



**T.C.**  
**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ ANKARA HASTANESİ'NDE**  
**ROMATOLOJİK NEDENLERLE BÖBREK NAKLİ YAPILAN**  
**HASTALARIN KISA VE UZUN DÖNEM KLİNİK**  
**SONUÇLARININ İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. MESUT BUĞRA HATİPOĞLU**

**ANKARA-2023**



**T.C.**  
**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ ANKARA HASTANESİ'NDE**  
**ROMATOLOJİK NEDENLERLE BÖBREK NAKLİ YAPILAN**  
**HASTALARIN KISA VE UZUN DÖNEM KLİNİK**  
**SONUÇLARININ İNCELENMESİ**

**(Proje No: KA22/360)**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. MESUT BUĞRA HATİPOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI**  
**DOÇ. DR. BERİVAN BİTİK**

**ANKARA-2023**

## TEŞEKKÜR

Tüm uzmanlık eğitimi sürecimde bilgi ve birikimlerinden yararlandığım başta İç Hastalıkları olmak üzere tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmamın her aşamasında bana her zaman destek olan, birlikte çalışmaktan gurur duyduğum ve bilgisini, tecrübesini, hekimlik anlayışını kendime örnek aldığım değerli hocam ve tez

Desteğini eğitimimin her aşamasında hissettiğim değerli hocam

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk ve gurur duyduğum **değerli tüm çalışma arkadaşlarıma,**

Beni bugünlere getiren, hayatımın her aşamasında koşulsuz destek olan, haklarını hiçbir koşulda ödeyemeyeceğim canım annem

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Mesut Buğra HATİPOĞLU**

**Ankara-2023**

## ÖZET

**Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde Romatolojik Nedenlerle Böbrek Nakli Yapılan Hastaların Kısa ve Uzun Dönem Klinik Sonuçlarının İncelenmesi. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, 2023.**

**Giriş ve Amaç:** Romatolojik hastalıklar, farklı spektrumlarda böbrek tutulumuna neden olabilirler. Bu spektrum, normal böbrek fonksiyonuna sahip hafif eritrositüri/proteinüri gibi anormalliklerden, hızla ilerleyen böbrek yetmezliğine kadar uzanır. Romatolojik hastalık ilişkili böbrek tutulumunda, etkin tedaviye rağmen son dönem böbrek hastalığı (SDBH) gelişebilmektedir. SDBH, yaşam kalitesini bozan, mortalite ve morbiditeleri artıran ve maliyet yükü fazla olan bir hastalıktır. Renal replasman tedavisi (RRT) seçeneklerinden olan böbrek nakli, diyaliz tedavisine göre avantajlı bir tedavi yöntemidir. Literatürde, romatolojik hastalığı olan bireylerde böbrek nakil sonuçlarını araştıran çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu çalışmada, romatolojik hastalık ilişkili SDBH nedeniyle böbrek nakli yapılan hastaların laboratuvar ve klinik verileri incelenmiştir. Bu spesifik hasta grubunda, nakil sonrası beşinci ve onuncu yılda, romatolojik hastalık dışı nedenlerle nakil yapılan bireylere göre hasta ve allograft sağkalımı açısından farklılık olup olmadığı araştırılmıştır. Nakil sonrası takipte dikkat edilmesi gereken noktalara dikkat çekilmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 1994-Eylül 2022 tarihleri arasında, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde böbrek nakli yapılan 18 yaş ve üzerindeki 50 kontrol hastası ve romatolojik nedenlerle böbrek nakli yapılan 18 yaş ve üzerindeki 93 hasta olmak üzere toplamda 143 hastaya ait veriler retrospektif olarak incelenmiştir. Araştırmanın değişkenlerine yönelik hasta bilgileri için, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi medikal bilgi sistemi "*Nucleus MBS*" (Monad Yazılım) ve Clinerion Hasta Kayıt Sistemi Platformu kullanılmıştır. İstatistiksel analizler RStudio yazılımı (R Core Team Version 1.4.1106, 2021) programı ile gerçekleştirildi. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0,05$  değeri kabul edildi.

**Bulgular ve Tartışma:** Araştırmaya böbrek nakli yapılan 20 sistemik lupus eritematozus (SLE), 43 ailevi Akdeniz ateşi (FMF), 9 romatoid artrit (RA), 21 spondiloartrit (SpA), 50 kontrol grubu hastası olmak üzere toplam 143 hasta dahil edilmiştir. SLE grubunda 20 hasta olup hastaların 14'ü(%70) kadın, 6'sı erkekti, ortanca nakil yaşı 26 (22,5-38,5) yıldır. Takip

süresince hastalardan 4'ünün (%20) öldüğü görülürken kontrol grubunda ölüm görülmemesi nedeniyle anlamlı olarak SLE grubunda ölüm oranı daha yüksek bulundu ( $p=0,005$ ). SLE ve kontrol grubu arasında beş yıllık allograft ve hasta sağkalım oranları açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Ancak SLE grubunda on yıllık allograft sağkalım oranı (%63,64) kontrol grubuna göre (%92,86) daha düşük olup on yıllık hasta sağkalım oranı da (%73,33) kontrol grubuna göre (%100) daha düşük bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,042$ ;  $p=0,011$ ). SLE grubunda nakil öncesi daha kısa süre diyalize girmenin sağkalıma yararı görüldü ( $p=0,038$ ). FMF grubunda 43 hasta olup hastaların 15'i kadın (%34,88) 28'i erkekti (%65,12), ortalama nakil yaşı  $31,98\pm 12,03$  yıldır. Takip süresince hastalardan 14'ünün (%32,56) öldüğü görülürken kontrol grubunda ölüm görülmemesi nedeniyle FMF grubunda ölüm oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0,001$ ). Beş ve on yıllık hasta sağkalımları FMF grubunda sırasıyla %87,5 ve %71,43 iken kontrol grubunda %100 olup, FMF grubunda anlamlı derecede daha düşük bulundu ( $p=0,026$ ;  $p=0,004$ ). Beş ve on yıllık allograft sağkalımlarıysa FMF grubunda sırasıyla %79,49 ve 73,91 iken kontrol grubunda sırasıyla %97,56 ve %92,86 olduğu görüldü ( $p=0,013$ ;  $p=0,119$ ). Kardiyak patolojisi AA amiloidoz ile uyumlu olan bir FMF hastasına böbrek nakli sonrasında kalp nakli de yapıldığı görülmüştür. FMF hastalarının beşinde (%11,62) allograftta AA amiloidoz nüksü görüldü. FMF grubunda canlı donörden nakil yapılan hastalarda beşinci yıl allograft sağkalım sonuçlarının daha iyi olduğu bulunmuştur ( $p=0,028$ ). Daha uzun süre diyalize giren grupta beşinci yıl sonunda allograft kaybı riskinin arttığı görülmüştür ( $p=0,023$ ). Onuncu yıl allograft sağkalımı açısından karşılaştırıldığında nakil öncesi daha uzun süre diyalize giren grupta allograft kaybı riskinin arttığı ve preemtif nakil olanların daha iyi sonuçlara sahip olduğu görülmüştür ( $p=0,015$ ). RA grubunda 9 hasta olup hastaların 4'ü kadın (%44,44) 5'i erkekti. Ortanca nakil yaşı 43 (31-54) yıldır. Takip süresince hastalardan 5'inin (%55,56) öldüğü görülürken kontrol grubunda ölüm görülmemesi nedeniyle RA grubunda ölüm oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0,001$ ). Beş ve on yıllık hasta sağkalımları RA grubunda sırasıyla %71,43 ve %50,00 iken kontrol grubunda %100 olup RA grubunda anlamlı derecede daha düşük bulundu ( $p=0,019$ ;  $p=0,003$ ). SpA grubunda 21 hasta olup hastaların 7'si kadın (%33,33), 14'ü erkekti. Ortalama nakil yaşı  $39,65\pm 13,81$  yıldır. Takip süresince hastalardan 4'ünün (%19,05) öldüğü görülürken kontrol grubunda ölüm görülmemesi nedeniyle SpA grubunda ölüm oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p=0,006$ ). SpA grubunda beş ve on yıllık hasta sağkalımlarının kontrol grubundaki gibi %100 olduğu, beş ve on yıllık allograft sağkalım oranlarının SpA grubunda daha düşük olmakla birlikte istatistiksel açıdan kontrol grubuyla benzer olduğu görüldü. Nakil zamanı

yüksek düzeyde CRP'ye sahip olmanın, SpA hastalarında mortaliteyi artırdığı görüldü ( $p=0,027$ ). Akut rejeksiyon gelişen SpA hastalarında takip süresi boyunca allograft kaybı sonucu diyaliz ihtiyacı gelişme riski anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p=0,017$ ).

Çalışmamızda, SLE hastalarında yapılan böbrek nakillerinde, kontrol grubuna kıyasla ölüm oranının daha fazla, on yıllık allograft ve hasta sağkalım oranının daha düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca SLE hastalarında nakil öncesi diyaliz süresinin uzun olmasının hasta sağkalımını olumsuz etkilediği gösterilmiştir. FMF hastalarında, kontrol grubunda yapılan böbrek nakillerine oranla ölüm oranının daha fazla, beş yıllık allograft, beş ve on yıllık hasta sağkalım oranının daha düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca canlı donörden yapılan nakillerde, beşinci yıl allograft sağkalımlarının ve benzer şekilde, nakil öncesi daha kısa süre diyalize giren hastaların beşinci ve onuncu yıl allograft sağkalımlarının daha iyi olduğu görülmüştür. RA ve SPA hastalarında yapılan böbrek nakillerinde, kontrol grubuna kıyasla, ölüm oranının daha fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca SpA hastalarında nakil öncesi diyaliz süresinin uzun olmasının beşinci yıl allograft sağkalımını olumsuz etkilediği, akut rejeksiyon gelişen hastalarda allograft kaybı riskinin arttığı, nakil zamanı CRP değerinin yüksek olmasının ise mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir. Tüm romatolojik hasta gruplarında, böbrek nakli sonrası en sık ölüm nedeninin enfeksiyon olduğu görülmüştür. Çalışmamızın romatolojik hastalarda böbrek nakli sonuçlarına dair az sayıda yayın olması sebebiyle literatüre önemli katkılar sağlaması beklenmektedir. Bu çalışma ile romatolojik hastalık ilişkili SDBH olan hastalarda, endikasyonu olan durumlarda nakilden kaçınılması gerektiği, en iyi RRT şeklinin böbrek nakli olduğu desteklenmiştir. Nakil sonrası gelişebilecek enfeksiyonlar ve erken tedavileri açısından dikkatli olunmalıdır. Nakil döneminde romatolojik hastalık aktivitesinin düşük olmasına dikkat edilmelidir. Nakil sonrasında da romatolojik hastalık nüksü açısından multidisipliner takibe devam edilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Romatolojik hastalıklarda böbrek tutulumu, böbrek nakli, lupus nefriti, renal amiloidoz

## ABSTRACT

**The Short and Long-Term Clinical Outcomes of Patients Who Received Kidney Transplants for Rheumatological Reasons at The Başkent University Hospital in Ankara. Thesis in Internal Medicine, Başkent University Faculty of Medicine, 2023.**

**Introduction and Aim:** Rheumatological diseases can cause renal involvement in different spectrums. This spectrum ranges from abnormalities such as mild erythrocyturia/proteinuria with normal kidney function to rapidly progressive renal failure. Despite receiving good treatment, end-stage renal disease (ESRD) might arise in renal involvement caused by rheumatic disease. The disease ESRD lowers quality of life, raises mortality and morbidity, and has a large financial impact. Kidney transplantation, which is one of the renal replacement therapy (RRT) options, is an advantageous treatment method compared to dialysis treatment. There aren't many research in the literature looking at kidney transplantation results in people with rheumatological disease. This study analyzed the laboratory and clinical data of patients who received kidney transplantation for ESRD caused by rheumatological diseases. At the five and tenth years following transplantation, it was looked into whether there was a difference in patient and allograft survival in this particular group of patients compared to people who received transplants for non-rheumatic disorders. There were things to keep in mind throughout the post-transplant follow-up.

**Materials and Method:** Retrospective analysis was performed on data from 143 patients between January 1994 and September 2022, including 50 control patients who underwent kidney transplantation at the Başkent University Ankara Hospital and 93 patients who underwent kidney transplantation due to rheumatological diseases. Patients' information on the study's variables was collected using the medical information system "Nucleus MBS" (Monad Software) and the Clinerion Patient Registration System Platform at Baskent University Ankara Hospital. RStudio software (R Core Team Version 1.4.1106, 2021) was used to conduct statistical analyses.  $p < 0.05$  was accepted as the statistical significance level.

**Findings and Discussion:** The study comprised 143 patients in total, including 50 control group patients who underwent kidney transplantation, 20 patients with systemic lupus erythematosus (SLE), 43 patients with familial Mediterranean fever (FMF), 9 patients with

rheumatoid arthritis (RA), and 21 patients with spondyloarthritis (SpA). The SLE group included 20 patients, 14 of them were female (70%) and 6 were male. The median age of transplant recipient was 26 (22.5-38.5). While it was reported that 4 patients (20%) died during the follow-up period, the mortality rate was determined to be considerably higher in the SLE group because no deaths were noted in the control group ( $p=0.005$ ). In terms of five-year allograft and patient survival rates, there was no discernible difference between the SLE and control groups. Allograft survival in the SLE group was lower at ten years (63.64%) than in the control group (92.86%), and patient survival was lower at ten years (73.33%) than in the control group (100%). ( $p=0.042$ ;  $p=0.011$ ). A shorter period of dialysis before transplantation had a survival benefit in the SLE group ( $p=0.038$ ). The FMF group included 43 patients, of whom 15 (34.88%) were female and 28 (65.12%) were male. The mean age at transplantation was  $31.98 \pm 12.03$  years. Although 14 patients (32.56%) died during the follow-up period, the mortality rate in the FMF group was considerably greater ( $p < 0.001$ ) than in the control group since no deaths were noted in the control group. Patient survival rates at five and ten years were 87.5% and 71.43%, respectively, in the FMF group, compared to 100% in the control group and substantially lower in the FMF group ( $p=0.026$  and  $p=0.004$ , respectively). The FMF group's five and ten year allograft survival rates were 79.49% and 73.91%, respectively, while the control group's rates were 97.56% and 92.86% ( $p=0.013$  and  $p=0.119$ ). In a patient with FMF whose cardiac pathology was consistent with AA amyloidosis, it was noted that a heart transplant was carried out following a kidney transplant. In five (11.62%) individuals with FMF, AA amyloidosis recurrence was found in the allograft. Patients who received transplants from a living donor were shown to have higher allograft survival results at five years in the FMF group ( $p=0.028$ ). The group that had dialysis for a longer period of time showed an increase in allograft loss risk at the end of the fifth year ( $p=0.023$ ). When compared in terms of tenth year allograft survival, it was seen that the risk of allograft loss increased in the group that underwent dialysis for a longer period before transplantation, and those with preemptive transplantation had better results ( $p=0.015$ ). In the RA group, there were 9 patients; 4 (44.44%) of them were female, and 5 were male. The median age of transplant was 43 (31-54) years. While it was observed that 5 (55.56%) of the patients died during the follow-up period, the mortality rate was determined to be considerably higher in the RA group because there was no death in the control group ( $p < 0.001$ ). In the RA group, patient survival rates at five and ten years were 71.43% and 50%, respectively, compared to 100% in the control group and significantly lower in the RA group ( $p=0.019$ ;  $p=0.003$ ). The SpA group consisted of 21 patients, 7 (33.33%) of whom



were female, and 14 were male. The mean age at transplantation was  $39.65 \pm 13.81$  years. While it was noted that 4 patients (19.05%) died throughout the follow-up period, the mortality rate in the SpA group was found to be considerably higher since there were no deaths noted in the control group ( $p=0.006$ ). Five and ten year patient survival rates in the SpA group were 100% as in the control group, and five and ten year allograft survival rates were lower in the SpA group but statistically similar to the control group. A high CRP level at the time of transplantation was found to increase mortality in SpA patients ( $p=0.027$ ). SpA patients who experienced acute rejection were shown to have a considerably increased probability of needing dialysis as a result of allograft loss during the observation period ( $p=0.017$ ).

In our study, it was observed that the mortality rate was higher and the ten-year allograft and patient survival rates were lower in kidney transplants performed in SLE patients compared to the control group. In addition, it has been shown that the long duration of dialysis before transplantation in SLE patients has a negative effect on patient survival. In FMF patients, the mortality rate was higher and the five year allograft, five and ten year patient survival rates were lower compared to kidney transplants performed in the control group. It has also been observed that transplants from living donors have better fifth-year allograft survival and similarly, patients who were on dialysis for a shorter period before transplantation have better fifth and tenth year allograft survival. It was observed that the mortality rate was higher in kidney transplants performed in RA and SPA patients compared to the control group. In addition, it has been shown that a long duration of dialysis before transplantation negatively affects fifth year allograft survival in SPA patients, the risk of allograft loss increases in patients with acute rejection, and a high CRP value at the time of transplantation increases mortality. In all rheumatologic patient groups, infection has been shown to be the most common cause of death after kidney transplantation. Our study is expected to make a significant contribution to the literature since there are few publications on the outcomes of kidney transplantation in rheumatologic patients. This study supports that transplantation should not be avoided in patients with rheumatologic disease-related ESRD when indicated, and that kidney transplantation is the best form of RRT. Care should be taken in terms of infections that may develop after transplantation and their early treatment. Rheumatologic disease activity should be kept low during the transplantation period. Multidisciplinary follow-up should be continued in terms of rheumatologic disease recurrence after transplantation.

**Key words:** Renal involvement in rheumatologic diseases, kidney transplantation, lupus nephritis, renal amyloidosis

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER.....	ix
TABLOLAR DİZİNİ.....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xvi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xvii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı .....	2
2.1.1. Kronik böbrek hastalığının tanımı .....	2
2.1.2. Kronik böbrek hastalığının evrelemesi ve prognozu .....	3
2.1.3. Kronik böbrek hastalığının belirti ve bulguları .....	6
2.1.4. Kronik böbrek hastalığında renal replasman tedavileri .....	6
2.2. Böbrek Nakli .....	7
2.2.1. Böbrek naklinin tarihçesi .....	7
2.2.2. Böbrek nakli hakkında genel bilgiler .....	8
2.3. Romatolojik Hastalıklar ve Böbrek .....	9
2.4. Sistemik Lupus Eritematozus .....	11
2.4.1. Epidemiyoloji.....	12
2.4.2. Etiyoloji .....	12
2.4.3. Patogenez.....	13
2.4.4. Genetik bulgular.....	14
2.4.5. Klinik bulgular .....	15
2.4.6. Laboratuvar bulguları .....	17
2.4.7. Sınıflandırma kriterleri .....	19
2.4.8. Sistemik lupus eritematozus ve böbrek.....	22
2.4.9. Lupus nefriti ve böbrek nakli.....	24
2.5. Ailevi Akdeniz Ateşi.....	41
2.5.1. Epidemiyoloji.....	41
2.5.2. Etiyoloji .....	41

2.5.3. Patogenez.....	42
2.5.4. Genetik bulgular.....	43
2.5.5. Klinik bulgular .....	43
2.5.6. Laboratuvar bulguları .....	46
2.5.7. Sınıflandırma kriterleri .....	46
2.5.8. Ailevi akdeniz ateşi ve böbrek.....	49
2.5.9. Ailevi akdeniz ateşi ve böbrek nakli .....	52
2.6. Romatoid Artrit .....	56
2.6.1. Epidemiyoloji.....	56
2.6.2. Etiyoloji .....	57
2.6.3. Patogenez.....	59
2.6.4. Genetik bulgular.....	61
2.6.5. Klinik bulgular .....	62
2.6.6. Laboratuvar bulguları .....	65
2.6.7. Sınıflandırma kriterleri .....	66
2.6.8. Romatoid artrit ve böbrek.....	69
2.7. Spondiloartrit .....	71
2.7.1. Epidemiyoloji.....	72
2.7.2. Etiyoloji .....	72
2.7.3. Patogenez.....	73
2.7.4. Genetik bulgular.....	74
2.7.5. Klinik bulgular .....	74
2.7.6. Laboratuvar bulguları .....	79
2.7.7. Sınıflandırma kriterleri .....	80
2.7.8. Spondiloartrit ve böbrek .....	84
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	86
3.1. Araştırmanın Tipi.....	86
3.2. Araştırmanın Zamanı ve Yeri .....	86
3.3. Araştırmanın Örneklemi ve Dışlama Kriterleri .....	86
3.4. Araştırmanın Değişkenleri.....	87
3.5. Araştırmanın İnsan Gücü ve Bütçesi .....	88
3.6. Araştırmanın Etik Yönü .....	88
3.7. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz.....	89

<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>90</b>
<b>4.1. Tüm Hastalar .....</b>	<b>90</b>
<b>4.2. Sistemik Lupus Eritematozus .....</b>	<b>95</b>
<b>4.3. Ailevi Akdeniz Ateşi.....</b>	<b>103</b>
<b>4.4. Romatoid Artrit .....</b>	<b>107</b>
<b>4.5. Spondiloartrit .....</b>	<b>113</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>122</b>
<b>5.1. Tüm Hastalar .....</b>	<b>122</b>
<b>5.2. Sistemik Lupus Eritematozus .....</b>	<b>124</b>
<b>5.3. Ailevi Akdeniz Ateşi.....</b>	<b>134</b>
<b>5.4. Romatoid Artrit .....</b>	<b>138</b>
<b>5.5. Spondiloartrit .....</b>	<b>141</b>
<b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....</b>	<b>146</b>
<b>6.1. Tüm Hastalar .....</b>	<b>146</b>
<b>6.2. Sistemik Lupus Eritematozus .....</b>	<b>146</b>
<b>6.3. Ailevi Akdeniz Ateşi.....</b>	<b>147</b>
<b>6.4. Romatoid Artrit .....</b>	<b>148</b>
<b>6.5. Spondiloartrit .....</b>	<b>149</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>150</b>

# TABLolar DİZİNİ

## Sayfa

Tablo 2.1. Kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri.....	3
Tablo 2.2. Sistemik hastalık varlığı ve böbrekteki patolojinin lokalizasyonuna göre KBH evrelemesi.....	4
Tablo 2.3. Kronik böbrek hastalığında GFH kategorileri.....	4
Tablo 2.4. Kronik böbrek hastalığında albüminüri kategorileri .....	5
Tablo 2.5. Kronik böbrek hastalığının GFH ve albüminüri kategorilerine göre prognozu ...	5
Tablo 2.6. RRT ile izlenmekte olan hastaların (çocuk hastalar dahil) 2021 yılı sonu itibariyle RRT tipine göre dağılımı.....	7
Tablo 2.7. ERA 2020 raporunda RRT yöntemine göre allograft ve hasta sağkalımı verileri	8
Tablo 2.8. 2021 yılında böbrek nakli yapılan hastaların nakil öncesi RRT'ye göre dağılımı	8
Tablo 2.9. Romatolojik hastalıklar, ilaç ilişkili ve romatolojik hastalığı taklit eden böbrek hastalıklarının böbrek tutulum şekilleri .....	10
Tablo 2.10. 1982 Amerikan Romatoloji Topluluğu (ACR) SLE sınıflandırma kriterlerinin 1997 güncellemesi .....	20
Tablo 2.11. EULAR / ACR SLE için sınıflandırma kriterleri.....	21
Tablo 2.12. SLE hastalarında böbrek biyopsisi endikasyonları .....	23
Tablo 2.13. Lupus nefritinin (LN) histopatolojik sınıflandırması.....	23
Tablo 2.14. SLE tanılı hastalarda yapılan böbrek nakillerini inceleyen çalışmalar .....	39
Tablo 2.15. FMF ile ilişkili genetik varyantlar.....	43
Tablo 2.16. FMF için önemli sınıflandırma kriterleri .....	48
Tablo 2.17. FMF'nin ayırıcı tanıları .....	49

Tablo 2.18. AA amiloidoz için risk faktörleri .....	52
Tablo 2.19. FMF tanılı hastalarda yapılan böbrek nakillerini inceleyen çalışmalar .....	55
Tablo 2.20. Amerikan Romatoloji Topluluğu (ACR) 2010 RA sınıflandırması.....	67
Tablo 2.21. Romatoid artrit tanılı hastalarda renal tutulum tipleri.....	70
Tablo 2.22. Enflamatuvar bel ağrısının özellikleri .....	75
Tablo 2.23. Enflamatuvar ve mekanik bel ağrısının özellikleri .....	76
Tablo 2.24. SpA’da eklem dışı belirtiler .....	78
Tablo 2.25. 1984 Modifiye New York kriterleri .....	81
Tablo 3.1. İş-zaman çizelgesi .....	86
Tablo 3.2. Çalışmadaki değişkenlerin tanımı, ölçütleri, kaynağı ve veri tipi.....	87
Tablo 4.1. Tüm hastalarda kadavradan ve canlı donörden nakil yapılan grupların allograft ve hasta sağkalımı açısından sonuçları.....	90
Tablo 4.2. Tüm hastalarda nakil öncesi diyaliz süresi ile hasta ve allograft sağkalım sonuçlarının ilişkisi.....	91
Tablo 4.3. Tüm hastalarda değişkenlerin hasta sağkalımıyla ilişkisi .....	92
Tablo 4.4. SLE ve kontrol grubu hastalarının klinik özellikleri ve böbrek nakli sonuçları	95
Tablo 4.5. SLE grubunda ek veriler .....	96
Tablo 4.6. SLE grubunda komorbidite dağılımı.....	97
Tablo 4.7. SLE tanılı hastalarda akut rejeksiyon tipleri .....	97
Tablo 4.8. SLE tanılı hastalarda kadavradan ve canlı donörden nakil yapılan grupların allograft, hasta sağkalımı ve akut rejeksiyon açısından sonuçları.....	98
Tablo 4.9. SLE hastalarında nakil öncesi diyaliz süresi ile hasta, allograft sağkalımı ve akut rejeksiyon gelişimi ilişkisinin sonuçları .....	98
Tablo 4.10. SLE hastalarında değişkenlerin hasta sağkalımıyla ilişkisi.....	100

Tablo 4.11. SLE hastalarında değişkenlerin allograft kaybıyla ilişkisi.....	102
Tablo 4.12. FMF ve kontrol grubu hastalarının klinik özellikleri ve nakil sonuçları .....	103
Tablo 4.13. FMF tanılı hastalarda kadavradan ve canlı donörden nakil yapılan grupların allograft ve hasta sağkalımı açısından sonuçları .....	105
Tablo 4.14. FMF hastalarında nakil öncesi diyaliz süresi ile hasta ve allograft sağkalımı ilişkisinin sonuçları.....	106
Tablo 4.15. FMF hastalarında değişkenlerin hasta sağkalımıyla ilişkisi.....	107
Tablo 4.16. RA ve kontrol grubu hastalarının klinik özellikleri ve böbrek nakli sonuçları .....	107
Tablo 4.17. RA grubunda komorbidite dağılımı .....	109
Tablo 4.18. RA grubunda ek veriler .....	109
Tablo 4.19. RA tanılı hastalarda akut rejeksiyon tipleri.....	110
Tablo 4.20. RA tanılı hastalarda kadavradan ve canlı donörden nakil yapılan grupların allograft, hasta sağkalımı ve akut rejeksiyon açısından sonuçları.....	110
Tablo 4.21. RA hastalarında nakil öncesi diyaliz süresi ile hasta, allograft sağkalımı ve akut rejeksiyon gelişimi ilişkisinin sonuçları .....	111
Tablo 4.22. RA hastalarında değişkenlerin hasta sağkalımıyla ilişkisi.....	112
Tablo 4.23. SpA ve kontrol grubu hastalarının klinik özellikleri ve böbrek nakli sonuçları .....	113
Tablo 4.24. SpA grubunda komorbidite dağılımı.....	115
Tablo 4.25. SpA grubunda ek veriler .....	115
Tablo 4.26. SpA tanılı hastalarda akut rejeksiyon tipleri .....	116
Tablo 4.27. SpA tanılı hastalarda sakroileit evreleri .....	116
Tablo 4.28. SpA hastalarında kadavra ve canlı donörden nakil yapılmasına göre hasta, allograft sağkalımları ve akut rejeksiyon gelişimi sonuçları .....	117



Tablo 4.29. SpA hastalarında nakil öncesi diyaliz süresi ile hasta, allograft sağkalımı ve akut rejeksiyon gelişimi sonuçlarının karşılaştırılması .....	117
Tablo 4.30. SPA hastalarında değişkenlerin hasta sağkalımıyla ilişkisi .....	118
Tablo 4.31. SpA hastalarında değişkenlerin hasta sağkalımıyla ilişkisi.....	119
Tablo 4.32. SPA hastalarında değişkenlerin allograft sağkalımıyla ilişkisi .....	120
Tablo 4.33. SpA hastalarında değişkenlerin allograft sağkalımıyla ilişkisi .....	121

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa

Şekil 2.1. Romatoid artrit ile ilişkisi gösterilmiş önemli genetik lokalizasyonlar.....	57
Şekil 2.2. Romatoid artrit gelişim basamakları .....	59
Şekil 2.3. Romatoid artrit ve osteoartrit eklem tutulumları.....	68
Şekil 2.4. New York sakroiliak eklem grafisi evrelemesi .....	80
Şekil 2.5. Uluslararası Spondiloartrit Derneği (ASAS) SpA sınıflandırma kriterleri .....	81
Şekil 2.6. SpA tanısında gecikme sebepleri .....	82
Şekil 2.7. Spondiloartrit için sevk stratejileri .....	83
Şekil 4.1. Hasta gruplarının 5. yılda allograft sağkalımları.....	93
Şekil 4.2. Hasta gruplarının 5. yılda hasta sağkalımları .....	93
Şekil 4.3. Hasta gruplarının 10. yılda allograft sağkalımları.....	94
Şekil 4.4. Hasta gruplarının 10. yılda hasta sağkalımları .....	94

## KISALTMALAR DİZİNİ

AA	Amiloid A
AAH	Albümin atılım hızı
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACR	Amerikan Romatoloji Topluluğu
AFAS	Antifosfolipid antikor sendromu
AKO	Albümin kreatinin oranı
ANA	Antinükleer antikor
ANCA	Anti-nötrofil sitoplazmik antikor
Anti-CCP	Anti-siklik sitriline peptid antikor
AS	Ankilozan spondilit
BT	Bilgisayarlı tomografi
CMV	Sitomegalovirüs
CRP	C-reaktif protein
DİF	Distal interfalangeal
DM	Diabetes mellitus
DMARD	Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç
dsDNA	Çift sarmallı DNA
EBV	Epstein-Barr Virüs
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR	Avrupa Romatoloji Topluluğu
FMF	Ailevi Akdeniz ateşi
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
GİS	Gastrointestinal sistem
GN	Glomerülonefrit
HLA	İnsan lökosit antijeni
HSP	Henoch-Schönlein purpurası
HT	Hipertansiyon
IFN	İnterferon
Ig	İmmünglobulin
IgAN	IgA nefropatisi
İL	İnterlökin
İAH	İnterstisyel akciğer hastalığı
İBH	İnflamatuvar barsak hastalığı
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KVH	Kardiyovasküler hastalık
LN	Lupus nefriti
MKF	Metakarpofalangeal
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MSS	Merkezi sinir sistemi
MTF	Metatarsofalangeal
NMDAR	N-metil-D-aspartat reseptörü
OA	Osteoartrit
PAN	Poliarteritis nodoza
PAS	Periyodik asit-schiff
PİF	Proksimal interfalangeal
PsA	Psöriatik artrit
RA	Romatoid artrit

RAPS	Renal amiloid prognostik skoru
ReA	Reaktif artrit
RF	Romatoid faktör
RLN	Rekürren lupus nefriti
RRT	Renal replasman tedavisi
SAA	Serum amiloid A
SDBH	Son dönem böbrek hastalığı
SLE	Sistemik lupus eritematozus
SOAEİ	Steroid olmayan antienflamatuvar ilaç
SpA	Spondiloartrit
TMA	Trombotik mikroanjiyopati
TNF	Tümör nekroz faktör
TTR	Transtiretin

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatolojik hastalıklarda böbrek tutulumu sıklıkla görülebilmekte ve etkin tedaviye rağmen son dönem böbrek hastalığı gelişebilmektedir. Böbrek tutulumunun erken fark edilmesi hastanın renal replasman tedavi ihtiyacını geciktirebilmekte veya renal replasman tedavi ihtiyacı gelişmemesini sağlayabilmektedir.

Son dönem böbrek hastalığı, ülkemizde ve dünyada yaşam kalitesini bozan, mortalite ve morbiditeleri artıran ve maliyet yükü fazla olan bir hastalıktır. Bu sebeple romatolojik hastalıkları olan hastaların böbrek tutulumu açısından yakın takibi ve uygun zamanda nefroloji bölümüne yönlendirilmesi oldukça önem kazanmaktadır.

Renal replasman tedavileri arasında böbrek nakli, diyaliz tedavisine göre yaşam kalitesini artıran, morbidite ve mortalite açısından avantajlı bir tedavi yöntemidir. Romatolojik hastalarda böbrek nakli tedavisinden kaçınılmaması, uygun hastaların romatoloji, nefroloji ve nakil ekiplerince multidisipliner şekilde nakil kararlarının alınması ve hasta izleminin yapılması nakil sonuçları açısından oldukça önemlidir.

Bu çalışma ile romatoloji hastalarında böbrek nakli sonrası takipte dikkat edilmesi gereken faktörler, diğer böbrek nakilli hastalara göre hasta ve allograft sağkalımı açısından farklılıkların ve bu farklılıklara sebep olan faktörlerin ortaya çıkarılması ile bu alandaki çalışmaların az sayıda olması göz önüne alınarak literatüre ve klinik pratiğe veri sağlanması amaçlanmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH), nedeni, şiddeti ve ilerleme hızına bağlı olarak değişen klinik sunumlarla ortaya çıkan, böbrek yapı ve işlevini etkileyen durumlar için kullanılan genel bir terimdir. KBH erken evrelerde genellikle asemptomatik olup komorbid durumların değerlendirilmesi sırasında saptanır ve geri dönüşümlü olabilir. Semptomatik hale geldiğindeyse semptomlar genellikle azalmış böbrek fonksiyonlarının komplikasyonlarından kaynaklanır. Kronik böbrek yetmezliğinin diyaliz ve böbrek nakli ihtiyacı KBH hastalarının yalnızca %1'inde ortaya çıksa da kronik hastalıkların en maliyetlisi olmaya devam etmekte ve yaşam süresini önemli ölçüde kısaltmaktadır (1).

2017 yılında yayınlanan küresel hastalık yükü çalışmasında dünyada KBH prevalansının %9,1 olduğu ve Türkiye’de 9 milyon, dünyadaysa yaklaşık 700 milyon KBH tanılı hasta olduğu bildirilmiştir (2). Türk Nefroloji Derneği tarafından gerçekleştirilen Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevelans Çalışması (CREDIT) ise ülkemizde KBH prevalansının %15,7 olduğunu göstermektedir (3).

#### 2.1.1. Kronik böbrek hastalığının tanımı

“*Kidney Disease Improving Global Outcomes*” (KDIGO)’nun 2012 tarihli kılavuzunda KBH; hastanın sağlık durumunda sorunlara yol açabilecek böbreğin yapısında veya fonksiyonunda 3 aydan uzun süredir var olan anormal durumlar olarak tanımlanır (1). KBH tanısı için gerekli kriterler tablo 2.1’de gösterilmiştir.

**Tablo 2.1.** Kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri

<b>KBH kriterleri (en az bir kriterin 3 aydan uzun süredir var olması gerekir)</b>	
<b>Böbrek hasarı belirteçleri</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Albüminüri (AAH <math>\geq 30</math> mg/24sa; AKO <math>\geq 30</math> mg/g)</li><li>• İdrar sediment anormallikleri</li><li>• Tübüler hasar düşündürülen anormallikler</li><li>• Histolojik olarak tespit edilmiş anormallikler</li><li>• Görüntüleme ile tespit edilmiş yapısal anormallikler</li><li>• Böbrek nakli öyküsü</li></ul>
<b>GFH azalması</b>	GFH $< 60$ ml / dk / $1,73$ m <sup>2</sup> (GFH kategori G3a-G5)

**AAH:** Albümin atılım hızı, **AKO:** Albümin kreatinin oranı, **GFH:** Glomerüler filtrasyon hızı

### 2.1.2. Kronik böbrek hastalığının evrelemesi ve prognozu

KDIGO'nun 2012 tarihli kılavuzuna göre KBH; GFH(G1-G5), albüminüri düzeyi(A1-A3) ve altta yatan etiyolojiye göre evrelendirilmiştir. Bu evrelendirme sistemi kılavuzda “CGA evrelemesi” olarak adlandırılmaktadır (“Cause”, GFR ve Albüminüri) (1).

KBH’de altta yatan nedenin belirlenmesi hastaya yaklaşım açısından oldukça önemlidir. Hastalar sistemik hastalık açısından mutlaka taranmalıdır. Sistemik hastalıklar ve böbrekteki patolojik-anatomik bulguların lokalizasyonuna göre KBH evrelemesi tablo 2.2’de gösterilmiştir.

**Tablo 2.2.** Sistemik hastalık varlığı ve böbrekteki patolojinin lokalizasyonuna göre KBH evrelemesi

	<b>Böbreği etkileyen sistemik hastalık</b>	<b>Primer böbrek hastalıkları (böbreği etkileyen sistemik hastalık yok)</b>
<b>Glomerüler hastalıklar</b>	DM, sistemik otoimmün hastalıklar, sistemik enfeksiyonlar, ilaçlar, neoplaziler (amiloidozis dahil)	Diffüz, fokal veya kresentik proliferatif GN (FSGS, membranöz nefropati, minimal değişiklik hastalığı)
<b>Tübülointerstisyel hastalıklar</b>	Sistemik otoimmün hastalıklar, sistemik enfeksiyonlar, sarkoidoz, ilaçlar, çevresel toksinler (kurşun, aristoloşik asit), neoplaziler (myeloma)	İdrar yolu enfeksiyonları, üriner taşlar, obstrüksiyon
<b>Vasküler hastalıklar</b>	Ateroskleroz, hipertansiyon, iskemi, kolesterol embolisi, sistemik vaskülitler, TMA, sistemik sklerozis	ANCA ilişkili böbrekte sınırlı vaskülit, fibromusküler displazi
<b>Kistik ve konjenital hastalıklar</b>	Polikistik böbrek hastalığı, Alport sendromu, Fabry hastalığı	Renal displazi, medüller kistik hastalık, podositopatiler

**DM:** Diabetes mellitus, **TMA:** Trombotik mikroanjiyopati, **GN:** Glomerülonefrit, **FSGS:** Fokal ve segmental glomerülosklerozis, **ANCA:** Anti-nötrofil sitoplazmik antikor

KBH evrelemesinde kullanılan GFH ve albüminüri kategorileri ise tablo 2.3 ve tablo 2.4'te tanımlanmıştır.

**Tablo 2.3.** Kronik böbrek hastalığında GFH kategorileri

GFH kategorisi	GFH (ml / dk / 1,73 m <sup>2</sup> )	Açıklama
G1*	≥90	Normal veya yüksek
G2*	60-89	Hafif derecede azalmış GFH
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış GFH
G3b	30-44	Orta-ciddi derecede azalmış GFH
G4	15-29	Ciddi azalmış GFH
G5	<15	Böbrek yetmezliği

\*G1 ve G2 kategorileri böbrek hasarına dair kanıt yoksa KBH kriterlerini sağlamaz.

**GFH:** Glomerüler filtrasyon hızı



**Tablo 2.4.** Kronik böbrek hastalığında albüminüri kategorileri

Kategori	AAH (mg/24sa)	AKO (mg/g)	Açıklama
A1	<30	<30	Normal-hafif yüksek
A2	30-300	30-300	Orta derecede yüksek
A3	>300	>300	Ciddi derecede yüksek*

\*Nefrotik sendromda AAH genellikle 2200 mg/24sa ve AKO 2200 mg/g'dir.

**AAH:** Albümin atılım hızı, **AKO:** Albümin kreatinin oranı

CGA evreleme sistemi sayesinde proteinürinin şiddeti (A1-3) ve azalmış GFH düzeyi birlikte değerlendirilerek hastalar gelişebilecek kardiyovasküler ve böbrek ilişkili komplikasyonlar açısından risk gruplarına ayrılabilir, hastaların takip ve tedavi planları bu sınıflandırmaya göre yapılabilir.

Tablo 2.5'te CGA evrelemesine göre KBH prognozu gösterilmiştir.

**Tablo 2.5.** Kronik böbrek hastalığının GFH ve albüminüri kategorilerine göre prognozu

				Albüminüri kategorilerinin tanımı ve aralıkları		
				A1	A2	A3
				Normal-hafif yüksek	Orta derecede yüksek	Ciddi derecede yüksek
				<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
GFH kategorilerinin tanımı ve aralıkları (ml / dk / 1,73 m <sup>2</sup> )	G1	Normal veya yüksek	≥90	Yeşil	Sarı	Turuncu
	G2	Hafif derecede azalmış	60-89	Yeşil	Sarı	Turuncu
	G3a	Hafif-orta derecede azalmış	45-59	Sarı	Turuncu	Kırmızı
	G3b	Orta-ciddi derecede azalmış	30-44	Turuncu	Kırmızı	Kırmızı
	G4	Ciddi derecede azalmış	15-29	Kırmızı	Kırmızı	Kırmızı
	G5	Böbrek yetmezliği	<15	Kırmızı	Kırmızı	Kırmızı

**Yeşil:** Düşük risk, **Sarı:** Orta derecede artmış risk, **Turuncu:** Yüksek risk, **Kırmızı:** Çok yüksek derecede artmış risk

### **2.1.3. Kronik böbrek hastalığının belirti ve bulguları**

Birçok insanda KBH asemptomatiktir ve tarama testlerinden elde edilen tesadüfi bulgularla tanı alır. KBH nedenine bağlı olarak bazı hastalarda bozulmuş böbrek fonksiyonlarının bir sonucu olarak semptomlar görülmektedir. Bu semptomlar noktüri, poliüri, hematüri, ödem, hipertansiyon (HT) olabileceği gibi bozulmuş böbrek fonksiyonlarına ve altta yatan KBH sebeplerine göre çeşitlilik gösterebilir. Böbrek fonksiyon kaybı sebebiyle KBH hastalarında anemi, HT, 25 (OH) vitamin D eksikliği, asidoz, hiperfosfatemi, dislipidemi, hipoalbüminemi, hiperparatiroidizm gibi komplikasyonlar sıkça görülmekte ve özellikle evre 3b'den itibaren aşikâr hale gelmesi beklenmektedir (1,4).

Diabetes mellitus (DM) ve HT, dünyada ve ülkemizde KBH'nin ana nedenleridir (4). Glomerülonefritler (GN), genetik böbrek hastalıkları, ürolojik nedenler, tübülointerstisyel nefritler, bulaşıcı hastalıklar, otoimmün hastalıklar, nefrotoksik ilaç kullanımı KBH'nin diğer nedenleri arasında sayılabilir.

### **2.1.4. Kronik böbrek hastalığında renal replasman tedavileri**

Diyaliz (hemodiyaliz ve periton diyalizi) ve böbrek nakli renal replasman tedavileri (RRT) olarak adlandırılıp son dönem böbrek hastalığı (SDBH) gelişen hastalarda böbrek fonksiyonlarının devam ettirilebilmesi için uygulanan tedavilerdir. Böbrek nakli, sonuçları ve yaşam kalitesi açısından en iyi tedavi şekli olarak görülse de en yaygın kullanılan yöntem hemodiyalizdir (4). Diyaliz tedavisi gören hastalarla böbrek nakli yapılan hastaları karşılaştıran 110 kohort çalışmasının sistematik bir incelemesi olan Tonelli ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada böbrek nakli yapılan hastalarda mortalite, kardiyovasküler olay ve yaşam kalitesinin daha iyi olduğunu göstermektedir (4,5). Wolfe ve arkadaşlarının ABD'de 1991-1997 yılları arasında böbrek nakli bekleme listesinde bulunan 46.164 hastada yaptıkları çalışmada ölüm oranı, 3 yıldan fazla takipten sonra nakil bekleme listesinde kalanlara göre nakil alıcılarında %68 daha düşük olduğu görülmüştür (6).

Ülkemizde 2021 yılı sonu itibarıyla RRT gereksinimi olan SDBH nokta prevalansı Türk Nefroloji Derneği kayıt sistemi verilerine göre milyon nüfus başına 993,5 olarak

hesaplanmıştır (7). 2021 yılı sonu itibariyle diyaliz tedavisi veya böbrek nakli ile izlenmekte olan hastaların RRT tipine göre dağılımı ise tablo 2.6'da verilmiştir.

**Tablo 2.6.** RRT ile izlenmekte olan hastaların (çocuk hastalar dahil) 2021 yılı sonu itibariyle RRT tipine göre dağılımı

	Sayı	Yüzde (%)
Merkez hemodiyalizi	58944	70,06
Ev hemodiyalizi	1107	1,32
Periton diyalizi	3417	4,06
Böbrek nakli	20660	24,56
Toplam	84128	100,00
Genel prevalans	993,5 mnb	

(Ateş K, Seyahi N, Koçyiğit İ, Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon-Registry 2021’den alınmıştır.)

**mnb:** Milyon nüfus başına

## 2.2. Böbrek Nakli

### 2.2.1. Böbrek naklinin tarihçesi

İnsanda ilk başarılı böbrek nakli tek yumurta ikizleri arasında 1954 yılında Boston Peter Brent Brigham Hastanesi’nde Dr. Joseph Murray tarafından gerçekleştirilmiştir (8).

Ülkemizde canlı donörden ilk başarılı böbrek nakli Prof. Dr. Mehmet Haberal tarafından 1975 yılında anneden 12 yaşındaki çocuğuna yapılmıştır. İlk kadavradan başarılı böbrek nakli de 1978 yılında yine Prof. Dr. Mehmet Haberal tarafından Hacettepe Üniversitesi’nde gerçekleştirilmiştir (9). Böbrek nakli, SDBH yönetiminde diyaliz yöntemlerinin yanında dünyada ve ülkemizde en seçkin tedavi olarak yerini almış olup ülkemizde Türk Nefroloji Derneği kayıt sistemi verilerine göre yetmiş dört merkezde böbrek nakli gerçekleştirilmektedir (7).

### 2.2.2. Böbrek nakli hakkında genel bilgiler

Nakil, kadavra veya canlı donörden gerçekleştirilebilirken canlı donörden yapılan nakillerde allograft ve hasta sağkalımı kadavradan yapılan nakillere göre daha iyidir (Tablo 2.7) (10).

ERA 2020 raporunda 5 yıllık hasta ve allograft sağkalım oranı, canlı donörden yapılan böbrek nakillerinde %95,0 ve %87,3; kadavradan yapılan böbrek nakillerinde ise %92,1 ve %81,3 olarak belirtilmiştir. Diyalize giren hastalardaki 5 yıllık hasta sağkalım oranı ise %46,8 olarak verilmiştir (Tablo 2.7) (10). Bu bilgiler ışığında böbrek nakli en iyi RRT yöntemi olup hasta mortalitesi ve morbiditesi açısından diyalize kıyasla üstün olduğu görülmektedir.

**Tablo 2.7.** ERA 2020 raporunda RRT yöntemine göre allograft ve hasta sağkalımı verileri

Hasta grupları	5 yıl
Diyalize giren hastalarda sağkalım	%46,8
Kadavradan böbrek nakli yapılan hastalarda sağkalım	%92,1
Kadavradan böbrek nakli yapılan hastalarda allograft sağkalımı	%81,3
Canlı donörden böbrek nakli yapılan hastalarda sağkalım	%95
Canlı donörden böbrek nakli yapılan hastalarda allograft sağkalımı	%87,3

Türk Nefroloji Derneği kayıt sistemi verilerine göre 2021 yılında ülkemizde toplam 3375 böbrek nakli yapılmıştır. Nakil öncesi RRT tipi ve donör kaynağına göre 2021 yılı içinde yapılan böbrek nakillerinin dağılımı tablo 2.8’de gösterilmiştir (7).

**Tablo 2.8.** 2021 yılında böbrek nakli yapılan hastaların nakil öncesi RRT’ye göre dağılımı

RRT yöntemi	Canlı		Kadavra		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Hemodiyaliz	1100	32,59	255	7,56	1355	40,15
Periton diyalizi	117	3,47	28	0,83	145	4,30
Preemptif nakil	1860	55,11	15	0,44	1875	55,55
Toplam	3077	91,17	298	8,83	3375	100,00

(Ateş K, Seyahi N, Koçyiğit İ, Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon-Registry 2021’den alınmıştır.)

**RRT:** Renal replasman tedavisi

Ülkemizde 2021 yılında yapılan böbrek nakillerine bakıldığında en sık görülen SDBH nedenleri DM (%20,95), HT (%19,68) ve GN (%14,39) olarak sıralanmaktayken %17,04'ünün ise etiyojisi bilinmemektedir (7).

### **2.3. Romatolojik Hastalıklar ve Böbrek**

Romatolojik hastalıklarda böbrek en sık tutulan organlardan biridir. Böbrek hasarı hastalığın doğrudan etkisine bağlı olabileceği gibi romatolojik hastalığın tedavisine bağlı bir komplikasyon olarak da karşımıza çıkabilir. Böbrek tutulumuna bağlı bulgular asemptomatik üriner anormallikler olarak karşımıza çıkabileceği gibi hayatı tehdit eden ciddi böbrek yetmezliği ile de kendini gösterebilir. Romatolojik hastalıklarda tutulan böbrek bölgesi hastalığa bağlı olarak farklılık gösterir. Sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi bazı hastalıklar ağırlıklı olarak glomerülleri, vaskülitler çeşitlerine göre küçük-büyük böbrek damarlarını, Sjögren gibi hastalıklar interstisyel kompartmanı etkiler. Bazen de böbrek tutulumu romatolojik hastalık sebebiyle böbreğin maruz kaldığı kronik enflamasyona (sekonder amiloidoz, ateroskleroz) bağlı oluşur (Tablo 2.9) (11). Bu hastalarda böbrek tutulumu sonucu SDBH'ye gidiş olabilir ve hemodiyaliz ihtiyacı gelişebilir. Böbrek yetmezliğinde en etkili tedavi seçeneği böbrek naklidir.

**Tablo 2.9.** Romatolojik hastalıklar, ilaç ilişkili ve romatolojik hastalığı taklit eden böbrek hastalıklarının böbrek tutulum şekilleri (11)

Hastalık	Böbrek hasarının baskın paternleri
<b>A. Romatolojik hastalıkların böbrek tutulumu</b>	
1.Sistemik lupus eritematozus	Glomerülonefritler
2.Vaskülitler Büyük damar vaskülitleri Orta damar vaskülitleri Küçük damar vaskülitleri	-Renal arter stenozu -Renal arter mikroanevrizmaları, renal enfarktlar, renal parankimal kanama, hipertansiyon -Proliferatif glomerülonefrit
3. Sistemik sklerozis	Skleroderma renal krizi
4. Mikst bağ doku hastalığı	Glomerülonefritler, renal vasküler hastalıklar
5. Romatoid artrit	Amiloidoz
6.Primer Sjögren sendromu	Fonksiyonel tübüler defektler, kronik interstisyel nefrit
7. Sarkoidoz	Granülomatöz interstisyel nefrit
8. Antifosfolipid antikor sendromu	Renal vasküler hastalık, trombotik mikroanjiopati
9.Enflamatuvar miyopatiler	Pigment nefropatisi, glomerülonefritler
<b>B. İlaç ilişkili böbrek hastalığı</b>	Akut tübüler nekroz, akut interstisyel nefrit, minimal değişiklik hastalığı
<b>C. Romatolojik hastalığı taklit eden böbrek hastalığı belirtileri</b>	Diyaliz ilişkili amiloidoz, kronik böbrek hastalığı ilişkili kemik mineral bozukluğu

Böbrek nakli yaşam beklentisinde artış sağladığı ve diyalize kıyasla daha düşük sağlık bakım maliyetleriyle yaşam kalitesini iyileştirdiği için tercih edilen tedavidir. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesinde 288 hasta ile yapılan bir çalışmada 5 yıllık allograft sağkalımı %82,2 olarak bulunmuştur (12).

Böbrek nakli yapılan romatoloji hastalarında kısa ve uzun dönem sonuçlarını inceleyen çalışmalar az sayıdadır. Polonya’da 2018 yılında yapılan retrospektif bir çalışmada 11.003 böbrek nakilli hasta incelenmiştir. Çalışmaya 211 SLE, 176 vaskülit, 82 amiloid A

(AA) amiloidoz, 59 hemolitik üremik sendrom, 24 sekonder GN, 9 skleroderma, 4 romatoid artrit (RA), 1 Sjögren hastası dahil edilmiştir. Nakil sonrası 1 ve 5 yıllık allograft ve hasta sağkalımları karşılaştırıldığında, romatolojik hastalık grubunda kontrol grubuna göre sağkalım sonuçlarının daha düşük olduğu görülmüştür. Romatolojik hastalık grubunda 1 yıllık allograft ve hasta sağkalım oranları sırasıyla %87, %93; kontrol grubundaysa %90, %95 olarak bulunmuştur. Romatolojik hastalık grubunda 5 yıllık allograft ve hasta sağkalım oranları sırasıyla %72, %84; kontrol grubundaysa %76, %88 olarak hesaplanmıştır (13).

Romatolojik hastalıkları olan pediatrik hastalarda böbrek nakli üzerine yapılan bir derlemede özellikle pediatrik hasta grubunda sık görülen SLE, IgA nefropatisi (IgAN), IgA ilişkili vaskülit ve anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülitler gözden geçirilmiştir. Bu çalışmada SLE tanılı çocukların nakil sonrası hasta ve allograft sonuçlarının daha kötü olduğunu ancak diğer grup romatolojik tanılı çocukların, tekrarlayan hastalık riskine rağmen diğer koşullara benzer hasta ve allograft sağkalımına sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca böbrek nakil sonuçlarının diyalizden daha iyi olduğu vurgulanmıştır (14).

Klinisyenler arasındaki genel görüş SDBH ve sistemik romatolojik hastalıkları olanlarda böbrek nakli seçeneğinin dışlanmaması, hastalara tekrarlayan hastalık riski ve bunun nakil sonuçları üzerindeki etkisi konusunda danışmanlık yapılmasıdır (14).

Çalışmaya alınan böbrek tutulumu yapan romatolojik hastalıklar aşağıda özetlenmiştir. Hastalık tedavilerine bu çalışmada değinilmeyecektir.

#### **2.4. Sistemik Lupus Eritematozus**

SLE, vücudun hemen hemen her organını etkileyebilen, immün sistemin anormal aktivitesiyle kendini gösteren, nedeni tam olarak bilinmeyen kronik bir otoimmün hastalıktır. Hücre içi yapılara karşı immün tolerans kaybı, abartılı B ve T lenfosit yanıtları hastalığın ortaya çıkmasına neden olur. Antikorların üretimi ve kusurlu eliminasyonu, immün komplekslerin dokularda birikimi, kompleman ve sitokin aktivasyonu, hafif yorgunluk ve eklem ağrısından şiddetli, yaşamı tehdit eden organ hasarına kadar değişen klinik belirtilere katkıda bulunur (15). “Lupus” teriminin, orta çağ ve Rönesans döneminde,

özellikle alt ekstremitelerde kurt ısırığına benzer ülserli lezyonlarla karakterize edilen birçok hastalık türü için belirsiz bir şekilde kullanıldığı ileri sürülmektedir (16). “Lupus eritematosus” terimi ise ilk kez 19. yüzyılda cilt lezyonlarını tanımlamak için kullanılmış olup sistemik ve anormal otoimmün yanıt ile giden bir hastalık olduğunu anlamak bir yüzyıl kadar sürmüştür (17).

#### **2.4.1. Epidemiyoloji**

Hastalığın prevalansı Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 100.000'de 20-150 vaka arasında değişmektedir (18,19). Diğer ırk veya etnik gruplarla karşılaştırıldığında, Afrika, Hispanik veya Asya kökenli insanlarda, SLE prevalansının ve hayati organ tutulumunun daha sık olduğu gösterilmiştir (17,20). Yapılan bir çalışmada, SLE'de erken teşhis ve tedavideki ilerlemeler sayesinde, yaşa göre standardize edilmiş ölüm oranında 46 yıllık bir sürede %24,4'lük genel bir düşüş olduğu gösterilmiştir (21). SLE hastalarında ölümün en sık sebepleri böbrek, kalp tutulumuna ve enfeksiyonlara bağlı komplikasyonlardır (15).

#### **2.4.2. Etiyoloji**

SLE'de kesin etiyoloji bilinmemekle birlikte genetik, epigenetik, çevresel ve hormonal faktörlerin etkisiyle immün sistemde meydana gelen anormalliklerin hastalığa neden olduğu düşünülmektedir. SLE, kadınlarda daha sık görülmektedir. Hastalık kalıtsal, hormonal ve çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkmaktadır. İmmün kompleksler, otoantikorlar, otoreaktif lenfositler, dendritik hücreler ve lokal faktörlerin tümü klinik belirtilerin oluşmasında rol oynar (17).

Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında, birtakım genetik değişikliklerin SLE'ye yatkınlıkta önemli rol oynadığı gösterilmiştir (22). Ailesel SLE agregasyonunun ve monozigotik ikizlerin gözlemlenmesiyle yürütülen genetik çalışmalar, insan lökosit antijeni (HLA) ve erken kompleman bileşen genlerinin patogeneizde önemli olabileceğini düşündürmüştür. DNA'nın apoptozunda, hücrel debrisin ve immün komplekslerin temizlenmesinde, tip 1 interferon (IFN) aktivasyon yolağında rol oynayan genler özellikle



sorumlu tutulan genlerdir. İlave olarak, SLE ile HLA arasında da güçlü etiyolojik ilişkiler olduğu bilinmektedir. Örneğin, Avrupa popülasyonlarında HLA-DRB1\*03:01 ve HLA-DRB1\*15:015 alellerini taşıyan bireylerin SLE'ye yatkınlıkları olduğu gösterilmiştir (23). Bazı proapoptotik genlerdeki mutasyonlara bağlı olarak nükleik asitlerin kusurlu klirensine, tip 1 interferonopatilere ve SLE benzeri sendromlara yol açan kompleman C1, C2 ve C4 eksiklikleri, monogenik lupus örnekleridir (15).

İlaçlara bağlı hipometilasyon, sigara kullanımı, ultraviyole ışık maruziyeti ve virüsler SLE'ye neden olan çevresel sebepler olarak sayılabilir. Virüsler içinde özellikle Epstein-Barr Virüs (EBV) ile SLE ilişkisinden bahsedilmektedir. SLE'nin patogenezinde katkıda bulunduğu bilinen genler arasında X kromozomu üzerinde yer alan CD40 bulunmaktadır. Bu sebeple X kromozomunun hormonlardan bağımsız olarak SLE gelişme riskini artırabileceği düşünülmektedir (17). SLE kadınlarda daha sık görülmekle birlikte bunun sebebi net değildir.

