

SLE Nefriti ve Güncel Tedaviler

SLE Nephritis and Current Therapies

Hayriye Sayarlıoğlu¹, Mehmet Sayarlıoğlu², Ekrem Doğan¹

¹Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, Kahramanmaraş

²Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Romatoloji BD, Kahramanmaraş

ÖZET

Lupus nefriti sistemik lupus eritematozusun en önemli klinik görünümülerinden biridir. Renal tutulum SLE'de sıkırt, fakat böbrek yetmezliği nadiren görülür. SLE'li hastalarda klinik böbrek tutulumu prevalansı yayımlanmış çalışmalarda %30-90 olarak tahmin edilmektedir. Klinik lupus nefritinin gerçek prevalansı %50 civarındadır. Lupus nefriti sınıflaması Uluslararası Patoloji/Renal Patoloji Derneği (International Society of Pathology/Renal Pathology Society ISN/RPS) tarafından 2003'te tekrar gözden geçirilmiştir ve ışık mikroskopisi, immüno Floresan ve elektron mikroskopisinde böbrek biyopsi materyallerinden elde edilen bulgulara dayanır. Bu sınıflama, 1974'te ve 1982'de Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) yaptığı eski sınıflamaya dayandırılmıştır. Lupus nefriti spesifik tiplerine göre yapılan tedavilerde böbrek patolojisi temel alınır. Tedavinin amacı böbrek fonksiyonlarını normalleştirmek veya en azından ilerleyici böbrek fonksiyon kaybını önlemektir. Eğer hastalarda klinik olarak belirgin böbrek hastalığı varsa kortikosteroidler kullanılır. İmmünosupresif ajanlar özellikle siklofosamid, azatioprin veya mikofenolat mofetil, eğer hastalarda agresif proliferatif böbrek lezyonları varsa, renal sonuçları düzelttiği için kullanılır. Diğer tedavi yöntemleri arasında intravenöz immüno globulin, kök hücre transplantasyonu ile yüksek doz kemoterapi, diğer kemoterapotik ajanlar, monoklonal antikor tedavisi, siklosporin, immünoadsorbsiyon, kompleman inhibitörleri, tolerajenler yer almaktadır.

Anahtar sözcükler: SLE, patogenezi, güncel tedaviler

ABSTRACT

Lupus nephritis is one of the most serious manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE). Renal involvement is common in SLE, but renal failure rarely occurs. Estimates of the prevalence of clinical renal involvement in persons with SLE range from 30% to 90% in published studies. The true prevalence of clinical lupus nephritis is probably around 50%. The classification of lupus nephritis was revised by the International Society of Pathology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) in 2003 and is based on light microscopy, immunofluorescence, and electron microscopy findings from renal biopsy specimens. This is based on earlier classifications by the World Health Organization (WHO) in 1974 and 1982. Therapies for specific types of lupus nephritis based on renal pathology. The principal goal of therapy is to normalize renal function or, at least, to prevent the progressive loss of renal function. Therapy differs depending on the pathologic lesion. Corticosteroids are used if the patient has clinically significant renal disease. Immunosuppressive agents, particularly cyclophosphamide, azathioprine, or mycophenolate mofetil are used, if the patient has aggressive proliferative renal lesions because they improve the renal outcome. Other modalities that have been evaluated include intravenous immune globulin, high-dose chemotherapy with stem cell transplantation, other chemotherapeutic agents, monoclonal antibody therapy, cyclosporine, immunoadsorption, complement inhibitors, toleragens.

Keywords: SLE, pathogenesis, current therapies

2007;16 (4) 159-168

Giriş

SLE patojenik immüno globulinlerin yapıldığı otoimmün bir hastalıktır. Böbrek önemli hedef organlardan biridir. Böbrek tutulumu %60 olarak görülmektedir. İdrar anormallikleri hastalık teşhis edildiğinde % 50, hastalık seyri sırasında % 75'e dek ulaşır. En sık

gözlenen anormallik proteinüri (%80) iken, hastalık sırasında hematüri ve/veya piyüri de (%40) görülebilmektedir. Tüm SLE'li hastalarda kreatinin yüksekliği gelişme oranı %30, böbrek tutulumunun toplam insidansı %90'ı geçer (1). Herhangi bir klinik bulgusu olmayan hastalarda bile böbrek biyopsi bulgusu vardır (2). Klinik bulgular ortaya çıkmadığı sürece bu hastaların renal sonuçları iyidir. SLE'deki böbrek hastalıkları değişik tiptedir. En sık immün kompleks aracılı glomerüler hastalık gözlemlenir. Ayrıca tübüler hastalıklar, hiperkalemik renal tubuler asidoz, vasküler hastalık ve antifosfolipid antikor sendromu olan hastalarda az oranda trombotik mikroanjyopati görülebilmektedir.

