sınırlı pauci-immün GN olan hastalarda glomerülonefrit, böbrek yetmezliğine sebep olmak için yeterince şiddetlidir ve immünsupresif tedavi endikasyonudur. AAV ile birlikte anti-GBM hastalığı ya da immün kompleks hastalığı varsa sadece AAV olan hastalarla benzer şekilde tedavi edilmelidir. Tedavi üç aşamada gerçekleşir: remisyon indüksiyonu, remisyon korunması ve nüks tedavisi (65) (Şekil-3).

### 2.8.1. İndüksiyon Tedavisi

Kortikosteroidlerin tek başına indüksiyon tedavisi olarak kortikosteroidlerin siklofosfamid gibi bir sitotoksik ajan ile kombinasyonu kadar etkili olmadığına dair konsensus vardır (66–73). Kortikosteroid ve siklofosfamid kombine tedavisi hastaların yaklaşık %75'inde 3 ayda, %90'ında ise 6 ayda remisyon sağlar. Kombine indüksiyon rejimlerinin özellikleri kullanılan ajanlara, dozlara, uygulama yolu ve süresi ile ilgili olarak çeşitlilik gösterir. Bir indüksiyon yaklaşımında 3 gün 7 mg/kg/gün intravenöz (IV) metilprednizolon ile başlanır ve 1 mg/kg/gün oral prednizolon ile devam edilir. Steroid dozu azaltılarak gün aşırı tedaviye geçilir ve tedavi 3-4 ay içinde kesilir (66). Alternatif olarak kortikosteroidler 1 mg/kg/gün prednizolon şeklinde uygulanabilir ve 3 ay içerisinde 0,25 mg/kg/gün'e doz azaltılır. (70) Kortikosteroid tedavi 2 mg/kg/gün oral siklofosfamid ile kombine edilir veya IV siklofosfamid 0,5 g/m<sup>2</sup>/ay başlanarak lökosit sayımından 2 hafta sonra en düşük 3000 hc/mm<sup>3</sup> hedefi ile 1 g/m<sup>2</sup>/ay dozuna çıkılır. Oral siklofosfamid dozu 60 yaş üstü hastalarda 25 mg azaltılabilir. (70) Avrupa Vaskülit Çalışma Grubu tarafından yapılan bir karşılaştırma (CYCLOPS çalışması) IV siklofosfamid tedavisinin oral siklofosfamid tedavisi ile benzer remisyon oranlarına sahip olduğunu göstermiş (74).

FDA (U.S. Food and Drug Administration) iki çalışmanın sonuçlarını baz alarak rituksimab tedavisini AAV için indüksiyon tedavisi olarak onaylamıştır (72,73). RAVE (The Rituximab for ANCA-associated Vasculitis) çalışması, 4 doz 375 mg/m<sup>2</sup> rituksimab ve prednizolon alan hastalar ile oral siklofosfamid ve prednizolon alan hastaların 6 aylık tüm tedavileri arasında

remisyon oranında farklılık olmadığını (rituksimab kolunda %64, siklofosfamid kolunda %55) göstermektedir. RITUXVAS çalışmasında 6-10 doz siklofosfamid infüzyonunu takiben azatioprin idamesi ile idame tedavisi olmaksızın 4 doz 375 mg/m<sup>2</sup> rituksimab ile 2 doz siklofosfamid infüzyonu kombinasyonu karşılaştırılmıştır. İki grup arasında 12 aylık remisyon oranlarında farklılık saptanmamıştır. RAVE ve RITUXVAS çalışmalarının her ikisinde de güvenlik açısından siklofosfamide üstünlük gösterilmemişken yüksek yan etki oranları bu durumu gölgelemiştir. Bu durum hayal kırıklığına sebep olmaktadır çünkü hedeflenmiş B hücre tedavisinin geniş spektrumlu immünsupresyondan daha az yan etki oluşturma umudu vardı.

Plazma değişimi hayatı tehdit edici pulmoner hemorajisi olan hastalarda (75) ve tanı anında diyaliz bağımlı böbrek yetmezliği olan hastalarda yararlı olabilir (76). Tarihsel kontrollerde %50 mortalitesi olan pulmoner hemoraji ile erken plazma değişimi ile tedavi edilen pulmoner hemorajisi olan 20 hastanın 20'sinde de pulmoner hemorajinin çözüldüğü görülmektedir (75). Avrupa Vaskülit Çalışma Grubu (MEPEX) tarafından yapılan bir çalışmada serum kreatinin düzeyi 500 mmol/L'den yüksek olan hastalarda indüksiyon tedavisi olarak metilprednizolon veya plazma değişiminin etkinliği değerlendirilmiştir (76). Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, bu popülasyonda pulse metilprednizolon ile karşılaştırıldığında plazma değişiminin böbrek yetmezliği iyileşme hızını artırdığını göstermektedir. Hasta sağkalımı ve yan etkiler plazma değişimi alan ya da almayan hastalarda benzerdir. Plazma değişimi, bir yılda son dönem böbrek yetmezliğine progresyon riskinin %24 azalması (%43'ten %19'a) ile ilişkilidir.

### **2.8.2. İdame Tedavi**

İndüksiyon tedavisinin süresi ve idame tedavisinin yoğunluğu, toksik yan etkilerin azaltılabilmesi için mümkün olduğunca düşürülmelidir. AAV'nin nüks etme eğilimi nedeniyle bu zor bir mücadeledir. Siklofosfamid dozunun azaltılması için oral yolda ziyade IV yoldan daha az miktarda siklofosfamid verilmesi (66), 3-6 ay sonra daha az toksik bir idame ilaç verilmesi (70) ve nüks riski düşük hastalarda tedaviyi erken sonlandırma gibi birtakım yaklaşımlar kullanılmıştır. IV siklofosfamid rejimlerinde oral yolla verilen toplam

siklofosfamid dozunun 1/2-1/3'ü verilir. Ancak uzun süreli takiplerde oral siklofosfamid ile tedavi edilen grupta artmış lökopeni pahasına uzun süreli nöksler görülmüştür (77). Siklofosfamid dozunun azaltılması için diğer bir yaklaşım 3-6 aylık tedaviden sonra azatioprin tedavisine geçmektir (54,70). Avrupa Vaskülit Çalışma Grubu tarafından yapılan CYCAZAREM (Cyclophosphamide or azathioprine as a remission therapy for vasculitis) çalışmasında 3-6 aylık tedaviden sonra siklofosfamid yerine 2 mg/kg/gün azatioprin kullanılmıştır ve çalışma sonunda relaps oranında değişiklik saptanmamıştır (70). Randomize kontrollü bir çalışmada azatioprin 2 mg/kg/gün, mikofenolat mofetil (MMF) 2 g/gün ile karşılaştırılmış ve azatioprin grubu ile karşılaştırıldığında MMF grubunda relapsın daha fazla olduğu görülmüştür. Yan etkiler, hastalık aktivite skoru, GFR ve proteinüride gruplar arası farklılık görülmemiştir (78).

Siklofosfamid dozu alternatif indüksiyon tedavileri ile de azaltılabilir. Fransız Vaskülit Çalışma Grubu, GPA ve MPA hastalarında idame tedavisi olarak metotreksat ile azatioprin karşılaştırmıştır (79). Bu çalışmada remisyon idamesinde metotreksat azatioprin kadar etkili bulunmuştur ancak daha az yan etkisi yoktur. Ayrıca metotreksat düşük GFR'li hastalarda kullanılmamalıdır. Uygun bir alternatif ise özellikle düşük nöks riski olan hastalarda hasta tam remisyonunda ise indüksiyon tedavisinin 6-12 ayda kesilmesidir (58).

Her 4 ila 6 ayda bir rituksimab reinfüzyon stratejilerini savunanlar olmasına rağmen (80,81) en az dört nedenden dolayı tekrarlayan rituksimab kullanımlarında remisyon idamesinde azalmalar olur. İlk olarak, RAVE çalışmasındaki 18 aylık veriler, 6 aylık oral siklofosfamid ve 12 aylık azatioprin tedavileri karşılaştırıldığında eşit etkinlik ve yan etki profiline sahip olduğunu gösterir. Böylece rituksimab yaklaşımı önemli yan etkiler olmadan olmaz. İkinci olarak özellikle de MPO-ANCA hastaları üzere hastaların bir kısmında remisyon idame tedavisine gerek olmayabilir. Aksine, onların dikkatli bir destekleyici bakıma ihtiyacı olabilir. Üçüncü olarak rituksimabda, yapısının bir parçası olarak önemli miktarda immünojenik fare proteini mevcuttur. Bu nedenle artan sayıda hastada bu biyolojik ajana karşı duyarlılık oluşur ve bazılarında serum hastalığı benzeri hastalık gelişir. Böylece bu hastaların

klirik hastalık aktivitesi nedeniyle rituksimab gereksinimi olduğunda rituksimab bir seçenek olmaktan çıkar. Dördüncü olarak rituksimabın harcanması bazı hastalarda engelleyici olabilir.

Trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) gibi antimikrobiyal ajanların remisyon idamesindeki rolü tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda yararlı olduğu ileri sürülürken diğer çalışmalarda nüks olasılığında artış nedeniyle yararlı olmayacağını ileri sürmektedir (82,83). TMP-SMX, özellikle üst solunum yolu hastalığı olanlarda yararlı olabilir ancak sistemik vaskülit ya da glomerülonefritlerin indüksiyon veya idame tedavisi için etkinliği kanıtlanmış siklofosfamid, azatioprin gibi immünsupresif ilaçlar olmadan kullanılmamalıdır.

