

Tıp Fakültesi

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

BÖBREK TUTULUMU OLAN VASKÜLİT VE LUPUS HASTALARINDA RİTUKSİMAB İLE ENFEKSİYON YAN ETKİ SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. SULTAN GÖZDE TEMİZ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. EBRU AŞICIOĞLU

2019-İSTANBUL



Tıp Fakültesi

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

BÖBREK TUTULUMU OLAN VASKÜLİT VE LUPUS HASTALARINDA RİTUKSİMAB İLE ENFEKSİYON YAN ETKİ SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. SULTAN GÖZDE TEMİZ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. EBRU AŞICIOĞLU

2019-İSTANBUL

ÖNSÖZ

Uzmanlık öğrenciliğim boyunca bana yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini paylaşan anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Rafi Haner Direskeneli ve eski anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. İshak Çetin Özener'e ve nezdinde tüm İç Hastalıkları ana bilim dalı hocalarıma

Eğitim sürecim ve tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan keyif aldığım, hem akademik hem manevi olarak bana yol gösteren değerli danışman hocam Doç. Dr. Ebru Aşıcıoğlu'na emekleri için teşekkür ederim.

Akademik ve manevi desteklerini esirgemeyen Dr. İzzet Hakkı Arıkan, Dr. Ozan Kocakaya, Dr. Abidin Gündoğan'a teşekkür ederim.

Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalıştığım başta eşkıdemlerim Betül Çetin, Zeynep Alaca Topçu, Ali Arınç Harman, Begüm Küver, Yasin İzgi, Tuğba Kaya, R.Gökçen Umurca, Fuad Jafarov, Gülnaz Mamadzade, Beyza Us, A. Fatih Demirci ve arkadaşım Ayşe Duygu Okçu olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, tez çalışmalarımı yardımlarıyla kolaylaştıran desteklerini esirgemeyen Tuba Nur İzgi ve eşkıdemim Ahmet Mert Yanık'a, ömürlük dostlarım Merve Hazal Ser, Ufuk Yıldız, Çağatay Öner ve Bilge Çetin'e

Desteklerini esirgemeyen sevgili annem Nazire, babam Hanifi, ablalarım Özlem, Meltem ve Çiğdem, küçük kardeşim İrem Yıldızhan'a, ikinci ailem Fadime, Mehmet ve Begüm Temiz'e

Ve son olarak sevgisi, ilgisi, sabrıyla her anıma anlam katan, karşıma çıkan her zorlukta desteğini yanımda hissettiğim, hayatımda olduğu kadar tez sürecimde de olağanüstü desteğini esirgemeyen hayat arkadaşım Polat Temiz'e teşekkür ederim.

Dr. Sultan Gözde TEMİZ

Ekim 2019

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	**i**
ŞEKİLLER VE TABLOLAR	**iv**
KISALTMALAR	**v**
ÖZET	**viii**
ABSTRACT	**x**
1. GİRİŞ VE AMAÇ	**1**
2. GENEL BİLGİLER	**3**
2.1 Antinötrofil Sitoplazmik Antikor İlişkili Vaskülitler	**3**
2.1.1 Epidemiyoloji	**3**
2.1.2 Etiyopatogenez ve Histopatoloji	**3**
2.1.3 Klinik Bulgular ve Sınıflandırmalar	**7**
2.1.3.1 Granülomatöz Polianjitis	**8**
2.1.3.2 Mikroskobik Polianjitis	**9**
2.1.3.3 Eosinofilik Granulomatöz Polianjitis	**9**
2.1.3.4 ANCA Negatif AAV	**10**
2.1.4 Antinötrofil Sitoplazmik Antikorlar-ANCA	**10**
2.1.5 Tanı	**11**
2.1.6 Tedavi ve İzlem	**11**
2.1.7 Hastalık ve Tedavi İlişkili Komplikasyonlar	**12**
2.2. Sistemik Lupus Eritematosus	**14**
2.1.1 Tanı ve Epidemiyoloji	**14**
2.1.2 Etiyopatogenez ve Histopatoloji	**15**

2.1.3 Klinik Bulgular **15**

2.1.4 Tedavi **16**

2.1.5 Hastalık ve Tedavi İlişkili Komplikasyonlar **17**

3. GEREÇ VE YÖNTEM **19**

3.1 Hasta Seçimi **19**

3.2 Veri Toplama Yöntemi **19**

3.3 İstatiksel Analiz **20**

4. BULGULAR **21**

4.1 İmmünsüpresif Tedavi Sonrası Yan Etkilerin Değerlendirilmesi **22**

4.2 Hasta Gruplarının Karşılaştırılması **24**

4.3 Ritüksimab Ve Siklofosfamidin Yan Etkiler Açısından Karşılaştırılması **25**

4.4 Ciddi Enfeksiyonu Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması **25**

5. TARTIŞMA VE SONUÇ **28**

6. KAYNAKÇA **34**

7. EKLER **38**

7.1 BEYAN **38**

ŞEKİLLER VE TABLOLAR

Şekil 1. Antinötrofil Sitoplazmik Antikor İlişkili Vaskülitlerin multifaktöryel patogenezi 4

Şekil 2. Akut vasküler inflamasyona neden olan mikroçevresel patojenik olaylar 5

Şekil 3. AAV'nin vasküler ve glomerüler patolojisi 6

Şekil 4: ANCA ilişkili nekrotizan granülomatozun patolojisi 7

Tablo 1. 2012 SLICC Kriterleri 14

Tablo 2. Demografik veriler ve karakteristik özellikler 22

Tablo 3. Tüm hasta grubunda ve hastalık tipine göre yan etkiler 23

Tablo 4. RTX tedavisi alan SLE ve AAV hastaları arasındaki anlamlı bulgular 24

Tablo 5. CYC tedavisi alan SLE ve AAV hastaları arasındaki anlamlı bulgular 24

Tablo 6: SLE hastalarında RTX ve CYC alan hastalar arasındaki anlamlı bulgular 25

Tablo 7. Tüm hasta grubunda ciddi enfeksiyonu olan hastaların anlamlı bulguları 26

Tablo 8. İmmünsüpresif Gruplarında Hastalığa Göre Ciddi Enfeksiyon 26

Tablo 9. SLE hastalarında ciddi enfeksiyonu olan hastaların anlamlı bulguları 27

Tablo 10. AAV hastalarında ciddi enfeksiyonu olan hastaların anlamlı bulguları 27

KISALTMALAR

AAV: Antinötrofil sitoplazmik antikor ilişkili vaskülit

ACR: American College of Rheumatology

AFAS: Antifosfolipid sendromu

ANA: Anti nükleer antikor

ANCA: Antinötrofilik sitoplazmik antikorlar

Anti-dsDNA: Anti-double stranded DNA

ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu

AZA: Azotioprin

C-ANCA: Sitoplazmik ANCA

CYC: Siklofosfamid

DM: Diyabetes Mellitüs

EGPA: Eosinofilik granulomatöz polianjitis

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

EULAR /ERA-EDTA: European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association

EUVAS: European Vasculitis Study Group

GPA: Granülomatöz polianjitis - Wegener Granülomatozu

GFR: Glomeruler Filtration Rate- Glomerüler Filtrasyon Hızı

HT: Hipertansiyon

İ.v: İntravenöz

IVIG: İntravenöz immünglobulin

İS: İmmünsüpresif

İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

NCGN: Böbreğe Sınırlı Nekrotizan Kresenterik Glomerülonefrit

MMF: Mikofenolat Mofetil

MP: Metilprednizolon

MPA: Mikroskopik polianjitis

MPO-ANCA: ANCA spesifik myeloperoksidaz

MTX: Metotreksat

NETs: Nötrofil ekstraselüler tuzaklar (neutrophil extracellular traps)

P-ANCA: Perinükleer ANCA

PCP: Pneumocystitis jirovecii(Carini) Pnömonisi

PR3-ANCA: Proteinaz-3

RAVE: Rituximab for ANCA-associated Vasculitis

RITUXVAS: Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis

RTX: Ritüksimab

SLE: Sistemik Lupus Eritematosus

SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics

SUVmax: En yüksek standardize tutulum değeri - Maximum standardized uptake value

TIMP1: Metalloproteinaz 1 in doku inhibitörü

TMP-SMX: Trimetoprim sülfametoksazol

ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

ÖZET

Amaç: ANCA-ilişkili vaskülitler (AAV) ve sistemik lupus eritematosus (SLE) patojenik otoantikor üretimi görülen otoimmün hastalıklardır ve tedavide sıklıkla immünsüpresif tedaviler kullanılır. Başta enfeksiyon olmak üzere immünsüpresif tedavilere sekonder yan etkiler her iki hastalıkta da önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Çalışmamızda SLE ve AAV hastalarında, ritüksimab ve siklofosfamidin yan etki sıklığı araştırılarak farklı iki hasta grubu ile iki ilaç arasında yan etki güvenirliliği açısından fark olup olmadığı sorgulanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya toplam 63 olmak üzere, 22 SLE ve 41 AAV tanılı böbrek tutulumu olan hasta dahil edildi. Hastaların tıbbi özgeçmişleri sorgulandıktan sonra aldıkları immünsüpresife göre 'ritüksimab' veya 'siklofosfamid' alan hasta grubu olarak ayrıldı. Tedavi sonrası geçirdikleri enfeksiyonlar, ciddi enfeksiyonlar, enfeksiyon etkenleri, enfeksiyonlara yönelik aldıkları tedaviler, infüzyon reaksiyonları, maliniteler, enfeksiyon nedenli yatış ve ölümler sorgulandı.

Bulgular: Hastaların 36 sı kadın (%57), 27 si erkekti (%43) ve yaş ortalaması 48 ± 15,8 yıldı. SLE hastalarında genitoüriner enfeksiyon daha sık saptandı (%45 ve %22, p=0,009). SLE hastalarında ritüksimab tedavisi ile siklofosfamid tedavisine oranla daha fazla sepsis (%33,3 ve %0, p=0,044), ciddi enfeksiyon (%50 ve %0, p=0,009), hastane yatışı (%50 ve %0, p=0,009) ve yoğun bakım yatışı (%33,3 ve %0, p=0,044) gözlendi. Ciddi enfeksiyonu olan hastalarda IgG (6,2 ± 2,1 ve 8,5 ± 2,5, p=0,026) ve total Ig (7,97 ± 2,6 ve 10,98 ±3,2, p=0,023) düzeylerinin daha düşük olduğu tespit edildi.

Sonuç: SLE hastalarında genitoüriner enfeksiyonların daha sık olduğu, ritüksimab alan SLE hastalarının ciddi enfeksiyonlar için daha riskli olduğu ve ciddi enfeksiyonlar ile immunglobulin seviyeleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. SLE hastalarının genitoüriner enfeksiyonlar açısından dikkatli sorgulanması, ritüksimab alan hastaların enfeksiyonlar açısından yakın takip edilmesi hasta morbiditesi ve mortalitesinde iyileşme sağlayabilir. Düzenli immünglobulin ölçümü ve replasman ciddi enfeksiyonların yönetiminde önemli olabilir. AAV ve SLE hastalarında immünsüpresif tedavilerin yan etkilerini daha net ortaya koyabilmek için daha büyük hasta gruplarında uzun dönem yan etki ve güvenlilik çalışmaları yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Sistemik lupus eritematosus, ANCA-ilişkili vaskülit, ritüksimab, siklofosfamid, enfeksiyon, immünglobulin, yan etki

ABSTRACT

Objective: Antineutrophil cytoplasm antibody (ANCA)-associated vasculitides (AAV) and systemic lupus erythematosus (SLE) are systemic autoimmune diseases that are characterized by pathogenic autoantibody production and treated by immunosuppressive treatment. Side effects secondary to immunosuppressive treatments such as infectious complications are significant reasons for mortality and morbidity. In our study, we examined side effects and the safety of rituximab (RTX) and cyclophosphamide (CYC) in SLE and AAV patients and compared the differences between the two treatment regimens.

Materials and Methods: Twenty-two SLE patients and 41 AAV patients, a total of 63 patients that had renal disease, were included in the study. After clinical information and medical records were noted, we classified participants as the rituximab treatment group and the cyclophosphamide treatment group. Severe infections, infectious agents, treatments, infusion reactions, malignancies, hospitalizations, and deaths occurred follow-up were recorded.

Results: Fifty-seven percent (n:36) of participants were female, forty-three percent (n:27) were male, and the mean age was 48 ± 15,8 years. Genitourinary infections were more frequent in patients with SLE than AAV (45% vs 22%, p=0,009). Within SLE patients that received rituximab as therapy, we observed more sepsis (33,3% vs 0%, p=0,044), severe infections (50% vs 0%, p=0,009), hospitalizations (50% vs 0%, p=0,009), and intensive care unit admission (33,3% vs 0%, p=0,044) than those who received cyclophosphamide as treatment. We identified that IgG (6,2 ± 2,1 vs 8,5 ± 2,5, p=0,026) and total Ig (7,97 ± 2,6 vs 10,98 ±3,2, p=0,023) levels are lower in patients who had severe infectious event than who didn't.

Conclusions: We documented that genitourinary infections are more frequent in SLE patients. Severe infections were related to immunoglobulin levels and also were more frequent within SLE patients treated with rituximab. We believe careful examination of SLE patients for genitourinary infections and close follow-up of rituximab treated patients could benefit patients as regarding mortality and morbidity. Regular measurement and replacement of immunoglobulin levels may have a critical role in the management of severe infections. Larger studies wtih longer follow-up are needed

to obtain more precise results about side effects and safety of immunosuppressive treatments in AAV and SLE patients.