### **2.4.3. Patogenez**

SLE'nin patogenezindeki öncü olay otoantikorların üretimidir. Bu otoantikorlar SLE'nin klinik belirtilerinden yıllar öncesinde ortaya çıkabilmektedir (24). Bu otoantikorlar ile kompleman aktivasyonu, immün komplekslerin oluşumu ve dokularda birikmesi organ hasarına neden olur. SLE'de, IFN- $\alpha$  aktivitesinde artış bulunmaktadır (25). IFN- $\alpha$ , B lenfositleri aktive ederek otoantikor oluşumunu artırır (26). SLE'de apoptozda ve hücre içi debris birikiminde artış olur. Apoptotik hücrelerin ve nekrotik hücre kaynaklı materyallerin immün sistem hücreleri tarafından temizlenmesinde defekt meydana gelir. Klirensi bozulan DNA, RNA molekülleri antijenik hedef haline gelirler.

SLE'de böbrek tutulumunda, mezengium, subendotelial veya subepitelial alanlarda immün komplekslerin birikmesi, dolaşımda kompleman aktivasyonu olması esas patolojik süreçlerdir. İmmün kompleksler kompleman sistemini aktive ederek lökositlerin ve mononükleer hücrelerin infiltrasyonuna neden olur. İltihabi hücrelerin böbreğe göçü ve immün komplekslerin birikimi, böbrekte fibrinoid nekroz ve skarlaşmaya neden olarak böbrek fonksiyonlarını bozar.

#### 2.4.4. Genetik bulgular

SLE'ye neden olan tek gen mutasyonları (SNP) nadirdir. Birçok gen varyantı SLE ile bağlantılı olmasına rağmen, mevcut kanıtlar bunların taranmasını desteklemek için yetersizdir (15).

SLE gelişiminde genetik faktörlerin önemli bir rolü vardır. Genellikle çok sayıda genin varyantlarının birleşik etkisi ile görülse de bazen tek bir gen kusuru ile de ortaya çıkabilir (C1q ve C4 kompleman bileşenleri gibi). C4 eksikliği B hücrelerinin negatif seçiliminde kusura yol açarken C1q eksikliği nekrotik materyalin yetersiz eliminasyonuna yol açar. Ürünleri SLE'de anormal T hücre fonksiyonuna katkıda bulunabilecek genler için SLE'ye bağlı belirli SNP'ler tanımlanmıştır (CD3- $\zeta$ 9 ve PP2Ac10). Ayrıca TNIP1, PRDM1, JAZF1, UHRF1BP1 ve IL10 SLE için risk lokusları olarak tanımlanmaktadır (17,27). Ek olarak, C4, 13 FCGR3B, 14 ve TLR7, 15 gibi belirli genlerin değiştirilmiş kopya sayısı, hastalık ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir (17).

Transkripsiyon faktörlerine DNA erişilebilirliği ve dolayısıyla gen ifadesi, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları (asetilasyon ve metilasyon) tarafından düzenlenir. Hidralazin ve prokainamid, DNA metilasyonunu inhibe eder ve sağlıklı kişilerde SLE belirtilerini indükleyebilir. Hastalığın patogenezinde yer aldığı bilinen bazı genlerin (ITGAL, CD40LG, CD70 ve PPP2CA) düzenleyici bölgelerinin, karaciğerde hipometile olduğu bildirilmiştir. SLE, histondeasetilaz 1'in IL-2 promotörüne alınması, ekspresyonunu baskılar (17).

Asemptomatik kişilerin, aile öyküsü olsa bile SLE açısından taranması genellikle önerilmez. Özellikle düşük titreli anti-nükleer antikolar (ANA), sağlıklı kişilerde, bulaşıcı hastalıkları veya diğer otoimmün hastalıkları olan hastalarda saptanabilir. Ayrıca, anormal bir bağışıklık sistemi aktivasyonunu gösteren ANA'nın pozitifliği, SLE'nin klinik belirtilerinden 3-9 yıl önce saptanabilir. Ancak bu klinik olarak "sessiz" dönemde bağışıklık sistemini modüle edici tedavilerin SLE gelişimini durdurabileceğini veya geciktirebileceğini gösteren hiçbir kanıt yoktur (15).

#### 2.4.5. Klinik bulgular

SLE'nin ilk klinik bulguları genellikle bir viral sendromu taklit eder. Kilo kaybı, yorgunluk ve subfebril ateş gibi sistemik semptomlar yaygındır. Bu semptomlara artralji ve artritler eşlik edebilir. SLE'deki artrit, uzun süreli sabah katılığı ve hafif-orta şiddette eklem şişliği ile karakterizedir. Eroziv değildir, simetrik veya asimetrik olabilir, büyük veya küçük eklemleri etkileyebilir. Efüzyon SLE'de RA'daki kadar yaygın değildir ve sinovyal sıvı RA'daki kadar enflamatuvar değildir. Aynı şekilde eklem şekil bozuklukları da çok yaygın değildir. Redükte edilebilir ulnar deviasyon, kuğu boynu deformiteleri veya Jaccoud artropatisi hastaların %2,8-4,3'ünde mevcuttur (28).

Artralji veya artrite eşlik eden sistemik semptomları olan hastalarda, yüz, boyun veya ekstremitelerde ışığa duyarlı döküntü gibi SLE'nin diğer karakteristik belirtileri görülmediğinde, öncelikle enfeksiyon hastalıkları açısından klinik ve laboratuvar bir değerlendirme yapmak gerekmektedir. Kutanöz belirtiler sıktır ve hastaların %75-80 kadarında ortaya çıkabilir. Akut, subakut, kronik ve büllöz lupus olarak sınıflandırılırlar. Akut kutanöz lupus, malar çıkıntılar, saçlı deri, kollar, eller, boyun ve göğüste sertleşmiş veya düz eritematöz lezyonlardan oluşur. Malar döküntü, rozasea, ilaç döküntüsü veya polimorf ışık döküntüsü ile karıştırılabilir, ancak SLE ile uyumlu diğer klinik belirtiler ve serolojik kanıtlar mevcut olduğunda deri biyopsisi nadiren gereklidir. Subakut kutanöz lupus, polisiklik (üst üste binen halka şeklinde) döküntü veya skar oluşturmeyen ve en sık ışığa maruz kalan yerlerde dağınık papüloskuamöz lezyonlar, birleşebilen halka şeklindeki lezyonlardan oluşur. Genellikle anti-SSA antikörleri ile ilişkilidir. Diskoid lupus ise kronik kutanöz lupusun en yaygın şeklidir ve belirgin skar ve hipopigmentasyonla düzelen sertleşmiş plaklarla karakterizedir. Akut kutanöz lupus neredeyse her zaman sistemik lupus ile ilişkili olmasına rağmen, diskoid lupus nadiren (%3-%5) sistemik hastalık ile ilişkilidir (15).

SLE farklı kliniklerle de ortaya çıkabilir. Ateş, döküntü ve artrit klasik başlangıç semptomları olsa da beyaz ırka (%41) kıyasla özellikle Hispaniklerde (%61) ve Afrika kökenli Amerikalılarda (%45) hedef organ tutulumu ile ani başlangıç da yaygındır (29). Hastalar, özellikle üreme çağındaki kadınlar, trombositopeni, lökopeni, lenfopeni veya anemi gibi hematolojik; hematüri, proteinüri, hücre silendirler veya yüksek serum kreatinin düzeyi gibi renal laboratuvar bulguları; öksürük, nefes darlığı, hemoptizi ve

plöretik ağrı gibi solunum semptomları; baş ağrısı, fotofobi veya fokal nörolojik bozukluklar gibi merkezi sinir sistemi (MSS) belirtileri ile başvurduklarında SLE düşünülmalıdır (15).

**Hematolojik belirtiler:** Sitopeniler, SLE tanılı hastalarda sık görülür ve orta-şiddetli lenfopeni, yüksek hastalık aktivitesi ve organ hasarı ile ilişkilidir. Hemolitik anemi ise nadiren görülür (15).

**Renal belirtiler:** Renal tutulum, yaygın bir hedef organ bulgusudur ve organ yetmezliği riskinin yüksek olması nedeniyle prognozu kötüdür. SLE hastalarının %50'ye varan bir kısmında başvuru anında böbrek tutulum bulgusu vardır. SLE'nin neden olduğu SDBH, diğer SDBH nedenleriyle karşılaştırıldığında, diyaliz ve nakil hastalarında daha kötü sağkalım ile ilişkilidir (15). SLE tanılı 1000 hastadan oluşan çok merkezli bir kohortta, lupus nefriti (LN) olanların 10 yıllık sağkalımı böbrek dışı tutulumu olanlara göre daha düşük bulunmuştur (30).

**Solunum sistemi tutulumu:** SLE'de solunum sisteminin birincil veya ikincil tutulumu olabilir. Semptomlar ve tedaviye yanıt, etkilenen anatomik bölgeye bağlı olarak değişir. Plörit, hastaların %30-50'sini etkileyen en yaygın solunumsal SLE bulgusudur (31). Enfeksiyon, pulmoner emboli, karaciğer hastalığı, kardiyak hastalık ve kanser gibi diğer plevral efüzyon nedenleri dışlandıktan sonra lupus plöriti tanısı konulmalıdır. Önemli derecede plevral efüzyon görüldüğünde, plevral sıvının analizi yapılarak ayırıcı tanı açısından değerlendirilmelidir. Ayrıca bakteriyel, mikobakteriyel, mantar ve viral kültürler için bronkoskopi de tercih edilebilir. Vasküler tutulum; diffüz alveolar hemoraji, pulmoner hipertansiyon veya tromboembolik hastalığa neden olabilir. Parankimal hasar daha az görülür ve interstisyel akciğer hastalığı (İAH), akut pnömoni veya organize pnömoni ile bronşiolitis obliteransa neden olabilir. Akut lupus pnömonisi nadirdir ve yüksek mortalite riski taşır. Lupus pnömonitinden şüphelenilen hastalarda enfeksiyon ve pulmoner emboli her zaman dışlanmalıdır ve aktif enfeksiyonu olan hastalarda immünsüpresif ajan kullanımından kaçınılmalıdır (15).

**Nöropsikiyatrik belirtiler:** Nöropsikiyatrik SLE belirtilerine vaskülopati, otoantikörler ve enflamatuvar mediatörler neden olabilir. Bu belirtiler, baş ağrısı, aseptik menenjit, vaskülit, hareket bozukluğu, nöbet bozukluğu, bilişsel işlev bozukluğu, psikoz,

demyelinizan hastalık, miyelopati, otonomik bozukluk ve periferik nöropati olarak sayılabilir (15).

**Oküler belirtiler:** Oküler belirtiler arasında keratokonjunktivitis sikka, keratit, episklerit, sklerit, üveit, retinal vaskülit, retinal arter veya venin tıkanması ve retinopati sayılabilir (15).

**Gastrointestinal belirtiler:** Anoreksi, bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar görülebilir. Ayrıca SLE'de karın ağrısının diğer nedenleri mezenterik vaskülit ve hepatobiliyer hastalıktır. Nadir gastrointestinal komplikasyonlar arasında bağırsak psödoobstrüksiyonu, protein kaybettiren enteropati ve pankreatit yer alır. Ayrıca immünsüprese SLE hastaları sitomegalovirüs (CMV) veya salmonella enfeksiyonunun neden olduğu enterite eğilimlidir (15).

**Gebelikte SLE:** SLE tanılı hastalardaki gebelikler yüksek riskli kabul edilir ve romatolog ve riskli gebelik uzmanı içeren multidisipliner bir ekip tarafından yönetilmelidir. Gebelik sırasında alevlenmeler olabilir ve genel popülasyonla karşılaştırıldığında preeklampsi, eklampsi, HELLP sendromu (hemoliz, karaciğer enzimlerinde artış ve trombositopeni), gebelik kaybı, fetal makrozomi veya gelişim geriliği, erken doğum gibi komplikasyon riskleri mevcuttur. Gebelik, ideal olarak klinik remisyon dönemlerinde planlanmalıdır. Etkili ve güvenli kontrasepsiyon ve risk sınıflandırması ile birlikte gebelik öncesi danışmanlık gereklidir (15).

#### 2.4.6. Laboratuvar bulguları

Klinisyenler SLE'den şüphelendiğinde ANA araştırılmalı ve sonuç pozitifse, çift sarmallı DNA (dsDNA) veya ribonükleoprotein komplekslerine (Ro/SSA, La/SSB, Smith ve RNP) yönelik antijene özgü testler yapılmalıdır. Anti-dsDNA antikorlarının SLE için özgüllüğü %60'tan fazladır. Anti-Smith antikorları, SLE için %90'dan fazla spesifik olmasına rağmen, hastaların sadece %30'unda saptanır (15).

Kronik yorgunluk sendromu ve fibromiyalji de SLE'yi taklit eden yaygın kas-iskelet sistemi semptomları ile ortaya çıkabilir. Bu sendromlar, altta yatan herhangi bir otoimmün

hastalık olmadan da otoimmün durumlara, özellikle SLE'ye ikincil olabilir. Hastalarda enflamatuvar ağrı olmaması ve negatif serolojik sonuçlarla SLE ekarte edilebilir. Ayırıcı tanıda yer alan bir diğer otoimmün hastalık olan RA, yoğun enflamatuvar, eroziv artrit ve romatoid faktör (RF) veya anti-siklik sitriline peptid antikor (Anti-CCP) testlerinin pozitifliği ile karakterizedir (15).

Prokainamid, hidralazin, minosiklin, izoniazid ve tümör nekroz faktör (TNF) inhibitörleri gibi ilaçlar, ateş, serozit, artrit ve döküntü ile karakterize SLE'ye benzeyen klinik bir sendrom olan ilaca bağlı lupusa neden olabilir. İlaça bağlı lupuslu hastaların yaklaşık %75'inde antihiston antikorları saptanır; ancak bu antikorlar SLE'de de bulunabilirler ve patognomonik değildirler. Anti-dsDNA veya ekstrakte edilebilir nükleer antijenlere karşı antikorlar ilaca bağlı lupusta nadirdir ve semptomlar genellikle tetikleyici ilacın kesilmesinden sonraki günler veya haftalar içinde azalır. Parvovirüs enfeksiyonu ve HIV/AIDS'de görüldüğü gibi küçük veya orta damar vaskülitleri, trombotik trombositopenik purpura ve viral artrit de SLE'yi taklit edebilir. Laboratuvar çalışmaları, viral serolojik testler ve doku histopatolojik testleri bu durumları SLE'den ayırmaya yardımcı olabilir. Hematolojik kanser ve malign lenfoproliferatif sendromlar, pozitif ANA sonuçları, anemi, ateş, plevral efüzyon ve lenfadenopati ile ortaya çıkabilir ve SLE ile karıştırılabilir (15).

SLE'de birçok otoantikor bulunmasına rağmen, bunlardan sadece az bir kısmının doku hasarıyla ilişkisi gösterilmiştir. Anti-T-hücresi (CD3 ve T-hücresi reseptörü) antikorları, interlökin (IL)-2 üretimini baskılar. Miyositlerin ve iletim sistemi hücrelerinin işlevini değiştirebilen Anti-Ro antikorları, neonatal lupus ve özellikle konjenital kalp bloğu ile ilişkilendirilmiştir. Anti-Ro antikorlarının varlığı, özel fetal izlem (neonatal lupus, bu tür antikorlar için pozitif olan annelerin fetüslerinin sadece %2'sinde gelişir) ve tedavi gerektirir. Bazı anti-DNA antikorları, N-metil-D-aspartat reseptörleri (NMDAR) ile çapraz reaksiyona girer. Bunlar, özellikle hipokampus ve amigdalada olmak üzere, beyinde geniş bir şekilde dağılırlar. SLE'li hastalarda beyin omurilik sıvısındaki ve beyindeki anti-NMDAR antikorları, nörobilişsel kusurlarla ilişkilendirilmiştir. SLE'li hastaların beyin omurilik sıvısında bulunan proenflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6 ve IFN- $\alpha$ ) kan-beyin bariyerini bozar (17).

SLE tanımlı bazı hastalarda fosfolipidlere ve  $\beta$ 2-glikoprotein 1'e karşı antikorlar bulunur. Bu tür antikorların varlığı, trombotik olaylar, fetal kayıplarla bağlantılıdır ve

antifosfolipid antikor sendromu (AFAS) olarak bilinir. Antifosfolipid antikorlar pıhtılaşma sistemini (özellikle protein C) ve endotel hücrelerini etkiler. Bu antikorlar, endotel hücrelerinin yüzeyinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak, doku faktörünün üretimini indükleyerek, trombositlerin toplanmasına katkıda bulunur ve trombüs oluşumuna neden olur. Fetal kayıp, plasental trofoblast hücrelerine bağlanan antifosfolipid antikorlar tarafından kompleman aktivasyonunun uyarılmasıyla ilişkilendirilmiştir (17).

#### **2.4.7. Sınıflandırma kriterleri**

SLE, bulaşıcı hastalıklar, kanser ve diğer otoimmün durumları taklit edebilen multi-sistemik bir hastalıktır. Hastalığın, klinik heterojenitesi tarihsel süreçte bir takım sınıflandırma kriterlerinin geliştirilmesine sebep olmuştur. Tablo 2.10 SLE için 1997 Amerikan Romatoloji Topluluğu (ACR) sınıflandırma kriterlerini listelemektedir (32). Bu kriterler, benzer klinik ve laboratuvar belirtilerle ortaya çıkan diğer hastalıkların dışlanmasına katkıda bulunur, SLE'nin en yaygın klinik ve laboratuvar belirtilerine odaklanarak tanıya sistematik yaklaşımı kolaylaştırır. SLE olarak sınıflandırılması için 11 kriterden 4'ü karşılanmalıdır. Sınıflandırmaya yardımcı olması amaçlansa da ACR kriterleri, hastalık belirtilerine dayalı olarak SLE teşhisi için oldukça yardımcıdır. Bununla birlikte, hafif hastalığı olan hastalar gözden kaçırılabilir. 2012'de "*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*" (SLICC), ACR sınıflandırma kriterlerini revize ederek, 1997 ACR kriterleriyle karşılaştırıldığında SLE'yi saptamanın duyarlılığını artırdığı görüldü (33). 2019'da Avrupa Romatoloji Topluluğu (EULAR), ACR ile iş birliği içinde, her birinin puanı 2-10 arasında değişen ve 22 kriter içeren SLE sınıflandırması için güncellenmiş kriterler yayınladı (Tablo 2.11) (34). Bir sendromu SLE olarak sınıflandırmak için pozitif bir ANA test sonucuna ek olarak toplam puanın 10 olması gerekir (15).

Ancak unutulmamalıdır ki SLE için geliştirilen bu kriterler, esas olarak hastalığı sınıflandırmak amacıyla kullanılırlar. Bu kriterler, bilimsel çalışmalarda homojen hastalık grupları oluşturmaya yardımcı olurlar.

**Tablo 2.10.** 1982 Amerikan Romatoloji Topluluğu (ACR) SLE sınıflandırma kriterlerinin 1997 güncellemesi (15,32)

<b>Kriterler</b>	<b>Bulgular</b>
Malar raş	Malar çıkıntılar üzerinde nazolabial kıvrımları koruyan düz veya kabarık eritem
Diskoid raş	Eritematöz kabarık yama şeklinde veya atrofik skar (eski lezyonlar)
Fotosensitivite	Güneş ışığına bağlı döküntü
Oral ülser	Hekim tarafından gözlemlenen genellikle ağrısız oral veya nazofaringeal ülserasyonlar
Artrit	Hassasiyet ve şişlik ile karakterize, $\geq 2$ periferik eklemi tutan eroziv olmayan artrit
Serozit	Plörit: Gerçekten plöretik ağrı olduğuna karar verilen karakteristik ağrı öyküsü veya doktor tarafından duyulan frotman veya aşikâr plevral efüzyon bulgusu Perikardit: EKG bulgusu, frotman duyulması veya EKO ile dökümanente edilen perikardiyal efüzyon varlığı
Renal bulgular	Persistan proteinüri $>0,5$ g/dl veya ölçüm çubuğunda $>3$ gr/dl Hücre silindirler: Eritrosit, hemoglobin, granüler, tübüler veya mikst silindirler
Nörolojik bulgular	Nöbetler (neden olabilecek ilaç veya metabolik bozukluk olmadığında) Psikoz (neden olabilecek ilaç veya metabolik bozukluk olmadığında)
Hematolojik bulgular	Hemolitik anemi (retikülositoz ile birlikte) Lökopeni: $<4000$ /mm <sup>3</sup> (2 kez veya daha fazla tespit edilmiş) Lenfopeni $<1500$ /mm <sup>3</sup> (2 kez veya daha fazla tespit edilmiş) Trombositopeni: $<100\ 000$ /mm <sup>3</sup> (Neden olabilecek ilaç yokluğunda)
İmmünolojik bulgular	Anti-dsDNA: Anormal titrede nativ DNA'ya karşı antikora sahip olmak Anti-Sm: Sm Antijenine karşı antikora sahip olmak Antifosfolipid antikor varlığı: Orta-yüksek titrede antikardiyolipin IgM veya IgG antikorları, standart bir metotla lupus antikoagülan testi pozitifliği, sifiliz testi yalancı pozitifliği
Anti nükleer antikor	Herhangi bir zamanda ve "ilaca bağlı lupus" sendromu ile ilişkili olduğu bilinen ilaçların yokluğunda immünfloresan veya eşdeğer bir yöntemle, ilaç ilişkili lupusa neden olan bir ilaç yokluğunda anormal titrede ANA pozitifliği

**EKG:** Elektrokardiyografi, **EKO:** Ekokardiyografi, **ANA:** Anti-nükleer antikor



**Tablo 2.11.** EULAR / ACR SLE için sınıflandırma kriterleri (34)

<b>Giriş kriteri:</b> Pozitif ANA test sonucu	
• HEp-2 hücrelerinde $\geq 1:80$ titrede ANA veya eşdeğer bir pozitif test sonucu	
• Eğer yoksa, SLE olarak sınıflandırmayın, varsa ek kriterler uygulayın.	
<b>Ek Kriterler:</b>	
• SLE'den daha olası bir tanı varsa kriteri saymayın. Bir kriterin en az bir sebeple ortaya çıkması yeterlidir.	
• SLE sınıflandırması $\geq 1$ klinik kriter ve $\geq 10$ puan gerektirir.	
• Kriterlerin aynı anda görülmesi gerekli değildir.	
• Her bölüm içinde, yalnızca en yüksek ağırlıklı kriter toplam puana dahil edilir.	
<b>Kriter</b>	<b>Puan</b>
<b>→Klinik Bulgular</b>	
<b>Sistemik</b>	
Ateş	2
<b>Hematolojik</b>	
Lökopeni	3
Trombositopeni	4
Otoimmün hemolizis	4
<b>Nöropsikiyatrik</b>	
Deliryum	2
Psikoz	3
Nöbet	5
<b>Mukokutanöz</b>	
Skarsız Alopesi	2
Oral ülser	2
Subakut kutanöz veya diskoid lupus	4
Akut kutanöz lupus	6
<b>Serozal</b>	
Plevral veya perikardiyal efüzyon	5
Akut perikardit	6
<b>Kas-İskelet Sistemi</b>	
Eklem tutulumu	6
<b>Renal Bulgular</b>	
Proteinüri $> 0,5$ g/24 sa	4
Renal biyopside sınıf II veya V lupus nefriti	8
Renal biyopside sınıf III veya IV lupus nefriti	10
<b>→İmmünolojik Bulgular</b>	
<b>Antifosfolipid antikor</b>	
Antikardiyolipin antikorları veya anti- $\beta 2$ GP1 antikorları veya lupus antikoagülanı varlığı	2
<b>Kompleman Proteinleri</b>	
Düşük serum C3 veya C4 seviyeleri	3
Düşük serum C3 ve C4 seviyeleri	4
<b>SLE- spesifik antikorlar</b>	
Anti-dsDNA antikor veya anti-Smith antikor varlığı	6
<b>Giriş kriterini karşılayan hastalar <math>\geq 10</math> puanla SLE olarak sınıflandırılır.</b>	

ANA: Anti-nükleer antikor, SLE: Sistemik lupus eritematozus

#### 2.4.8. Sistemik lupus eritematozus ve böbrek

LN, SLE hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. SLE tanılı hastaların yaklaşık %60'ı hastalığın ilk on yılında LN geliştirecek ve %10-30'u agresif tedaviyle bile RRT gerektiren SDBH'ye ilerleyecektir (35). Böbrek nakli, sağkalıma önemli derecede yarar sağlaması sebebiyle SDBH için en iyi tedavi seçeneğidir. LN sebebiyle SDBH gelişen hastalarda böbrek nakli, azalan kardiyovasküler hastalık (KVH) riski ve enfeksiyon riski sebebiyle mortalitede azalmayla ilişkilidir (36). Ayrıca SLE sebebiyle böbrek nakli yapılan hastalarla diğer sebeplerle böbrek nakli yapılan hastalar, hasta ve allograft sağkalımı yönünden karşılaştırıldığında benzer sonuçlar görülmüştür (35).

LN gelişen SLE hastaları, nefriti olmayan SLE hastalarına göre daha genç yaşta doktora başvururlar. LN tipik olarak hastalığın erken döneminde, genellikle ilk 6- 36 ay içinde gelişir ve ilk tanıda mevcut olabilir. LN gelişimi için risk faktörleri arasında daha genç yaş, erkek cinsiyet ve Avrupa dışı etnik kökene mensup olmak sayılabilir. SLE'de erkek cinsiyette, böbrek ve kardiyovasküler tutulum oranları daha yüksektir. Ayrıca SLE nefriti erkeklerde, daha agresif seyretme eğiliminde olup kadınlara göre böbrek yetmezliği ile sonuçlanma oranı daha yüksektir (37).

Erken dönemde belirgin böbrek hasarı bulgusu olmaması sebebiyle klinik olarak LN tanısı koymak zor olabilir. Bu sebeple idrar ve laboratuvar tetkiklerinin dikkatli incelenmesiyle LN'den şüphelenilir. Serum kreatinin düzeyi, tam idrar tetkiki ve idrar mikroskopik incelemesi LN değerlendirmesi için gerekli tarama araçlarıdır. Birçok hastada, SLE'nin ilk tanı anında LN'yi düşündürülen bulgular olacaktır. SLE'li hastalar, tanıdan sonra en az yılda bir kez ve hastalık alevlenme şüphesinin olduğu zamanlarda, LN açısından taranmalıdır. SLE tanılı bir hastada proteinüri ve hematüri LN'yi düşündürmelidir. Ancak yalancı negatif ve pozitiflik konusunda dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle, ölçüm çubuğuna her zaman idrar mikroskopisi eşlik etmelidir. Nefritle ilişkili glomerüler kanamada dismorfik eritrositler ve akantositlerin görülmesi beklenir. LN'li hastaların yaklaşık %80'inde mikroskopik hematüri, %30'unda eritrosit silindirleri mevcuttur. Aktif enfeksiyon yokken lökosit ve lökosit silindirlerinin görülmesi de önemlidir. Ancak LN'yi klinik olarak teşhis etmek için mutlaka proteinüri olmalıdır. Nefrotik düzeyde proteinüri (> 3,5 gr/gün) vakaların %50'sine kadar görülebilir. Proteinüri ölçümü, spot idrar numunesinde veya 24 saatlik idrar toplanarak idrar protein/kreatinin oranına bakılarak yapılabilir. Spot idrar numunelerinin

yanlış negatifliği ve pozitifliği olabileceği akılda tutulmalıdır. Spot idrar örnekleri bazı hastalarda LN açısından fikir sahibi olmak ya da hasta takibi için kullanılabilir de tedavinin değiştirilmesi gibi kritik klinik kararlar için 24 saatlik idrar toplanarak sonuçlar doğrulanmalıdır. Ayrıca proteinürünün takibi tedavi yanıtının değerlendirilmesinde de önemlidir (37).

LN tanı ve sınıflandırmasında altın standart perkütan böbrek biyopsisidir. Hastalığın erken tanınması ve tedaviye başlanması böbrek sağlığının uzun süreli korunmasını sağlayabilmektedir. LN'yi doğru şekilde sınıflandırarak prognoz ve tedavi hedeflerinin belirlenmesi açısından böbrek biyopsisi oldukça önemlidir (37). ACR'nin belirlediği SLE hastalarında böbrek biyopsi endikasyonları tablo 2.12'de, LN histopatolojik sınıflandırması tablo 2.13'te verilmiştir (38).

**Tablo 2.12.** SLE hastalarında böbrek biyopsisi endikasyonları (38)

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Alternatif nedenler olmadan artan serum kreatinin düzeyi</li><li>• Proteinüri <math>\geq 1,0</math> g/24 saat (24 saatlik idrar örnekleri veya spot protein-kreatinin oranı)</li><li>• Hematüriye (alan başına <math>\geq 5</math> eritrosit) eşlik eden proteinüri <math>\geq 0,5</math>g/24 saat veya hücre sel silendirlere eşlik eden proteinüri <math>\geq 0,5</math> g/24 saat</li></ul> |
|--|

**Tablo 2.13.** Lupus nefritinin (LN) histopatolojik sınıflandırması (38)

<b>Sınıf I</b>	Minimal mezengial LN
<b>Sınıf II</b>	Mezengial proliferatif LN
<b>Sınıf III</b>	Fokal proliferatif LN
<b>Sınıf IV</b>	Diffüz proliferatif LN (aktif, aktif ve kronik veya kronik lezyonlarla)
<b>Sınıf V</b>	Membranöz LN (eşlik eden sınıf III veya IV LN olan veya olmayan)
<b>Sınıf VI</b>	İleri sklerozan LN (>%90 global sklerotik glomerül içeren)

SLE tanılı hastalarda böbrek hasarı, LN'nin yanı sıra, trombotik mikroanjiyopati (TMA)/antifosfolipid nefropati, immün olmayan kompleks podositopati, tübülointerstisyel nefrit, akut tübüler nekroz, renovasküler hastalık veya ilaçlardan kaynaklanan nefrotoksisiteye de bağlı olabilir (37).

LN'de otoreaktif B hücreleri, proenflamatuvar sitokin aktivasyonunu artırır, kendi antijenlerini işler ve T hücrelerine sunar. TH1 sitokinleri özellikle LN gelişen böbreklerde oldukça yüksek düzeyde eksprese edilir ve makrofaj, kompleman ve Fc reseptör aktivasyonu yoluyla enflamasyonu destekler. Aktive nötrofiller ve makrofajlar, serbest oksijen radikallerinin ve proteolitik enzimlerin salgılanması yoluyla doğrudan böbreğe zarar verir (37). İmmün kompleksler LN'deki doku hasarının ana sorumlularıdır. Antinükleer antikolar, kan ve dokularda bol miktarda bulunan nükleer maddeye bağlanarak bol miktarda oluşurlar. Fc ve kompleman reseptörleri sayısal ve fonksiyonel olarak yetersiz olduğundan kandan hemen temizlenemezler ve dokuya infiltre olurlar. Böbrekte immün kompleksler önce subendotelyal ve mezengial alanlarda, ardından bazal membran ve subepitelyal alanlarda birikir. Katyonik anti-DNA antikoları ve C1q'nun kollajen benzeri bölgesine karşı antikolar içeren immün kompleksler böbrekte birikme eğilimindedir. Ayrıca immün kompleksler kompleman kaskadını aktive ederek enflamasyona da neden olur (17).

#### **2.4.9. Lupus nefriti ve böbrek nakli**

LN'li hastalar, ABD'de RRT alan hasta popülasyonunun yaklaşık %1,9'unu oluşturmaktadır (39). ABD Renal Veri Sistemi veri tabanına göre, SLE'ye atfedilen RRT gerektiren böbrek yetmezliği insidansı yılda milyonda 3-4 olarak gösterilmektedir (40).

LN gelişen hastaların yakından takip edilmesi gerekirken, hastalarda SDBH gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır. Ntatsaki ve arkadaşlarının 1975-2005 yılları arasında Birleşik Krallık'ta retrospektif olarak taradığı, LN tanılı toplam 361 hastanın 42 yıllık takip süresi boyunca 121'i (%33,51) SDBH'ye ilerlemiş ve bu hastalardan 40'ına (%11,08) böbrek nakli yapılmış. Aynı çalışmada nakil yapılan LN ile ilişkili SDBH hastalarının genel sağkalımı nakil yapılmayanlarla karşılaştırılmış. Toplamda, nakil yapılmayan hastalarda 45/81 (%56), en az bir böbrek nakli yapılan hastalarda ise 8/40 (%20) ölüm görülmüş ( $p=0,0002$ ). Bu

bağlamda böbrek naklinin diğer RRT'lere göre sağkalım açısından üstünlüğü gösterilmiştir (41).

Böbrek nakli yapılan LN hastaları, RRT alan LN hastalarına göre daha düşük mortalite ve morbidite oranlarına sahiptir (39,41,42). Bu nedenle, önemli ölçüde azalmış morbidite, mortalite ve genellikle olumlu sonuçlar nedeniyle, LN'de ihtiyaç duyan hastalar için tercih edilen tedavi yöntemi böbrek naklidir (37). LN sebebiyle SDBH gelişen hastalar böbrek nakli açısından değerlendirilmeli ve RRT alan hastalarda nakil geciktirilmemelidir.

Preemptif nakil, böbrek hastalığı olan hastada henüz diyaliz tedavisine başlanmadan yapılan böbrek naklidir. Preemptif nakil uygulanan LN'li hastalarda allograft ve genel sağkalım oranları iyidir ve nakil sonrası LN tekrarlama riski artmamıştır (43,44). Literatürde LN'li hastaların sadece %4'ünde preemptif böbrek nakli yapıldığı bilinmektedir (39). Genel görüş preemptif böbrek naklini öneriyor olsa da SLE hastalarında yapılan bazı çalışmalarda preemptif nakil yapılan grupta daha kötü sonuçlarla da karşılaşmıştır (36,45). Rodelo ve arkadaşlarının 1977-2014 yılları arasında Kolombiya'da retrospektif olarak taradığı böbrek nakli yapılan 185 LN tanılı hastanın 73'üne (%39,5) preemptif transplantasyon yapılmıştır. Preemptif böbrek nakli yapılanlarda hasta sağkalım oranları preemptif olmayan böbrek nakli yapılanlara göre anlamlı derecede daha kötü sonuçlanmıştır. Ayrıca çalışmada, preemptif olmayan grupta daha iyi allograft sağkalım oranlarına yönelik bir eğilim olmasına rağmen, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (36).

LN nedeniyle böbrek nakli yapılan hastalarda uzun dönem sağkalım ve prognozun iyi olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Literatür taramasında LN'ye bağlı SDBH gelişen ve RRT olarak böbrek nakli yapılan hastalarda yapılan çalışmalar tablo 2.14'te derlenmiştir. Bunnapradist ve ark., 1996 ve 2000 yılları arasında böbrek nakli yapılan alıcıların verilerini kullanarak, 1.959 LN alıcısının, 63.879 LN olmayan alıcıya kıyasla benzer böbrek allograft ve alıcı sağkalımlarına sahip olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada kadavradan yapılan böbrek nakillerinde, LN ve LN olmayan gruplarda 1 yıllık allograft sağkalımı oranı (sırasıyla %88,6, %88,7), bir yıllık hasta sağkalım oranı (sırasıyla %94,4, %94,3) ve nakilden sonraki 1 yıl içinde akut rejeksiyon oranı (sırasıyla %35,2, %34,0) her iki grupta benzer sonuçlanmıştır. Canlı donörlerden böbrek alıcılarında benzer şekilde, 1 yıllık allograft sağkalım oranı LN ve LN olmayan gruplarda istatistiksel olarak farksız olduğu görülmüş (sırasıyla %94,2, %93,6). Dikkat çekici olarak SLE hastalarında bir, üç ve beş yıllık

sağkalım oranları (sırasıyla %98,5, %96,4 ve %92,1), SLE tanısı olmayan hastalara kıyasla daha iyi olduğu görülmüş (sırasıyla %97,6, %94,4 ve %89,8; p=0,03). Ancak bu çalışmada canlı donörden yapılan nakillerde akut rejeksiyon oranının LN tanılı alıcılarda daha yüksek olduğu bulunmuştur (sırasıyla %33,0, %29,3) (44).

Moroni ve ark. tarafından 1982-2004 yılları arasında böbrek nakli yapılan alıcıların verileri kullanılarak yapılan bir diğer çalışmadaysa 33 LN alıcısının, LN olmayan 70 alıcıya kıyasla benzer uzun vadeli böbrek allograft ve alıcı sağkalım oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (43). Bu çalışmada akut ve kronik rejeksiyon, HT ve enfeksiyon riskleri iki grup arasında benzer bulunmuştur. İntravasküler trombotik olayların antifosfolipid antikorlarına sahip SLE alıcılarında kontrollere göre daha yaygın olarak meydana gelmesine rağmen (sırasıyla %26, %8,6); trombotik olayların, allograft yetmezliği veya mortalite riskinde artış ile ilişkili olmadığı görülmüştür (39,43).

SLE tanılı hastalarda yapılan böbrek nakillerini inceleyen çalışmalar aşağıda özetlenmiştir:

**O'Shaughnessy ve arkadaşları:** O'Shaughnessy ve arkadaşlarının 1996-2011 yılları arasında ABD'de retrospektif olarak taradığı 5884 LN tanılı hastanın %81,3'ü kadın olup ortalama nakil yaşı 38,3 +/- 11,5 olarak belirlenmiş. Hastaların SLE tanısından böbrek nakline kadar geçen süre bilinmemekle birlikte nakil öncesi ortalama diyaliz süresi 2,5 yıl (0,9-4,7) olduğu sonucuna varılmış. Nakillerin %46,2'si kadavradan yapılmış. Hastaların 5,10,15 yıllık sağkalımları sırasıyla %94,5, %89,4, %84,1 iken 5,10,15 yıllık allograft sağkalımları sırasıyla %81,6, %67,8, %57,9 olduğu görülmüş. Hastaların %1,1'inde ise LN'nin tekrarladığı bildirilmiş. Ayrıca bu çalışmada LN veya vaskülitli olan hastalar en yüksek enfeksiyona bağlı ölüm sıklığına sahip (tüm hastaların %2,3'ü ve %2,5'i, tüm ölümlerin sırasıyla %14,0'ını ve %13,0'ını oluşturmakta) olduğu görülmüş (46).

**Ramirez-Sandoval ve arkadaşları:** Ramirez-Sandoval ve arkadaşlarının 1979-2015 yılları arasında Meksika'da retrospektif olarak taradığı 74 LN tanılı hastanın %83,8'i kadın olup ortalama nakil yaşı 31,5 +/- 10,2 olarak belirlenmiş. Hastaların SLE tanısından böbrek nakline kadar geçen süre 5 yıl (1-9) olmakla birlikte nakil öncesi ortalama diyaliz süresi 2,3 yıl (0,8-3,1) olduğu sonucuna varılmış. Nakillerin %33,8'i kadavradan yapılmış. Hastaların 5,10,15 yıllık sağkalımları sırasıyla %91, %81, %78 iken 5,10,15 yıllık allograft

sağkalımları sırasıyla %81, %79, %57 olduğu görülmüş. Hastaların %8,1'inde ise LN'nin tekrarladığı bildirilmiş. Ayrıca bu çalışmada kontrol grubuyla karşılaştırma da yapılmıştır. 74 LN alıcısı ve 148 eşleştirilmiş kontrol arasında önemli bir temel fark görülmemiştir. SLE tanısından böbrek nakline kadar geçen ortalama süre 60 ay (IQR 12-108) olarak hesaplanmış olup nakil öncesi diyaliz süresi, LN alıcıları için 28 (IQR 10-37) aya karşılık kontroller için 13 (IQR 6-36) olduğu gözlenmiştir (47).

Takip süresi içinde LN alıcılarının 20'sinde (%27) ve eşleştirilmiş kontrollerin 31'inde (%21) allograft kaybı meydana geldiği görülmüş ( $p = 0,32$ ). LN alıcıları arasında 5, 10, 15 ve 20 yıllık allograft sağkalımı sırasıyla %81, %79, %57 ve %51 iken kontrol grubunda benzer olduğu belirlenmiş (sırasıyla %89, %78, %64 ve %56) (47).

LN tanılı hastalarda kadavradan yapılan nakillerde 5, 10 ve 15 yıllık allograft sağkalımı sırasıyla %77, %77 ve %57 iken LN tanılı hastalarda canlı donörden yapılan nakillerle benzer olduğu görülmüş (sırasıyla %82, %78, %60,  $p = 0,37$ ). Allograftın canlı bir donörden ( $p=0,43$ ) veya kadavradan ( $p=0,52$ ) alınmasına göre LN alıcıları ile kontroller arasında allograft sağkalımında hiçbir fark gözlenmemiş (47).

LN ve kontrol grubunun, böbrek naklinden sonra benzer bir hasta sağkalım oranına sahip olduğu görülmüş. LN alıcıları arasında 5, 10, 15 ve 20 yıllık genel sağkalım sırasıyla %91, %81, %78 ve %75 iken kontrol grubunda benzer olduğu görülmüş (sırasıyla %96, %91, %81 ve %75,  $p = 0,15$ ). Kaplan-Meier sağkalım analizi, genel sağkalımın LN tanılı hastalarda canlıdan yapılan nakillerin kadavradan yapılan nakillere göre önemli ölçüde daha iyi olduğunu göstermiş ( $p = 0,04$ ). Benzer şekilde, kontrol grubunda da genel sağkalım canlıdan yapılan nakillerde daha iyi sonuçlanmış ( $p = 0,025$ ) (47).

Akut rejeksiyon ataklarının sayısı iki grup arasında benzer sonuçlanmış. Nakil prosedürü ile ilk rejeksiyon epizodu arasındaki ortalama süre, LN alıcılarında 54 ay (IQR 9-194) iken kontrollerde 46 ay olduğu görülmüş (IQR 12-171) ( $p = 0,18$ ). LN alıcılarında ortalama GFH değeri (50 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>) ile ölçülen böbrek fonksiyonunda kontrol grubuna karşı (55 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>) anlamlı bir fark görülmemiş ( $p=0,57$ ). On yıllık takipte mikroalbuminüri düzeyi LN (54+/-12 mg/gün) ve kontrol grubunda (113+/-22 mg/gün) benzer olarak hesaplanmış. ( $p= 0,70$ ). Her iki grup arasında enfeksiyon yüzdesi ( $p= 0,98$ ) ve hastaneye yatış ( $p= 0,76$ ) açısından fark görülmemiş (47).

Sonuçlarda, canlı donör LN alıcıları, kadavradan LN alıcılarına kıyasla daha iyi bir genel sağkalıma sahipken, allograft sağkalımında anlamlı bir fark gözlenmemiş. AFAS allograft kaybı için bir risk faktörü gibi görünmekte olup çalışmada SLE ve AFAS tanılı iki hasta (%25) TMA ve renal tromboz nedeniyle allograft kaybı gelişmiştir. Sonuç olarak, bu çalışma, LN alıcılarının tatmin edici sonuçlara sahip olduğunu ve allograft sağkalımı, genel mortalite, rejeksiyon, enfeksiyöz komplikasyonlar ve hastaneye yatış açısından başka nedenlerle böbrek nakli yapılan hastalarinkine benzer olduğunu göstermektedir (47).

**Ntatsaki ve arkadaşları:** Ntatsaki ve arkadaşlarının 1975-2005 yılları arasında Birleşik Krallık'ta retrospektif olarak taradığı 40 LN tanılı hastanın %85'i kadın olup ortalama nakil yaşı 35,5+/-11,0 olarak hesaplanmış. Hastaların SLE tanısından böbrek nakline kadar geçen süre bilinmemekle birlikte nakil öncesi ortalama diyaliz süresi 3,6 yıl (1,1-4,1) olduğu sonucuna varılmış. Nakillerin %55'i kadavradan yapılmış. Hastaların 5 yıllık sağkalımları %95 olup allograft sağkalımları ve LN tekrarlama oranları hakkında veri bulunmamaktadır (41).

Bu çalışmada LN tanılı 361 hasta tanımlanmış, 42 yıllık takip süresi boyunca 121'inde SDBH gelişmiş ve bu hastalardan 40'ına böbrek nakli yapılmış. Ortalama nakil yaşının  $36 \pm 11$  yıl olduğu görülmüş. İki hastada (%5) preemtif nakil yapılmış, ortanca 104 aylık takip süresi boyunca 8 (%20) hasta ölmüş, 5 yıllık sağkalım %95 olarak görülmüş ve tüm dekadlarda sağkalım benzer olarak görülmüş. Hastalardan üçü (%37,5) sepsis, ikisi üremik komplikasyonlar (%25), ikisi malignite (%25) ve biri iskemik kalp hastalığı (%12,5) nedeniyle ölmüş (41).

Diyalizde tek değişkenli Cox regresyon süresi kullanılarak hayatta kalmanın diğer potansiyel belirleyicileri araştırılmış. Tek değişkenli analiz, diyalize harcanan her ek ay için 1,013'lük bir risk artışıyla ( $p = 0,03$ ) yalnızca nakilden önceki diyaliz süresinin sağkalıma etkisi olduğunu göstermiş. Başka hiçbir parametre istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış. Özellikle cinsiyet ( $p = 0,44$ ), etnik köken ( $p = 0,99$ ), SLE tanı yaşı ( $p = 0,55$ ), LN yaşı ( $p = 0,94$ ), nakil yaşı ( $p = 0,43$ ), SLE tanısı ile LN arasındaki süre ( $p = 0,37$ ), LN ile diyaliz arasındaki süre ( $p = 0,54$ ) gibi değişkenlerin, DM ( $p=0,56$ ), HT ( $p=0,32$ ), dislipidemi ( $p=0,91$ ) gibi komorbid durumların sağkalımı etkilemediği görülmüş. Nakil öncesi yapılan diyaliz türleri (hemodiyaliz / periton diyalizi) arasında da fark görülmemiş ( $p = 0,64$ ). Ayrıca ROC eğrisi kullanılarak nakil öncesi 24 ayın üzerinde diyaliz süresinin sağkalım üzerinde



olumsuz bir etkisi olduğu gösterilmiş. Diyalizde geçen her ay için prognoz %1,3 oranında kötüleşmiş ve hastalar diyalizde 24 aylık bir süreyi aşarsa, bunun mortalitede neredeyse üç kat artışa sebep olduğuna dair bir veriye ulaşılmış. Nakil yapılan LN ile ilişkili SDBH hastalarının genel sağkalımı nakil yapılmayanlarla karşılaştırılmış. Toplamda, nakil yapılmayan hastalarda 45/81 (%56), en az bir böbrek nakli yapılan hastalarda ise 8/40 (%20) ölüm görülmüş ( $p = 0,0002$ ). Bu bağlamda böbrek naklinin sağkalım üzerine üstünlüğü gösterilmiş (41).

**Albuquerque ve arkadaşları:** Albuquerque ve arkadaşlarının 1996-2016 yılları arasında Brezilya’da retrospektif olarak taradığı 35 LN tanılı hastanın %94,7’si kadın olup ortalama nakil yaşı  $32,8 \pm 10,9$  olarak belirlenmiş. Hastaların SLE tanısından böbrek nakline kadar geçen süre  $10,3 \pm 6,4$  yıl olmakla birlikte nakil öncesi ortalama diyaliz süresinin  $3,9 \pm 3,7$  yıl olduğu sonucuna varılmış. Nakillerin %71,1’i kadavradan yapılmış. Hastaların 6 ay, 1 ve 5 yıllık sağkalımları sırasıyla %100, %96,9, %92,5 iken 6 ay, 1 ve 5 yıllık allograft sağkalımları sırasıyla %97,1, %84,9, %76,3 olduğu görülmüş. Hastaların %2,6’sında ise LN’nin tekrarladığı bildirilmiş. Ayrıca hastalarda en sık görülen komorbiditenin %71,1 ile HT olduğu görülmüş (48).

Ortalama nakil yaşı  $32,8 \pm 10,9$  iken SLE tanısından böbrek nakline kadar geçen ortalama sürenin  $10,3 \pm 6,4$  yıl olduğu görülmüş. Hastaların %97,4’ü nakilden önce hemodiyalize girmiş. Nakil öncesi diyaliz süresi ortalama  $3,9 \pm 3,7$  yıl olduğu görülmüş. Ayrıca hastaneye yeniden yatışların en sık nedeninin enfeksiyon ( $n=6$ ; %66,7) olduğu görülmüş (48).

Allograft kaybı ile HT veya sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmezken allograft kaybı olan hastalarda venöz trombozun ve AFAS’ın anlamlı olarak daha sık görüldüğü sonucuna varılmış. Sonuç olarak böbrek nakli yapılan LN hastalarında 5 yıllık sağkalım oranlarının iyi olduğu görülürken AFAS varlığı allograft kaybı açısından önemli bir risk faktörü gibi görüldüğü belirtilmiştir (48).

**Rodelo ve arkadaşları:** Rodelo ve arkadaşlarının 1977-2014 yılları arasında Kolombiya’da retrospektif olarak taradığı 185 LN tanılı hastanın %85,4’ü kadın olup ortalama nakil yaşı  $32,8 \pm 10,3$  olarak belirlenmiş. Hastaların SLE tanısından böbrek nakline kadar geçen süre  $9,2 \pm 7,2$  yıl olmakla birlikte nakil öncesi ortalama diyaliz süresi

2,7 +/-4,7 yıl olduğu sonucuna varılmış. Nakillerin %82,2'si kadavradan yapılmış. Hastaların 1,5,10 yıllık sağkalımları sırasıyla %88,0, %78,0, %67,0 iken 1,5,10 yıllık allograft sağkalımları sırasıyla %93,0, %87,0, %80,0 olduğu görülmüş. Hastaların %1,1'inde ise LN'nin tekrarladığı bildirilmiş. Çalışmada 75 hastaya (%40,5) nakil öncesi böbrek biyopsisi yapılmış olup böbrek nakli bekleme listesindeki ortanca sürenin ise 5 ay olduğu görülmüş (36).

Böbrek naklinden önce hastaların %60,5'inin RRT ihtiyacı olmuş ve 73 (%39,5) hastaya preemtif nakil yapılmış. Preemtif böbrek nakli yapılanlarda hasta sağkalım oranları preemtif olmayan böbrek nakli yapılanlara göre anlamlı derecede daha kötüymüş. Allograft sağkalımı ile ilgili olarak, preemtif olmayan grupta daha iyi allograft sağkalım oranlarına yönelik bir eğilim olmasına rağmen, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiş. Otuz dokuz (%21,1) hasta takip sırasında, esas olarak enfeksiyon (n=18) ve KVH (n=8) nedeniyle ölmüş. Allograft yetmezliği veya allograft reddi ile ilgili ölüm olmamış (36).

Biyopsi ile kanıtlanmış LN'li hastalarda hasta ve allograft sağkalım oranları, biyopsi ile kanıtlanmamış LN'li hastalarla karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiş (36).

Çalışmada hastaların %35'inde allograft kaybı gözlenmiş. Allograft kaybının en sık nedeninin kronik allograft nefropatisi olduğu gözlenmiş. İki hastada (%1,08) takip sırasında böbrek biyopsisi ile doğrulanmış rekürren lupus nefriti (RLN) görülmüş. Ayrıca alıcı yaşının ileri olması ve nakilden bir ay sonraki GFH'nin 45 ml/dk/1,73m<sup>2</sup>'den düşük olmasının hasta ve allograft sağkalımını azalttığı görülmüş (36).

**Zhang ve arkadaşları:** Zhang ve arkadaşlarının 1998-2012 yılları arasında Avustralya ve Yeni Zelanda'da retrospektif olarak taradığı 176 LN tanılı hastanın %80'i kadın olup ortalama nakil yaşı 39 (31–47) olarak belirlenmiş. Nakil öncesi ortalama diyaliz süresinin 2,2 (1,1–4,2) yıl olduğu görülmüş. Nakillerin %52'si kadavradan yapılmış. Hastaların 1,5,10 yıllık sağkalımları sırasıyla %98,0, %95,0, %88,0 iken 1,5,10 yıllık allograft sağkalımları sırasıyla %96,0, %88,0, %73,0 olduğu görülmüş. Hastaların %2,3'ünde ise LN'nin tekrarladığı bildirilmiş. Bu çalışmada LN sebebiyle SDBH gelişen ancak nakil olmayan hastalar da incelenmiş. LN sebebiyle SDBH gelişen grupta hem

hemodiyalizde (p=0,01) hem de periton diyalizinde (p=0,02) başka sebeplerle SDBH gelişen hasta grubuna kıyasla daha kötü sağkalım sonuçlarına varılmış (49).

LN hastalarında böbrek nakli sonucunda allograft sağkalım oranları, diğer nedenlere bağlı nakil yapılan hastalarinkine benzer şekilde sonuçlanmış. LN ve diğer sebeplerle nakil olan grupta renal allograft yetmezliğinin nedenleri, kronik allograft nefropatisi (sırasıyla %57'ye karşı %46), akut rejeksiyon (sırasıyla %5'e karşı %7), renal arter trombozu (her iki grupta %5), renal ven trombozu (her iki grupta %5), GN (%0'a karşı %8), tedaviye uyumsuzluk (her iki grupta %5) ve diğer sebepler (%24'e karşı %22) (toplam p=0,92) olarak sıralanmış (49).

LN grubunda kontrol grubuna kıyasla hasta sağkalım oranları birinci yılda %98'e karşı %98, beşinci yılda %95'e karşı %96 ve onuncu yılda %88'e karşı %91 olarak sonuçlanmış. LN (n = 19) ve diğer grupta (n = 823) ölüm nedenleri kardiyak (%11'e karşı %27), vasküler (%11'e karşı %9), enfeksiyon (%32'ye karşı %22), malignite (%32'ye karşı %23), diyaliz tedavisini bırakma (%5'e karşı %8) olarak belirlenmiş. LN sebebiyle nakil yapılan grupta, kontrol grubuna göre daha kötü hasta sağkalım sonuçları görülmüş. Ayrıca LN grubundaki nakil hastalarında ileri yaşta nakil ve kadavradan nakil yapılması daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu sonucuna varılmış (49).

Bu retrospektif, çok merkezli, çok uluslu çalışma LN sebebiyle SDBH gelişen grupta diğer gruba göre diyalizde daha yüksek mortalite, daha kısa renal iyileşme süresi, daha yüksek renal iyileşme olasılığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada 3 aylık RRT'den sonra LN hastalarının %5'inde böbrek fonksiyonunun geri kazanımı olurken, diğer grupta bu oran %1,7'de kalmıştır. Çalışmada bu durum LN'nin, özellikle proliferatif sınıfların tedavi edilebilir doğası ile açıklanmış olup daha hızlı renal iyileşme sebebiyle erken nakil açısından hastalarda dikkatli olunması gerektiği belirtilmiştir. Sonuç olarak LN nakil grubunda, diğer sebeplere bağlı nakil yapılan gruba kıyasla allograft sağkalımı benzerken hasta sağkalımının daha kötü olduğu görülmüştür (49).

**Naranjo-Escobar ve arkadaşları:** Naranjo-Escobar ve arkadaşlarının 1996-2014 yılları arasında Kolombiya'da retrospektif olarak taradığı 65 LN tanılı hastanın %84,6'sı kadın olup ortalama nakil yaşı 34 olduğu görülmüş. Hastaların SLE tanısından böbrek nakline kadar geçen ortalama sürenin 8,7 yıl (4–14), nakil öncesi ortalama diyaliz süresinin

2,9 (1,3-5,2) yıl olduğu sonucuna varılmış. Nakillerin %69'u kadavradan yapılmış. Hastaların 1,5,10 yıllık sağkalımları %98,0 iken 1,5,10 yıllık allograft sağkalımları sırasıyla %92,0, %83,0, %79,0 olduğu görülmüş. Hastaların %3,1'inde ise LN'nin tekrarladığı bildirilmiş. LN'li hastaların %97'sinde (n=63) nakil öncesi ek hastalık olarak HT saptanmış olup kontrol grubu ile benzer olduğu görülmüş (50).

Allograft kaybı gruplar arasında benzer olup bu değişken, hastanın RRT almaya döndüğü zaman olarak tanımlanmış. LN grubunda hastaların %21,5'inde allograft kaybı gelişmiştir (n= 14). Ayrıca akut rejeksiyonun renal allograft kaybı için bir risk faktörü olduğu bulunmuş. Bu çalışma, LN'li hastalar ile diğer nedenlerle nakil yapılan hastalar arasında hasta veya allograft sağkalımında veya kümülatif akut rejeksiyon insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir (50).

**Wu ve arkadaşları:** Wu ve arkadaşlarının 1998-2009 yılları arasında Tayvan'da retrospektif olarak taradığı 161 LN tanılı hastanın %77,6'sı kadın olup ortalama nakil yaşı 30,9+/-10,7 olarak hesaplanmış. Nakil öncesi ortalama diyaliz süresinin 4,4+/-3,1 yıl olduğu sonucuna varılmış. Nakillerin ne kadarının kadavradan yapıldığı bilinmemekle birlikte hastaların 1,5,10 yıllık sağkalımları sırasıyla %100,0, %98,1, %94,4 iken allograft sağkalımlarına ve LN tekrarlama yüzdesine ilişkin veri bulunmamaktadır (51).

Bu çalışmada hastaların %82,1'i hemodiyaliz, %9,8'i periton diyalizi, %8,1'i de böbrek nakli tedavisi almış. Bir, beş ve on yıllık hasta sağkalım oranlarının nakil yapılanlarda (sırasıyla %100, %98,1 ve %94,4) en iyi olduğu, bu grubu periton diyalizi grubunun (%88,3, %79,1 ve %76) izlediği görülmüş. En kötü sağkalımınsa hemodiyaliz yapılan grupta (sırasıyla %53,6, %46,0 ve %41,6) olduğu sonucuna varılmış. SDBH'den sonraki 1 yıl içinde nakil yapılanlarda, 1 yıl sonra nakil yapılanlara göre hasta ve allograft sağkalımında anlamlı bir fark gözlenmemiş. Çalışma sonucunda böbrek naklinin diyalize göre daha iyi sağkalım sonuçlarının olduğu görülmüş. Çalışmada LN tanılı hastalarda böbrek naklinin ertelenmesinin klinik bir faydasının gözlenmediği belirtilmiş (51).