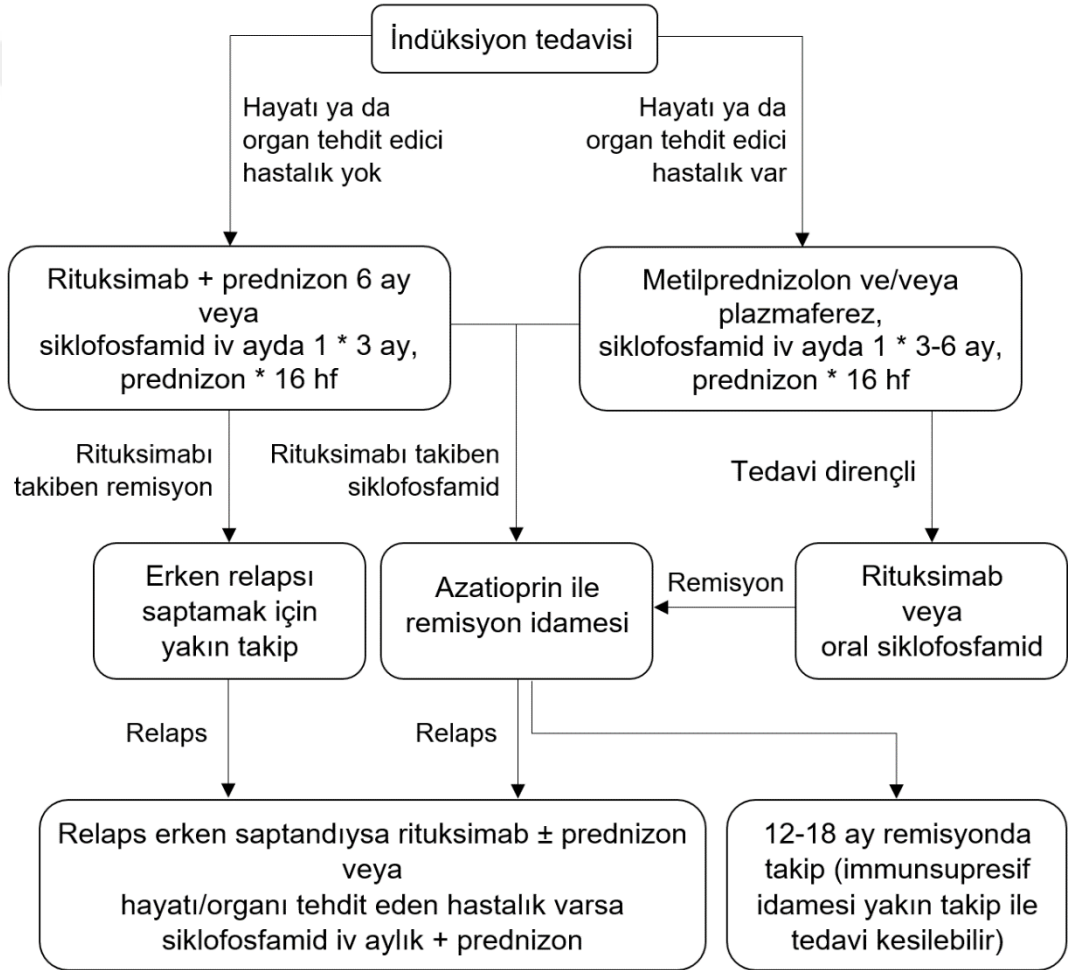
### **2.8.3. Relaps Tedavisi**

AAV hastalarının yaklaşık %25-50'sinde birkaç yıl içerisinde nüks yaşanır. Nüksler sadece ANCA titresinde artış ile değil, tekrarlayan hastalığın klinik ve patolojik kanıtlarına dayanılarak teşhis edilir (49). Ancak ANCA titresindeki artış nüks olasılığını artırır ve bazı kesimlerce ANCA titresinde en az 4 kat artış varsa preemtif immünsupresif tedavi verilmesi savunulur (49). Yine bazı kesimler ise immünsupresif tedaviyi artırmak için klinik veya patolojik kanıtları tercih etmektedir (66).

Gözlemsel veriler nüksler için en iyi tedavinin rituksimab olabileceğini düşündürmektedir. Nükslerde rituksimab kullanımının siklofosfamid kullanımına üstün olduğunu destekleyen kanıtlar vardır. Nüks tedavisinde en sık indüksiyon tedavisine benzer tedaviler kullanılır ancak daha az yoğun ve daha az toksik tedaviler yeterli olabilir (51,66,67). Relaps tedavisinde rituksimab ve siklofosfamid tedavisine ek olarak azatioprin, MMF, metotreksat veya dirençli hastalığı olan hastalar için özel olarak bu ilaçların kombinasyonları da dahil olmak üzere birtakım tedaviler kullanılabilir.

Özellikle nüks riski çok düşük olan hastalar olmak üzere bazı hastalarda uzun süreli tedavi gerekmeyebilir. Glomerüler Hastalık Ortak Ağı (GDCN), prospektif gözlemsel çalışmalarda PR3-ANCA hastalar ve solunum yolu hastalığı olan hastalarda nüks relatif riski artmıştır. MPO-ANCA hastalar ve AC veya kulak, burun ve boğaz hastalığı olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında nüks riski 3 kat artmıştır. PR3-ANCA ve akciğer

hastalığının en önemli belirleyicileri olduğu nüks eden hastalık modeli Fransa'da bir takip çalışmasında ayrı bir kayıt defterinde araştırıldı (84). Böylece çok daha az nüks riski olan hastalarda tüm tedavi kesilebilir. Hasta ve hekim, erken nüks riskini tespit edilebileceği bir izlem sürdürebilir. Böylece, çok daha düşük nüks riski olanlarda, hasta ve hekimin, erken nüks riskinin tespit edildiği bir izleme seyri izlemesi koşuluyla, tüm tedavi durdurulabilir. Örneğin hematüri nüksünü takip etmek için evde idrar çubuğu testi kullanılabilir. Remisyon indüksiyon tedavisine rağmen nüks riski %10 ila %15 düzeylerindedir.



**Şekil-3:** ANCA ilişkili vaskülitlerde önerilen tedavi akış şeması

## 2.9. Transplantasyon

Böbrek nakli AAV nedeni son dönem böbrek yetmezliğinde kontrendike değildir. Çok merkezli bir çalışmada, vaskülit nüks oranı hasta yılı başına 0,02'dir (85). Nakil sırasındaki pozitif ANCA titresini transplante böbrekte tekrarlayan hastalık riskini artırmaz (86,87). Transplante böbrekte tekrarlayan ANCA glomerülo nefrit, native böbrekteki tekrarlayan hastalık ile benzer tepki verir (76). Native böbrek hastalığında olduğu gibi, ANCA titresinde artış ve aktif idrar sedimenti tekrarlayan glomerülo nefriti düşündürmelidir ancak tanı patolojik onay gerektirir.

Biz bu çalışmamızda böbrek tutulumu olan ANCA ilişkili vaskülitlerde sağkalım üzerine etkili faktörleri Güney Marmara Bölgesi'nde Bursa ve çevresindeki nüfusa hizmet vermekte olan Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi verileri ile ortaya koymayı amaçladık.



## GEREÇ VE YÖNTEM

1987 – 2017 yılları arasında yapılan 1954 böbrek biyopsisi içerisinde kresentik nekrotizan glomerülo nefrit patolojik tanısı alan veya ANCA ilişkili vaskülit tanısı ile takip edilen 111 hasta retrospektif tarandı. Hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden verilerine ulaşılamayan 20 hasta ve böbrek biyopsisi olmayan 34 hasta dışlandı. Böbrek biyopsisi yapılan ANCA ilişkili vaskülit tanısı alan veya ANCA negatif olmasına rağmen klinik olarak MPA, GPA veya AAV'yi destekleyen 47 hasta çalışmaya dahil edildi.

Bu araştırma, Helsinki Deklarasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 29.03.2016 tarih ve 2016-5/6 nolu karar ile onay alındıktan sonra çalışmaya başlandı.

Olguların yaş, cinsiyet, başvuru mevsimi, tanı türü, böbrek biyopsisi patolojisindeki glomerül sayısı, normal glomerül sayısı ve yüzdesi, global sklerotik glomerül sayısı ve yüzdesi, kresentik glomerül sayısı ve yüzdesi, ANCA serolojisi, hepatit serolojisi, başvuru kreatinin ve eGFR, tedavi sonrası birinci yıl kreatinin, başvuru 24 saatlik idrarda protein, başvuru lökosit, nötrofil, lenfosit, hemoglobin ve trombosit, albümin, sedimentasyon, CRP, IgG, IgA, IgM, kompleman düzeyleri, tedaviye birinci yıl yanıtları, eşlik eden hastalıkları, akciğer tutulumu olup olmadığı, plazmaferez ihtiyacı olup olmadığı, sağkalım süreleri kaydedildi. Klinik tanıları, 2012 Chapel Hill sistemik vaskülit isimlendirme konusundaki fikir birliği konferansına dayanmaktadır (4).

Böbrek biyopsileri ışık mikroskopisi ve immüno florans analiz ile değerlendirildi.

Histopatolojik sınıflandırma, Berden ve arkadaşlarının tanımladığı sınıflandırmaya göre yapıldı (54). Böbrek biyopsileri; sklerotik glomerül yüzdesi  $\geq$ %50 ise sklerotik, normal glomerül yüzdesi  $\geq$ %50 ise fokal, kresentik glomerül yüzdesi  $\geq$ %50 ise kresentik ve normal glomerül yüzdesi  $<$ %50, kresentik glomerül yüzdesi  $<$ %50, sklerotik glomerül yüzdesi  $<$ %50 ise mikst olarak sınıflandırıldı. Yapılan diğer çalışmalarda kresentik ve mikst grup

prognozları benzer olduğu ve olgu sayımızın kısıtlı olması nedeniyle histopatolojik sınıflandırmanın prognostik değerinin incelenmesinde kresentik ve mikst grup birlikte ele alındı.

Olgular tanı türlerine göre GPA, MPA ve AAV olarak, histopatolojik sınıflandırmalarına göre fokal, kresentik, sklerotik ve mikst olarak gruplandırıldı.

Olgular yaşlarına göre  $\leq 40$ , 41-60 ve  $>60$  olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

ANCA testleri, başvuru anında hem indirekt immüno Floresans hem de ELİSA tetkikleri kullanılarak yapıldı.

eGFR (tahmini glomerüler filtrasyon hızı), MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formülü ile hesaplandı.

Prognostik kriter olarak birinci yıl tedavi yanıtları (remisyon, son dönem böbrek yetmezliği [SDBY] ve mortalite) dikkate alındı.