Keywords: SLE, ANCA-associated vasculitis, lupus nephritis, rituximab, cyclophosphamide, infection, side effects, immunoglobulin

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Antinötrofil sitoplazmik antikor ilişkili vaskülitler (ANCA ilişkili vaskülit-AAV) antinötrofilik sitoplazmik antikorlar (ANCA) varlığı ve nekrotizan vaskülitle karakterize küçük damar vaskülitleridir. Antinötrofilik sitoplazmik antikorlar (ANCA) nötrofil ve monositlerdeki sitoplazmik granüllere karşı gelişen antikorlardır. AAV ler klinik ve patolojik özelliklerine gore 3 sınıfa ayrılır ve bunlar; mikroskobik polianjitis (MPA), granülomatöz polianjitis (Wegener Granülomatozu, GPA) ve eozinofilik granülomatöz polianjitis (Churg-Strauss Hastalığı, EGPA) dir. Farklı klinik tutulum ve seyirlere sahip olsalar da her üç hastalık grubunda da hastalık seyri boyunca böbrek tutulumu olma sıklığı %60 ve üzerindedir (1, 2).

Sistemik Lupus Eritematosus (SLE); olgun plazma hücreleri tarafından patojenik otoantikorların üretiminin görüldüğü ve bunun sonucunda oluşan immün komplekslerin organlarda biriktiği otoimmün bir hastalıktır. Bağ dokusu ile ilişkili olduğundan multisistemiktir ve tutulum yerine göre farklı organlarda farklı derecelerde tutulumlara neden olabilir (3). Lupus nefriti, SLE'nin böbrek tutulumu olup hastalık seyrinde %30-50 oranında görülebilmektedir ve SLE'nin en ciddi tutulumlarından sayılmaktadır. Özellikle hastalığın ilk on yılında önde gelen ölüm nedenleri, nefrit ve enfeksiyonlardır (2).

Ritüksimab bir anti-CD20 monoklonal antikoru olup CD20+ B hücrelerine bağlanarak etki göstermektedir. AAV hastalarının indüksiyon tedavilerinde ilk sırada siklofosfamid ve pulse steroid kullanılmakta iken 2010 yılında yayınlanan iki yayınla MPA ve GPA hastalarında ritüksimabın başarılı sonuçları olduğu görülmesi üzerine 2011 yılında bu hastalarda da ruhsatlandırılmıştır ve güncel EULAR/ERA-EDTA önerilerinde AAV'lerin organ tehdit edici tutulumlarının indüksiyon ve relaps tedavisinde glukokortikoidle kombine siklofosfamid veya ritüksimab önerilmekte, ayrıca idame tedavisinde de ritüksimab kullanılabilecek tedavi ajanları arasında sayılmaktadır (4-6). Lupus nefriti tedavisinde ise ağırlıklı olarak siklofosfamid, mikofenolat mofetil ve glukortikoid tedavisi kullanılırken yeni veriler ışığında 2019 EULAR önerilerinde organ tehdit edici refrakter hastalıkta veya standart immünsüpresan tedavilere intolerans veya kontrendikasyon olan durumlarda ritüksimab tedavisi kullanılabileceği belirtilmektedir (7).

Ritüksimabın lupus nefriti ve vaskülitik nefritlerde kullanımından önceki klinik araştırmalar ve deneyimlere göre hematolojik malinitelerde enfeksiyon riskini anlamlı olarak arttırdığı bilinmekteyken, romatoid artrit (RA) hastalarında istatiksel olarak anlamlı olmayan bir insidans artışı olduğu görülmüştür (8). Bu durum malinite hasta grubunun enfeksiyona yatkınlığının daha fazla olması ile açıklanabilirken, ritüksimabın farklı hasta gruplarında farklı derecelerde yan etkiye sebep olabileceğini de göstermiştir. AAV ve lupus nefriti tedavisinde ritüksimab öncesinde kullanılan glukokortikoid ve siklofosfamid gibi standart tedaviler ise halihazırda enfeksiyon yan etkilerini sıklıkla gözlemlediğimiz tedavilerdir (9). AAV hasta grubunda siklofosfamidle ritüksimabın etkinlik ve yan etki karşılaştırılmasının yapıldığı Stone ve arkadaşlarının RAVE çalışması ile Jones ve arkadaşlarının RITUXVAS çalışmasında yan etki profili açısından anlamlı fark görülmemiştir (4, 5). Buna rağmen hipogamaglobülinemiye neden olduğu çalışmalarla kanıtlandığından ritüksimabın güvenirliği sorgulanmaya devam edilmiştir (10, 11).

Kliniğimizdeki gözlemlerimize göre AAV ilişkili nefrit hastalarında ritüksimab tedavisi ile diğer hasta gruplarına göre daha sık enfeksiyon gelişmektedir. Çalışmamızda lupus nefriti ve AAV ilişkili nefrit hastalarında, ritüksimab ve siklofosfamidin enfeksiyon başta olmak üzere yan etki sıklığı araştırılarak farklı iki hasta grubu ile iki immünsüpresan ilaç arasında yan etki güvenirliliği açısından fark olup olmadığı sorgulanacaktır. Dolayısıyla ritüksimab hem farklı hasta gruplarında hem de farklı ilaçlarla karşılaştırılmış olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Antinötrofil Sitoplazmik Antikor İlişkili Vaskülitler

Antinötrofil Sitoplazmik Antikor İlişkili Vaskülitler (AAV) nekrotizan küçük damar vaskülitleridir. Diğer küçük damar vaskülitlerinden farklı olarak pauci-immün vaskülitlerdir yani immünkompleks birikimi ya hiç yoktur ya da çok az bulunur. Herhangi bir organı tutabilir ve antinötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) adı verilen otoantikorla ilişkilidir. Klinik ve histopatolojik olarak üç farklı hastalık grubu barındırır ve bunlar; granülomatöz polianjitis (GPA-Wegener Granülomatozu), mikroskopik polianjitis (MPA) ve eosinofilik granulomatöz polianjitis (EGPA-Churg-Strauss Hastalığı) dır. Bunlara ek olarak böbreğe sınırlı nekrotizan kresenterik glomerülonefrit (NCGN-renal limited necrotizing and crescentic glomerulonephritis) ile akciğere sınırlı hastalık gibi organ sınırlı formlar ve ANCA negatif vaskülit (ANV) gibi ANCA tespit edilemeyen fakat klinik ve histopatolojik olarak uyumlu AAV'ler de mevcuttur (1, 12).

2.1.1 Epidemiyoloji

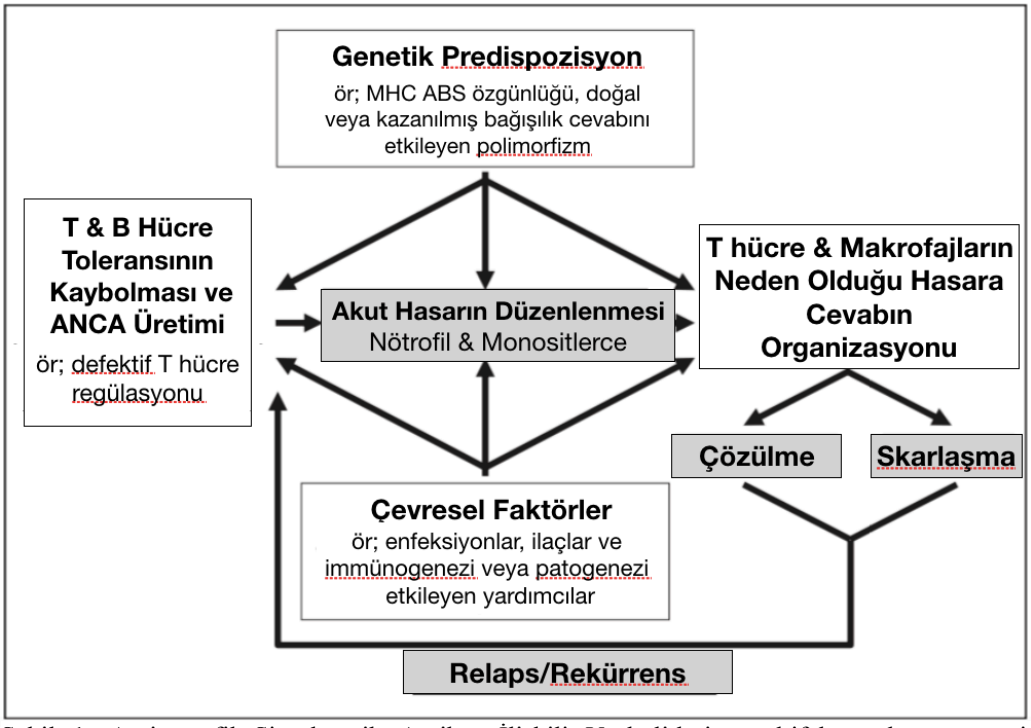
Avrupa ve Amerika'da yıllık insidans milyonda 10 ile 20 arası, prevelans ise milyonda 120 ile 140 arası bildirilmiştir. Son on yılda GPA'da bildirilen prevalansın geçen on yıla göre iki kat artması ise tedavi alanındaki yeni gelişmelerden kaynaklanmaktadır (13). GPA'da erkek kadın oranı eşittir ve hastalık her yaşta görülebilse de ortalama başlangıç yaşı 40 civarında bildirilmiştir. EGPA'da kadın erkek oranı 1.2/1 olarak ve ortalama başlangıç yaşı 48 civarı olarak bildirilmiştir. MPA'da ise erkeklerin kadınlara göre hafif bir farkla daha fazla etkilendiği bilinmekle birlikte daha geç yaşlarda ortaya çıktığı ve ortalama başlangıç yaşının 57 civarında olduğu bildirilmiştir (2)

2.1.2 Etiyopatogenez ve Histopatoloji

AAV etiyoloji ve patogenezi multifaktöryeldir. Genetik ve çevresel faktörler zemininde immün toleransın kaybolması ve akut hasara yanıtın yönetilmesi etiyopatogenezde rol almaktadır.

ANCA otoantikorları normal popülasyonda da tespit edilebilir fakat AAV

hastalarındaki ANCA otoantikorları sağlıklı popülasyondan farklı olarak patojenik otoantikorlardır. Patojenik ANCA otoimmün cevabının etiyolojisi bilinmemektedir. Patojenik otoantikor oluşumunda bağışıklık sisteminde yer alan T-hücre ve B-hücrelerinin inefektif regülasyonun neden olabileceği düşünülmektedir. Kronik nazal Staphylococcus aureus taşıyıcılığı, Ross River virüsü, silika maruziyeti ve enfeksiyonlar gibi tetikleyiciler ilişkilendirilebilmiş çevresel faktörlerdir (12-14) (Şekil 1).

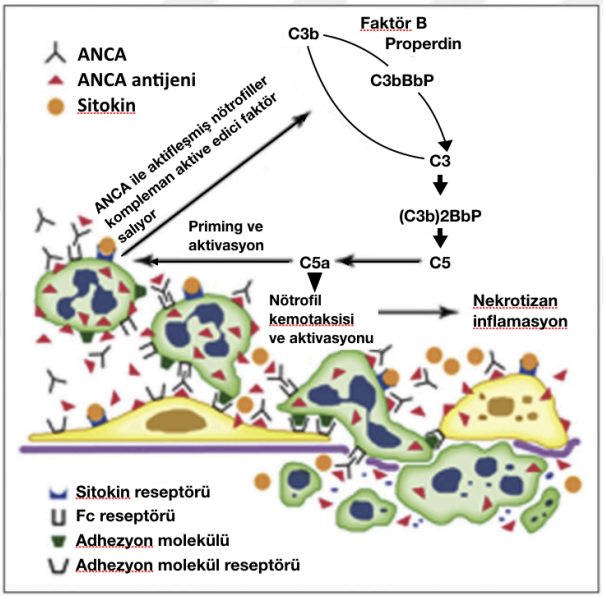


Şekil 1. Antinötrofil Sitoplazmik Antikor İlişkili Vaskülitlerin multifaktöryel patogenezi. Charles Jennette J, Falk RJ. L1. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: observations, theories and speculations. Presse Med. 2013;42(4 Pt 2):493-8.

AAV patogenezi de diğer otoimmün hastalıklar gibi patojenik otoimmün cevap ile başlayıp, lökositlerce -ki AAV'de daha çok nötrofiller- oluşturulan aktif hasarla devam eder (14). Sitokinlerle aktifleşmiş nötrofiller ANCA antijenini salarak mikroçevrede yine nötrofillerin ANCA'lar tarafından aktivasyonuna neden olur. ANCA'lar tarafından aktifleştirilmiş nötrofiller ise alternatif kompleman yolağını aktive eden faktörleri salar. Böylece C5a açığa çıkarak daha fazla nötrofilin toplanmasına ve nötrofilleri ANCA aktivasyonuna hazırlayarak inflamasyonun katlanarak artmasına neden olur ve sonuçta damar duvarında akut nekrotizan hasar gelişir (Şekil 2) (15). C5a varlığı hastalık aktivasyonu için önemlidir (13). Nadiren

ANCA negatif AAV hastaları olabilmesi bize patogenezde ANCA'nın hiç etkili olmadığı alternatif mekanizmalar olabileceği veya ANCA negatif hastalarda tespit edilen LAMP-2 gibi diğer otoantikorların da patogenezde yer alabileceğine işaret eder (14, 16).

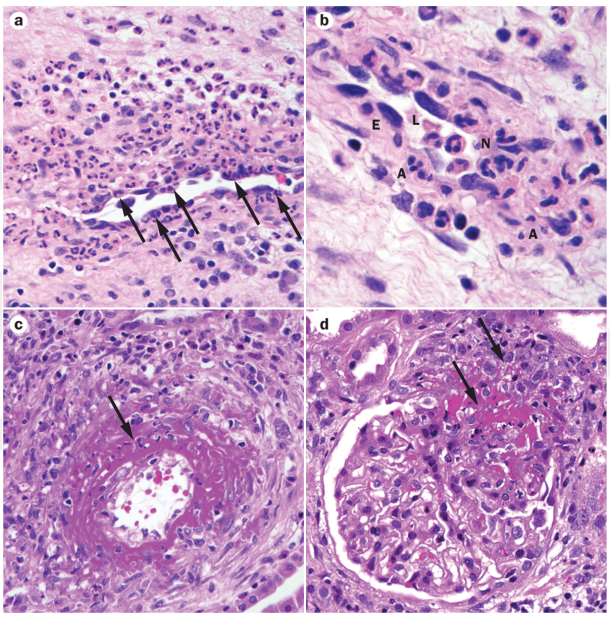
Bazı ailesel AAV vakalarından sonra AAV'nin net aydınlatılamayan patogenezini anlayabilmek için bazı genomik ve tek nükleotid polimorfizm çalışmaları yapılmaya başlanmıştır. HLA-DP, HLA-DQ, SERPINA-1, PRTN3, PR3 genleri ile AAV tipleri arasında bazı ilişkiler bulunmuştur. İleride bu çalışmaların AAV'nin patogenezini anlamada faydalı olabileceğine dair ümitler vardır (17, 18).