Yazışma adresi: Doç. Dr. Hayriye Sayarlıoğlu

Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, Kahramanmaraş

Tel: 0 (344) 225 75 75

Faks: 0 (2344) 221 72 39

E-posta: hayriyesayarlioglu@gmail.com

Tablo I. ISN/RPS 2003 sınıflaması

Sınıf 1	Minimal mezangial Lupus Nefriti
Sınıf 2	Mezangial proliferatif Lupus Nefriti: Mezangial hiperselülarite veya mezangial matriks genişlemesi
Sınıf 3	Fokal proliferatif Lupus Nefriti: Işık mikroskopunda görünen glomerüllerin %50'sinden azında tutulum Lezyonlar aktif veya kronik, (A/C) Segmental veya global, (S/G) Endokapiller veya ekstra kapiller olabilir. Mezangial tutulum olabilir.
Sınıf 4	Diffüz proliferatif Lupus Nefriti: Işık mikroskopunda görünen glomerüllerin %50'sinden fazlasında tutulum Lezyonlar aktif veya kronik, (A/C) Segmental veya global, (S/G) Endokapiller veya ekstra kapiller olabilir. Nekrotizan lezyonlar içerebilir. Mezangial tutulum olabilir. Sıklıkla subendotelial depozitler vardır.
Sınıf 5	Membranöz Lupus Nefriti: subepitelial immün depozitler glomerüllerin en az yarısının, glomerül yüzey alanının %50'sinden fazlasını tutar. Sınıf 3 ve 4 ile beraber görülebilir.
Sınıf 6	İleri sklerozan Lupus Nefriti: Glomerüllerin %90'ından fazlasında global skleroz vardır.

- √ Karyoreksis
- √ Fibrinoid nekroz
- √ Işık mikroskopunda subendotelial depozitler (tel ilmik)
- √ Glomerüler bazal membran rüptürü
- √ Selüler ve fibroselüler kresent
- √ İntralüminal immün agregatlar (hyalen trombus)

■ Kronik lezyonlar

- √ Segmental ve global glomerüler skleroz
- √ Fibröz adezyon
- √ Fibröz kresent (13)

Tedavi hedefleri

SLE'de immünosupresif tedavi ile; inflamatuvar süreçte ortaya çıkan böbrek, böbrek dışı tutulumlar ve serolojik bulguların kontrol altına alınması hedeflenir. Sınıf 5 LN'li hastalar hariç diğer LN'li hastalarda inflamasyonun ortadan kalktığını gösteren bulgular hematüri, pyüri ve hücre silendirlerin ortadan kalkması, plazma kreatinin konsantrasyonunun stabil seyretmesidir. Bazı hastalarda inflamasyon kaybolmasına rağmen kalıcı glomerül hasarı nedeniyle kreatinin düzeyleri normale dönmez.

Tedavi hedefleri

- √ Renal remisyonu sağlamak
- √ Renal atakları önlemek
- √ Kronik renal yetmezlik gelişimini önlemek
- √ Yukarıdakileri sağlarken minimum toksisiteli tedaviyi gerçekleştirmek

Mevcut immünosupresif tedaviler geçen 10 yıla göre gelişmiş olmasına rağmen istenen hedefe ulaşmamıştır (14). Yapılan son çalışmalarda ilk tedaviden sonraki renal remisyon en iyi %85 olarak saptanmıştır (15,16). Hâlâ immünosupresif tedavi uygulanmasına rağmen hastaların 1/3'ünde relaps gelişir (17). Tedaviye bağlı toksisite önemli bir sorundur (metabolik, kemik, infeksiyonlar, ovarian yetmezlik) (18,19). LN olan hastalardaki seyir, olmayanlara göre daha kötüdür. 1000 hastada yapılan 10 yıllık takipte LN olanlarla olmayanlar arasındaki sağkalım oranı sırasıyla %88 ve %94'tür (20). Bu nedenlerle LN'de tedavide aceleci davranılmı ve uygun tedavi verilmelidir.

Klinik remisyon kriterleri

LN'de plazma kreatinin değeri ve proteinürinin miktarı tek başına aktif hastalık göstergesi olmamasına rağmen uzun süreli prognozda önemlidir. Tam

linik remisyonda; inaktif idrar sedimenti, kreatinin değerinin 1.4'ün altında olması ve günlük protein atılımının 330 mg'ın altında olması hedeflenir (21).

2006'da Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) tarafından immüno-supresif tedaviye yanıtta aşağıdaki kriterler önerilmiştir (22).