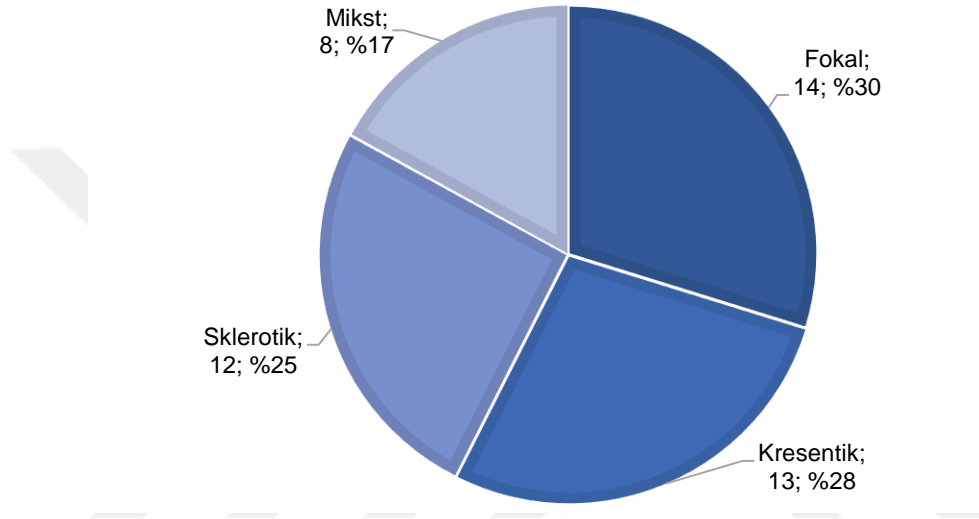
Tüm olgular için en az 1 yıllık prognoz gözlemi yapıldı.

Verilerin istatistiksel analizi Windows için IBM SPSS 23.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, medyan, frekans, standart sapma, oran) ile kategorik değışkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi, normal dağılım göstermeyen değışkenlerin grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney ve Kruskal-Wallis testleri ve sağkalım analizinde Kaplan-Meier testi kullanıldı. P değeri  $<0,05$  ise farklılıklar anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

47 olgunun 20'si GPA, 23'ü MPA ve 4'ü AAV olarak tanı almıştır.

Böbrek biyopsi materyallerindeki glomerül bulgularına göre yapılan histopatolojik sınıflandırma ile 47 olgunun 14'ü fokal, 13'ü kresentik, 12'si sklerotik ve 8'i mikst grupta yer aldı (Şekil-4 ve Tablo-6).



**Şekil-4:** Olguların histopatolojik sınıflandırmaya göre dağılım grafiği

Olguların 17'si kadın, 30'u erkek idi. Histopatolojik gruplardan fokal grupta 5 kadın, 9 erkek; kresentik grupta 2 kadın, 11 erkek; sklerotik grupta 6 kadın, 6 erkek; mikst grupta 4 kadın, 4 erkek olgu mevcuttu (Tablo-6).

Olguların ortalama yaşları  $51,4 \pm 13,1$  yıl; fokal, kresentik, sklerotik ve mikst gruplarda yer alan olguların ortalama yaşları ise sırasıyla  $51,7 \pm 12,8$  yıl,  $48,2 \pm 11,6$  yıl,  $51,2 \pm 17,5$  yıl,  $56,5 \pm 8,3$  yıl olarak saptandı (Tablo-6).

Olguların başvuru mevsimleri %29,8 (n=14) kış, %19,1 (n=9) ilkbahar, %17 (n=8) yaz ve %34 (n=16) sonbahar olarak saptandı. Başvuru mevsimleri ile birinci yıl tedavi yanıtları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,618).

Olguların 17'si (%36,2) PR3-ANCA pozitif, 24'ü (%51,1) MPO-ANCA pozitif, 6'sı (%12,8) ANCA negatif saptandı. Fokal gruptaki olguların 7'si PR3-ANCA pozitif, 7'si MPO-ANCA pozitif; kresentik gruptaki olguların 4'ü PR3-

ANCA pozitif, 5'i MPO-ANCA pozitif, 4'ü ANCA negatif; sklerotik gruptaki olguların 3'ü PR3-ANCA pozitif, 7'si MPO-ANCA pozitif, 2'si ANCA negatif; mikst gruptaki olguların 3'ü PR3-ANCA pozitif, 5'i MPO-ANCA pozitif saptandı (Tablo-6). Histopatolojik gruplar arasında ANCA serolojileri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p=0.281).

**Tablo-6:** Histopatolojik sınıflandırmaya göre başvurudaki demografik bilgiler, tanı türleri, ANCA serolojileri ve eGFR evreleri

	Fokal (n=14)	Kresentik (n=13)	Sklerotik (n=13)	Mikst (n=8)
Yaş (yıl)	51,7 ± 12,8	48,2 ± 11,6	51,2 ± 17,5	56,5 ± 8,3
Cinsiyet (E/K)	9/5	11/2	6/6	4/4
Tanı türü, n (%)				
GPA	7 (50)	5 (38,5)	3 (25)	5 (62,5)
MPA	7 (50)	5 (38,5)	8 (66,7)	3 (37,5)
AAV	0 (0)	3 (27,7)	1 (8,3)	0 (0)
ANCA serolojisi, n (%)				
PR3-ANCA	7 (50)	4 (30,8)	3 (25)	3 (37,5)
MPO-ANCA	7 (50)	5 (38,5)	7 (58,3)	5 (62,5)
ANCA negatif	0 (0)	4 (30,8)	2 (16,7)	0 (0)
Başvuru eGFR evresi (ml/dk/1,73m <sup>2</sup> ), n (%)				
≥60	3 (21,4)	0 (0)	2 (16,7)	1 (12,5)
30-59	5 (35,7)	3 (25)	1 (8,3)	1 (12,5)
15-29	4 (28,6)	6 (50)	4 (33,3)	4 (50)
<15	2 (14,3)	3 (25)	5 (41,7)	2 (25)

GPA, granümatöz polianjitis; MPA, mikroskobik polianjitis; AAV, anti-nötrofil sitoplazmik antikor ilişkili vaskülit, ANCA, anti-nötrofil sitoplazmik antikor; PR3-ANCA, proteinaz 3 spesifik ANCA; MPO-ANCA, miyeloperoksidaz spesifik ANCA; eGFR, tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Tanı türlerinin (MPA, GPA, AAV) ve ANCA serolojilerinin (PR3-ANCA, MPO-ANCA, ANCA negatif) birinci yıl tedavi yanıtları (remisyon, son dönem böbrek yetmezliği [SDBY], ex) üzerindeki etkisi değerlendirildi. (Tablo-7). Tanı türlerinin ve ANCA serolojilerinin birinci yıl tedavi yanıtları üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p=0,213$ ,  $p=0,10$ ).

Histopatolojik sınıflandırmanın birinci yıl tedavi yanıtları (remisyon, SDBY, ex) üzerindeki etkisi değerlendirildi. (Tablo-7). Fokal, kresentik+mikst ve sklerotik gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,046$ ). İkili grup karşılaştırılmalarında remisyon oranları ve SDBY oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,013$ ). Remisyon oranları ve ex oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,356$ ). SDBY oranları ve ex oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,553$ ).

**Tablo-7:** Olguların tanı türlerine, ANCA serolojilerine ve histopatolojik sınıflandırmalarına göre birinci yıl tedavi yanıtlarının dağılımı

	Remisyon (n=20)	SDBY (n=18)	Ex (n=9)
Tanı türleri, n (%)			
GPA	11 (55)	7 (35)	2 (10)
MPA	9 (39,1)	8 (34,8)	6 (26,1)
AAV	0 (0)	3 (75)	1 (25)
ANCA serolojisi, n (%)			
PR3-ANCA	9 (52,9)	6 (35,3)	2 (11,8)
MPO-ANCA	11 (45,8)	7 (29,2)	6 (25)
ANCA negatif	0 (0)	5 (83,3)	1 (16,7)
Histopatolojik Sınıflandırma, n (%)			
Fokal	10 (71,4)	2 (14,3)	2 (14,3)
Kresentik + Mikst	8 (38,1)	8 (38,1)	5 (23,8)
Sklerotik	2 (16,7)	8 (66,7)	2 (16,7)

SDBY, son dönem böbrek yetmezliği; GPA, granümatöz polianjitis; MPA, mikroskobik polianjitis; AAV, anti-nötrofil sitoplazmik antikor ilişkili vaskülit, ANCA, anti-nötrofil sitoplazmik antikor; PR3-ANCA, proteinaz-3 spesifik ANCA; MPO-ANCA, miyeloperoksidaz spesifik ANCA

Normal glomerül yüzdeleri ile birinci yıl tedavi yanıtları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,004$ ). Normal glomerül yüzdesinin yüksek olması prognoza olumlu yansımaktadır. İkili grup karşılaştırılmalarında remisyon oranları ve SDBY oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,002$ ). Remisyon oranları ve ex oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,157$ ). SDBY oranları ve ex oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,075$ ). Birinci yıl tedavi yanıtlarına göre normal glomerül yüzdeleri tablo-8'de verilmiştir.

Başvuru kreatinin düzeyleri ile birinci yıl tedavi yanıtları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,026$ ). Başvuru kreatinin düzeyinin yüksek olması prognoza olumsuz yansımaktadır. İkili grup karşılaştırılmalarında remisyon oranları ve SDBY oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,01$ ). Remisyon oranları ve ex oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,768$ ). SDBY oranları ve ex oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,076$ ). Birinci yıl tedavi yanıtlarına göre başvuru kreatinin düzeyleri tablo-8'de verilmiştir.

Başvuru eGFR düzeyleri ile birinci yıl tedavi yanıtları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,021$ ). Başvuru eGFR değerinin düşük olması prognoza olumsuz yansımaktadır. İkili grup karşılaştırılmalarında remisyon oranları ve SDBY oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,011$ ). Remisyon oranları ve ex oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,64$ ). SDBY oranları ve ex oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,044$ ). Birinci yıl tedavi yanıtlarına göre başvuru eGFR değerleri tablo-8'de verilmiştir. Olguların eGFR evrelerine göre dağılımları ise tablo-6'da gösterilmiştir.

Başvuru proteinüri düzeyleri ile birinci yıl tedavi yanıtları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,039$ ). Başvuru proteinüri düzeyinin yüksek olması prognoza olumsuz yansımaktadır. İkili grup karşılaştırılmalarında remisyon oranları ve SDBY oranları arasında istatistiksel

açından anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,009$ ). Remisyon oranları ve ex oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,255$ ). SDBY oranları ve ex oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,561$ ). Birinci yıl tedavi yanıtlarına göre başvuru proteinüri düzeyleri tablo-8'de verilmiştir.

Başvuru CRP düzeyleri ile 1. yıl tedavi yanıtları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,016$ ). İkili grup karşılaştırılmalarında remisyon oranları ve SDBY oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,007$ ). Remisyon oranları ve ex oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,797$ ). SDBY oranları ve ex oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,042$ ). Birinci yıl tedavi yanıtlarına göre başvuru CRP düzeyleri tablo-8'de verilmiştir.