Şekil 2. Akut vasküler inflamasyona neden olan mikroçevresel patojenik olaylar. Charles Jennette J, Falk RJ. L1. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: observations, theories and speculations. Presse Med. 2013;42(4 Pt 2):493-8

AAV ‘lerdeki nötrofilden zengin nekrotizan inflamasyonla başlayan akut vasküler ve ekstravasküler lezyonların damarlardaki ilk evresinde monositlerce karışmış nötrofillerin marjinasyon ve diapedezi görülür. Bu segmental vasküler nekroz alanlarında başlangıçta çokça nötrofil bulunan perivasküler infiltratlar mevcuttur. Nötrofillerin apoptoza giderek nekroz oluşturması saatler içinde gelişir (Şekil 3a,b). Akut fibrinoid nekroz alanlarında görülen lökoklastaz (çekirdeklerin

parçalanması) nötrofillerin erken fazdaki yıkımını destekler (Şekil 3d). Bu aşamada inflamasyon ve akut nekroz alanlarında nötrofil ekstraselüler tuzaklar (neutrophil extracellular traps -NETs) içeren nötrofil sitoplazmik ve çekirdek bileşenleri görülebilir (12, 13). Damar duvarlarında oluşan nekrotizan hasar, damar duvarlarında ve yakın dokularda hemorajiye ve plazma protein salınımına, plazma protein salınımı ise sonuçta fibrinoid nekroz oluşumuna neden olur (Şekil 3c,d). Glomerüllerde ise segmental fibrinoid nekroz odakları monosit, makrofaj ve aktive epitel hücrelerince çevre hücrelerde etkileşime neden olarak kresent oluşumunu sağlar. Başlangıçta nötrofillerce zengin akut inflamasyon ve nekrozun yerini günler içinde monosit,

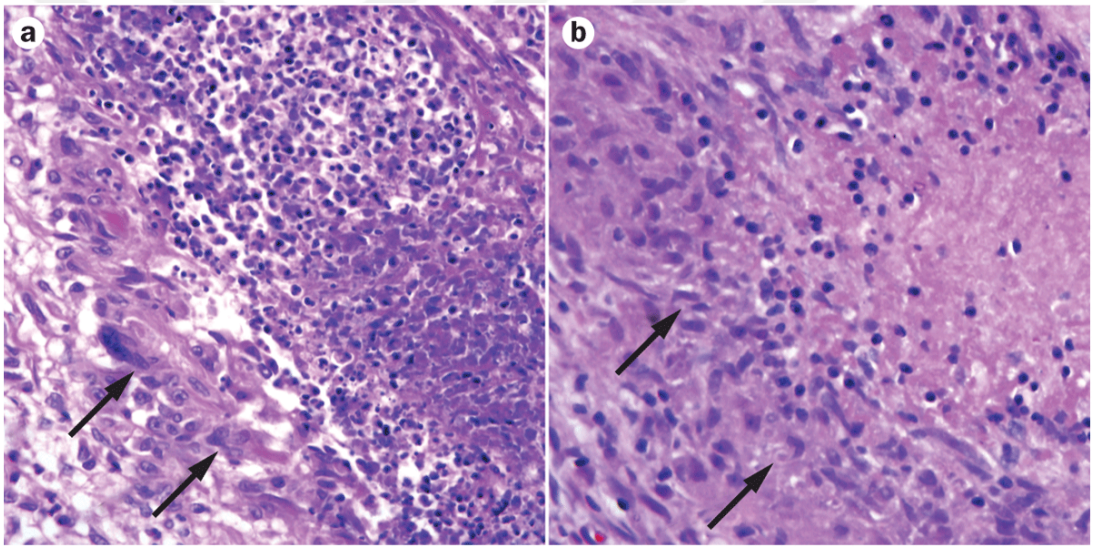


Şekil 3. AAV'nin vasküler ve glomerüler patolojisi. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. Nat Rev Rheumatol. 2014;10(8):463-73.

makrofaj ve T hücrelerince zengin inflamasyon olur (Şekil 3c). Monosit ve makrofajlarca zengin inflamasyon ise bir kaç hafta içinde skarlaşma fazına geçer. Skarlaşmanın derecesi ve dokunun normal yapısına dönme potansiyelini inflamasyonun derecesi ve süresi belirler (12).

EGPA ve GPA'da bulunan granülomatöz lezyonlardaki inflamasyonun tüberküloz ve sarkoidozla benzer olduğu düşünülse de aslında GPA ve EGPA'da görülen nekrotizan granülomatöz inflamasyon diğer granülomatöz hastalıkların aksine T hücre ve makrofajların toplanması ile değil, mikroapseleri andıran nötrofillerin birikimi ile başlar (13, 15). Pulmoner granülomatöz lezyonların erken

evresinde lezyonun merkezinde nötrofiller ve bunların çevresinde nekroza cevap veren makrofajlar bulunur (Şekil 4a). Lezyonun merkezindeki hücreler biçimsiz nekrotik enkaz haline gelirken bu birikinti iyi sınırlı epiteloid makrofajlarca belirlenmiş akciğer parankimince çevrelenir (Şekil 4b). Bu aşamadan sonra artık nötrofiller kaybolmaya başlar ve granülomatöz inflamasyon daha çok T hücre, B hücre, dendritik hücreler, makrofajlar ve plazma hücrelerini içerir. Daha sonra nefrotik enkaz skar dokusu ve lenfositlerle yer değiştirir ve böylece lenfoid folikülleri içeren kronik granülomatöz inflamasyon oluşmuş olur (12). Üst hava yolu tutulumunda inflamasyon, nekroz ve granülom formasyonu vaskülitle veya vaskülit olmaksızın görülebilir (2). EGPA'da buna ek olarak vasküler ve ekstravasküler lezyonlarda karakteristik olarak eozinofilik infiltrasyon görülmektedir (13).



Şekil 4. ANCA ilişkili nekrotizan granülomatozun patolojisi. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. Nat Rev Rheumatol. 2014;10(8):463-73.

2.1.3 Klinik Bulgular ve Sınıflandırmalar

Diğer sistemik vaskülitlerde de görülebilen ve sistemik inflamasyondan kaynaklanan nonspesifik semptomlar tüm AAV'lerde görülebilir. Bunlar; yorgunluk, halsizlik, artralji, miyalji, anoreksi ve kilo kaybı gibi semptomlardır. Ateş inflamasyon bulgusu olarak görülebileceği gibi sekonder enfeksiyonlardan da kaynaklanabilir. AAV nin tiplerinin kendine özgü fenotipleri olmakla beraber sistemik vaskülitin doğasından kaynaklanan bu bulgular her birinde görülebilir. Ayrıca granülomatöz inflamasyon GPA ve EGPA'nın her ikisinde de görülebilir (2, 12, 13).

AAV tek organla sınırlı olarak ortaya çıkabileceği gibi sıklıkla bir çok organ sistemini etkiler ve etkilediği organda sebep olduğu vaskülit ve inflamasyondan kaynaklanan semptom ve bulgularla karşımıza çıkar. Dermal venülitte purpura, alveolar kapilleritte pulmoner hemorajiye bağlı hemoptizi, öksürük ve nefes darlığı, glomerüler kapilleritte glomerülonefrit nedeniyle proteinüri ve hematüri, epinöral arteritte nöropati veya orbitada konjunktivit bunlardan bazılarıdır. AAV küçük ve orta damarları hedef almasından ötürü klasik olarak tüm organları etkileyebilecek potansiyele sahip olsa da üst ve alt solunum yolları, böbrek, periferik sinirler ve deri sıklıkla hedef organlarıdır (2, 12).

Pulmoner hemorajiyle hemoptizi ve nekrotizan kresenterik glomerülonefrit ile hematüriye sebep olması nedeniyle AAV'ler sıklıkla pulmonorenal sendrom olarak adlandırılır (19).

2.1.3.1 Granülomatöz Polianjitis

GPA hastalarının %95 inde üst hava yolu tutulumu mevcut olup üst hava yolunun granülomatöz tutulumu AAV'ler içinde GPA'ya özgüdür. Paranazal sinüslerde ağrı, rinosinüzit, östaki tüp blokajından kaynaklanan seröz otitis media ve nazal mukozal ülserasyonla beraber veya bağımsız olmak üzere burun kanaması görülebilmektedir. Subglottik trakeal stenoz oluşan hastalarda ağır hava yolu obstrüksiyonu görülebilir.(2, 20)

Akciğer tutulumu %85-90 hastada görülür ve asemptomatik infiltrasyon şeklinde olabileceği gibi öksürük hemoptizi, nefes darlığı gibi semptomlara da sebep olabilir. Akciğer tutulumu tipik olarak çok sayıda, bilateral nodüler kavite şeklindedir. Hemorajik pulmoner kapillerit sıkça görülür ve GPA'nın endobronşial hastalıklarında fibroza bağlı atelektazi oluşabilir. (1, 2)

Konjunktivit, episklerit, granülomatöz skleroüveit ve oküler vaskülit GPA'nın göz tutulumuna örnek teşkil ederler. Ciltte ise papül, vezikül, palpabl purpura, ülser ve nodüller gibi lezyonlar görülürken, cilt biyopsileri ile vaskülit ve/veya granülom tanımlanabilir. GPA'da granülomatöz ve nongranülomatöz ekstravasküler inflamasyon görülebilir; kalpte koroner vaskülitin yanısıra perikardit ve kardiyomiyopatiye sebep olabilmesi ve bazı GPA hastalarında aritmi bildirilmesi

buna örnektir. Mononöritis mültipleks, kraniyal nörit ve nadiren serebral vaskülit sinir sistemi tutulumu olarak görülür (1, 2, 19).

Renal tutulum yani nefrit çoğu zaman mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir tutulum olması nedeniyle diğer bulguların önüne geçer. Genellikle proteinüri, hematüri ve eritrosit silendirleri ile giden hafif formdaki glomerülonefrit tablosu olarak başlayıp, klinik olarak aşikar hala geldiğinde hızlı ilerleyici glomerülonefrit kliniğinde görülür. Bu aşamada tedavi edilmez ise böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilir. Renal tutulumun akciğer tutulumuna eşlik ettiği pulmonorenal sendrom kliniği sıkça görülür ve genellikle pulmonorenal sendrom kliniği aşikar olmadan önce rinit ve sinüzit gibi ön belirtiler başlar (2, 13).

2.1.3.2 Mikroskobik Polianjitis

Mikroskobik polianjitis klinik olarak granülomatöz polianjitise benzer olmakla beraber granülamatöz inflamasyon gibi damar dışı tutulumların olmaması onu diğer AAV'lerden ayırır. MPA'da en sık görülen tutulum glomerülonefrittir. Nekrotizan glomerülonefrit çok yaygın olup hızlı ilerleyici glomerülonefrit seyrinde böbrek yetmezliğine neden olabilir (1, 2).

MPA'da da GPA gibi pulmonorenal sendrom kliniği baskın olarak görülür. Genellikle pulmonorenal sendromdan haftalar önce GPA'nın tipik üst solunum yolu tutulum bulgularından ziyade yorgunluk, miyalji ve artralji gibi nonspesifik sistemik vaskülit bulguları izlenir. Pulmoner tutulum alveolar hemoraji olarak görülür ve üst solunum yolu tutulumu ve pulmoner nodüller beklenmez. Pulmonorenal tutulumun yanısıra mononöritis mültipleks gibi sinir sistemi tutulumu, kutanöz vaskülit gibi cilt tutulumu ve gastrointestinal tutulum görülebilir (2, 19).

2.1.3.3 Eosinofilik Granulomatöz Polianjitis

Eozinofilik infiltrasyonun eşlik ettiği granülomatöz inflamasyonda en sık alt hava yolları etkilenir. Klasik pulmoner tutulumdan önce; üst solunum yolu bulguları ve/veya yorgunluk, ateş ve kilo kaybı benzeri sistemik vaskülit bulguları başlayabilir. EGPA'da üst solunum yolu tutulumu olarak allerjik rinit, sinüzit görülebildiği gibi bu hastalarda nazal poliplerin yaygın olduğu da bilinmektedir. EGPA hastalarında

çoğunlukla uzun süredir olan astım, alerjik rinit ve sinüzit öyküsü mevcuttur. Astım ataklarına akciğerde infiltrasyonların eşlik ettiği pulmoner tutulum baskın bir klinik olarak karşımıza çıkar. Pulmoner tutulum mortalite ve morbiditesi yüksek bir tutulumdur ve bu tutuluma sıklıkla purpura, kütanöz ve subkütanöz nodüller gibi dermatolojik belirtiler ile periferik eozinofili eşlik eder (1, 2, 13, 19).

Mononöritis multipleks periferik sinir tutulumu olup EGPA'da pulmoner tutulumdan sonra en sık görülen bulgudur. EGPA kalbi, miyokardit olarak tutabilir ve kalp hastalığına neden olarak mortaliteyi arttırabilir. EGPA'da nongranülomatöz veya granülomatöz eozinofilden zengin damar dışı infamasyonun görülebileceği dokular; akciğer, miyokard ve gastrointestinal sistemdir. Renal tutulum ise baskın değildir ve glomerülonefriti olmayan EGPA hastalarına sıkça rastlanır (1, 2).