Böbrek fonksiyonları

- √ Düzeltme: GFR'de %25 artış
- √ Değişiklik yok
- √ Kötüleşme: GFR'de %25 azalma

Proteinüri

- √ Kısmi yanıt: idrar protein/idrar kreatinin <%50 (0.2-2)
- √ Tam yanıt: idrar protein/idrar kreatinin <0.2 olanlarda değişiklik olmaması
- √ Kötüleşme: idrar protein/idrar kreatinin %100 artış

İdrar sedimenti

- √ Düzeltme: aktif idrar sedimentinde düzelme
- √ Kötüleşme: daha önce inaktif olan sedimentin aktif hale gelmesi

İmmüno-supresif tedaviye yanıtın belirleyicisi olarak proteinüri önemli olmakla birlikte proteinürinin azalması, aktif idrar sedimentine göre daha uzun sürer. Bu nedenle inatçı proteinüri aktif immüno-lojik hastalık "marker"ı olarak kullanılmamalıdır (23). Proteinürinin azalması hem proliferatif hem de membranöz nefropatide bir yıl sürebilir.

Tedavi

Mezangial hastalık

Sınıf I ve 2 mezangial lupusta renal prognoz iyidir. Primer hastalığın tedavisi yeterlidir.

Membranöz LN

Renal prognoz değişkendir. Proteinüride spontan kısmi ve tam remisyon olabilir. Kreatinin düzeyi 5 yıl ve üzeri normal veya normale yakın kalabilir. Optimum tedavi kesin değildir. Birçok ilaç kullanılmıştır. Fakat kontrollü çalışmalar sınırlıdır. Tedavi hastalığın ağırlığına göre düzenlenmelidir. Tüm hastalar antihipertansif, antiproteinürik ve lipid düşürücülerle tedavi edilmelidir. Doğurganlık çağında olan lupuslu kadınlar immüno-supresif tedaviden önce tedavinin teratojenik etkileri nedeniyle gebelik testi yaptırılmalıdır. Asemptomatik non-nefrotik proteinürisi olan hastalara

sıklıkla immüno-supresif tedavi verilmez. Seçilmiş hasta gruplarında örneğin ekstrarenal semptomları da olan hastalarda 2-4 ay prednizon verilebilir. Nefrotik sendromlu hastalar 4-6 ay siklosporin (3-5 mg/kg/gün) ve düşük doz prednizon (5-10 mg/gün) ile tedavi edilirler. Belirgin nefrotik sendromu olan veya kreatinin düzeyi yükselme eğilimi gösteren hastalar sınıf 4 (diffüz proliferatif LN) gibi tedavi edilir (24).

İlmlı fokal proliferatif hastalık

Biyopside fokal tutulum glomerüllerin %25'inden az ise spesifik tedavi gereksizdir.

İleri fokal proliferatif hastalık

Biyopside glomerüllerde %40-50 tutulum olan vakalarda, özellikle nekroz ve kresent formasyonu, subendotelial immün depozit, nefrotik proteinüri, hipertansiyon varsa uzun süreli sonuçlar sınıf 4 diffüz proliferatif LN ile benzerdir. Bu hastalarda sınıf 4 gibi tedavi edilir (25).

Diffüz proliferatif LN

Metaanaliz sonuçlarına göre sitotoksik ilaç ve kortikosteroid kombinasyonları tek başına kortikosteroid kullanımına göre üstündür. Güncel bilgileri-mize göre proliferatif LN'li hastalar kortikosteroid ve sitotoksik ilaçlarla tedavi edilmelidir. Birkaç ay güçlü immüno-supresif tedaviyi (ayda veya iki haftada bir iv siklofosamid) takiben uzun süreli immüno-supresif tedavi güvenilir ve etkindir (26).

İndüksiyon tedavisi

- √ Aktif hastalığın remisyonu
- √ Ekstrarenal semptomlar
- √ Serolojik markerler
- √ Hematüri
- √ Piyüri
- √ Selüler silendirler
- √ Plazma kreatinin konsantrasyonunun stabilizasyonunu sağlar.

Kan kreatinin ve proteinüri miktarı uzun dönem prognoz göstergesidir.

Puls kortikosteroid

Ağır aktif hastalığı olanlarda (akut böbrek yetmezliği, kresentik GN, ağır ekstrarenal hastalık) tedaviye puls steroid ile başlanmalıdır (27). Bu tedavi, 500-1000 mg olarak 30 dakikada 3 gün uygulanır. Hızlı immüno-supresif etki gösterir. Siklofosamidin etkisi 10-14 gün içinde ortaya çıkar, bu dönemde steroid tedavisi enflamasyonu baskılar.