Başvuru albümin, lökosit, hemoglobin, sedimentasyon ve hematüri pozitifliği düzeyleri ile birinci yıl tedavi yanıtları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Sırasıyla  $p=0,877$ ,  $p=0,285$ ,  $p=0,063$ ,  $p=0,214$ ,  $p=0,553$ . Birinci yıl tedavi yanıtlarına göre başvuru albümin, lökosit, hemoglobin, sedimentasyon ve hematüri pozitifliği düzeyleri tablo-8'de verilmiştir.

**Tablo-8:** Birinci yıl tedavi yanıtlarına göre histopatolojik ve laboratuvar bulguları

	Remisyon	SDBY	Ex	P
Normal glomerül yüzdesi (%)	48,65 (0-100)	10,1 (0-76,9)	33,3 (0-58,8)	<b>0,004</b>
Sklerotik glomerül yüzdesi (%)	13,75 (0-77,6)	45,23 (0-100)	17,6 (0-56,3)	0,094
Kreatinin (mg/dl)	2,7 (0,6-7)	4,32 (0,92-10,7)	2,25 (1,3-8,22)	<b>0,026</b>
eGFR (MDRD)	30 (6-117)	16 (4-67)	24 (7-61)	<b>0,021</b>
Proteinüri (g/gün)	1,41 (0,41-5,82)	2,54 (1,36-6,83)	2,07 (0,5-8,16)	<b>0,039</b>
Hematüri (pozitiflik sayısı)	3 (2-4)	3 (2-4)	3,5 (2-4)	0,553
Lökosit (/µl)	13200 (7810-17200)	10700 (5320-20200)	11150 (5130-22800)	0,285
Hemoglobin (g/dl)	10,1 (7,84-12,4)	9,15 (8-17,1)	11 (8,5-14,6)	0,063
Trombosit (/µl)	382 (233-527)	316 (104-665)	346 (116-561)	0,49
Albumin (g/dl)	3 (2,4-4,4)	3,05 (2,1-3,9)	2,9 (1,6-3,9)	0,877
Sedimentasyon (mm/saat)	53,5 (16-120)	41,5 (7-99)	63 (38-120)	0,214
CRP (mg/dl)	6,95 (0,5-25,4)	3,56 (0,21-18,89)	11,5 (2,27-21,1)	<b>0,016</b>
IgG (mg/dl)	1050 (627-2060)	1585 (544-2520)	1530 (1070-2490)	0,598
IgA (mg/dl)	215 (109-599)	182 (106-303)	266 (192-312)	0,181
IgM (mg/dl)	71,95 (34,4-203)	101,3 (58-121)	109 (91,9-144)	0,084
Kompleman C3c (mg/dl)	139 (100-182)	114,5 (82,4-167)	146 (98,1-158)	0,531
Kompleman C4 (mg/dl)	31,2 (14-44,3)	30,3 (20,7-54,1)	18,4 (11,2-28,1)	0,154

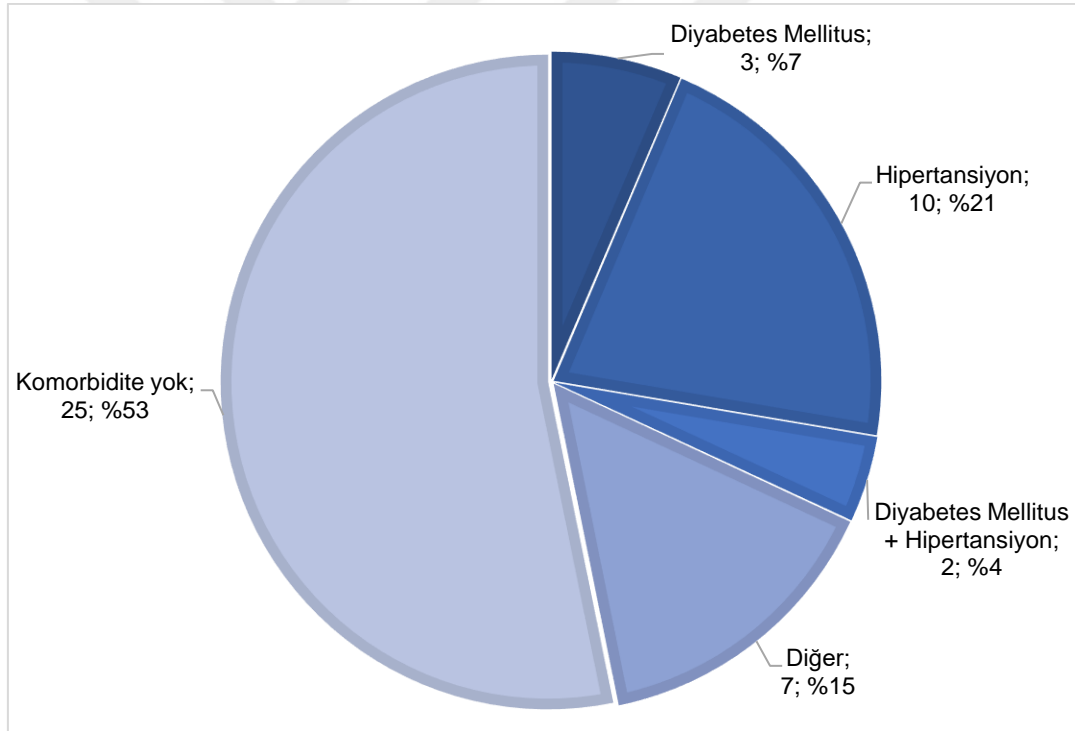
SDBY, son dönem böbrek yetmezliği; eGFR, tahmini glomerüler filtrasyon hızı; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; CRP, c-reaktif protein; Ig, immüoglobulin



Olgular yaşlarına göre  $\leq 40$  yıl, 41-59 yıl ve  $\geq 60$  yıl olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Gruplarda sırasıyla 10 (%21,3), 21 (%44,7), 16 (%34) olgu mevcut idi. Yaş gruplarına göre birinci yıl tedavi yanıtları ve mortaliteleri değerlendirildi. Tedavi yanıtları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.428$ ). Sağkalım oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.094$ ). Ex olan olgu sayıları ve yüzdeleri ise yaş gruplarına göre sırasıyla 1 (%6,7), 6 (%40), 8 (%53,3).

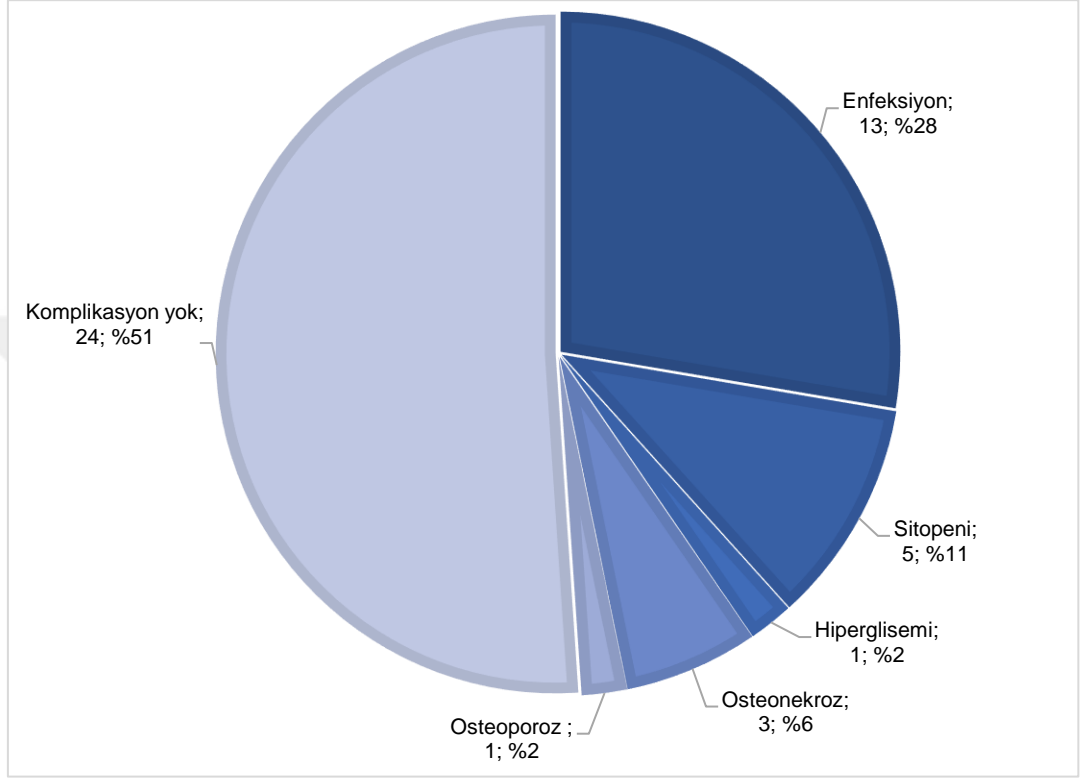
Olgularda akciğer tutulumu varlığı ile birinci yıl tedavi yanıtları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.862$ ).

Tanı anında olguların 20'sinde eşlik eden hastalık mevcut değil iken 3'ünde diyabetes mellitus, 10'unda hipertansiyon, 2'sinde diyabetes mellitus ve hipertansiyon, 7'sinde ise diğer hastalıklar mevcut idi. (Şekil-5).



**Şekil-5:** Olguların eşlik eden hastalık varlığının dağılım grafiği

Olguların takipleri sırasında tedavi komplikasyonu gelişen 23 olgu saptandı. 23 olgunun 13'ünde enfeksiyon, 5'inde sitopeni, 1'inde sekonder diyabetes mellitus, 3'ünde osteonekroz ve 1'inde sekonder osteoporoz geliştiği saptandı (Şekil-6).



**Şekil-6:** Olguların tedavi komplikasyonları dağılım grafiği

Olguların 6'sında plazmaferez tedavisi gereksinimi olduğu görüldü (Tablo-9). Tanı türleri ve histopatolojik sınıflandırma ile plazmaferez gereksinimi arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Sırasıyla p değerleri: p=0,655, p=0,747.