2.1.3.4 ANCA Negatif AAV

Bazı hastalar klinik, histopatolojik ve tedaviye yanıtta AAV'lerin tüm özelliklerini taşımakla birlikte serolojik olarak ANCA tespit edilemez. ANCA negatif hastaların bir kısmında farklı yöntemlerle çalışıldığında MPO otoantikorları tespit edilmiş ve bir grup hastada ise ANCA ile ilişkisiz LAMP-2 gibi otoantikorların mevcut olduğu görülmüştür. Fakat bu otoantikorlarla ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bu hastalara klinikte AAV gibi yaklaşılmaktadır.(1, 14, 16)

2.1.4 Antinötrofil Sitoplazmik Antikorlar-ANCA

ANCA'lar nötrofil ve monositlerin sitoplazmik granüllerinde bulunan proteinlere karşı gelişen antikorlardır. ANCA negatif AAV lere rağmen, ANCA pozitifliği AAV tanısında yer aldığı için önemli bir serolojik laboratuar bulgusudur. ANCA antikorları immünfloresan yöntemi ile tespit edilir ve immünfloresan boyama şekline göre iki ana gruba ayrılır. Sitoplazmik ANCA (c-ANCA) sitoplazmadaki granüllerde difüz boyanma şeklinde görülürken, perinükleer ANCA (p-ANCA) daha lokalize ve çekirdek çevresindeki boyanmayı işaret eder (2). Fakat immünfloresan yöntemi ile tanı kolay olsa da, diğer otoantikorlar ile boyanma olabildiğinden ve subjektif yorumlamalar nedeniyle sonuçlarda yanlışlığa yol açabilir. Bu nedenle pozitif sonuç varlığında ELISA yöntemi ile spesifik türdeki ANCA'lar tespit edilmelidir (20). Proteinaz-3 (PR-3) majör c-ANCA antijeni, myeloperoksidaz (MPO) majör p-ANCA

antijenidir. Bunlara karşı gelişen spesifik ANCA'lar olan Anti-PR-3 ve Anti-MPO ELISA ile tespit edilebilir. GPA ve MPA hastalarında %80 nin üzerinde ANCA pozitifliği saptanırken EGPA'da ANCA pozitifliği %48-64 arasındadır. GPA'da c-ANCA ve Anti-PR-3 pozitifliği ön planda iken EGPA ve MPA'da p-ANCA ve Anti-MPO pozitifliği daha sık görülür (2, 16, 20).

2.1.5 Tanı

AAV lerde altın standart tanı yöntemi uzman görüşüdür (16). Günümüzde hastalık sınıflandırılmasında ilk kez 1994'de yayınlanan ve 2012 de revize edilen Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) kriterleri kullanılmaktadır (21). Tanıda hastanın vaskülitik tutulumunun yeri ve tutulan organlar, histopatolojisi, ANCA pozitifliği ve tipi göz önüne alınır. İmmün kompleks tutulumu göstermeyen küçük damar vaskülitine astım ve granülomatöz inflamasyon eşlik etmiyorsa ön planda MPA, granülomatöz inflamasyon var ise GPA ve granülomatöz tutuluma eozinofili ve astım gibi bulgular eşlik ediyorsa EGPA ön planda düşünülür (12). Yeni tanı ve relaps değerlendirmede kontrendikasyon yok ise mutlaka biyopsi alınması önerilmektedir (6).

2.1.6 Tedavi ve İzlem

AAV hastalarında tedaviye başlanmadan önce hastalık aktivitesi ve ağırlığı değerlendirilmeli hastanın eşlik eden komorbiditeleri ve fertilite kaygısı göz önüne alınarak kişiselleştirilmiş rejimler uygulanmalıdır.

Tedavinin ilk basamağını remisyon indüksiyonu oluşturmaktadır. Bu aşamada steroid tedavisine ek olarak intravenöz veya oral siklofosfamid (CYC) ile RTX kullanılmaktadır (22-24). Yeni tanı almış organ tehdit edici ve/veya yaşam tehdit edici hastalığı bulunan AAV hastalarında remisyon indüksiyon tedavisinde yüksek doz (genellikle intravenöz pulse olarak) glukokortikoid tedavisi ile birlikte intravenöz pulse CYC veya RTX tedavisi önerilmektedir. Ağır pulmoner hemorajisi ve/veya diyaliz ihtiyacı olan hastalarda standart indüksiyon tedavisinin yanısıra plazmaferez tedavisi de uygulanır. Organ veya yaşam tehdit edici tutulumu olmayan sınırlı hastalıkların remisyon indüksiyonunda ise glukokortikodle birlikte metotreksat (MTX), azatioprin (AZA) veya mikofenolat mofetil (MMF) kullanılabilir (6). Hafif

AAV formlarının remisyon indüksiyonunda AZA de kullanılabilir (19). Remisyon elde edilirken glukokortikoid tedavisi azaltılır. Bazı hastalarda düşük dozda devam ederken bazı hastalarda kesilebilir fakat optimal glukortikoid azaltma rejimi ve süresi için net bir görüş birliği yoktur (20).

Remisyon indüksiyonu sağlandıktan sonra hastaların ilk yıllardaki relaps oranı yüksek olduğundan idame tedavi ile devam edilmeli ve hastalar düzenli olarak ilaç toksisitesi, yeni organ tutulumları ve tedavi cevabı açısından değerlendirilmelidir. İdame tedavisinde glukokortikoid tedavisinin yanında AZA, MTX, RTX veya MMF önerilmektedir. Metotreksatın kalıcı renal hasara bağlı renal fonksiyonu kısıtlı hastalarda kullanımı önerilmediğinden ve terotejen olmasından ötürü azatioprin daha güvenli görülmekle birlikte devam eden ritüksimab infüzyonlarının idameyi sağlamada azatioprinden daha etkin olduğu gösterilmiştir (25-27). Ayrıca mikofenolat mofetil azatioprinden üstün olmamakla birlikte diğer ilaçlara intoleransı olan hastalarda bir seçenek olabilir (19). Leflunomid ise yüksek yan etki oranları nedeniyle idame tedavisinde ilk seçenek değildir (20). Remisyon tedavisinin ne zaman kesileceğine dair net bir görüş olmamakla birlikte en az 24 ay devam edilmesi önerilmektedir. Optimal süre hastaya göre özelleştirilmelidir (6).

AAV seyrinde gerek idame tedavisi altında gerekse idame tedavisi kesildikten sonra relaps görülebilir. Organ veya yaşam tehdit edici AAV relapslarında tedavi yeni tanı AAV hastasında olduğu gibidir. Refrakter hastalarda ise tedavide ilk olarak siklofosfamid verildiyse ritüksimaba, ritüksimab verildiyse siklofosfamide değiştirilmesi önerilir (6).

2.1.7 Hastalık ve Tedavi İlişkili Komplikasyonlar

AAV tedavi ile kontrol altına alınabilen fakat kürün mümkün olmadığı ve ataklarla giden bir hastalık olmasından ötürü, hastalık başlangıcından itibaren hastalığın kendisine ve kullanılan güçlü immünsüpresif tedavilere sekonder komorbiditeler ve komplikasyonlar görülür. Bu komplikasyonlar kalıcı fonksiyon bozukluğuna yola açabildiği gibi ölüme de neden olabilir.

2015 yılında EUVAS grubunun yayınladığı rapora göre saptanabilen en sık ölüm sebeplerinde ilk sırada enfeksiyonlar yer alır. AAV patogenezindeki bariyer

disfonksiyonu özellikle üst solunum yolu tutulumu olan GPA hastalarında enfeksiyonlar için zemin hazırlıyor olabilirken kullanılan immünsüpresifler de enfeksiyonların sıklığının ve şiddetinin artmasına yol açar (13). Kortikosteroid kullanımı ve sitopeniler ile enfeksiyon sıklığı artarken, siklofosfamid ve özellikle ritüksimaba sekonder hipogamaglobulinemiler de enfeksiyon sıklığının artmasına katkıda bulunur (16). Düşük glomerüler filtrasyon hızı enfeksiyon artışına katkıda bulunur. En sık solunum yolu enfeksiyonları görülür (28). Solunum yolu enfeksiyonlarından Pneumocystitis jirovecii pnömonisi (PCP) gibi fırsatçı enfeksiyonlar da immünsüpresif tedavi alan hastalarda görülebilmektedir. PCP daha çok siklofosfamid ile ilişkilendirilse de ritüksimab alan hastalarda da görüldüğüne dair veriler mevcuttur (29). Günümüzde PCP yi engellemek için rutin olarak Trimetoprim sülfametoksazol (TMP-SMX) profilaksisi önerilmektedir (28). Herpes zoster başta olmak üzere immünsüpresyon tedavisi alan AAV hastalarında viral enfeksiyonlar da görülebilmektedir (16).

Sitopeniler siklofosfamid ve azatioprin tedavisinin sık görülen komplikasyonları arasındadır. Geç başlangıçlı nötropeni ise (Late-onset neutropenia) AAV'lerde ritüksimab tedavisi sonrası görülürken, çoğunlukla kendini sınırlar fakat nadiren nötropenik ateş, enfeksiyon ve hastane yatışına sebep olabilir (30).

AAV hastalarında kanser insidansında topluma göre 1.6 ile 2 arası artış görülmüştür. EUVAS'ın yayınladığı geniş raporda uzun dönem takiplerinde tedavi ile ilişkili en sık on hasardan biri de malinitedir ve ilk yıldan sonra önemli ölüm nedenleri arasındadır (16, 31). Bunlar çoğunlukla nonmelanom deri kanseri olmak üzere mesane kanseri, lösemi ve lenfomadır (20). Özellikle siklofosfamid ile mesane kanseri arasındaki ilişki daha önce gösterildiğinden, EULAR önerilerinde siklofosfamid alan hastalarda açıklanamayan hematüri görüldüğünde yan etkilerden biri olan hemorajik sistit ile birlikte mesane kanserinin de araştırılması önerilir (6).

İlaç ile ilişkili komplikasyonlardan biri de infüzyon reaksiyonlarıdır, AAV tedavisinde çoğunlukla ritüksimab infüzyonu sırasında görülür. bunu önlemek için infüzyon sırasında steroid uygulaması ile ilaç reaksiyonları azaltılmaya çalışılır. Fakat bazı hastalarda bulantı, baş ağrısı gibi hafif veya nefes darlığı, döküntü gibi ciddi semptomlar gözlemlenebilir. Çoğunlukla ilk infüzyon ile birlikte görülür (30).

Kardiyovasküler olaylar, venöz tromboemboli ve diyabet, osteoporoz ve gonadal yetmezlik, AAV'nin majör morbidite ve mortalite nedenlerindendir (16, 31, 32).

2.2. Sistemik Lupus Eritematosus

Sistemik lupus eritematosus (SLE), dokuya bağlanan otoantikorlar ve immün-komplekslerin organ, doku ve hücrelere zarar verdiği bir otoimmün hastalıktır (2).

2.1.1 Tanı ve Epidemiyoloji

Klinik ve otoantikorlar ile tanı konulan SLE multisistemik bir hastalık olduğundan her hasta farklı tutulumlarla gelebilir. Tanıda klinik ve immünolojik kriterlerin yer aldığı 1997 ACR (American Rheumatism Association) ve 2012 SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) kriterleri kullanılabilir (33). Yıllık insidans yüzbinde 1 ile 10 arası, prevelans ise yüzbinde 20 ile 70 arası bildirilmiştir. Sıklıkla doğurganlık çağındaki kadınlarda görülür (34).

Tablo 1. 2012 SLICC Kriterleri

KLİNİK KRİTERLER
1. Akut kutanöz lupus
2. Kronik kütanöz lupus
3. Oral ülserler: damak, bakkal, dil veya burun ülseri
4. Skar yapmayan alopesi
5. Sinovit: İki veya daha fazla eklem içeren sinovit
6. Serosit
7. Böbrek : Proteinüri veya eritrosit silendirleri
8. Nörolojik : Nöbetler, psikoz, mononöritis multipleks, akut konfüzyonel durum, periferik veya kraniyal nöropati
9. Hemolitik anemi
10. Lökopeni (<4000 / $\boldsymbol{mm^3}$) VEYA Lenfopeni (<1000 / $\boldsymbol{mm^3}$)
11. Trombositopeni (<100.000 / $\boldsymbol{mm^3}$)
İMMÜNOLOJIK KRİTERLER
1. ANA
2. Anti-dsDNA
3. Anti-Sm
4. Antifosfolipid antikoru: aşağıdakilerden herhangi biri
Lupus antikoagülan
Yanlış-pozitif Sifiliz testi: RPR(rapid plasma reagin)
Orta veya yüksek titre antikardiyolipin (IgA, IgG veya IgM)
Anti-beta 2 glikoprotein (IgA, IgG veya IgM)
5. Düşük kompleman: düşük C3 , düşük C4, Düşük CH50
6. Hemolitik anemi yokluğunda Direct Coombs testi
En az 1 klinik 1 immünolojik olmak üzere 4 kriter olması gereklidir

2.1.2 Etiyopatogenez ve Histopatoloji

Genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile anormal immün cevabın oluşması tüm otoimmün hastalıklar gibi SLE patogenezinde de temel mekanizmadır. Anormal immün cevabı tetikleyen faktörlerden biri otoantijenlerdir ve SLE'de bu otoantijenlere karşı gelişen en önemli otoantikorlar ANA (anti-nükleer antikorlar) ve anti-dsDNA'dır. ANA çekirdek antijenlerine karşı gelişen heterojen bir grup otoantikordur ve bunların bir parçasını anti-dsDNA oluşturur (35, 36). Anormal immün cevabın oluşması ile doğal immün cevabın elemanları olan dendritik hücreler ve makrofajlar tetiklenir, kazanılmış bağışıklık sisteminin eşik değeri düşer ve kazanılmış bağışık sisteminin hücreleri olan matür B ve T lenfositleri anormal bir şekilde aktive olur. Regülatör CD4+ ve CD8+ T hücreleri ile B hücrelerinin inefektif çalışmaya başlaması ve immün kompleks ile apoptotik hücrelerin yetersiz temizlenmesi de patogeneze katkıda bulunur. Cilt biyopsilerinde T lenfositlerin baskın olduğu inflamasyon dermoepidermal bileşkede ve damar duvarlarında görülürken immünglobülin birikimlerine de rastlanır. Böbrek biyopsilerinde ise mezenjial immün birikim ile ağırlıklı olarak proliferasyon görülürken, glomerüler tutulumun yaygınlığı ve sklerozun derecesi böbrek tutulumunun sınıfını belirleyerek prognozu ön görmeye yarar ve tedaviye yön verir (2).