Siklofosfamid

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü LN'de siklofosfamid tedavisini altın standart olarak tanımlamaktadır. Aylık iv siklofosfamid bolus tedavisi daha az toksik ve en az günlük oral kullanım kadar etkili bulunmuştur (28). Yüksek riskli hastalarda 10-12 yılda renal yetmezlik gelişme ihtimalinin, siklofosfamid ile %90, azatioprin ile %60, prednizon ile tek başına %20 azalmasının sağlandığı görülmüştür (29).

Lupus nefriti ortak çalışmasında (collaborative study) kısa süreli oral siklofosfamid tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir (30). Euro-lupus nephritis çalışmasında da düşük doz iv siklofosfamid indüksiyon tedavisi, yüksek doz siklofosfamid tedavisi kadar etkili bulunmuştur (31).

Siklofosfamid ile kısa süreli indüksiyon tedavisi ve takiben mikofenolat mofetil (MMF) veya azatioprin verilmesi; kronik böbrek yetmezliği (KBY), yan etkiler (ağır enfeksiyonlar) ve mortaliteyi uzun süreli verilen siklofosfamide göre önemli derecede azalttığı saptanmıştır (32).

Siklofosfamid yan etki

- İnfeksiyon (nötropeni)
- Malignite
- İnfertilite
- Ölüm

Mikofenolat mofetil

Mikofenolat mofetil (MMF) siklofosfamide bir alternatiftir. Az vakalı ve kontrolsüz pek çok çalışma vardır. Randomize kontrollü 2 çalışmada MMF'nin siklofosfamid kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Daha az yan etki görülmüştür (33,34).

- Çalışmalarda gözlemlenen en önemli sorunlar;
 - √ Çalışmaya alınan hastaların böbrek fonksiyonları nispeten korunmuş ve daha az proteinürilerinin varlığı
 - √ Kullanılan siklofosfamid dozunun optimum olmaması
 - √ Hong Kong çalışmasında (33) oral siklofosfamid ile karşılaştırılmış olmasıdır.

MMF-yan etki

- Bulantı, kusma, diyare
- Minör enfeksiyon atakları
- Lökopeni

Siklosporin A (CSA)

Sınıf 4 LN'de kortikosteroide dirençli veya bağımlı olan hastalarda etkili olduğu, yapılan kontrolsüz çalışmalarda gösterilmiştir (35).

Plazmaferez

Rutin tedavi seçeneği değildir. Hayatı tehdit eden hastalığı olan seçilmiş hastalarda immün kompleks yükünü azaltmak için uygulanabilir (36).

İmmünoablatif siklofosfamid

Bu tedavi seçeneği, 50 mg/kg siklofosfamid 4 gün uygulandıktan sonra, takiben 4 µg/kg G-CSF verilerek sitopeni düzeltilir (37).

IVIG

Klasik tedavi rejimlerine dirençli LN'de başarı ile kullanılmıştır. İV immün globülin uygulaması immün sistemi birçok aşamada etkiler. Artmış supresor aktivite, Fc reseptör blokajı, kompleman sisteminin düzenlenmesi, T hücreleri ve idiyotipik ağ üzerine etki eder. İdiyotipik ağ üzerine etki etmesi anti-DNA ve antikardiyolipin antikorları üzerine etki eden anti-idiotipik antikorlar sayesinde ortaya çıkar. Antikor düzeyleri normale iner (38).

İndüksiyon ve idame tedavisi yaklaşımı Şekil 2'de görülmektedir.