**Tablo-9:** Olguların tanı türlerine ve histopatolojik sınıflandırmaya göre plazmaferez tedavisi gereksinimleri

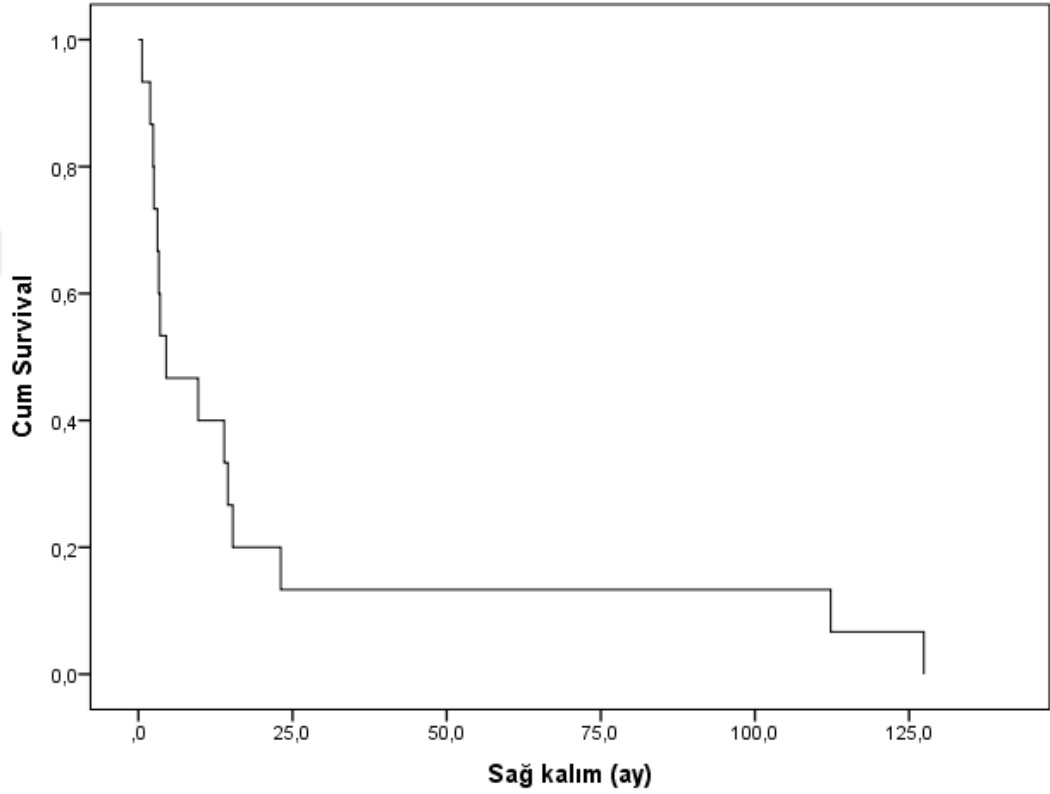
	Plazmaferez	
	Yapıldı	Yapılmadı
Tanı türlerine göre plazmaferez tedavisi gereksinimleri, n (%)		
GPA	2 (10)	18 (90)
MPA	3 (13)	20 (87)
AAV	1 (25)	3 (75)
Histopatolojik sınıflandırmaya göre plazmaferez tedavisi gereksinimleri, n (%)		
Fokal	1 (7,1)	13 (92,9)
Kresentik + Mikst	3 (14,3)	18 (85,7)
Sklerotik	2 (16,7)	10 (83,3)

GPA, granümatöz polianjitis; MPA, mikroskobik polianjitis; AAV, anti-nötrofil sitoplazmik antikor ilişkili vaskülit

Birinci yıl sonunda olguların 20'sinin remisyonda olduğu görülürken 18'inde SDBY gelişmiş, 9'u ise ex olmuştur.

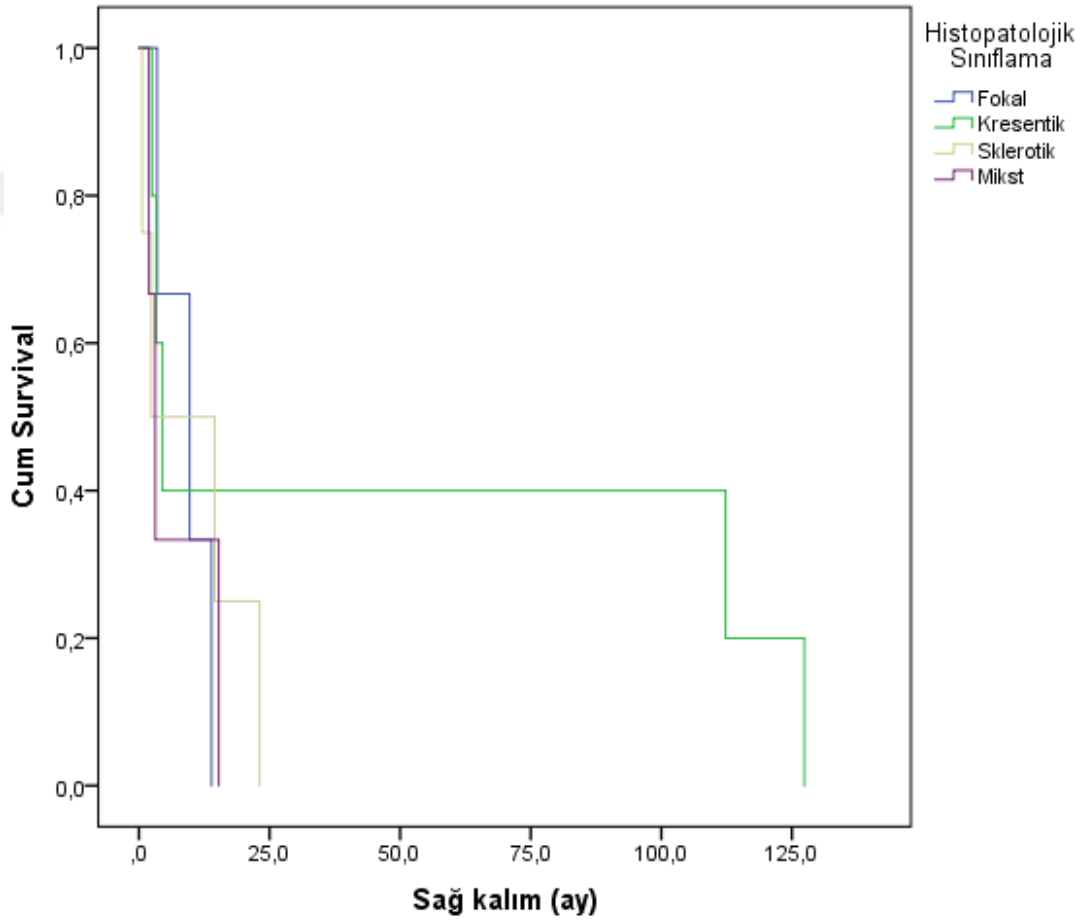
### Sağkalım analizi

Çalışmaya dahil edilen olguların 15'inin takipleri sırasında ex olduğu saptandı. Tanı sonrası birinci yıl sonunda ex olan olgu sayısı 9, 2.yıl sonunda ex olan olgu sayısı ise 13 olarak saptandı (Şekil-7). Ex olan olguların ortalama sağkalım süresi  $22,53 \pm 40,14$  ay olarak saptandı.



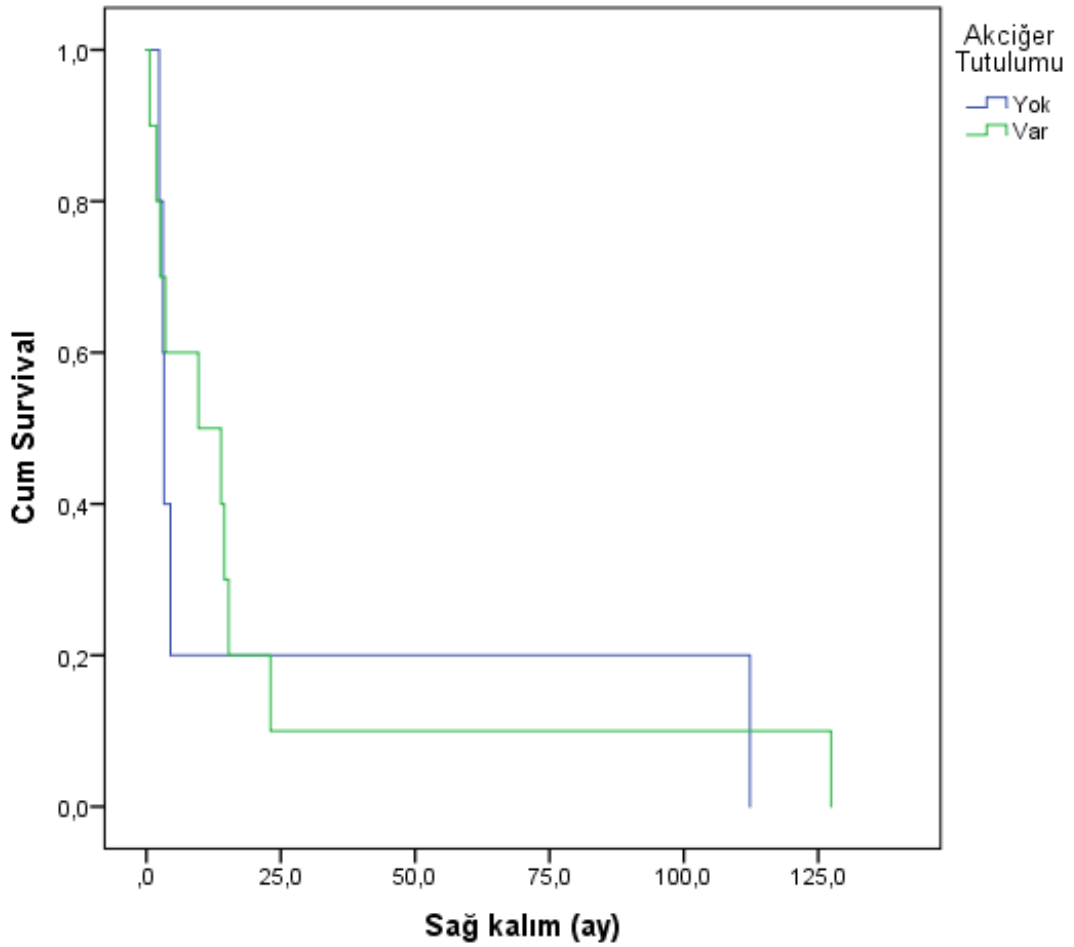
**Şekil-7:** Olguların sağkalım analizi grafiği

Ex olan 15 olgu histopatolojik sınıflandırma açısından değerlendirildi. Ex olan olguların 3'ü fokal grupta, 5'i kresentik grupta, 4'ü sklerotik grupta ve 3'ü mikst grupta yer aldı (Şekil-8). Sağkalım süreleri fokal, kresentik, sklerotik ve mikst gruplarda sırasıyla  $9,03 \pm 3,02$  ay,  $50 \pm 28,62$  ay,  $10,2 \pm 5,31$  ay,  $6,77 \pm 4,28$  ay olarak saptandı. Histopatolojik sınıflandırmanın sağkalım üzerine istatistiksel açıdan anlamlı etkisi saptanmadı ( $p=0,642$ ).