2.1.3 Klinik Bulgular

SLE tek veya bir kaç organ tutulumu ile başlayabilir, hafiften ağıra geniş bir yelpazede tutulum yapabilir ve zamanla yeni tutulumlar eklenebilir. Diğer otoimmün hastalıklar gibi organ tutulumundan bağımsız ateş, yorgunluk, kas ağrısı, artralji, kilo kaybı gibi nonspesifik sistemik semptomlar sıklıkla görülür. Hastalık süresi boyunca kas-iskelet sistemi en sık tutulan organ sistemidir, bunu kronik hastalık anemisi gibi hematolojik sistem bulguları izler. SLE'de sık görülen ve diğerlerine göre daha özellikli olan tutulum ise cilt tutulumudur. Fotosensitivite ve malar raş gibi cilt tutulumları sıklıkla görülürken bazı cilt tutulumları SLE'ye özgüdür. SLE'nin diğer önemli tutulumları ise böbrek, kardiyovasküler, pulmoner, nörolojik, gastrointestinal, oküler tutulumlarıdır (2). Etnik gruplara ve cinsiyete göre tutulum oranları ve hastalık derecesi farklılık gösterir. Tutulumlar derecesine göre hastalarda morbidite ve mortaliteye etki eder (34).

2.1.4 Tedavi

SLE'de tedavinin amacı hastalığı remisyonda veya minimal aktif halde tutmaktır ve bunu yaparken hastaları en az dozda glukokortikoide maruz bırakmak hedef olmalıdır. SLE tedavisi de AAV'de olduğu gibi hastalık derecesine göre şekillenir. Hidroksiklorokin retinal toksisite göstermeyen her hastada rutin önerilir. Hafif inflamasyonu ve ağrıları kontrol altına almak için nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar sıklıkla kullanılır. Glukokortikoidlerin dozu ve uygulanma yolu -oral veya intravenöz pulse tedaviler şeklinde- organ tutulumun derecesine göre belirlenir. Cilt tutulumunda ise topikal steroidler sıklıkla kullanılır. Yüksek doz glukortikoid tedavisi ile başlanıp kademeli olarak azaltılarak hastalığın kontrol edilebildiği en az doz hedeflenir. Bağışıklık sistemi baskılayıcı ilaçlar glukortikoid dozunun azaltılmasına yardımcı olması ve hastalık alevlenmeleri önleyebildikleri için SLE'de tercih edilir. Hidroksiklorokine ek olarak hastalığın ciddiyetine göre MTX, AZA, MMF ve CYC kullanılabilir. Siklofosfamid özellikle organ tehdit edici veya hayatı tehdit edici organ tutulumunda diğer immünsüpresiflere cevap verilmediğinde önerilir. İmmünsüpresif tedavilere rağmen kontrol altında tutulamayan hastalıklarda veya diğer immünsüpresif ilaçlar kontrendike olduğunda ise biyolojik ajan tedavisi düşünülmelidir. Böbrek dışı tutulum kontrol altına alınamadığında Belimumab tedavisi kullanılabilir. Randomize kontrollü çalışmaların negatif sonuçları nedeni ile ritüksimab SLE için ilk seri ilaç olarak kabul edilmese de kontrol altına alınamayan ağır böbrek ve böbrek dışı tutulumlarda endikasyon dışı kullanılmaktadır ve günlük pratikte diğer ilaçlara refrakter hastalarda olumlu cevaplar gözlemlenmiştir. Lupus nefritinde en az iki immünsüpresif tedaviye cevap vermeyen veya kontrendikasyonu bulunan hastalarda kullanılabilmektedir. Ritüksimabın immün trombositopeni ve hemolitik anemideki olumlu sonuçları nedeniyle bu hastalarda daha erken kullanımı düşünülebilir (7).

Lupus nefritinde böbrek biyopsisi ile tanı konulduktan sonra remisyon indüksiyonu tedavisinde ilk basamak önerilen tedavi MMF ve CYC'dir. İdame tedavisi için MMF veya AZA kullanılabilir. Son yıllarda proliferatif Lupus nefritinde MMF ile birlikte kalsinörin inhibitörleri de kullanılmaya başlanmıştır. Doğurgan çağdaki genç kadın hastalarda infertiliteden çekinilmesi ve diğer yan etkileri

nedeniyle siklofosfamid ve diğer ilaçlar kullanılamadığında hem indüksiyon hem de idame tedavisinde ritüksimab düşünülebilir (7, 37).

2.1.5 Hastalık ve Tedavi İlişkili Komplikasyonlar

Sitopeniler hastalığın seyrinde görülebileceği gibi ilaç yan etkisi olarak da görülebilir. Hastalıkla ilişkili olarak en sık kronik hastalık anemisi, immün trombositopeni ve otoimmün hemolitik anemi görülürken; ilaç etkisi olarak lökopeniler görülebilir. SLE'de yüksek hastalık aktivitesi ile renal hastalığa bağlı nefrotik sendrom enfeksiyonlar için risk yaratırken, yüksek doz glukokortikoid ve diğer immünsüpresifler de enfeksiyon riskinin artışına katkı sağlar (2, 7). SLE'de hastane yatışının en sık sebebi hastalık alevlenmesi iken ikinci en sık sebebi enfeksiyonlardır. (7) SLE'de en sık görülen enfeksiyonlar bakteriyeldir ve sıklıkla solunum yolu enfeksiyonları görülür. SLE hastaları immünsüpresif olduklarında fırsatçı enfeksiyonlar ve latent enfeksiyonlar da görülebilir. Viral enfeksiyonlardan sıkça görülenlerden biri Herpes Zoster enfeksiyonudur. Renal hastalık, malinite öyküsü, azatioprin ve siklofosfamid kullanımı Herpes Zoster enfeksiyonu riskini arttırır. Önemli fırsatçı enfeksiyonlardan bir diğeri de Pneumocystitis jirovecii pnömonisidir ve SLE hastalarında P.jirovecii pnömonisi yüksek hastalık aktivitesi ve böbrek tutulumu ile ilişkili bulunmuştur (38). SLE'nin ilk beş yılında ölüm nedeni olarak hastalık aktivitesi ve enfeksiyon ön planda iken sonraki yıllarda miyokardiyal enfarkt ve trombotik olaylar ön plana çıkmaktadır (38). Lupusla birlikte bulunabilen ve kendine özgü otoantikorları ile tromboembolizme yatkınlığı arttıran Antifosfolipid sendromu lupus hastalarında önemli bir morbidite nedenidir ve ömür boyu antikoagülasyon ihtiyacına neden olur. Yüksek hastalık aktivitesi, lupus nefriti, glukokortikoid kullanımı ve antifosfolipid sendromunun varlığı kardiyovasküler hastalık için SLE'de risk faktörüdür (7). SLE'de malinite ile ilgili çalışmalarda bazı hematolojik ve onkolojik malinitelerle ilişkiler bulunmuştur. SLE'de lenfoma riski ile ilaç ve hastalık aktivitesi arasında bir ilişki bulunamamış olsa da mesane kanseri ve kümülatif siklofosfamid dozunun ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (39). Siklofosfamid ile birlikte antidotu olan MESNA verilmesi siklofosfamidin iyi bilinen hemorajik sistit yan etkisini azaltırken mesane kanseri riskini azaltmaz (6).

Sonuç olarak AAV ve SLE hastalarında gerek hastalığın kendisi gerekse

kullanılan ilaçlara bağlı olarak ciddi morbidite ve mortalite görülmektedir. Çalışmamızın amacı RTX ve CYC tedavilerinin hem farklı hasta gruplarında hem de kendi aralarında karşılaştırmalı olarak yan etkilerini ortaya koymaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Çalışmaya Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji ve Romatoloji Polikliniği tarafından takipli böbrek tutulumu olan 41 ANCA ilişkili Vaskülit ve 22 Sistemik Lupus Eritematosus tanılı toplam 63 hasta dahil edilmiştir.

Çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (Protokol Kodu: 09.2019.393)

Dahil olma kriterleri:

1. 18 yaş üzeri olmak
2. Sistemik lupus eritematosus ve ANCA ilişkili vaskülit tanısı almış olmak
3. Böbrek tutulumu olması
4. Rituximab veya siklofosfamid tedavisi almış olmak

Hariç tutulma kriterleri:

1. Rituximab ve siklofosfamid tedavisini Nefrit dışı tutulum nedeni ile almak
2. Ritüksimab veya siklofosfamid tedavisi sonrası takip verisinin olmaması
3. Böbrek nakli olması

3.2 Veri Toplama Yöntemi

Tüm hastalar son aldıkları immünsüpresif ilaca göre (RTX veya CYC) iki ana gruba ayrılmıştır. Hazırlamış olduğumuz "Rituximab alan hastalarda enfeksiyon ve yan etki sıklığı" ve "Siklofosfamid alan hastalarda enfeksiyon ve yan etki sıklığı" takip formu ile hastaların öncelikle enfeksiyon riskinin değerlendirilmesi için medikal özgeçmişi (kronik hastalık, rituximab öncesi ve beraberinde aldığı immünsüpresif tedaviler, kullanılan immünsüpresiflerin kümülatif dozları vb.) sorgulanmıştır. Tanı tarihi, ilk ve son ritüksimab kürünün tarihi not edilmiştir. Buna göre hastaların ilk ritüksimab küründen önceki ulaşılabilen en fazla bir seneye kadar takiplerinde ve son ritüksimab küründen sonraki ulaşılabilen en fazla bir sene

sonraya kadarki takiplerinde yan etkiler sorgulanmıştır. Hastaların ritüksimab aldıklarındaki yaşları, bu takip süreleri içerisinde olmak üzere, geçirdikleri enfeksiyon, enfeksiyon tarihleri, enfeksiyonların tipleri, enfeksiyona yönelik aldıkları tedaviler, infüzyon reaksiyonları, bu süre içinde ortaya çıkan maliniteler ve enfeksiyon nedenli yatış ve ölümler sorgulanmıştır. Hastalarda enfeksiyona bağlı yatış öyküsü, enfeksiyona bağlı yoğun bakım yatışı öyküsü, enfeksiyona bağlı ölüm olması ciddi enfeksiyon olarak tanımlanmış ve ciddi enfeksiyonu olan hastalar sorgulanmıştır. Aynı sorgulama siklofosfamid tedavisi alan hastalarda ilk siklofosfamid küründen itibaren son siklofosfamid küründen sonraki ulaşılabilen en fazla bir senelik takibe kadar olan süre için yapılmıştır. Ayrıca hastaların siklofosfamid ve ritüksimab tedavileri öncesi ve sonrası var olan immünglobulin değerleri, bu immünsüpresiflerin başlandığı tarihteki kreatinin ve albumin değerleri not edilmiştir. Hastaların GFR değerleri Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) yöntemi ile ml/dk/1,73 m2 cinsinden hesaplanmıştır.

Bu sorgulamalar hasta takip dosyalarından ve dosyaların yetersiz kalması durumunda hastaların kendilerinden alınan bilgiler ile yapılmıştır.

3.3 İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS (versiyon 25.0; SPSS Inc, Chicago, IL) istatistik paketi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak tanımlanmıştır ve Ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. Sürekli değişkenler, ortalama ± standart sapma şeklinde belirtilmiştir. Parametrik dağılım gösteren sürekli değişkenler independent samples t-test ile normal dağılım göstermeyenler ise Mann-Whitney U-testi testi ile karşılaştırılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için

Kolmogorov-Smirnova veya ShapiroWilk testleri yapılmıştır. Normalite testlerine göre $p \geq 0,05$ olanların normal dağıldıkları kabul edilmiştir. Veriler arasındaki ilişkileri belirlemek için korelasyon ve regresyon analizleri yapılmıştır. Tüm istatistiksel analiz için, p değeri $<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 63 olmak üzere, 22 SLE ve 41 AAV tanılı hasta dahil edildi.

Tüm hastaların 36 sı kadın (%57,1), 27 si erkekti (%42,9) ve yaş ortalaması 48 ± 15,8 yıldı. SLE hastalarının 3 ü erkek (%13,6), 19 u kadın (%86,4) iken AAV hastalarının 24 ü erkek (%58,5), 17 si kadındı (41,5) (p=0,001). SLE hastalarında yaş ortalaması 33,5 ± 11,7 yıl, AAV hastalarında ise 55,8 ± 11,8 yıl olarak hesaplandı (p<0,001). AAV hastaları daha yaşlıydı ve erkek cinsiyet daha fazlaydı.

Sigara içme öyküsü olan hasta sayısı tüm hasta grubunda 25 kişi (%39,7) ve ortalama paket-yıl 36,3 ± 30,5, SLE hastalarında 5 kişi (%22,7) ve ortalama paket-yıl 14 ± 14,6, AAV hastalarında 20 kişi (%48,8) ve ortalama 41,9 ± 31 paket-yıldı. AAV grubunda sigara içme öyküsü olan hasta oranının (p=0,044) ve sigara maruziyetinin daha fazla olduğu görüldü fakat anlamlı değildi (p=0,066).

Tüm hastalarda ortalama takip süresi 26,4 ± 21,3 (medyan 21 ay) aydı. Hastalarda sorgulanan kronik hastalıklardan diyabetes mellitüs (DM), hipertansiyon (HT), kronik akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) açısından iki hastalık grubunda anlamlı fark görülmedi. AZA kullanımı açısından iki hastalık grubunda anlamlı fark bulunmazken, AAV hastalarında daha az siklosporin ve MMF kullanımı olduğu ve kümülatif metilpednizolon dozunun daha az olduğu görüldü. Ayrıca AAV hastalarında 14 kişinin (%34,1) trimetoprim sülfametoksazol (TMP-SMX) profilaksisi kullandığı görülürken SLE hastalarında ise TMP-SMX profilaksisi alan hasta mevcut değildi (Tablo 2).