**Cairolı ve arkadaşları:** Cairolı ve arkadaşlarının 1986-2013 yılları arasında İspanya'da retrospektif olarak taradığı 40 LN tanılı hastanın %80'i kadın olup ortalama nakil yaşı 36+/-10,4 olarak hesaplanmış. Hastaların SLE tanısından böbrek nakline kadar geçen sürenin 9,8+/-5,8 yıl, nakil öncesi ortalama diyaliz süresinin 4,2+/-4,1 yıl olduğu sonucuna

varılmış. Nakillerin %58'i kadavradan yapılmış. Hastaların 1,5,10 yıllık sağkalımları sırasıyla %97,9, %97,9, %91,4 iken 1,5,10 yıllık allograft sağkalımlarının sırasıyla %93,9, %81,5, %67,6 olduğu görülmüş. Hastaların %2,5'inde ise LN'nin tekrarladığı bildirilmiş. Çalışmada en sık tip IV LN (%72,2) görülmüş. Toplam 15 (%30) nakilde allograft yetmezliği meydana gelmiş ve allograft yetmezliğinin en sık nedeninin kronik allograft nefropatisi olduğu saptanmış. Kadavradan yapılan nakil ve pozitif anti-HCV antikor (p=0,001) varlığının allograft sağkalımını olumsuz etkilediği görülmüş (52).

Çalışma sırasında allograft yetmezliği gelişen hastalar ile sağlam allografta sahip hastalar karşılaştırıldığında, cinsiyet, SLE tanı yaşı, diyaliz yöntemi ve nakil yaşı açısından anlamlı fark görülmemiş. Dikkat çekici bir şekilde, allograft yetmezliği olan hastalarda diyaliz süresi daha uzunmuş (p=0,011). Tersine, LN tanısı ile diyaliz başlangıcı arasında geçen ortalama süre, sağlam allografta sahip olan hastalarda daha uzunmuş (p=0,038). Allograft yetmezliği olan böbrek nakilleri incelendiğinde çoğunluğu 1998'den önce nakil olan hastaların oluşturduğu görülmüş (%53'e karşı %17; p=0,036). Allograft başarısızlığının ana nedeni, diğer çalışmalara benzer şekilde kronik allograft nefropatisiymiş. Sonuç olarak, bu çalışmada böbrek naklinin sağkalımını olumsuz etkileyen faktörlerin, kadavradan nakil olmak (p=0,007), pozitif anti-HCV antikoruna sahip olmak (p=0,001) ve nakilden önce diyalizde daha uzun süre kalmak olduğu görülmüş. (p=0,011) Ayrıca hasta ve allograft sağkalım oranları LN grubuyla diğer grup arasında benzer olarak görülmüş (52).

**Contreras ve arkadaşları:** Contreras ve arkadaşlarının 1987-2006 yılları arasında ABD'de 6850 LN tanılı hasta ile yaptığı vaka-kontrol çalışmasında hastaların %81,8'i kadın olup ortalama nakil yaşı 37+/-11 olarak hesaplanmış. Hastaların SLE tanısından böbrek nakline kadar geçen süre ve nakil öncesi ortalama diyaliz süresi hakkında veri bulunmamakta. Nakillerin %61,4'ünün kadavradan yapıldığı ve hastaların %2,4'ünde LN'nin tekrarladığı bildirilmiş. Çalışmada Ocak 1996'dan önce nakil yapılan alıcılar ile daha sonra nakil yapılan alıcılar karşılaştırıldığında, RLN gelişiminin ilk dönemde (%3,19) ikinci döneme (%1,98) kıyasla daha sık olduğu görülmüş. Bu durum çalışmada immünsüpresiflerin gelişimi sonucu nakil sürecinde bu ajanların kullanılmasıyla rekürrens azaldığı şeklinde yorumlanmış (53).

Çalışmada, RLN gelişiminin allograft başarısızlığı açısından yüksek riske sebep olduğu görülmüş. Ayrıca RLN grubunda sağkalım diğer gruba oranla düşük saptanmış. SLE

tanısı olan ve böbrek nakli yapılan hastalarda, diğer alıcılarla karşılaştırıldığında benzer sağkalıma sahip olduğu görülmüş. SLE hastalarında böbrek naklinin yapılmasından kaçınılmaması gerektiği belirtilmiş (53).

**Bunnapradist ve arkadaşları (Kadavradan nakil grubu):** Bunnapradist ve arkadaşlarının 1996-2000 yılları arasında ABD’de retrospektif olarak taradığı 1170 LN tanılı kadavradan böbrek nakli yapılan hastanın ortalama nakil yaşı belirtilmemiş olup %82,6’sı kadınmış. Bu gruptaki nakillerin hepsi kadavradan yapılmıştır. Hastaların bir, üç, beş yıllık sağkalımları sırasıyla %94,4, %88,8, %85,2 iken bir, üç, beş yıllık allograft sağkalımlarının sırasıyla %88,6, %77,4, %67,8 olduğu görülmüştür. Kadavradan böbrek nakilleri için, LN'ye bağlı SDBH'li hastalar, diğer nedenlere bağlı SDBH'li hastalara kıyasla benzer bir, üç ve beş yıllık allograft sağkalım oranlarına sahip olduğu görülmüştür. Bir, üç ve beş yıllık hasta sağkalım oranlarının ise SLE kohortunda biraz daha iyi olduğu görülmüştür (p=0,05). Nakilden sonraki bir yıl içinde akut rejeksiyon oranları SLE ve kontrol grubunda benzer sonuçlanmıştır (%35,2'ye karşı %34,0; p=0,42) (44).

**Bunnapradist ve arkadaşları (Canlı donörden nakil grubu):** Bunnapradist ve arkadaşlarının 1996-2000 yılları arasında ABD’de retrospektif olarak taradığı 789 LN tanılı canlı donörden böbrek nakli yapılan hastanın %81,1’i kadın olup ortalama nakil yaşına bakılmamıştır. Bu gruptaki nakillerin hepsi canlı donörden yapılmıştır. Hastaların bir, üç, beş yıllık sağkalımları %98,5, 96,4, %92,1 iken bir, üç, beş yıllık allograft sağkalımlarının sırasıyla %94,2, %87,5, %77,6 olduğu görülmüştür. Bu grupta, bir, üç ve beş yıllık allograft sağkalım oranlarının, LN'ye bağlı SDBH'li hastalarda ve diğer nedenlere bağlı SDBH'li hastalarda benzer olduğu görülmüş. SLE hastalarında bir, üç ve beş yıllık sağkalım oranları (sırasıyla %98,5, %96,4 ve %92,1) diğer hastalara kıyasla daha iyi olduğu görülmüş (sırasıyla %97,6, %94,4 ve %89,8; p=0,03). Canlıdan nakil grubunda, akut rejeksiyon oranları, LN'ye bağlı SDBH'li hastalarda diğer nedenlere bağlı SDBH'li hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüş (44).

**Bunnapradist ve arkadaşları (Her iki grup için ortak söylemler):** LN tanılı nakil alıcıları ve diğer grup karşılaştırıldığında genel olarak benzer sonuçlara varılmış. Hem kadavra hem canlıdan nakil grubu için, kadın cinsiyet, donör yaşının 20’den küçük olması ve mikofenolat mofetil (MMF) kullanmak daha iyi allograft, hasta ve fonksiyonel allograft sağkalımı ile ilişkili bulunmuş. 60 yaşından büyük, daha önce böbrek nakli geçirmiş, CMV

pozitif hastadan nakil olmak, yüksek PRA düzeyleri olan, 55 yaşından büyük bir donörden nakil yapılması ve iki HLA DR antijen uyumsuzluğu olan alıcılar, daha kötü hasta ve allograft sağkalım oranları ile ilişkilendirilmiş (44).

Kadavradan nakil alıcılarında, uzamış soğuk iskemi süresi daha kötü nakil sonuçlarıyla ilişkilendirilirken, ölüm nedeni travma olan donörden nakil yapılması daha iyi sonuçlarla ilişkilendirilmiş. Ek olarak, siyahi ırka sahip alıcılarda allograft yetmezliği riski daha yüksek bulunmuş. Canlı ve kadavradan nakiller için akut rejeksiyon olasılığı, 1997 yılı ve öncesinde nakil yapılanlarda, siyah ırkta, yüksek PRA değeri bulunanlarda, birincil nakillerde, donör yaşı 55'ten büyük olanlarda ve iki HLA DR uyumsuzluğunda daha yüksek olduğu görülmüş. Buna karşılık, kadın cinsiyet, 60 yaşından büyük olmak, indüksiyon immünesüpresif tedavi almış veya 20 yaşından küçük bir donörü olan alıcıların akut rejeksiyon yaşama olasılığı daha düşük bulunmuş. Nakilden önceki diyaliz süresinin, nakil sonuçlarını önemli ölçüde etkilemediği görülmüş (44).

LN tanılı olup kadavradan nakil yapılan ve MMF kullanan alıcılarda, MMF almayan hastalara kıyasla önemli ölçüde daha iyi bir, üç ve beş yıllık allograft sağkalımı görülmüş. Takrolimus veya siklosporin kullanan SLE tanılı nakil alıcıları, benzer nakil sonuçlarına sahip olduğu görülmüş. Çalışmada, SLE grubunda beş yıllık allograft sağkalımı, kadavradan alıcılar için %68 canlı donörden alıcılar için %78 olarak hesaplanmış. SLE grubunda beş yıllık hasta sağkalımı, kadavradan alıcılar için %85 iken canlı donörden alıcılar için %92 imiş. Büyük ölçekli kayıt verilerinin bu analizi, LN'ye bağlı SDBH'si olan hastaların genel nakil popülasyonu ile karşılaştırıldığında benzer hasta ve allograft sağkalım oranlarına sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca nakil öncesi diyaliz süresinin SLE grubunda nakil sonuçlarını etkilemediği görülmüş (44).

**Burgos ve arkadaşları:** Burgos ve arkadaşlarının 1977-2007 yılları arasında ABD'de retrospektif olarak taradığı 177 LN tanılı hastanın %80'i kadın olup ortalama nakil yaşı 35,6 +/-10,0 olarak hesaplanmış. Hastaların SLE tanısından böbrek nakline kadar geçen süre 11,2 +/-8,7 yıl olmakla birlikte nakil öncesi ortalama diyaliz süresinin 3,1 +/-2,9 yıl olduğu sonucuna varılmış. Nakillerin %59'u kadavradan yapılmış. Hasta ve allograft sağkalımına ait verilen yüzdeler sınırlı olmakla birlikte 30 yıllık hasta takibinde hastaların %30'u kaybedilirken hastaların %39'u allograft kaybı yaşamış. Ayrıca hastaların %11,3'ünde RLN geliştiği bildirilmiş (54).

RLN ve kronik rejeksiyonun allograft kaybı için risk faktörü olduğu görülmüş. Ancak, allograft böbrekte görülen LN sağkalım üzerinde olumsuz bir etkiye sahip değilmiş. RLN olan hastalarda, nativ böbreklerde görülen proliferatif ve membranöz lezyonlara kıyasla allograft böbrekte ağırlıklı olarak daha az agresif olan mezengiyal tip gözlendiği görülmüş. RLN'nin nadir ve nispeten iyi huylu olup hastanın sağkalımını etkilemediği belirtilmiş. Çalışmada, RLN gelişimi ile ilişkili olarak azatiyoprinin koruyucu bir etkisi ve tersine takrolimusun zararlı bir etkisi olduğunun gösterildiği, ancak bu ilaçların hiçbirinin allograft kaybı veya hasta sağkalımı üzerinde bir etkiye sahip olmadığı söylenmiş. Ayrıca MMF kullanımının, RLN riskini artırdığı, ancak allograft sağkalımı ve hasta sağkalımı ile ilişkili olarak koruyucu etkisinin gözlemlendiği belirtilmiş (54).

İncelenen tüm değişkenler arasında yalnızca RLN ve kronik rejeksiyon, daha kısa sürede allograft kaybı gelişimiyle ilişkilendirilmiş. Ayrıca yaş, cinsiyet, sigara ve donör özellikleri, allograft kaybı yaşama riski ile ilişkisi olmadığı görülmüş. Allograft kaybının SLE hastalarında azalmış sağkalımla ilişkili olduğu belirtilmiş. Hastaların %31'inde ölüm nedeni tespit edilememiş, ancak geri kalan %69'unda önde gelen ölüm nedenlerinin enfeksiyon (%40) ve KVH olduğu görülmüş (%20). SLE'ye atfedilebilecek herhangi bir ölüm görülmemiş (54).

**Signori Baracat ve arkadaşları:** Signori Baracat ve arkadaşlarının 1984-2003 yılları arasında Brezilya'da retrospektif olarak taradığı 23 LN tanılı hastanın %95,2'si kadın olup ortalama nakil yaşı 32 +/-10,0 olarak hesaplanmış. Hastaların SLE tanısından böbrek nakline kadar geçen süre 6 +/-3,8 yıl olmakla birlikte nakil öncesi ortalama diyaliz süresinin 2,3 +/-1,5 yıl olduğu sonucuna varılmış. Nakillerin %69,5'i kadavradan yapılmış. Hasta sağkalımına ilişkin veri olmamakla birlikte 1 ve 5 yıllık allograft sağkalımlarının sırasıyla %95,8 ve %75,8 olduğu görülmüş. Hastaların %13'ünde ise RLN geliştiği bildirilmiş. Nakil sonrası düşük kompleman seviyeleri görülen grupta anlamlı şekilde daha yüksek allograft kaybı (%87,5'e karşı %16,6; p=0,05) görülmüş (55).

**Moroni ve arkadaşları:** Moroni ve arkadaşlarının 1982-2004 yılları arasında İtalya'da yaptığı vaka-kontrol türündeki çalışmada 33 LN tanılı hastanın %78,8'i kadın olup ortalama nakil yaşı 34,6 +/-9,9 olarak hesaplanmış. Hastaların SLE tanısından böbrek nakline kadar geçen süre 9,9 +/-5,5 yıl olmakla birlikte nakil öncesi ortalama diyaliz süresinin 3,5 +/-3,2 yıl olduğu sonucuna varılmış. Nakillerin 78,8'i kadavradan yapılmış.



Hastaların 5,10,15 yıllık sağkalımları sırasıyla %97,0, %97,0, %83,0 iken 5,10,15 yıllık allograft sağkalımlarının sırasıyla %85,0, %76,0, %69,0 olduğu görülmüş. Hastaların %8,6'sında RLN geliştiği bildirilmiş. Uzun dönem hasta ve allograft sağkalım oranları, SLE ve kontrol grubunda benzer olarak sonuçlanmış. Canlı donörden ve kadavradan nakil yapılan gruplar arasında da allograft sağkalımında bir fark bulunamamış. Akut ve kronik rejeksiyon, HT ve enfeksiyon riskleri 2 grup arasında farklı değilmiş. Ayrıca son poliklinik kontrolünde ortalama serum kreatinin seviyeleri de 2 grupta benzermiş (43).

SLE tanılı 9 (%26), kontrol grubundan 6 hastada (%8,6; p=0,038) intravasküler trombotik olaylar meydana gelmiş. RLN 3 allograftta (%8,6) belgelenmiş, ancak RLN nedeniyle allograft kaybı gelişmemiş. Ayrıca SLE hastalarında 35 allografttan 16'sında (%46) akut rejeksiyon saptanmış (43).

SLE tanılı hastalarda, kontrol grubuna göre daha fazla sayıda intravasküler tromboz gelişmiş. Çalışmada SLE hastalarında steroid tedavisi, HT, hiperlipemi, antifosfolipid antikör pozitifliği ve vasküler hasarın daha çok görülmesi sebebiyle tromboz riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiş (43).

**Goral ve arkadaşları:** Goral ve arkadaşlarının 1976-2000 yılları arasında ABD'de retrospektif olarak taradığı 50 LN tanılı hastanın %84'ü kadın olup ortalama nakil yaşı 33 +/-8 olarak belirlenmiş. Hastaların SLE tanısından böbrek nakline kadar geçen süre bilinmemekle birlikte nakil öncesi ortalama diyaliz süresinin 3,3 +/-3,6 yıl olduğu sonucuna varılmış. Nakillerin %54'ü kadavradan yapılmış. Hastaların 1 ve 5 yıllık sağkalımları sırasıyla %96,0, %82,0 iken 1 ve 5 yıllık allograft sağkalımlarının sırasıyla %87,0, %60,0 olduğu görülmüş. Hastaların %30'unda ise RLN geliştiği bildirilmiş (56).

RLN saptanan 15 hastanın sekizinde (%53,3) allograft biyopsi örneklerinde mezangial LN (WHO sınıf II) ile uyumlu özellikler görülmüş. Akut rejeksiyon görülen grupta ve kronik rejeksiyon görülen grupta allograft sağkalımının diğerlerine göre daha kötü olduğu görülmüş. Ayrıca RLN gelişiminin hasta sağkalımını etkilemediği görülmüş (56).

**Azevedo ve arkadaşları:** Azevedo ve arkadaşlarının 1975-1994 yılları arasında Brezilya'da retrospektif olarak taradığı 45 LN tanılı hastanın %78'i kadın olup ortalama nakil yaşı belirtilmemiş. Nakillerin %33'ü kadavradan yapılmış. Hastaların 1 ve 5 yıllık

sağkalımları sırasıyla %97,7, %91,1 iken 1 ve 5 yıllık allograft sağkalımlarının sırasıyla %93,1, %80,7 olduğu görülmüş. Hastaların %11,1'inde ise RLN geliştiği bildirilmiş (57).

Bu çalışmada LN ve diğer grup arasında akut rejeksiyon epizotları, böbrek kaybı nedenleri veya hasta sağkalımında belirgin farklılık gözlenmemiş olup genel ve enfeksiyöz komplikasyonlar da benzermiş. Her iki grupta bir ve beş yıllık hasta ve allograft sağkalımları benzer olarak sonuçlanmış. Ayrıca serum kreatinin ile takip edilen uzun süreli böbrek fonksiyonu her iki grupta benzermiş (57).

**Ward ve arkadaşları (Kadavradan nakil grubu):** Ward ve arkadaşlarının 1987-1994 yılları arasında ABD'de retrospektif olarak taradığı kadavradan böbrek nakli yapılan 772 LN tanılı hastanın %81'1'i kadın olup ortalama nakil yaşı 36,1 +/-10,3 olarak hesaplanmış. Hastaların SLE tanısından böbrek nakline kadar geçen süre bilinmemekle birlikte nakil öncesi ortalama diyaliz süresi 1,7 yıl olarak belirtilmiş. Bu grupta nakillerin hepsi kadavradan yapılmış. Hastaların 1, 3, 5 yıllık sağkalımları sırasıyla %94,4, %89,6, %83,8 iken 1, 3, 5 yıllık allograft sağkalımlarının sırasıyla %79,1, %67,0, %58,1 olduğu görülmüş. Hastaların %1,6'sında ise RLN geliştiği bildirilmiş (58).

**Ward ve arkadaşları (Canlı donörden nakil grubu):** Ward ve arkadaşlarının 1987-1994 yılları arasında ABD'de retrospektif olarak taradığı canlı donörden böbrek nakli yapılan 390 LN tanılı hastanın %79,7'si kadın olup ortalama nakil yaşı 32,6 +/-9,1 olarak hesaplanmış. Hastaların SLE tanısından böbrek nakline kadar geçen süre bilinmemekle birlikte nakil öncesi ortalama diyaliz süresi 0,81 yıl olarak belirtilmiş. Bu grupta nakillerin hepsi canlı donörden yapılmış. Hastaların 1, 3, 5 yıllık sağkalımları sırasıyla %99,2, %97,2, %94,4 iken 1, 3, 5 yıllık allograft sağkalımlarının sırasıyla %93,6, %84,0, %77,0 olduğu görülmüş. Hastaların hiçbirinde RLN gelişmediği bildirilmiş. Çalışmada LN'nin neden olduğu SDBH'li hastalarda ve diğer nedenlere bağlı SDBH gelişen hastalarda kadavra ve canlı donörden yapılan böbrek naklinden sonra allograft ve hasta sağkalım sonuçlarının benzer olduğu sonucuna varılmış (58).

**Tablo 2.14.** SLE tanılı hastalarda yapılan böbrek nakillerini inceleyen çalışmalar

Referanslar	Çalışma tipi, yapıldığı ülke ve yılı	Hasta sayısı, (Kadın %)	Ortalama nakil yaşı	SLE tanısından nakle kadar geçen süre (yıl)	Nakil öncesi ortalama hemodiyaliz süresi (yıl)	Kadavradan nakil (%)	Hasta sağkalımı	Allograft sağkalımı	Lupus nefriti tekrarı (%)
O'Shaughnessy ve ark. (46)	Retrospektif kohort, ABD, (1996–2011)	5884 (%81,3)	38,3 ± 11,5	Veri yok	2,5 (0,9–4,7)	%46,2	5 yıl: %94,5 10 yıl: %89,4 15 yıl: %84,1	5 yıl: %81,6 10 yıl: %67,8 15 yıl: %57,9	%1,1
Ramirez-Sandoval ve ark. (47)	Retrospektif kohort, Meksika (1979–2015)	74 (%83,8)	31,5 ± 10,2	5 (1-9)	2,3 (0,8–3,1)	%33,8	5 yıl: %91,0 10 yıl: %81,0 15 yıl: %78,0	5 yıl: %81,0 10 yıl: %79,0 15 yıl: %57,0	%8,1
Ntatsaki ve ark. (41)	Retrospektif kohort, Birleşik Krallık (1975–2005)	40 (%85)	35,5 ± 11,0	Veri yok	3,6 (1,1–4,1)	%55	5 yıl: %95,0	Veri yok	Veri yok
Albuquerque ve ark. (48)	Retrospektif kohort, Brezilya, (1996–2016)	35 (%94,7)	32,8 ± 10,9	10,3 ± 6,4	3,9 ± 3,7	%71,1	6 ay: %100 1 yıl: %96,9 5 yıl: %92,5	6 ay: %97,1 1 yıl: %84,9 5 yıl: %76,3	%2,6
Rodelo ve ark. (36)	Retrospektif kohort, Kolombiya, (1977–2014)	185 (%85,4)	32,8 ± 10,3	9,2 ± 7,2	2,7 ± 4,7	%82,2	1 yıl: %88,0 5 yıl: %78,0 10 yıl: %67,0	1 yıl: %93,0 5 yıl: %87,0 10 yıl: %80,0	%1,1
Zhang ve ark. (49)	Retrospektif kohort, Avustralya ve Yeni Zelanda, (1998–2012)	176 (%80)	39 (31–47)	Veri yok	2,2 (1,1–4,2)	%52	1 yıl: %98,0 5 yıl: %95,0 10 yıl: %88,0	1 yıl: %96,0 5 yıl: %88,0 10 yıl: %73,0	%2,3
Naranjo-Escobar ve ark. (50)	Vaka-Kontrol, Kolombiya, (1996–2014)	65 (%84,6)	34	8,7 (4–14)	2,9 (1,3-5,2)	%69	1 yıl: %98,0 5 yıl: %98,0 10 yıl: %98,0	1 yıl: %92,0 5 yıl: %83,0 10 yıl: %79,0	%3,1
Wu ve ark. (51)	Retrospektif kohort, Tayvan, (1998–2009)	161 (%77,6)	30,9 ± 10,7	Veri yok	4,4 ± 3,1	Veri yok	1 yıl: %100,0 5 yıl: %98,1 10 yıl: %94,4	Veri yok	Veri yok
Cairolı ve ark. (52)	Retrospektif kohort, İspanya, (1986–2013)	40 (%80,0)	36 ± 10,4	9,8 ± 5,8	4,2 ± 4,1	%58	1 yıl: %97,9 5 yıl: %97,9 10 yıl: %91,4	1 yıl: %93,9 5 yıl: %81,5 10 yıl: %67,6	%2,5

**Tablo 2.14.** SLE tanılı hastalarda yapılan böbrek nakillerini inceleyen çalışmalar (devam)

Contreras ve ark. (53)	Vaka-Kontrol, ABD, (1987–2006)	6850 (%81,8)	37 ± 11	Veri yok	Veri yok	%61,4	Veri yok	Veri yok	%2,4
Bunnapradist ve ark. (Kadavradan Nakil Grubu) (44)	Retrospektif veri analizi, ABD, (1996–2000)	1170 (%82,6)	<21 yaş (%4,6) 22–60 yaş (%90,9) >60 yaş (%4,5)	Veri yok	Veri yok	%100	1 yıl: %94,4 3 yıl: %88,8 5 yıl: %85,2	1 yıl: %88,6 3 yıl: %77,4 5 yıl: %67,8	Veri yok
Bunnapradist ve ark. (Canlıdan Nakil Grubu) (44)	Retrospektif veri analizi, ABD, (1996–2000)	789 (%81,1)	<21 yaş (%8,1) 22–60 yaş (%91,0) >60 yaş (%0,9)	Veri yok	Veri yok	%0	1 yıl: %98,5 3 yıl: %96,4 5 yıl: %92,1	1 yıl: %94,2 3 yıl: %87,5 5 yıl: %77,6	Veri yok
Burgos ve ark. (54)	Retrospektif kohort, ABD, (1977–2007)	177 (%80,0)	35,6 ± 10,0	11,2 ± 8,7	3,1 ± 2,9	%59	30 yıllık hasta takibinde hastaların %30'u kaybedilmiş.	30 yıllık hasta takibinde hastaların %39'unda allograft kaybı görülmüş.	%11,3
Signori Baracat ve ark. (55)	Retrospektif kohort, Brezilya, (1984–2003)	23 (%95,2)	32 ± 10,0	6 ± 3,8	2,3 ± 1,5	%69,5	Veri yok	1 yıl: %95,8 5 yıl: %75,8	%13
Moroni ve ark. (43)	Vaka-Kontrol, İtalya, (1982–2004)	33 (%78,8)	34,6 ± 9,9	9,9 ± 5,5	3,5 ± 3,2	%78,8	1 yıl: %100,0 5 yıl: %97,0 10 yıl: %97,0 15 yıl: %83,0	1 yıl: %100,0 5 yıl: %85,0 10 yıl: %76,0 15 yıl: %69,0	%8,6
Goral ve ark. (56)	Retrospektif kohort, ABD, (1976–2000)	50 (%84)	33 ± 8	Veri yok	3,3 ± 3,6	%54	1 yıl: %96,0 5 yıl: %82,0	1 yıl: %87,0 5 yıl: %60,0	%30
Azevedo ve ark. (57)	Vaka-Kontrol, Brezilya, (1975–1994)	45 (%78)	Veri yok	Veri yok	Veri yok	%33	1 yıl: %97,7 5 yıl: %91,1	1 yıl: %93,1 5 yıl: %80,7	%11,1
Ward ve ark. (Kadavradan Nakil Grubu) (58)	Retrospektif veri analizi, ABD, (1987–1994)	772 (%81,1)	36,1 ± 10,3	Veri yok	1,7 (ortanca)	%100	1 yıl: %94,4 3 yıl: %89,6 5 yıl: %83,8	1 yıl: %79,1 3 yıl: %67,0 5 yıl: %58,1	%1,6
Ward ve ark. (Canlıdan Nakil Grubu) (58)	Retrospektif veri analizi, ABD, (1987–1994)	390 (%79,7)	32,6 ± 9,1	Veri yok	0,81 (ortanca)	%0	1 yıl: %99,2 3 yıl: %97,2 5 yıl: %94,4	1 yıl: %93,6 3 yıl: %84,0 5 yıl: %77,0	%0

## **2.5. Ailevi Akdeniz Ateşi**

Ailevi Akdeniz ateşi (FMF), en yaygın kalıtsal otoenflamatuvar hastalıktır. Dünya çapında hastalar bildirilmesine rağmen, özellikle Doğu Akdeniz bölgesinden gelen popülasyonları etkiler. FMF, doğuştan gelen bağışıklık sistemi üzerinde düzenleyici işlevlere sahip pirin adlı bir proteini kodlayan MEFV genindeki fonksiyon kazanımı mutasyonlarından kaynaklanır (59).

FMF, esas olarak tekrarlayan kısa süreli peritonit, plörit, artrit, döküntü atakları ve genellikle eşlik eden ateş ile karakterizedir. Kolşisin, FMF tedavisinin temel dayanağıdır, IL-1 antagonistleri ise kolşisine dirençli veya kolşisini tolere edemeyen vakalarda tercih edilen tedavidir ve yeni tedavi seçenekleri geliştirilme aşamasındadır. IL-1 antagonistleri, anakinra ve canakinumab'ın kullanımı kolşisine dirençli veya kolşisini tolere edemeyen FMF hastalarında gittikçe yaygınlaşmaktadır. Bu ilaçları daha iyi tanımamıza rağmen hasarı önleme açısından uzun vadeli kullanımları hakkında bilgi ve akılcı kullanım için uygulama kılavuzları hala eksiktir (59).

### **2.5.1. Epidemiyoloji**

FMF, Doğu Akdeniz bölgesinden gelen popülasyonlarda, yani Türkler, Yahudiler, Araplar ve Ermeniler arasında yaygındır. Ancak Avrupa, Kuzey Amerika ve Japonya'dan da yüzlerce hasta bildirilmektedir ve bu sayının son yirmi yılda endemik bölgelerden diğer bölgelere yoğun nüfus hareketlerinden dolayı artması beklenmektedir. FMF prevalansı endemik ülkelerde 1/500 ila 1/1.000 arasında değişir ve bildirilen en yüksek prevalans 1/395 ile Orta Anadolu bölgesindedir. Hastalık prevalansı ve nüfus büyüklüğü dikkate alındığında, Türkiye dünyada en fazla FMF hastasına sahip ülkedir, ardından İsrail ve Ermenistan gelmektedir (59–61).

### **2.5.2. Etiyoloji**

FMF çoğunlukla otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır. Pirin proteinini kodlayan 16. kromozomun kısa kolunda yer alan 10. ekzon geni olan MEFV geninin

mutasyonlarının sonucu gelişir. Türkiye ve İsrail'deki FMF hastalarında en sık M694V mutasyonu görülür ve bu mutasyon şiddetli hastalık ile ilişkilidir. Pirin, nötrofillerde, monositlerde, dendritik hücrelerde ve peritoneal, plevral, sinovyal, dermal fibroblastlarda eksprese edilir. Pirindeki mutasyonlar sonucu gelişen kontrolsüz IL-1 $\beta$  üretimi ile abartılı bir enflamatuvar yanıt oluşur. M694V amino asit kalıntıları, FMF hastalığının daha şiddetli bir fenotipi ile ilişkilidir. Bu mutasyona sahip kişilerde hastalık daha erken başlangıçlı olur ve daha sık atak gelişimi, daha fazla artralji, artrit gelişimi ve AA amiloidoz riskinde artış görülür (62).

FMF'nin heterojen hastalık seyri, genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimin sonucu olmakla birlikte hastalık fenotipinin öncelikle taşınan MEFV varyantları tarafından belirlendiği bilinmektedir (59).

### 2.5.3. Patogenez

FMF'de mutasyona uğrayan MEFV hem sitoplazmada hem de çekirdekte çeşitli izoformlarda bulunan 781 amino asitli bir protein olan pirini kodlar. Pirinin hücre çekirdeğindeki işlevi büyük ölçüde bilinmese de önemli görevleri mevcuttur. Sitoplazmik pirin, hücre iskeletindeki mikrotübüllerle etkileşime giren endojen ve eksojen patojenleri algılayarak doğal bağışıklık tepkilerinin başlatılmasından sorumlu olan sitozolik reseptörlerin bir üyesidir (59).

FMF'de, MEFV genindeki mutasyonlar, pirinin mikrotübüller ve diğer proteinler ile etkileşimini bozarak proenflamatuvar bir pirin enflamasomunun oluşumunu kolaylaştırır. Pirin enflamasomu oluştuğunda, sırasıyla pro-IL-1 $\beta$  ve pro-IL-18'i olgun formları olan IL-1 $\beta$  ve IL-18'e dönüştürmek için kaspaz-1'i aktive eder ve hücreler, piroptoz adı verilen enflamatuvar bir ölüme maruz kalır. Pirin enflamasomunun aşırı aktivasyonu ve bunun sonucunda oluşan enflamasyon, FMF'de gözlenen tipik ateşli enflamatuvar atakları tetikler. IL-1 $\beta$ , tüm IL-1 yolağında yer alan genlerin ekspresyonunu uyarır, böylece kendi üretimini artırarak bir enflamasyona katkıda bulunur. Pirin ekspresyonu, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-10 ve lipopolisakkaritler gibi sitokinler tarafından artırılabilir. Pirin esas olarak granülositler, sitokinle aktive olan monositler, dendritik hücreler, sinovyal ve serozal fibroblastlar gibi

hücrelerde eksprese edilir ve bu da FMF'de yer alan tipik organ bölgelerini açıklamaktadır (59).

FMF'nin epizodik doğası tam olarak anlaşılmasa da enflamasyon sırasında nötrofil hücre dışı tuzaklar (NET'ler), IL-1 $\beta$ 'yı yakalayan kromatin filamentler oluşturulur ve negatif bir geri besleme mekanizmasıyla IL-1 $\beta$ 'nın daha fazla üretilmesini kısıtlar. Bu da FMF ataklarının kendi kendini sınırlayan doğasını açıklayabilir (59).

#### 2.5.4. Genetik bulgular

FMF çoğunlukla otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır. Pirin proteinini kodlayan 16. kromozomun kısa kolunda yer alan 10. ekzon geni olan MEFV geninin mutasyonlarının sonucu gelişir. Türkiye ve İsrail'deki FMF hastalarında en sık M694V mutasyonu görülür ve bu mutasyon şiddetli hastalık ile ilişkilidir. Bu mutasyona sahip kişilerde hastalık daha erken başlangıçlı olur ve daha sık atak gelişimi, daha fazla artralji, artrit gelişimi ve AA amiloidoz riskinde artış görülür. Ayrıca tanımlanan patojen, önemi bilinmeyen ve klinik önemi olmayan varyantlar da mevcut olup tablo 2.15'te bunlar özetlenmiştir (62).

**Tablo 2.15.** FMF ile ilişkili genetik varyantlar (62)

	<b>Gen</b>	<b>Patojen varyantlar</b>	<b>Önemi bilinmeyen varyantlar</b>	<b>Klinik önemi olmayan varyantlar</b>
<b>FMF</b>	MEFV	M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S, I692del, E167D, T267I	E148Q, P369S, F479L, I591T, K695R	R202Q, R408Q

#### 2.5.5. Klinik bulgular

FMF'nin ayırt edici özelliği, peritonit, plörit veya akut sinovit belirtilerinin eşlik ettiği, 1-3 gün süren ve kendiliğinden düzelen tekrarlayan ateşli ataklarla seyretmesidir. Ataklar, haftada bir ile birkaç ayda bir arasında rastgele meydana gelir ve hastalar ataklar arasında tamamen normaldir. Duygusal stres, yorgunluk, cerrahi işlem, menstrüasyon,

şiddetli egzersiz ve soğuga maruz kalma bir atağı tetikleyebilir, ancak net bir tetikleyici bilinmemektedir. Hastalığın seyri boyunca bir atak formunun tekrarlaması yaygındır (63). FMF'nin iyi bilinen, tipik belirtileri ateş, serözit, artrit ve erizipel benzeri eritemlerdir. Ancak FMF'nin tipik olmayan nörolojik, trombotik ve oküler hastalık gibi çok çeşitli klinik sunumları da bildirilmiştir. FMF hastalarında zaman içinde komplikasyonlar gelişebileceği gibi ilk tanı anında da komplikasyonlar görülebilir. Fenotip 2 olarak adlandırılan hastalık sunumu klasik semptomların yokluğunda AA amiloidoz ile kendini gösterir. Ataklar genellikle erken çocukluk döneminde başlar ve hastaların %80-90'ı 20 yaşından önce semptomatik hale gelir. 40 yaşından sonra hastalığın ilk belirtileri oldukça nadirdir ve genellikle hafif bir hastalık seyri ile karakterize edilir (59).

FMF hastaları genellikle semptomların başlamasından önce duygusal stres, soğuga maruziyet, menstrüasyon veya seyahat gibi tetikleyicileri tanır. İştah kaybı, sinirlilik ve uzuvlarda uyuşma gibi erken semptomlar, hastaların birçoğu tarafından atakların başlamasından saatler önce tanımlanır. FMF belirtilerinin görülme sıklığı, yaş grubu, coğrafi bölge ve etnik popülasyona göre çalışmalar arasında farklılık gösterir. Bununla birlikte, ateş ve peritonit, tüm yaş ve etnik gruplardaki hastaların %90'ından fazlasında bildirilen en yaygın belirtilerdir. Ateş tek başına ortaya çıkabileceği gibi diğer semptomlarla da birliktelik gösterebilir (59,64). FMF ile ilişkili ateş genellikle aniden başlar, saatler içinde yükselir ve aynı gün içinde kendiliğinden düzelir. Ateş paterni, FMF'yi enfeksiyöz nedenler ve diğer otoenflamatuvar hastalıklardan ayırmaya yardımcı olabilir (65).

Peritoneal ataklar lokalize olarak başlar ve hızla tüm abdomene yayılır. Peritoneal enflamasyon tipik bir ileus tablosunu taklit eder ve hastalar şiddetli karın ağrısı şikayetiyle başvurur. Fizik muayenede karın kaslarında sertlik, rebound, hassasiyet ve bağırsak seslerinde azalma görülür. Bu tabloda cerrahi akut karın nedenlerinden klinik olarak ayırt edilemeyebilir. Bu nedenle, FMF hastalarında sebebi belirlenemeyen abdomen cerrahisi öyküsü yaygındır. Şüpheli vakalarda, görüntüleme yöntemlerine başvurmak cerrahi patolojilerin dışlanmasına yardımcı olabilir. Karın ataklarını hafif düzeyde bir ishal şikâyeti takip edebilir. Dramatik görünümüne rağmen, genellikle peritonitin tüm belirti ve semptomları 24-72 saatte sekel bırakmadan tamamen düzelir, ancak nadiren kronik asit ve peritoneal adezyonlar bildirilmiştir (59,66).



Hastaların %50'sinden daha azı, ani başlangıçlı, tek taraflı plörit olarak ortaya çıkan ve tek başına veya peritonit ve ateşle birlikte ortaya çıkabilen plevral ataklar yaşar. Hastalar tipik şiddetli plöretik göğüs ağrısı tarif ederler ve muayene sırasında akciğerin etkilenen tarafında solunum sesleri azalır. Akciğer grafisinde, kostofrenik sinüste efüzyon görülebilir. Ataklar genellikle 1-3 gün içinde tamamen düzelir (59,67).

Perikardit, hastaların %1-2'sinde görülen nadir bir durumdur. Perikardit retrosternal göğüs ağrısı ve nefes darlığı şeklinde belirti verir. Kardiyak tamponad ise nadiren ortaya çıkabilir (59).

Artrit, hastaların %50'sinden fazlasını etkileyen FMF'nin en yaygın üçüncü belirtisidir. Eklem atakları ani başlangıçlı, ağrılı, şiş eklemler şeklinde ortaya çıkar. Bu ataklar alt ekstremitelerin bir veya iki büyük eklemine içerir ve septik artritten ayırt edilemeyen ateş eşlik edebilir. Eklem aspirasyonu, steril bir enflamatuvar efüzyonu ortaya çıkarır. Semptomlar 1-3 gün içinde zirve yapar ve bir hafta içinde kendiliğinden geriler. Ayrıca FMF hastalarında sakroileit de bildirilmiştir (59).

FMF hastalarında, özellikle M694V mutasyonunu taşıyanlarda kas şikayetleri yaygındır. En sık görülen kas semptomu baldır kaslarında görülen miyaljidir (59). Çoğunlukla alt ekstremitelerde olmak üzere kas ağrısı, fiziksel efor veya uzun süreli ayakta durma sonrasında gelişebilir. Uzamış febril miyalji sendromu, şiddetli miyalji, uzamış ateş ve peritoneal irritasyon olmaksızın karın ağrısı ile karakterizedir. Tipik olarak, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP), lökositoz ve hiperglobulinemi görülür. Steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar (SOAEİ) veya prednizon ile tedavi etkilidir (68,69).

FMF'nin cilt belirtileri, tipik erizipellere benzeyen yamalı bir deri döküntüsü (erizipel benzeri eritem) veya lökositoklastik vaskülitten kaynaklanan ağrılı purpura olarak ortaya çıkar. Cilt atakları genellikle uzun yolculukları veya uzun süreli yürüyüşleri takip eder ve çoğunlukla bacaklarda, ayak bileği çevresinde veya ayak sırtında görülür (59,69).

FMF hastalarında vaskülitik, nörolojik, trombotik, oküler ve koklear bozuklukları içeren çok çeşitli sunumlar rapor edilmiştir (59,70). FMF hastalarının ve asemptomatik taşıyıcıların, spondiloartrit (SpA), Henoch-Schönlein purpurası (HSP) ve poliarteritis

nodoza (PAN) gibi bazı enflamatuvar hastalıklara karşı savunmasız oldukları uzun zamandır bilinmektedir (59,71). FMF hastalarında bu özel hastalıkların artan insidansı, proenflamatuvar sitokinlerin ve mikroRNA'ların artan ekspresyonu ile açıklanabilir. Son yayınlar bu listeyi genişleterek juvenil idiyopatik artrit, PFAPA, SpA, inflamatuvar barsak hastalığı (İBH), vaskülitler (Behçet hastalığı, HSP, PAN), GN, deri hastalıkları (sedef hastalığı, hidradenitis süpürativa, kontakt dermatit) ve demiyelinizan hastalıkların da görülebileceğini rapor etmişlerdir (59).

### **2.5.6. Laboratuvar bulguları**

CRP, ESH ve serum amiloid A proteini (SAA) gibi akut faz reaktanları FMF atakları sırasında artar. CRP ve SAA seviyeleri, tedavi edilmemiş hastalarda ve semptomatik heterozigotlarda ataksız dönemlerde normalin üzerinde kalabilir. SAA, tedaviyi yönlendirmeye yardımcı olan ve tedavi yanıtını izleyen, kronik enflamasyonun hassas bir belirteçidir. Heterozigot MEFV ve M694V mutasyonuna sahip veya kolşisin alan ataksız FMF hastalarında, yetişkinlerde CRP<8,75 mg/L, çocuklarda CRP<5 mg/L, SAA<10 mg/L olmasının iyi prognoz gösterdiği bildirilmiştir (62).

Hastalık aktivitesini ve hasarı izlemek için her 6-12 ayda bir tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, akut faz reaktanları ve idrar tetkiki görülmelidir. Proteinüri gelişen FMF hastalarında böbrek biyopsisi seçeneği gözden geçirilmelidir. Ancak sekonder amiloidoz tanısı rektal biyopsi ile de konulabilmektedir (62).

### **2.5.7. Sınıflandırma kriterleri**

FMF tanısı, hastanın öyküsüne, enflamatuvar belirteçlere ve genetik testlere dayanılarak konulur. FMF tanısı için birkaç klinik tanı kriter seti önerilmiştir. Tel Hashomer kriterleri, Livneh kriterleri ve Türk pediatrik kriterlerinin tümü klinik semptomlara, aile öyküsüne ve kolşisin yanıtına dayanmaktadır (Tablo 2.16) (59,72). En eski ve belki de en yaygın kullanılan kriter seti, ateş, peritonit, plörit, artrit, erizipel benzeri eritem, amiloidoz ve aile öyküsünü içeren Tel Hashomer kriterleridir (59,63). 1997'de Livneh ve arkadaşları, Tel Hashomer kriterlerinden türetilen ancak eforla bacak ağrısı gelişimi ve laboratuvar

bulgularını (enflamatuvar belirteçler ve idrar bulguları, proteinüri/hematüri) içeren ve amiloidozu hariç tutan yeni bir set oluşturdu. Livneh kriterlerinin hem genişletilmiş hem de basitleştirilmiş versiyonları %95'in üzerinde bir duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (59,73). 2009 yılında aile öyküsü, ateş, artrit, mide ve göğüs ağrısı klinik özellikleri dahil edilerek FMF için Türk pediatrik kriterleri geliştirilmiştir. Bu kriterlerden iki veya daha fazlasına sahip olan çocuklara, %86,5'lik duyarlılık ve %93,6'lık özgüllük ile FMF tanısı konulabilir (74). Endemik ülkelerde FMF tanısı için klinik kriterlerin yeterli olduğu varsayılmaktadır. Bununla birlikte, hekimin FMF semptomları konusundaki deneyimi sınırlıysa, hastada belirgin olmayan veya atipik semptomlar varsa, FMF'nin teşhisi zor olabilir ve tanı gecikebilir (59).

Daha önceleri 2 tipe ayrılan FMF, MEFV geninin tanımlanmasından sonra 3 tipe ayrılmıştır:

- Fenotip I: Tipik klinik semptom ve bulguları olan bireyler.
- Fenotip II: Sadece amiloidozun görüldüğü asemptomatik bireyler.
- Fenotip III: Herhangi bir klinik semptom, belirti veya akut faz reaksiyonu yüksekliği olmaksızın moleküler genetik testlerde bialelik MEFV patojenik varyantlarını taşıyan bireyler (62).

MEFV'nin moleküler klonlanmasından sonra, özellikle atipik vakalarda ve fenotip 2 hastalarında, tanısal bir yardımcı olarak genetik test kullanılabilir hale gelmiştir. Eurofever/PRINTO grubu ise genetik test sonuçlarını ve klinik özellikleri (1-3 gün süren ataklar, artrit, karın ve göğüs ağrısı) birleştiren sınıflandırma kriterlerini geliştirdi. Eurofever/PRINTO'ya göre, bialelik patojenik/muhtemel patojenik varyantları ve bir klinik özelliği olan kişiler FMF olarak sınıflandırılırken, bir patojenik veya muhtemel patojenik varyantı veya düşük penetran bialelik varyantı barındıran hastaların, iki veya daha fazla klinik özelliğe sahip olması gerekmektedir (75). Üç klinik FMF tanı kriterinin ve yeni Eurofever/PRINTO sınıflandırma kriterinin performansı yakın zamanda pediatrik hastalarda test edilmiştir. Kriter setlerinin tümü, bialelik patojen varyantları olan hastaların teşhisinde veya sınıflandırılmasında benzer performans ortaya koymuş olup Eurofever/PRINTO sınıflandırma kriterleri, monoalelik varyantları (heterozigotlar) olan hastalar için biraz daha düşük bir duyarlılığa sahip olduğu belirlendi (59,72).

**Tablo 2.16.** FMF için önemli sınıflandırma kriterleri (72)

Tel-Hashomer kriterleri (76)	Yalçinkaya-Özen kriterleri (74)	Eurofever/PRINTO klinik ve genetik kriterleri (75)	Eurofever/PRINTO klinik kriterleri (75)
<b>Major kriterler</b> 1. Tekrarlayan ateşli dönemler ve serözit (peritonit, sinovit, plörit) 2. Predispozan bir hastalık olmaksızın AA tipi amiloidoz 3. Düzenli kolşisin tedavisine olumlu yanıt <b>Minör kriterler</b> 1. Tekrarlayan ateşli dönemler 2. Birinci derece akrabada FMF 3. Erizipel benzeri eritem  ≥2 major veya 1 major + 2 minör kriter	1. Ateş (Koltuk altı sıcaklığı >38 °C, 6-72 saat, ≥3 atak) 2. Karın ağrısı (6-72 saat, ≥3 atak) 3. Göğüs ağrısı (6-72 saat, ≥3 atak) 4. Artrit (6-72 saat, ≥3 atak, oligoartrit) 5. Ailede FMF öyküsü  ≥2 kriter	Doğrulayıcı MEFV genotipinin varlığı ve aşağıdakilerden en az biri: 1. Atakların süresi 1-3 gün 2. Artrit 3. Göğüs ağrısı 4. Karın ağrısı <b>veya</b> Doğrulayıcı olmayan MEFV genotipinin varlığı ve aşağıdakilerden en az ikisi: 1. Atakların süresi 1-3 gün 2. Artrit 3. Göğüs ağrısı 4. Karın ağrısı	<b>Olması:</b> 1. Doğu Akdeniz etnik kökeni 2. Atakların süresi 1-3 gün 3. Artrit 4. Göğüs ağrısı 5. Karın ağrısı  <b>Olmaması:</b> 1. Aftöz stomatit 2. Ürtikeryal döküntü 3. Makülopapüler döküntü 4. Ağrılı lenf nodu  ≥6 kriter

Endemik olmayan ülkelerde FMF şüphesinde tanıyı desteklemek ve doğrulamanın yanı sıra kolşisin yanıtı, hastalık komplikasyonları riski ve nihayetinde uzun vadeli prognoz gibi hastalığın ciddiyeti hakkında değerli bilgiler vermek için de genetik testler önerilmektedir. ISSAID/Avrupa Moleküler Genetik Kalite Ağı (EMQN), FMF şüphesi olan hastalarda sınırlı bir başlangıç MEFV ekzon 10 dizilimini önermektedir (59,77).

Yaygın olarak kullanılan enflamasyon belirteçleri lökosit sayısı, ESH, CRP, SAA ve fibrinojen ataklar sırasında yükselir ve ataklar arasında genellikle normal değerlerine dönerler. CRP, SAA ve fibrinojen, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  dahil olmak üzere proenflamatuvar sitokinlerle uyarıldığında karaciğerden üretilir (59).

Tartışmasız, FMF teşhisindeki en değerli araç, semptomların ayrıntılarını içermesi gereken uygun bir hasta öyküsü, özgeçmiş, etnik köken ve aile öyküsüdür. MEFV moleküler genetik testleri yapılabilir, ancak test sonuçları kesin değildir ve klinik anlamda dikkatli bir

şekilde değerlendirilmeleri gerekmektedir. Hem klinik değerlendirme hem de genetik test sonuçsuzsa ve durum alternatif bir tanı ile daha iyi açıklanamıyorsa, tedavi yanıtını belirlemek için 3-6 ay süreyle terapötik bir kolşisin denemesi yapılır. Ancak bu yaklaşımın tanısız duyarlılığının neredeyse %90 olduğu kabul edilirken özgüllüğünün bir o kadar düşük olduğu unutulmamalıdır. Kolşisin deneme metodu %15 gibi yüksek bir yanlış pozitif tanı oranı ile sonuçlanmaktadır (59,78).

Çeşitli hastalıklar, FMF'nin semptomlarını taklit edebilir ve bunlar tanı sırasında ve kolşisin tedavisine yanıt alınmaması durumunda göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo 2.17) (59).

**Tablo 2.17.** FMF'nin ayırıcı tanıları (59)

Mevalonat kinaz eksikliği (MKD)	Porfiriya
TNF reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom (TRAPS)	Median arkuat ligament sendromu
Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati (PFAPA)	İnflamatuvar bağırsak hastalığı
Hereditör anjiyoödem	İntestinal adezyon
Fabry hastalığı	Kronik tekrarlayan enfeksiyonlar
Yao sendromu	Adrenal yetmezlik
Siklik nötropeni	Mezotelyoma

**TNF:** Tümör nekroz faktör

### 2.5.8. Ailevi akdeniz ateşi ve böbrek

FMF hastalarında sekonder amiloidoz, en yaygın ve şiddetli böbrek komplikasyonudur. Özellikle hastalar tedavi edilmemişse, tedaviye uyumsuzsa veya kolşisine dirençliyse, proteinürinin başlangıcından itibaren 5-10 yıl içinde SDBH gelişebilir (79). FMF hastalarının %22'sinde ise tekrarlayan piyelonefrit, hematüri ve proteinüri gibi üriner anormallikler, IgAN ile glomerüler tutulum, membranöz nefropati, mezangioproliferatif veya hızlı ilerleyen GN ve vaskülit gibi diğer böbrek hastalıkları gelişir (71,80).

Amiloidoz, ilk kez 1854'te Virchow tarafından, ışık mikroskopunda gözlemlendiğinde selüloza benzeyen fibriler maddelerin hücre dışı birikimi olarak ele alındı. Spesifik doğal proteinden bağımsız olarak, tüm amiloid birikintileri, 4,7 Å'luk sarmallar arası mesafeler ve 10-13 Å'luk ara tabakalar ile ortak bir  $\beta$ -tabaka konformasyonuna yanlış katlanmış çözünmeyen polipeptitlerle karakterize edilir.  $\beta$ -tabaka zincirlerinde katlanan polipeptitler bir protofilament oluştururken, bunların birçoğu birbirinin etrafında bükülerek transmisyon elektron mikroskopunda görülebilen 7,5-10 nm çapında bir amiloid fibril oluşturur (78). Amiloid birikintileri, polarize ışık mikroskobu altında tipik bir elma yeşili çift kırılımı veren, Kongo kırmızısı ile boyanan yapılardır. Amiloidoz genetik mutasyonlardan kaynaklanabileceği gibi öncü proteinin artan konsantrasyonu veya hücre dışı ortam koşullarındaki değişimlerinin etkisiyle de oluşabilir (80,81). Özellikle renal amiloidoz, glikozaminoglikanlar açısından zengin glomerüler bazal membran bileşimini tercih eder. Şimdiye kadar, 22 farklı lokalize amiloidoz formu tanımlanmıştır ve başlıca MSS, solunum yolu, mesane, deri ve korneayı tutmaktadır. Sistemik amiloidoz tipleri ise genellikle renal, kardiyovasküler ve gastrointestinal tutulumu tercih ederler (80).

Amiloidoz çeşitleri şu şekilde sınıflandırılabilir:

1. Transtiretin (TTR), fibrinojen A $\alpha$ , ApoAI, ApoAII, ApoAIV, ApoCII, ApoCIII, lizozim, gelsolin,  $\beta$ 2-mikroglobulin ( $\beta$ 2M) gibi amiloid öncülerinin genetik varyantlarına bağlı kalıtsal formlar ve sistatin.

2. Monoklonal immünglobulin (Ig) hafif zincirlerinin (AL), nadiren Ig ağır zincirlerinin (AH) veya her ikisinin (AHL) aşırı ekspresyonu ile edinilmiş plazma hücre bozukluklarına bağlı birincil formlar.

3. SAA veya CRP üretimi ve progresif birikim gibi akut faz reaktanlarının sentezini artıran kronik enflamatuvar süreçlere bağlı sekonder amiloidoz (AA).

4. Yanlış katlanan saf tip TTR'ye bağlı senil amiloidoz.

5. A $\beta$ 2M saf tip, özellikle hemodiyaliz ile RRT altındaki hastalarda görülür (80).

Amiloidozda renal tutulum, ışık mikroskopunda kapiller ve mezangial amorf materyal birikimi ile temsil edilirken önemli miktarda olduğunda nodüler bir görünüm alabilir. Yine de başlıca glikozaminoglikanlardan oluşan Kimmestiel-Wilson'ın diyabetik nefropati nodüllerine kıyasla periyodik asit-schiff (PAS) ile zayıf bir boyanma görünmektedir. Gelişmiş amiloidoz birikintileri ayrıca tübülointerstisyel bölgede yer alabilir, tübüler atrofiye ve interstisyel fibrozise yol açabilir. AA amiloidozda kompleman,

fibrinojen, Ig veya hafif zincirler saptanmadan, farklı amiloidoz tipleri arasındaki ayırıcı tanı, biyopsi örneklerinde immünfloresan yardımıyla sağlanabilir (80). Renal amiloid prognostik skoru (RAPS), glomerüller, vasküler ve interstisyel amiloid A birikiminin yanı sıra glomerüller skleroz, interstisyel enflamatuvar infiltrasyon, fibrozis ve tübüler atrofiyi hesaba katmıştır. RAPS derece III olan hastalarda renal sağkalım önemli ölçüde daha düşük olmasına rağmen, ileri analizlerde, RAPS derecesi ve glomerüller amiloid birikimi, sırasıyla başlangıç GFH düzeyi ve proteinüri ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, yalnızca yoğun glomerüller amiloid birikiminin SDBH gelişimi için bağımsız bir belirteç olduğu bildirilmiştir (80,82).

Nefrotik sendrom, proteinüri (esas olarak albüminüri) ve diüretiklere dirençli ödem ile ilişkili hipoalbuminemi renal amiloidozun tipik bir sunumudur. Amiloidin ana interstisyel veya vasküler birikimi olduğunda, klinik sunum minimal proteinüri ile farklılık gösterebilir ancak GFH'de belirgin bir azalma olabilir. KBH, glomerüller yerine tubulointerstisyel birikim baskın olduğunda daha yavaş ilerleme eğilimindedir (80).

Kolşisin tedavisi geliştirilmeden önce FMF hastalarında amiloidoz gelişimi çok daha yaygın görülmekteydi. FMF'deki amiloidoz, akut faz reaktanı olan SAA'nın proteolizisi ile oluşan AA amiloidin doku birikiminin sonucudur. SAA'nın aşırı üretimi, hücre dışı fibriller proteinin birikmesine ve amiloidoz gelişimine yol açar (62).

FMF'de amiloidozun klinik prezentasyonu çoğunlukla renaldir. Proteinüri ve nefrotik sendromdan KBH'ye ve SDBH'ye ilerleyebilir. On dört ülkedeki 35 merkezden toplanan 2482 FMF hastasını içeren bir çalışmada, vakaların %11,4'ünde amiloid nefropatisi görüldüğü bildirilmiştir (83).

Böbrek hasarı için risk faktörleri, M694V homozigotluğu, kolşisin direnci veya uyumsuzluğu, kas-iskelet atakları, teşhis gecikmesi, hastalık süresi ve kronik enflamasyondur (59,84). Sistemik AA amiloidozu FMF'de önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir, bu nedenle tanımlanmış risk faktörleri olan hastalar titizlikle izlenmelidir (Tablo 2.18). AA amiloidoz tanısı konulduktan sonra ortanca beş yılda SDBH geliştiği ve 5 yıllık sağkalım oranının %50 olduğu bildirilmiştir (85,86).

**Tablo 2.18.** AA amiloidoz için risk faktörleri

Erkek cinsiyet
Çok sık atak görülmesi yılda $\geq 20$
Artrit
AA amiloidoz için aile öyküsü
Kronik enflamasyon
M694V homozigot mutasyonu
Türkiye, Orta Doğu, Ermenistan kökenli olmak
SAA $\alpha/ \alpha$ genotipi

AA: Amiloid A, SAA: Serum amiloid A

### 2.5.9. Ailevi akdeniz ateşi ve böbrek nakli

FMF hastalarında sekonder amiloidoz, en yaygın ve şiddetli böbrek komplikasyonu olup özellikle etkin tedavi edilmeyen hastalar SDBH riski altındadır. Ülkemizde 2021 yılı içerisinde böbrek nakli yapılan hastaların %1,48'ini amiloidoz nedenli SDBH gelişen hastalar oluşturmaktadır (7).