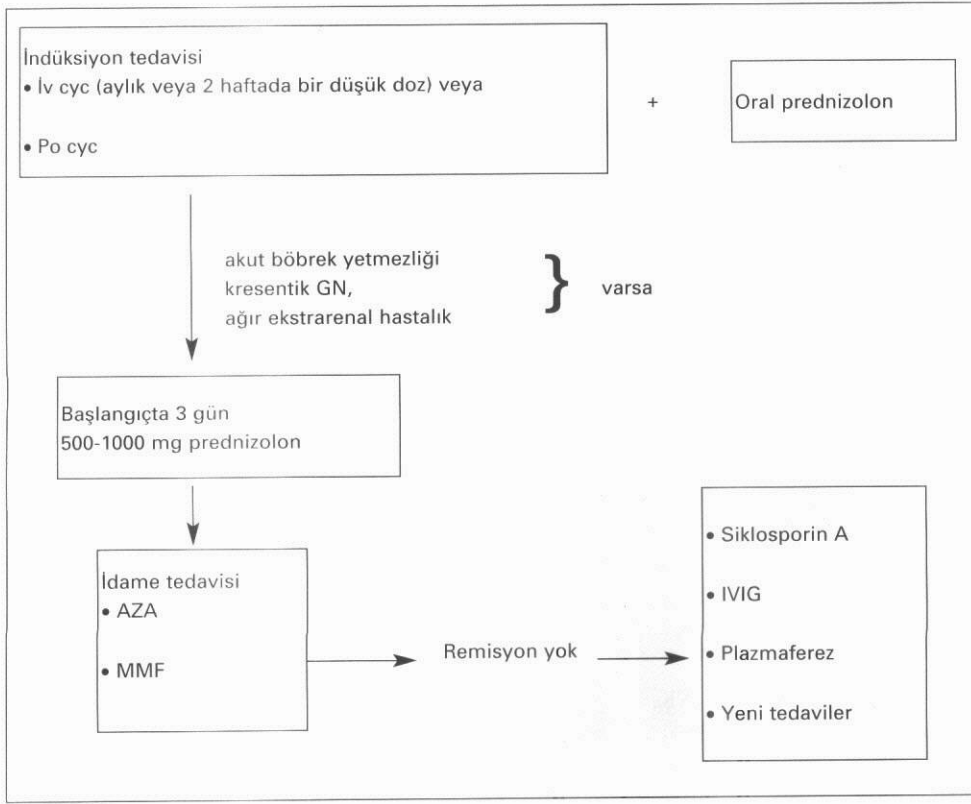
Yeni tedaviler

SLE immün kompleks hastalığıdır, yeni tedavi yaklaşımları B hücre kaybı ve sitokinlerin bloke edilmesini hedeflemektedir. B lenfositleri hem otoantikor bağımlı, hem de otoantikorlardan bağımsız olarak hastalığın patogenezinde önemli rol oynamaktadır. B ve T lenfositler arasındaki etkileşim hastalığın progresyonunu etkiler. Yeni tedavilerde;

- √ B hücre yüzey antijenlerine karşı geliştirilen antikorlar
- √ Tolerogenler
- √ Kostimülatör moleküllerin bloke edilmesi
- √ B hücre aktivasyonu sağlayan sitokinlerin inhibisyonu temel alınmıştır.

Yeni tedaviler

- B hücre yüzey antijenlerine karşı geliştirilen antikorlar
 - √ Anti-CD20 (rituksimab)
 - √ Anti-CD22 (epratuzumab)
 - √ B hücre tolerans
 - √ LJP 394
- Kostimülatörlerin blokajı
 - √ CTLA4-Ig
 - √ anti-CD40L mAb
- Antisitokin tedavisi
 - √ Anti-baff



Şekil 2. İndüksiyon ve idame tedavisi.

- √ Anti-IL-10 mAb
- √ İnfliksımab
- √ Anti-IL-1
- √ Anti-IL-18
- √ Anti-IL-6
- √ Anti-IL-15
- Kemokin reseptör antagonisti
 - √ Anti-CCR1
- Antikompleman tedavi
 - √ Anti-C5b
- İmmünoablasyon
 - √ Yüksek doz immünoablasyon
 - √ Kök hücre nakli
 - Rekombinan insan DNase

Anti-CD 20 rituksımab: Anti-CD 20 monoklonal antikor. Plazma hücreleri anti-CD 20 negatif olduğundan sayı ve fonksiyonları etkilenmez. B hücrelerini kemik iliğinde pre B fazından matür faza kadar azaltır. B hücre lenfomada kullanılmaktadır. B hücre kaybı iyi olan hastalarda klinik yarar sağlanmıştır. İyi tolere edilir. İmmün globülinler üzerine etkisi azdır. İnfeksiyona eğilim yapmaz. T hücre ve plazma hücrelerine etki etmez. Düşük doz kullanıldığında kendisine karşı antikor gelişimine yol açmış-

tır (39). Tedaviye dirençli LN hastalarda hastalık aktivitesini ve proteinürüyü azaltmış, ama kreatinin klirensi ve hematüriye anlamlı etkisi gözlemlenmemiştir (40).

Abetismus sodyum (LJP 394) "B cell toleragen": Patojenik otoantikor üreten B lenfositlerin ortadan kaldırılması ideal tedaviyi oluşturur.

Tolerogenler otoantikorları bağlar. Anergjiye yol açar ve otoreaktif B hücre reseptör ekspresyonunu azaltır (41). Sentetik bir moleküldür. Anti-dsDNA antikorlarını bağlar. Lupus aktif iken anti-dsDNA'yı azaltır. Abetismusla tedavi plasebo ile karşılaştırıldığında anti-dsDNA düzeylerinde anlamlı düşme saptanmıştır (42).