Tüm hastalarda ortalama GFR değeri 55,5 ± 43,8 ml/dk/1.73 m2, SLE hastalarında 73,8 ± 51,7 ml/dk/1.73 m2 ve AAV hastalarında 45,6 ± 35,7 ml/dk/1.73 m2 idi. AAV hastalarında GFR ortalaması anlamlı olarak daha düşüktü. (p=0,013)

Hastalar çalışmada son aldıkları immünsüpresife göre iki ana gruba ayrıldı. Buna göre RTX tedavisi alan 37 (%58,7) ve CYC tedavisi alan 26 (%41,3) hasta mevcuttu. SLE ve AAV hastaları arasında son aldıkları immünsüpresifler açısından anlamlı fark ve ortalama kür sayısı benzerdi (p=0,62 ve p=0,99). RTX tedavisi alan hastalardan 19 u (%30,2) daha önce siklofosfamid tedavisi almış hastalardan

oluşuyordu.

RTX ve CYC alan hastalar arasında; yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, kronik hastalıklar, takip süreleri, daha önce kullanılan immünsüpresif öyküleri, İS (RTX veya CYC) kümülatif dozları ve kümülatif metilprednizolon dozları açısından anlamlı fark görülmedi. CYC alan hastaların ortalama kür sayısı 7 ± 4,1 kür iken RTX alan hastaların ortalama kür sayısı 4,2 ± 2,5 kürdü (p=0,002). Hastaların infüzyon reaksiyonları, malinite sıklığı, enfeksiyon sayıları, enfeksiyonların odakları, etken tipleri, tedavi ihtiyacı, yatış ihtiyacı ve mortaliteleri arasında iki immünsüpresif ilaç arasında tüm hasta grubunda anlamlı fark görülmedi.

Tablo 2. Demografik veriler ve karakteristik özellikler (%)

Değişkenler	**Tüm Hastalar (n:63)**	**SLE (n:22)**	**AAV (n:41)**	**p değeri**
Kadın cinsiyet	36 (57,1)	19 (86,4)	17 (41,5)	**0,001***
Yaş	48 ± 15,8	33,5 ± 11,7	55,8 ± 11,8	**<0,001***
Takip süresi (ay)	26,4 ± 21,3	32,7 ± 25,1	23,1 ± 18,4	0,089
Sigara öyküsü	25 (39,7)	5 (22,7)	20 (48,8)	**0,044**
Paket-yıl	36,3 ± 30,5 (n:25)	14 ± 14,6 (n:5)	41,9 ± 31 (n:20)	0,066
Diyabetes Mellitüs	6 (9,5)	0 (0)	6 (14,6)	0,059
Hipertansiyon	45 (71,4)	15 (68,2)	30 (73,2)	0,676
Kronik Akciğer Hastalığı	4 (6,3)	0 (0)	4 (9,8)	0,13
Kardiyovasküler Hastalık	10 (15,9)	3 (13,6)	7 (17,1)	0,722
KBY	27 (42,9)	7 (31,8)	20 (48,8)	0,195
AZA öyküsü olan	41 (65,1)	12 (54,5)	29 (70,7)	0,199
Siklosoprin öyküsü	4 (6,3)	4 (18,2)	0 (0)	**0,005***
MMF öyküsü	15 (23,8)	14 (63,6)	1 (2,4)	**<0,001***
TMP-SMX profilaksisi	14 (22,2)	0 (0)	14 (34,1)	**0,002***
Kümülatif MP dozu (gr)	12,2 ± 6,3	14,3 ± 6,7	11,1 ± 5,8	**0,049***
GFR	55,5 ± 43,8	73,8 ± 51,7	45,6 ± 35,7	**0,013***

4.1 İmmünsüpresif Tedavi Sonrası Yan Etkilerin Değerlendirilmesi

Tüm hastalarda infüzyon reaksiyonu gelişen hasta sayısı 10 (%15,9), malinite gelişen hasta sayısı ise 3 (%4,8) olarak gözlemlendi. Takip süresi içinde 1 SLE hastasında meme kanseri, 2 AAV hastasında bazal hücreli karsinom gelişti ve bu üç hasta RTX tedavisi altında izlenmekteydi. Tüm enfeksiyon öyküleri değerlendirildiğinde tüm hastaların 59'unda (%93,7) enfeksiyon öyküsü ve 17'sinde (%27) ciddi enfeksiyon öyküsü olduğu görüldü. AAV hastalarında daha az genitoüriner enfeksiyon

mevcuttu, diğer bulgularda anlamlı bir farklılığa rastlanmadı. 5 hastada (%7,9) intravenöz immünglobulin (IVIG) ihtiyacı, 17 hastada (%27) enfeksiyon nedeni ile yatış ihtiyacı, 9 hastada (%14,3) enfeksiyon nedeni ile yoğun bakım yatış ihtiyacı gelişirken, 7 hastada (%11,1) enfeksiyon nedeni ile ölüm gerçekleşti. İmmünsüpresif tedavi sonrasındaki kan immünglobulin düzeyleri tüm hastaların 24'ünde mevcuttu. Ortalama IgA düzeyi 1,60 ± 0,88 g/l, ortalama IgM düzeyi 0,55 ± 0,4 g/l, ortalama IgG düzeyi 7,56 ± 2,59 g/l ve ortalama total Ig düzeyi 9,73 ± 3,28 g/l olarak saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. Tüm hasta grubunda ve hastalık tipine göre yan etkiler (%)

Değişkenler	**Tüm hastalar (n:63)**	**SLE (n:22)**	**AAV (n:41)**	**p**
İnfüzyon reaksiyonu	10 (15,9)	3 (13,6)	7 (17,1)	0,72
Malinite	3 (4,8)	1 (4,5)	2 (4,9)	0,93
Enfeksiyon öyküsü	59 (93,7)	22 (100)	37 (90,2)	0,13
ÜSYE öyküsü	35 (55,6)	12 (54,59)	23 (56,1)	0,91
ASYE öyküsü	21 (33,3)	5 (22,7)	16 (39)	0,19
Genitüriner enf. öyküsü	21 (33,3)	10 (45,5)	9 (22)	**0,009***
GİS enf. öyküsü	8 (12,7)	2 (9,1)	6 (14,6)	0,53
Cilt enf. öyküsü	26 (41,3)	10 (45,5)	16 (39)	0,62
Sepsis-kan enf. öyküsü	10 (15,9)	4 (18,2)	6 (14,6)	0,71
Enfeksiyon etkeni				
Bakteriyel	50 (79,4)	17 (77,3)	33 (80,5)	0,76
Viral	24 (38,1)	9 (40,9)	15 (36,6)	0,74
Fungal	12 (19)	6 (27,3)	6 (14,6)	0,22
Tedavi				
Antibiyotik	48 (76,2)	17 (77,3)	31 (75,6)	0,88
Antiviral	14 (22,2)	4 (18,2)	10 (24,4)	0,57
Antifungal	11 (17,5)	6 (27,3)	15 (12,2)	0,13
IVIG	5 (7,9)	3 (13,6)	2 (4,9)	0,22
Ciddi enfeksiyon	17 (27)	6 (27,3)	11 (26,8)	0,97
Yatış	17 (27)	6 (27,3)	11 (26,8)	0,97
YBÜ	9 (14,3)	4 (18,2)	5 (12,2)	0,52
Ölüm	7 (11,1)	2 (9,1)	5 (12,2)	0,71
İS sonrası IG düzeyleri	(n:24)	(n:9)	(n:15)	
IgA	1,60 ± 0,88	1,99 ± 1,07	1,37 ± 0,68	0,1
IgM	0,55 ± 0,4	0,74 ± 0,52	0,45 ± 0,29	0,09
IgG	7,56 ± 2,59	8,35 ± 3,37	7,09 ± 1,98	0,26
Total Ig	9,73 ± 3,28	11,08 ± 4,2	8,92 ± 2,4	0,12

Tablo 4. RTX tedavisi alan SLE ve AAV hastaları arasındaki anlamlı bulgular

Değişken	SLE RTX (n:12)	AAV RTX (n:25)	p
Yaş	35 ± 12,3	54 ± 13,9	<0,001
Kadın cinsiyet	10 (83,4)	10 (40)	0,013
Paket-yıl	14 ± 14,6 (n:5)	40,6 ± 18,7 (n:12)	0,013
Siklosporin öyküsü	2 (16,7)	0 (0)	0,036
MMF öyküsü	8 (66,7)	1 (4)	<0,001
TMP-SMX profilaksisi	0 (0)	7 (28)	0,042
Genitoüriner enf. öyküsü	8 (66,7)	7 (28)	0,025
Sepsis-kan enf. öyküsü	4 (33,3)	2 (8)	0,05
YBÜ	4 (33,3)	2 (8)	0,05
GFR	82,9 ± 62,3	52,0 ± 38,8	0,07*

Tablo 5. CYC tedavisi alan SLE ve AAV hastaları arasındaki anlamlı bulgular

Değişken	SLE CYC (n:10)	AAV CYC (n:16)	p
Yaş	31,8 ± 11,5	58 ± 7,2	0,001
Kadın cinsiyet	9 (90)	7 (43,8)	0,018
Sigara öyküsü	0 (0)	8 (50)	0,007
Paket-yıl	0 ± 0	43,75 ± 45	<0,0001
AZA öyküsü	5 (50)	14 (87,5)	0,036
MMF öyküsü	6 (60)	0 (0)	<0,001
TMP-SMX profilaksisi	0 (0)	7 (43,8)	0,014
ASYE öyküsü	1 (10)	8 (50)	0,037
Yatış	0 (0)	5 (31,3)	0,049
GFR	62,95 ± 35,4	35,6 ± 28,8	0,042

4.2 Hasta Gruplarının Karşılaştırılması

RTX alan hastalar değerlendirildiğinde SLE hastalarının daha genç ve kadın cinsiyetinde oldukları, daha fazla siklosporin ve MMF kullanımı ile daha az TMP-SMX profilaksisi aldıkları gözlemlendi. RTX tedavisi sonrası SLE hastalarında AAV hastalarına göre daha fazla genitoüriner enfeksiyon ve sepsis geliştiği, yoğun bakım yatış öyküsü olan hastaların daha fazla olduğu görüldü. SLE hastalarının AAV hastalarına göre GFR si daha yüksek olmakla birlikte bu bulgu istatiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0,07) (Tablo 4). CYC alan hastalar değerlendirildiğinde ise SLE hastalarının daha genç ve kadın cinsiyetinin baskın olduğu gözlenirken AZA ve TMP-SMX kullanımı daha az iken, MMF kullanımı daha fazlaydı. CYC tedavisi sonrasında AAV hastalarında daha fazla oranda alt solunum yolu enfeksiyonu

(ASYE) ve yatış gerektiren enfeksiyon sıklığının arttığı görüldü. AAV hastalarının GFR sinin daha düşüktü (p=0,042) (Tablo 5).

4.3 Ritüksimab ve Siklofosfamidin Yan Etkiler Açısından Karşılaştırılması

SLE hastalarında RTX ve CYC alan hastalar karşılaştırıldı. RTX ve CYC alan hastalar hastalık alt gruplarına göre karşılaştırıldı. Yaş, cinsiyet, kronik hastalıklar, toplam takip süresi, daha önce kullanılan immünsüpresif öyküleri, İS (RTX veya CYC) kümülatif dozları ve kümülatif metilprednizolon dozları açısından anlamlı fark görülmedi. RTX alan hastalarda sigara öyküsü daha fazla iken son immünsüpresif kürü sonrası takip sürelerinin daha kısaydı. Enfeksiyonlar açısından incelendiğinde RTX alan hastalarda sepsis (p=0,044), ciddi enfeksiyon (p=0,009), yatış (p=0,044), yoğun bakım yatışı (p=0,009) anlamlı olarak daha fazlaydı. (Tablo 6).

AAV hastalarında RTX ve CYC alan hastalar karşılaştırıldığında yan etkiler açısından anlamlı farklılık bulunmadı.

Tablo 6: SLE hastalarında RTX ve CYC alan hastalar arasındaki anlamlı bulgular (%)

Değişkenler	RTX SLE (n:12)	CYC SLE (n:10)	p
Sigara öyküsü	5 (41,6)	0 (0)	0,02
İS sonrası takip süresi (gün)	190 ± 143	320 ± 88	<0,0001
Sepsis-kan enf. öyküsü	4 (33,3)	0 (0)	0,044
Ciddi enfeksiyon	6 (50)	0 (0)	0,009
Yatış	6 (50)	0 (0)	0,009
YBÜ	4 (33,3)	0 (0)	0,044

4.4 Ciddi Enfeksiyonu Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması

Tüm hasta grubunda ciddi enfeksiyonu olan hastalar analiz edildi. Bu analizler yapılırken ciddi enfeksiyon kriterleri olan sepsis, yatış, yoğun bakım yatışı ve ölüm analizlerde değerlendirilmedi. Yaş, hastalık tipi (SLE/AAV), cinsiyet, sigara öyküsü, kronik hastalıklar, kullanılan immünsüpresif tedavi ve kümülatif metilprednizolon dozları, TMP-SMX profilaksisi gibi bazal demografik özellikler ve faktörler açısından anlamlı fark saptanmadı. Ciddi enfeksiyon ile ASYE öyküsü arasında anlamlı ilişki mevcuttu (p<0,0001). Ayrıca ciddi enfeksiyonu olan hastalarda

bakteriyel enfeksiyon ve fungal enfeksiyon sıklığı daha fazla iken viral enfeksiyon sıklığında anlamlı fark yoktu. Ciddi enfeksiyonu olan hastaların tedavi olarak daha fazla antibiyotik, antiviral, ve IVIG tedavisi aldığı görüldü ve IgG düzeyi ile total Ig düzeyininin anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi (p=0,026 ve p=0,023) (Tablo 7). Ritüksimab alan grupta SLE hastalarının %50 sinde ve AAV hastalarının %24 ünde ciddi enfeksiyon görüldü ancak istatiksel anlamlılığa ulaşmadı. CYC alan grupta ise SLE hastalarında ciddi enfeksiyon görülmezken, AAV hastalarının %31 inde ciddi enfeksiyon görüldü ancak yine bu bulgular istatiksel anlamlılığa ulaşmadı (tablo 8).

