T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ANCA İLİŞKİLİ VASKÜLİT TANISIYLA TAKİP EDİLEN HASTALARDA SAĞKALIM, DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ROMATOLOJİ KLİNİĞİ RETROSPEKTİF KOHORT ÇALIŞMASI

Dr. Ömer Ayoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2026

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ANCA İLİŞKİLİ VASKÜLİT TANISIYLA TAKİP EDİLEN HASTALARDA SAĞKALIM, DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ROMATOLOJİ KLİNİĞİ RETROSPEKTİF KOHORT ÇALIŞMASI

Dr. Ömer Ayoğlu

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Abdulbaki Kumbasar

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2026

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde takip edilen ANCA ilişkili vaskülit (AİV) tanılı hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve prognoz özelliklerini değerlendirmek amacıyla hazırlanmıştır. Bu konunun seçilmesinde, nadir görülen ancak yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olan AİV'nin daha iyi anlaşılması ve tedaviye yön veren güncel verilerin literatüre kazandırılması hedeflenmiştir.

Bu çalışmanın hazırlanmasında emeği geçen, tez danışmanım Prof. Dr. Abdulbaki Kumbasar hocama her daim yardımlarını esirgemeyen, abi olarak gördüğüm Muhammet Emin Kutu hocama, anneme, babama, canım eşime, Arif Sağırlı'ya, eş kıdemlerime, arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım; Prof. Dr. Meral Mert, Prof. Dr. Mürvet Yılmaz, Doç. Dr. Müge Bilge, Doç. Dr. Emine Gültürk, Doç. Dr. Eren Arslan Davulcu, Uzm. Dr. Faruk Karandere, Uzm. Dr. İsmet Bahtiyar'a teşekkür ederim.

Bu çalışmanın ANCA ilişkili vaskülit hastalarının tanı, takip ve tedavi süreçlerine katkı sağlayarak hem benim hem meslektaşlarımın meslek hayatında yol gösterici olmasını dilerim.

Dr. Ömer Ayoğlu

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER ii

KISALTMALAR DİZİNİ iv

TABLOLAR DİZİNİ vi

ŞEKİLLER DİZİNİ viii

ÖZET ix

ABSTRACT x

1. GENEL BİLGİLER 1

1.1. Giriş 1

1.2. Epidemiyoloji ve Patogenez 2

1.3. Alt Tipler 3

1.4. Organ Tutulumları 5

1.5. Tanı Araçları 8

1.6. Tedavi Yaklaşımları 14

1.7. Sağkalım ve Prognoz 15

1.8. Genel Öneriler 17

2. AMAÇ VE KAPSAM 18

3. GEREÇ VE YÖNTEM 19

3.1. Dahil Etme Kriterleri 19

3.2. Veri Toplama 19

3.3. İstatistiksel Analiz 20

3.4. Etik Kurul Onayı 20

4. BULGULAR 21

5. TARTIŞMA 42

5.1. Klinik Yorum 42

5.2. Demografik Özelliklerin (Yaş ve Cinsiyet) Literatür Karşılaştırması 42

5.3. Klinik Bulgular ve Organ Tutulumlarının Literatür Karşılaştırması 43

5.4. Laboratuvar Bulgularının Tedavi Öncesi ve Sonrası Değişimi 46

5.5. Komorbiditelerle İlişkisinin Literatür Karşılaştırması 47

5.6. Tedavi Protokollerinin Literatürle Karşılaştırılması 48

5.6.1. Alt Tiplerinin İndüksiyon/İdame Tedavisi 49

5.6.2. Renal Tutulumlu Hastaların İndüksiyon/İdame Tedavisi 50

5.6.2.1. Proteinüri Yanıtı ve Literatürle Tartışması 51

6. SAĞKALIM VE PROGNOZ 52

7. SONUÇ VE KLİNİK ÖNEM 53

8. ÇALIŞMANIN GÜÇLÜ VE KISITLI YÖNLERİ 56

9. KAYNAKÇA 57

10. EKLER 63

KISALTMALAR DİZİNİ

AAV:	Tüm ANCA İlişkili Vaskülit
AİV:	ANCA İlişkili Vaslülit
ABH:	Akut Böbrek Hasarı
ACR/EULAR	Amerikan Romatoloji Koleji / Avrupa Romatoloji Birliği
AİV:	ANCA İlişkili Vaskülit
ANA:	Antinükleer Antikor
ASO:	Anti-streptolizin O
AZA:	Azatiopürin
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
BUN:	Kan Üre Azotu
BVAS:	Birmingham Vasculitis Activity Score
CRP:	C-reaktif Protein
CYC:	Siklofosfamid
DM:	Diyabetes Mellitus
EKG:	Elektrokardiyografi
EKO:	Transtorasik Ekokardiyografi
ESKD:	Son Dönem Böbrek Hastalığı
FFS:	Beş Faktör Skoru
FVSG:	Assessment of Prognoses of Systemic Necrotizing Vasculitides Based on the French Vasculitis Study Group
GC:	Glukokortikoid
GFR:	Glomerüler filtrasyon hızı
GGO:	Buzlu Cam Opasitesi (Ground-glass opacity)
GN:	Glomerülonefrit
GNSV:	Insights from the German Network on Systemic Vasculitides