**Şekil-8:** Olguların histopatolojik sınıflandırmasına göre sağkalım analizi grafiği

Ex olan 15 olgu akciğer tutulumu açısından değerlendirildi. Ex olan olguların 10'unda akciğer tutulumu mevcut iken 5'inde akciğer tutulumu mevcut değildi (Şekil-9). Akciğer tutulumu olan olgularda ortalama sağkalım süresi  $21,24 \pm 12,02$  ay iken akciğer tutulumu olmayan olgularda ortalama sağkalım süresi  $25,12 \pm 21,8$  ay olarak saptandı. Akciğer tutulumunun sağkalım üzerine istatistiksel açıdan anlamlı etkisi saptanmadı ( $p=0,606$ ).



**Şekil-9:** Olguların akciğer tutulumu varlığına göre sağkalım analizi grafiği

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Böbrek tutulumu, AAV'nin en yaygın ve hayatı tehdit eden bulgularından biridir. Bu nedenle prognozun belirlenmesinde laboratuvar ve histopatolojik bulguların değerlendirilmesi önemlidir. Hastalığın histopatolojik olarak tanımlandığı döneme göre renal bulgular, glomerülün belirli kısmını tutan (segmental) değişiklikler ve kresent gelişimi, glomerüllerin %50'den fazlasının tutulduğu diffüz veya fokal (<%50) olarak değişebilir. Hastalığın histopatolojik olarak detaylı tanınması ve prognoz belirlenmesi immünsüpresif tedavinin yoğunluğunu belirleme açısından kritik öneme sahiptir. Hastalığın tedavisinde kullanılan immünsüpresif ilaçların başta infeksiyonlar olmak üzere gonadal, ürolojik, hematolojik toksisite ve osteoporoz gibi kısa ve uzun dönemde morbidite ve mortaliteyi olumsuz etkileyen yan etkileri mevcuttur. Son yıllarda özellikle düşük doz steroidli rejimler veya steroidsiz yeni ilaç kombinasyonlarıyla tedavi rejimleri denenmektedir. Küçük damar vaskülitini nedeniyle indüksiyon tedavisi alan hastalarda ilk üç ayda %25 oranında mortalite bildirilmiş olup ölümlerin önemli kısmı sepsise bağlıdır (76). Yüz kırk dört hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada 6 aydan uzun süre steroid tedavisi alan hastalarda infeksiyon oranları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (88).

ANCA-GN'lerin pik insidansı 5. ve 6. dekatta olması nedeniyle komorbid patolojiler tedavilere bağlı olumsuz etki riskini arttırabilmektedir. Histopatolojik olarak prognoz tayini ve immünsüpresif tedavinin bireyselleştirilmesi tedaviye bağlı morbidite ve mortalite oranlarını iyileştirebilir.

Çalışmamızda, histopatolojik sınıflandırma, normal glomerül yüzdesi, başvurdaki kreatinin ve eGFR düzeyi, başvurdaki proteinüri miktarı, başvurdaki CRP düzeyi, birinci yıl tedavi yanıtlarını öngörmede istatistiksel açıdan anlamlı belirleyiciler olarak saptandı.

ANCA-GN böbrek morfolojisi önemli prognostik faktörler sağlamaktadır. Normal glomerül yüzdesi, global sklerotik glomerül yüzdesi ve selüler kresent miktarı renal prognozun önemli histolojik belirteçlerindedir

(53,54,59,60). Glomerüllerdeki değişikliklerin yanı sıra tubulointerstisyel bulgular da renal prognoz ile ilişkili bulunmuştur (89).

Berden ve arkadaşları, Kafkas ırkından 100 hastanın dahil edildiği çok merkezli bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada ANCA-GN için histopatolojik bir sınıflandırma modeli tanımlanmıştır (54). Bu çalışmada fokal grubun rölatif olarak daha iyi bir prognoza sahip olduğu, kresentik grupta başlangıçta son derece aktif bir böbrek hastalığı ve ciddi azalmış böbrek fonksiyonları olmasına rağmen böbrek fonksiyonlarının düzelmeye ihtimalinin daha yüksek olduğu, mikst grubun orta düzeyde bir prognoza sahip olduğu ve sklerotik grubun en kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir.

Bu sınıflandırma modeli kullanılarak yapılan farklı popülasyonlardaki diğer çalışmalarda, genel olarak fokal grupta prognoz en iyi iken sklerotik grupta ise prognoz en kötü olduğu görülmüştür. Kresentik grup ile mikst grubun prognozu hakkında ise bir görüş birliğine varılamamıştır ve bazı çalışmalarda kresentik grupta daha iyi prognoz saptanırken bazı çalışmalarda ise mikst grupta daha iyi prognoz saptanmıştır (55,90–105). Bu sınıflandırmada tübülointerstisyel parametrelerin bu sınıflandırmayı kompleksleştireceği ve böbrek sağkalımı üzerinde prognostik değerinin olmadığı düşünüldüğü için tübülointerstisyel parametrelere yer verilmemiştir (54). Ancak yapılan bazı çalışmalarda ise tübülointerstisyel bulguların da prognoza etkisi olduğu ve tübülointerstisyel bulguların da histopatolojik sınıflandırma modeline dahil edilerek histopatolojik sınıflandırma modelinin prognoz öngörücü değerinin artırılabilceği gösterilmiştir (96,100).

Çalışmamızda da en iyi prognoza sahip histopatolojik grup fokal grup olurken en kötü prognoza sahip grup ise sklerotik gruptur. Kresentik ve mikst grubu birlikte ele aldığımız çalışmamızda bu grubun prognozu fokal ve sklerotik grup arasında yer almıştır.

Çalışmamızda başvurudaki kreatinin düzeyleri yüksek ve eGFR düzeyleri düşük, normal glomerül yüzdesi düşük olgularda prognoz daha kötü olduğu gösterilmiştir. Literatürdeki diğer çalışmalara bakıldığında da benzer sonuçların olduğu görülmektedir (66,90,102,103,106).



Çalışmamızda proteinüri miktarı ile birinci yıl tedavi yanıtları arasında anlamlı ilişkili saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da olduğu gibi Chang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (90) prognozu kötü olan sklerotik grupta proteinürinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, glomerüler mimarinin kronik inflamasyona bağlı hasarının dolaylı bulgusu olarak düşünülmüştür.

Çalışmamızda CRP düzeyleri ile birinci yıl tedavi yanıtları arasında anlamlı ilişkili saptanmıştır. Crnogorac ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da (106) CRP, böbrek ve hasta sağkalımı ile ilişkili bulunmuştur. Aktif nekrotizan glomerüler inflamasyon ve buna bağlı akut faz yanıtı hastalığın immünsupresif tedaviye daha duyarlı evresini temsil edebilir. Bu hastalarda inflamatuvar yanıtın infeksiyöz patolojiye bağlı olup olmadığı titizlikle araştırılmalı ve dışlanmalıdır.

Çalışmamızda olguların yaşları, tanı türleri, hematüri pozitiflik, ESH, albumin, lökosit, hemogloblin düzeyleri ve akciğer tutulumu varlığı ise birinci yıl tedavi yanıtlarını öngörmede etkili bir faktör olarak saptanmadı.

Çalışmamızda olguların tanı yaşı ile birinci yıl tedavi yanıtları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ancak Ellis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (92) yaştan birinci yıl eGFR düzeyleri üzerinde belirleyici olduğu saptanmıştır. Tanna ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (100) da ileri yaşın böbrek sağkalımını olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Hastalığın genellikle 4-6. dekatlarda ortaya çıkması ve yaş dağılımının geniş olmaması bu sonuçları açıklayabilir.

Çalışmamızda olguların ortalama yaşları yine Türkiye'de Ünlü ve arkadaşlarının yaptığı çalışma (94) ile benzerlik gösterirken yurtdışında yapılan diğer çalışmalara kıyasla daha düşük olduğu görülmektedir. Bu bulguda genetik faktörlerin yanında, çevresel etmenler ve sosyokültürel düzeyin etkisi ile ilişkili olabilir. Bu bulgu ülkemizde daha geniş hasta serisi ile irdelenmelidir.

ANCA-GN'ler erkek cinsiyette daha sık görülmekte olup bizim serimizde de bu bulgularla uyumlu olarak erkek cinsiyet oranı %63,8 olarak bulundu.

Çalışmamızdaki olguların 20'si (%42,6) GPA, 23'ü (%48,9) MPA ve 4'ü (%8,5) AAV olarak tanı almıştır. Japonya'da Muso ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (91) olguların %100'ü, Iwakiri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (95) olguların %95'i MPA tanılı olgulardan oluşmaktadır.

Çalışmamızda olguların %36,2'si PR3-ANCA pozitif, %51,1'i MPO-ANCA pozitif, %12,8'i ANCA negatif saptanmıştır. Türkiye'de Ünlü ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (94) ise olguların %39'u PR3-ANCA pozitif, %40'ı MPO-ANCA pozitif, %18'i ANCA negatif saptanmıştır. Çin ve Japonya çalışmalarında MPO-ANCA pozitifliği baskındır. Chen ve Togashi'nin çalışmalarında (97,102) olguların %100'ü MPO-ANCA pozitif olgulardan oluşmaktadır. Chang, Iwakiri ve Muso'nun çalışmalarında (90,91,95) ise ANCA pozitifliği dağılımının MPO-ANCA lehine baskın olduğu görülmektedir. Yapılan diğer çalışmalarda ise MPO-ANCA ve PR3-ANCA pozitif olguların dağılımı benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda ANCA serolojisinin birinci yıl tedavi yanıtları üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır. Andreiana ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (104) ANCA özgülüğünün tedavi yanıtını ve sonucu etkilemediği saptanmıştır. Rhee ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada (103) ANCA serolojisinin relaps riski ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Ancak Quintana ve Tanna'nın yaptığı çalışmalarda (100,101) MPO-ANCA serolojisine sahip olguların prognozunun daha kötü olduğu gösterilmiştir. Córdova-Sánchez ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (107) PR3-ANCA vaskülitlerde nüks oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Serolojik gruplar arasında remisyon, böbrek ve hasta sağkalımı açısından fark saptanmamıştır. Shah ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (108) ise ANCA negatif ve ANCA pozitif olgular karşılaştırılmıştır. ANCA negatif olgularda kıyasla başvuru böbrek fonksiyonlarında ve interstisyel fibrozis skorunda yükseklik saptanmıştır ancak iki grup arasında uzun vadeli böbrek fonksiyonları ve 1 yıllık hasta ve renal sağkalım oranları benzer saptanmıştır.