Tablo 7. Tüm hasta grubunda ciddi enfeksiyonu olan hastaların anlamlı bulguları (%)

Değişkenler	Ciddi Enf. (+) (n:17)	Ciddi Enf.(-) (n:46)	p
ASYE öyküsü	12 (70)	9 (19,6)	<0,0001
Bakteriyel enf.	17 (100)	33 (71,7)	0,014
Fungal enf.	6 (35,2)	6 (13)	0,046
Tedavi			
Antibiyotik	17 (100)	31 (74)	0,007
Antiviral	8 (47)	6 (13)	0,004
IVIG	4 (23,5)	1 (2,2)	0,005
IgG	6,2 ± 2,1 (n:10)	8,5 ± 2,5 (n:14)	0,026
Total Ig	7,97 ± 2,6 (n:10)	10,98 ±3,2 (n:14)	0,023

Tablo 8. İmmünsüpresif Gruplarında Hastalığa Göre Ciddi Enfeksiyon

Değişkenler	RTX + SLE (n:12)	RTX + AAV (n:25)	p
Ciddi Enfeksiyon	6 (50)	6 (24)	0,114
	CYC + SLE (n:10)	**CYC + AAV (n:16)**	**p**
Ciddi Enfeksiyon	0 (0)	5 (31)	0,049

Ciddi enfeksiyonu olan ve olmayan SLE hastaları karşılaştırıldığında, cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, kronik hastalıklar, daha önce kullanılan immünsüpresif öyküleri, kümülatif metilprednizolon dozları ve TMP-SMX profilaksisi iki grupta da benzerdi. Ciddi enfeksiyon öyküsü olanlar daha fazla RTX tedavisi almaktaydı (p=0,009). Bu hasta grubunda ÜSYE öyküsü daha az (p=0,029) ve ASYE öyküsü (p=0,003) daha fazlaydı. IgG düzeyleri anlamlı olarak daha düşük tespit edilirken total Ig düzeylerinin de daha düşüktü fakat bu bulgu anlamlı istatiksel orana

ulaşmadı (p=0,053) (Tablo 9).

Ciddi enfeksiyonu olan ve olmayan AAV hastaları karşılaştırıldığında, cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, kronik hastalıklar, daha önce kullanılan immünsüpresif öyküleri, kümülatif metilprednizolon dozları ve TMP-SMX profilaksisi iki grupta da benzerdi. AAV hastalarında ciddi enfeksiyonu olanların takip süresinin daha kısa, enfeksiyon sayısının daha fazla olduğu görüldü fakat enfeksiyon sayısının fazla olması istatiksel anlamlılığa ulaşamadı (p=0,059). Bu hasta grubunda ASYE (p=0,007), cilt enfeksiyonu (p=0,05), cilt enfeksiyonu sayısı (p=0,042), ve fungal enfeksiyonların (p=0,001) daha fazla olduğu görüldü. Ciddi enfeksiyonu olan hastalar beklendiği üzere daha fazla antibiyotik (p=0,028), antiviral (p=0,006), antifungal (p=0,004) ve IVIG tedavisi (p=0,017) kullanmıştı. Ciddi enfeksiyonu olanlarda GFR düzeyinin daha düşük olduğu saptandı (p=0,046) (Tablo 10).

Tablo 9. SLE hastalarında ciddi enfeksiyonu olan hastaların anlamlı bulguları

Değişkenler	**SLE (n:6) Ciddi Enf (+)**	**SLE (n:16) Ciddi Enf. (-)**	**p**
İS (RTX/CYC) (%RTX)	6/0 (100)	6/10 (37,5)	0,009
ÜSYE öyküsü	1 (16,7)	11 (68,75)	0,029
ASYE öyküsü	4 (66,7)	1 (6,3)	0,003
IgG	5,96 ± 2,33	10,2 ± 2,9	0,047
Total Ig	8,2 ± 3,2	13,4 ± 3,5	0,053**

Tablo 10. AAV hastalarında ciddi enfeksiyonu olan hastaların anlamlı bulguları

Değişkenler	**AAV (n:11) Ciddi Enf (+)**	**AAV (n:30) Ciddi Enf. (-)**	**p**
İS kür sayısı	2,9 ± 1,8	6,3 ± 3,9	0,01
İS kümülatif doz	2,6 ± 1,65	7,5 ± 5,1	0,004
Takip süresi (gün)	307 ± 244	834 ± 568	0,005
Enfeksiyon sayısı	4,91 ± 2,8	2,83 ± 3,1	0,059**
ASYE öyküsü	8 (72,8)	8(26,7)	0,007
Cilt enf. öyküsü	7 (63,6)	9 (30)	0,05
Cilt enf. ort. sayısı	1,86 ± 0,38 (n:7)	1,22 ± 0,67(n:9)	0,042
Fungal enf. öyküsü	5 (45,5)	1 (3,3)	0,001
Tedavi			
Antibiyotik	11 (100)	20 (66,6)	0,028
Antiviral	6 (54,5)	4 (13,3)	0,006
Antifungal	4 (36,3)	1 (3,3)	0,004
IVIG	2 (18,2)	0 (0)	0,017
GFR	27 ± 31	52 ± 35	0,046

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmaya 41 ANCA ilişkili Vaskülit ve 22 Sistemik Lupus Eritematosus tanılı toplam 63 hasta dahil edilmiştir. Çalışmada AAV ve SLE hastalarında RTX ve CYC ilaçlarının yan etki profilleri ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi hedeflenmiştir.

AAV ve SLE hastalarında hem altta yatan hastalığa hem de kullanılan immünsüpresif ilaçlara sekonder olarak enfeksiyonlarda artış olduğu bilinmektedir. Her iki hastalıkta da enfeksiyonlar önemli morbidite ve mortalite nedenidir (40, 41).

Çalışmamızda SLE ve AAV hastalarında takip süreleri, kronik hastalıkları, kullanılan immünsüpresif (İS) tedaviler ve RTX alan hastalardaki siklofosfamid kullanımı benzer oranlardadır. Genel olarak değerlendirildiğinde genitoüriner enfeksiyonlar dışında her iki hasta grubu arasındaki enfeksiyon açısından fark yoktu. SLE hastalarında kümülatif metilprednizolon dozu daha yüksek olmasına rağmen her iki grup arasında genel olarak enfeksiyonlar açısından fark olmaması AAV hastalarındaki daha düşük GFR oranları ile ilişkili olabilir. SLE hastalarında ise genitoüriner enfeksiyonlar daha sık saptandı. SLE hasta grubunda görülen genitoüriner enfeksiyonlar bu grubun demografik olarak genç kadın hastalardan oluşması ve ilişkili cinsel aktivite ile açıklanabilir. Literatürde de genitoüriner enfeksiyonların SLE hastalarında benzer şekilde sık görüldüğü bildirilmiştir (38, 42).

Ritüksimab tedavisinin SLE ve AAV hastalarındaki etkileri karşılaştırıldığında SLE hastalarında genitoüriner enfeksiyonlar, sepsis ve yoğun bakım yatışının daha sık olduğu gözlenmiştir. Chen ve arkadaşlarının 1040 SLE hastasını on sene izledikleri çalışmada SLE hastalarında sepsis %2,4 oranında görülmüştür (43). Zhong ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde toplam 392 lupus nefriti hastasının %1'inde sepsis enfeksiyonu geliştiği bildirilmiştir (44). Çalışmamızda SLE hastalarında gözlenen sepsis oranı %18,2 olup mevcut literatür verilerinden yüksektir. Bu oran çalışmamızdaki hasta sayısının azlığı, eşlik eden komorbiditeler ile bu hasta grubunda artan ritüksimab kullanımı ile açıklanabilir. Ayrıca RTX kullanan AAV hastalarında daha fazla TMP-SMX profilaksisi kullanımı daha az sepsis ve yoğun bakım ihtiyacı gelişmesine neden olmuş olabilir. Kronbichler ve arkadaşlarının çalışmasında RTX tedavisi ile birlikte TMP-SMX profilaksisi alan

AAV hastalarında ciddi enfeksiyonların azaldığını bildirmiştir (28).

Siklofosfamid tedavisinin SLE ve AAV hastalarındaki etkileri karşılaştırıldığında ise AAV hastalarının %50 sinde ASYE geliştiği ve %31,3 ünde yatış gerektiği gözlenmiştir. Bu oranlar SLE hastalarından daha fazladır. AAV hasta grubunda TMP-SMX profilaksisi daha yüksek olmakla birlikte ileri yaş, sigara kullanımı daha fazla ve GFR düzeyleri daha düşüktür. Bu etkenler ASYE gelişimi ile yatış oranlarında artışa sebep olmuş olabilir. Charlier ve arkadaşlarının GPA hastalarında majör enfeksiyonları değerlendirdiği çalışmada hastaların %16 sında bronkopulmoner enfeksiyon görülmüştür (45). Goupil ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise CYC alan AAV hastalarının %39 unda enfeksiyon nedenli yatış gerçekleşmiş olup, yatışların %50 si ASYE nedeni ile gerçekleşmiştir. Goupil ve arkadaşlarının çalışması ile çalışmamızdaki enfeksiyon nedenli yatış oranlarının benzer olduğu görülmüştür (46). Her iki çalışmada AAV hastalarında bildirilen ASYE oranları çalışmamıza kıyasla daha düşüktür. Fakat Charlier ve Goupil'in çalışmalarında i.v antibiyotik ve hastane yatışı gereken ASYE olayları değerlendirilirken, bizim çalışmamızda ayaktan oral antibiyotik tedavisi gerektiren vakalar da dahil edilmiştir. Ayrıca bahsedilen çalışmalarda hastaların sigara öyküsüne dair verileri bildirilmemiştir (45, 46). Çalışmamızda CYC alan SLE hastalarında ASYE %10 oranında görülmüştür. Ginzler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CYC indüksiyonu sonrasında MMF idame tedavisi alan 83 hastada 1 ASYE olayı (%1,2) görülmüştür fakat bu çalışmanın takip süresi 6 ay olup, çalışmamıza kıyasla daha kısadır (47). Contreras ve arkadaşlarının lupus nefriti hastalarında yaptığı çalışmada CYC indüksiyonu sonrası AZA ve MMF idame tedavisi alan 39 hastada çalışmamıza benzer şekilde %10,2 oranında ASYE bildirilmiştir (48). Ancak çalışmamızda CYC alan SLE hasta sayısının çok düşük olduğu göz önüne alınmalıdır.

RTX ve CYC tedavisi sistemik lupus eritematosus hastalarında karşılaştırıldığında, RTX grubunda immünsüpresif sonrası takip süresi daha kısa olmakla birlikte daha fazla sepsis, daha fazla ciddi enfeksiyon, daha fazla yatış ve daha fazla yoğun bakım yatışı görülmüştür. RTX alan 2 hastada (%16,7) enfeksiyon nedenli ölüm gerçekleşirken CYC alan grupta enfeksiyon nedenli ölüm

gerçekleşmemiştir, fakat mortalitede istatiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır. Zhong ve arkadaşlarının RTX alan lupus nefriti hastalarında yaptıkları meta analizde 392 hastada 4 sepsis olayı görüldüğü ve 3 enfeksiyona bağlı ölüm olduğu bildirilmiştir (44). SLE hastalarının aksine RTX ve CYC alan AAV hastaları karşılaştırıldığında iki tedavi grubu arasında sepsis, ciddi enfeksiyon, yatış ve yoğun bakım yatışı açısından fark yoktu. Bu verilerle uyumlu olarak literatürde yapılan büyük çalışmalarda da CYC ile RTX arasında enfeksiyona bağlı yan etkiler açısından fark saptanmamıştır (4, 5, 49, 50).

Çalışmamızda ciddi enfeksiyonu olan ve olmayanlar karşılaştırılarak hastalık ve immünsüpresifler açısından fark olup olmadığı sorgulandı. Altmış üç hastanın % 27 sinde ciddi enfeksiyon tespit edildi. SLE hastaları (%27,3) ile AAV hastaları (%26,8) arasında ciddi enfeksiyon açısından fark yoktu. CYC alan hastaların %19,2 sinde ve RTX kullanan hastaların %32,4 ünde ciddi enfeksiyon görüldü ancak istatiksel anlamlılığa ulaşmadı. Hastalık grupları içerisinde ilaç tedavileri karşılaştırıldığında SLE grubunda RTX tedavisi alan hastalarda daha fazla ciddi enfeksiyon mevcuttu. AAV hastalarında ise iki tedavi arasında ciddi enfeksiyon açısından fark yoktu. Ritüksimab alan grupta SLE hastalarının %50 sinde ve AAV hastalarının %24 ünde ciddi enfeksiyon görüldü ancak istatiksel anlamlılığa ulaşmadı. CYC alan grupta SLE hastalarında ciddi enfeksiyon görülmezken, AAV hastalarının %31 inde ciddi enfeksiyon görüldü ancak yine bu bulgular istatiksel anlamlılığa ulaşmadı.