Böbrek naklinden sonra allograft sağkalımı FMF ile ilişkili amiloidozda diğer SDBH nedenlerine göre daha kötü prognoza sahip olduğunu bildiren yayınlar olduğu gibi iki grup arasında fark olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur (Tablo 2.19) (87–89). FMF tanılı hastalarda böbrek nakillerine dair yapılan çalışmalar aşağıda özetlenmiştir:

**Bitik ve arkadaşları:** Bitik ve arkadaşları 1994-2021 yılları arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi'nde retrospektif olarak taradığı 31 FMF tanılı böbrek nakilli hastanın %42'si kadın olup ortalama nakil yaşının 31 olduğu görülmüş. Nakillerin %26'sı kadavradan yapılmış olup hastaların nakil öncesi ortalama diyaliz süresi 2 yıl (0-8) olarak bulunmuş. Hastaların 5 ve 10 yıllık sağkalımları sırasıyla %84, %48 iken 5 ve 10 yıllık allograft sağkalımlarının sırasıyla %71, %45 olduğu görülmüş. Kontrol grubundaysa 5 ve 10 yıllık hasta sağkalımları sırasıyla %100, %71 iken 5 ve 10 yıllık allograft sağkalımları sırasıyla %79, %63 olarak saptanmış. FMF grubunda 5 yılda hasta sağkalımı, kontrol grubundan önemli ölçüde daha düşükmüş ( $p=0,045$ ). FMF ve kontrol grupları arasında allograft ve hasta sağkalımı, 10 yıllık serum kreatinin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüş. FMF hastalarında uzun dönem



allograft sağkalım sonuçlarının kontrol grubuna göre daha olumsuz olduğu görülse de istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüş (90).

**Tatar ve arkadaşları:** Tatar ve arkadaşları 1999-2015 yılları arasında Türkiye’de retrospektif olarak taradığı 32 FMF tanılı böbrek nakilli hastanın ortalama nakil yaşı ve nakil öncesi hemodiyaliz süresi bilinmemekle birlikte nakillerin %40’ı kadavradan yapılmış. Hastaların 1,3 yıllık sağkalımları sırasıyla %100, %93,8 iken 1,3 yıllık allograft sağkalımlarının sırasıyla %100, %96,9 olduğu görülmüş. Çalışmada ortalama 7 yıllık takipte allograft sağkalımı %90’ın üzerinde bulunmuş (91).

Ortalama 7 yıllık takip süresi boyunca FMF grubunda 6 hasta (%18,7) ölmüş, 3 hastada (%9,3) allograft kaybı görülmüş. Kontrol grubundaysa 2 hasta (%8) ölmüş, 4 hastada (%16) allograft kaybı görülmüş ( $p=0,56$ ,  $p=0,23$ ). Ayrıca takipte enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatış oranı FMF tanılı hastalarda giderek artarak %81’e yükselirken, kontrol grubunda %52’de kalmış ( $p=0,02$ ). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, serideki enfeksiyon atakları FMF grubunda mortalite artışı ile sonuçlanmış (%18,7’ye karşı %8). Literatürle uyumlu olarak FMF grubunda ölümlerin %50’sinin nedeninin enfeksiyon olduğu görülmüş. FMF’li böbrek nakli hastaları ve primer GN hastaları benzer rejeksiyon ve allograft kaybı oranları olmasına rağmen, enfeksiyon sebepli hastane yatışı ve buna bağlı mortalite FMF grubunda daha sık görülmüş (91).

**Green ve arkadaşları:** Green ve arkadaşları 1995-2014 yılları arasında İsrail’de retrospektif olarak taradığı 20 FMF tanılı böbrek nakli yapılan hastanın %20’si kadın olup ortalama nakil yaşı  $43,8 \pm 14$  olarak belirlenmiş. Hastaların nakil öncesi ortalama diyaliz süresinin 29 (2-204) ay olduğu sonucuna varılmış. Nakillerin %35’i kadavradan yapılmış. Hastaların 5,10 yıllık sağkalımları sırasıyla %73, %45 iken 5,10 yıllık allograft sağkalımlarının sırasıyla %52, %40 olduğu görülmüş (88).

Tahmini 5, 10, 15 yıllık hasta sağkalım oranları, FMF tanılı hastalar için sırasıyla %73, %45 ve %39 iken kontrol grubu için sırasıyla %84, %68 ve %63 olarak bulunmuş ( $p=0,028$ ). FMF’nin, nakil sonrası ölüm riskini 2 kattan fazla artırdığı ve ilk yıl içinde enfeksiyon sebebiyle hastaneye yatış riskini 3 kattan fazla artırdığı görülmüş. FMF tanısı artmış mortaliteyle ilişkilendirilirken allograft sağkalımı gruplar arasında benzermiş. Nakilden sonraki ilk yıl içinde 2 hastada AA amiloidoz nüksü görülmüş. Yaş, cinsiyet,

diyaliz türü, donör tipi, donör yaşı ve kardiyak hastalık varlığının sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi görülmemiş. Hastalarda HT varlığı şaşırtıcı bir şekilde azalmış mortalite ile ilişkili bulunmuş (88).

**Keven ve arkadaşları:** Keven ve arkadaşları 1978-2003 yılları arasında Türkiye’de retrospektif olarak taradığı 17 FMF tanılı böbrek nakilli hastanın %41’i kadın olup ortalama nakil yaşının 28,8 yıl olduğu görülmüş. Hastaların nakil öncesi ortalama diyaliz süresine ait veri bulunmamakla birlikte nakillerin %6’sı kadavradan yapılmış. Hastaların 1,5 yıllık sağkalımları sırasıyla %94, %90 iken 1,5 yıllık allograft sağkalımlarının sırasıyla %93, %89 olduğu görülmüş (92).

Çalışmada 431 nakil hastasında FMF tanılı 17 (%3,9) hastanın sonuçları 209 kontrol hastasıyla karşılaştırılmış. Bir ve beş yıllık serum kreatinin değerleri, hasta ve allograft sağkalımları benzer olarak bulunmuş. Nefrotik düzeyde proteinüri (%12) ile başvuran iki allograft alıcısında amiloidoz nüksü belgelenmiş, bunlardan birinde nüks nedeniyle allograft kaybı görülmüş. Ayrıca düşük dozda bile idame kolşisin kullanımının, allograftta amiloidoz tekrarını önlemede etkili görüldüğü belirtilmiş (92).

**Abedi ve arkadaşları:** Abedi ve arkadaşları İran’da retrospektif olarak taradığı 18 FMF tanılı böbrek nakilli hastanın %33,3’ü kadın olup ortalama nakil yaşına dair veri bulunmamaktadır. Nakillerin hepsinin canlı donörden yapıldığı ve hastaların nakil öncesi ortalama diyaliz süresinin 9,89 +/- 5,81 ay olduğu görülmüş. Hastaların 1 ve 5 yıllık sağkalımları sırasıyla %100, %88,88 iken 1 ve 5 yıllık allograft sağkalımlarının sırasıyla %94,4, %94,73 olduğu görülmüş. Hasta ve allograft sağkalım oranlarının kontrol grubu ve diğer çalışmalarla benzer olduğu sonucuna varılmış. Ayrıca düşük dozda bile idame kolşisin kullanımının, allograftta amiloidoz nüksünü önlemede etkili görüldüğü belirtilmiş (93).

**Sarıtaş ve arkadaşları:** Sarıtaş ve arkadaşları 2005-2018 yılları arasında Türkiye’de retrospektif olarak taradığı 27 FMF tanılı böbrek nakilli hastanın %67,7’si kadın olup çalışmada ortalama nakil yaşı ve nakil öncesi ortalama diyaliz süresi hakkında veri bulunmamaktadır. Nakillerin %30’u kadavradan yapılmış olup hastaların 1,5,10 yıllık sağkalımları sırasıyla %100, %95,8, %95,6 iken 1,5,10 yıllık allograft sağkalımlarının %96,2 olduğu görülmüş. Nakilden 1, 5 ve 10 yıl sonra allograft ve hasta sağkalım oranları

her iki grupta da benzer bulunmuş. Ayrıca hastalardaki en önemli ölüm nedeni enfeksiyon olduğu görülmüştür (89).

**Altındal ve arkadaşları:** Altındal ve arkadaşları 1991-2012 yılları arasında Türkiye’de retrospektif olarak taradığı 24 FMF tanılı böbrek nakilli hastanın %45,8’i kadın olup ortalama nakil yaşının 36,1 +/- 10,4 yıl olduğu görülmüş. Hastaların nakil öncesi ortalama diyaliz süresi bilinmemekle birlikte nakillerin %38’i kadavradan yapılmış. Hastaların 5,10 yıllık sağkalımları sırasıyla %87,5, %65,6 iken 5,10 yıllık allograft sağkalımlarının sırasıyla %95,8, %78,4 olduğu görülmüş. Tahmini 5 ve 10 yıllık allograft sağkalımı FMF ve kontrol gruplarında benzer sonuçlanmıştır. Beş ve on yıllık hasta sağkalımı FMF grubunda kontrol grubuna göre daha kısa olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca FMF grubunda ölen 5 hastanın hepsi sepsis sebebiyle ölmüş (94).

**Tablo 2.19.** FMF tanılı hastalarda yapılan böbrek nakillerini inceleyen çalışmalar

Referanslar	Çalışma tipi, yapıldığı ülke ve yılı	Hasta sayısı, (Kadın %)	Ortalama nakil yaşı	Nakil öncesi ortalama hemodiyaliz süresi (ay)	Kadavradan nakil (%)	Hasta sağkalımı	Allograft sağkalımı
Bitik, B., Hatipoğlu, B. ve ark. (90)	Retrospektif kohort, Türkiye, (1994-2021)	31 (%42)	31 (6,75)	2 (0-8)	%26	5 yıl: %84 10 yıl: %48	5 yıl: %71 10 yıl: %45
Tatar ve ark. (91)	Retrospektif kohort, Türkiye, (1999-2015)	32	Veri yok	Veri yok	%40	1 yıl: %100 3 yıl: %93,8	1 yıl: %100 3 yıl: %96,9
Green ve ark. (88)	Retrospektif kohort, İsrail, (1995-2014)	20 (%20)	43,8 ± 14	29 (2-204)	%35	5 yıl: %73 10 yıl: %45 (Tahmini oranlar)	5 yıl: %52 10 yıl: %40 (Tahmini oranlar)
Keven ve ark. (92)	Retrospektif kohort, Türkiye, (1978-2003)	17 (%41)	28,8	Veri yok	%6	1 yıl: %94 5 yıl: %90	1 yıl: %93 5 yıl: %89
Abedi ve ark. (93)	Retrospektif kohort, İran	18 (%33,3)	Veri yok	9,89 +/- 5,81	%0	1 yıl: %100 5 yıl: %88,88	1 yıl: %94,4 5 yıl: %94,73
Santaş ve ark. (89)	Retrospektif kohort, Türkiye, (2005-2018)	27 (%67,7)	Veri yok	Veri yok	%30	1 yıl: %100 5 yıl: %95,8 10 yıl: %95,6	1 yıl: %96,2 5 yıl: %96,2 10 yıl: %96,2
Altındal ve ark. (94)	Retrospektif kohort, Türkiye, (1991-2012)	24 (%45,8)	36,1 ± 10,4	Veri yok	%38	5 yıl: %87,5 10 yıl: %65,6	5 yıl: %95,8 10 yıl: %78,4

## 2.6. Romatoid Artrit

RA en sık görülen kronik enflamatuvar hastalıklardan biridir. Öncelikle eklemleri tutar, ancak romatoid nodüller, pulmoner tutulum veya vaskülit gibi eklem dışı belirtileri ve sistemik komorbiditeleri içeren bir sendrom olarak düşünülmelidir. Son yıllarda RA tedavisinde yeni terapötik ajanların ortaya çıkması, tedaviye erkenden başlanması, sınıflandırma kriterlerinin geliştirilmesi ve yeni etkili tedavi stratejilerinin uygulanması eklem ve sistemik tutulum sonuçlarını değiştirmiştir. Tüm bu yeni gelişmelere rağmen RA'da hala tam remisyonun net bir tanımı yoktur ve genellikle tedaviye ara vermek güçtür (95).

RA, hastalarda artmış morbidite ve mortaliteye neden olan kronik bir hastalıktır. Erken teşhis koymak, tedaviye erken başlamak ve enflamasyonu kontrol altına alarak ortaya çıkacak hasarı azaltmak veya önlemek oldukça önemlidir (95).

### 2.6.1. Epidemiyoloji

RA insidansı %0,5 ile %1 arasında olup, kuzey yarımkürede kuzeyden güneye ve şehirden kırsala doğru belirgin bir azalma gösterir (95).

Türkiye genelinde 2018 yılında yapılan bir prevelans çalışmasında RA genel prevelansı %0,56 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada en yüksek RA prevelansının 55-64 yaş arasında olduğu (%1,11) görülmüştür. Ayrıca RA prevelansının %2 ile en yüksek Karadeniz bölgesinde, en düşük Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde olduğu gözlemlenmiştir (96).

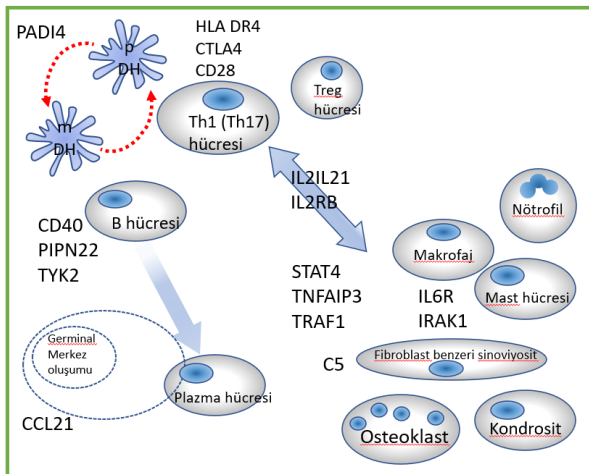
RA, kadınlarda erkeklerin iki katı sıklığında görülür ve her yaşta ortaya çıkabilmesine rağmen en yüksek insidans 50 yaşındadır. RA prevalansının ve insidansının artmakta mı yoksa azalmakta mı olduğu konusunda süregelen bir tartışma vardır. Bu değişikliğin çevresel risk faktörlerindeki varyasyonlarla açıklanıp açıklanamayacağı konusunda spekülasyon yapılabilir, ancak tek bir nedenin tespit edilmesi zor görünmektedir (97).

## 2.6.2. Etiyoloji

Ailede RA öyküsü, bireyde hastalığın görülme riskini üç ile beş kat arasında artırır (98). Ayrıca ikizlerde konkordans oranları artar, bu da patogeneizde genetik faktörlerin rol oynadığını gösterir (95,99). RA'da kalıtsallığın seropozitif RA için %40-65 olduğu, seronegatif hastalık içinse %20 civarında olduğu tahmin edilmektedir (95,100).

Tek nükleotid polimorfizmlerini kullanan genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, RA riskiyle ilişkili yüzden fazla lokus tanımlamıştır. Bunların bir kısmı diğer kronik enflamatuvar hastalıklarla paylaşılan bağışıklık mekanizmalarını içerir (Şekil 2.1) (95,101).

HLA-DRB1 geninin, RA gelişimi için esas genetik duyarlılığa sebep olan bölge olduğu bilinmektedir (102). Hastalıkla ilişkili aleller, peptit bağlama bölgesinde ortak amino asit dizilerini paylaşır. Ayrıca, bazı HLA genotipleri özellikle daha agresif eroziv hastalık ve daha yüksek mortalite ile ilişkilidir, bu da peptit bağlanmasının rolünün önemine işaret eder. Diğer genetik lokuslar ise, muhtemelen tek başına veya kümülatif olarak aracılık edilen, değiştirilmiş yardımcı uyarıcı yollar (CD28, CD40 gibi), sitokin sinyali, lenfosit reseptörü aktivasyon eşiği (PTPN22 gibi) ve doğuştan gelen bağışıklık aktivasyonu olarak sayılabilir (Şekil 2.1). Ortak epitopa sahip hastalarda RA riskinin artması, sitriline peptidlere karşı otoantikolar (Anti-CCP) ve IgG'ye karşı otoantikolar (RF) ile açıklanabilmektedir. RA için bu karakteristik otoantikolar, tanı sırasında hastaların %50-70'inde mevcuttur ve hastalık seyri boyunca pozitif kalabilir (95).



**Şekil 2.1.** Romatoid artrit ile ilişkisi gösterilmiş önemli genetik lokalizasyonlar (95)

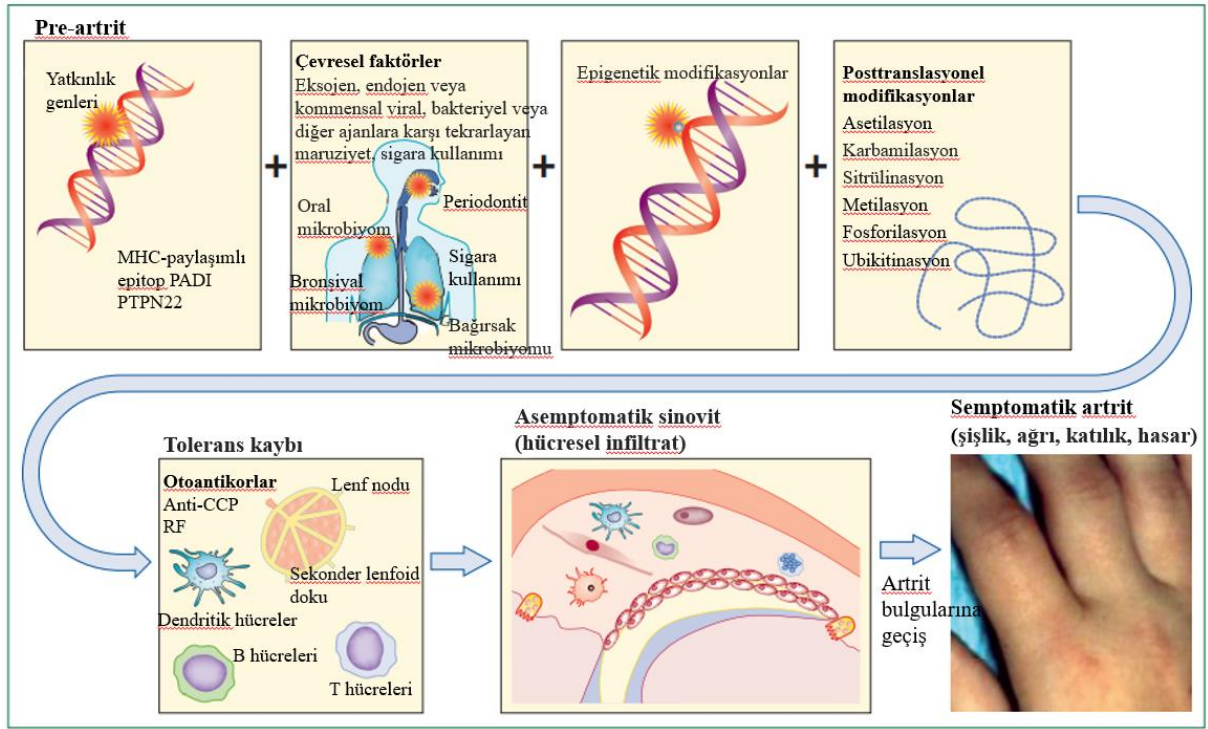
**Pdh:** Plazmasitoid dentritik hücre, **mdh:** Miyeloid dentritik hücre

Epigenetik mekanizmalar, muhtemelen çevresel ve genetik etkileri entegre ederek patogeneze katkıda bulunur. Son zamanlarda yapılan bir epigenom çapında ilişkilendirme çalışması, RA'da genetik riski artırabilecek on farklı şekilde metillenmiş pozisyon tanımlamıştır (95,103). Değiştirilmiş histon asetilasyon ve DNA metilasyonu, RA'da sinovyal fibroblastlar ve lökositlerin yapısını düzenleyebilir. MikroRNA'lar, yıkım için mRNA'yı hedefleyerek ek bir epigenetik yönü temsil eder, böylece hücresel tepkileri düzenler (95,104).

RA gelişiminin çevresel faktörlerle de ilişkisi vardır. Kanıtlanmış risk faktörleri arasında sigara kullanımı, düşük sosyoekonomik durum ve eğitim düzeyi yer alır (95,105,106).

Enfeksiyöz ajanların (*Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* ve EBV gibi), RA'yı genellikle moleküler taklit yoluyla tetiklediği öne sürülmektedir. Pek çok otoimmün hastalıkta olduğu gibi, artık mikrobiyomun hastalık riski ve ilerlemesi üzerindeki etkisine büyük bir ilgi bulunmaktadır (Şekil 2.2). Artritin hayvan modellerinden elde edilen veriler, bağırsak mikrobiyomunun artritte ve hastalığın gelişiminde önemli bir rol oynadığını öne sürmektedir (95,107,108).

Bir çalışmada, RA'da hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlarla tedavi sonucu hastaların oral ve gastrointestinal mikrobiyotalarında değişim yaşandığı gösterilmiştir (95). Bu tür gözlemlerin altında yatan mekanizmalar ve önemleri henüz tam olarak açıklanamamıştır (109).



Şekil 2.2. Romatoid artrit gelişim basamakları (95)

### 2.6.3. Patogenez

RA'da otoimmün yanıt patolojik ve heterojendir. Otoantikorların varlığı (seropozitiflik), daha ciddi semptomlar, eklem hasarı ve artmış mortalite ile ilişkilidir. Bu durum muhtemelen sitrülün içeren antijenler ile Anti-CCP'ler tarafından immün komplekslerin oluşumundan ve daha sonra yüksek kompleman aktivasyonuna yol açabilen RF'nin bağlanmasıyla kaynaklanmaktadır. Anti-CCP'ler, vimentin,  $\alpha$ -enolaz, fibronektin, fibrinojen, histonlar ve tip II kollajenler gibi self-protein üzerine sitrülünlü kalıntıları bağlayabilir. Bu bağışıklık tepkilerinin aktive olduğu doku belirsizdir, ancak RA'da sigara kullanımının rolü, akciğer ve sinovyal doku biyopsilerinde görülen sitrülünlü peptidlerin varlığı ile tutarlı olarak akciğer sık tutulan bir organdır (Şekil 2.2) (95).

Dolaşımdaki Anti-CCP'ler tanıdan 10 yıl öncesine kadar saptanabilir ve buna pre-romatoid artrit denir. Zamanla, özellikle eklem tutulumundan önce serum sitokin konsantrasyonlarında olduğu gibi Anti-CCP'lerin konsantrasyonu ve epitop çeşitliliği artar. Anti-CCP üreten B hücreleri sinovyumda ve dolaşımda bulunur. Anti-CCP'ler, makrofajları aktive ederek veya immün yolla osteoklastları aktive ederek patojenik olabilir ve bu yolla kemik kaybına sebep olabilir. Etkili tedavi ile hem RF hem de Anti-CCP konsantrasyonları

düŒer, ancak hastalar nadiren Anti-CCP negatif hale gelirken, RF daha kolay negatifleŒir. RF, makrofaj aktivasyonu ve sitokin aktivasyonunun indüklenmesi mekanizmalarında Anti-CCP'lerden daha aktif rol alır. Anti-CCP'ler, RF ile etkileŒime giren bađıŒıklık kompleksleri oluŒturabilir, böylece enflamatuvar ve yıkıcı tepki üzerindeki etkiyi artırabilir (95).

RA'da eklemde ŒiŒmesi, immün aktivasyona bağlı sinovyal membran enflamasyonunu yansıtır ve sinovyal bölmeye lökosit infiltrasyonu ile karakterizedir. RA'da sinovyal hücrelerin bileŒimi, dođuŒtan gelen bađıŒıklık hücrelerini (monositler, dendritik hücreler, mast hücreleri ve dođuŒal lenfoid hücreler) ve adaptif bađıŒıklık hücrelerini (TH -1, TH-17, B hücreleri, plazmoblastlar ve plazma hücreleri) içerir (95,110). Eklemde alınan biyopsilerden elde edilen bulgular miyeloid-dominant, lenfositik-dominant ve fibroid-dominant sinovyal alt tiplerin var olabileceğini düŒündürmektedir ki bu da terapötik öneme sahip olabilir (95,111).

Sinovyal bölmedeki enflamatuvar ortam, karmaŒık bir sitokin ve kemokin ağı tarafından düzenlenir. Klinik müdahaleler, bu bileŒenlerden TNF, IL-6 ve granülosit-monosit koloni uyarıcı faktörün süreç için gerekli olduğunu, diğerlerinin (IL-1 ve çeŒitli lenfokinler gibi) daha az önemli olabileceğini açıkça göstermektedir (95,112). Sitokinler ve kemokinler, endotel hücrelerini aktive ederek ve bađıŒıklık hücrelerini sinovyal kompartman içinde birikmesi için çekerek enflamatuvar yanıtın indüklenmesine veya Œiddetlenmesine yol açar. Aktive edilmiŒ fibroblastlar, biriken aktive T ve B hücreleri, monositler ve makrofajlarla birlikte, reseptör aktivatör nükleer kappa B ligandı (RANKL) ve RANK reseptörü aracılığıyla osteoklast oluŒumunu tetikler (95,113). Kıkırdak, periosteal sinovyal membran insersiyonu ve kemik arasındaki bağlantı noktasındaki alandan kaynaklanan kemik erozyonları meydana gelir. Kıkırdak, sitokinler tarafından uyarıldıktan sonra, katabolik etkilerle hasara uğrar. Kıkırdak matriksi, matriks metaloproteinazlar ve diğer enzimler tarafından parçalanır. Sitokinler, çeŒitli hücre içi sinyal iletim olaylarını, hücre dıŒı olaylar ile enflamasyon ve hasara yol ačan veya bunları Œiddetlendiren bir dizi genin aktivasyonu arasındaki aracılığı tetiklemek için aynı kökenli reseptörlere bağlanır (95).

Tüm bu bilgiler ışığında RA'nın muhtemelen, genetik olarak yatkın, epigenetik olarak deđiŒtirilmiŒ bir bireyde meydana gelen yaŒam tarzı ve çevresel etkilerin bir kombinasyonunun immünolojik yanıt deđiŒimine neden olduğu düŒünülebilir. Ek olarak enfeksiyöz ajanlar, T hücre aracılı otoimmünitenin geniŒlemesini ve net olmayan



mekanizmalar (nörolojik, vasküler, biyomekanik gibi) yoluyla eklem lokalizasyonuna yönlendirir. Kronik sinovite geçiş süreci, lökosit ve stromal hücre düzensizliği, kalp, kemik gibi çeşitli organları etkileyen daha geniş komorbiditelerle ilişkilidir. Enflamatuvar hücreler tarafından sinovyal infiltrasyon klinik belirtiler ve semptomlardan önce ortaya çıkabilir. RA tedavisinde organ hasarı sınırlı olarak geri dönüştürülebilir, bu sebeple organ hasarı gelişmeden tedaviye başlamak oldukça önemlidir (95).

#### **2.6.4. Genetik bulgular**

Ailede RA öyküsünün olması kişide hastalığın görülme olasılığını artırdığı uzun zamandır bilinmektedir ve RA'nın kalıtsallığının yaklaşık %60 olduğu tahmin edilmektedir. Hastalıkla ilişkili genleri belirlemeye çalışan erken dönem ikiz çalışmaları ve bağlantı analizleri kromozom 6 üzerindeki MHC bölgesindeki HLA DRB1 alellerini vurgulamıştır. HLA bölgesi, sınıf I ve sınıf II genleri içerir (HLA-DR, DQ ve DP) ve karşılık gelen MHC sınıf II molekülünün alfa ve beta zincirlerini üretir. Bu molekül, antijen sunan hücrelerde bulunur ve hücre dışı patojenlerin T hücrelerine sunumundan sorumludur. Buradaki olası patolojik durum bir immün yanıt ile sonuçlanır (114).

HLA-DRB1 alellerinin, RA'da genetik aktarımın en az %30'una katkıda bulunduğu düşünülmektedir (114). Hastalıkla ilişkili aleller, 'paylaşılan epitop' olarak adlandırılan, beş amino asitlik korunmuş bir diziyeye sahiptir. Paylaşılan epitop hipotezi, bu korunmuş dizilime sahip belirli alellerin, otoantijenlerin antijen sunan hücreler tarafından T hücrelerine yanlış sunumuna izin vererek RA patogeneziyle ilişkili olduğunu ve doğrudan katkıda bulunduğunu öne sürer, bu da bir T hücresi aracılı otoimmün yanıt ile sonuçlanır (115). Paylaşılan epitopun alelleri, RA duyarlılığı, artan hastalık ciddiyeti ve eklem dışı belirtiler geliştirme riskinin artmasıyla güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Bu alellerin, mevcut alellerin sayısı ile orantılı olarak artan RA duyarlılığı ve ciddiyeti ile bir gen dozajı etkisi gösterdiği görülmektedir (116).

RA'nın kalıtsallığını açıklamaya çalışan diğer çalışmalar, PTPN22, CTLA4 ve PADI4'ü içerenler gibi, paylaşılan epitopun dışında güçlü bir şekilde ilişkili lokuslar tanımlamıştır (114,117–119).

İngiliz toplumunda, 2007 yılında RA'yı içeren kapsamlı bir genom çalışması yapılmıştır (120). Çalışma, HLA-DRB1 lokusunun RA ile yerleşik ilişkisini ve HLA-DRB1 olmayan lokuslar arasında daha önce Begovich ve arkadaşlarının çalışmasıyla desteklediği PTPN22 geninin, RA duyarlılığı ile açık ara en anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulundu. Bu çalışmada HLA-DRB1 alelleri ile birlikte RA'nın genetik bileşeninin %50'sinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yine aynı çalışmada orta derece hastalıkla ilişkili başka varyantlar tanımlandı. Özellikle IL-2 reseptörünün alfa ve beta zincir bölgelerine bir SNP eşlemesi dikkate değerdir. IL-2 reseptörü, T hücrelerinin IL-2 stimülasyonunu düzenlemekten sorumludur ve bu nedenle otoimmün tepkileri inhibe etmek için önemlidir. STAT4'teki bir varyantın yanı sıra bu SNP, SLE ve tip 1 DM dahil olmak üzere diğer bazı otoimmün ilişkili hastalıklara duyarlılıkla ilişkilendirilmiştir. Bu durum otoimmün bozuklukların altında yatan ortak bir etiyoloji olduğunu düşündürmektedir (114,117,120).

### **2.6.5. Klinik bulgular**

Tipik olarak RA tanımlı hastalar, en çok ellerin metakarpofalangeal (MKF) ve proksimal interfalangeal (PIF) eklemlerinde belirgin olan simetrik poliartiküler eklem ağrısı ve şişliği ile başvururlar. Erken hastalıkta yaygın olarak etkilenen diğer bölgeler arasında bilekler, baş parmaklar ve ayak parmaklarının metatarsofalangeal (MTF) eklemleri bulunur. Orta/büyük eklemlerin artritidir dirseklerde, omuzlarda, ayak bileklerinde ve dizlerde erken ortaya çıkabilir ve daha şiddetli hastalık ile ilişkilidir. Simetrik küçük eklem poliartriti RA hastalarında en sık görülen sunum olsa da daha nadir görülen tutulumları da tanımak önemlidir. Monoartiküler artrit atipik bir sunumdur ancak nadiren de olsa karşımıza çıkabilir (121).

Palindromik romatizma, bir veya birkaç eklemde saatler ile günler boyunca etkilendiği, tipik olarak ellerin küçük eklemlerini içeren ve birbirini izleyen semptomsuz dönemlerle değişen, epizodik ani başlangıçlı eklem ağrısını tanımlar. Bu sunuma sahip hastaların üçte ikisinde RA gelişir (122). Nadiren, hastalar yaygın ağrı, bilateral karpal tünel sendromu, kilo kaybı, gelişme geriliği veya enflamatuvar tipte organ tutulumu gibi kalıcı eklem dışı semptomlarla da başvurabilirler. Artrit semptomları tipik olarak sabahları daha kötüdür ve hastalar genellikle 30 dakikadan uzun süren ağrı ve tutukluk bildirirler, bu durum gün boyunca aktivite ile düzelme eğilimindedir. Hastalar genellikle ılık su ile duş alınca ve

sıcak iklimlerde ağrıların azaldığını ifade ederler. RA'nın diğer mevcut sistemik özellikleri arasında yorgunluk, miyalji, kilo kaybı, subfebril ateş ve depresyon yer alır. Fizik muayenede hastalarda eklem şişliği ve/veya etkilenen eklemlerde hassasiyet gözlenir. Ağrı veya şişlik nedeniyle hareket açıklığı sınırlanabilir. Büyük eklem tutulumu, özellikle dizde tespit edilebilir ve eklem efüzyonlarına neden olabilir (121).

Orta veya büyük eklem efüzyonunun artrosentezi veya eklem aspirasyonu hem terapötik hem de tanısal olabilir. Sinovyal sıvıda, 2000-10000/mm<sup>3</sup> aralığında yüksek lökosit sayıları ve %50'den fazla nötrofil içeren bir enflamatuvar içerik olması beklenir (121). Hücre sayımına ek olarak, enfeksiyonu veya kristal artropatiyi dışlamak için her zaman gram boyama, kültür ve kristal analizi yapılmalıdır.

El ve el bilekleri, ayak ve ayak bilekleri dahil olmak üzere yaygın olarak etkilenen eklemlerin radyografileri tanı için yardımcı olabilir. En erken bulgular periartiküler yumuşak doku şişliği, periartiküler osteopeni ve eklem efüzyonlarıdır. Başlangıçta ellerin küçük eklemlerindeki eklem aralıkları normal olabilir ancak devam eden kıkırdak yıkımı ile eklem boşlukları simetrik olarak daralır. Erozyonlar genellikle, kıkırdakla kaplı olmaması sebebiyle erken kemik hasarına açık bir alan olan intrakapsüler eklem kenarlarında başlar. Büyük bir çalışma, tanı sırasında hastaların %30'unda, tanıdan 3 yıl sonra ise %70'inde radyografik olarak doğrulanmış erozyonların mevcut olduğunu göstermiştir (121,123).

İlerlemiş hastalıkta radyografilerde ulnar deviasyon, subluksasyon ve ardından füzyon görülebilir. Ultrasonografi, özellikle Doppler ile erken enflamatuvar artrit in saptanmasında yararlı olan başka bir tanı aracıdır. Bilgisayarlı tomografi (BT), kemik patolojisini göstermek için yararlı olabilir. Ancak manyetik rezonans görüntüleme (MRG), sinovyal, yumuşak doku tutulumunu ve kıkırdak kusurlarını görselleştirme konusunda BT'ye, erozyonların erken saptanmasında radyografilere göre üstündür. MRG kemik iliği ödemi, sinovyal hipertrofiyi ve pannus oluşumunu kemik erozyonlarının başlangıcından önce tespit edebilir, bu sayede oldukça avantajlı bir görüntüleme yöntemi olarak kabul edilir (121).

### **Eklem dışı belirtiler**

Simetrik sinovyal eklemlerin enflamatuvar bir eklem hastalığı olarak tanımlanmasına rağmen, RA'da eklem dışı tutulum yaygındır. Bir İtalyan çalışmasında, RA tanılı hastaların

%40'ında hastalıklarının seyri sırasında bir noktada eklem dışı tutulum olduğu görülmüştür (124). Eklem dışı tutulum hastalık başlangıcından sonraki herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir ve bu belirtilerin varlığı, artan mortalite ile ilişkilidir. RA'da eklem dışı organ tutulumu, şiddetli, aktif hastalığı olan, RF veya Anti-CCP antikor pozitifliği ve HLA-DR4 pozitifliği olan hastalarda daha sık görülür (121).

RA'da eklem dışı tutulumlar, tendonlar, bağlar ve fasya ile birlikte deri, göz, kalp, akciğer, böbrek, sinir ve gastrointestinal sistemin (GİS) tutulumunu kapsar. En sık görülen oküler belirtilerden biri, yanma, kaşıntı, göz arkasında basınç veya gözde kumlanma hissi ile ortaya çıkan keratokonjonktivittir. Bir diğer oküler tutulum şekli olan sklerit ise, skleranın yoğun ağırlı enflamasyonu ile karakterize olan, daha az görülen fakat daha agresif bir süreçtir (121).

RA'da plöropulmoner tutulum sıktır ve rutin akciğer grafisinde plevral efüzyon saptanabilir. Plevral efüzyonlu hastalar asemptomatik olabilir ve efüzyon genellikle kendiliğinden veya eklem hastalığının tedavisi ile düzeldiğinden tedavi gerektirmez. Tipik olarak uzun süredir devam eden RA hastalığı olan ve deri altı romatoid nodülleri olan hastalarda akciğer nodülleri ortaya çıkabilir. Romatoid pulmoner nodüllerin prognozu genellikle iyidir, ancak özellikle sigara öyküsü olanlarda malignite açısından izlem gereklidir. Diğer bir yaygın akciğer bulgusu ise RA'da akciğer tutulumunun en ciddi şekli olan İAH'dir. Erkek cinsiyet, ileri yaşta hastalık başlangıcı ve daha şiddetli hastalık aktivitesi olan hastalarda İAH gelişme riski daha fazladır (121).

RA'nın sistemik enflamatuvar doğası göz önüne alındığında, bu hastalardaki en büyük kardiyak endişe aterosklerozdur. RA'lı hastalarda, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği ve kardiyovasküler ölüm riski daha yüksektir. RA'da osteoporoz, sistemik ve lokal enflamasyon, eklem hasarı ve ağrı nedeniyle hastanın immobilizasyonu, eş zamanlı glukokortikoid kullanımı gibi faktörlerden kaynaklanır (121).

RA'da hematolojik anormallikler yaygındır ve kemik iliği baskılanması hem hastalık süreçlerinden hem de tıbbi tedaviden kaynaklanabilir. Klinik olarak bu anemi, lökopeni, nötropeni, eozinofili, trombositopeni veya trombositoz olarak ortaya çıkabilir. Kronik hastalık anemisi, demir eksikliği anemisi ile birlikte ortaya çıkabilen ve hastalık kontrolünün iyi yapılması ile düzelme eğiliminde olan en yaygın anormalliktir (121).

Mononöritis multipleks, en az 2 ayrı, görünüşte rastgele sinir alanına zarar veren asimetrik bir duyuşal ve/veya motor periferik nöropatidir. Mononöritis multipleks DM'de sık görülür, ancak RA gibi vaskülitik süreçlerde de gözlenebilir. Splenomegali, Felty sendromu ile birlikte veya kendi başına ortaya çıkabilen başka bir RA prezentasyonudur. Felty sendromu, artrit, nötropeni ve splenomegali üçlüsü ile karakterize olan RA'nın ciddi bir komplikasyonudur (121).

### **2.6.6. Laboratuvar bulguları**

RA tanılı hastalarda mevcut enflamasyon sebebiyle CRP ve ESH genellikle yüksek bulunur. Bu değerlerin aktif hastalık veya atak dönemlerinde artması beklenirken, tedavinin başarılı olduğu durumlarda da azalması beklenir. Ancak bu akut faz reaktanları birçok sebeple artabilirken bazen de tedaviye dirençli olarak yüksek kalabilmektedir. Tanı ve tedavi izleminde yardımcı olsalar da mutlaka klinik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir. RA tanılı hastaların yaklaşık %40'ında ESH ve CRP'nin normal olabileceği bilinmelidir (125).

RA tanılı hastaların çoğunda RF ve Anti-CCP pozitif bulunur. Bu değerlerin pozitifliği genellikle kötü prognoz olarak değerlendirilir. RF'ler, IgG'nin Fc kısmına bağlanan antikorlardır ve bu nedenle RA dışındaki durumlarda da (diğer romatizmal hastalıklar, enfeksiyonlar, maligniteler ve sağlıklı bireylerde) görülebilir. RA'da RF'nin genel duyarlılığı %69 iken özgülüğünün %85'e ulaştığı bildirilmiştir. Anti-CCP testi ise yaklaşık %67'lik bir duyarlılıkla birlikte, %97 ile RA için son derece yüksek bir özgülüğe sahiptir (121,126).

RF ve Anti-CCP birlikte pozitifliği, RA için çok yüksek bir özgülüğe ve pozitif prediktif değere sahiptir. RF ve Anti-CCP antikorlarının ilişkisi ve sonrasında RA gelişimi iyi tanımlanmış olsa da araştırmalar Anti-CCP antikorlarının RF'den yıllar önce ve RA semptomlarının başlangıcından önce tespit edilebileceğini göstermiştir (121,127). Anti-CCP antikor pozitifliği, RF varlığından bağımsız olarak, kemik erozyonlarının gelişimi ve hastalığın radyolojik ilerlemesi ile de ilişkilidir. Bu nedenle, semptomatik, atipik enflamatuvar artrit ve yüksek titrede anti-CCP antikor pozitifliği olan hastaların dikkatle izlenmesi önerilir (121).

Seronegatif RA hastalarında belirgin eklem ağrısı ve şişliği olabilir, ancak seropozitif hastalara göre eroziv eklem hastalığı geliştirme olasılığı daha düşüktür. Ancak seronegatif hastaların geç tanı alması sebebiyle tanı anında yüksek hastalık aktivitesine sahip olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Tanı anında ortaya çıkabilecek ve sistemik enflamasyonu yansıtan diğer laboratuvar bulguları arasında yüksek ESH ve/veya CRP, kronik hastalık anemisi, trombositoz ve hipoalbuminemi yer alır (121).

Bu bilgiler ışığında laboratuvar değerlerinin mutlak öneme sahip olduğu ancak %100 duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olmadığı bilinmelidir. Tanı ve tedavi izleminde yardımcı olabileceği unutulmamalıdır. Ancak laboratuvar değerlerinin tek başına değerlendirilmemesi mutlaka klinik korelasyon sağlanması gerektiği bilinmelidir.

#### **2.6.7. Sınıflandırma kriterleri**

RA için kesin bir tanı kriteri yoktur. Tipik hasta, yakın zamanda ortaya çıkan hassas ve şiş eklemler, sabahları eklem katılığı, yüksek CRP ve/veya ESH değeri ile başvurur. Ancak bu sunum RA'ya özgü değildir. Reaktif artrit (ReA), osteoartrit (OA), psöriatik artrit (PsA), enfeksiyöz artrit veya ek düşündürücü belirtiler, semptomlar (örneğin, döküntü, ağız içi ülserler, alopesi, Raynaud fenomeni, Sicca sendromu, ANA pozitifliği, kas enzimi yüksekliği) varsa bağ dokusu hastalıkları gibi diğer artrit nedenleri dikkate alınmalıdır. Bir kısım hastada ilk başvuruda spesifik bir tanı konulamayarak sınıflandırılmayan artrit grubunda değerlendirilir (95).

RA için yeni sınıflandırma kriterleri, ACR tarafından 2010 yılında sunulmuştur (Tablo 2.20) (128). Bununla birlikte, sınıflandırmanın tanı ile eş anlamlı olmadığı akılda bulundurulmalı ve bu kriterler teşhisi desteklemek için kullanılmalıdır (95).

**Tablo 2.20.** Amerikan Romatoloji Topluluğu (ACR) 2010 RA sınıflandırması (128)

	Puan
<b>A. Eklem tutulumları</b>	
1 büyük eklem	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (büyük eklem tutulumu ile birlikte veya tek başına)	2
4-10 küçük eklem (büyük eklem tutulumu ile birlikte veya tek başına)	3
>10 eklem (en az 1 küçük eklem)	5
<b>B. Seroloji</b>	
Negatif RF veya negatif Anti-CCP	0
Düşük titrede pozitif RF veya düşük titrede pozitif Anti-CCP	2
Yüksek titrede pozitif RF veya yüksek titrede pozitif Anti-CCP	3
<b>C. Akut faz reaktanları</b>	
Normal CRP ve normal ESH	0
Anormal CRP veya anormal ESH	1
<b>D. Semptomların süresi</b>	
<6 hafta	0
≥6 hafta	1

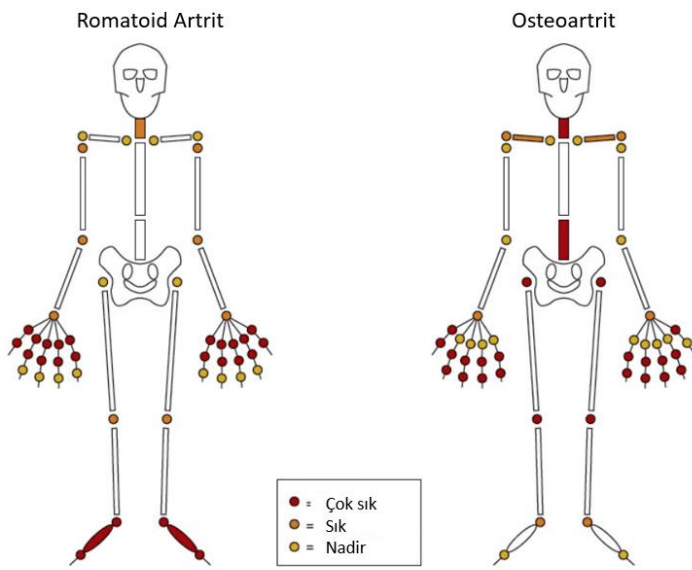
Toplam puanın  $\geq 6$  olması RA lehine değerlendirilir. **RF:** Romatoid faktör, **Anti-CCP:** Anti-siklik sitriline peptid antikor, **CRP:** C-Reaktif protein, **ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı

Yetersiz tedavi edilen RA hastalarında vaskülit veya İAH dahil olmak üzere çeşitli eklem dışı belirtiler olabilir. Ayrıca, RA'nın kronik enflamatuvar durumuna sekonder olarak amiloidoz, lenfoma ve KVH gelişebilir. Tüm bu riskler, modern tedavi stratejileriyle çarpıcı bir şekilde azalmış görünmektedir (95,129). Ancak tedavide kullanılan metotreksatın, romatoid nodüllerden ayırt edilemeyen nodülozu indükleyebileceği, TNF inhibitörlerinin psöriazis benzeri lezyonlara neden olabileceği unutulmamalıdır (95). Bu belirtiler, ilaçlar kesildikten sonra azalır.

### Ayırıcı Tanılar

Hastalar, devam eden, poliartiküler ya da oligoartiküler eklem ağrısı ile başvurduğunda, dikkate alınması gereken birçok teşhis vardır ve RA, öncelikle OA'dan ayırt edilmelidir. OA, tekrarlayan hareket, travma, ağırlık taşımaya bağlı zorlanma ve/veya yaştan kaynaklanan "aşınma ve yıpranma" artritisi olarak tanımlanan dejeneratif bir artritistir. OA

tanılı hastalarda, 30 dakikadan az sürmesi beklenen sabah tutukluğu olabilir. Eklem ağrısı, kullanımla artar ve istirahatle hafifler. OA en sık kalça ve dizlerin ağırlık taşıyan eklemlerini, servikal ve alt lomber omurgayı etkiler. OA’da, distal interfalangeal (DİF), PİF, birinci MKF ve birinci MTF eklem tutulumu çok sıktır. RA'dan farklı olarak OA, sinovit yerine kemik ve eklem büyümesi ile kendini gösterir. Heberden ve Bouchard düğümleri, sırasıyla DİF ve PİF eklemlerinin kemiksi genişlemeleridir. Bu, erken RA'da sıklıkla görülen PİF/MKF eklemlerinin fuziform şekilde şişmesi ve RA'nın geç döneminde kaydedilen interosseöz kas atrofisi ile ulnar deviasyon ve MKF subluksasyonu ile tezat oluşturur (121). RA ve OA eklem tutulumları şekil 2.3’te gösterilmiştir.



**Şekil 2.3.** Romatoid artrit ve osteoartrit eklem tutulumları

PsA; seronegatif enflamatuvar artrit, daktilit, psöriazis, sakroileit veya spondiliti düşündüren bel ağrısı öyküsü olan distal (DİF) artrit varlığında düşünülmelidir. Tırnakta pitting veya onikolizis olması da bu tanıyı destekleyebilir (121).

Genç kadınlarda simetrik poliartiküler eklem ağrısı ve şişliği ilk olarak SLE’yi düşündürmelidir. Mukozal ülserlerin, fotosensitivitenin, döküntünün veya Raynaud fenomeni öyküsünün varlığı bu tanıyı desteklemeye yardımcı olacaktır (121).

Gut veya psödogut gibi kristal artropatiler de ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Yüksek riskli hastalarda akut olarak gelişir ve etkilenen eklemler hassas, kırmızı ve sıcaktır. Diüretik kullanan, alkol tüketim öyküsü olan, yakın zamanda ameliyat olmuş veya ilaç değişikliği



yapılmış yaşı erkek hastalarda akut gut akla gelmelidir. Tanı için altın standart eklem aspirasyonunda bulunan ürat veya kalsiyum pirofosfat kristallerinin varlığına dayanmasına rağmen, tofus varlığı uzun süredir devam eden hiperürisemiye işaret edebilir (121).

Hemokromatozis klinik olarak MKF ve bilek artrit ile birlikte RA'ya benzer; tipik olarak ikinci ve üçüncü MKF'ler erken hastalıkta etkilenir. Hastalar genellikle daha genç erkek bireylerdir ve şüphelenilmesi durumunda, serum demir parametreleri ve HFE genotiplenmesi çalışılmalıdır (121).

Akut başlangıçlı monoartritte enfeksiyöz artrit her zaman düşünülmelidir. Özellikle glukokortikoid kullanımı, immünsüpresif bir durum, DM veya yakın zamanda geçirilmiş cerrahi, travma gibi eşlik eden komorbiditelerin varlığında akla gelmelidir. Enfeksiyöz artrite özgü olmasa da ateş ve lökositöz bulunması da tanıyı destekleyebilir. Septik artrit ortopedik bir acil durum olarak kabul edildiğinden, ampirik antibiyotiklerle birlikte hücre sayımı ve sıvı kültürü için artrosentez genellikle gereklidir (121).

### **2.6.8. Romatoid artrit ve böbrek**

RA'da geliştirilen etkin tedaviler sonrası primer böbrek tutulumu oldukça azalmıştır. Eski tedavi yöntemlerine bağlı ya da kontrolsüz RA'ya bağlı böbrek tutulumu etkin tedavi araçları bulunmadan önce sıkça görülen bir durum olmuştur. RA tanılı hastalarda böbrek tutulumu, RA ilişkili (sekonder amiloidoz, mezangiyal GN ve artmış KVH riski ilişkili) ve ilaç nefrotoksitesi ilişkili olarak ayrılabilir. RA'da kontrol altında olmayan sistemik enflamasyon, mezangiyal proliferatif GN veya sekonder amiloidoza yol açabilmektedir (130).

RA'da böbreğin birçok bölgesi verilen tedaviden veya RA'nın kendisinden etkilenebilir. Bu bölgeler glomerulus, vasküler yapı, tübüller ve interstisyumu içerir (Tablo 2.21). Proteinüri düzeyi, aktif üriner sediment ve klinik semptomlar RA'da renal histolojiyi tam olarak öngörmez. Bu nedenle, açıklanamayan KBH veya proteinüri saptanırsa, tanı için böbrek biyopsisi gereklidir. RA tanılı hastalarda yapılan otopsi çalışmaları mezangiyal proliferatif, membranöz GN ve kresentik GN'yi tanımlasa da bu hastalarda klinik ve

laboratuvar olarak böbrek fonksiyonunda önemli ölçüde bir bozulma bildirilmemiştir (130,131).

**Tablo 2.21.** Romatoid artrit tanılı hastalarda renal tutulum tipleri (130)

<b>Glomerülonefritler</b> -Mezengial GN -İmmünglobulin A mezengial GN -Membranöz GN İlaç ilişkili İlaç ilişkili olmayan -Minimal değişiklik hastalığı -Fokal segmental glomerülosklerozis
<b>İnterstisyel nefrit</b> -SOAEİ ilişkili
<b>Papiller nekrozis</b> -İlaç ilişkili
<b>Romatoid vaskülit</b>
<b>Renal amiloidozis</b>
<b>Kardiyovasküler sebepli böbrek yetmezliği</b> -İleri yaş -Hipertansiyon -Diabetes mellitus

**GN:** Glomerülonefrit, **SOAEİ:** Steroid olmayan antienflamatuvar ilaç

Amiloid A proteininin böbreklerde birikimi, eskiden etkin tedavi almayan RA hastalarında nefrotik sendromun yaygın bir nedeni olarak görülmekteydi. Akut faz reaktan öncü proteini olan SAA; TNF, IL-1 ve IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinlere yanıt olarak hepatositler tarafından sentezlenir. Kronik olarak artan SAA seviyeleri, sekonder amiloidoz, özellikle SAA aleline sahip genetik olarak duyarlı hastalarda görülür. Amiloid, glomerüllerde, kan damarlarında, peritübüler alanda ve böbreğin interstisyumunda birikebilir. Hastalar klasik olarak proteinüri ve artmış serum kreatinin düzeyi ile başvurur ve ilerleyici böbrek yetmezliği gelişebilir. Ayrıca RA tanılı hastaların kanında ve sinovyasında

artan seviyelerde görülen IL-6, mezangiyal hücreler için bir büyüme faktörü olabileceği düşünülmektedir (130).

Böbrek belirtilerinin prevalansı, daha az sekonder amiloidoza ve daha az ilaç toksisitesine neden olan tedavi yöntemleri sayesinde yıllar içinde belirgin bir azalma göstermiştir. Penisilamin, busilamin, altın ve siklosporin gibi daha eski hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD) RA'lı hastalarda renal toksisiteye ciddi katkıda bulunmaktaydı, ancak bunlar günümüzde çok nadiren kullanılmaktadır. Metotreksatın birinci basamak DMARD olarak kabul edilmesi, kronik SOAEİ kullanımının azalması, biyolojik ilaçların ortaya çıkması ve hedefe yönelik tedavi stratejisi RA'nın tedavisini iyileştirmekle kalmadı, aynı zamanda kronik enflamasyonun neden olduğu böbrek tutulumu olasılığını da azalttı. Günümüzde RA hastalarında KBH, RA hastalığının ciddiyetinin yanı sıra HT ve insülin direnci gibi kardiyovasküler metabolik risk faktörleriyle de ilişkili olarak görülmektedir. Ayrıca RA hastalarında KBH'nin varlığı, KVH ilişkili ölüm riskini önemli ölçüde artırır. KBH tanılı RA hastalarında, advers olayları önlemek için SOAEİ, metotreksat ve tofasitinib gibi ilaçların dozlarının ayarlanması veya bu ilaçlardan kaçınılması gerekmektedir. Leflunomid, sülfasalazin, hidroksiklorokin ve çoğu biyolojik ajan, KBH ve SDBH hastalarında doz ayarlaması gerektirmeden güvenli ve etkili olarak kullanılabilir (130).

## **2.7. Spondiloartrit**

Bel ağrısı, insanların %80 ila %85'ini yaşamları boyunca bir noktada etkileyen yaygın bir sağlık sorunudur ve birinci basamak hekimine başvurmayı gerektiren semptomlar arasında ikinci sıradadır. Kronik bel ağrısı görülme sıklığı yaşla birlikte artmakla beraber 20-59 yaş arası kişilerin yaklaşık %20'sinde mevcuttur. Kronik bel ağrısının önemli ancak yeterince tanınmayan bir nedeni, ağırlıklı olarak omurga ve sakroiliak eklemleri tutan enflamatuvar romatizmal bir hastalık olan SpA'dır. SpA, enflamatuvar bel ağrısı olarak adlandırılan karakteristik bir bel ağrısı paterni ile ilişkilidir (132).

SpA, klinik, genetik ve radyografik ortak özellikleri olan eklemlerin ve omurganın bir grup enflamatuvar, romatizmal hastalığını kapsar. SpA'nın beş ana alt tipi, Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) tarafından önerilen sınıflandırma kriterlerine

dayanmaktadır (133). Bu alt tipler arasında ankilozan spondilit (AS), ReA, PsA, İBH ilişkili artrit (SpA-İBH) ve sınıflandırılmamış spondiloartrit (uSpA) bulunur (134,135). SpA'lar popülasyonun %2-3'ünü etkiler ve RA'nın iki katı kadar yaygındır (136).

### **2.7.1. Epidemiyoloji**

Dünya çapında SpA prevalansı %0,5 ila %1,5 arasında değişmektedir. ABD'de SpA ve AS prevalans oranları sırasıyla %1,4 ve %0,55 olarak bulunmuştur (137). AS, erkeklerde kadınların 2-3 katı kadar görülür. AS tanılı hastaların birinci derece akrabalarında AS gelişme riski oldukça yüksektir. AS, genetik belirteç HLA-B27 ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. AS tanılı hastaların yaklaşık %85 ila %95'inde HLA-B27 pozitifdir. Ancak toplumda HLA-B27 pozitifliği de azımsanmayacak kadar vardır ve çoğu HLA-B27 pozitif hastada SpA bulunmamaktadır. HLA-B27 pozitif bir kişide SpA'nın mutlak riskinin %2-10 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Bu sebeplerle HLA-B27 pozitifliği, orta-yüksek bir duyarlılığa sahipken SpA için düşük bir özgüllüğe sahiptir (132,138,139).

Türkiye genelinde 2018 yılında yapılan bir prevalans çalışmasında SpA genel prevalansı %0,46, erkeklerde %0,17, kadınlarda ise %0,65 olarak bulunmuştur. En yüksek SpA prevalansının 25-34 yaş arasında olduğu (%0,78) görülmüştür. Ayrıca en yüksek SpA prevalansının %1,49 ile İç Anadolu Bölgesi'nde olduğu gözlemlenmiştir (96).

### **2.7.2. Etiyoloji**

SpA'nın etiyolojisi ve patogenezi hala tam olarak bilinmemektedir. Birçok kanıt, genetiğin bireylerin hastalığa duyarlılığında önemli bir rol oynadığını, buna ek olarak enfeksiyonlar ve bağırsak mikrobiyomunun değişmesine neden olan çevresel faktörlerin de SpA patogenezinde katkıda bulunduğunu göstermektedir. Ayrıca bazı çalışmalar, mikroorganizmaların da hastalığın tetiklenmesinde rol oynadığını savunmaktadır (134).

Aile öyküsü hastalığa karşı duyarlılığın genetik geçişini güçlü bir şekilde düşündürmektedir. AS'de tanı alan hastanın birinci derece akrabalarında AS görülme

riskinin %94, ikinci derece akrabalarında %25, üçüncü derece akrabalarında ise %4 olarak bildirilmiştir (140,141).

Genetik olarak SpA, majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf I antijeni HLA-B27 ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Örneğin, AS'li hastaların %95'inden fazlası HLA-B27'ye sahipken, genel popülasyondaki sıklığı %10'dan azdır. HLA-B27 pozitif bireylerde AS gelişme riski ise %5-7 kadar yüksektir (134,142).

HLA-B27, kromozom 6 üzerindeki MHC bölgesinin B lokusunda kodlanan bir alfa zincirinden ve MHC ile kodlanmayan bir beta zinciri olan  $\beta 2$  mikroglobülininden oluşur.  $\beta 2$ -mikroglobulin ile kompleks halindeki HLA-B27'nin birincil işlevi, sitotoksik T lenfositlerin tanınması için kısa antijenik peptidler sunmaktır. HLA-B27'nin peptit bağlama özgülüğü, yanlış katlanma eğilimi ve ağır zincir homodimerleri oluşturmaya yatkınlığı olması sebebiyle, hastalık patogenezinde katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu özelliklerin her birinin bağımsız olarak SpA patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmektedir (134,143).