Kostimülator moleküllerin blokajı

CD40-CD40L bağlanması B hücrelerinin aktivasyon ve proliferasyonunu sağlar. B ve T hücreleri arasındaki bu işbirliğinin inhibisyonu fare modelinde yararlı bulunmuştur.

CD40-L monoklonal antikor (ruplizumab) Deneysel çalışmalarda LN'de başarılı olmakla beraber insan LN'de başarılı bulunmamış ve hayatı tehdit eden protrombotik olaylara neden olmuştur (miyokard infarktüsü) (43).

IDEC-131: CD40-L'ye karşı geliştirilen insan monoklonal antikoru. Faz 2 çalışmaları sürmektedir (44). IDEC-131 faz 2 çalışmasında hastalar tarafından iyi tolere edilmiş, plaseboya göre etkinliği gösterilememiştir (45).

CTLA4-Ig (Abatacept): Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4 (CTLA4) aktif T hücre yüzeyinde eksprese edilir. Antijen sunan hücreler ve B hücrelerindeki CD80 (B7.1) ve CD86 (B7.2) reseptörlerine yüksek afinitesi vardır. CTLA4-Ig, CD28 ve CTLA4 reseptörleri ve onların B hücrelerindeki ko ligandları olan B7.1 ve B7.2'yi bloke eder. CTLA4Ig bir füzyon proteindir (46).

SLE'de serum CTLA-4 düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiş, ama hastalık aktivitesi ile korelasyon saptanmamıştır (47). Murin lupus nefriti modelinde CTLA-4Ig ve siklofosamid kombinasyonunun progresyonu etkili bir şekilde durdurduğu gösterilmiştir (48).

Antisitokin tedavi

B Lenfosit stimülatörü (BlyS); BAFF, THANK, TALL-1 ve zTNF4 olarak da bilinen B lenfosit stimülasyonunu sağlayan TNF süperailisinden bir sitokindir. BlyS lenfosit stimülasyonu, diferansiyasyonu ve immün globülin yapımını artırır. B hücre yüzeyindeki 3 reseptöre bağlanır (BCMA, BAFFR, TACI). B hücresinin plazma hücresine değişiminde ve otereaktif B hücre etkinliği üzerine değişik etkileri vardır. Yüksek BAFF düzeyi, serum IgG ve otoantikör düzeyleri ile koreledir. Tedavide Lympho-Stat-B, BAFFR-Ig, TACI-Ig karşı geliştirilen monoklonal antikörler üzerinde çalışılmaktadır (49).

TACI-Ig: SLE fare modelinin tedavisinde hastalığın progresyonunu ve sonuçları düzelttiği gözlenmiştir (50).

Anti-IL-10: IL-10, SLE'li hastaların monosit ve B hücreleri tarafından yapılır. IL-10 polimorfizmi tanımlanmıştır. Deneysel çalışmalarda anti-IL-10 antikörlerinin kullanılması Ig ve böbrekteki immün komplekslerin azalmasını sağlamıştır. Az vakalı bir insan çalışmasında faydalı bulunmuştur (51).

İnfliksımab: Az vakalı bir çalışmada 4 dirençli LN'de de yanıt sağlanmıştır. Anti-dsDNA titrelere geçici olarak yükselmiş ama kompleman düzeyleri azalmamış, üç hastada üriner infeksiyon izlenmiştir (52).

Diğer yeni ajanlar

- Anti-C5 kompleman antikoru (53)
- Kemokin reseptör CCR1 antagonisti (54)

- İnsan rekombinan DNase ekstraselüler DNA'yı hidrolize eder ve anti-dsDNA antikörlerinin gelişimini geciktirir, proteinüriyi azaltır (55).

Otolog hücre transplantasyonu

Bu işlemde; hastanın CD34 hemopoetik kök hücreleri (HKH) toplanır. Miyeloablatif doz i v siklofosamid, antitimosit globülin veya lenfoid irradyasyon yapılır. Hastanın korunan otolog HKH iv infüzyonla tekrar hastaya verilir. Hemopoetik sistemin rekonstrüksiyonu sağlanır. Prosedüre bağlı mortalite riski %12'dir. Uygun hasta seçimi yapılmalıdır (56).