Tüm hasta grubunda ciddi enfeksiyonu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, ciddi enfeksiyonu olanlarda ASYE öyküsünün daha fazla, bakteriyel ve fungal enfeksiyonların daha sık olduğu görüldü. Ayrıca beklendiği üzere daha fazla antibiyotik ve antiviral kullanımı mevcuttu. Viral enfeksiyonlar arasında fark bulunmazken antiviral tedavi ihtiyacının daha fazla olması olması çoğu viral enfeksiyonların sıklıkla basit ÜSYE olarak görülmesine ve tedavisiz izlenmesine bağlı olduğu düşünüldü. Ciddi enfeksiyonu olanlarda ortalama IgG ve total Ig düzeyleri normal sınırlar içinde kalmakla birlikte alt seviyelere yakındı. Ciddi enfeksiyonu olan hastalarda IgG ve total Ig düzeyleri daha düşük olup, IVIG ihtiyacı gelişen hasta sayısı daha fazlaydı. SLE hastaları incelendiğinde bu grupta ciddi enfeksiyon geçirenlerin daha fazla ritüksimab kullandığı, ASYE lerin daha

fazla, ÜSYE'lerin ise daha az olduğu görüldü. Ritüksimab kullanan SLE hasta grubunun komorbiditeleri olmakla birlikte solunum yolları enfeksiyonlarının yerleşiminin ciddi enfeksiyon için önemli bir değişken olduğu görülmektedir. SLE grubunda ciddi enfeksiyonu olan hastalarda total Ig düzeyleri daha düşük olmakla birlikte fark istatiksel anlamlılığa ulaşmadı. IgG düzeyleri ise belirgin olarak daha düşüktü. AAV grubunda ciddi enfeksiyonu olanlar analiz edildiğinde ASYE ve fungal enfeksiyonların daha fazla olduğu görüldü. Gene bu grupta beklendiği üzere anitibiyotik, antiviral, antifungal ve IVIG tedavilerinin daha fazla olduğu gözlendi. Aynı zamanda GFR düzeyi anlamlı olarak daha düşük bulundu. Ciddi enfeksiyonu olan hastalarda ASYE öyküsünün daha fazla olması, AAV hastalarında alt solunum yolu enfeksiyonlarının daha ciddi sonuçlara yol açtığını göstermektedir. Bu hasta grubundaki düşük GFR değerleri ciddi enfeksiyon gelişimini kolaylaştırmaktadır. Çalışmamızda ciddi enfeksiyon öyküsü ile immünglobulin seviyeleri arasında anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir. Hipogamaglobulineminin hem CYC hem de RTX tedavisi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Hipogamaglobulinemi gelişen her hastada enfeksiyon gelişmemekle birlikte riski arttırdığı düşünülmektedir (6, 51). Marco ve arkadaşları otoimmün hastalıklarda RTX'ın etkisini inceledikleri çalışmada 177 hastanın %34 ünde IgG hipogamaglobulinemisi geliştiği ve %3 hastada IVIG ihtiyacı geliştiğini göstermişlerdir. Ancak ciddi enfeksiyonlar ile IgG seviyeleri arasında ilişki saptanamamıştır (11). Cartin-Ceba ve arkadaşlarının refrakter GPA hastalarında RTX idame tedavisinin etkilerini inceledikleri çalışmada ise IgG ve IgM düzeylerinin RTX tedavisi sonrası düştüğü tespit edilmiş fakat enfeksiyonlar ile Ig düzeyleri arasında ilişki saptanamamıştır (52). Aksine Besada ve arkadaşlarının RTX'ın AAV'deki uzun dönem etkilerini inceledikleri çalışmada ise ciddi enfeksiyonu olan hastalarda Ig düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmış ve total Ig düzeylerinin ilk infüzyon sonrası düşüşü ciddi enfeksiyon açısından bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (53). Bu bulgular ışığında immünsüpresif tedavi sonrası tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalarda düzenli immünglobulin ölçümü önerilmektedir (6).

İnfüzyon reaksiyonları değerlendirildiğinde tüm hasta grubunda %15,9 saptandı. RTX alan hastalarda %21,6, CYC alan hastalarda %7,69 oranında görülmekle birlikte aradaki fark istatiksel anlamlılığa ulaşmadı. RTX ile infüzyon

reaksiyonlarının %10-20 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Genelde ilk infüzyonlar sırasında görülür ve hafif seyreder (24, 30). Çalışmamızda infüzyon reaksiyonu oranları literatürle benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda malinite gelişen 3 (%4,8) hasta tespit edildi. Takip süresi içinde 1 SLE hastasında meme kanseri, 2 AAV hastasında ise bazal hücreli karsinom gelişti ve her üç hasta da RTX tedavisi altında izlenmekteydi. CYC grubunda ise takip süresince hastalarda yeni gelişen maliniteye rastlanmadı. Bir SLE hastasında meme kanseri saptanmakla birlikte meme kanseri toplumda sık görülen kanserlendendir ve takip süresinin kısa olması da göz önüne alındığında bu veriler risk artışına işaret etmez. AAV hastalarında EUVAS'ın yayınladığı raporda uzun dönem takiplerinde tedavi ile ilişkili en sık on hasardan biri de malinitedir (16, 31). Non-melanom deri kanserleri AAV de arttığı gösterilen malinitelerdendir (16, 20). Çalışmamızda iki hastada bazal hücreli karsinom gelişmesi literatürle örtüşmektedir.

Çalışmamızda belirli kısıtlılıklar mevcuttur. Hasta sayılarımızın az olması nedeni ile özellikle alt grup analizleri kısıtlı hasta grubunda yapılmıştır. Ancak sistemik lupus eritematosus ve ANCA ilişkili vaskülit nadir görülen hastalıklar olduğundan literatürdeki çalışmalarda da aynı kısıtlılıklar mevcuttur. Takip süremiz infüzyon reaksiyonları ve enfeksiyonları saptamak için yeterli olmakla birlikte, maliniteler gibi geç dönemde ortaya çıkabilen komplikasyonları saptamak açısından yetersiz kalmış olabilir.

Çalışmamızda ritüksimab ve siklofosfamid tedavilerinin sistemik lupus eritematosus ve ANCA ilişkili vaskülit hastalarındaki yan etkileri incelenerek karşılaştırılması hedeflenmiştir. Sonuç olarak sistemik lupus eritematosus hasta grubunda genitoüriner enfeksiyonlarda belirgin artış olduğu gösterilmiştir. Verilerimiz ışığında sistemik lupus eritematosus hastalarında ritüksimab tedavisi ile daha fazla sepsis, ciddi enfeksiyon, hastane ve yoğun bakım yatışı gözlenmiştir. Mevcut veriler ışığında sistemik lupus eritematosus hastalarının takibinde hastaların idrar yolu enfeksiyonu açısından dikkatli sorgulanması, özellikle ritüksimab alan hastalarda enfeksiyonlar açısından yakın takip edilerek gerekirse erken dönem antibiyotik başlanması hasta morbiditesi ve mortalitesinde iyileşme sağlayabilir. Benzer şekilde takiplerde düzenli immünglobulin ölçümü ve gereken durumlarda

replasman yapılması da enfeksiyon oranlarını azaltabilir. Antinötrofil sitoplazmik antikor ilişkili vaskülit ve sistemik lupus eritematosus hastalarında ritüksimab ve siklofosfamid tedavilerinin yan etkilerinin karşılaştırıldığı daha büyük hasta gruplarında uzun dönem çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. KAYNAKÇA

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013;65(1):1-11.
2. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J**.** *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
3. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GRV**.** Systemic lupus erythematosus. The Lancet. 2007;369(9561):587-96.
4. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Engl J Med. 2010;363(3):211-20.
5. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2010;363(3):221-32.
6. Yates M, Watts RA**.** EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. 2016;75(9):1583-94.
7. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A**.** 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. 2019;78(6):736-45.
8. Kelesidis T, Daikos G, Boumpas D, Tsiodras S**.** Does rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review. Int J Infect Dis. 2011;15(1):e2-16.
9. Anastasiou C, Dulai O, Baskaran A, Proudfoot J, Verhaegen S, Kalunian K**.** Immunosuppressant use and hospitalisations in adult patients with systemic lupus erythematosus admitted to a tertiary academic medical centre. Lupus Sci Med. 2018;5(1):e000249.
10. Roberts DM, Jones RB, Smith RM, Alberici F, Kumaratne DS, Burns S, et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. J Autoimmun. 2015;57:60-5.
11. Marco H, Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, Catapano F, Burns S, et al. The effect of rituximab therapy on immunoglobulin levels in patients with multisystem autoimmune disease. BMC Musculoskelet Disord. 2014;15:178.
12. Jennette JC, Falk RJ**.** Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. Nat Rev Rheumatol. 2014;10(8):463-73.
13. Lamprecht P, Kerstein A, Klapa S, Schinke S, Karsten CM, Yu X, et al. Pathogenetic and Clinical Aspects of Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitides. Front Immunol. 2018;9:680.
14. Xiao H, Hu P, Falk RJ, Jennette JC**.** Overview of the Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. Kidney Dis (Basel). 2016;1(4):205-15.
15. Charles Jennette J, Falk RJ**.** L1. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: observations, theories and speculations. Presse Med. 2013;42(4 Pt 2):493-8.
16. Kallenberg CG**.** Key advances in the clinical approach to ANCA-associated vasculitis. Nat Rev Rheumatol. 2014;10(8):484-93.

17. Alberici F, Martorana D, Bonatti F, Gioffredi A, Lyons PA, Vaglio A. Genetics of ANCA-associated vasculitides: HLA and beyond. Clin Exp Rheumatol. 2014;32(3 Suppl 82):S90-7.
18. McInnis EA, Badhwar AK, Muthigi A, Lardinois OM, Allred SC, Yang J, et al. Dysregulation of autoantigen genes in ANCA-associated vasculitis involves alternative transcripts and new protein synthesis. J Am Soc Nephrol. 2015;26(2):390-9.
19. Arman F, Barsoum M, Selamet U, Shakeri H, Wassef O, Mikhail M, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, update on molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2018;11:313-9.
20. Lally L, Spiera R. Current landscape of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: classification, diagnosis, and treatment. Rheum Dis Clin North Am. 2015;41(1):1-19, vii.
21. Watts RA. Evolving concepts in classification of systemic vasculitis: where are we and what is the way forward? Int J Rheum Dis. 2019;22 Suppl 1:21-7.
22. de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. Ann Intern Med. 2009;150(10):670-80.
23. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hoglund P, Westman K, Flossmann O, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. Ann Rheum Dis. 2012;71(6):955-60.
24. Alberici F, Jayne DR. Impact of rituximab trials on the treatment of ANCA-associated vasculitis. Nephrol Dial Transplant. 2014;29(6):1151-9.
25. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2008;359(26):2790-803.
26. Gopaluni S, Smith RM, Lewin M, McAlear CA, Mynard K, Jones RB, et al. Rituximab versus azathioprine as therapy for maintenance of remission for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis (RITAZAREM): study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2017;18(1):112.
27. Alberici F, Smith RM, Jones RB, Roberts DM, Willcocks LC, Chaudhry A, et al. Long-term follow-up of patients who received repeat-dose rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis. Rheumatology (Oxford). 2015;54(7):1153-60.
28. Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. 2018;77(10):1440-7.
29. Hogan J, Avasare R, Radhakrishnan J. Is Newer Safer? Adverse Events Associated with First-Line Therapies for ANCA-Associated Vasculitis and Lupus Nephritis. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2014;9.
30. Cartin-Ceba R, Fervenza FC, Specks U. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with rituximab. Curr Opin Rheumatol. 2012;24(1):15-23.
31. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Hoglund P, et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the

European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. Ann Rheum Dis. 2015;74(1):177-84.
32. Allenbach Y, Seror R, Pagnoux C, Teixeira L, Guilpain P, Guillevin L. High frequency of venous thromboembolic events in Churg–Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1130 patients. Annals of the Rheumatic Diseases. 2009;68(4):564-7.
33. Wallace DJ. Diagnosis and differential diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults. In: Pisetsky DS, ed: UpToDate; 2019.
34. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum. 2010;39(4):257-68.
35. Wichainun R, Kasitanon N, Wangkaew S, Hongsongkiat S, Sukitawut W, Louthrenoo W. Sensitivity and specificity of ANA and anti-dsDNA in the diagnosis of systemic lupus erythematosus: a comparison using control sera obtained from healthy individuals and patients with multiple medical problems. Asian Pac J Allergy Immunol. 2013;31(4):292-8.
36. Fu SM, Dai C, Zhao Z, Gaskin F. Anti-dsDNA Antibodies are one of the many autoantibodies in systemic lupus erythematosus [version 1; peer review: 2 approved]. F1000Research. 2015;4(939).
37. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, Hachulla E, Jouenne R, Combe B, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. Arthritis Rheum. 2010;62(8):2458-66.
38. Barber C, Gold WL, Fortin PR. Infections in the lupus patient: perspectives on prevention. Curr Opin Rheumatol. 2011;23(4):358-65.
39. Choi MY, Flood K, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. A review on SLE and malignancy. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017;31(3):373-96.
40. Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2011;70(3):488-94.
41. Lee J, Dhillon N, Pope J. All-cause hospitalizations in systemic lupus erythematosus from a large Canadian referral centre. Rheumatology. 2013;52(5):905-9.
42. Murdaca G, Orsi A, Spano F, Faccio V, Puppo F, Durando P, et al. Vaccine-preventable infections in Systemic Lupus Erythematosus. Hum Vaccin Immunother. 2016;12(3):632-43.
43. Chen D, Xie J, Chen H, Yang Y, Zhan Z, Liang L, et al. Infection in Southern Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Spectrum, Drug Resistance, Outcomes, and Risk Factors. J Rheumatol. 2016;43(9):1650-6.
44. Zhong Z, Li H, Zhong H, Zhou T. Clinical efficacy and safety of rituximab in lupus nephritis. Drug Des Devel Ther. 2019;13:845-56.
45. Charlier C, Henegar C, Launay O, Pagnoux C, Berezne A, Bienvenu B, et al. Risk factors for major infections in Wegener granulomatosis: analysis of 113 patients. Ann Rheum Dis. 2009;68(5):658-63.
46. Goupil R, Brachemi S, Nadeau-Fredette AC, Deziel C, Troyanov Y, Lavergne V, et al. Lymphopenia and treatment-related infectious complications in ANCA-associated vasculitis. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(3):416-23.

47. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. N Engl J Med. 2005;353(21):2219-28.
48. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. N Engl J Med. 2004;350(10):971-80.
49. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2013;369(5):417-27.
50. Jones RB, Furuta S, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):1178-82.
51. Besada E, Koldingsnes W, Nossent JC**.** Serum immunoglobulin levels and risk factors for hypogammaglobulinaemia during long-term maintenance therapy with rituximab in patients with granulomatosis with polyangiitis. Rheumatology (Oxford). 2014;53(10):1818-24.
52. Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, Peikert T, Sanchez-Menendez M, Ytterberg SR, et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center. Arthritis Rheum. 2012;64(11):3770-8.
53. Besada E, Koldingsnes W, Nossent JC**.** Long-term efficacy and safety of pre-emptive maintenance therapy with rituximab in granulomatosis with polyangiitis: results from a single centre. Rheumatology (Oxford). 2013;52(11):2041-7.

7. EKLER

7.1 BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

SULTAN GÖZDE TEMİZ