### **2.7.3. Patogenez**

SpA entezit, sinovit ve osteit ile birlikte ilerler. SpA'da enflamasyonun temel tetikleyicisi bilinmemekle birlikte, IL-23 ve IL-17'yi içeren yoldaki hücreleri ve molekülleri gösteren çeşitli kanıtlar vardır (139,144). Farelerde, CD4 ve CD8 negatif olan, IL-17 ve diğer proenflamatuvar sitokinleri üreterek IL-23'e yanıt veren entezal bölgede yerleşik T hücrelerinin, IL-23 ve IL-17'yi birbirine bağlayarak periferik ve aksiyel entezite aracılık ettiği gösterilmiştir (139,145).

#### **HLA- B27 'nin rolü**

HLA-B27 ile SpA ve AS arasındaki ilişkinin temeli tam olarak açıklanamamıştır. Ağır zincirler, diğer HLA-B alellerinden farklı olarak disülfid bağlı dimerler ve oligomerler oluşturur. Endoplazmik retikulum içinde, bu oligomerler, IL-23 üretimini destekleyebilen katlanmamış bir protein tepkisini tetikleyebilir ve hücre yüzeylerinde dimerler, doğal bağışıklık reseptörleri, Ig benzeri reseptör 3DL2 (KIR3DL2) ile etkileşime girebilir. HLA-B27, CD8+ T hücrelerine peptit sunumu sonucu artrit ve spondilit gelişmesine neden olabilir. IL-17 ve IL-23 entezitte, IL-22 osteoproliferasyonda, TNF- $\alpha$  ve IL-17 sinovit,

kemik yıkımı ve bağırsak enflamasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir (139). Ayrıca hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, HLA-B27'nin mikrobiyomun şekillenmesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (146).

Bazı SpA türlerinin bakteriyel enfeksiyonlar tarafından tetiklenebilmesi, bu organizmaların SpA patogenezindeki önemini kanıtlamaktadır. Bu nedenle, kommensal bakterilere uygun olmayan bağışıklık yanıtlarının veya bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin de SpA gelişimindeki faktörler olduğu öne sürülmektedir (134).

#### **2.7.4. Genetik bulgular**

Genom ilişkilendirme çalışmaları, AS'ye duyarlılığı etkileyen 30'dan fazla MHC dışı gen veya genetik bölge ortaya çıkarmıştır. Bu lokusların çoğu, diğer immün aracılı hastalıklara karşı da duyarlılığa neden olur (139,147).

IL-23–IL-17 yolunu etkileyen genler bu grupta belirgin bir şekilde temsil edilmektedir. CARD9, IL12B ve PTGER4, IL-23 üretimini uyarabilirken, IL23R, TYK2 ve STAT3, IL -23 stimülasyonuna yanıt olarak IL -17 ve diğer sitokinlerin üretimini etkileyebilir (139,148).

Aminopeptidaz ERAP1, MHC sınıf I moleküllerine bağlanmak için uygun uzunluktaki ligandları üretmek üzere endoplazmik retikulum içindeki peptitleri şekillendiren birincil enzimdir ve çalışmalarda AS ile ilişkili ERAP1 varyantlarının fonksiyonel önemine ve bunların HLA-B27 ile etkileşimine odaklanılmaktadır (139,149).

#### **2.7.5. Klinik bulgular**

SpA, ağırlıklı olarak aksiyel iskeletin bir hastalığı olmakla birlikte periferik eklemler, entezler, deri, göz ve bağırsak gibi eklem dışı organlar da sıklıkla etkilenir. SpA, tipik olarak 45 yaşından genç bireylerde gelişir ve genellikle 20-30 yaş aralığında başlangıç semptomları görülür. Sakroiliak eklemlerde ve omurgada kronik enflamasyon, bel ağrısı ve katılığa neden olur, ayrıca zamanla patolojik yeni hastalıklara yol açabilir. Kemik oluşumu, yapısal hasar

ve nihayetinde sakroiliak eklemlerin ve bazı hastalarda omurganın füzyonu ile bambu omurga gelişebilir (132).

SpA'nın ayırt edici özelliği enflamatuvar bel ağrısıdır. 40-45 yaşından önce sinsi başlayan, kronik (>3 ay), gecenin ikinci yarısında uyandıran bel ağrısı ile karakterizedir. Enflamatuvar bel ağrısı, dinlenme ile değil, fiziksel aktivite ile iyileşir, hastalarda 30 dakikadan fazla devam eden sabah tutukluğu vardır ve SOAEİ'lere iyi yanıt verir (Tablo 2.22). SpA tanılı birçok hasta semptomlarını tarif ederken, kalça ağrısı, boyun ağrısı ve göğüs ağrısı da bildirir. Hastalardaki diğer yaygın klinik özellikler arasında periferik enflamatuvar artrit, entezit ve daktilit yer alır. Hastaların yaklaşık %30'unda boyun ağrısı ayak bileği, diz ve kalça gibi alt ekstremit eklemlerini orantısız şekilde etkileyen tipik bir asimetrik oligoartrit görülebilir (132). Periferik artrit kadınlarda daha yaygın olmakla birlikte AS tanılı hastaların yaklaşık yarısında, hastalık seyrinin bir noktasında periferik eklemlerde artrit görülür. Periferik artrit, entezit veya daktilitin de aksiyel tutulumdan bağımsız olarak SpA'nın baskın klinik belirtisi olabileceği akılda tutulmalıdır (139).

**Tablo 2.22.** Enflamatuvar bel ağrısının özellikleri

- 45 yaşından önce başlaması
- 3 aydan uzun süredir devam etmesi
- Sinsi başlangıçlı olması
- Sabah katılığı'nın 30 dakikadan uzun sürmesi
- Egzersiz ile rahatlaması
- Dinlenmeyle azalmaması
- Özellikle gecenin ikinci yarısında ağrı ile uyanma, ayağa kalkınca rahatlama
- Kalça ağrısı

Tablo 2.22'de belirtilen özelliklerden iki veya daha fazlasının varlığında enflamatuvar bel ağrısından şüphelenilir ve dört veya daha fazlasının varlığının tanısal olduğu kabul edilir. Enflamatuvar bel ağrısının SpA tanısında duyarlılığı %70-80 iken çalışılan popülasyona göre özgülüğü değişmektedir (139). Tablo 2.23'te enflamatuvar ve mekanik bel ağrısı özellikleri karşılaştırılmıştır.

**Tablo 2.23.** Enflamatuvar ve mekanik bel ağrısının özellikleri (132)

Özellik	Enflamatuvar bel ağrısı	Mekanik bel ağrısı
Başlangıç yaşı	<40-45 yaş	Her yaş
Başlama hızı	Sinsi	Değişken (akut olabilir)
Kroniklik	>3 ay	Değişken
Gece ağrısı	Genellikle geceleri daha kötü; bel ağrısı nedeniyle gecenin ikinci yarısında uyandırabilir.	Değişken
Fiziksel aktivitenin etkisi	Fiziksel aktiviteyle düzelir, dinlenmekle azalmaz.	Fiziksel aktiviteyle kötüleşir, dinlenmekle azalır.
Sabah katılığı	>30 dakika	Kısa süreli
SOAEİ'ye yanıtı	İyi	Değişken
Ağrının lokalizasyonu ve karakteri	Bel ağrısı yaygındır, ancak omurganın herhangi bir bölgesini etkileyebilir, değişen kalça ağrısına neden olabilir, bacaklara yayılmaz, uyuşma, yanma ve karıncalanmaya neden olmaz.	Omurganın herhangi bir yerinde olabilir, bacaklara yayılabilir, uyuşma, yanma veya karıncalanmaya neden olabilir.

**SOAEİ:** Steroid olmayan antienflamatuvar ilaç

Entezit, bir eklem kapsülü, bağ veya tendonun kemiğe girdiği yapı olan entezin enflamasyonu anlamına gelir. Entezit, palpasyonla hassasiyetle birlikte ağrı veya katılık olarak kendini gösterir. Entezlerde gözle görülür şişlik nadirdir. Entezit görülen yaygın yerler arasında kalkaneus, aşil tendonu, plantar fasya insersiyonları, tibial tüberkül, patellar ve kuadriseps tendon insersiyonları yer alır. Daktilit, parmağın tümünün yaygın şişmesi (sosis parmak) ile karakterizedir, ağrılı olabilir ve SpA'lı hastaların yaklaşık %6'sında mevcuttur (132,150).

SpA'da iskelet hasarı, kemik yıkımı ve anormal kemik oluşumunun sonucu olarak gelişir. Osteoproliferasyon, sindesmofitlerin oluşumu ve büyümesiyle sonuçlanır ve bu hastalığın özelliği olan yapısal hasara önemli oranda katkıda bulunur. SpA tanılı hastalarda,



sindesmofit gelişimi oldukça değişken olmakla birlikte şiddetli vakalarda tam füzyona yol açabilir (139).

SpA'nın eklem ilişkili komplikasyonlarının sonucu spinal hareketlilik kısıtlanabilir. Bu durumun takibi hastalık seyri ve hastanın yaşam kalitesi için oldukça önemlidir. Spinal hareketliliğin en yaygın kullanılan ölçüm yöntemleri; modifiye Schober testi, lomber yan fleksiyon ölçümü ve oksiput-duvar mesafesi ölçümüdür (136).

SpA tanılı hastalarda sıklıkla üveit, psöriazis ve İBH dahil olmak üzere eklem dışı belirtiler, yorgunluk, osteoporoz, KVH, uyku apnesi ve hastaların %25-%35'ini etkileyen ön üveit gibi SpA ile ilişkili ek komorbiditeler görülür. SpA'daki üveit tipik olarak akuttur, tek taraflıdır ve kendini sınırlayabilir; ancak nüks yaygındır ve diğer gözde de meydana gelebilir. Hastalar akut tek taraflı göz ağrısı, kızarıklık, fotofobi ve bulanık görme ile başvururlar. Nadiren, üveit, enflamatuvar bel ağrısı başlangıcından önce SpA'nın ilk belirtisi olarak karşımıza çıkabilir (132,151).

SpA tanılı hastaların %4-6'sında semptomatik inflamatuvar bağırsak hastalığı görülür, ancak hastaların %50'ye varan oranında asemptomatik ileal ve kolonik mukozal enflamasyon bulunur (132,152). Psöriazis ise SpA'lı hastaların yaklaşık %10'unda görülür (132,153). Ayrıca AS'li hastalarda apikal pulmoner fibroz (%15'e kadar) ve aort kapak yetmezliği (%10'a kadar) de görülebilir, genellikle asemptomatiktir ve hastalığın geç döneminde gelişir (136).

AS'de kötü prognozla ilişkili faktörler; genç yaşta tanı alma, kalça ekleminde artrit gelişmesi, aktif hastalık tutulumu, kronik enflamasyon, tanı anında radyografide spinal değişikliklerin görülmesi, sigara kullanımı ve SOAEİ'lere yetersiz yanıt olarak sayılabilir (136).

**Tablo 2.24.** SpA'da eklem dışı belirtiler (154)

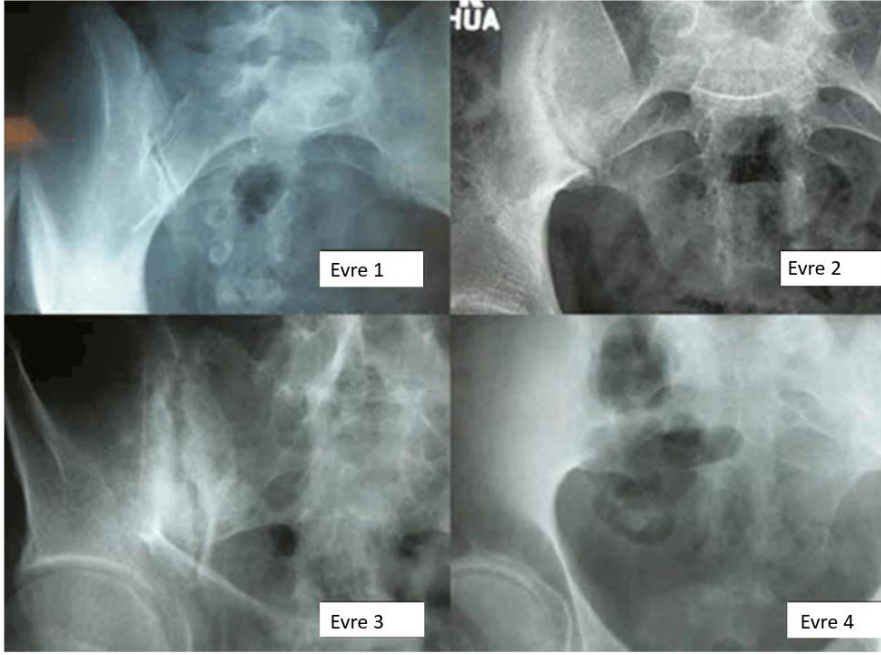
<b>Mukokutanöz</b> Psöriazis (PsA) Tırnak değişiklikleri: Pitting, çıkıntı, hiperkeratozis ve onikolizis (PsA) Oral ülserler (ReA, EnA) Keratoderma blennorrhagica, Balanitis sirsinata (ReA, genellikle Klamidya ile) Eritema nodozum, pyoderma gangrenosum (EnA)
<b>Oküler</b> Tekrarlayan üveit (genellikle anterior), keratit, konjunktivit
<b>Gastrointestinal</b> Ülseratif kolit, Crohn hastalığı (EnA) Enfeksiyöz veya steril ileit/kolit (ReA) Mikroskobik kolit (AS)
<b>Genitoüriner</b> Prostatit, enfeksiyöz veya steril üretrit, servisit, sistit, salpenjit, vulvovajinit (ReA)
<b>Pulmoner</b> Pulmoner fibrozis (genellikle apikal tutulum)
<b>Kardiyovasküler</b> Aortit, aort kökü dilatasyonu, aortik regürjitasyon İletim anormallikleri Miyokardiyal disfonksiyon Perikardit
<b>Nörolojik</b> Atlantoaksiyel subluksasyon Kauda ekuina sendromu Posterior longitudinal ligamentin spinal stenoz ile ossifikasyonu
<b>Kemik</b> Osteoporoz
<b>Renal</b> IgA nefropatisi Sekonder amiloidozis Kalsiyum okzalat taşları (Crohn hastalığı)

**PsA:** Psöriatik artrit, **ReA:** Reaktif artrit, **EnA:** İnflamatuar bağırsak ilişkili spondiloartrit, **AS:** Ankilozan spondilit, **Ig:** İmmünglobulin

### 2.7.6. Laboratuvar bulguları

AS tanılı hastalarda, hastalık aktivitesine, buna bağlı sindesmofit oluşumuna ve vertebralarda kemik fúzyonuna bağlı olarak genellikle omurgada hareket kabiliyeti azalmıştır. Ancak radyolojik bulgusu olmayan hastalarda omurganın fizik muayene bulguları tamamen normal olabilir, bu nedenle muayenede SpA'nın diğer özelliklerini aramak önemlidir. Hassas veya şiş eklemler, hassas aşıl tendonu veya plantar fasya insersiyonu, sosis parmak gelişimi, psöriatik cilt lezyonları SpA teşhisini destekler. SpA için spesifik laboratuvar testleri mevcut değildir. Tanı için HLA-B27 testi önemli olsa da tek başına HLA-B27 pozitifliği SpA teşhisini doğrulamaz ve negatif bir HLA-B27 test sonucu SpA teşhisini dışlamaz. Ayrıca SpA'lı hastaların yaklaşık %60'ında serum CRP düzeyleri yükselebilir (132,155).

SpA şüphesi olan bir hastada önerilen ilk görüntüleme yöntemi sakroiliak eklem grafisidir. Sakroileit bulguları; eklem aralığında daralma, skleroz, eroziv değişiklikler ve geç evrelerde eklem fúzyonu olarak sayılabilir. Sakroiliak eklemlerin MRG'si yapısal hasara ilerleyebilecek erken evrelerde aktif enflamasyonu gösterebilmesi sebebiyle oldukça değerlidir. Tipik MRG lezyonları, subkondral ve periartiküler alanlarda kısa tau inversiyon iyileşme dizilerinde kemik iliği ödemi ve T1 ağırlıklı görüntülerde erozyonlar, yağlı lezyonlar, skleroz veya ankiloz şeklinde görülür. Sakroiliak eklem radyografilerindeki bulgular normal veya şüpheli olduğunda MRG önerilir. MRG'nin avantajlarının yanı sıra SpA için duyarlılığı ve özgülüğü mükemmel değildir ve bulguların hastanın kliniği ile birlikte yorumlanması gerekmektedir (132). şekil 2.4'te New York sakroiliak eklem grafisi evrelemesi verilmiştir.



**Şekil 2.4.** New York sakroiliak eklem grafisi evrelemesi (136)

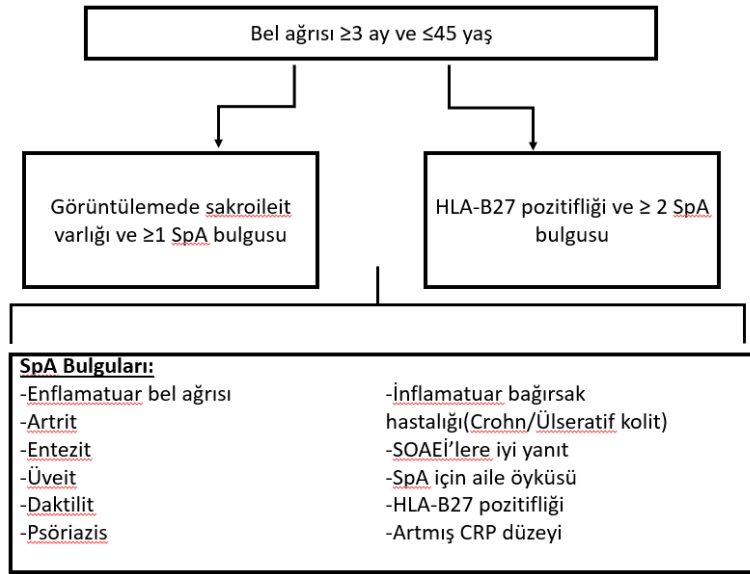
**Evre 0:** Normal, **Evre 1:** Şüpheli değişiklikler, **Evre 2:** Küçük, lokalize erozyon veya skleroz alanları, normal eklem aralığı genişliği, **Evre 3:** Kesin erozyon değişiklikleri, skleroz, daralma veya kısmi füzyon, **Evre 4:** Tam füzyon, ankiloz

### 2.7.7. Sınıflandırma kriterleri

AS veya SpA için herhangi bir teşhis kriteri yoktur. Ancak araştırmalar için AS popülasyonları, Modifiye New York sınıflandırma kriterleri kullanılarak tanımlanır (Tablo 2.25). Bu kriterler SpA tanısında, enflamatuvar bel ağrısı veya omurgada tipik olarak sonraki aşamalarda ortaya çıkan sınırlı hareket açıklığı ile birlikte pelvik radyografilerde sakroileitin kesin kanıtını gerektirir (156). SpA kavramı ilk olarak 2009 yılında Uluslararası Spondiloartrit Derneği (ASAS) romatoloji uzmanları paneli tarafından geliştirilen bir dizi sınıflandırma kriteri ile tanımlanmıştır (Şekil 2.5). ASAS sınıflandırma kriterlerine göre, 45 yaşından önce kronik bel ağrısı yaşayan hastalarda MRG veya radyografi ile kanıtlanmış sakroileit ve en az bir karakteristik SpA özelliği varsa veya HLA-B27 pozitifliği ve en az iki karakteristik SpA özelliğine sahipse tanı konur (157). Karakteristik SpA özellikleri arasında enflamatuvar bel ağrısı, periferik enflamatuvar artrit, entezit, üveit, daktilit, psöriazis, crohn hastalığı veya ülseratif kolit, SOAEİ'lere iyi yanıt, ailede SpA öyküsü, HLA-B27 pozitifliği ve CRP yüksekliği bulunur. Modifiye New York kriterleri ve ASAS sınıflandırma kriterleri esas olarak klinik araştırma çalışmaları için kullanılır. Ancak tanıda anamnez ve fizik muayene ile birleşerek klinisyenlere yardımcı olmaktadır (132).

**Tablo 2.25.** 1984 Modifiye New York kriterleri (156)

<b>Klinik Kriterler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Egzersizle azalan, dinlenmekle rahatlamayan bel ağrısı <math>\geq 3</math> ay</li><li>- Lomber omurganın hareketinin hem sagittal hem de frontal düzlemlerde kısıtlanması</li><li>- Göğüs genişlemesinin yaş ve cinsiyete uygun normal değerlerine göre kısıtlanması</li></ul>
<b>Radyolojik Kriterler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Bilateral evre 2-4 sakroileit veya</li><li>- Unilateral evre 3-4 sakroileit</li></ul>



**Şekil 2.5.** Uluslararası Spondiloartrit Derneği (ASAS) SpA sınıflandırma kriterleri (157)

Sakroileitin görüntüleme kanıtı, MRG'de SpA ile ilişkili sakroileiti yüksek oranda düşündüren aktif enflamasyonu veya AS için modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroileiti içerir. **SpA:** Spondiloartrit, **HLA-B27:** İnsan lökosit antijeni B27, **SOAEİ:** Steroid olmayan antienflamatuvar ilaç, **CRP:** C-reaktif protein

SpA'nın gerçek prevalansı bilinmemektedir ve teşhis prevalansı ile popülasyon prevalansı arasında büyük farklılıklar bildirilmektedir. Semptom başlangıcı ile SpA tanısı arasındaki ortalama gecikmenin 5-7 yıl olduğu tahmin edilmektedir. Teşhisteki gecikmeye çeşitli faktörler neden olmaktadır (Şekil 2.6). Erken SpA'lı hastalarda spesifik fizik muayene bulgularının ve ekstraspingal belirtilerin olmamasının erken tanıyı bozduğu düşünülmektedir. SpA'ya özgü biyobelirteçlerin olmaması, hastalığın genç yaşta ve sinsi başlangıçlı olması da geç tanı sebeplerinden olabilir. Ayrıca romatoloğa erişim imkanının az olması, hastanın eklem şikayetleri sebebiyle öncelikle ortopedi ve beyin cerrahisi gibi bölümlere başvurması,

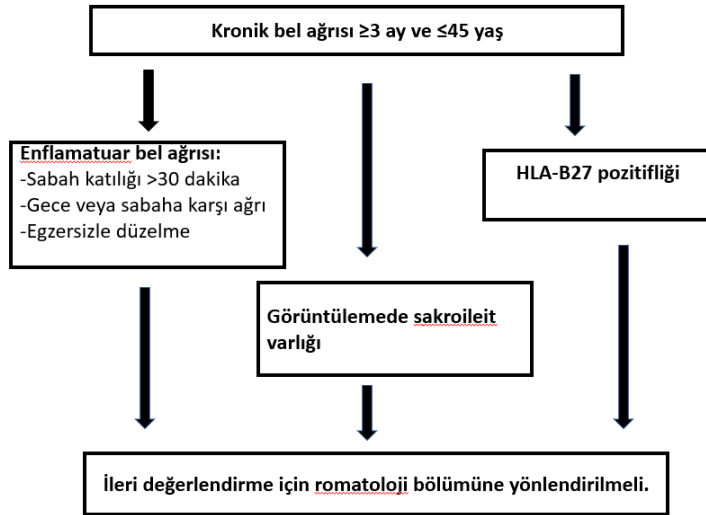
diğer bölüm hekimlerinin SpA'ya karşı duyarlılığının düşük olması, SOAEİ'ye iyi yanıt alınması tanıda gecikmenin sebepleri arasında sayılabilir (132,158).



**Şekil 2.6.** SpA tanısında gecikme sebepleri (132,158)

**SOAEİ:** Steroid olmayan antienflamatuvar ilaç

SpA, diğer kronik bel ağrısı sendromlarından kolayca ayırt edilecek spesifik bir fizik muayene bulgusu veya teşhis testi olmadığı için birinci basamakta kolaylıkla gözden kaçabilir. Bu sebeple SpA tanısına yardımcı olmak için sıkça kullanılan birçok tarama ve sevk algoritması geliştirilmiştir. Bu algoritmalar genellikle, 45 yaş altında başlayan, 3 ay veya daha uzun süredir bel ağrısı olan ve risk faktörü bulunduran hastaları belirlemek için tasarlanmıştır. Enflamatuvar bel ağrısı tüm tanı stratejilerinin temelini oluşturmaktadır (Şekil 2.7) (132,159–161).



**Şekil 2.7.** Spondiloartrit için sevk stratejileri (132,161)

**HLA-B27:** İnsan lökosit antijeni B27

Ayrıca ASAS, tanıda hassasiyeti artırmak amacıyla daha uzun bir sevk algoritması önermiştir. ASAS stratejisine göre, 45 yaşında veya daha genç yaşta başlayan, 3 ay veya daha uzun süreli kronik bel ağrısı olan hastalar, aşağıdaki parametrelerden herhangi birine sahiplerse ileri değerlendirme için bir romatoloğa yönlendirilmelidir: Enflamatuvar bel ağrısı, HLA-B27 pozitifliği, görüntülemelerde sakroileit kanıtı, periferik belirtiler (artrit, entezit ve/veya daktilit), eklem dışı belirtiler (psöriazis, inflamatuvar bağırsak hastalığı, üveit), ailede SpA öyküsü, SOAE'lere iyi yanıt veya akut faz reaktanlarında yükseklik (132,159).

En az üç aydır bel ağrısı olan ve enflamatuvar bel ağrısı kriterlerinden bir veya birkaçına sahip olan bir hastada direkt grafide ilerlemiş sakroileit varlığının SpA tanısı koydurduğu söylenilebilir. Bu değişikliklerin radyografide gösterilemediği bir hastada veya konvansiyonel radyografinin kontrendike olduğu ve klinik olarak SpA kriterlerini karşılamayan bir hastada, sakroiliak eklemlerin aktif enflamatuvar lezyonlarını belirlemek için MRG tercih edilmelidir (139,162).

Klinik şüphe varsa, entezit, tendinit, bursit ve sinovit gibi birlikte var olan lezyonları saptamak için belirli bölgelerde büyük eklemler görüntülenebilir. Bel ağrısının değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılan MRG protokollerinin enflamasyonun saptanmasında düşük bir duyarlılığa sahip olduğunu ve SpA hastalarında yanlış negatif sonuçlar verebileceği bilinmelidir (139).

### 2.7.8. Spondiloartrit ve böbrek

Böbrek tutulumu, AS'nin neden olduğu en yaygın eklem dışı komplikasyonlardan biridir ve AS hastalarının %10-35'inde görülür (163). AS'de böbrek tutulumunun mekanizması hala belirsizdir ve genel popülasyondaki böbrek hastalıklarından farklı olduğu düşünülmektedir (164).

Böbrek tutulumunun klinik olarak tanınması genellikle zordur ve rutin değerlendirme esnasında hematüri, proteinüri, kreatinin artışı veya GFH düşüşünün gözlenmesi ile şüphelenilir. Hastalarda böbrek tutulumu ancak ciddi boyutlara ulaştığında semptomlar ortaya çıkar (164). AS'de böbrek tutulumu en sık IgAN şeklinde kendini gösterir (165).

Yan Wu ve arkadaşları 2018'de yayınlanan çalışmalarında Çin'de 926 AS'li hastanın 201'inde (%21,7) böbrek tutulumu tespit etmiş. Bu 201 hasta içinde 132 hastada hematüri (%14,3), 44 hastadaysa proteinüri (%4,9) görülmüş. Bu bulgular ışığında hematürinin böbrek tutulumunda en yaygın klinik belirti olabileceği düşünülmüş. Bu 201 hastanın 21'ine böbrek biyopsisi yapılmış. Hastalarda en sık tutulum şekillerinin %38 ile IgAN ve %33,3 ile proliferatif GN olduğu görülmüş (164).

Cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, obezite, HT, hiperglisemi, böbrek yapısı, nefrotoksik ilaç kullanımı, yüksek ürik asit ve CRP, düşük serum albümin düzeylerinin genel popülasyonda böbrek tutulumu için risk faktörleri olduğu bilinmektedir (166). Yan Wu ve arkadaşları AS'de böbrek tutulumu için erkek cinsiyet, yüksek ürik asit, IgA, CRP ve ESH, düşük serum albümin seviyelerini risk faktörleri olarak tanımlamışlardır. Ayrıca ileri yaş ve uzun hastalık süresi de risk faktörü olarak sayılmıştır. Enflamatuvar bir hastalık olması sebebiyle AS'de ileri yaş ve uzamış hastalık seyri olan hastalarda enflamasyona daha uzun süre maruziyet, renal tutulum riskini artırır. AS hastalarında böbrek tutulumunda uzun süreli kronik enflamasyonun önemli rol oynadığı bilinmektedir (164).

Champtiaux ve arkadaşlarının, IgAN gelişen SpA tanılı 32 hastayı incelediği bir çalışmada, SpA tanı yaşı, CRP değeri, Bath ankilozan spondilit hastalığı aktivite indeksi skoru, HLA-B27 pozitifliği, eklem dışı semptomların varlığının IgAN prognozu ile ilişkisi olmadığı görülmüştür. HT varlığı, kullanılan antihipertansif ilaç sayısı ve tanı anındaki



proteinüri düzeyinin ise kötü renal prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmada ortalama yıllık GFH düşüş oranının  $4,3 \pm 6,7$  ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olduğu ve ortanca 5,9 yıllık takipten sonra, SpA ilişkili IgAN tanılı hastaların %41'inde renal fonksiyonda %50'nin üzerinde bir azalma olduğu görülmüştür. Literatürde anti-TNF kullanımının IgAN'de yararı olduğuna değinilirken çalışmada Anti-TNF kullanımının renal prognoza etkisinin olmadığı görülmüştür. Buna ek olarak GFH düşüşünün primer IgAN'den daha hızlı olduğu sonucuna varılmıştır. Sonuçta bu retrospektif çalışma, SpA ile ilişkili IgAN'nin olumsuz böbrek sonuçlarının olabileceği ve hastaların dikkatle takip edilmesi gerektiğini göstermiştir (167).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma bir retrospektif kohort çalışmasıdır.

#### 3.2. Araştırmanın Zamanı ve Yeri

Araştırma Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Romatoloji ve Transplantasyon poliklinikleri ve servislerinde yürütülmüş olup araştırmanın iş-zaman çizelgesi tablo 3.1’de gösterilmiştir.

**Tablo 3.1.** İş-zaman çizelgesi

	Ocak 2021- Temmuz 2022	Ağustos 2022	Eylül-Aralık 2022	Ocak-Temmuz 2023	Ağustos 2023
Literatür tarama	X	X	X		
Planlama	X				
Etik kurul başvurusu ve izinler		X			
Verilerin işlenmesi		X	X		
Değerlendirme ve analiz			X	X	
Tez yazımı	X			X	
Tez savunması					X

#### 3.3. Araştırmanın Örnekleme ve Dışlama Kriterleri

Araştırma örneklemini, Ocak 1994-Eylül 2022 tarihleri arasında, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi’nde böbrek nakli yapılan 18 yaş ve üzerindeki 50 kontrol hastası ve romatolojik tanısı olan böbrek nakli yapılan 18 yaş ve üzerindeki 93 hasta olmak üzere toplamda 143 hasta oluşturmaktadır.

Dışlama kriterleri:

- 18 yaş altında olmak
- Romatolojik hastalık ile beraber KBH'ye neden olabilecek başka bir hastalığın bulunması (DM, kontrolsüz HT gibi)
- Romatoloji ve transplantasyon kliniklerinde düzenli takip edilmeyen ve verilerine ulaşılamayan hastalar

### 3.4. Araştırmanın Değişkenleri

Tablo 3.2'de araştırmadaki değişkenlerin tanımı, ölçütleri, kaynağı ve veri tipi sunulmuştur.

**Tablo 3.2.** Çalışmadaki değişkenlerin tanımı, ölçütleri, kaynağı ve veri tipi

Değişken adı	Tanım/Ölçüt	Değişken kaynağı	Veri tipi
Cinsiyet	Kadın, Erkek	Hastane veri sistemi	Dikotom
Yaş (yıl)	Güncel yaşı	Hastane veri sistemi	Sürekli
Nakil yaşı (yıl)	Nakil yapıldığı sıradaki yaşı	Hastane veri sistemi	Sürekli
Takip süresi (ay)	Nakil sonrası takip süresi	Hastane veri sistemi	Sürekli
Nakil öncesi hemodiyaliz süresi (ay)		Hastane veri sistemi	Sürekli
Donör kaynağı	Kadavra, Canlı	Hastane veri sistemi	Dikotom
HT/ DM/ Kardiyak hastalık/Hipotiroidi/Sigara kullanımı varlığı	Var, Yok	Hastane veri sistemi	Dikotom
Patoloji sonucu	Allograft böbrek biyopsi örneklerinin patoloji sonucu	Hastane veri sistemi	Nominal
Nakilden sonraki 5. ve 10. yıldaki serum kreatinin değerleri		Hastane veri sistemi	Sürekli
Takip süresi boyunca gerçekleşen ölüm	Var, Yok	Hastane veri sistemi	Dikotom
Beşinci ve onuncu yılda allograft sağkalımı	Var, Yok	Hastane veri sistemi	Dikotom
Beşinci ve onuncu yılda hasta sağkalımı	Var, Yok	Hastane veri sistemi	Dikotom
Allograft böbrekte akut rejeksiyon gelişimi	Var, Yok	Hastane veri sistemi	Dikotom
Akut rejeksiyon tipi	Borderline, Tip1A, Tip1B Tip2A, Tip2B, Tip3, Tiplendirilemeyen	Hastane veri sistemi	Nominal

(HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus )

**Cinsiyet:** Bu değişkenin yüzde dağılımı kategorik incelenmiştir.

**Yaş:** Hastaların doğum tarihi esas alınarak güncel yaşları hesaplanmış ve ortalama, ortanca, minimum, maksimum olarak sunulmuştur.

**Nakil yaşı:** Hastaların doğum tarihi esas alınarak nakil yapıldığı sıradaki yaşları hesaplanmış ve ortalama, ortanca, minimum, maksimum olarak sunulmuştur.

**Nakil öncesi hemodiyaliz süresi (ay):** Nakil öncesi hemodiyaliz ile izlenen hastalarda nakilden önce ne kadar zaman hemodiyalize girdiği incelenmiştir.

**Donör kaynağı:** Kadavra donör ve canlı donör olarak iki grupta incelenmiştir.

**HT/ DM/ Kardiyak hastalık/Hipotiroidi/Sigara kullanımı:** Var veya yok olarak yüzde dağılım ile sunulmuştur.

**SDBH'ye neden olan romatolojik hastalık:** Hastalar SDBH etiyojisindeki romatolojik hastalığa göre gruplandırılarak romatolojik gruplar kontrol grubu hastalar ile karşılaştırılmıştır. Romatolojik gruplar SLE, FMF, RA ve SpA olarak sıralanmaktadır.

**Patoloji sonucu:** Nakil sonrası allograft biyopsisi yapılan hastalar rejeksiyon açısından değerlendirilmiştir. Akut rejeksiyon gelişen hastalar borderline, Tip1A, Tip1B Tip2A, Tip2B, Tip3 ve tiplendirilemeyen olarak sıralanmıştır.

**Allograft kaybı:** Allograft disfonksiyonu nedeniyle tekrar RRT'ye başlanan hastalarda allograft kaybı geliştiği kabul edilmiştir.

### 3.5. Araştırmanın İnsan Gücü ve Bütçesi

Araştırmanın tez danışmanı olan Doç. Dr. Berivan Bitik planlama, uygulama, değerlendirme ve yazım aşamasında, tez sahibi olan Dr. Mesut Buğra Hatipoğlu planlama, uygulama, veri girişi, değerlendirme ve yazım aşamasında, Caner İncekaş biyoistatistik aşamasında görev almıştır. Araştırma bütçesi kırtasiye giderleri olarak araştırmacılar tarafından karşılanmıştır ve herhangi bir kurum ve/veya kişiden maddi destek alınmamıştır.

### 3.6. Araştırmanın Etik Yönü

Araştırma için 24/08/2022 tarihli ve KA22/360 sayılı Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Etik Kurulu onayı alınmıştır.

### 3.7. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz

Araştırmanın değişkenlerine yönelik hasta bilgileri Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi medikal bilgi sistemi “*Nucleus MBS*” (Monad Yazılım) üzerinden elde edildi.

İstatistiksel analizler RStudio yazılımı (R Core Team Version 1.4.1106, 2021) programı ile gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler sunulurken, normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için ortanca (IQR) olarak verildi. Normal dağılım gösteren değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Bağımsız Örneklem T testi, normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler ikiden çok grup arasında değerlendirilirken Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenler sunulurken değişkenlerin frekans ve yüzde değerleri kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Pearson Ki-Kare ve Fisher’s Exact testi ile incelendi. SLE, FMF, RA, SpA ve kontrol grupları arasında sağkalım süre farklılıklarını belirleyebilmek için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı ve sağkalım eğrileri çizildi. Grupların sağkalım eğrilerinin karşılaştırılmasında Long-rank testi kullanıldı. p-değerinin 0,05’in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Tüm Hastalar

Araştırmaya Ocak 1994-Eylül 2022 tarihleri arasında böbrek nakli yapılan toplam 143 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 87'si (%60,84) erkektir. Tanı açısından hastalar değerlendirildiğinde 43'ü FMF (%30,07), 20'si SLE (%13,99), 21'i SPA (%14,69), 9'u RA (%6,29) ve 50'si kontrol (%34,97) sınıfındadır. Kontrol grubu hastalarını DM, HT ve GN tanılı hastalar oluşturmaktadır. Hastaların yaş ortalaması 44,61±11,32 yıl, nakil yaşı ortalaması 33,47±13,09 yıl olarak hesaplanmıştır. Takip süresi ortalamaları 132,34±91,19 ay olarak bulunmuştur. Takip süresince hastaların %18,88'i yaşamını yitirmiştir. Hastaların %22,54'üne kadavradan nakil yapılmıştır. Beşinci yıl allograft sağkalım oranı %89,17, beşinci yıl hasta sağkalım oranı %93,55, onuncu yıl allograft sağkalım oranı %80,49 ve onuncu yıl hasta sağkalım oranı %84,04 olarak elde edilmiştir. Beşinci yıl kreatinin ortalaması 1,74±1,70 mg/dl iken onuncu yıl kreatinin ortalaması 2,59±3,00 mg/dl olarak hesaplanmıştır. Hastaların nakil öncesi ortanca diyaliz süreleri 18 (4-66) aydır.

Kontrol grubu dahil tüm hastalarda kadavradan ve canlı donörden nakil yapılan gruplar allograft ve hasta sağkalımı açısından karşılaştırıldığında canlı donörden nakil yapılan grupta sonuçlar anlamlı olarak daha iyi bulundu (Tablo 4.1) (Beşinci yıl allograft sağkalımı p=0,001; beşinci yıl hasta sağkalımı p=0,017; onuncu yıl allograft sağkalımı p=0,038; onuncu yıl hasta sağkalımı p=0,019).

**Tablo 4.1.** Tüm hastalarda kadavradan ve canlı donörden nakil yapılan grupların allograft ve hasta sağkalımı açısından sonuçları

		Kadavra / Canlı				p
		Kadavra		Canlı		
		n	%	n	%	
Beşinci yıl allograft sağkalım	Yok	8	(30,77)	5	(5,32)	<b>0,001</b>
	Var	18	(69,23)	89	(94,68)	
Beşinci yıl hasta sağkalım	Yaşamıyor	5	(17,24)	3	(3,16)	<b>0,017</b>
	Yaşıyor	24	(82,76)	92	(96,84)	
Onuncu yıl allograft sağkalım	Yok	7	(38,89)	9	(14,06)	<b>0,038</b>
	Var	11	(61,11)	55	(85,94)	
Onuncu yıl hasta sağkalım	Yaşamıyor	8	(33,33)	7	(10,00)	<b>0,019</b>
	Yaşıyor	16	(66,67)	63	(90,00)	

Exact Ki-Kare Testi

Tüm hastalarda nakil öncesi diyaliz süresi ile allograft ve hasta sağkalımı karşılaştırıldığında beşinci yıl allograftı sağlam olan hastaların nakil öncesi ortalama 12 ay diyalize girdiği, allograft kaybı yaşayan hastaların ise ortalama 66 ay diyalize girdiği görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı olan bu sonuç ile nakil öncesi daha uzun diyalize girmenin allograft kaybı açısından risk faktörü olduğu bulundu (Tablo 4.2) (p=0,021).

Beşinci yıl sağkalımı devam eden hastaların ortalama 16 ay, ölen hastaların ortalama 84 ay nakil öncesi diyalize girdiği görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da nakil öncesi daha uzun süre diyalize girmenin beşinci yılda hasta sağkalımını azalttığı görüldü (p=0,169).

Onuncu yıl allograftı sağlam olan hastalar nakil öncesi ortalama 12 ay diyalize girerken, allograft kaybı yaşayan hastaların ortalama 42 ay diyalize girdiği görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı olan bu sonuç ile nakil öncesi daha uzun süre diyalize girmenin allograft kaybı açısından risk faktörü olduğu bulundu (p=0,007).

Onuncu yıl sağkalımı devam eden hastaların ortalama 12 ay, ölen hastaların ortalama 72 ay nakil öncesi diyalize girdiği görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı olan bu sonuç ile nakil öncesi daha uzun süre diyalize girmenin mortalite açısından risk faktörü olduğu bulundu (p=0,009).

**Tablo 4.2.** Tüm hastalarda nakil öncesi diyaliz süresi ile hasta ve allograft sağkalım sonuçlarının ilişkisi

		Nakil öncesi diyaliz süresi (ay)			p
		Ortalama	Persentil 25	Persentil 75	
Beşinci yıl allograft sağkalım	Yok	66,00	12,00	132,00	<b>0,021</b>
	Var	12,00	3,00	42,00	
Beşinci yıl hasta sağkalım	Yaşamıyor	84,00	,00	132,00	0,169
	Yaşıyor	16,00	5,00	48,00	
Onuncu yıl allograft sağkalım	Yok	42,00	18,00	108,00	<b>0,007</b>
	Var	12,00	3,00	24,00	
Onuncu yıl hasta sağkalım	Yaşamıyor	72,00	12,00	132,00	<b>0,009</b>
	Yaşıyor	12,00	3,50	36,00	

Mann Whitney U Testi

Tüm hastalar ölüm riski açısından karşılaştırıldığında cinsiyetler arasında sonuçlar benzerdi. Tüm hastalar, takip süresince sağkalım açısından karşılaştırıldığında hayatta olan hastaların ortanca 31,5 yaşında, ölenlerin ise ortanca 39 yaşında nakil olduğu görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı olan bu sonuçla birlikte erken yaşta nakil olanlarda sağkalımın daha iyi olduğu görüldü (p=0,042). Tüm hastalarda takip süresince sağkalım karşılaştırıldığında hayatta olan hastaların nakil öncesi ortanca 16 ay diyalize girdiği, ölenlerinse 54 ay diyalize girdiği görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı olan bu sonuçla birlikte hastalarda nakil öncesi daha kısa diyaliz süresinin sağkalımı artırdığı görüldü (Tablo 4.3) (p=0,014).

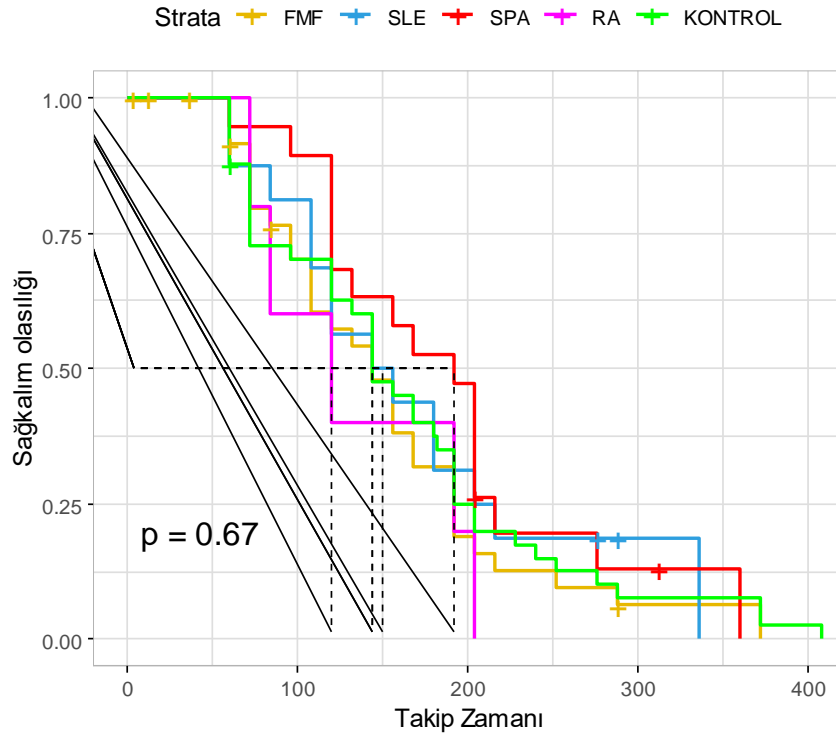
**Tablo 4.3.** Tüm hastalarda değişkenlerin hasta sağkalımıyla ilişkisi

		Yaşıyor mu?				p
		Hayır		Evet		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	10	(37,04)	46	(39,66)	0,802
	Erkek	17	(62,96)	70	(60,34)	
Nakil yaşı		39 (29-47)		31,5 (23-41)		<b>0,042</b>
Nakil öncesi diyaliz süresi (ay)		54 (12-96)		16 (3,5-36)		<b>0,014</b>

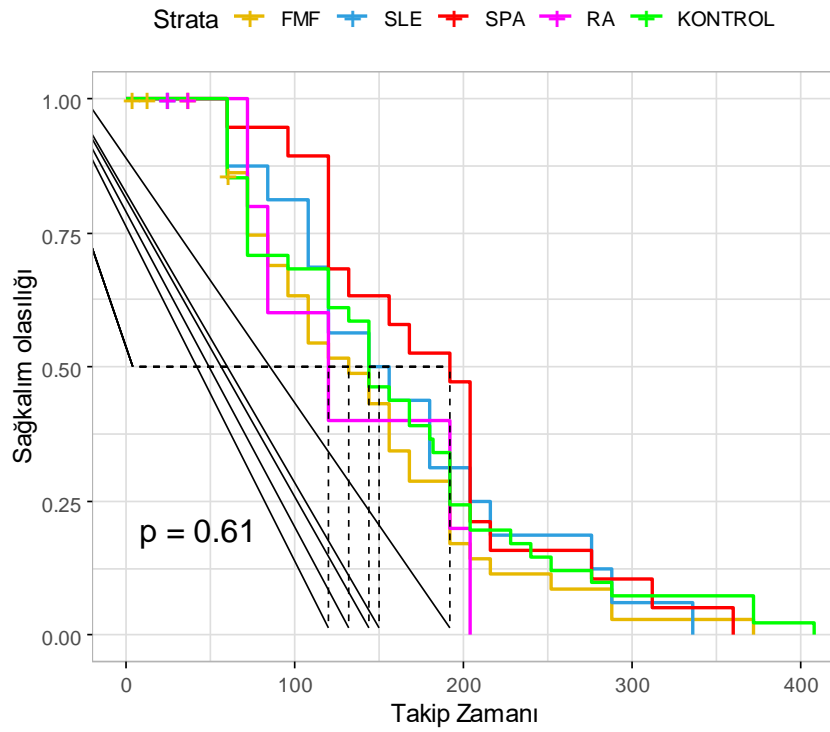
Mann Whitney U Testi

Tanı açısından FMF, SLE, SPA, RA ve kontrol gruplarına göre 5 yıllık allograft sağkalım düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir ( $\chi^2(4)=2,4$ ; p=0,67). FMF grubunun 5 yıllık ortanca allograft sağkalım tahmini süresi 144 ay, SLE grubunun 150 ay, SPA grubunun 192 ay, RA grubunun 120 ay ve kontrol grubunun 144 ay olarak hesaplanmıştır. Genel allograft sağkalım süresi ortancası ise 156 ay olarak elde edilmiştir (Şekil 4.1). FMF, SLE, SPA, RA ve kontrol gruplarına göre beş yıllık hasta sağkalım düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir ( $\chi^2(4)=2,7$ ; p=0,61). Genel sağkalım süre ortancası 144 ay olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.2). Ayrıca, 10 yıllık allograft ve hasta sağkalım ortanca süreleri de gruplara göre anlamlı düzeyde farklılaşmamaktadır (sırasıyla,  $\chi^2(4)=0,8$ ; p=0,94;  $\chi^2(4)=0,7$ ; p=0,95 ). 10 yıllık genel allograft sağkalım ortancası 192 ay iken 10 yıllık hasta sağkalım ortancası da 192 ay olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.3 ve 4.4).

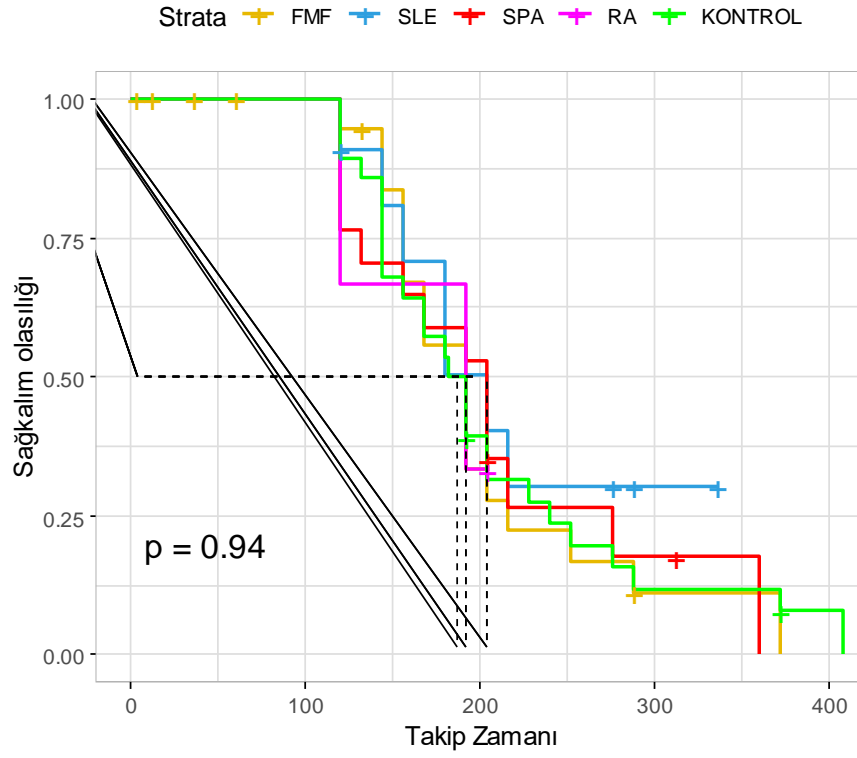




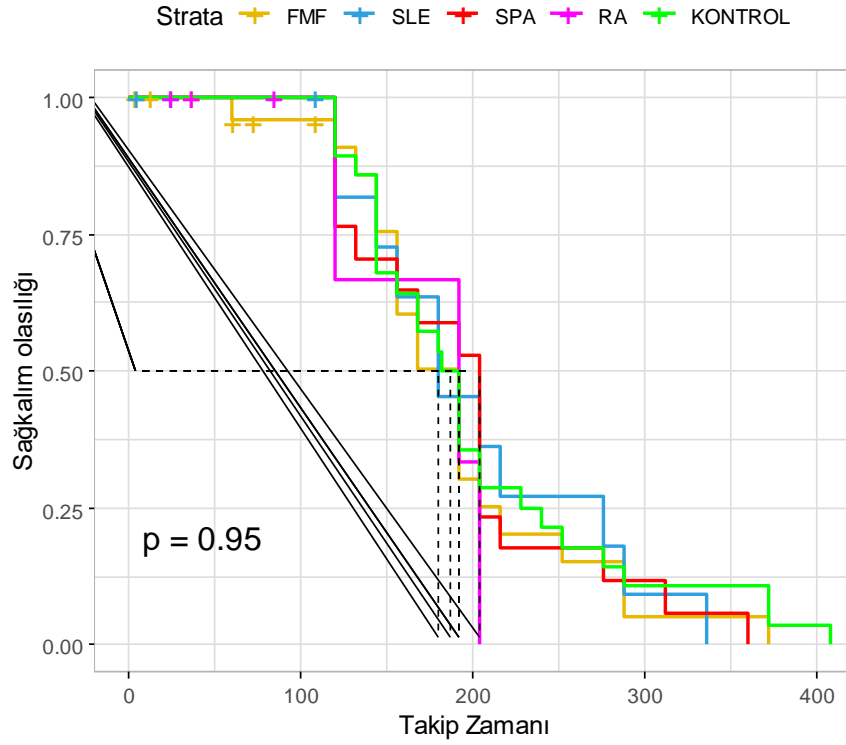
Şekil 4.1. Hasta gruplarının 5. yılda allograft sağkalımları



Şekil 4.2. Hasta gruplarının 5. yılda hasta sağkalımları



Şekil 4.3. Hasta gruplarının 10. yılda allograft sağkalımları



Şekil 4.4. Hasta gruplarının 10. yılda hasta sağkalımları

## 4.2. Sistemik Lupus Eritematozus

Hastanemizde LN nedeniyle toplamda 20 hastaya böbrek nakli yapılmıştır. SLE ve kontrol grubuna ilişkin demografik ve klinik özellikler tablo 4.4'te verilmiştir. SLE hastalarının 14'ü(%70) kadındı ve ortalama yaş 41,3±8,73 yıl idi. LN ortanca tanı yaşı 24 (22-34) idi. Nakil sonrası ortanca takip süresi 120 (60-192) aydı. Ortanca nakil yaşı 26 (22,5-38,5) yıldır.

**Tablo 4.4.** SLE ve kontrol grubu hastalarının klinik özellikleri ve böbrek nakli sonuçları

Değişkenler	SLE (n=20)	Kontrol (n=50)	p- değeri	
Cinsiyet (n,%)	Kadın	14 (70,00)	16(32,00)	<b>0,004*</b>
	Erkek	6 (30,00)	34(68,00)	
Yaş; yıl (ortalama.±standart sapma)	41,3±8,73	44,08±11,79	0,286 <sup>a</sup>	
Nakil yaşı; yıl, ortanca (Q1-Q3)	26 (22,5-38,5)	31,5 (21-43)	0,339	
Takip süresi; ay, ortanca (Q1-Q3)	120 (60-192)	126 (60-192)	0,896	
Nakil öncesi hemodiyaliz süresi; (ay) ortanca (Q1-Q3)	30 (24-72)	12 (3-30)	<b>0,012*</b>	
Kreatinin mg/dL, 5. yıl, ortanca (Q1-Q3)	1,16 (0,91-1,9)	1,36 (1,04-1,64)	0,641	
Kreatinin mg/dL, 10. yıl, ortanca (Q1-Q3)	1,59 (1-8,4)	1,58 (1,03-2)	0,602	
Kadavra (n, %)	5(26,32)	7(14,00)	0,289	
Ölüm (n, %)	4(20,00)	0(,00)	<b>0,005*</b>	
5 yılda allograft sağkalım oranı (n,%)	14/16(87,5)	40/41(97,56)	0,187	
5 yılda hasta sağkalım oranı (n,%)	16/17(94,12)	41/41(100,00)	0,293	
10 yılda allograft sağkalım oranı (n,%)	7/11(63,64)	26/28(92,86)	<b>0,042*</b>	
10 yılda hasta sağkalım oranı (n,%)	11/15(73,33)	(100,00)	<b>0,011*</b>	

Bağımsız Örneklem t-Testi<sup>a</sup>, Mann-Whitney U Testi, Ki-Kare Testi, \* istatistiksel olarak anlamlı

Çalışmamızda takip süresi boyunca 20 SLE tanılı hastanın 4'ünün (%20) öldüğü görülürken kontrol grubunda ölüm görülmemesi nedeniyle anlamlı olarak SLE grubunda ölüm oranı daha yüksek bulundu (p=0,005). SLE ve kontrol grubu arasında beş yıllık allograft ve hasta sağkalım oranları açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Ancak SLE grubunda on yıllık allograft sağkalım oranı (%63,64) kontrol grubuna göre (%92,86) daha düşük olup, on yıllık hasta sağkalım oranı da (%73,33) kontrol grubuna göre (%100) daha düşük bulunmuştur (sırasıyla p=0,042, p=0,011).

SLE ve kontrol grubu arasında beş ve on yıllık ortanca kreatinin değerleri açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir. SLE grubunda beş ve on yıllık ortanca kreatinin değerleri sırasıyla 1,16 (0,91-1,9) mg/dl, 1,59 (1-8,4) mg/dl iken kontrol grubunda beş ve on yıllık ortanca kreatinin değerlerinin sırasıyla 1,36 (1,04-1,64) mg/dl, 1,58 (1,03-2) mg/dl olduğu görülmüştür (p=0,641, p=0,602).

SLE grubunda nakil öncesi hemodiyalize girme süresi, kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. LN nedeniyle böbrek nakli yapılan 20 hastanın 4'ü ölmüştür. Bu dört hastanın üçünün (%75) ölüm sebebi enfeksiyon iken birinin ölüm sebebi bilinmemektedir.

Ortanca SLE tanı yaşı 24 (19-36), ortanca LN tanı yaşı 24 (22-34), SLE tanısı ile SDBH arası geçen ortanca süre 36 (12-132) ay olarak bulunmuştur (Tablo 4.5). Yirmi hastanın beşinde böbrek nakli zamanı anti-dsDNA pozitif idi. Son ölçülen ortanca C3 değeri 0,99 (0,8-1,39) mg/dl, C4 değeri 0,31 (0,2-0,42) mg/dl olan SLE grubunun beşinci yıl ortanca GFH değeri 73,5 (33-90) ml/dk/1,73m<sup>2</sup> iken onuncu yıl ortanca GFH değeri 43,5 (8-76) ml/dk/1,73m<sup>2</sup> olarak bulunmuştur.