Non-immünesupresif tedavi

- Antiproteinürik
- Antihipertansif
- Lipid düşürücü
- Osteoporoz
- Renal replasman tedavisi

Sonuç: Patojenik immünoglobülinlerin yapıldığı bir hastalık olan SLE'de böbrek tutulumu sık görülmektedir. Patogenezinde otoantikörler, immün kompleksler, immünoglobülin subtipleri, adezyon molekülleri, apoptoz defektleri, C3 eksikliği, Fcγ reseptör polimorfizmi, hasarlı mezangial hücreler ve genetik eğilim rol oynamaktadır. Tedavi sınıf 4 LN'de indüksiyon iv siklofosamid ve kortikosteroid tedavisini takiben, düşük doz oral siklofosamid veya azatioprin ile devam edilebilir. MMF ile yapılan çalışmalarda bu rejimler kadar etkili olduğu bulunmuş, ama daha iyi olduğu gösterilmemiştir. Daha az yan etkisi vardır ve daha güvenilirdir. Yeni tedaviler B hücre kaybı ve sitokinlerin bloke edilmesini hedeflemektedir. Bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Rose BD, Appel GB, Schur PH, Types of renal disease in systemic lupus erythematosus. 15.1 uptodate 2007.
2. Huang DL, Papo T, Beaufils H, Wechsler B, Bletry O, Baumelou A, Godeau P, Piette JC. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center. Medicine (Baltimore) 1999;78:148-166.
3. Park MH, D'Agati V, Appel GB, Pirani CL. Tubulointerstitial disease in lupus nephritis: relationship to immune deposits, interstitial inflammation, glomerular changes, renal function, and prognosis. Nephron 1986;44:309-319.
4. Wallace DJ, Hahn BH, Klippel JH. Lupus Nephritis. In Dubois' Lupus Erythematosus, edn 4. Edited by Wallace DJ, Hahn BH. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1993:1053-1096.
5. Bolland S, Ravetch JV. Spontaneous autoimmune disease in Fc(gamma)RIIB-deficient mice results from strain-specific epistasis. Immunity 2000;13:277-285.
6. Waldman M, Madaio MP. Pathogenic autoantibodies in lupus nephritis. Lupus 2005;14:19-24.

7. Ishikawa S, Sato T, Abe M, et al. Aberrant high expression of B lymphocyte chemokine (BLC/CXCL13) by C11b+CD11c+ dendritic cells in murine lupus and preferential chemotaxis of B1 cells towards BLC. *J Exp Med* 2001;193:1393-1402.
8. Blanco P, Palucka AK, Gill M, et al. Induction of dendritic cell differentiation by IFN-alpha in systemic lupus erythematosus. *Science* 2001;294:1540-1543.
9. McHugh NJ: Systemic lupus erythematosus and dysregulated apoptosis-what is the evidence? *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:242-245.
10. Schur, PH. IgG subclasses - A review. *Ann Allergy* 1987;58:89.
11. Ponticelli, C, Moroni, G. Renal biopsy in lupus nephritis - What for, when and how often? *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2452-2454.
12. Moroni, G, Pasquali, S, Quaglini, S, et al. Clinical and prognostic value of serial renal biopsies in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1999;34:530-539.
13. Chan T M. Histological reclassification of lupus nephritis. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2005;14:561-566.
14. Fiehn C, Hajjar Y, Mueller K, Waldherr R, Ho AD, Andrassy K. Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: Importance of early diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis* 2003;62:435-439.
15. Gourley MF, Austin HA 3rd, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, Boumpas DT, Klippel JH, Balow JE, Steinberg AD: Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:549-557.
16. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Mathieu A, Direskeneli H, Galeazzi M, Gul A, Levy Y, Petera P, Popovic R, Petrovic R, Sinico RA, Cattaneo R, Font J, Depresseux G, Cosyns JP, Cervera R. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121-2131.
17. Ponticelli C, Moroni G: Flares in lupus nephritis: Incidence, impact on renal survival and management. *Lupus* 1998;7:635-638.
18. Houssiau FA, Lefebvre C, Depresseux G, Lambert M, Devogelaer JP, Nagant de Deuxchaisnes. Trabecular and cortical bone loss in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1996;35:244-247.
19. Mok CC, Lau CS, Wong RW: Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum* 1998;41:831-837.
20. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Mejia JC, Aydintug AO, Chwalinska-Sadowska H, de Ramon E, Fernandez-Nebro A, Galeazzi M, Valen M, Mathieu A, Houssiau F, Caro N, Alba P, Ramos-Casals M, Ingelmo M, Hughes GR; European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus: Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:299-308.
21. Korbet, SM, Lewis, EJ, Schwartz, MM, et al. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. *Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Am J Kidney Dis* 2000;35:904.
22. The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Arthritis Rheum* 2006;54:421.
23. Contreras, G, Pardo, V, Leclercq, B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971-980.
24. Schur PH, Falk RJ, Appel GB. Therapy of diffuse or severe focal proliferative or severe membranous lupus nephritis 15.1 updatodate 2007.
25. Schwartz, MM, Kawala, KS, Corwin, H, Lewis, EJ. The prognosis of segmental glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. *Kidney Int* 1987;32:274-279.
26. Illei, GG, Austin, HA, Crane, M, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001;135:248-257.
27. Kimberly, RP, Lockshin, MD, Sherman, RL, et al. High-dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1981;70:817-824.
28. Austin III HA, Klippel JH, Balow JE et al. Therapy of lupus nephritis: Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986;314:614-619.
29. Steinberg, AD. The treatment of lupus nephritis. *Kidney Int* 1986;30:769-787.
30. Levey, AS, Lan, SP, Corwin, HL, et al. Progression and remission of renal disease in the Lupus Nephritis Collaborative Study. Results of treatment with prednisone and short-term oral cyclophosphamide. *Ann Intern Med* 1992;116:114-123.
31. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term follow-up of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3934-3940.
32. Balow JE, Austin HA, 3rd. Maintenance therapy for lupus nephritis--something old, something new. *N Engl J Med* 2004;350:1044-1046.
33. Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. N Engl J Med* 2000;343:1156-1162.
34. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219-2228.
35. Favre H, Miescher PA, Huang YP, et al. Cyclosporin in the treatment of lupus nephritis. *Am J Nephrol* 1989;9:57-60
36. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, et al. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1992;May 21;326:1373-1379.
37. Petri M, Jones RJ, Brodsky RA. High-dose cyclophosphamide without stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003;48:166-173.
38. Levy Y, Sherer Y, George J. et al. Intravenous immunoglobulin treatment of lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:321-327.
39. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, Ehrenstein MR, Isenberg DA. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002;46:2673-2677.
40. Vigna-Perez M, Hernández-Castro B, Paredes-Saharopulos O, Portales-Pérez D, Baranda L, Abud-Mendoza C, González-Amaro R. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Research & Therapy* 2006;8:R83.
41. Furie RA, Cash JM, Cronin JE, et al. Treatment of systemic lupus erythematosus with LJP 394. *J Rheumatol* 2001;28:257-