Çalışmamızdaki olguların 14'ü (%30) fokal, 13'ü (%28) kresentik, 12'si (%25) sklerotik ve 8'i (%17) mikst grupta yer aldı. Çalışmamızda fokal, kresentik ve mikst gruplar benzer yüzdelerde olmakla birlikte fokal gruptaki

olguların daha fazla olduğu görüldü. Yapılan diğer çalışmalarda olguların histopatolojik sınıflandırmaya göre dağılımı farklılıklar göstermektedir. Genel olarak Avrupa, Kanada, Hindistan ve Çin'de grupların dağılımı benzer olmakla birlikte kresentik grup, Japonya'da fokal grup, ABD'de ve İngiltere'de ise mikst grup daha fazla görülmektedir (109). Japonya'da fokal gruptaki olguların daha fazla olması üriner veya renal fonksiyon anomalisi saptanmasından sonra erken biyopsi yapılması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (91).

Çalışmamızda hemoglobin düzeyi, birinci yıl tedavi yanıtları üzerine etkili bir faktör olarak saptanmamıştır. Crnogorac ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (106) düşük hemoglobin düzeyi böbrek ve hasta sağkalımı ile ilişkili bulunmuş ve aneminin AAV hastalarında sonuçları öngörmek için kullanılan modellere dahil edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Hipoalbuminemi, Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (102) daha yüksek SDBY riski ile ilişkili bulunmuştur ancak bizim çalışmamızda albümin düzeyi ile tedavi yanıtları arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda akciğer tutulumu birinci yıl tedavi yanıtları üzerine etkili bir faktör olarak saptanmamıştır. Nachman ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (66) akciğer tutulumunun ölüm riskini 2,4 kat arttırdığını fakat SDBY riskini artırmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızdaki olguların tanı türleri ve histopatolojik sınıflandırmalarına göre plazmaferez gereksinimleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Plazmaferez sadece ciddi akciğer tutulumu olan olgularda uygulanmıştır.

Çok merkezli ve daha geniş popülasyonlarda yapılacak çalışmalar ile Türk popülasyonunda prognozu etkileyen faktörler ve histopatolojik sınıflandırmanın önemi daha iyi gösterebilir.

Bu çalışmayı sınırlayan faktörler retrospektif olması ve olguların tek merkezden toplanması nedeniyle yetersiz sayıda olmasıdır.

Sonuç olarak böbrek biyopsisi histopatolojik bulgularının, histopatolojik sınıflandırma modelinin ve bazı laboratuvar bulgularının ANCA ilişkili glomerülofritlerde tedavi yanıtı ve prognozu öngörmeye etkili faktörler olduğu görülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Jennette JC, Falk RJ. The pathology of vasculitis involving the kidney. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 1994;24:130–41.
2. Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997;337:1512–23.
3. Jennette JC, Falk RJ. Renal involvement in systemic vasculitis. In: *National Kidney Foundation's Primer on Kidney Diseases*. Saunders; 2014. p. 207–14.
4. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1–11.
5. Falk RJ, Jennette JC. ANCA disease: where is this field heading? *J Am Soc Nephrol JASN* 2010;21:745–52.
6. Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Pathol* 1989;135:921–30.
7. Jennette JC, Falk RJ, Hu P, Xiao H. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. *Annu Rev Pathol* 2013;8:139–60.
8. Jennette JC, Falk RJ, Gasim AH. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:263–70.
9. Savage CO. ANCA-associated renal vasculitis. *Kidney Int* 2001;60:1614–27.
10. Franssen CF, Stegeman CA, Kallenberg CG, et al. Antiproteinase 3- and antimyeloperoxidase-associated vasculitis. *Kidney Int* 2000;57:2195–206.
11. Kain R, Exner M, Brandes R, et al. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med* 2008;14:1088–96.
12. Roth AJ, Brown MC, Smith RN, et al. Anti-LAMP-2 antibodies are not prevalent in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol JASN* 2012;23:545–55.
13. Schlieben DJ, Korbet SM, Kimura RE, Schwartz MM, Lewis EJ. Pulmonary-renal syndrome in a newborn with placental transmission of ANCA. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2005;45:758–61.
14. Roth AJ, Ooi JD, Hess JJ, et al. Epitope specificity determines pathogenicity and detectability in ANCA-associated vasculitis. *J Clin Invest* 2013;123:1773–83.
15. Choi HK, Merkel PA, Walker AM, Niles JL. Drug-associated antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis: prevalence among patients with high titers of antimyeloperoxidase antibodies. *Arthritis Rheum* 2000;43:405–13.
16. Pearson T, Bremmer M, Cohen J, Driscoll M. Vasculopathy related to cocaine adulterated with levamisole: A review of the literature. *Dermatol Online J* 2012;18:1.
17. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:4115–9.
18. Savage CO, Gaskin G, Pusey CD, Pearson JD. Myeloperoxidase binds to vascular endothelial cells, is recognized by ANCA and can enhance complement dependent cytotoxicity. *Adv Exp Med Biol* 1993;336:121–3.
19. Ewert BH, Jennette JC, Falk RJ. Anti-myeloperoxidase antibodies stimulate neutrophils to damage human endothelial cells. *Kidney Int* 1992;41:375–83.
20. Vargunam M, Adu D, Taylor CM, et al. Endothelium myeloperoxidase-antimyeloperoxidase interaction in vasculitis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 1992;7:1077–81.

21. Kettritz R, Jennette JC, Falk RJ. Crosslinking of ANCA-antigens stimulates superoxide release by human neutrophils. *J Am Soc Nephrol JASN* 1997;8:386–94.
22. Williams JM, Ben-Smith A, Hewins P, et al. Activation of the G(i) heterotrimeric G protein by ANCA IgG F(ab')<sub>2</sub> fragments is necessary but not sufficient to stimulate the recruitment of those downstream mediators used by intact ANCA IgG. *J Am Soc Nephrol JASN* 2003;14:661–9.
23. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of the vascular and glomerular damage in ANCA-positive vasculitis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 1998;13 Suppl 1:16–20.
24. Xiao H, Heeringa P, Hu P, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest* 2002;110:955–63.
25. Little MA, Smyth CL, Yadav R, et al. Antineutrophil cytoplasm antibodies directed against myeloperoxidase augment leukocyte-microvascular interactions in vivo. *Blood* 2005;106:2050–8.
26. Xiao H, Heeringa P, Liu Z, et al. The role of neutrophils in the induction of glomerulonephritis by anti-myeloperoxidase antibodies. *Am J Pathol* 2005;167:39–45.
27. Xiao H, Schreiber A, Heeringa P, Falk RJ, Jennette JC. Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am J Pathol* 2007;170:52–64.
28. Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, Schneider W, Luft FC, Kettritz R. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol JASN* 2009;20:289–98.
29. Jennette JC, Xiao H, Falk R, Gasim AMH. Experimental models of vasculitis and glomerulonephritis induced by antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Contrib Nephrol* 2011;169:211–20.
30. Gou S-J, Yuan J, Chen M, Yu F, Zhao M-H. Circulating complement activation in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Kidney Int* 2013;83:129–37.
31. Falk RJ, Hogan S, Carey TS, Jennette JC. Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. The Glomerular Disease Collaborative Network. *Ann Intern Med* 1990;113:656–63.
32. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum* 2004;51:92–9.
33. Pamuk ÖN, Dönmez S, Calayır GB, Pamuk GE. The epidemiology of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in northwestern Turkey. *Clin Rheumatol* 2016;35:2063–71.
34. Xin G, Zhao M-H, Wang H-Y. Detection rate and antigenic specificities of antineutrophil cytoplasmic antibodies in chinese patients with clinically suspected vasculitis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11:559–62.
35. Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U.K. *Rheumatol Oxf Engl* 2011;50:1916–20.
36. Hogan SL, Cooper GS, Savitz DA, et al. Association of silica exposure with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody small-vessel vasculitis: a population-based, case-control study. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 2007;2:290–9.
37. ten Holder SM, Joy MS, Falk RJ. Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis. *Ann Pharmacother* 2002;36:130–47.

38. Duna GF, Galperin C, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:949–86.
39. Lhote F, Guillevin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome. Clinical aspects and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:911–47.
40. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003;63:1164–77.
41. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3452–62.
42. Hagen EC, Daha MR, Hermans J, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int* 1998;53:743–53.
43. Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Diagnostic predictive value of ANCA serology. *Kidney Int* 1998;53:796–8.
44. Savige J, Gillis D, Benson E, et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol* 1999;111:507–13.
45. Lim LC, Taylor JG, Schmitz JL, et al. Diagnostic usefulness of antineutrophil cytoplasmic autoantibody serology. Comparative evaluation of commercial indirect fluorescent antibody kits and enzyme immunoassay kits. *Am J Clin Pathol* 1999;111:363–9.
46. Lee AS, Finkielman JD, Peikert T, Hummel AM, Viss MA, Specks U. A novel capture-ELISA for detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) based on c-myc peptide recognition in carboxy-terminally tagged recombinant neutrophil serine proteases. *J Immunol Methods* 2005;307:62–72.
47. Rutgers A, Slot M, van Paassen P, van Breda Vriesman P, Heeringa P, Tervaert JWC. Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCAs in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2005;46:253–62.
48. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2006;47:770–9.
49. Han WK, Choi HK, Roth RM, McCluskey RT, Niles JL. Serial ANCA titers: useful tool for prevention of relapses in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int* 2003;63:1079–85.
50. Eisenberger U, Fakhouri F, Vanhille P, et al. ANCA-negative pauci-immune renal vasculitis: histology and outcome. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2005;20:1392–9.
51. Hauer HA, Bajema IM, Hagen EC, et al. Long-term renal injury in ANCA-associated vasculitis: an analysis of 31 patients with follow-up biopsies. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2002;17:587–96.
52. Vizjak A, Rott T, Koselj-Kajtna M, Rozman B, Kaplan-Pavlovic S, Ferluga D. Histologic and immunohistologic study and clinical presentation of ANCA-associated glomerulonephritis with correlation to ANCA antigen specificity. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2003;41:539–49.
53. Bajema IM, Hagen EC, Hermans J, et al. Kidney biopsy as a predictor for renal outcome in ANCA-associated necrotizing glomerulonephritis. *Kidney Int* 1999;56:1751–8.
54. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol JASN* 2010;21:1628–36.