**Tablo 4.5.** SLE grubunda ek veriler

Değişken	Ortanca / n (%)
SLE tanı yaşı, ortanca (Q1-Q3)	24 (19-36)
Lupus nefriti tanı yaşı	24 (22-34)
SLE tanısı ile SDBH arası geçen zaman (ay)	36 (12-132)
Nakil zamanı anti-dsDNA pozitif hasta sayısı	5(%35,71)
Son ölçülen c3 (mg/dl)	0,99 (0,8-1,39)
Son ölçülen c4 (mg/dl)	0,31 (0,2-0,42)
Beşinci yıl GFH (ml/dk/1,73m <sup>2</sup> )	73,5 (33-90)
Onuncu yıl GFH (ml/dk/1,73m <sup>2</sup> )	43,5 (8-76)
Allograft kaybı	8 (%40)
Allograft kaybı yaşayan hastalarda tekrar diyalize girme yaşı	36 (26-51)
Allograft nefrektomi	4(%20)

**SLE:** Sistemik lupus eritematozus, **dsDNA:** Çift sarmallı DNA, **SDBH:** Son dönem böbrek hastalığı, **GFH:** Glomerüler filtrasyon hızı

Yirmi SLE hastasının dokuzunda HT, birinde nakil sonrası gelişen DM, dördünde hipotiroidi görülürken, kardiyak hastalık hiçbir hastada görülmedi. Dört hastada da sigara kullanım öyküsü mevcut idi (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** SLE grubunda komorbidite dağılımı

<b>Komorbiditeler</b>	<b>n (%)</b>
HT	9 (%45)
DM (nakil sonrası gelişen)	1 (%5)
Kardiyak hastalık	0 (%0)
Hipotiroidi	4 (%20)
Sigara kullanımı	4 (%20)

**HT:** Hipertansiyon, **DM:** Diabetes mellitus

SLE grubu hastaların 8'inde (%40) allograft kaybı görülmüş olup bu hastalarda nakil sonrası tekrar diyaliz ihtiyacı olmuştur. Hastalarda böbrek dışında organ tutulumu saptanmamıştır, ancak bir hastada böbrek nakli sonrasında, romatolojik değerlendirme sonucu SLE ilişkili olduğu düşünülen otoimmün hemolitik anemi gelişmiştir. Kompleman seviyeleri de düşük seyreden hastaya iki kür rituksimab tedavisi verilmiştir. Allograft kaybı nedeniyle hemodiyalize giren bu hastanın rituksimab sonrasında, iki yıllık takiplerinde hastalığı stabil seyretmiştir. Ayrıca hastalardan birinde böbrek nakli sonrası allograft böbrekte LN geliştiği görülmüştür.

SLE grubunda toplamda 10 hastada akut rejeksiyon görüldü (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** SLE tanılı hastalarda akut rejeksiyon tipleri

<b>Akut rejeksiyon türü</b>	<b>n, (%)</b>
Borderline	0, (%0)
Tip1A	3, (%30)
Tip1B	2, (%20)
Tip2A	2, %20)
Tip2B	0, (%0)
Tip3	3, (%30)

SLE hastalarında kadavradan ve canlı donörden nakil yapılan gruplar, allograft ve hasta sağkalımı açısından karşılaştırıldığında canlı donörden nakil yapılan grupta sonuçlar daha iyi olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık bulunamadı (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** SLE tanılı hastalarda kadavradan ve canlı donörden nakil yapılan grupların allograft, hasta sağkalımı ve akut rejeksiyon açısından sonuçları

		Kadavra/Canlı				P
		Kadavra		Canlı		
		n	%	n	%	
Beşinci yıl allograft sağkalım	Yok	1	(33,33)	1	(7,69)	0,350
	Var	2	(66,67)	12	(92,31)	
Beşinci yıl hasta sağkalım	Yaşamıyor	1	(25,00)	-	-	0,235
	Yaşıyor	3	(75,00)	13	(100,00)	
Onuncu yıl allograft sağkalım	Yok	2	(66,67)	2	(25,00)	0,491
	Var	1	(33,33)	6	(75,00)	
Onuncu yıl hasta sağkalım	Yaşamıyor	2	(40,00)	2	(20,00)	0,560
	Yaşıyor	3	(60,00)	8	(80,00)	
Akut rejeksiyon	Yok	1	(20,00)	6	(50,00)	0,338
	Var	4	(80,00)	6	(50,00)	

Exact Ki-Kare Testi

SLE hastalarında nakil öncesi diyaliz süresi ile hasta, allograft sağkalımı ve akut rejeksiyon gelişimi açısından ilişki olup olmadığına bakıldı (Tablo 4.9). Böbrek nakli sonrası on yıl içinde ölen hastaların böbrek nakli öncesi diyalize girme süresi, onuncu yılda hayatta olan hastalara kıyasla daha uzun idi ama sonuç istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p=0,167$ ).

**Tablo 4.9.** SLE hastalarında nakil öncesi diyaliz süresi ile hasta, allograft sağkalımı ve akut rejeksiyon gelişimi ilişkisinin sonuçları

		Nakil öncesi diyaliz süresi (Ay)			p
		Ortanca	Persentil 25	Persentil 75	
Beşinci yıl allograft sağkalım	Yok	24,00	24,00	24,00	0,909
	Var	30,00	18,00	48,00	
Beşinci yıl hasta sağkalım	Yaşamıyor	-	-	-	***
	Yaşıyor	24,00	18,00	48,00	
Onuncu yıl allograft sağkalım	Yok	24,00	6,00	48,00	1,000
	Var	24,00	3,50	120,00	
Onuncu yıl hasta sağkalım	Yaşamıyor	48,00	36,00	240,00	0,167
	Yaşıyor	24,00	6,00	48,00	
Akut rejeksiyon	Yok	30,00	24,00	48,00	0,945
	Var	24,00	18,00	120,00	

Mann Whitney U Testi

SLE grubundaki hastalarda takip süresince sağkalıma bakıldığında cinsiyetler arasında sonuçlar benzerdi. İstatistiksel açıdan anlamlı olmasa da hayatta olanların SLE ortanca tanı yaşı 23 iken ölen hastaların tanı yaşının 30,5 olduğu görüldü ( $p=0,454$ ). Takip süresince hayatta olan hastaların nakil öncesi ortanca 24 ay diyalize girdiği, ölenlerinse ortanca 120 ay diyalize girdiği görüldü. İstatistiksel açıdan anlamlı olan bu sonuç nakil öncesi daha kısa süre diyalize girmenin sağkalıma yararını gösterdi ( $p=0,038$ ). Ayrıca akut rejeksiyonun hasta sağkalımını olumsuz etkilediği görülse de istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,092$ ).

SLE hastalarında cinsiyetin, nakil yaşının, komorbiditelerin, sigara kullanımının, SLE tanısı ile SDBH arası geçen zamanın (ay), akut rejeksiyon türünün, dsDNA pozitifliğinin, C3 ve C4 düzeylerinin, beşinci ve onuncu yıl ortanca GFH değerinin, allograft kaybının, allograft nefrektomi yapılmasının sağkalıma istatistiksel açıdan anlamlı etkisi görülmedi (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** SLE hastalarında değişkenlerin hasta sağkalımıyla ilişkisi

		Yaşıyor mu?				p
		Hayır		Evet		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	3	(75,00)	11	(68,75)	1,000
	Erkek	1	(25,00)	5	(31,25)	
SLE tam yaşı		30,5 (19,5-41)		23 (19-34)		0,454
Nakil yaşı		33 (25-46)		25 (22,5-36,5)		0,335
Takip süresi		66 (14-156)		132 (72-198)		0,211
Nakil öncesi diyaliz süresi (ay)		120 (48-240)		24 (18-48)		<b>0,038</b>
Nakil zamanı dsDNA	Negatif	2	(100,00)	7	(58,33)	0,505
	Pozitif	0	(,00)	5	(41,67)	
HT	,00	2	(50,00)	9	(56,25)	1,000
	1,00	2	(50,00)	7	(43,75)	
DM (nakil sonrası gelişen)	,00	3	(75,00)	16	(100,00)	0,200
	1,00	1	(25,00)	0	(,00)	
Kardiyak hastalık	,00	4	(100,00)	16	(100,00)	***
Sigara kullanımı	,00	3	(75,00)	13	(81,25)	1,000
	1,00	1	(25,00)	3	(18,75)	
Hipotiroidi	,00	3	(75,00)	13	(81,25)	1,000
	1,00	1	(25,00)	3	(18,75)	
SLE tanısı ile SDBH arası geçen zaman (ay)		120 (120-120)		12 (12-144)		0,750
Akut rejeksiyon	,00	0	(,00)	8	(57,14)	0,092
	1,00	4	(100,00)	6	(42,86)	
Akut rejeksiyon türü	Borderline	0	(,00)	0	(,00)	0,217
	Tip1A	1	(25,00)	2	(33,33)	
	Tip1B	2	(50,00)	0	(,00)	
	Tip2A	0	(,00)	2	(33,33)	
	Tip2B	0	(,00)	0	(,00)	
	Tip3	1	(25,00)	2	(33,33)	
Nakil sonrası nefrit tekrarı	,00	3	(75,00)	13	(100,00)	0,235
	1,00	1	(25,00)	0	(,00)	
Son ölçülen dsDNA	Negatif	2	(100,00)	11	(84,62)	1,000
	Pozitif	0	(,00)	2	(15,38)	
Son ölçülen c3		1,39 (0,99-1,8)		0,93 (0,73-1,27)		0,136
Son ölçülen c4		0,4 (0,29-0,45)		0,28 (0,22-0,42)		0,295
Beşinci yıl GFH		59 (33-85)		73,5 (46-94)		0,659
Onuncu yıl GFH		45 (45-45)		42 (8-76)		1,000
Allograft kaybı	Yok	1	(25,00)	9	(64,29)	0,275
	Var	3	(75,00)	5	(35,71)	
Allograft kaybı varsa tekrar diyalize girme yaşı		36 (36-55)		29 (23,5-41,5)		
Allograft nefrektomi	Yok	3	(75,00)	10	(76,92)	1,000
	Var	1	(25,00)	3	(23,08)	

**SLE:** Sistemik lupus eritematozus, **dsDNA:** Çift sarmallı DNA, **HT:** Hipertansiyon, **DM:** Diabetes mellitus, **SDBH:** Son dönem böbrek hastalığı, **GFH:** Glomerüler filtrasyon hızı

Yirmi hastanın sekizinde (%40) allograft kaybı görülmüş olup bu hastalarda nakil sonrası tekrar diyaliz ihtiyacı olmuştur. SLE hastalarında allograft kaybı açısından karşılaştırıldığında kadın cinsiyet risk faktörü gibi görünse de istatistiksel açıdan anlamlı



değildi ( $p=0,314$ ). Allograft kaybı yaşayan grupta nakil öncesi ortalama diyaliz süresi 48 ayken allograftı sağlam olan grupta 24 ay olduğu görüldü. İstatistiksel açıdan anlamlı görülmesi de nakil öncesi daha uzun süre diyalize girmek allograft kaybı açısından risk faktörü gibi görünmektedir ( $p=0,53$ ).

Allograft kaybı yaşayan grupta SLE tanısı ile SDBH gelişimi arasındaki ortalama süre 120 ay iken allograftı sağlam olan grupta 12 ay olduğu görüldü (Tablo 4.11). İstatistiksel açıdan anlamlı görülmesi de SLE tanısından SDBH gelişimine kadarki sürenin uzun olması risk faktörü gibi görünmektedir ( $p=0,393$ ). Akut rejeksiyon, allograft kaybı açısından risk faktörü gibi görülse de istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ( $p=0,134$ ).

Allograft kaybı yaşayan hastaların ortalama nakil yaşı 28 yıl iken allograft kaybı sonucu tekrar diyalize başlama ortalama yaşı 36 yıl olarak bulundu. Nakil yaşının, dsDNA pozitifliğinin, LN tanı yaşının, komorbiditelerin, sigara kullanımının, akut rejeksiyon türünün allograft kaybına istatistiksel olarak anlamlı etkisi görülmemiştir.

**Tablo 4.11.** SLE hastalarında değişkenlerin allograft kaybıyla ilişkisi

		Allograft kaybı				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	6	(60,00)	7	(87,50)	0,314
	Erkek	4	(40,00)	1	(12,50)	
Nakil yaşı		25 (24-27)		28 (21-41,5)		0,515
Takip süresi		132 (60-180)		162 (84-282)		0,408
Nakil öncesi diyaliz süresi (ay)		24 (24-24)		48 (18-120)		0,530
Nakil zamanı dsDNA	Negatif	4	(57,14)	4	(66,67)	1,000
	Pozitif	3	(42,86)	2	(33,33)	
Lupus nefriti tanı yaşı		23,5 (20,5-30,5)		24 (22-34)		0,857
HT	,00	5	(50,00)	5	(62,50)	0,664
	1,00	5	(50,00)	3	(37,50)	
DM (nakil sonrası gelişen)	,00	10	(100,00)	7	(87,50)	0,444
	1,00	0	(,00)	1	(12,50)	
Kardiyak hastalık	,00	10	(100,00)	8	(100,00)	***
Sigara kullanımı	,00	8	(80,00)	6	(75,00)	1,000
	1,00	2	(20,00)	2	(25,00)	
Hipotiroidi	,00	9	(90,00)	6	(75,00)	0,559
	1,00	1	(10,00)	2	(25,00)	
SLE tanısı ile SDBH arası geçen süre (ay)		12 (12-60)		120 (12-204)		0,393
Akut rejeksiyon	,00	6	(60,00)	1	(14,29)	0,134
	1,00	4	(40,00)	6	(85,71)	
Akut rejeksiyon türü	Borderline	0	(,00)	0	(,00)	0,065
	Tip1A	3	(75,00)	0	(,00)	
	Tip1B	0	(,00)	2	(33,33)	
	Tip2A	0	(,00)	2	(33,33)	
	Tip2B	0	(,00)	0	(,00)	
	Tip3	1	(25,00)	2	(33,33)	
Son ölçülen dsDNA	Negatif	7	(87,50)	5	(83,33)	1,000
	Pozitif	1	(12,50)	1	(16,67)	
Son ölçülen c3		0,94 (0,79-1,24)		1,3 (0,67-1,51)		0,456
Son ölçülen c4		0,25 (0,22-0,35)		0,42 (0,29-0,43)		0,097

**SLE:** Sistemik lupus eritematozus, **dsDNA:** Çift sarmallı DNA, **HT:** Hipertansiyon, **DM:** Diabetes mellitus,

**SDBH:** Son dönem böbrek hastalığı, **GFH:** Glomerüler filtrasyon hızı

### 4.3. Ailevi Akdeniz Ateşi

Çalışmamıza böbrek nakli yapılan 43 FMF hastası dahil edildi. FMF ve kontrol grubuna ilişkin demografik ve klinik özellikler tablo 4.12’de verilmiştir. FMF grubunda kadın ve erkek hasta oranı sırasıyla %34,88 ve %65,12 iken kontrol grubunda kadın ve erkek hasta oranı sırasıyla %32 ve %68’dir.

**Tablo 4.12.** FMF ve kontrol grubu hastalarının klinik özellikleri ve nakil sonuçları

Değişkenler		FMF (n=43)	Kontrol (n=50)	P değeri
Cinsiyet, n (%)	Kadın	15(34,88)	16(32,00)	0,769
	Erkek	28(65,12)	34(68,00)	
Yaş; yıl (ortalama±ss)		42,86±11,32	44,08±11,79	0,614 <sup>a</sup>
Nakil yaşı; yıl (ortalama±ss)		31,98±12,03	33,14±13,72	0,613 <sup>a</sup>
Takip süresi; ay, ortanca (Q1-Q3)		108 (60-168)	126 (60-192)	0,643
Nakil öncesi hemodiyaliz süresi (ay), ortanca (Q1-Q3)		12 (0-96)	12 (3-30)	0,371
Kreatinin mg/dL, 5. yıl		1,25 (0,99-1,71)	1,36 (1,04-1,64)	0,651
Kreatinin mg/dL, 10. yıl		1,23 (0,99-2,34)	1,58 (1,03-2)	0,817
Kadavra (n, %)		11(25,58)	7(14,00)	0,159
Ölüm (n, %)		14(32,56)	0(,00)	<0,001*
5 yılda allograft sağkalım oranı (n,%)		31/39(79,49)	40/41(97,56)	0,013*
5 yılda hasta sağkalım oranı (n,%)		35/40(87,50)	41/41(100,00)	0,026*
10 yılda allograft sağkalım oranı (n,%)		17/23(73,91)	26/28(92,86)	0,119
10 yılda hasta sağkalım oranı (n,%)		20/28(71,43)	28/28(100,00)	0,004*

Ss: Standart sapma. Bağımsız Örneklem t-Testi<sup>a</sup>, Mann-Whitney U Testi, Ki-Kare Testi, \* istatistiksel olarak anlamlı

FMF hastalarında ortalama nakil yaşı 31,98±12,03 yıl, kontrol grubunda 33,14±13,72 yıl olarak hesaplanmıştır. FMF hastalarında nakil sonrası ortanca takip süresi 108 (60-168) ay iken kontrol grubunda ortanca takip süresi 126 (60-192) aydır. Nakil öncesi ortanca hemodiyaliz süresi FMF hastalarında 12 (0-96) ay iken kontrol grubunda 12 (3-30) aydır. FMF grubunda, beşinci ve onuncu yıl ortanca kreatinin miktarları sırasıyla 1,25 (0,99-1,71) ve 1,23 (0,99-2,34) mg/dL iken kontrol grubunda 1,36 (1,04-1,64) ve 1,58 (1,03-2) mg/dL olarak hesaplanmıştır. FMF grubunda nakillerin %25,58’i kadavradan yapılmış iken kontrol grubunda nakillerin %14’ü kadavradan yapılmıştır. FMF ve kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş, nakil yaşı, takip süresi, nakil öncesi hemodiyaliz süresi, beş ve on yıllık

kreatinin miktarları ve kadavradan nakil oranı açısından anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Takip süresince 43 FMF tanılı hastanın 14'ünün (%32,56) öldüğü görülürken kontrol grubunda ölüm görülmemesi nedeniyle anlamlı olarak FMF grubunda ölüm oranı daha yüksek bulundu ( $p<0,001$ ). Beş ve on yıllık hasta sağkalımları FMF grubunda sırasıyla %87,5 ve %71,43 iken kontrol grubunda %100 olup FMF grubunda anlamlı derecede daha düşük bulundu ( $p=0,026$ ;  $p=0,004$ ). Beş ve on yıllık allograft sağkalımlarıysa FMF grubunda sırasıyla %79,49 ve 73,91 iken kontrol grubunda sırasıyla %97,56 ve %92,86 olduğu görüldü ( $p=0,013$ ;  $p=0,119$ ). Beş yıllık allograft sağkalımı FMF grubunda anlamlı derecede daha düşük bulunurken on yıllık allograft sağkalım oranı FMF grubunda daha düşük görülmüş olsa da istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

FMF hastalarından 14'ü takip sırasında öldü. Bu on dört FMF hastasından yedisi, 5 yıl veya daha uzun süre diyaliz tedavisi görmüştü. Ölümlerin beşi nakilden sonraki ilk 5 yıl içinde görülürken dokuzu 5. yıldan sonra meydana geldi. İki hastanın ölüm nedeni tespit edilemedi. Diğer hastalardan ikisi lenfoma, biri COVID-19, biri megakolon ilişkili sepsis ve invaziv CMV enfeksiyonu, biri invaziv aspergilloz ve CMV enfeksiyonu, biri yaygın Herpes zoster ve CMV enfeksiyonu, biri CMV ve Guillain-Barre sendromu, biri kalp yetmezliği, dördü ise sepsis sebebiyle öldü. Hiçbir hastada akut tübüler nekroz saptanmadı. Ölüm sebepleri arasında en sık enfeksiyon ilişkili ölüm (%64,28) görüldü.

Böbrek dışı amiloidoz tespit edilen 5 hasta mevcut olup bunlardan üçünde kolon ikisinde kalp tutulumu görülmüştür.

Kolşisine ek olarak üç hasta anakinra kullanırken bir hasta canakinumab tedavisi aldı. Bir FMF hastasına 14 yaşında böbrek nakli, 27 yaşında kalp nakli yapıldı. Hastanın kardiyak patolojisi AA amiloidoz ile uyumluydu. Akut rejeksiyon nedeniyle allograft kaybı yaşayan ve diyalize başlanan hastaya 16 yaşında tekrar böbrek nakli yapıldı. Günümüzde kalp nakli sonrası 4. yılında olan hasta kolşisin, anakinra, azatiyoprin, takrolimus ve prednizolon tedavileri almaya devam etmektedir. Ayrıca 42 yaşında böbrek nakli yapılan bir diğer hastanın da kardiyak biyopsi sonucu AA amiloidoz ile uyumlu gelmiş ve bu hasta 43 yaşında kalp yetmezliği sebebiyle ölmüştür.

Çalışmamızda FMF hastalarının beşinde (%11,62) allograft böbrekte AA amiloidoz nüksü görüldü.

FMF tanılı hastalarda kadavradan ve canlı donörden nakil yapılan gruplar allograft ve hasta sağkalımı açısından karşılaştırıldığında canlı donörden nakil yapılan grupta sonuçlar daha iyi olmasına rağmen beşinci yıl allograft sağkalımı haricinde istatistiksel anlamlılık bulunamadı. Beşinci yıl allograft sağkalımında canlı donörden nakil yapılan hastalarda anlamlı olarak sonuçların daha iyi olduğu görüldü ( $p=0,028$ ) (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** FMF tanılı hastalarda kadavradan ve canlı donörden nakil yapılan grupların allograft ve hasta sağkalımı açısından sonuçları

		Kadavra / Canlı				p
		Kadavra		Canlı		
		n	%	n	%	
Beşinci yıl allograft sağkalım	Yok	5	(45,45)	3	(10,71)	<b>0,028</b>
	Var	6	(54,55)	25	(89,29)	
Beşinci yıl hasta sağkalım	Yaşamıyor	2	(18,18)	3	(10,34)	0,603
	Yaşıyor	9	(81,82)	26	(89,66)	
Onuncu yıl allograft sağkalım	Yok	3	(60,00)	3	(16,67)	0,089
	Var	2	(40,00)	15	(83,33)	
Onuncu yıl hasta sağkalım	Yaşamıyor	4	(57,14)	4	(19,05)	0,142
	Yaşıyor	3	(42,86)	17	(80,95)	

Exact Ki-Kare Testi

FMF grubunda nakil öncesi diyaliz süresi ile hasta ve allograft sağkalımı sonuçları arasında ilişki olup olmadığına bakıldı. Beşinci yıl allograftı sağlam olan grupla allograft kaybı olan grup nakil öncesi diyaliz süresi açısından karşılaştırıldığında sağlam grubun ortanca 12 ay diyalize girdiği, allograft kaybı olan grubun ortanca 96 ay diyalize girdiği görüldü. İstatistiksel açıdan anlamlı olan bu fark sonucu daha uzun süre diyalize giren grupta allograft kaybı riskinin artabileceği görüldü ( $p=0,023$ ). Onuncu yılda allograftı sağlam olan ve allograft kaybı olan hasta grubu karşılaştırıldığında ise allograftı sağlam olan grup ortanca 0 ay diyalize girerken allograft kaybı olan grubun ortanca 84 ay diyalize girdiği görüldü. İstatistiksel açıdan anlamlı olan bu fark sonucu daha uzun süre diyalize giren grupta allograft

kayıbı riskinin artabileceği ve preemtif nakil olanların onuncu yıl allograft sağkalımı açısından daha iyi sonuçlarının olduğu görüldü ( $p=0,015$ ) (Tablo 4.14).

Onuncu yıl sağkalımı devam eden hastalar nakil öncesi ortanca 9 ay diyalize girerken ölen hastaların ortanca 96 ay diyalize girdiği görüldü. İstatistiksel açıdan anlamlı olmasa da nakil öncesi daha uzun süre diyalize girenlerde hasta sağkalımında azalma eğilimi olduğu görüldü ( $p=0,070$ ).

**Tablo 4.14.** FMF hastalarında nakil öncesi diyaliz süresi ile hasta ve allograft sağkalımı ilişkisinin sonuçları

		Nakil öncesi diyaliz süresi (ay)			p
		Ortanca	Persentil 25	Persentil 75	
Beşinci yıl allograft sağkalım	Yok	96,00	39,00	162,00	<b>0,023</b>
	Var	12,00	,00	84,00	
Beşinci yıl hasta sağkalım	Yaşamıyor	96,00	,00	132,00	0,579
	Yaşıyor	12,00	,00	96,00	
Onuncu yıl allograft sağkalım	Yok	84,00	12,00	132,00	<b>0,015</b>
	Var	,00	,00	24,00	
Onuncu yıl hasta sağkalım	Yaşamıyor	96,00	6,00	132,00	0,070
	Yaşıyor	9,00	,00	24,00	

Mann Whitney U Testi

FMF grubunda hastalar ölüm riski açısından karşılaştırıldığında erkek cinsiyette olanların daha uzun sağkalıma sahip olduğu görülse de istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ( $p=0,507$ ). Takip süresince hayatta olan hastaların ortanca 33 yaşında, ölen hastalarinsa ortanca 37 yaşında nakil olduğu görüldü. İstatistiksel açıdan anlamlı olmasa da daha genç yaşta nakil olmanın sağkalıma yararı olduğu gösterildi ( $p=0,218$ ). Ayrıca takip süresince hayatta olan hastaların nakil öncesi ortanca 12 ay diyalize girdiği, ölenlerinse ortanca 72 ay diyalize girdiği görüldü. İstatistiksel açıdan anlamlı olmasa da nakil öncesi daha kısa süre diyalize girmenin sağkalıma yararı görüldü ( $p=0,211$ ) (Tablo 4.15).

**Tablo 4.15.** FMF hastalarında değişkenlerin hasta sağkalımıyla ilişkisi

		Yaşıyor mu?				p
		Hayır		Evet		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	6	(42,86)	9	(31,03)	0,507
	Erkek	8	(57,14)	20	(68,97)	
Nakil yaşı		37,00 (27-43)		33,00 (22-37)		0,218
Nakil öncesi diyaliz süresi (ay)		72,00 (12-132)		12,00 (0-75)		0,211

Mann Whitney U Testi

#### 4.4. Romatoid Artrit

Çalışmaya böbrek nakli yapılan 9 RA hastası dahil edildi. RA ve kontrol grubuna ilişkin demografik ve klinik özellikler tablo 4.16'da verilmiştir. RA hastalarının ortanca nakil yaşı 43 (31-54) yıl, nakil sonrası ortanca takip süresi 72 (24-120) ay ve nakil öncesi ortanca hemodiyaliz süresi 36 (12-60) ay olarak hesaplanmıştır.

**Tablo 4.16.** RA ve kontrol grubu hastalarının klinik özellikleri ve böbrek nakli sonuçları

Değişkenler	RA (n=9)	Kontrol (n=50)	p-değeri	
Cinsiyet (n,%)	Kadın	4 (44,44)	16 (32,00)	0,471
	Erkek	5 (55,56)	34 (68,00)	
Yaş, ortanca (Q1-Q3)	51 (39-58)	44,5 (35-51)	0,364	
Nakil yaşı; yıl, ortanca (Q1-Q3)	43 (31-54)	31,5 (21-43)	0,102	
Takip süresi; ay, ortanca (Q1-Q3)	72 (24-120)	126 (60-192)	0,212	
Nakil öncesi hemodiyaliz süresi (ay), ortanca (Q1-Q3)	36 (12-60)	12 (3-30)	0,188	
Kreatinin mg/dL, 5. yıl, ortanca (Q1-Q3)	1,06 (0,98-1,08)	1,36 (1,04-1,64)	0,078	
Kreatinin mg/dL, 10. yıl, ortanca (Q1-Q3)	1,14 (0,88-16,7)	1,58 (1,03-2)	0,845	
Kadavra (n, %)	2 (22,22)	7 (14,00)	0,615	
Ölüm (n, %)	5 (55,56)	0 (,00)	<0,001*	
5 yılda allograft sağkalım oranı (n,%)	5/5 (100,00)	40/41(97,56)	1,000	
5 yılda hasta sağkalım oranı (n,%)	5/7(71,43)	41/41(100,00)	<b>0,019*</b>	
10 yılda allograft sağkalım oranı (n,%)	2/3(66,67)	26/28(92,86)	0,271	
10 yılda hasta sağkalım oranı (n,%)	3/6(50,00)	28/28(100,00)	<b>0,003*</b>	

Mann-Whitney U Testi, Ki-Kare Testi, \* istatistiksel olarak anlamlı

Çalışmamızda 9 RA tanılı hastanın 5'inin (%55,56) öldüğü görülürken kontrol grubunda ölüm görülmemesi nedeniyle RA grubunda ölüm oranı anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,001$ ). Hastalardan 4'ü enfeksiyon (%80) (3'ü sepsis 1'i COVID-19 pnömonisi) sebebiyle öldüğü görüldü. Beş ve on yıllık hasta sağkalımları RA grubunda sırasıyla %71,43 ve %50,00 iken kontrol grubunda %100 olup RA grubunda anlamlı derecede daha düşük bulundu ( $p=0,019$ ;  $p=0,003$ ).

Beş ve on yıllık allograft sağkalımlarıysa RA grubunda sırasıyla %100,00, %66,67 iken kontrol grubunda sırasıyla %97,56, %92,86 olduğu görüldü. Beş yıllık allograft sağkalımı her iki grupta benzer sonuçlanırken 10 yıllık allograft sağkalım oranı RA grubunda daha düşük görülmüş olsa da istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p=0,271$ ).

Takip süresi boyunca 2 hastada böbrek dışı amiloidoz görülmüştür. Hastalardan birinde lenf nodunda diğerindeyse mide, duodenum, ince bağırsak ve kolon olmak üzere GİS'de yaygın amiloidoz tespit edilmiştir. GİS'de yaygın amiloidoz gelişen hastada aynı zamanda nakil sonrası allograft böbrekte de amiloidoz gelişmiştir. Hastaya 43 yaşında canlı donörden böbrek nakli yapılmış olup 57 yaşındayken kreatinin artışı sebebiyle yapılan böbrek biyopsisinde amiloidoz, Tip IA akut T hücre aracılı rejeksiyon ve kronik aktif hümmoral rejeksiyon ile uyumlu morfolojik bulgular olduğu görülmüş, hasta 58 yaşında allograft kaybı ve hemodiyaliz ihtiyacı olmadan ölmüştür. Hastanın RA tedavisinde hidroklorokin, sülfasalazin, prednizolon, kolşisin kullanılmış olup nakil böbrekte amiloidoz görüldükten sonra etanersept tedavisine geçilmiştir.

Hastalardan biri COVID-19 pnömonisine bağlı akut respiratuar distres sendromu (ARDS) sebebiyle ölmüştür. Elli yaşında RA tanısı alan erkek hastaya 54 yaşında kadavradan böbrek nakli yapılmış olup ritüksimab tedavisi altında olan hasta 57 yaşında ölmüştür.

Hastaların yedisinde (%77,78) HT, ikisinde (%22,22) nakil sonrası gelişen DM, ikisinde (%22,22) kardiyak hastalık, birinde (%11,11) hipotiroidi görülürken iki (%22,22) hastada da sigara kullanım öyküsü mevcuttur (Tablo 4.17).



**Tablo 4.17.** RA grubunda komorbidite dağılımı

Komorbiditeler	n (%)
HT	7 (%77,78)
DM (nakil sonrası gelişen)	2 (%22,22)
Kardiyak hastalık	2 (%22,22)
Hipotiroidi	1 (%11,11)
Sigara kullanımı	2 (%22,22)

**HT:** Hipertansiyon, **DM:** Diabetes mellitus

Hastaların RA ortanca tanı yaşı 29 yıl, nakil zamanı ortanca CRP değeri 12,7 mg/L olup persistan CRP yüksekliği görülen hasta sayısı 8'dir (%88,89). Üç hastada RF, iki hastada anti-CCP pozitifliği görülmüştür. RA tanısı ile SDBH arası geçen ortanca süre 48 ay olup beşinci yıl ortanca GFH değeri 66 ml/dk/1,73m<sup>2</sup>, onuncu yıl ortanca GFH değeri 63 ml/dk/1,73m<sup>2</sup>'dir. İki (%22,22) hastada allograft kaybı gelişirken 3(%33,33) hastada akut rejeksiyon gelişmiş olup hiçbir hastada allograft nefrektomi yapılmamıştır (Tablo 4.18).

**Tablo 4.18.** RA grubunda ek veriler

Değişken	Ortanca / n (%)
RA tanı yaşı	29 (21-50)
Nakil zamanı CRP mg/L	12,7 (6,7-15,7)
Persistan CRP yüksekliği	8 (%88,89)
RF pozitifliği	3
Anti-CCP pozitifliği	2
Böbrek dışı organ tutulumu	2 (%22,22)
RA tanısı ile SDBH arası geçen süre (ay)	48 (36-144)
Nakil sonrası amiloidoz tekrarı	1 (%11,11)
Beşinci yıl GFH (ml/dk/1,73m <sup>2</sup> )	66 (59-79)
Onuncu yıl GFH (ml/dk/1,73m <sup>2</sup> )	63 (4,3-67)
Allograft kaybı	2 (%22,22)
Akut rejeksiyon gelişimi	3 (%33,33)
Allograft nefrektomi	0

**RA:** Romatoid artrit, **RF:** Romatoid faktör, **Anti-CCP:** Anti-siklik sitriline peptid, **SDBH:** Son dönem böbrek hastalığı, **GFH:** Glomerüler filtrasyon hızı

İkisinde Tip1A birinde Tip2A olmak üzere üç hastada akut rejeksiyon görüldü (Tablo 4.19).

**Tablo 4.19.** RA tanılı hastalarda akut rejeksiyon tipleri

Akut rejeksiyon türü	n, (%)
Borderline	0, (%0)
Tip1A	2, (%66,67)
Tip1B	0, (%0)
Tip2A	1, (%33,33)
Tip2B	0, (%0)
Tip3	0, (%0)

RA tanılı hastalarda kadavradan ve canlı donörden nakil yapılan gruplar allograft, hasta sağkalımı ve akut rejeksiyon açısından karşılaştırıldığında sonuçlar benzerdi (Tablo 4.20).

**Tablo 4.20.** RA tanılı hastalarda kadavradan ve canlı donörden nakil yapılan grupların allograft, hasta sağkalımı ve akut rejeksiyon açısından sonuçları

		Kadavra/Canlı				p
		Kadavra		Canlı		
		n	%	n	%	
Beşinci yıl allograft sağkalım	Yok	-	-	-	-	***
	Var	-	-	5	(100,00)	
Beşinci yıl hasta sağkalım	Yaşamıyor	2	(100,00)	-	-	***
	Yaşiyor	-	-	5	(100,00)	
Onuncu yıl allograft sağkalım	Yok	-	-	1	(33,33)	***
	Var	-	-	2	(66,67)	
Onuncu yıl hasta sağkalım	Yaşamıyor	2	(100,00)	1	(25,00)	0,400
	Yaşiyor	-	-	3	(75,00)	
Akut rejeksiyon	Yok	2	(100,00)	4	(57,14)	0,500
	Var	-	-	3	(42,86)	

Exact Ki-Kare Testi

RA hastalarında nakil öncesi diyaliz süresi ile hasta, allograft sağkalımı ve akut rejeksiyon gelişiminin ilişkisi olup olmadığına bakıldı. İstatistiksel olarak anlamlı sonuç görülmesine de beşinci yıl hasta sağkalımı devam eden hastalarda nakil öncesi ortanca diyaliz

süresi 24 ayken beşinci yılda ölüm gerçekleşmiş olan hastalarda ortanca diyaliz süresinin 72 ay olduğu görüldü (p=0,133) (Tablo 4.21).

**Tablo 4.21.** RA hastalarında nakil öncesi diyaliz süresi ile hasta, allograft sağkalımı ve akut rejeksiyon gelişimi ilişkisinin sonuçları

		Nakil öncesi diyaliz süresi (ay)			P
		Ortanca	Persentil 25	Persentil 75	
Beşinci yıl allograft sağkalım	Yok	-	-	-	***
	Var	24,00	6,00	42,00	
Beşinci yıl hasta sağkalım	Yaşamıyor	72,00	60,00	84,00	0,133
	Yaşıyor	24,00	6,00	42,00	
Onuncu yıl allograft sağkalım	Yok	36,00	36,00	36,00	1,000
	Var	24,00	,00	48,00	
Onuncu yıl hasta sağkalım	Yaşamıyor	60,00	12,00	84,00	0,400
	Yaşıyor	36,00	,00	48,00	
Akut rejeksiyon	Yok	24,00	12,00	60,00	0,857
	Var	42,00	36,00	48,00	

Mann Whitney U Testi

RA tanılı hastalarda takip süresi boyunca sağkalım açısından karşılaştırıldığında erkek cinsiyet risk faktörü gibi görülse de istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p=0,206). Hayatta olan hastalar nakil öncesi ortanca 12 ay, ölen hastalarsa ortanca 48 ay diyalize girmiştir. Nakil öncesi diyaliz süresinin artması mortalite açısından risk faktörü gibi görülse de istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p=0,190) (Tablo 4.22).

Nakil yaşı, RF ve Anti-CCP pozitifliği, komorbiditeler, sigara kullanımı, böbrek dışı organ tutulumu, RA tanısı ile SDBH arası geçen süre, akut rejeksiyon görülmesi, nakil zamanı CRP değeri, persistan CRP yüksekliği, allograft kaybı ve GFH değerinin sağkalıma anlamlı derecede etkisi görülmemiştir.

**Tablo 4.22.** RA hastalarında değişkenlerin hasta sağkalımıyla ilişkisi

		Yasıyor mu?				p
		Hayır		Evet		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	1	(20,00)	3	(75,00)	0,206
	Erkek	4	(80,00)	1	(25,00)	
Nakil yaşı		43 (31-54)		41 (28,5-53)		0,905
Takip süresi		84 (36-192)		48 (21,5-96)		0,286
Nakil öncesi diyaliz süresi (ay)		48 (36-60)		12 (0-24)		0,190
RF	Negatif	3	(60,00)	2	(66,67)	1,000
	Pozitif	2	(40,00)	1	(33,33)	
Anti-CCP	Negatif	1	(50,00)	1	(50,00)	1,000
	Pozitif	1	(50,00)	1	(50,00)	
HT	,00	2	(40,00)	0	(,00)	0,444
	1,00	3	(60,00)	4	(100,00)	
DM (nakil sonrası gelişen)	,00	4	(80,00)	3	(75,00)	1,000
	1,00	1	(20,00)	1	(25,00)	
Kardiyak hastalık	,00	3	(60,00)	4	(100,00)	0,444
	1,00	2	(40,00)	0	(,00)	
Sigara kullanımı	,00	3	(60,00)	4	(100,00)	0,444
	1,00	2	(40,00)	0	(,00)	
Hipotiroidi	,00	5	(100,00)	3	(75,00)	0,444
	1,00	0	(,00)	1	(25,00)	
Böbrek dışı organ tutulumu	,00	2	(50,00)	4	(100,00)	0,429
	1,00	2	(50,00)	0	(,00)	
RA tanısı ile SDBH arası geçen süre (ay)		84 (24-144)		48 (36-216)		0,800
Akut rejeksiyon	,00	3	(60,00)	3	(75,00)	1,000
	1,00	2	(40,00)	1	(25,00)	
Akut rejeksiyon türü	Borderline	0	(,00)	0	(,00)	0,333
	Tip1A	2	(100,00)	0	(,00)	
	Tip1B	0	(,00)	0	(,00)	
	Tip2A	0	(,00)	1	(100,00)	
	Tip2B	0	(,00)	0	(,00)	
	Tip3	0	(,00)	0	(,00)	
Nakil zamanı CRP		12,7 (11,4-14,6)		11,55 (3,6-17,95)		0,905
Perisistan CRP yüksekliği	Yok	0	(,00)	1	(25,00)	0,444
	Var	5	(100,00)	3	(75,00)	
Beşinci yıl GFH		59 (52,5-66)		90 (79-101)		0,200
Onuncu yıl GFH		35,65 (4,3-67)		63 (63-63)		1,000
Allograft kaybı	Yok	3	(60,00)	4	(100,00)	0,444
	Var	2	(40,00)	0	(,00)	

**RA:** Romatoid artrit, **RF:** Romatoid faktör, **Anti-CCP:** Anti-siklik sitrüline peptid, **HT:** Hipertansiyon, **DM:** Diabetes mellitus, **SDBH:** Son dönem böbrek hastalığı, **CRP:** C-Reaktif protein, **GFH:** Glomerüler filtrasyon hızı

RA tanılı dokuz hastanın ikisinde allograft kaybı geliştiği için örneklem küçüklüğü ve istatistiksel açıdan anlamlı olmaması sebebiyle allograft kaybına etkisi olabilecek veriler değerlendirilememiştir. Ayrıca RA tanılı hastaların böbrek nakli öncesi böbrek biyopsilerine ulaşamamıştır.

#### 4.5. Spondiloartrit

Hastanemizde SpA tanılı 21 hastaya böbrek nakli yapılmıştır. SpA ve kontrol grubuna ilişkin demografik ve klinik özellikler tablo 4.23'te verilmiştir. SPA grubunda ortalama yaş (50,86±10,67), kontrol grubuna göre (44,08±11,79) anlamlı düzeyde daha yüksektir (p<0,05).

**Tablo 4.23.** SpA ve kontrol grubu hastalarının klinik özellikleri ve böbrek nakli sonuçları

Değişkenler	SpA (n=21)	Kontrol (n=50)	p- değeri
Cinsiyet (n, %)	Kadın	7 (33,33)	0,913
	Erkek	14 (66,67)	
Yaş; yıl (ortalama±ss)	50,86±10,67	44,08±11,79	<b>0,026<sup>a*</sup></b>
Nakil yaşı; yıl (ortalama±ss)	39,65±13,81	33,14±13,72	0,290 <sup>a</sup>
Takip süresi; ay, ortanca (Q1-Q3)	168 (120 -204)	126 (60-192)	0,102
Nakil öncesi hemodiyaliz süresi (ay) ortanca (Q1-Q3)	18 (8 -84)	12 (3-30)	0,305
Kreatinin mg/dL, 5. yıl, ortanca (Q1-Q3)	1,19 (1,04-1,49)	1,36 (1,04-1,64)	0,408
Kreatinin mg/dL, 10. yıl, ortanca (Q1-Q3)	1,47 (1,19-1,83)	1,58 (1,03-2)	0,406
Kadavra (n, %)	7 (33,33)	7 (14,00)	0,099
Ölüm (n, %)	4 (19,05)	0 (,00)	<b>0,006*</b>
5 yılda allograft sağkalım oranı (n,%)	17/19 (89,47)	40/41(97,56)	0,233
5 yılda hasta sağkalım oranı (n,%)	19/19(100,00)	41/41(100,00)	-
10 yılda allograft sağkalım oranı (n,%)	14/17(82,35)	26/28(92,86)	0,350
10 yılda hasta sağkalım oranı (n,%)	17/17(100,00)	28/28(100,00)	-

Ss: Standart sapma. Bağımsız Örneklem t-Testi<sup>a</sup>, Mann-Whitney U Testi, Ki-Kare Testi, \* istatistiksel olarak anlamlı

Yirmi bir SpA hastasının dördü takipte ölmüştür (%19). Ölen 4 SpA hastasının tamamının ölüm nedeni enfeksiyon (3 hasta sepsis, 1 hasta pnömoni) idi. SpA ve kontrol

grupları arasında beş ve on yıllık sağkalım oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Kontrol grubunda ölüm görülmemesi nedeniyle SpA grubunda ölüm oranı anlamlı olarak daha yüksek sonuçlandı ( $p=0,006$ ). Beş ve on yıllık hasta sağkalımlarının her iki grupta %100 olduğu görüldü.

Beş ve on yıllık allograft sağkalımlarıysa SpA grubunda sırasıyla %89,47 ve %82,35 iken kontrol grubunda sırasıyla %97,56 ve %92,86 olarak bulundu. Allograft sağkalım oranlarının SpA grubunda daha düşük olduğu görülmüş olsa da istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Ayrıca SpA hastalarında böbrek nakli öncesi böbrek biyopsilerine ulaşılabilmesi sebebiyle tutulum türüne göre hastalar değerlendirilemedi.

SpA grubunda, 33 yaşında bir erkek hastaya SDBH'ye dilate kardiyomyopati ve konjestif kalp yetmezliği de eşlik etmesi sebebiyle kadavradan kalp nakli ve böbrek nakli eş zamanlı yapılmıştır. Bu hasta şu anda nakil sonrası 16. yılında olup her iki organda da rejeksiyon gelişmemiştir. Ayrıca nakilden bir yıl sonra yapılan böbrek biyopsisinde rejeksiyon bulgusu saptanmamıştır.

SpA grubunda ortanca takip süresi 168 (120 -204) ay idi. Takip süresi boyunca 21 hastanın 7'sinde (%33,33) allograft kaybı görülmüştür. İlk on yıl içinde üç hastada allograft kaybı görülmüştür. Bu üç hastanın sakroiliak eklem grafisinde sakroileit evreleri sırasıyla evre 4, evre 3 ve evre 2 olduğu saptanmıştır.

46 yaşında, SpA ilişkili amiloidoz nedeniyle canlı donörden böbrek nakli yapılan bir hasta 56 yaşında sepsis sebebiyle ölmüştür. Allograft kaybı yaşamayan bu hasta nakil öncesi 1 yıl hemodiyalize girmiş olup nakil sonrası hemodiyaliz ihtiyacı olmamıştır. Nakil zamanı CRP değeri 88 mg/L olan hastanın takiplerinde persistan CRP yüksekliği görülmüştür.

Takipleri sırasında 21 SpA hastasının ikisinde tedavide Anti-TNF kullanılmıştır. Nakil sonrası 11. ve 17. yıllarında olan bu hastalar hayatta olup allograft kaybı yaşamamıştır.

Hastaların onunda (%47,62) HT, dördünde (%19) nakil sonrası gelişen DM, dördünde (%19) kardiyak hastalık, birinde (%4,76) hipotiroidi görülmüş olup yedi (%33,33) hastada da sigara kullanım öyküsü mevcuttur (Tablo 4.24).

**Tablo 4.24.** SpA grubunda komorbidite dağılımı

<b>Komorbiditeler</b>	<b>n (%)</b>
HT	10 (%47,62)
DM (nakil sonrası gelişen)	4 (%19)
Kardiyak hastalık	4 (%19)
Hipotiroidi	1 (%4,76)
Sigara kullanımı	7 (%33,33)

**HT:** Hipertansiyon, **DM:** Diabetes mellitus

Hastaların nakil zamanı ortanca CRP değeri 2,64 (0,5-8) mg/L iken takip süresi boyunca hastalardan 12'sinde (%57,1) herhangi bir zamanda persistan CRP yüksekliği olduğu görüldü. Beşinci yıl ortanca GFH değeri 55 ml/dk/1,73m<sup>2</sup> iken onuncu yıl ortanca GFH değerinin 42 ml/dk/1,73m<sup>2</sup> olduğu görüldü. Takip süresi boyunca 21 hastanın 7'sinde (%33,33) allograft kaybı görülürken bir (%4,76) hastada allograft nefrektomi yapılmıştır. Ayrıca 7 (%33,33) hastada akut rejeksiyon gelişmiştir (Tablo 4.25).

**Tablo 4.25.** SpA grubunda ek veriler

<b>Değişken</b>	<b>Ortanca / n (%)</b>
Nakil zamanı CRP (mg/L)	2,64 (0,5-8)
Persistan CRP yüksekliği	12 (%57,14)
Beşinci yıl GFH (ml/dk/1,73m <sup>2</sup> )	55 (46-76)
Onuncu yıl GFH (ml/dk/1,73m <sup>2</sup> )	42 (28-65)
Allograft kaybı	7 (%33,33)
Akut rejeksiyon	7 (%33,33)
Allograft nefrektomi	1(%4,76)

**SpA:** Spondiloartrit, **CRP:** C-Reaktif Protein, **GFH:** Glomerüler filtrasyon hızı

Takip süresi boyunca 7 (%33,33) hastada akut rejeksiyon gelişti. Bunlardan biri borderline, biri Tip1A, ikisi Tip2A, biri Tip3 akut rejeksiyon olduğu görüldü (Tablo 4.26).

**Tablo 4.26.** SpA tanılı hastalarda akut rejeksiyon tipleri

Akut rejeksiyon türü	n, (%)
Borderline	1, (%14,28)
Tip1A	1, (%14,28)
Tip1B	0, (%0)
Tip2A	2, (%28,57)
Tip2B	0, (%0)
Tip3	1, (%14,28)
Tiplendirilemeyen	2 (%28,57)

Hastalardan 11'inin sakroiliak eklem grafisi veya MRG'si olduğu görüldü. New York sakroiliak eklem grafisi evrelemesine göre, bir hastada evre 1, yedi hastada evre 2, iki hastada evre 3, bir hastada evre 4 sakroileit olduğu saptandı (Tablo 4.27).

**Tablo 4.27.** SpA tanılı hastalarda sakroileit evreleri

Sakroileit evreleri	n, (%)
Evre-1	1, (%9,09)
Evre-2	7, (%63,64)
Evre-3	2, (%18,18)
Evre-4	1, (%9,09)

SpA hastalarında kadavradan ve canlı donörden nakil yapılan gruplar allograft, hasta sağkalımı ve akut rejeksiyon açısından karşılaştırıldığında canlı donörden nakil yapılan grupta allograft sağkalımı daha iyi olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık bulunamadı. Beşinci yıl allograft sağkalımı canlı donörden nakil yapılanlarda daha iyiydi ( $p=0,088$ ) (Tablo 4.28).



**Tablo 4.28.** SpA hastalarında kadavra ve canlı donörden nakil yapılmasına göre hasta, allograft sağkalımları ve akut rejeksiyon gelişimi sonuçları

		Kadavra/Canlı				p
		Kadavra		Canlı		
		n	%	n	%	
Beşinci yıl allograft sağkalım	Yok	2	(33,33)	0	(,00)	0,088
	Var	4	(66,67)	13	(100,00)	
Beşinci yıl hasta sağkalım	Yaşıyor	6	(100,00)	13	(100,00)	***
Onuncu yıl allograft sağkalım	Yok	2	(33,33)	1	(9,09)	0,515
	Var	4	(66,67)	10	(90,91)	
Onuncu yıl hasta sağkalım	Yaşıyor	6	(100,00)	11	(100,00)	***
Akut rejeksiyon	Yok	5	(71,43)	9	(64,29)	1,000
	Var	2	(28,57)	5	(35,71)	

Exact Ki-Kare Testi

SpA hastalarında nakil öncesi diyaliz süresi ile hasta, allograft sağkalımı ve akut rejeksiyon gelişimi açısından ilişki olup olmadığına bakıldı. Beşinci yıl allograft sağkalımı devam eden hastalarda nakil öncesi ortalama diyaliz süresi 15 ay iken allograft kaybı görülen hastalarda 24 ay olduğu görüldü ( $p<0,001$ ). Diğer sağkalımlarda istatistiksel olarak anlamlı sonuç görülme de daha kısa ortalama diyaliz süresine sahip hastalarda sonuçların daha iyi olduğu görüldü (Tablo 4.29).

**Tablo 4.29.** SpA hastalarında nakil öncesi diyaliz süresi ile hasta, allograft sağkalımı ve akut rejeksiyon gelişimi sonuçlarının karşılaştırılması

		Nakil öncesi diyaliz süresi (ay)			p
		Ortanca	Persentil 25	Persentil 75	
Beşinci yıl allograft sağkalım	Yok	24,00	24,00	24,00	<0,001
	Var	15,00	10,00	78,00	
Beşinci yıl hasta sağkalım	Yaşıyor	18,00	12,00	36,00	***
Onuncu yıl allograft sağkalım	Yok	72,00	24,00	120,00	0,436
	Var	18,00	12,00	36,00	
Onuncu yıl hasta sağkalım	Yaşıyor	24,00	12,00	120,00	***
Akut rejeksiyon	Yok	12,00	8,00	24,00	0,145
	Var	72,00	18,00	120,00	

Mann Whitney U Testi

SpA tanılı hastalar sağkalım açısından karşılaştırıldığında erkek cinsiyet, sigara kullanımı, allograft kaybı ve nakil böbrekte amiloidoz gelişimi risk faktörü gibi görülse de istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (sırasıyla p=0,255; p=0,088; p=0,255; p=0,190) (Tablo 4.30).

Persistan CRP yüksekliği, komorbiditeler, akut rejeksiyon gelişimi, sakroileit evresi, HLA-B27 pozitifliği, nakil öncesi diyaliz süresi ve tedavi türünün hasta sağkalımını anlamlı şekilde etkilemediği görüldü.

**Tablo 4.30.** SPA hastalarında değişkenlerin hasta sağkalımıyla ilişkisi

		Yaşıyor mu?				p
		Hayır		Evet		
		N	%	N	%	
Cinsiyet	Kadın	0	(,00)	7	(41,18)	0,255
	Erkek	4	(100,00)	10	(58,82)	
Persistan CRP yüksekliği	Yok	1	(25,00)	8	(47,06)	0,603
	Var	3	(75,00)	9	(52,94)	
HT	,00	4	(100,00)	7	(41,18)	0,090
	1,00	0	(,00)	10	(58,82)	
DM (nakil sonrası gelişen)	,00	3	(75,00)	14	(82,35)	1,000
	1,00	1	(25,00)	3	(17,65)	
Kardiyak hastalık	,00	3	(75,00)	14	(82,35)	1,000
	1,00	1	(25,00)	3	(17,65)	
Sigara kullanımı	,00	1	(25,00)	13	(76,47)	0,088
	1,00	3	(75,00)	4	(23,53)	
Hipotiroidi	,00	4	(100,00)	16	(94,12)	1,000
	1,00	0	(,00)	1	(5,88)	
Akut rejeksiyon	,00	4	(100,00)	10	(58,82)	0,255
	1,00	0	(,00)	7	(41,18)	
Akut rejeksiyon türü	Borderline	0	(,00)	1	(20,00)	***
	Tip1A	0	(,00)	1	(20,00)	
	Tip1B	0	(,00)	0	(,00)	
	Tip2A	0	(,00)	2	(40,00)	
	Tip2B	0	(,00)	0	(,00)	
	Tip3	0	(,00)	1	(20,00)	
Allograft kaybı	Yok	4	(100,00)	10	(58,82)	0,255
	Var	0	(,00)	7	(41,18)	
Sakroileit evreleri	1,00	1	(33,33)	0	(,00)	0,284
	2,00	2	(66,67)	5	(62,50)	
	3,00	0	(,00)	2	(25,00)	
	4,00	0	(,00)	1	(12,50)	
HLAB-27	Negatif	1	(50,00)	12	(85,71)	0,350
	Pozitif	1	(50,00)	2	(14,29)	
Parasetamol	Kullanmıyor	3	(75,00)	16	(94,12)	0,352
	Kullanıyor	1	(25,00)	1	(5,88)	
SOAEİ	Kullanmıyor	3	(75,00)	13	(76,47)	1,000
	Kullanıyor	1	(25,00)	4	(23,53)	
Steroid	Kullanmıyor	4	(100,00)	13	(76,47)	0,546
	Kullanıyor	0	(,00)	4	(23,53)	
Kolşisin	Kullanmıyor	3	(75,00)	16	(94,12)	0,352
	Kullanıyor	1	(25,00)	1	(5,88)	
DMARD	Kullanmıyor	4	(100,00)	13	(76,47)	0,546
	Kullanıyor	0	(,00)	4	(23,53)	
Anti-TNF	Kullanmıyor	4	(100,00)	15	(88,24)	1,000
	Kullanıyor	0	(,00)	2	(11,76)	
Allograft böbrekte amiloidoz	0	3	(75,00)	17	(100,00)	0,190
	1	1	(25,00)	0	(,00)	

**SpA:** Spondiloartrit, **CRP:** C-Reaktif protein, **HT:** Hipertansiyon, **DM:** Diabetes mellitus, **HLA:** İnsan lökosit antijeni, **SOAEİ:** Steroid olmayan antienflamatuvar ilaç, **DMARD:** Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç, **TNF:** Tümör nekroz faktör

Hayatta olan hastalarda ortalama nakil yaşı 33 iken takip süresi boyunca ölen hastalarda 43 olduğu görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da ileri yaşta nakil yapılmasının mortalite açısından risk faktörü olduğu görüldü (p=0,120).

Hayatta olan hastalarda nakil zamanı ortalama CRP değeri 2,2 mg/L iken takip süresi boyunca ölen hastalarda 14 mg/L olduğu görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı olan bu sonuçla nakil zamanı CRP değerinin yüksek olmasının SpA hastalarında mortaliteyi artırdığı görüldü (p=0,027) (Tablo 4.31).

**Tablo 4.31.** SpA hastalarında değişkenlerin hasta sağkalımıyla ilişkisi

	Yaşıyor mu?						p
	Hayır			Evet			
	Ortanca	Persentil 25	Persentil 75	Ortanca	Persentil 25	Persentil 75	
Nakil yaşı	43,00	39,50	55,50	33,00	27,00	44,00	0,120
Takip süresi	108,00	66,00	162,00	192,00	120,00	204,00	0,144
Nakil öncesi diyaliz süresi (ay)	12,00	,33	84,00	21,00	10,00	78,00	0,734
Nakil zamanı CRP (mg/L)	14,00	5,32	54,00	2,20	,50	4,50	<b>0,027</b>
Beşinci yıl GFH	77,00	55,00	80,00	54,00	44,00	71,00	0,156
Onuncu yıl GFH	56,50	42,00	71,00	40,00	28,00	53,00	0,381

Mann Whitney U Testi. **CRP:** C-Reaktif Protein, **GFH:** Glomerüler filtrasyon hızı

SpA hastalarında allograft kaybı açısından karşılaştırıldığında erkek cinsiyet risk faktörü gibi görülse de istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,337).

Akut rejeksiyon gelişen hastalarda takip süresi boyunca allograft kaybı sonucu diyaliz ihtiyacı gelişme riski anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,017) (Tablo 4.32).

Komorbiditeler, sigara kullanımı, sakroileit evresi, HLAB-27 pozitifliği, tedavi türü, persistan CRP yüksekliği ve nakil zamanı CRP değerinin allograft kaybına anlamlı etkisi görülmedi.