265.

42. Mario H Cardiel. Abetimus sodium: a new therapy for delaying the time to, and reducing the incidence of, renal flare and/or major systemic lupus erythematosus flares in patients with systemic lupus erythematosus who have a history of renal disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2005;14:77-88.
43. Boumpas DT, Furie R, Manzi S et al. A short course of BG9588 (anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:719-727.
44. Kalunian KC, Davis Jr JC, Merrill JT, et al. IDEC-131 Lupus Study Group. Treatment of systemic lupus erythematosus by inhibition of T cell costimulation with anti-CD154: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:3251-3258.
45. Kalunian KC, Davis JC Jr, Merrill JT, Totoritis MC, Wofsy D. IDEC-131 Lupus Study Group Treatment of systemic lupus erythematosus by inhibition of T cell costimulation with anti-CD154: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:3251-3258.
46. Finck BK, Linsley PS, Wofsy D. Treatment of murine lupus with CTLA4Ig. *Science* 1994;265:1225-1227.
47. Liu MF, Wang CR, Chen PC, Fung LL. Increased expression of soluble cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 molecule in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol* 2003;57:568-572.
48. Cunnane G, Chan OT, Cassafer G et al. Prevention of renal damage in murine lupus nephritis by CTLA-4Ig and cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2004;50:1539-1548.
49. Gescuk BD, Davis Jr JC. Novel therapeutic agents for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:515-521
50. Gross JA, Johnston J, Mudri S, et al. TACI and BCMA are receptors for a TNF homologue implicated in B-cell autoimmune disease. *Nature* 2000;404:995-999.
51. Lauwerys BR, Garot N, Renaud JC, Houssiau FA: Interleukin-10 blockade corrects impaired in vitro cellular immune responses of systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum* 2000;43:1976-1981.
52. Safety and efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in systemic lupus erythematosus: an open-label study. Aringer M, Graninger WB, Steiner G, Smolen JS *Arthritis Rheum* 2004;50:3161-3169.
53. Ravirajan CT, Wang Y, Matis LA et al. Effect of neutralizing antibodies to IL-10 and C5 on the renal damage caused by a pathogenic human anti-dsDNA antibody. *Rheumatology* 2004;43:442-447.
54. Anders HJ, Belemezova E, Eis V et al. Late onset of treatment with a chemokine receptor CCR1 antagonist prevents progression of lupus nephritis in MRL-Fas (lpr) mice. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1504-1513.
55. Lachmann PJ. Lupus and desoxyribonuclease. *Lupus* 2003;12:202-206.
56. Traynor AE, Barra WG, Rosa RM, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for severe and refractory lupus. Analysis after five years and fifteen patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:2917-2923.