55. Bjørneklett R, Sriskandarajah S, Bostad L. Prognostic Value of Histologic Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 2016;11:2159–67.
56. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1036–43.
57. Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC, et al. Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. *Kidney Int* 2002;62:1732–42.
58. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med* 2005;143:621–31.
59. Aasarød K, Bostad L, Hammerstrøm J, Jørstad S, Iversen BM. Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2001;16:953–60.
60. de Lind van Wijngaarden RAF, Hauer HA, Wolterbeek R, et al. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol JASN* 2006;17:2264–74.
61. Neumann I, Kain R, Regele H, Soleiman A, Kandutsch S, Meisl FT. Histological and clinical predictors of early and late renal outcome in ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2005;20:96–104.
62. Vergunst CE, van Gurp E, Hagen EC, et al. An index for renal outcome in ANCA-associated glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2003;41:532–8.
63. Haroun MK, Stone JH, Nair R, Racusen L, Hellmann DB, Eustace JA. Correlation of percentage of normal glomeruli with renal outcome in Wegener's granulomatosis. *Am J Nephrol* 2002;22:497–503.
64. Kapitsinou PP, Ioannidis JPA, Boletis JN, et al. Clinicopathologic predictors of death and ESRD in patients with pauci-immune necrotizing glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2003;41:29–37.
65. Bacon PA. Therapy of vasculitis. *J Rheumatol* 1994;21:788–90.
66. Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol JASN* 1996;7:33–9.
67. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:310–7.
68. Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ, Peters DK, Lockwood CM. Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 1991;40:757–63.
69. Jayne DR, Davies MJ, Fox CJ, Black CM, Lockwood CM. Treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous immunoglobulin. *Lancet Lond Engl* 1991;337:1137–9.
70. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36–44.
71. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1997;40:2187–98.

72. Falk RJ, Jennette JC. Rituximab in ANCA-associated disease. *N Engl J Med* 2010;363:285–6.
73. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221–32.
74. de Groot K, Harper L, Jayne DRW, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:670–80.
75. Klemmer PJ, Chalermskulrat W, Reif MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2003;42:1149–53.
76. Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol JASN* 2007;18:2180–8.
77. Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012;71:955–60.
78. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2381–8.
79. Lovric S, Erdbruegger U, Kümpers P, et al. Rituximab as rescue therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a single-centre experience with 15 patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2009;24:179–85.
80. Smith RM, Jones RB, Guerry M-J, et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3760–9.
81. Rhee EP, Laliberte KA, Niles JL. Rituximab as maintenance therapy for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 2010;5:1394–400.
82. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994;120:12–7.
83. de Groot K, Reinhold-Keller E, Tatsis E, et al. Therapy for the maintenance of remission in sixty-five patients with generalized Wegener's granulomatosis. Methotrexate versus trimethoprim/sulfamethoxazole. *Arthritis Rheum* 1996;39:2052–61.
84. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008;359:2790–803.
85. Geetha D, Eirin A, True K, et al. Renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a multicenter experience. *Transplantation* 2011;91:1370–5.
86. Rostaing L, Modesto A, Oksman F, Cisterne JM, Le Mao G, Durand D. Outcome of patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis following cadaveric kidney transplantation. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 1997;29:96–102.
87. Nachman PH, Segelmark M, Westman K, et al. Recurrent ANCA-associated small vessel vasculitis after transplantation: A pooled analysis. *Kidney Int* 1999;56:1544–50.
88. McGregor JG, Hogan SL, Hu Y, Jennette CE, Falk RJ, Nachman PH. Glucocorticoids and relapse and infection rates in anti-neutrophil cytoplasmic antibody disease. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 2012;7:240–7.



89. Berden AE, Jones RB, Erasmus DD, et al. Tubular lesions predict renal outcome in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis after rituximab therapy. *J Am Soc Nephrol JASN* 2012;23:313–21.
90. Chang D, Wu L, Liu G, Chen M, Kallenberg CGM, Zhao M. Re-evaluation of the histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis: a study of 121 patients in a single center. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2012;27:2343–9.
91. Muso E, Endo T, Itabashi M, et al. Evaluation of the newly proposed simplified histological classification in Japanese cohorts of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in comparison with other Asian and European cohorts. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:659–62.
92. Ellis CL, Manno RL, Havill JP, Racusen LC, Geetha D. Validation of the new classification of pauci-immune glomerulonephritis in a United States cohort and its correlation with renal outcome. *BMC Nephrol* 2013;14:210.
93. Hilhorst M, Wilde B, van Breda Vriesman P, van Paassen P, Cohen Tervaert JW, Limburg Renal Registry. Estimating renal survival using the ANCA-associated GN classification. *J Am Soc Nephrol JASN* 2013;24:1371–5.
94. Unlu M, Kiremitci S, Ensari A, et al. Pauci-immune necrotizing crescentic glomerulonephritis with crescentic and full moon extracapillary proliferation: clinico-pathologic correlation and follow-up study. *Pathol Res Pract* 2013;209:75–82.
95. Iwakiri T, Fujimoto S, Kitagawa K, et al. Validation of a newly proposed histopathological classification in Japanese patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *BMC Nephrol* 2013;14:125.
96. Ford SL, Polkinghorne KR, Longano A, et al. Histopathologic and clinical predictors of kidney outcomes in ANCA-associated vasculitis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2014;63:227–35.
97. Togashi M, Komatsuda A, Nara M, et al. Validation of the 2010 histopathological classification of ANCA-associated glomerulonephritis in a Japanese single-center cohort. *Mod Rheumatol* 2014;24:300–3.
98. Nohr E, Girard L, James M, Benediktsson H. Validation of a histopathologic classification scheme for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Hum Pathol* 2014;45:1423–9.
99. Noone DG, Twilt M, Hayes WN, et al. The new histopathologic classification of ANCA-associated GN and its association with renal outcomes in childhood. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 2014;9:1684–91.
100. Tanna A, Guarino L, Tam FWK, et al. Long-term outcome of anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated glomerulonephritis: evaluation of the international histological classification and other prognostic factors. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2015;30:1185–92.
101. Quintana LF, Pérez NS, De Sousa E, et al. ANCA serotype and histopathological classification for the prediction of renal outcome in ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2014;29:1764–9.
102. Chen Y, Bao H, Liu Z, et al. Risk Factors for Renal Survival in Chinese Patients with Myeloperoxidase-ANCA-Associated GN. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 2017;12:417–25.
103. Rhee RL, Hogan SL, Poulton CJ, et al. Trends in Long-Term Outcomes Among Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis With Renal Disease. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2016;68:1711–20.

104. Andreiana I, Stancu S, Avram A, Taran L, Mircescu G. ANCA positive crescentic glomerulonephritis outcome in a Central East European cohort: a retrospective study. *BMC Nephrol* 2015;16:90.
105. Rahmattulla C, Bruijn JA, Bajema IM. Histopathological classification of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014;23:224–31.
106. Crnogorac M, Horvatic I, Toric L, Galesic Ljubanovic D, Tisljar M, Galesic K. Clinical, serological and histological determinants of patient and renal outcome in ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an analysis from a referral centre. *Int Urol Nephrol* 2017;1419-31.
107. Córdova-Sánchez BM, Mejía-Vilet JM, Morales-Buenrostro LE, Loyola-Rodríguez G, Uribe-Uribe NO, Correa-Rotter R. Clinical presentation and outcome prediction of clinical, serological, and histopathological classification schemes in ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *Clin Rheumatol* 2016;35:1805–16.
108. Shah S, Havill J, Rahman MH, Geetha D. A historical study of American patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody negative pauci-immune glomerulonephritis. *Clin Rheumatol* 2016;35:953–60.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim ve öğrenimim boyunca bilgi ve deneyimlerini hiç usanmadan paylaşarak hekimlik ve akademik vizyonuma değer katan, uzmanlık tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen tez danışmanı değerli hocam Doç. Dr. Abdülmecit YILDIZ'a,

Akademik gelişimimize katkılarından dolayı İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyelerine,

İhtiyacım olduğunda bana bir abi / abla gibi yakın olan çok sevdiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜLÜ'ye, Doç. Dr. Özen ÖZ GÜL'e ve Doç. Dr. Soner CANDER'e,

Uzmanlık eğitimimizin yoğun temposunu keyifle geçirmemizi sağlayan yirmi kişilik eş kıdem arkadaşlarım başta olmak üzere tüm asistan hekim arkadaşlarıma,

Tezimin tamamlanmasındaki katkılarından dolayı sevgili arkadaşım Dr. Ahmet Bilgehan ŞAHİN'e,

Hayatımın her döneminde destek ve sevgileriyle her daim yanımda olan sevgili babam ve meslektaşım Uzm. Dr. Şahin AYDIN'a, annem Halime AYDIN'a, abim ve meslektaşım Uzm. Dr. Ali Ekrem AYDIN'a ve kardeşlerime,

Hayatıma girdiği andan bu yana yaşamıma kattığı güzellikler ile her daim yanımda olan sevgili eşim Esra AYDIN'a ve varlığı ile yaşamımıza apayrı bir renk katan biricik oğlum Mehmet Berâ AYDIN'a sonsuz teşekkür ediyorum.

Saygılarımla.

Dr. Mehmet Fethullah AYDIN  
UÜTF İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı  
Bursa, 2017

## ÖZGEÇMİŞ

17.04.1988 tarihinde Malatya'da doğdum. İlköğrenimimi İzmir ve Muğla'da, orta öğrenimimi İzmir Özel Yamanlar İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimimi İzmir Özel Yamanlar Lisesi'nde tamamladım. 2005 yılında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladığım tıp eğitimini 2011 yılında tamamladım. 2012 yılında tıpta uzmanlık sınavını kazanarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Evli ve bir çocuk babasıyım.

Dr. Mehmet Fethullah AYDIN  
UÜTF İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı  
Bursa, 2017