**Tablo 4.32.** SPA hastalarında değişkenlerin allograft sağkalımıyla ilişkisi

		Allograft kaybı				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	6	(42,86)	1	(14,29)	0,337
	Erkek	8	(57,14)	6	(85,71)	
Persistan CRP yüksekliği	Yok	7	(50,00)	2	(28,57)	0,642
	Var	7	(50,00)	5	(71,43)	
HT	,00	6	(42,86)	5	(71,43)	0,361
	1,00	8	(57,14)	2	(28,57)	
DM (nakil sonrası gelişen)	,00	10	(71,43)	7	(100,00)	0,255
	1,00	4	(28,57)	0	(,00)	
Kardiyak hastalık	,00	12	(85,71)	5	(71,43)	0,574
	1,00	2	(14,29)	2	(28,57)	
Sigara kullanımı	,00	10	(71,43)	4	(57,14)	0,638
	1,00	4	(28,57)	3	(42,86)	
Hipotiroidi	,00	13	(92,86)	7	(100,00)	1,000
	1,00	1	(7,14)	0	(,00)	
Akut rejeksiyon	,00	12	(85,71)	2	(28,57)	<b>0,017</b>
	1,00	2	(14,29)	5	(71,43)	
Akut rejeksiyon türü	Borderline	1	(100,00)	0	(,00)	0,172
	Tip1a	0	(,00)	1	(25,00)	
	Tip1b	0	(,00)	0	(,00)	
	Tip2a	0	(,00)	2	(50,00)	
	Tip2b	0	(,00)	0	(,00)	
	Tip3	0	(,00)	1	(25,00)	
Direkt grafi var mı	,00	7	(50,00)	3	(42,86)	1,000
	1,00	7	(50,00)	4	(57,14)	
Sakroileit evreleri	1,00	1	(14,29)	0	(,00)	0,446
	2,00	5	(71,43)	2	(50,00)	
	3,00	1	(14,29)	1	(25,00)	
	4,00	0	(,00)	1	(25,00)	
HLAB-27	Negatif	8	(88,89)	5	(71,43)	0,550
	Pozitif	1	(11,11)	2	(28,57)	
Parol	Kullanmıyor	13	(92,86)	6	(85,71)	1,000
	Kullanıyor	1	(7,14)	1	(14,29)	
SOAEİ	Kullanmıyor	11	(78,57)	5	(71,43)	1,000
	Kullanıyor	3	(21,43)	2	(28,57)	
Steroid	Kullanmıyor	12	(85,71)	5	(71,43)	0,574
	Kullanıyor	2	(14,29)	2	(28,57)	
Kolşisin	Kullanmıyor	12	(85,71)	7	(100,00)	0,533
	Kullanıyor	2	(14,29)	0	(,00)	
DMARD	Kullanmıyor	13	(92,86)	4	(57,14)	0,088
	Kullanıyor	1	(7,14)	3	(42,86)	
Anti-TNF	Kullanmıyor	12	(85,71)	7	(100,00)	0,533
	Kullanıyor	2	(14,29)	0	(,00)	
Allograft böbrekte amiloidoz	Yok	13	(92,86)	7	(100,00)	1,000
	Var	1	(7,14)	0	(,00)	

**SpA:** Spondiloartrit, **CRP:** C-Reaktif Protein, **HT:** Hipertansiyon, **DM:** Diabetes mellitus, **HLA:** İnsan lökosit antijeni, **SOAEİ:** Steroid olmayan antienflamatuvar ilaç, **DMARD:** Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç, **TNF:** Tümör nekroz faktör

Allograft kaybı yaşayan SpA hastalarında ortanca nakil yaşı 27 yıl iken allograftı sağlam olan hastalarda 42 yıl olduğu görüldü (p=0,004). Ayrıca allograft kaybı yaşayan

hastalarda ortalama takip süresi 204 ayken, allograftı sağlam olan hastalarda 120 ay olarak bulundu ( $p=0,004$ ) (Tablo 4.33).

**Tablo 4.33.** SpA hastalarında değişkenlerin allograft sağkalımıyla ilişkisi

	Allograft kaybı						p
	Yok			Var			
	Ortanca	Persentil 25	Persentil 75	Ortanca	Persentil 25	Persentil 75	
Nakil yaşı	42,00	35,00	51,00	27,00	17,00	28,00	<b>0,004</b>
Takip süresi (ay)	120,00	96,00	192,00	204,00	204,00	312,00	<b>0,004</b>
Nakil öncesi diyaliz süresi (ay)	12,00	,33	36,00	24,00	24,00	120,00	0,055
Nakil zamanı CRP	2,57	,50	8,00	3,20	2,20	5,70	0,893

Mann Whitney U Testi. **CRP:** C-Reaktif Protein

## 5. TARTIŞMA

### 5.1. Tüm Hastalar

Ülkemizin en önemli transplantasyon merkezlerinden biri olan Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde Ocak 1994-Eylül 2022 tarihleri arasında böbrek nakli yapılan 50 kontrol hastası ve romatolojik hastalık sebebiyle böbrek nakli yapılan 93 hasta (20 SLE, 43 FMF, 9 RA, 21 SPA tanılı hasta) olmak üzere toplamda 143 hasta ile bu çalışma yapılmıştır.

Çalışmamızda 143 hastanın beşinci yıl allograft sağkalım oranı %89,17, beşinci yıl hasta sağkalım oranı %93,55, onuncu yıl allograft sağkalım oranı %80,49 ve onuncu yıl hasta sağkalım oranı %84,04 olarak elde edilmiştir. Hastaların %65,03'ü romatolojik hastalık tanularına sahip olmasına rağmen sağkalım oranlarının literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığı zaman oldukça iyi sonuçlar olduğu görülmektedir. ERA 2020 raporunda 5 yıllık hasta ve allograft sağkalım oranı canlı donörden yapılan böbrek nakillerinde %95,0 ve %87,3, kadavradan yapılan böbrek nakillerinde ise %92,1 ve %81,3 olarak belirtilmiştir (10). Marbun ve arkadaşlarının 2010-2020 yılları arasında 754 hastayla Endonezya'da yaptıkları çalışmada beşinci yıl allograft sağkalım oranı %74, beşinci yıl hasta sağkalım oranı %78, onuncu yıl allograft sağkalım oranı %68, onuncu yıl hasta sağkalım oranı %74 olarak bulunmuştur (168). Mousa Ghelichi-Ghojogh ve arkadaşlarının İran'da yaptığı bir meta-analizde ise beş ve on yıllık allograft sağkalım oranları sırasıyla %79,96 ve %68,15 iken; beş ve on yıllık hasta sağkalım oranları sırasıyla %81,17 ve %78,15 olduğu görülmüş (169). Emilio D Poggio ve arkadaşlarının Amerika'da yaptığı çalışmadaysa yıllar içinde allograft sağkalımında artan oranlar gösterilmiş. On yıllık allograft sağkalımı 1995-1999'da %42,2, 2000-2004'te %47,7, 2005-2009'da %54,1, 2010-2013'te %61,5 ve 2014-2017'de %67,8 olarak bulunmuştur (170). Bu çalışmada yıllar içinde allograft sağkalım oranlarının arttığı gösterilmiş olup çalışmamıza 1994 yılından başlanıldığı göz önünde bulundurularak allograft sağkalım oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmamızdaki hasta ve allograft sağkalım oranlarının iyi olmasının nedenlerinden biri olarak nakillerin %77,46'sının canlı donörden yapılmış olması gösterilebilir.

Çalışmamızda ortanca takip süresi 120 (60-192) ay olarak hesaplanmış olup bu süre içinde hastaların %18,88'i yaşamını yitirmiştir. Marbun ve arkadaşlarının çalışmasındaysa ortanca 58(31–79) aylık takip süresi içinde ölüm oranının %17 olduğu görülmüştür (168). Ortanca takip süremizin yaklaşık yarısı kadar sürede benzer ölüm oranı görülmesi çalışmamızdaki mortalite oranının daha az olduğunu ve nakil sonrası takiplerin iyi yapıldığını göstermektedir.

Çalışmamızda 143 hastanın %77,46'sına canlı donörden, %22,54'üne kadavradan böbrek nakli yapılmıştır. Ülkemizde 2021 sonu itibariyle gerçekleştirilen nakillerin %91,17'si canlı donörden, %8,83'ü ise kadavradan gerçekleştirilmiştir (7). Çalışmamızda bu bilgiyle uyumlu olarak canlı donörden nakil oranının daha fazla olduğu görülmüştür. ERA 2020 yılı raporunda ise kadavradan yapılan nakillerin oranı %71'dir (10). Ülkemiz kadavradan nakil konusunda istenilen seviyelerde değildir ve gelişmiş ülkelerde olduğu gibi kadavradan nakil oranlarını artırmak için çalışmalar yapılmalıdır.

Canlı donörden yapılan nakillerin allograft ve hasta sağkalım sonuçlarının daha iyi olduğu bilinmektedir (171,172). Çalışmamızda tüm hastalar içinde kadavradan ve canlıdan nakil yapılan gruplar allograft ve hasta sağkalımı açısından karşılaştırıldığında literatürle uyumlu olarak canlı donörden nakil yapılan grupta sonuçlar anlamlı olarak daha iyi bulundu (Beşinci yıl allograft sağkalımı  $p=0,001$ ; beşinci yıl hasta sağkalımı  $p=0,017$ ; onuncu yıl allograft sağkalımı  $p=0,038$ ; onuncu yıl hasta sağkalımı  $p=0,019$ ).

Tüm hastalar değerlendirildiğinde nakil öncesi diyaliz süresinin uzaması hasta ve allograft sağkalımında azalma ile ilişkili bulunmuştur. SDBH sebebiyle RRT ihtiyacı olan hastalar daha iyi sonuçlar için zaman kaybedilmeden nakil açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. David D Aufhauser Jr ve arkadaşlarının Amerika'da 109.079 hasta verisi ile yaptığı çalışmada nakil öncesi diyaliz süresindeki uzamanın allograft kaybıyla ilişkisi gösterilmiştir (173). Herwig-Ulf Meier-Kriesche ve arkadaşlarının çalışmasında ise nakil öncesi diyaliz süresinin 24 aydan uzun olmasının allograft sağkalımını belirgin olarak azalttığı gösterilmiş olup nakil öncesi diyaliz süresinin böbrek nakli sonuçları için tartışmasız en güçlü bağımsız değiştirilebilir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (174).

Çalışmamızla uyumlu olarak Marbun ve arkadaşlarının çalışmasında nakil öncesi 24 aydan daha uzun süre diyalize giren hastalarda allograft ve hasta sağkalımının daha kötü

olduğu gösterilmiştir (168). Ayrıca aynı çalışmada hastalarda KVH bulunmasının, nakil sonrası akut rejeksiyon ve enfeksiyon gelişiminin de allograft ve hasta sağkalımını olumsuz etkilediği sonucuna varılmıştır. Jeong-HoonLim ve arkadaşları da nakil öncesi daha uzun diyaliz sürelerinin allograft ve hasta sağkalımını olumsuz etkilediğini göstermiştir (175).

Tüm hastalar ölüm riski açısından karşılaştırıldığında cinsiyetler arasında sonuçlar benzerdi. Tüm hastalarda takip süresince sağkalım karşılaştırıldığında hayatta olan hastaların ortanca 31,5 yaşında, ölenlerinse ortanca 39 yaşında nakil olduğu görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı olan bu sonuçla birlikte erken yaşta nakil olanlarda sağkalım sonuçlarının daha iyi olduğu görüldü ( $p=0,042$ ). Literatürde genç yaşta nakil yapılmasının allograft ve hasta sağkalımını olumlu etkilediğini gösteren yayınlar mevcuttur. Pakfetrat ve arkadaşlarının 352 böbrek nakilli hastayla yaptığı çalışmada 30 yaşından küçük hastalarda, 30 yaş ve üstündeki hastalara göre daha iyi sonuçlar bulunduğu gösterilmiş (172). Ramirez ve arkadaşlarının 1454 böbrek nakilli hastayla yaptığı çalışmada sağkalımı devam eden hastaların ortanca nakil yaşı 42,8 iken ölüm gerçekleşen hastalarda ortanca nakil yaşı 50,9 olarak bulunmuş ve genç yaşta nakil yapılmasının sağkalıma olumlu etkisi gösterilmiştir (176). İleri yaşta böbrek nakil sonuçlarının daha kötü olduğu düşünülse de erken yaşta nakil yapılanlarda daha kötü sonuçlara ulaşan çalışmalar da vardır. Andreoni ve arkadaşları 168.809 hasta ile allograft sağkalımı açısından yaş gruplarını karşılaştırdıkları çalışmada 14-16 yaş arasındaki alıcıların allograft kaybı açısından en büyük riske sahip olduğunu göstermiştir (177).

Allograft ve hasta sağkalımları romatolojik hastalarda ve kontrol grubunda ayrı ayrı değerlendirildiği zaman kabul edilebilir farklar mevcuttur, romatolojik hastalarda böbrek naklinden kaçınılmamalıdır. Hastanın primer romatolojik hastalığına göre gerekli takiplerinin romatoloji, nefroloji ve nakil ekiplerince multidisipliner şekilde yapılması gerekmektedir.

## **5.2. Sistemik Lupus Eritematozus**

Böbrek nakli yapılan LN hastaları, RRT alan LN hastalarına göre daha düşük mortalite ve morbidite oranlarına sahiptir (39,42,51). Wu ve arkadaşlarının 1998-2009 yılları arasında Tayvan'da retrospektif olarak taradığı LN hastalarının 161'i nakil olmuş. Bu



çalışmada hastaların %82,1'i hemodiyaliz, %9,8'i periton diyalizi, %8,1'i de böbrek nakli tedavisi almış. En iyi 1, 5, 10 yıllık hasta sağkalım oranlarının nakil yapılan hastalarda (sırasıyla %100, %98,1 ve %94,4) olduğu görülmüş. Nakil yapılanları periton diyalizi grubu (sırasıyla %88,3, %79,1 ve %76) izlemiş, en kötü sağkalımına hemodiyaliz yapılan grupta (sırasıyla %53,6, %46,0 ve %41,6) olduğu sonucuna varılmış (51). Böbrek nakli, önemli ölçüde azalmış morbidite, mortalite oranları ve nakil sonrası olumlu sonuçlar nedeniyle, LN'de ihtiyaç duyulan hastalar için tercih edilen tedavi yöntemi haline gelmiştir (37). LN sebebiyle SDBH gelişen hastalar böbrek nakli açısından değerlendirilmeli ve RRT alan hastalarda böbrek naklini geciktirmemeye çaba gösterilmelidir.

Etiyolojisi ne olursa olsun preemtif böbrek naklinin daha iyi sonuçları olduğu savunulmaktadır (45). Ayrıca preemtif böbrek nakli uygulanan LN tanılı hastalarda allograft ve genel sağkalım oranlarının iyi olduğu bilinmektedir (43,44).

Çalışmamızda SLE grubunda nakil öncesi ortanca diyaliz süresi (30 ay), kontrol grubundan (12 ay) anlamlı düzeyde daha yüksektir ( $p<0,05$ ). O'Shaughnessy ve arkadaşlarının 1996-2011 yılları arasında ABD'de retrospektif olarak taradığı 5884 LN tanılı hasta ile yaptığı çalışmada ortalama diyaliz süresi 2,5 (0,9-4,7) yıl olup çalışmamızla benzerdir (46).

Çalışmamız daha küçük bir grupta yapılmış olsa da 5, 10 yıllık allograft sağkalım oranları sırasıyla %87,5, %63,64 olarak bulunmuş olup O'Shaughnessy ve arkadaşlarının çalışmasında ulaşılan 5,10 yıllık allograft sağkalım oranlarıyla (sırasıyla %81,6, %67,8) benzer olduğu görülmüştür (46). Çalışmamızda SLE grubunda on yıllık allograft sağkalımı (%63,64) kontrol grubuna kıyasla (%92,86) daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,042$ ). Nakil öncesi diyaliz süresinin uzun olması SLE hastalarında nakil sonrası olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Ntatsaki ve arkadaşları 1975-2005 yılları arasında Birleşik Krallık'ta retrospektif olarak taradığı böbrek nakli olmuş 40 LN tanılı hastada nakil öncesi diyaliz aldığı sürede geçirilen her ek ayın sağkalıma olumsuz etkisinin olduğunu göstermiştir. ( $p=0,03$ ) Diyalizde geçen her ay için prognoz %1,3 oranında kötüleşmiş ve hastalar diyalizde 24 aylık bir süreyi aşarsa, bunun mortalitede neredeyse üç kat artışa neden olduğuna dair bir veriye ulaşılmıştır (41). Çalışmamızda da bu sonuçla uyumlu olarak takip süresince hayatta olan hastaların nakil öncesi ortanca 24 ay diyalize girdiği, ölenlerinse ortanca 120 ay diyalize girdiği görüldü. İstatistiksel açıdan anlamlı olan bu sonuç nakil

öncesi daha kısa süre diyalize girmenin hasta sağkalımına yararını gösterdi ( $p=0,038$ ). Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı sonuç görülmesi de onuncu yıl hasta sağkalımını devam eden hastalarda nakil öncesi ortalama diyaliz süresi 24 ayken on yıl içinde ölüm gerçekleşmiş olan hastalarda ortalama diyaliz süresinin 48 ay olduğu görüldü ( $p=0,167$ ).

Çalışmamızda SLE grubunda 10 yıllık allograft ve hasta sağkalım sonuçlarının kontrol grubuna göre daha olumsuz olmasının sebeplerinden biri SLE grubunun kontrol grubundan daha uzun süre diyalize girmesi olabilir. Ancak literatürde SLE tanılı hastalarda nakil öncesi uzun süre diyalize girmesine rağmen diyaliz sonuçlarının allograft ve hasta sağkalımına olumsuz etkisinin olmadığını belirten yayınlar da mevcuttur. Albuquerque ve arkadaşlarının 1996-2016 yılları arasında Brezilya'da retrospektif olarak taradığı 35 LN tanılı hastanın %97,4'ü nakilden önce hemodiyalize girmiş. Çalışmada nakil öncesi diyaliz süresi ortalama  $3,9\pm 3,7$  yıl olarak bulunmuştur. Diğer çalışmalarda SLE tanılı hastaların nakil açısından erkenden değerlendirilmesi önerilirken bu çalışmada nakil öncesi diyaliz süresinin uzunluğunun allograft sağkalımına olumsuz bir etkisinin görülmediğinden bahsedilmiştir (48). Wu ve arkadaşlarının çalışmasında ise LN tanılı hastalarda SDBH'den sonraki bir yıl içinde nakil yapılanlarda, birinci yıldan sonra nakil yapılanlara göre hasta ve allograft sağkalımında anlamlı bir fark görülmemiş. Ayrıca LN tanılı hastalarda böbrek naklinin ertelenmesinin klinik bir faydasının gözlenmediği belirtilmiştir (51).

Rodelo ve arkadaşlarının 1977-2014 yılları arasında Kolombiya'da yaptıkları retrospektif bir çalışmada, böbrek nakli yapılan 185 LN tanılı hastanın 73'üne (%39,5) preemtif böbrek nakli yapıldığı belirtilmiştir. Araştırmacılar preemtif böbrek nakli yapılanlarda hasta sağkalım oranlarını preemtif olmayan böbrek nakli yapılanlara göre anlamlı derecede daha kötü bulmuşlardır. Ayrıca preemtif olmayan grupta daha iyi allograft sağkalım oranlarına yönelik bir eğilim olmasına rağmen, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (36). Ayrıca Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında 3 aylık RRT sonrası renal iyileşmenin SLE hastalarında (%5), diğer hastalardan (%1,7) daha iyi olduğu, bu sebeple böbrek nakli konusunda acele edilmemesi gerektiği belirtilmiştir (49). Cairoli ve arkadaşları ise allograft yetmezliği olan hastalarda nakil öncesi diyaliz süresinin belirgin olarak daha uzun olduğunu belirtmiştir ( $73,9 \pm 60,6$  aya karşı  $35,7 \pm 35,4$  ay;  $p=0,011$ ) (52).

SLE hastalarında nakil öncesi diyaliz dönemi olması gerektiğini savunan çalışmalarda, nakil öncesi üreminin, immünsüpresif etkisi nedeniyle nakil sonrası SLE aktivitesini azaltabileceği öne sürülmüştür. Bu düşünceden yola çıkarak LN tanılı SDBH hastaları için nakilden önce en az bir yıl diyaliz tedavisi önerilmektedir. Bu bağlamda, nakil öncesi diyalizin SLE aktivitesinin azalmasına izin verebileceği, böylece RLN riskini azaltabileceği ve allograft sağkalımını iyileştirebileceği savunulmaktadır. Ancak son çalışmalar, uzamış diyaliz süresinin LN nedeniyle SDBH gelişen hastalarda daha kötü allograft sonuçları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (41). Bunnapradist ve arkadaşlarının çalışmasında ise nakilden önce diyaliz süresi, nakil sonuçlarını önemli ölçüde etkilemezken diyalize başladıktan bir yıl sonra nakil olanlarla, bir yıl içinde böbrek nakli olan hastaların benzer bir, üç ve beş yıllık allograft sağkalımına sahip olduğu görülmüştür (44). Bu durum hala tartışmalı olmakla birlikte SLE’de çok uzun olmayacak şekilde, 6-12 ay arasında diyalize giren hastalarda hastalığın aktivitesinin azaldığı ve sonuçların daha iyi olduğu belirtilmektedir (36).

Nakil sonrası verilen immünsüpresif tedavi SLE’de böbrek dışı tutulum gelişmesini engelliyor olabilir, bu immünsüpresif tedavi ile hastalarda nakil sonrası SLE aktivitesi çok beklenen bir durum değildir (54). Çalışmamızda sadece bir hastada böbrek dışı tutulum görülmüş olup bu hastada nakil sonrası SLE’ye bağlı otoimmün hemolitik anemi gelişmiştir.

Çalışmamızda LN grubunda 5, 10 yıllık hasta sağkalım oranları sırasıyla %94,12 ve %73,33 iken kontrol grubunda 5,10 yıllık hasta sağkalımları %100’dür. SLE grubunda on yıllık hasta sağkalım oranı (%73,33) kontrol grubuna göre (%100) anlamlı derecede daha düşüktür. Ayrıca takip süresince kontrol grubunda ölüm oranı %0 iken SLE grubunda %20 ile anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur. Çalışmamıza sadece böbrek nakli yapılan SLE hastaları dahil edilmiştir. Literatürde LN sebebiyle SDBH gelişen ancak nakil dışında RRT alan hastaları tarayan çalışmalar da mevcuttur. Zhang ve arkadaşlarının 1998-2012 yılları arasında Avustralya ve Yeni Zelanda’da retrospektif olarak taradığı LN tanılı hastaların 176’sı böbrek nakli olmuş. Bu çalışmada LN sebebiyle SDBH’ye ilerleyen ancak nakil olmayan hastalar da incelenmiş. LN sebebiyle SDBH gelişen grupta hem hemodiyalizde ( $p=0,01$ ) hem de periton diyalizinde ( $p=0,02$ ) başka sebeplerle SDBH gelişen hasta grubuna kıyasla daha kötü sağkalım sonuçlarına ulaşılmıştır (49).

Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında LN hastalarında renal allograft sağkalım oranları, diğer nedenlere bağlı nakil yapılan hastalarinkine benzer şekilde sonuçlanmış. Ayrıca nakil yapılan hastalarda, LN grubunda kontrol grubuna kıyasla hasta sağkalım oranları sırasıyla birinci yılda %98'e karşı %98, beşinci yılda %95'e karşı %96, onuncu yılda ise %88'e karşı %91 olarak sonuçlanmış. Çok değişkenli cox orantılı risk analizi kullanılarak, LN sebebiyle nakil yapılan grupta daha kötü hasta sağkalımı ile ilişkilendirilmiş (49). Bizim çalışmamızda da bu sonuçlarla uyumlu olarak SLE grubunda daha kötü sağkalım sonucuna varılmıştır.

Zhang ve arkadaşları LN grubundaki nakil hastalarında ileri yaşta nakil ve kadavradan nakil yapılması daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu sonucuna varmış (49). Rodelo ve arkadaşlarının çalışmasında da SLE hastalarında böbrek nakli alıcı yaşının ileri olması düşük allograft ve hasta sağkalımıyla ilişkili olduğu gösterilmiş (36). Cairoli ve arkadaşları da SLE hastalarında kadavradan yapılan nakil sonuçlarının daha kötü olduğunu belirtmiş (52). Çalışmamızda SLE hastalarında canlı donörden nakil yapılan grupta sonuçlar daha iyi olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık bulunamadı. Ayrıca istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da takip süresince hayatta olan hastaların ortanca nakil yaşı 25 iken ölen hastaların ortanca nakil yaşının 33 olduğu görüldü ( $p=0,335$ ). Daha genç yaşta nakil yapılan hastaların sağkalım sonuçlarında artış eğilimi görüldü.

Çalışmamızdaki 20 SLE hastasının ortanca takip süresi kontrol grubuna benzer şekilde 120 (60-192) ay olup bu süre içinde 4 hasta kaybedilmiştir. En sık ölüm sebebinin 3 hasta (%75) ile enfeksiyon olduğu görülmüştür. Bu durum literatürdeki birçok çalışmada, LN nedeniyle böbrek nakli yapılan hastalarda en sık ölüm sebebinin enfeksiyon olarak gösterilmesiyle uyumludur (36,41,46,48). O'Shaughnessy ve arkadaşlarının 1996-2011 yılları arasında ABD'de retrospektif olarak taradığı 5884 LN tanılı hasta içinde görülen tüm ölümlerin en sık nedeninin %14 ile enfeksiyon olduğu gösterilmiştir (46). Ayrıca Albuquerque ve arkadaşlarının 35 hasta ile yaptığı çalışmada hastalarda en sık hastaneye yatış nedeninin %66,7 ile enfeksiyon olduğu görülmüştür (48).

Burgos ve arkadaşlarının 1977-2007 yılları arasında ABD'de retrospektif olarak taradığı 177 LN tanılı hasta ile yaptığı çalışmada ise hastaların %31'inde ölüm nedeni tespit edilememiş olsa da %40 ile önde gelen ölüm nedeninin enfeksiyon olduğu görülmüştür. Ayrıca dikkat çekici bir şekilde, SLE'ye atfedilebilecek bir ölüm görülmemiştir (54). Bizim

çalışmamızda da enfeksiyon en sık ölüm nedeni iken SLE'ye atfedilen herhangi bir ölüm görülmedi.

Ramirez-Sandoval ve arkadaşlarının 1979-2015 yılları arasında Meksika'da retrospektif olarak taradığı 74 LN tanılı böbrek nakilli hasta ile yaptığı çalışmada AFAS'ın allograft kaybı için bir risk faktörü gibi görünmekte olduğu belirtilmiş (47). Benzer şekilde Albuquerque ve arkadaşlarının çalışmasında venöz trombozun ve AFAS'ın allograft kaybı olan hastalarda anlamlı olarak daha sık olduğu görülmüş. Venöz tromboz ve AFAS'ın, antifosfolipid antikorların aracılık ettiği, endotel hücrelerinde trombosit ve fibrin aktivasyonu yoluyla renal iskemiye neden olarak, allograft sağkalımı üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğu düşünülmüş (48). Bizim çalışmamızda da AFAS tanılı bir hasta bulunmaktadır. Yirmi bir yaşında canlı donörden nakil yapılmış bu hastanın ilk rejeksiyonu 32 yaşında tespit edilmiş olup kreatinin artışı sonrası etiyolojiyi belirlemek amaçlı yapılan böbrek biyopsisinde TipIB akut T hücre aracılı rejeksiyon ve kronik aktif hümorale rejeksiyon geliştiği görülmüş. Otuz beş yaşında tekrar hemodiyalize başlanan hasta otuz sekiz yaşında COVID-19 sebebiyle kaybedilmiştir.

Xiaofeng Jiang ve arkadaşlarının çalışmasında SLE tanılı aşılanmış hastaların COVID-19 enfeksiyonu ve ciddi komplikasyonları açısından toplumla aynı oranda riske sahip olduğu, aşılanmamış SLE hastalarının ise topluma göre daha yüksek risk altında olduğu gösterilmiştir (178). Ülkemizde COVID-19 pandemisinin başlangıcı olarak kabul edilen Mart 2020 tarihinden Eylül 2022 tarihine kadar SLE tanılı hastalarımızın 18'i takiplerine devam etmiş olup içlerinden biri COVID-19 sebebiyle ölmüştür. Bu hastanın da AFAS tanısı olduğu bilinmektedir.

Contreras ve arkadaşlarının 1987-2006 yılları arasında ABD'de 6850 LN tanılı hasta ile yaptığı vaka-kontrol çalışmasında Ocak 1996'dan önce nakil yapılan alıcılar ile daha sonra nakil yapılan alıcılar karşılaştırıldığında, RLN gelişimi ilk dönemde (%3,19) ikinci döneme (%1,98) kıyasla daha sık olduğu görülmüş. Bu durum, nakil sonrası immünsüpresif tedavinin RLN gelişimini azalttığı yönünde yorumlanmıştır. Ayrıca çalışmada, RLN gelişiminin allograft kaybı açısından yüksek riske sebep olduğu görülmüştür (53).

Çalışmamızda bir hastada (%5) nakil sonrası LN'nin tekrarladığı ve literatürdeki çalışmalarla benzer oranda olduğu görüldü (47,50,52,53). Burgos ve arkadaşlarının 1977-

2007 yılları arasında ABD’de retrospektif olarak taradığı 177 LN tanılı hasta ile yaptığı çalışmada RLN’nin allograft kaybı için bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır. RLN gelişen hastalarda, hastanın kendi böbreğinde görülen proliferatif ve membranöz lezyonlara kıyasla nakil böbrekte ağırlıklı olarak daha az agresif olan mezengiyal tip gözlendiği belirtilmiştir. Ancak RLN’nin nadir ve nispeten iyi huylu olup hastanın sağkalımını etkilemediği belirtilmiştir (54). Ayrıca Goral ve arkadaşlarının 1976-2000 yılları arasında ABD’de retrospektif olarak taradığı 50 LN tanılı hasta ile yaptığı çalışmada RLN saptanan 15 hastanın 8’inde (%53,3) allograft biyopsi örneklerinde mezangial LN (WHO sınıf II) ile uyumlu özellikler görüldüğü belirtilmiştir (56).

Çalışmamızda ortanca nakil yaşı SLE grubunda 26 iken kontrol grubunda 31,5 olduğu görülmüştür. SLE grubu daha erken yaşta nakil olmuş, ancak bu fark anlamlı olarak değerlendirilmemiştir. Ayrıca nakil öncesi ortanca hemodiyaliz süresi SLE grubunda 30 ayken kontrol grubunda 12 ay olup bu fark anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Daha genç yaşta nakil olan ve nakil öncesi daha uzun süre hemodiyalize giren SLE grubunda kontrol grubuna göre daha erken SDBH geliştiği görülmektedir. SLE’nin SDBH için önemli bir risk faktörü olduğu ve SLE tanılı hastaların KBH açısından yakın izlenmesi gerektiği de çalışmamızda bir kez daha gösterilmiştir.

Çalışmamızda SLE hastaları için ortanca takip süresi 120 (60-192) ay olduğu görüldü. Literatürdeki birçok çalışmaya göre oldukça uzun bir süre hasta takibi yapıldığı sonucuna varıldı (48). Bu durum çalışmamızın güçlü yönlerinden biridir.

Akut rejeksiyon, literatürde, SLE hastalarında yapılan böbrek nakillerinde allograft kaybı için risk faktörü olarak görülmüştür (50,56). Çalışmamızda akut rejeksiyonun hasta sağkalımını ve allograft sağkalımını kötü etkilediği görülse de bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla  $p=0,092$ ;  $p=0,134$ ). Bu sonuçla birlikte nakil sonrası hastaları yakından takip etmenin, akut rejeksiyon şüphesi olan hastalarda böbrek biyopsisini ve tedaviyi geciktirmemenin allograft ve hasta sağkalımı açısından önemi görüldü.

Çalışmamızdaki hastalarda en sık görülen komorbidite literatürle uyumlu şekilde HT olarak saptandı (48,50,51). Albuquerque ve arkadaşlarının 1996-2016 yılları arasında Brezilya’da retrospektif olarak taradığı 35 LN tanılı hastada en sık görülen komorbiditenin %71,1 ile HT olduğu görülmüş. Ayrıca aynı çalışmada allograft kaybı ile HT veya sigara

kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmediği görülmüş (48). Çalışmamızda da komorbiditeler ve sigara kullanımı ile hasta ve allograft sağkalımı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki kurulamamıştır. Ntatsaki ve arkadaşları da komorbiditelerin hasta ve allograft sağkalımına etkisinin olmadığını göstermiştir (41).

Çalışmamızda takiplerde 5 ve 10 yıllık ortanca kreatinin değerleri SLE grubu (sırasıyla 1,16 mg/dl ve 1,59 mg/dl) ve kontrol grubunda (sırasıyla 1,36 mg/dl ve 1,58 mg/dl) benzer olduğu görüldü. Literatürde de bunu destekleyen birçok çalışma mevcuttur (43,57).

Moroni ve arkadaşlarının 1982-2004 yılları arasında İtalya'da 33 LN tanılı hasta ile yaptığı vaka-kontrol türündeki çalışmada LN grubu ve diğer grup arasında 15 yıllık hasta (%80'e karşı %83) ve allograft sağkalım oranlarının (%69'a karşı %67) benzer olduğu gösterilmiştir. Akut ve kronik rejeksiyon, HT ve enfeksiyon riskleri 2 grup arasında benzer bulunmuş. Ayrıca bizim çalışmamızı destekler şekilde son poliklinik kontrolünde ortalama serum kreatinin seviyeleri de 2 grup arasında benzer olduğu görülmüştür (43).

Çalışmamızda birçok hastanın böbrek nakli öncesi biyopsisi bulunmamaktadır. Çalışmanın retrospektif olması ve hastaların uzun takip yılları sebebiyle de bir kısmına ulaşılamamıştır. Literatürdeki birçok çalışmada da bu eksiklik mevcut olup, çalışma sonuçlarını önemli ölçüde etkilemediği belirtilmiştir (36,48). Rodelo ve arkadaşlarının böbrek nakli yapılan LN tanılı 185 hasta ile yaptığı çalışmada biyopsi ile kanıtlanmış LN'li hastalarda hasta ve allograft sağkalım oranlarını biyopsi ile kanıtlanmamış LN'li hastalarla karşılaştırmak için bir duyarlılık analizi yapılmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (36). Çalışmamızda nakil öncesi hastaların böbrek biyopsilerinin eksik olması sebebiyle birçok hastanın tanısı biyopsi ile doğrulanamamış olmasına rağmen Rodelo ve arkadaşlarının bulguları çalışmamızın sonuçlarının güvenilirliğini artırmaktadır.

Signori Baracat ve arkadaşlarının 1984-2003 yılları arasında Brezilya'da retrospektif olarak taradığı 23 LN tanılı hasta ile yaptığı çalışmada nakil sonrası düşük kompleman seviyeleri görülen grupta anlamlı şekilde daha yüksek allograft kaybı (%87,5'e karşı %16,6; p=0,05) görülmüştür (55). Ancak çalışmamızda bu doğrulanamamıştır.

Literatüre bakıldığı zaman allograft sağkalımını olumsuz etkileyen faktörlerin; akut rejeksiyon (50,56), kadavradan nakil yapılması (49,52), pozitif anti-HCV antikor varlığı (52), nakil öncesi uzun süre diyalize girmek (52), RLN gelişmesi (53,54), alıcının 60 yaşından büyük olması (44), alıcıya daha önce böbrek nakli yapılmış olması (44), CMV pozitif donörden nakil yapılması (44), venöz tromboz gelişimi ve AFAS görülmesi (48), yüksek PRA düzeylerine sahip olması (44), donörün 55 yaşından büyük olması (44), alıcının iki HLA DR antijen uyumsuzluğuna sahip olması (44), kadavradan nakil alıcılarında, uzamış soğuk iskemi süresi (26 saat) (44), alıcının siyahi olması (44), nakil böbrekte kronik rejeksiyon görülmesi (54,56), nakil sonrası düşük kompleman seviyeleri görülmesi (55) olarak belirtildiği görülmektedir.

Ayrıca allograft sağkalımını olumlu etkileyen faktörlerin; kadın cinsiyet, donör yaşının 20'den küçük olması, MMF kullanmak, kadavradan yapılan nakillerde donörün travma sonucu ölmüş olması olarak sayılmaktadır (44).

Çalışmamızda SLE grubunda ölüm oranı anlamlı olarak yüksek görülmüş olup 10 yıllık allograft ve hasta sağkalımı anlamlı olarak daha kötü sonuçlanmıştır. Literatürde çalışmamızı destekler yayınlar olmasına rağmen allograft ve hasta sağkalımı açısından iki grupta benzer sonuçlara ulaşan çalışmalar da mevcuttur (43,52,53,57,58). Ayrıca Pakfetrat ve arkadaşlarının 352 böbrek nakilli hastayla yaptığı çalışmada ise SLE tanılı hastalarda hasta sağkalımı daha iyi bulunmuştur (172). Bu fark, çalışmaların prospektif veya retrospektif olması, dahil etme kriterleri, seçilen kontrol grubu ve böbrek nakillerinin farklı dönemlerde yapılmış olması veya hasta dahil etme periyodu açısından çalışmalar arasındaki metodolojik farklılıklar ile kısmen de olsa açıklanabilir.

Ayrıca Bunnapradist ve arkadaşlarının 1996-2000 yılları arasında ABD'de retrospektif olarak taradığı 1170 LN tanılı kadavradan böbrek nakli yapılan hastada LN'ye bağlı SDBH gelişen hastalar, diğer nedenlere bağlı SDBH gelişen hastalara kıyasla benzer bir, üç ve beş yıllık allograft sağkalım oranlarına sahip olduğu belirlenmiş. Ancak bir, üç ve beş yıllık hasta sağkalım oranlarının SLE kohortunda daha iyi olduğu görülmüş. Aynı çalışmada 789 LN tanılı canlı donörden böbrek nakli yapılan hastalarda bir, üç ve beş yıllık allograft sağkalım oranları, LN'ye bağlı SDBH gelişen hastalar ve diğer nedenlere bağlı SDBH gelişen hastalarda benzer olarak sonuçlanmış. SLE hastalarında bir, üç ve beş yıllık sağkalım oranlarının ise (sırasıyla %98,5, %96,4 ve %92,1) diğer hastalara kıyasla daha iyi



olduğu görülmüş (sırasıyla %97,6, %94,4 ve %89,8;  $p=0,03$ ). Diğer çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada hasta sağkalımı SLE tanılı grupta daha iyi sonuçlanmış. SLE kohortu için 5 yıllık hasta sağkalım oranları, kadavradan nakil olan SLE tanılı hastalarda %85,2, canlı donörden nakil yapılan hastalarda %92,1 iken kontrol grubunda kadavra ve canlı donörden nakil yapılan hastalarda sırasıyla %82,1 ve %89,8 olarak bulunmuş. Ayrıca çalışmada hem kadavra hem canlıdan nakil grubu için, kadın cinsiyet, donör yaşının 20'den küçük olması ve alıcının MMF kullanması daha iyi allograft ve hasta sağkalımı ile ilişkili bulunmuş. Alıcının 60 yaşından büyük olması, daha önce böbrek nakli geçirmiş olması, CMV pozitif donörden nakil olması, yüksek PRA düzeylerine sahip olması, 55 yaşından büyük bir donörden nakil yapılması ve alıcının iki HLA DR antijen uyumsuzluğuna sahip olması, daha kötü allograft ve hasta sağkalım oranları ile ilişkilendirilmiş (44).

Çalışmamızda istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da takip süresince sağkalımı devam eden hastaların SLE ortanca tanı yaşı 23 yıl iken ölen hastaların 30,5 yıl olduğu görüldü ( $p=0,454$ ). Erken yaşta tanı almak kötü prognoz olduğu düşünülse de bu hastalarda tanıda gecikme yaşanmış olabileceği düşünüldü. Ayrıca allograft kaybı yaşayan grupta SLE tanısı ile SDBH gelişimi arasındaki ortanca süre 120 ay iken allograftı sağlam olan grupta 12 ay olduğu görüldü. İstatistiksel açıdan anlamlı görülme de SLE tanısından SDBH gelişimine kadarki sürenin uzun olması risk faktörü gibi görünmektedir ( $p=0,393$ ). Bu iki durum da geç tanı alan hastalarda kötü prognoz olabileceğini, hastaya doğru zamanda SLE tanısı koymanın hasta morbidite ve mortalitesi açısından önemini göstermektedir. Genel görüş SLE hastalarının böbrek nakli açısından önemli bir grup olduğu, nakilden kaçınılmaması gerektiği, en iyi RRT tedavi şeklinin böbrek nakli olduğu yönündedir (54).

SLE'nin böbrekler de dahil olmak üzere çeşitli organları etkileyebilen otoimmün bir hastalık olduğu unutulmamalıdır. LN'de SDBH gelişebileceği ve bu hastaların mutlaka böbrek nakli açısından da değerlendirilmesi gerektiği bilinmelidir. Böbrek nakli sürecinde hastalık aktivitesinin kontrol altında tutulması oldukça önemlidir. SLE hastaları nakil sonrası da enfeksiyon, tromboz ve rejeksiyon gibi daha yüksek komplikasyon riski altında olabilir. Bu nedenle, komplikasyonları önlemek veya yönetmek için immünsüpresif ilaç kullanımının yakından izlenmesi gereklidir. SLE hastalarında ayrıca, HT, DM ve KVH gibi nakil öncesi ve sonrası dikkatli yönetim gerektiren başka komorbiditeler de olabilir. Böbrek nakli yapılan SLE hastalarının değerlendirilmesi ve yönetiminin romatoloji, nefroloji ve nakil ekiplerince multidisipliner bir şekilde yapılması oldukça önemlidir.

### 5.3. Ailevi Akdeniz Ateşi

Bu çalışmada Ocak 1994-Ağustos 2022 tarihleri arasında organ ve doku nakli merkezi olan Başkent Üniversitesi Hastanesi'nde böbrek nakli yapılan FMF hastalarının hasta ve allograft sağkalım oranları ve değişkenlerin sağkalım sonuçlarına etkisi sunulmaktadır.

Çalışmamızda takip süresi boyunca 43 FMF tanılı hastanın 14'ünün (%32,56) öldüğü görülürken kontrol grubunda ölüm görülmemesi anlamlı olarak FMF grubunda ölüm riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Çalışmada 5 ve 10 yıllık hasta sağkalımları FMF grubunda sırasıyla %87,5, %71,43 iken kontrol grubunda %100 olup FMF grubunda anlamlı derecede daha düşük bulundu. Beş ve on yıllık allograft sağkalımlarıysa FMF grubunda sırasıyla %79,49 ve 73,91 iken kontrol grubunda sırasıyla %97,56 ve %92,86 olduğu görüldü. Beş yıllık allograft sağkalımı FMF grubunda anlamlı derecede daha düşük bulunurken 10 yıllık allograft sağkalım oranı FMF grubunda daha düşük görülmüş olsa da istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

FMF tanılı olup böbrek nakli yapılan hastalarla diğer sebeplerle böbrek nakli yapılan hastaları karşılaştıran yayınlarda genellikle iki grupta benzer sonuçlara ulaşılrken çalışmamızdaki gibi FMF grubunda daha olumsuz sonuçlara ulaşan yayınlar da mevcuttur. Green ve arkadaşları hastaların 5,10 yıllık sağkalımlarını sırasıyla %73, %45 bulurken 5,10 yıllık allograft sağkalımları sırasıyla %52, %40 olduğu görülmüştür. Ayrıca tahmini 5, 10, 15 yıllık genel hasta sağkalım oranları, FMF tanılı hastalar için sırasıyla %73, %45 ve %39 iken kontrol grubu için sırasıyla %84, %68 ve %63 bulunmuş ( $p=0,028$ ). FMF'nin, nakil sonrası ölüm riskini 2 kattan fazla artırdığı ve ilk yıl içinde enfeksiyon sebebiyle hastaneye yatış riskini 3 kattan fazla artırdığı görülmüş. FMF tanısı artmış mortaliteyle ilişkilendirilirken allograft sağkalımı kontrol grubuyla benzer bulunmuş (88). Tatar ve arkadaşları ise daha kısa izlem süresinde hasta ve allograft sağkalımlarının oldukça iyi olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada hastaların 1 ve 3 yıllık sağkalımları sırasıyla %100, %93,8 iken 1 ve 3 yıllık allograft sağkalımları sırasıyla %100, %96,9 olduğu görülmüştür. Ancak aynı çalışmada 7 yıllık takip süresi boyunca FMF grubunda 6 hasta (%18,7) ölmüş, 3 hastada (%9,3) allograft kaybı görülmüş. Kontrol grubundaysa 2 hasta (%8) ölmüş, 4 hastada (%16) allograft kaybı görülmüş. Ayrıca takip süresince enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatış oranı FMF'li hastalarda %81 iken kontrol grubunda %52 olduğu görülmüş

( $p=0,02$ ). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, serideki enfeksiyon atakları FMF grubunda mortalite artışı ile sonuçlanmış (%18,7'ye karşı %8). FMF tanılı hastalar ile primer GN sebebiyle böbrek nakli yapılan hastalarda benzer rejeksiyon ve allograft kaybı oranları olmasına rağmen, enfeksiyon nedeniyle hastane yatışı ve buna bağlı mortalite gelişimi FMF grubunda daha sık görülmüş (91).

Keven ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastaların 1 ve 5 yıllık sağkalımları sırasıyla %94, %90 iken 1,5 yıllık allograft sağkalımları sırasıyla %93, %89 olduğu, hasta ve allograft sağkalımlarının benzer olduğu görülmüş. Ayrıca çalışmamızla benzer şekilde 1 ve 5 yıllık serum kreatinin değerleri benzer bulunmuştur (92). Benzer şekilde Abedi ve arkadaşlarının çalışmasında da hastaların 1 ve 5 yıllık sağkalımları sırasıyla %100, %88,88 iken 1 ve 5 yıllık allograft sağkalımlarının sırasıyla %94,4, %94,73 olduğu görülmüş. Bir ve beş yıllık hasta ve allograft sağkalımları kontrol grubuyla benzer olarak sonuçlanmış (93). Bir diğer çalışmada Saritaş ve arkadaşları nakilden 1, 5 ve 10 yıl sonra allograft ve hasta sağkalım oranlarını her iki grupta benzer olarak bulmuş. Çalışmada hastaların 1, 5 ve 10 yıllık sağkalımları sırasıyla %100, %95,8 ve %95,6 iken 1,5,10 yıllık allograft sağkalımlarının %96,2 olduğu görülmüş (89). Altındal ve arkadaşlarının 24 FMF hastasıyla yaptığı çalışmadaysa hastaların 5 ve 10 yıllık sağkalımları sırasıyla %87,5, %65,6 iken 5 ve 10 yıllık allograft sağkalımlarının sırasıyla %95,8, %78,4 olduğu görülmüş. Tahmini 5 ve 10 yıllık allograft sağkalımı FMF ve kontrol gruplarında benzer sonuçlanmış. Beş ve on yıllık hasta sağkalımı ise FMF grubunda kontrol grubuna göre daha kısa olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış. Ayrıca FMF grubunda ölen 5 hastanın hepsi sepsis sebebiyle ölmüş (94). Çalışmalarda hastaların genetik yapıları, nakil öncesi diyaliz süresi ve diyalize bağlı komplikasyonlar farklı sağkalım oranlarına neden olmuş olabilir.

FMF hastalarında böbrek nakli sonrası kısa ve uzun dönem mortaliteyi etkileyen en önemli nedenler; enfeksiyonlar, uzun süreli immünsüpresif tedavi ile ilişkili sekonder maligniteler, renal amiloidozun tekrarlaması veya böbrek dışı organlarda amiloid birikimidir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ölen 14 hastanın 9'unda (%64,28) enfeksiyon ilişkili ölüm meydana geldi. Bir çalışmada böbrek nakli yapılan FMF hastalarında enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatış ve ölüm oranları FMF tanısı olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (91). Ayrıca, çok merkezli bir çalışmada, FMF dahil kronik enflamatuvar hastalıkları olan hastalarda nakil sonrası enfeksiyona bağlı ölüm oranı önemli ölçüde daha yüksek olduğu görülmüştür (179). FMF hastalarında nakil sonrası

enfeksiyon riski hakkında çeşitli hipotezler ileri sürülebilir. İlk olarak, immünsüpresif ilaçlar enfeksiyonlara zemin hazırlayabilir. FMF hastaları için temel ilaç olan kolşisin, immünsüpresif ilaçlarla yüksek etkileşim potansiyeline sahiptir, bu da kandaki ilaç seviyelerini ve yan etkilerini kontrol etmeyi zorlaştırır. İkincisi, FMF patogenezinde rol oynayan MEFV gen mutasyonları, enflamasyonun kontrolünde ve enfeksiyonla mücadelede rol oynayan pirin proteininin metabolizmasını bozarak enfeksiyon riskini artırabilir (180,181). Üçüncüsü, FMF hastalarının %80'inde renal amiloidoza kemik iliği amiloidozu eşlik etmektedir ve bu durum, enfeksiyonlara yeterli kemik iliği yanıtını sınırlayabilir (182).

Canlı donörden yapılan böbrek nakillerinde allograft ve hasta sağkalım sonuçlarının daha iyi olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak FMF tanılı hastalarda canlı donörden nakil yapılan grupta sonuçlar kadavradan nakil yapılanlara göre daha iyi hasta ve allograft sağkalımına sahip bulundu. Beşinci yıl allograft sağkalımında canlı donörden nakil yapılan hastalarda anlamlı olarak sonuçların daha iyi olduğu görüldü (p=0,028).

FMF grubunda beşinci yıl allograftı sağlam olan grupla allograft kaybı olan grup nakil öncesi diyaliz süresi açısından karşılaştırıldığında daha uzun süre diyalize giren grupta allograft kaybı riskinde artış olabileceği görüldü (p=0,023).

Onuncu yılda allograftı sağlam olan grupla allograft kaybı olan hasta grubu karşılaştırıldığında ise allograftı sağlam olan grup ortanca 0 ay diyalize girerken allograft kaybı olan grubun ortanca 84 ay diyalize girdiği, daha uzun diyalize giren grupta allograft kaybı riskinin artabileceği ve preemtif nakil olanların onuncu yıl allograft sağkalımı açısından daha iyi sonuçlarının olduğu görüldü (p=0,015).

Onuncu yıl sağkalımı devam eden hastalar nakil öncesi ortanca 9 ay diyalize girerken ölüm gerçekleşen hastaların ortanca 96 ay diyalize girdiği görüldü. İstatistiksel açıdan anlamlı olmasa da nakil öncesi daha uzun süre diyalize girenlerde hasta sağkalımında azalma eğilimi olduğu görüldü (p=0,070). Ayrıca takip süresince hayatta olan hastaların nakil öncesi ortanca 12 ay diyalize girdiği, ölenlerinse ortanca 72 ay diyalize girdiği görüldü. İstatistiksel açıdan anlamlı olmasa da nakil öncesi daha kısa süre diyalize girmenin sağkalıma yararı görüldü (p=0,211). Literatürde FMF hastalarında nakil öncesi diyaliz süresinin allograft ve hasta sağkalımına etkisini inceleyen herhangi bir çalışma görülmemiştir. Böbrek nakli

yapılan genel popülasyonda nakil öncesi diyaliz süresinin allograft ve hasta sağkalımına etkisini inceleyen çalışma örneklerine çalışmamızın tartışma bölümünde tüm hastaların incelendiği kısımda yer verilmiştir.

FMF grubunda hastalar ölüm riski açısından karşılaştırıldığında erkek cinsiyette olanların daha uzun sağkalıma sahip olduğu görülse de istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ( $p=0,507$ ). Takip süresince hayatta olan hastaların ortanca 33 yaşında, ölüm gerçekleşen hastalarinsa ortanca 37 yaşında nakil olduğu bulundu. İstatistiksel açıdan anlamlı olmasa da daha genç yaşta nakil olmanın sağkalıma yararı görüldü ( $p=0,218$ ).

Günümüzde birçok organ ve dokuda lokalize amiloidoz formu tanımlanmıştır ve sistemik amiloidoz tiplerinde genellikle renal, kardiyovasküler ve gastrointestinal tutulum görülmektedir (80). Bu bilgiyle uyumlu olarak çalışmamızda böbrek dışı tutulum tespit edilen 5 hasta mevcut olup bunlardan üçünde kolon ikisinde kalp tutulumu görülmüştür.

Bu çalışmada kardiyak AA amiloidozu nedeniyle bir hastaya kalp nakli uygulandı. Hastanemizde gerçekleştirilen Bitik ve arkadaşlarının çalışmasında da belirtildiği gibi bilindiği kadarıyla bu hasta literatürde kardiyak amiloidoz nedeniyle kalp nakli yapılan ilk FMF hastası olarak bildirilmiştir (90).

Çalışmamızda 43 FMF hastasının beşinde (%11,62) allograft böbrekte AA amiloidoz nüksü görüldü. Bitik ve arkadaşlarının çalışmasındaysa 31 FMF hastasının ikisinde allograft böbrekte AA amiloidoz nüksü görülmüştür (90). Başka bir çalışmada 20 FMF hastasının ikisinde nakil böbrekte amiloidoz nüksü tespit edilmiştir (88). Kolşisin kullanımının renal amiloidoz nüksünün önlenmesinde etkili olduğunu belirten çalışmalar çoğunluktadır (92,93). Ancak kolşisin kullanımına rağmen renal amiloidoz nüksünün görüldüğü çalışmalar da vardır. Altındal ve arkadaşlarının çalışmasında 24 FMF tanılı hastanın tamamında kolşisin kullanımına rağmen iki hastada nefrotik sendrom nüksü meydana geldiği ve kolşisinin her zaman amiloid nüksünü önlemeyebileceği belirtilmiştir (94). Bir diğer çalışmadaysa kolşisin tedavisine devam edilen 16 FMF hastasının üçünde renal amiloidoz nüksü saptanmıştır. Aynı çalışmada kolşisinin nakil sonrası nükse karşı koruyucu olmayabileceği öne sürülmüştür (179). Ancak ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurularak böbrek nakli sonrası kolşisin tedavisine devam edilmelidir. Bu hasta grubunda çoklu ilaç kullanımı olduğu için hastanın kolşisin tedavisine uyumuna dikkat edilmelidir.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. İlk olarak, bu retrospektif bir çalışmadır ve bu nedenle verilere ve seçim yanlılığına açıktır. İkincisi, hastaların MEFV gen mutasyon durumu ile ilgili verimiz bulunmamaktadır. Ancak bu çalışmadaki hastaların MEFV gen mutasyonlarının, literatürde Türk FMF hastalarında çoğunlukla renal amiloidoz ile ilişkili olduğu gösterilen MEFV mutasyonlarından farklı olmadığı düşünülmektedir (183).

FMF, tekrarlayan ateş ve enflamasyon ile karakterize, pirin proteinini kodlayan MEFV genindeki mutasyondan kaynaklanan genetik bir hastalıktır. Böbrek tutulumu da dahil olmak üzere birçok organ tutulumu görülebilmektedir. Böbrek tutulumu sebebiyle SDBH gelişen hastalarda böbrek nakli iyi bir seçenek olarak görülmektedir. Ancak nakil sürecinde ve sonrasında FMF kaynaklı enflamasyonun kontrol altında tutulması nakil sonuçlarını olumlu yönde etkilemektedir. Hastalarda enflamasyonu azaltan ve FMF ataklarını önlemeye yardımcı bir ilaç olan kolşisin tedavisi bu noktada büyük önem arz etmektedir. Ayrıca hastanın genotipi nakil sonrası komplikasyon riskini etkileyebilir. Örneğin, belirli MEFV gen mutasyonlarına sahip hastalar, böbrek naklini takiben enfeksiyonlara veya tekrarlayan FMF ataklarına karşı daha duyarlı olabilir. Ayrıca, hastanın nakil için uygun bir aday olup olmadığını belirlemek için hastanın genel sağlığı ve tıbbi geçmişi değerlendirilmelidir. Özetle, böbrek nakli FMF tanılı SDBH'li hastalar için uygun bir seçenek olabilir, ancak nakil sürecine başlamadan önce hastanın durumunun ve tıbbi geçmişinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi önemlidir.

#### **5.4. Romatoid Artrit**

Bu çalışmada Ocak 1994-Ağustos 2022 tarihleri arasında organ ve doku nakli merkezi olan Başkent Üniversitesi Hastanesi'nde böbrek nakli yapılan RA tanılı 9 hastanın hasta ve allograft sağkalım sonuçları ve değişkenlerin sağkalım sonuçlarına etkisi sunulmaktadır.

Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla RA tanılı böbrek nakli yapılan hastalarla diğer sebeplerle böbrek nakli yapılan hastaların karşılaştırıldığı ilk çalışmadır.

Çalışmamızda böbrek nakli yapılan 9 RA tanılı hastanın 5'inin (%55,56) öldüğü görülürken kontrol grubunda ölüm görülmemesi nedeniyle RA grubunda ölüm oranı anlamlı

olarak daha yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ). Beş ve on yıllık hasta sağkalımları RA grubunda sırasıyla %71,43 ve %50,00 iken kontrol grubunda %100 olup RA grubunda anlamlı derecede daha düşük bulundu ( $p = 0,019$ ,  $p = 0,003$ ).

Lamminen ve arkadaşları RA tanılı olup böbrek nakli yapılan sekiz hastada nakil sonrası radyolojik bulguların ilerleyişinde kısmen hızlanma olduğunu tespit etmişlerdir (184). Bu durum nakil sonrası RA aktivitesinde artış ve çalışmamızdaki gibi kontrol grubuna göre sağkalım açısından daha kötü sonuçları açıklayabilecek nedenlerden biridir. Ayrıca RA grubunda ortanca nakil yaşı 43 yılken kontrol grubunda 31,5 yıl olduğu görülmüş olup ileri yaşta nakil yapılması da ölüm oranının yüksek olmasına neden olmuş olabilir. Buna ek olarak literatürde, RA tanılı hastalarda genel popülasyona göre ölüm riskinde artış olduğu belirtilmektedir (185,186). Eunyong Emily Lee ve arkadaşları 2011-2016 yılları arasında 79.352 RA hastasını genel popülasyonla kıyaslayarak RA grubunda ölüm riskinde 1,5 katlık artış olduğunu göstermiştir (185).

Çalışmamızda RA grubunda ölüm oranının yüksek olmasının nedenlerinden biri de hastaların 8'inde (%88,89) persistan CRP yüksekliği görülmesi ve hastaların nakil zamanı ortanca CRP değerinin 12,7 mg/L olması olabilir. Nakil süreci ve sonrasında enflamasyonun kontrol altında tutulması allograft ve hasta sağkalımı açısından önemlidir.

Beş ve on yıllık allograft sağkalımlarıysa RA grubunda sırasıyla %100,00, %66,67 iken kontrol grubunda sırasıyla %97,56, %92,86 olduğu görüldü. Beş yıllık allograft sağkalımı her iki grupta benzer sonuçlanırken 10 yıllık allograft sağkalım oranı RA grubunda daha düşük görülmüş olsa da istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p = 0,271$ ). Bu sonuçlar RA tanılı hastalarda allograft sağkalımlarının topluma oranla kabul edilebilir düzeyde olduğunu göstermektedir.

Böbrek nakli, RA dahil olmak üzere çeşitli nedenlere bağlı SDBH gelişen hastalarda en iyi tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Ancak, RA hastalarında böbrek nakline devam etme kararı vaka bazında verilmeli ve hastanın genel sağlık durumu ve komorbiditelerinin kapsamlı bir değerlendirmesini içermelidir.

RA tanılı hastalarda enfeksiyon riskinin arttığı bilinmektedir. Mehta ve arkadaşları RA tanılı hastalarla enflamatuvar olmayan kas iskelet sistemi hastalıkları olanları ciddi

enfeksiyon riski açısından karşılaştırmıştır. Başta bakteriyel enfeksiyonlar, solunum, dolaşım sistemi, deri, kemik, eklem enfeksiyonları ve sepsis olmak üzere tüm ciddi enfeksiyonlar, RA hastalarında enflamatuvar olmayan hasta grubuna kıyasla önemli ölçüde arttığı görülmüştür. Ayrıca daha yüksek RA hastalık aktivitesine sahip hastalarda, enfeksiyon riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (187). RA tanılı hastalar, altta yatan hastalıkları, nakil sonrası takipte ve RA tedavisinde kullanılan immünsüpresif ilaçlar nedeniyle böbrek naklini takiben daha yüksek komplikasyon gelişme riskine sahip olabilir. Ayrıca RA tanılı hastaların, mevcut hastalıkları ve immünsüpresif tedavileri sebebiyle enfeksiyonlara karşı daha duyarlı olması beklenmektedir. Çalışmamızda bu durumla uyumlu olarak hastalardan 4'ü (%80) enfeksiyon (3'ü sepsis 1'i COVID-19 pnömonisi) sebebiyle ölmüştür.

Ülkemizde COVID-19 pandemisinin başlangıcı olarak kabul edilen Mart 2020 tarihinden Eylül 2022 tarihine kadar RA tanılı hastalarımızın beşi takiplerine devam etmiş olup içlerinden biri COVID-19 pnömonisine bağlı ARDS tablosu sebebiyle ölmüştür. Elli yaşında RA tanısı alan erkek hastaya 54 yaşında kadavradan böbrek nakli yapılmış, ritüksimab tedavisi alan, İAH gelişmeyen hasta 57 yaşında ölmüştür. Gabriel Figueroa-Parra ve arkadaşlarının çalışmasında COVID-19 tanılı 582 RA tanılı hasta ve 2875 kontrol grubu hasta karşılaştırılmış. RA grubu hastalarda şiddetli COVID-19 riskinin, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu görülmüş, RA grubu içinde de İAH bulunan hastaların daha yüksek risk altında olduğu belirtilmiştir (188). Ayrıca ritüksimab kullanımının da şiddetli COVID-19 enfeksiyonu geçirme riskini artırdığı bilinmektedir (189).

RA hastalarında nakil öncesi diyaliz süresi ile hasta, allograft sağkalımı ve akut rejeksiyon gelişimi ilişkisine bakıldığında beşinci yıl hasta sağkalımı devam eden hastalarda nakil öncesi ortanca diyaliz süresi 24 ayken beş yıl içinde ölüm gerçekleşmiş olan hastalarda ortanca diyaliz süresinin 72 ay olduğu görüldü ( $p=0,133$ ). Ayrıca takip süresi boyunca hayatta olan hastalar nakil öncesi ortanca 12 ay, ölüm gerçekleşen hastalarsa ortanca 48 ay diyalize girmiştir ( $p=0,190$ ). İstatistiksel açıdan anlamlı olmasa da nakil öncesi diyaliz süresinin mümkün olduğunca kısa tutulmasının RA tanılı hastalarda faydalı olabileceği düşünüldü.

Literatürde RA'da erkek cinsiyetin ölüm riskini artırabileceğinden bahsedilmektedir (190). Çalışmamızda uyumlu olarak RA tanılı hastalarda takip süresi boyunca sağkalım



açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da erkek cinsiyet risk faktörü gibi görünmektedir (p=0,206).

RA'ya bağlı böbrek tutulumu nadir olmakla birlikte böbrek tutulumu sıklık sırasına göre amiloidoz, GN, romatoid vaskülit ya da ilaç toksisitesi ilişkili olabilmektedir (191–193). Çalışmamızda RA tanılı hastaların böbrek nakli öncesi böbrek biyopsilerine ulaşamaması sebebiyle hangi türde tutulum olduğu yorumlanamamıştır.

Takip süresi boyunca 2 hastada böbrek dışı amiloidoz görülmüştür. Hastalardan birinde lenf nodunda diğerindeyse mide, duodenum, ince bağırsak ve kolon olmak üzere GİS'te yaygın amiloidoz tespit edilmiştir. GİS'te yaygın amiloidoz gelişen hastada aynı zamanda nakil sonrası allograft böbrekte de amiloidoz gelişmiştir. Kırk üç yaşında canlı donörden böbrek nakli yapılan hastaya 57 yaşındayken kreatinin artışı sebebiyle yapılan böbrek biyopsisinde amiloidoz tespit edilmiş olup hasta allograft kaybı ve hemodiyaliz ihtiyacı olmadan 58 yaşında ölmüştür. Hastanın RA tedavisinde hidroklorokin, sülfasalazin, prednizolon, kolşisin kullanılmış olup nakil böbrekte amiloidoz görüldükten sonra etanersept tedavisine geçilmiştir. RA tanılı hastalarda amiloidoz açısından dikkatli olunmalıdır, böbrek nakli sonrası şüphelenilmesi durumunda böbrek veya ilgili dokudan biyopsi yapılması gerekebilir.

SDBH gelişen RA hastalarında, böbrek nakli kararı almadan önce, hastanın hastalık aktivitesini ve kontrolünü dikkatlice değerlendirmek önemlidir, çünkü kontrolsüz RA nakil başarısını olumsuz etkileyebilir. Genel olarak, böbrek nakli, SDBH tanılı RA hastaları için uygun bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir, ancak en iyi sonuçlara ulaşmak için nefroloji, romatoloji ve nakil uzmanlarını içeren multidisipliner bir ekiple birlikte nakil kararı verilmelidir.

## **5.5. Spondiloartrit**

Bu çalışmada Ocak 1994-Ağustos 2022 tarihleri arasında organ ve doku nakli merkezi olan Başkent Üniversitesi Hastanesi'nde böbrek nakli yapılan SpA tanılı 21 hastanın hasta ve allograft sağkalım sonuçları ve değişkenlerin sağkalım sonuçlarına etkisi sunulmaktadır.

Bildiğimiz kadarıyla literatürde SpA tanılı hastalarda böbrek nakli ile kontrol grubunda böbrek nakli sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu anlamda önem arz etmektedir.

SpA, eklemleri ve omurgayı etkileyen enflamatuvar bir hastalık olmakla birlikte GN, interstisyel nefrit ve amiloidoz gibi böbrek tutulumlarıyla seyredilmekte ve bunun sonucunda hastalarda SDBH gelişimine neden olabilmektedir. SpA hastalarının topluma göre böbrek tutulumu açısından daha riskli olduğu bilinmektedir. Xiao ve arkadaşlarının çalışmasında SpA hastalarında genel popülasyona göre iki kattan fazla artmış renal komplikasyon riskinin olduğu gösterilmiştir (194). Couderc ve arkadaşlarının 22 ülkeden SpA tanılı 3.984 hastayı içeren çalışmasında ise SpA hastalarının %5,2'sinde böbrek fonksiyon bozukluğu görüldüğü belirtilmiştir (195). Bu sebeple SpA hastalarında böbrek fonksiyonu ve idrar biyokimyası için düzenli takiplerin yapılması, anormal sonuçlarda tanı ve tedavide gecikilmemesi, hastaların böbrek biyopsisi açısından değerlendirilmesi önemlidir. Çalışmamızda anlamlı bir fark görülmesi de SpA grubunda nakil yaşı kontrol grubuna göre daha ileridir. Bu durum SpA'da SDBH'nin yıllar içinde geliştiğini ve erken yaşta SpA tanısı konularak yakın izlenen hastalarda böbrek tutulumunun erken farkına varılması sonucu birçok hastada RRT ihtiyacının geciktirilmesini veya hiç RRT ihtiyacı olmamasının sağlanabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda 10 yıllık takip süresi boyunca SpA ve kontrol grubu hasta sağkalımında farklılık görülmezken allograft sağkalımının da benzer olduğu sonucuna varılmıştır. Bu sonuçlardan yola çıkılarak SDBH gelişen SpA hastalarında böbrek naklinin etkin bir tedavi seçeneği olarak düşünülmesi gerekmektedir. Bununla birlikte nakil sürecinde ve sonrasında allograft böbreğin sağlığını korumak, mevcut SpA hastalık aktivitesini kontrol altında tutmak ve ek hastalıkların gelişmesini önlemek açısından yakın takip ve izlem gerekmektedir.

Yirmi bir SpA hastasının dördünde ölüm görülmüş olup hastaların ölüm nedenleri enfeksiyon (3 hasta sepsis, 1 hasta pnömoni) olarak saptandı. Kontrol grubunda ölüm görülmemesi nedeniyle SpA grubunda ölüm oranı anlamlı olarak daha yüksek sonuçlandı. (p=0,006). Ancak beş ve on yıllık hasta sağkalımlarının her iki grupta %100 olduğu görüldü. SpA hastalarında immünsüpresif ilaç kullanımının ve kronik enflamasyon görülmesinin ölüm riskini artırmış olabileceği düşünüldü. SpA'da enflamasyonun kontrol altında

tutulması hasta ve allograft sağkalımı açısından oldukça önemlidir, bu sebeple düzenli hasta takibi önem kazanmaktadır.

Takip süresi boyunca hayatta olan hastalarda, nakil zamanı ortanca CRP değeri 2,2 mg/L iken ölen hastalarda 14 mg/L olduğu görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı olan bu sonuçla nakil zamanı CRP değerinin yüksek olmasının SpA hastalarında mortaliteyi artırdığı görüldü ( $p=0,027$ ). Bu sonuç, nakil zamanı hastalık aktivitesi ve buna bağlı enflamasyonun kontrol altında olmasının hasta sağkalım başarısını önemli ölçüde etkileyebileceğini gösterdi.

SpA tanılı bir hastada SDBH gelişmesi ve tercih edilen RRT yönteminin böbrek nakli olması durumunda, nakil öncesi hastalığın ve mevcut enflamasyonun kontrol altında olması önerilmektedir. Ayrıca, hastada bulunan ek hastalıklar nakil sırasında ve sonrasında komplikasyon riskini en aza indirmek için dikkatle yönetilmelidir.

Böbrek naklinde akut rejeksiyonun allograft kaybı açısından risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (196,197). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak akut rejeksiyon olduğu görülen SpA hastalarında takip süresi boyunca allograft kaybı sonucu diyaliz ihtiyacı gelişmesi riski anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p=0,017$ ). Bu sonuç nakil sonrası hastaları akut rejeksiyon açısından takip etmenin ve gereklilik halinde böbrek biyopsisi yapılmasının allograft sağkalımı açısından önemini göstermektedir.

SpA grubunda, 33 yaşında bir erkek hastaya SDBH'ye dilate kardiyomiyopati ve konjestif kalp yetmezliği de eşlik etmesi sebebiyle kadavradan kalp nakli ve böbrek nakli birlikte yapılmıştır. Bu hasta şu anda nakil sonrası 16. yılında olup her iki organda da rejeksiyon gelişmemiştir. Ayrıca nakilden bir yıl sonra yapılan böbrek biyopsisinde rejeksiyon bulgusu saptanmamıştır. Hastanın nakil zamanı CRP değerinin 3,2 mg/L olduğu görüldü. Bu hasta örneğiyle de nakil zamanı CRP değerinin hasta ve allograft sağlığı açısından önemi görülmektedir.

SpA grubunda ortanca takip süresi 168 (120 -204) ay idi. Takip süresi boyunca 21 hastanın 7'sinde (%33,33) allograft kaybı görülmüştür. Onuncu yılın sonunda ise üç hastada allograft kaybı görülmüştür. Bu üç hastanın sakroiliak eklem grafisinde sakroileit evreleri sırasıyla evre 4, evre 3, evre 2 olduğu saptanmıştır. Hastada sakroileit gelişimi

enflamasyonla karakterize olup, kontrolsüz enflamasyonun ve sakroileitin allograft kaybı ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Ancak bu sonuca varabilmek için elimizde yeterli veri olmamakla birlikte bu konuda prospektif, randomize kontrollü çalışmalar gereklidir.

Literatürde anti-TNF kullanımının IgAN'de yararı olduğuna değinilirken, anti-TNF kullanımının renal prognoza etkisinin olmadığı gösterilmiştir (167). Çalışmamızda takipleri sırasında 21 SpA hastasının ikisinde tedavide anti-TNF kullanılmıştır. Nakil sonrası 11. ve 17. yıllarında olan bu hastalar hayatta olup allograft kaybı yaşamamıştır.

SpA hastalarında kadavradan ve canlı donörden nakil yapılan gruplar karşılaştırıldığında canlı donörden nakil yapılan grupta allograft sağkalımının daha iyi olma eğiliminde olduğu ve beşinci yıl allograft sağkalımının canlı donörden nakil yapılanlarda belirgin olarak daha iyi olduğu görüldü ( $p=0,088$ ). Bu sonuçla canlı donörden yapılan nakillerin daha iyi hasta ve allograft sağkalımıyla ilişkisi olduğu desteklenmektedir.

Allograft sağkalım sonuçları daha iyi olan hastalarda nakil öncesi ortanca diyaliz süresinin daha kısa olduğu görüldü. Beşinci yıl allograft sağkalımı devam eden hastalarda nakil öncesi ortanca diyaliz süresi 15 ay iken allograft kaybı görülen hastalarda 24 ay olduğu görüldü ( $p<0,001$ ). Bu sonuç SpA tanılı olup RRT gereken hastalarda nakil kararı için geç kalınmaması gerektiği, uygun hastaların böbrek nakli açısından değerlendirilerek nakil hazırlıklarına başlanması gerektiğini gösterdi.

SpA hastalarında cinsiyetler arasında prognoz açısından belirgin farklılıklar bilinmemekle birlikte hastalık aktivitesi, fonksiyonel kısıtlılık gibi klinik belirtiler kadınlarda daha kötüyken radyolojik bulguların erkeklerde daha baskın olduğu gösterilmiştir (198,199). Çalışmamızda SpA tanılı hastalar hasta ve allograft sağkalımı açısından karşılaştırıldığında erkek cinsiyet risk faktörü gibi görülse de istatistiksel açıdan anlamlı değildi (sırasıyla  $p=0,255$ ;  $p=0,337$ ).

Böbrek nakli hastalarında sigara kullanımının, allograft sağkalımını azaltırken KVH, enfeksiyon ve malignite riskini artırdığı gösterilmiş olup bu sebeplerle de hasta sağkalımını azalttığı düşünülmüştür (200). Çalışmamızda sigara kullanımı mortalite açısından risk faktörü gibi görülse de istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p=0,088$ ).

Allograft kaybı ve allograft böbrekte amiloidoz gelişimi mortalite açısından risk faktörü gibi görülse de istatistiksel açıdan anlamlı değildi (sırasıyla  $p=0,255$ ;  $p=0,190$ ).

Takip süresi boyunca hayatta olan hastalarda ortanca nakil yaşı 33 yıl iken ölen hastalarda 43 yıl olduğu görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da böbrek naklinin ileri yaşta yapılmasının mortalite açısından risk faktörü olduğu görüldü ( $p=0,120$ ).

Allograft kaybı yaşayan SpA hastalarında ortanca nakil yaşı 27 yıl iken allograftı sağlam olan hastalarda 42 yıl olduğu görülmüştür ( $p=0,004$ ). Diğer hasta gruplarına göre farklı olan bu sonucun istatistiksel açıdan anlamlı olsa da klinik olarak anlamlı olmadığı düşünüldü. Ayrıca hastaların nakil öncesi böbrek biyopsilerine ulaşamadığı için bu sonuç yeterince yorumlanamamıştır.

SpA'ya bağlı renal tutulum nadir olmakla birlikte böbrek tutulumu IgAN veya uzamış sistemik enflamasyona sekonder renal amiloidoz ilişkili olabilir (165,201,202). SpA hastalarında böbrek nakli öncesi böbrek biyopsilerine ulaşılabilmesi sebebiyle hangi türde tutulum olduğu yorumlanamamıştır.

SDBH gelişen SpA hastalarında en iyi tedavi seçeneği böbrek naklidir. Bununla birlikte böbrek nakli kararı, hastanın eşlik eden komorbiditeleri, oluşabilecek komplikasyonlar ve hastaya sağlayacak faydalar açısından genel bir değerlendirme sonrası romatoloji, nefroloji ve nakil ekiplerini içeren multidisipliner yaklaşımla verilmelidir.

Çalışmamızda 10 yıllık takip süresi boyunca SpA ve kontrol grubu hasta sağkalımında farklılık görülmezken allograft sağkalımının da benzer olduğu sonucuna varılmıştır. Bu sonuçlardan yola çıkılarak SpA hastalarında böbrek nakli SDBH gelişen hastalarda etkin bir tedavi seçeneği olarak düşünülmesi önerilmektedir. Bununla birlikte nakil sürecinde ve sonrasında allograft sağlığını korumak, mevcut SpA'yı ve kronik enflamasyonu kontrol altında tutmak, ek hastalıkların gelişmesini önlemek açısından yakın takip ve izlem gerekmektedir.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

### 6.1. Tüm Hastalar

--Ülkemizde gelişmiş ülkelerde olduğu gibi kadavradan nakil oranlarını artırmak için çalışmalar yapılmalıdır.

--SDBH gelişen hastalarda nakil öncesi diyaliz süresinin uzaması hasta ve allograft sağkalımında azalma ile ilişkili bulunmuştur. SDBH sebebiyle RRT ihtiyacı olan hastalar daha iyi sonuçlar için zaman kaybedilmeden nakil açısından değerlendirilmesi gerekmektedir.

-- İleri yaşlarda nakil sonuçları daha kötü olabilmektedir. Bu nedenle SDBH gelişen hastalarda daha erken yaşlarda nakil hazırlıklarına başlanması gerekmektedir.

-- Allograft ve hasta sağkalımları romatolojik hastalarda topluma oranla kabul edilebilir farklar mevcut olup romatolojik hastalarda böbrek naklinden kaçınılması, takiplerinin romatoloji, nefroloji ve nakil ekiplerince multidisipliner şekilde yapılması gerekmektedir.

### 6.2. Sistemik Lupus Eritematozus

-- SLE, SDBH için önemli bir risk faktörüdür ve SLE tanılı hastaların KBH açısından yakından izlenmesi gerekmektedir.

-- Hastaya doğru zamanda SLE tanısı konulması, gerekli tedavinin başlanması ve takiplerinin yapılması morbidite ve mortalite açısından oldukça önemlidir.

-- SDBH gelişen SLE hastalarında genç yaşta böbrek nakli yapılmasının daha iyi sonuçlarının olduğu görüldü. Bu sebeple hastalarda nakil açısından hazırlıkların geciktirilmemesi önemlidir.

-- Çalışmamızda akut rejeksiyonun hasta ve allograft sağkalımını olumsuz etkilediği görüldü. Bu sonuçla birlikte nakil sonrası hastaların yakından takip edilmesi, akut rejeksiyon şüphesi olan hastalarda böbrek biyopsisi ve tedavinin geciktirilmemesi allograft ve hasta sağkalımı açısından oldukça önemlidir.

-- SDBH gelişen SLE tanılı hastalarda böbrek nakli öncesi diyaliz süresinin mümkün olduğunca kısa tutulması ve zaman kaybedilmeden nakil açısından değerlendirilmesi gerekmektedir.

-- Çalışmamızda SLE hastalarında kontrol grubuna göre mortalitenin daha yüksek olduğu ve SLE grubunda en büyük ölüm sebebinin enfeksiyon olduğu gösterildi. Bu sebeple SLE hastalarının takiplerinin düzenli yapılması, enfeksiyon gelişmesi durumunda etkin tedavinin sağlanması oldukça önemlidir.

-- SLE'nin böbrekler de dahil olmak üzere çeşitli organları etkileyebilen otoimmün bir hastalık olduğu unutulmamalıdır. LN'de SDBH gelişebileceği ve bu hastaların mutlaka böbrek nakli açısından da değerlendirilmesi gerektiği bilinmelidir. Böbrek nakli sürecinde hastalık aktivitesinin kontrol altında tutulması, nakil sonrası da enfeksiyon, tromboz ve rejeksiyon gibi komplikasyonlar açısından dikkatli olunması önemlidir. Bu nedenle, komplikasyonları önlemek veya yönetmek için immünsüpresif ilaç kullanımının yakından izlenmesi gereklidir. SLE hastalarında ayrıca, HT, DM ve KVH gibi nakil öncesi ve sonrası dikkatli yönetim gerektiren başka komorbiditeler de olabilir. Böbrek nakli yapılan SLE hastalarının değerlendirilmesi ve yönetiminin romatoloji, nefroloji ve nakil ekiplerince multidisipliner bir şekilde yapılması oldukça önemlidir.

### **6.3. Ailevi Akdeniz Ateşi**

--FMF grubunda en sık enfeksiyon sebebiyle ölüm görülmüş olup hastalar enfeksiyon açısından yakın takip edilmeli ve etkenin tedavisine önem verilmelidir.

-- FMF hastalarında tanı sonrası böbrek tutulumu açısından dikkatli olunmalıdır. Kolşisin düzenli kullanılmalı, SDBH gelişen hastalar nakil açısından erkenden

değerlendirilmelidir. Nakil öncesi daha uzun süre diyalize giren hastalarda hasta ve allograft sağkalımının azalabileceği bilinmelidir.

--FMF hastalarında allograft böbrekte amiloidoz gelişimi ve buna bağlı allograft kaybı açısından dikkatli olunmalı, gereklilik halinde hasta böbrek biyopsisi açısından değerlendirilmelidir. Nakil sonrası kolşisin kullanımına devam edilmelidir.

--FMF hastalarında böbrek dışı amiloidoz da olabileceği akılda tutulmalı ve takiplerde hastaların şikayetine göre gerekli tetkikler istenmelidir.

--Böbrek nakli FMF tanılı SDBH'li hastalar için uygun bir seçenektir, ancak nakil sürecine başlamadan önce hastanın durumunun ve tıbbi geçmişinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi önemlidir.

--Böbrek nakli kararı verilen FMF hastalarında nakil öncesi, nakil süreci ve sonrasında takiplerin romatoloji, nefroloji ve nakil ekiplerince uyum içinde yapılması gerekmektedir.

#### **6.4. Romatoid Artrit**

-- RA grubunda en sık enfeksiyon sebebiyle ölüm görülmüş olup hastalar enfeksiyon açısından yakın takip edilmeli ve etkenin tedavisine önem verilmelidir.

-- Takip süresi boyunca ölüm gerçekleşen hastalarda nakil öncesi diyaliz süresinin daha uzun olduğu görüldü. Nakil öncesi diyaliz süresinin kısa tutulması RA tanılı hastalarda faydalı olabilir.

--Böbrek nakli yapılan RA tanılı hastalarda allograft sağkalımları kabul edilebilir düzeyde olsa da mortalite açısından dikkatli olunmalı ve yakın takip edilmelidir.

--RA sebebiyle SDBH gelişen hastalarda böbrek nakli iyi bir seçenektir. Ancak hasta nakil öncesi, nakil sırası ve sonrasında nefroloji, romatoloji ve nakil uzmanlarını içeren multidisipliner bir ekiple takip edilmelidir.



## 6.5. Spondiloartrit

-- Böbrek nakli yapılan SpA hastalarında, daha iyi sağkalım sonuçları için nakil zamanı CRP değeri düşük olmalı ve enflamasyon kontrol altına alınmalıdır.

--Hasta ve allograft sağkalım sonuçları daha iyi olan hastalarda nakil öncesi ortanca diyaliz süresinin daha kısa olma eğiliminde olması sebebiyle SpA'da RRT gereken hastalarda nakil kararı açısından geç kalınmaması gerekmektedir.

--SpA'da akut rejeksiyon gelişen hastalarda allograft kaybının gelişme riskinin daha yüksek olduğu bilinmeli ve hastaların takipleri yakından ve dikkatle yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International*. 2013 Jan; 3(1):1-150. Available from: [www.publicationethics.org](http://www.publicationethics.org)
2. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020 Feb 29;395(10225):709–33.
3. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Jun;26(6):1862–71.
4. Webster AC, Nagler E V, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1238–52.
5. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant*. 2011 Oct;11(10):2093–109.
6. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999 Dec 2;341(23):1725–30.
7. Ateş K., Seyahi N., Koçyiğit İ. ve ark., Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon – Registry 2021, T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu, Ankara, 2022. Erişim: (<http://nefroloji.org.tr>) Erişim tarihi: 25/04/2023.
8. Murray J. Interview with Dr Joseph Murray (by Francis L Delmonico). *Am J Transplant*. 2002 Oct;2(9):803–6.
9. Haberal M. Transplantation in Turkey. *Clin Transpl*. 2013;175–80.
10. ERA-EDTA Registry; ERA-EDTA Registry Annual Report 2020, Amsterdam UMC, location AMC, Department of Medical Informatics, Amsterdam, the Netherlands, 2022. Erişim: (<http://era-online.org>) Erişim tarihi: 26/04/2023

11. Mittal T, Rathi M. Rheumatological diseases and kidneys: a nephrologist's perspective. *Int J Rheum Dis*. 2014 Nov;17(8):834–44.
12. Sayin B, Ozdemir A, Ayvazoglu Soy EH, Kirnap M, Akdur A, Moray G, et al. Over 5 Years of Excellent Graft Kidney Function Determinants: Baskent University Experience. *Exp Clin Transplant*. 2019 Jan;17(Suppl 1):75–7.
13. Cizek M, Kisiel B, Czerwinski J, Hryniewiecka E, Lewandowska D, Borczon S, et al. Kidney Transplant Recipients With Rheumatic Diseases: Epidemiological Data From the Polish Transplant Registries 1998-2015. *Transplant Proc*. 2018;50(6):1654–7.
14. Cody E, Hooper DK. Kidney transplantation in pediatric patients with rheumatologic disorders. *Curr Opin Pediatr*. 2022 Apr 1;34(2):234–40.
15. Kiriakidou M, Ching CL. Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med*. 2020 Jun 2;172(11):ITC81–96.
16. Felten R, Lipsker D, Sibilia J, Chasset F, Arnaud L. The history of lupus throughout the ages. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Dec;87(6):1361–9.
17. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011 Dec 1;365(22):2110–21.
18. Izmirly PM, Parton H, Wang L, McCune WJ, Lim SS, Drenkard C, et al. Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in the United States: Estimates From a Meta-Analysis of the Centers for Disease Control and Prevention National Lupus Registries. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Jun;73(6):991–6.
19. Chakravarty EF, Bush TM, Manzi S, Clarke AE, Ward MM. Prevalence of adult systemic lupus erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: estimates obtained using hospitalization data. *Arthritis Rheum*. 2007 Jun;56(6):2092–4.
20. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the Epidemiology and Progression of Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Feb;39(4):257–68.
21. Yen EY, Shaheen M, Woo JMP, Mercer N, Li N, McCurdy DK, et al. 46-Year Trends in Systemic Lupus Erythematosus Mortality in the United States, 1968 to 2013: A Nationwide Population-Based Study. *Ann Intern Med*. 2017 Dec 5;167(11):777–85.

22. Kirino Y, Remmers EF. Genetic architectures of seropositive and seronegative rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Jul;11(7):401–14.
23. Rullo OJ, Tsao BP. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr;72 Suppl 2(0 2):ii56-61.
24. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone M V, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003 Oct 16;349(16):1526–33.
25. Kirou KA, Lee C, George S, Louca K, Papagiannis IG, Peterson MGE, et al. Coordinate overexpression of interferon-alpha-induced genes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2004 Dec;50(12):3958–67.
26. Crow MK. Interferon-alpha: a new target for therapy in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum*. 2003 Sep;48(9):2396–401.
27. Gateva V, Sandling JK, Hom G, Taylor KE, Chung SA, Sun X, et al. A large-scale replication study identifies TNIP1, PRDM1, JAZF1, UHRF1BP1 and IL10 as risk loci for systemic lupus erythematosus. *Nat Genet*. 2009 Nov;41(11):1228–33.
28. Budhram A, Chu R, Rusta-Sallehy S, Ioannidis G, Denburg JA, Adachi JD, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody as a marker of erosive arthritis in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2014 Oct;23(11):1156–63.
29. Alarcón GS, Friedman AW, Straaton K V, Moulds JM, Lisse J, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III. A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. *LUpus in MInority populations: NAture vs. Nurture*. *Lupus*. 1999;8(3):197–209.
30. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. 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*. 2003 Sep;82(5):299–308.
31. Kamen DL, Strange C. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med*. 2010 Sep;31(3):479–88.

32. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997 Sep;40(9):1725.
33. Ighe A, Dahlström Ö, Skogh T, Sjöwall C. Application of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria to patients in a regional Swedish systemic lupus erythematosus register. *Arthritis Res Ther.* 2015 Jan 10;17(1):3.
34. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Sep;71(9):1400–12.
35. Park ES, Ahn SS, Jung SM, Song JJ, Park YB, Lee SW. Renal outcome after kidney-transplantation in Korean patients with lupus nephritis. *Lupus.* 2018 Mar;27(3):461–7.
36. Rodelo J, González LA, Ustáriz J, Matera S, Pérez K, Ramírez Z, et al. Kidney transplantation outcomes in lupus nephritis: A 37-year single-center experience from Latin America. *Lupus.* 2021 Sep;30(10):1644–59.
37. Parikh S V, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020 Aug;76(2):265–81.
38. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Jun;64(6):797–808.
39. Sabucedo AJ, Contreras G. ESKD, Transplantation, and Dialysis in Lupus Nephritis. *Semin Nephrol.* 2015 Sep;35(5):500–8.
40. Sexton DJ, Reule S, Solid C, Chen SC, Collins AJ, Foley RN. ESRD from lupus nephritis in the United States, 1995-2010. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Feb 6;10(2):251–9.
41. Ntatsaki E, Velo-Garcia A, Vassiliou VS, Salama AD, Isenberg DA. Impact of pre-transplant time on dialysis on survival in patients with lupus nephritis. *Clin Rheumatol.* 2018 Sep;37(9):2399–404.

42. Ward MM. Cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality among women with end-stage renal disease attributable to lupus nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2000 Sep;36(3):516–25.
43. Moroni G, Tantardini F, Gallelli B, Quaglini S, Banfi G, Poli F, et al. The long-term prognosis of renal transplantation in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2005 May;45(5):903–11.
44. Bunnapradist S, Chung P, Peng A, Hong A, Chung P, Lee B, et al. Outcomes of renal transplantation for recipients with lupus nephritis: analysis of the Organ Procurement and Transplantation Network database. *Transplantation.* 2006 Sep 15;82(5):612–8.
45. Abou Ayache R, Bridoux F, Pessione F, Thierry A, Belmouaz M, Leroy F, et al. Preemptive renal transplantation in adults. *Transplant Proc.* 2005;37(6):2817–8.
46. O’Shaughnessy MM, Liu S, Montez-Rath ME, Lenihan CR, Lafayette RA, Winkelmayr WC. Kidney Transplantation Outcomes across GN Subtypes in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Feb;28(2):632–44.
47. Ramirez-Sandoval JC, Chavez-Chavez H, Wagner M, Vega-Vega O, Morales-Buenrostro LE, Correa-Rotter R. Long-term survival of kidney grafts in lupus nephritis: a Mexican cohort. *Lupus.* 2018 Jul;27(8):1303–11.
48. Albuquerque BC, Salles VB, Tajra RD de P, Rodrigues CEM. Outcome and Prognosis of Patients With Lupus Nephritis Submitted to Renal Transplantation. *Sci Rep.* 2019 Aug 12;9(1):11611.
49. Zhang L, Lee G, Liu X, Pascoe EM, Badve S V, Boudville NC, et al. Long-term outcomes of end-stage kidney disease for patients with lupus nephritis. *Kidney Int.* 2016 Jun;89(6):1337–45.
50. Naranjo-Escobar J, Manzi E, Posada JG, Mesa L, Echeverri GJ, Duran C, et al. Kidney transplantation for end-stage renal disease in lupus nephritis, a very safe procedure: a single Latin American transplant center experience. *Lupus.* 2017 Oct;26(11):1157–65.
51. Wu MJ, Lo YC, Lan JL, Yu TM, Shu KH, Chen DY, et al. Outcome of lupus nephritis after entering into end-stage renal disease and comparison between different treatment modalities: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *Transplant Proc.* 2014;46(2):339–41.

52. Cairoli E, Sanchez-Marcos C, Espinosa G, Glucksmann C, Ercilla G, Oppenheimer F, et al. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus: outcome and prognostic factors in 50 cases from a single centre. *Biomed Res Int.* 2014;2014:746192.
53. Contreras G, Mattiazzi A, Guerra G, Ortega LM, Tozman EC, Li H, et al. Recurrence of lupus nephritis after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Jul;21(7):1200–7.
54. Burgos PI, Perkins EL, Pons-Estel GJ, Kendrick SA, Liu JM, Kendrick WT, et al. Risk factors and impact of recurrent lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus undergoing renal transplantation: data from a single US institution. *Arthritis Rheum.* 2009 Sep;60(9):2757–66.
55. Signori Baracat AL, Ribeiro-Alves MAVF, Alves-Filho G, Mazzali M. Systemic lupus erythematosus after renal transplantation: is complement a good marker for graft survival? *Transplant Proc.* 2008 Apr;40(3):746–8.
56. Goral S, Ynares C, Shappell SB, Snyder S, Feurer ID, Kazancioglu R, et al. Recurrent lupus nephritis in renal transplant recipients revisited: it is not rare. *Transplantation.* 2003 Mar 15;75(5):651–6.
57. Azevedo LS, Romão JE, Malheiros D, Saldanha LB, Ianhez LE, Sabbaga E. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus. A case control study of 45 patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1998 Nov;13(11):2894–8.
58. Ward MM. Outcomes of renal transplantation among patients with end-stage renal disease caused by lupus nephritis. *Kidney Int.* 2000 May;57(5):2136–43.
59. Tufan A, Lachmann HJ. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turk J Med Sci.* 2020 Nov 3;50(SI-2):1591–610.
60. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum.* 2009 Oct 15;61(10):1447–53.
61. Onen F, Sumer H, Turkay S, Akyurek O, Tunca M, Ozdogan H. Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(4 Suppl 34):S31-3.
62. Padeh S, Bilginer Y, Ozen S. Familial Mediterranean Fever. *Textbook of Autoinflammation.* Springer International Publishing. 2019, 293–313.

63. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med.* 1967 Aug;43(2):227–53.
64. Ben-Chetrit E, Yazici H. Familial Mediterranean fever: different faces around the world. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 121(6):18–22.
65. Kallinich T, Gattorno M, Grattan CE, de Koning HD, Traidl-Hoffmann C, Feist E, et al. Unexplained recurrent fever: when is autoinflammation the explanation? *Allergy.* 2013 Mar;68(3):285–96.
66. Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. *Am J Gastroenterol.* 2003 Dec;98(12):2594–604.
67. Lidar M, Pras M, Langevitz P, Livneh A. Thoracic and lung involvement in familial Mediterranean fever (FMF). *Clin Chest Med.* 2002 Jun;23(2):505–11.
68. Kaplan E, Mukamel M, Barash J, Brik R, Padeh S, Berkun Y, et al. Protracted febrile myalgia in children and young adults with familial Mediterranean fever: analysis of 15 patients and suggested criteria for working diagnosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(4 Suppl 45):S114-7.
69. Padeh S, Berkun Y. Familial Mediterranean fever. *Curr Opin Rheumatol.* 2016 Sep;28(5):523–9.
70. Rigante D, Lopalco G, Tarantino G, Compagnone A, Fastiggi M, Cantarini L. Non-canonical manifestations of familial Mediterranean fever: a changing paradigm. *Clin Rheumatol.* 2015 Sep;34(9):1503–11.
71. Atas N, Armagan B, Bodakci E, Satis H, Sari A, Bilge NSY, et al. Familial Mediterranean fever is associated with a wide spectrum of inflammatory disorders: results from a large cohort study. *Rheumatol Int.* 2020 Jan;40(1):41–8.
72. Sag E, Demirel D, Demir S, Atalay E, Akca U, Bilginer Y, et al. Performance of the new “Eurofever/PRINTO classification criteria” in FMF patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2020 Feb;50(1):172–5.
73. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997 Oct;40(10):1879–85.



74. Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, Aktay N, Cakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Apr;48(4):395–8.
75. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2019 Aug;78(8):1025–32.
76. Pras M. Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. *Scand J Rheumatol*. 1998;27(2):92–7.
77. Shinar Y, Ceccherini I, Rowczenio D, Aksentijevich I, Arostegui J, Ben-Chétrit E, et al. ISSAID/EMQN Best Practice Guidelines for the Genetic Diagnosis of Monogenic Autoinflammatory Diseases in the Next-Generation Sequencing Era. *Clin Chem*. 2020 Apr 1;66(4):525–36.
78. Ozaltın F, Bilginer Y, Gülhan B, Bajin I, Erdogan O, Hayran M, et al. Diagnostic validity of colchicine in patients with Familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2014 Jul;33(7):969–74.
79. Şahin A, Derin ME, Albayrak F, Karakaş B, Karagöz Y. Assessment of effectiveness of anakinra and canakinumab in patients with colchicine-resistant/unresponsive familial Mediterranean fever. *Adv Rheumatol*. 2020 Jan 30;60(1):12.
80. Siligato R, Gembillo G, Calabrese V, Conti G, Santoro D. Amyloidosis and Glomerular Diseases in Familial Mediterranean Fever. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Oct 1;57(10).
81. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003 Aug 7;349(6):583–96.
82. Celtik A, Sen S, Keklik F, Saydam G, Asci G, Sarsik B, et al. A histopathological scoring and grading system to predict outcome for patients with AA amyloidosis. *Int Urol Nephrol*. 2020 Jul;52(7):1297–304.
83. Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, Tunca M, Livneh A, Cattani D, et al. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 2007 May;56(5):1706–12.

84. Babaoglu H, Armagan B, Bodakci E, Satis H, Atas N, Sari A, et al. Factors associated with damage in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38 Suppl 127(5):42–8.
85. Ahabap E, Kara E, Sahutoglu T, Basturk T, Koc Y, Sakaci T, et al. Outcome of 121 patients with renal amyloid a amyloidosis. *J Res Med Sci*. 2014 Jul;19(7):644–9.
86. Ayar Y, Ersoy A, Oksuz MF, Ocakoglu G, Vuruskan BA, Yildiz A, et al. Clinical outcomes and survival in AA amyloidosis patients. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57(6):535–44.
87. Sarihan I, Caliskan Y, Mirioglu S, Ozluk Y, Senates B, Seyahi N, et al. Amyloid A Amyloidosis After Renal Transplantation: An Important Cause of Mortality. *Transplantation*. 2020 Aug;104(8):1703–11.
88. Green H, Lichtenberg S, Rahamimov R, Livneh A, Chagnac A, Mor E, et al. Familial Mediterranean Fever Is Associated With Increased Mortality After Kidney Transplantation-A 19 Years' Single Center Experience. *Transplantation*. 2017 Oct;101(10):2621–6.
89. Saritaş H, Sendogan DO, Kumru G, Sadioglu RE, Duman N, Erturk S, et al. Long-term Results of Kidney Transplantation in Patients With Familial Mediterranean Fever and Amyloidosis. *Transplant Proc*. 2019 Sep;51(7):2289–91.
90. Bitik B, Hatipoğlu B, Sayın B, Kanbur AY, Bursa N, Oygur CŞ, et al. Long-term results of kidney transplantation in patients with familial mediterranean fever. *Clin Transplant*. 2023 Feb;37(2):e14888.
91. Tatar E, Karatas M, Aykas A, Okut G, Bozkaya G, Uslu A. Infections After Renal Transplant in Recipients With Familial Mediterranean Fever: A Life-Threatening Issue. *Exp Clin Transplant*. 2017 Feb;15(Suppl 1):240–3.
92. Keven K, Sengul S, Kutlay S, Ekmekci Y, Anadol E, Nergizoglu G, et al. Long-term outcome of renal transplantation in patients with familial Mediterranean fever amyloidosis: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2004 Nov;36(9):2632–4.
93. Abedi AS, Nakhjavani JM, Etemadi J. Long-term outcome of renal transplantation in patients with familial Mediterranean fever amyloidosis: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2013;45(10):3502–4.

94. Altindal M, Turkmen E, Yildirim T, Yilmaz R, Aki FT, Arici M, et al. Kidney transplantation for end-stage renal disease secondary to familial Mediterranean fever. *Clin Transplant*. 2016 Jul;30(7):787–90.
95. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):2023–38.
96. Tuncer T, Gilgil E, Kaçar C, Kurtaiş Y, Kutlay Ş, Bütün B, et al. Prevalence of Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis in Turkey: A Nationwide Study. *Arch Rheumatol*. 2018 Jun;33(2):128–36.
97. van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018 Apr;32(2):174–87.
98. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2002;4 Suppl 3(Suppl 3):S265-72.
99. Alamanos Y, Voulgari P V, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2006 Dec;36(3):182–8.
100. Frisell T, Hellgren K, Alfredsson L, Raychaudhuri S, Klareskog L, Askling J. Familial aggregation of arthritis-related diseases in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis: a register-based case-control study in Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):183–9.
101. Roberson EDO, Bowcock AM. Psoriasis genetics: breaking the barrier. *Trends Genet*. 2010 Sep;26(9):415–23.
102. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*. 2014 Feb 20;506(7488):376–81.
103. Liu Y, Aryee MJ, Padyukov L, Fallin MD, Hesselberg E, Runarsson A, et al. Epigenome-wide association data implicate DNA methylation as an intermediary of genetic risk in rheumatoid arthritis. *Nat Biotechnol*. 2013 Feb;31(2):142–7.
104. Klein K, Gay S. Epigenetics in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 Jan;27(1):76–82.

105. Klareskog L, Malmström V, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking, citrullination and genetic variability in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Semin Immunol.* 2011 Apr;23(2):92–8.
106. Millar K, Lloyd SM, McLean JS, Batty GD, Burns H, Cavanagh J, et al. Personality, socio-economic status and inflammation: cross-sectional, population-based study. *PLoS One.* 2013;8(3):e58256.
107. Ebringer A, Wilson C. HLA molecules, bacteria and autoimmunity. *J Med Microbiol.* 2000 Apr;49(4):305–11.
108. Honda K, Littman DR. The microbiome in infectious disease and inflammation. *Annu Rev Immunol.* 2012;30:759–95.
109. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, Attur M, Isaac S, Reddy SM, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Jan;67(1):128–39.
110. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011 Dec 8;365(23):2205–19.
111. Humby F, Kelly S, Hands R, Rocher V, DiCicco M, Ng N, et al. Use of ultrasound-guided small joint biopsy to evaluate the histopathologic response to rheumatoid arthritis therapy: recommendations for application to clinical trials. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Oct;67(10):2601–10.
112. Feldmann M, Maini SRN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics. *Immunol Rev.* 2008 Jun;223:7–19.
113. Pettit AR, Ji H, von Stechow D, Müller R, Goldring SR, Choi Y, et al. TRANCE/RANKL knockout mice are protected from bone erosion in a serum transfer model of arthritis. *Am J Pathol.* 2001 Nov;159(5):1689–99.
114. Dedmon LE. The genetics of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Oct 1;59(10):2661–70.
115. van der Helm-van Mil AHM, Huizinga TWJ, Schreuder GMT, Breedveld FC, de Vries RRP, Toes REM. An independent role of protective HLA class II alleles in rheumatoid arthritis severity and susceptibility. *Arthritis Rheum.* 2005 Sep;52(9):2637–44.

116. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1987 Nov;30(11):1205–13.
117. Begovich AB, Carlton VEH, Honigberg LA, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC, et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet.* 2004 Aug;75(2):330–7.
118. Rodríguez MR, Núñez-Roldán A, Aguilar F, Valenzuela A, García A, González-Escribano MF. Association of the CTLA4 3' untranslated region polymorphism with the susceptibility to rheumatoid arthritis. *Hum Immunol.* 2002 Jan;63(1):76–81.
119. Suzuki A, Yamada R, Chang X, Tokuhira S, Sawada T, Suzuki M, et al. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2003 Aug;34(4):395–402.
120. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature.* 2007 Jun 7;447(7145):661–78.
121. Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Prim Care.* 2018 Jun;45(2):237–55.
122. Koskinen E, Hannonen P, Sokka T. Palindromic rheumatism: longterm outcomes of 60 patients diagnosed in 1967-84. *J Rheumatol.* 2009 Sep;36(9):1873–5.
123. Dixey J, Solymossy C, Young A, Early RA Study. Is it possible to predict radiological damage in early rheumatoid arthritis (RA)? A report on the occurrence, progression, and prognostic factors of radiological erosions over the first 3 years in 866 patients from the Early RA Study (ERAS). *J Rheumatol Suppl.* 2004 Mar;69:48–54.
124. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica (Bucur).* 2010 Dec;5(4):286–91.
125. Pincus T, Sokka T. Laboratory tests to assess patients with rheumatoid arthritis: advantages and limitations. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009 Nov;35(4):731–4, vi–vii.

126. Urban A, Danis P. Which serum test is better for confirming suspected rheumatoid arthritis (RA) in an adult: rheumatoid factor (RF) or anti-cyclic citrullinated peptide antibody (ACPA)? Evidence-Based Practice. 2014 Feb;17(2):1–2.
127. Berglin E, Johansson T, Sundin U, Jidell E, Wadell G, Hallmans G, et al. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis*. 2006 Apr;65(4):453–8.
128. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1580–8.
129. Jacobsson LTH, Turesson C, Nilsson JA, Petersson IF, Lindqvist E, Saxne T, et al. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 May;66(5):670–5.
130. Kapoor T, Bathon J. Renal Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018 Nov;44(4):571–84.
131. Horak P, Smrzova A, Krejci K, Tichy T, Zadrazil J, Skacelova M. Renal manifestations of rheumatic diseases. A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2013 Jun;157(2):98–104.
132. Magrey MN, Danve AS, Ermann J, Walsh JA. Recognizing Axial Spondyloarthritis: A Guide for Primary Care. *Mayo Clin Proc*. 2020 Nov;95(11):2499–508.
133. Zochling J, Brandt J, Braun J. The current concept of spondyloarthritis with special emphasis on undifferentiated spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Dec;44(12):1483–91.
134. Sharip A, Kunz J. Understanding the Pathogenesis of Spondyloarthritis. *Biomolecules*. 2020 Oct 20;10(10).
135. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 Aug;38(3):441–76.
136. Golder V, Schachna L. Ankylosing spondylitis: an update. *Aust Fam Physician*. 2013 Nov;42(11):780–4.

137. Reveille JD, Weisman MH. The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States. *Am J Med Sci*. 2013 Jun;345(6):431–6.
138. Reveille JD. Biomarkers for diagnosis, monitoring of progression, and treatment responses in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*. 2015 Jun;34(6):1009–18.
139. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med*. 2016 Jun 30;374(26):2563–74.
140. Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res*. 2019;7:22.
141. Taurog JD. The mystery of HLA-B27: if it isn't one thing, it's another. *Arthritis Rheum*. 2007 Aug;56(8):2478–81.
142. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007 Apr 21;369(9570):1379–90.
143. Colbert RA, Tran TM, Layh-Schmitt G. HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis. *Mol Immunol*. 2014 Jan;57(1):44–51.
144. Smith JA, Colbert RA. Review: The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Feb;66(2):231–41.
145. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- $\gamma$ t<sup>+</sup> CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> enthesal resident T cells. *Nat Med*. 2012 Jul 1;18(7):1069–76.
146. Lin P, Bach M, Asquith M, Lee AY, Akileswaran L, Stauffer P, et al. HLA-B27 and human  $\beta$ 2-microglobulin affect the gut microbiota of transgenic rats. *PLoS One*. 2014;9(8):e105684.
147. Reveille JD. Genetics of spondyloarthritis--beyond the MHC. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Apr 10;8(5):296–304.
148. Coffre M, Roumier M, Rybczynska M, Sechet E, Law HKW, Gossec L, et al. Combinatorial control of Th17 and Th1 cell functions by genetic variations in genes associated with the interleukin-23 signaling pathway in spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2013 Jun;65(6):1510–21.

149. Tran TM, Colbert RA. Endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 and rheumatic disease: functional variation. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 Jul;27(4):357–63.
150. Ciurea A, Scherer A, Exer P, Bernhard J, Dudler J, Beyeler B, et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. *Arthritis Rheum*. 2013 Dec;65(12):3096–106.
151. Harman LE, Margo CE, Roetzheim RG. Uveitis: the collaborative diagnostic evaluation. *Am Fam Physician*. 2014 Nov 15;90(10):711–6.
152. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewé R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2016 Sep 1;18(1):196.
153. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):65–73.
154. Duba AS, Mathew SD. The Seronegative Spondyloarthropathies. *Prim Care*. 2018 Jun;45(2):271–87.
155. Landewé R, Nurminen T, Davies O, Baeten D. A single determination of C-reactive protein does not suffice to declare a patient with a diagnosis of axial spondyloarthritis “CRP-negative”. *Arthritis Res Ther*. 2018 Sep 14;20(1):209.
156. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):361–8.
157. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):777–83.
158. Danve A, Deodhar A. Axial spondyloarthritis in the USA: diagnostic challenges and missed opportunities. *Clin Rheumatol*. 2019 Mar;38(3):625–34.



159. Poddubnyy D, van Tubergen A, Landewé R, Sieper J, van der Heijde D, Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Development of an ASAS-endorsed recommendation for the early referral of patients with a suspicion of axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Aug;74(8):1483–7.
160. Deodhar A, Mease PJ, Reveille JD, Curtis JR, Chen S, Malhotra K, et al. Frequency of Axial Spondyloarthritis Diagnosis Among Patients Seen by US Rheumatologists for Evaluation of Chronic Back Pain. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jul;68(7):1669–76.
161. Rudwaleit M, Sieper J. Referral strategies for early diagnosis of axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Apr 10;8(5):262–8.
162. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KGA, Landewé R, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis*. 2009 Oct;68(10):1520–7.
163. Vilar MJ, Cury SE, Ferraz MB, Sesso R, Atra E. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 1997;26(1):19–23.
164. Wu Y, Zhang G, Wang N, Xue Q. Risk Factors of Renal Involvement Based on Different Manifestations in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Kidney Blood Press Res*. 2018;43(2):367–77.
165. Levy AR, Szabo SM, Rao SR, Cifaldi M, Maksymowych WP. Estimating the occurrence of renal complications among persons with ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Mar;66(3):440–5.
166. Viazzi F, Leoncini G, Ratto E, Pontremoli R. Serum uric acid as a risk factor for cardiovascular and renal disease: an old controversy revived. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006 Jul;8(7):510–8.
167. Champtiaux N, Lioté F, El Karoui K, Vigneau C, Miceli C, Cornec-Le Gall E, et al. Spondyloarthritis-Associated IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep*. 2020 Jun;5(6):813–20.
168. Marbun MBH, Susalit E, Susilowati U, Andina T. Long-term outcomes and prognostic factors in kidney transplant recipients in Jakarta, Indonesia: a cohort study. *BMJ Open*. 2022 May 31;12(5):e059631.

169. Ghelichi-Ghojogh M, Ghaem H, Mohammadzadeh F, Vali M, Ahmed F, Hassanipour S, et al. Graft and Patient Survival Rates in Kidney Transplantation, and Their Associated Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Public Health*. 2021 Aug;50(8):1555–63.
170. Poggio ED, Augustine JJ, Arrigain S, Brennan DC, Schold JD. Long-term kidney transplant graft survival-Making progress when most needed. *Am J Transplant*. 2021 Aug;21(8):2824–32.
171. Lentine KL, Smith JM, Hart A, Miller J, Skeans MA, Larkin L, et al. OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant*. 2022 Mar;22 Suppl 2:21–136.
172. Pakfetrat M, Malekmakan L, Jafari N, Sayadi M. Survival Rate of Renal Transplant and Factors Affecting Renal Transplant Failure. *Exp Clin Transplant*. 2022 Mar;20(3):265–72.
173. Aufhauser DD, Peng AW, Murken DR, Concors SJ, Abt PL, Sawinski D, et al. Impact of prolonged dialysis prior to renal transplantation. *Clin Transplant*. 2018 Jun;32(6):e13260.
174. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation*. 2002 Nov 27;74(10):1377–81.
175. Lim JH, Jeon Y, Kim DG, Kim YH, Kim JK, Yang J, et al. Effect of pretransplant dialysis vintage on clinical outcomes in deceased donor kidney transplant. *Sci Rep*. 2022 Oct 21;12(1):17614.
176. Pinto-Ramirez J, Garcia-Lopez A, Salcedo-Herrera S, Patino-Jaramillo N, Garcia-Lopez J, Barbosa-Salinas J, et al. Risk factors for graft loss and death among kidney transplant recipients: A competing risk analysis. *PLoS One*. 2022;17(7):e0269990.
177. Andreoni KA, Forbes R, Andreoni RM, Phillips G, Stewart H, Ferris M. Age-related kidney transplant outcomes: health disparities amplified in adolescence. *JAMA Intern Med*. 2013 Sep 9;173(16):1524–32.
178. Jiang X, Sparks J, Wallace Z, Deng X, Li H, Lu N, et al. Risk of COVID-19 among unvaccinated and vaccinated patients with systemic lupus erythematosus: a general population study. *RMD Open*. 2023 Mar;9(1).

179. Kofman T, Grimbert P, Canouï-Poitrine F, Zuber J, Garrigue V, Mousson C, et al. Renal transplantation in patients with AA amyloidosis nephropathy: results from a French multicenter study. *Am J Transplant*. 2011 Nov;11(11):2423–31.
180. Stella A, Lamkanfi M, Portincasa P. Familial Mediterranean Fever and COVID-19: Friends or Foes? *Front Immunol*. 2020;11:574593.
181. Danielski LG, Giustina A Della, Bonfante S, Barichello T, Petronilho F. The NLRP3 Inflammasome and Its Role in Sepsis Development. *Inflammation*. 2020 Feb;43(1):24–31.
182. Sungur C, Sungur A, Ruacan S, Arik N, Yasavul U, Turgan C, et al. Diagnostic value of bone marrow biopsy in patients with renal disease secondary to familial Mediterranean fever. *Kidney Int*. 1993 Oct;44(4):834–6.
183. Yaşar Bilge Ş, Sarı İ, Solmaz Di, Şenel S, Emmungil H, Kılıç L, et al. The distribution of MEFV mutations in Turkish FMF patients: multicenter study representing results of Anatolia. *Turk J Med Sci*. 2019 Apr 18;49(2):472–7.
184. Lamminen A, Pettersson T, Laasonen L, Kuhlback B, Edgren J. Radiological progression of rheumatoid arthritis in renal transplant recipients. *Ann Rheum Dis*. 1985 Mar;44(3):159–62.
185. Lee EE, Shin A, Lee J, Lee JH, Ha YJ, Lee YJ, et al. All-cause and cause-specific mortality of patients with rheumatoid arthritis in Korea: A nation-wide population-based study. *Joint Bone Spine*. 2022 Jan;89(1):105269.
186. Sihvonen S, Korpela M, Laippala P, Mustonen J, Pasternack A. Death rates and causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Scand J Rheumatol*. 2004;33(4):221–7.
187. Mehta B, Pedro S, Ozen G, Kalil A, Wolfe F, Mikuls T, et al. Serious infection risk in rheumatoid arthritis compared with non-inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases: a US national cohort study. *RMD Open*. 2019;5(1):e000935.
188. Figueroa-Parra G, Gilbert EL, Valenzuela-Almada MO, Vallejo S, Neville MR, Patel NJ, et al. Risk of severe COVID-19 outcomes associated with rheumatoid arthritis and phenotypic subgroups: a retrospective, comparative, multicentre cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2022 Nov;4(11):e765–74.

189. Felten R, Duret PM, Bauer E, Sedmak N, Djossou JH, Bensalem M, et al. B-cell targeted therapy is associated with severe COVID-19 among patients with inflammatory arthritides: a 1-year multicentre study in 1116 successive patients receiving intravenous biologics. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jan;81(1):143–5.
190. Anderson ST. Mortality in rheumatoid arthritis: do age and gender make a difference? *Semin Arthritis Rheum*. 1996 Apr;25(5):291–6.
191. Karie S, Gandjbakhch F, Janus N, Launay-Vacher V, Rozenberg S, Mai Ba CU, et al. Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Mar;47(3):350–4.
192. Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AI. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995 Feb;38(2):242–7.
193. Makino H, Yoshinaga Y, Yamasaki Y, Morita Y, Hashimoto H, Yamamura M. Renal involvement in rheumatoid arthritis: analysis of renal biopsy specimens from 100 patients. *Mod Rheumatol*. 2002 Jun;12(2):148–54.
194. Xiao M, Lv Q, Zhang Y, Tu L, Yang M, Lin Z, et al. Spondyloarthritis Patients Suffer Increased Risk of Renal Complications Compared With General Population: A Retrospective Observational Study. *Front Pharmacol*. 2019;10:1073.
195. Couderc M, Pereira B, Molto A, Tiple A, Soubrier M, Dougados M. The Prevalence of Renal Impairment in Patients with Spondyloarthritis: Results from the International ASAS-COMOSPA Study. *J Rheumatol*. 2018 Jun;45(6):795–801.
196. Jalalzadeh M, Mousavinasab N, Peyrovi S, Ghadiani MH. The impact of acute rejection in kidney transplantation on long-term allograft and patient outcome. *Nephrourol Mon*. 2015 Jan;7(1):e24439.
197. Lentine KL, Gheorghian A, Axelrod D, Kalsekar A, L'italien G, Schnitzler MA. The implications of acute rejection for allograft survival in contemporary U.S. kidney transplantation. *Transplantation*. 2012 Aug 27;94(4):369–76.
198. Rusman T, van Vollenhoven RF, van der Horst-Bruinsma IE. Gender Differences in Axial Spondyloarthritis: Women Are Not So Lucky. *Curr Rheumatol Rep*. 2018 May 12;20(6):35.

199. Almousa S, Alshamaa N, Wannous H, Khder K, Qasem H. Gender-related differences in axial spondyloarthritis (axSpA) patients. *The Egyptian Rheumatologist*. 2023 Jan;45(1):13–6.
200. Khalil MAM, Tan J, Khamis S, Khalil MA, Azmat R, Ullah AR. Cigarette Smoking and Its Hazards in Kidney Transplantation. *Adv Med*. 2017;2017:6213814.
201. Lee SH, Lee EJ, Chung SW, Song R, Moon JY, Lee SH, et al. Renal involvement in ankylosing spondylitis: prevalence, pathology, response to TNF- $\alpha$  blocker. *Rheumatol Int*. 2013 Jul;33(7):1689–92.
202. Strobel ES, Fritschka E. Renal diseases in ankylosing spondylitis: review of the literature illustrated by case reports. *Clin Rheumatol*. 1998;17(6):524–30.