HBYS:	Tüm Veriler, Hastaların Dijital Dosyaları ve Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
HRCT:	Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi
HT:	Hastalarda En Sık Görülen Komorbid Durumlar Arasında Hipertansiyon
IAH:	İnterstisyel Akciğer Hastalığı
IV:	İntravenöz
IF:	İmmunfloresan
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KBB:	Kulak-Burun-Boğaz
KBY:	Kronik Böbrek Yetmezliği
MIRRA:	Relapsing veya Refrakter Eozinofilik Granülomatozis ile Poliangeit (EGPA) Hastalarında Mepolizumabın Etkinliğini ve Güvenilirliğini Değerlendiren Randomize, Çift kör, Plasebo Kontrollü Faz 3 Klinik Çalışma.
MMF:	Mikofenolat Mofetil
MPO:	Miyeloperoksidaz
MTX:	Metotreksat
MYGYC*:*	Mikst Tip Glomerülonefrit Sınıflaması
PSS:	Periferik Sinir Sistemi
RPGN:	Hızlı İlerleyen Glomerülonefrit
RTX:	Rituksimab
SC:	Subkutan
SS:	Standart Sapma
SPSS:	Statistical Package For The Social Sciences
SSS:	Santral Sinir Sistemi
TPMT:	Tiopürin Metiltransferaz
USG:	Ultrasonografi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. GPA (Granülomatoz ile Poliangiit) – 2022 ACR/EULAR Sınıflandırma Kriterleri

Tablo 2. MPA (Mikroskopik Poliangiit) – 2022 ACR/EULAR Sınıflandırma Kriterleri

Tablo 3. EGPA (Eozinofilik Granülomatoz ile Poliangiit) – 2022 ACR/EULAR Sınıflandırma Kriterleri

Tablo 4. Toplam Hasta Sayısının Erkek-Kadın Oranı ve Yaş Ortalaması

Tablo 5. ANCA İlişkili Vaskülit Alt Tiplerine Göre Cinsiyet Dağılımı

Tablo 6. ANCA İlişkili Vaskülit Alt Tiplerine Göre Yaş Dağılımı

Tablo 7. Toplam Organ Tutulumu Sayıları ve Yüzdeleri

Tablo 8. ANCA Alt Tiplerine Göre Organ Tutulumu Karşılaştırmaları

Tablo 9. Renal Tutulumu Tanı Anı Tanımlayıcı Bulgular:

Tablo 10. Tanı Alt Tiplerine Göre Renal Tutulum Dağılımları

Tablo 11. Tanı Alt Tiplerine Göre Kreatin Medyan Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 12. KBB Tutulumu Tanı Anı Tanımlayıcı Bulguları

Tablo 13. Akciğer Tutulumu Tanı Anı Tanımlayıcı Bulguları

Tablo 14. Cilt Tutulumu Tanı Anı Tanımlayıcı Bulguları:

Tablo 15. Periferik Sinir Tutulumu Tanı Anı Tanımlayıcı Bulguları:

Tablo 16. Kardiyak Tutulum Tanı Anı Tanımlayıcı Bulguları:

Tablo 17. Tanı Anı ve Son Vizit Lökositoz, Anemi, CRP yüksekliği ve Sedim Yüksekliğinin Karşılaştırılması

Tablo 18. Tanı Anı ve Son Vizit Trombosit, Lenfosit ve Nötrofil değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 19. ANCA ilişkili Vaskülit Alt Tiplerine Göre Tanı Anı Kategorik Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

Tablo 20. ANCA İlişkili Vaskülit Alt Tiplerine Göre Tanı Anı Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı

Tablo 21. Hipertansiyonu Olan Hastalarda Kreatinin Seyri

Tablo 22. Diyabeti Olan Hastalarda kreatinin seyri

Tablo 23. Sigara Kullanımı ve Akciğer Tutulumuna Ait Bulgular

Tablo 24. KAH ve LDL >130 Olan Hasta Sayısı

Tablo 25. KAH Varlığına Göre Tanı Anı Kreatinin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 26. LDL Yüksekliğine Göre Tanı Anı Kreatinin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 27. Böbrek Tutulumu Olan ve Olmayan Hastalarda Komorbiditeler ve Klinik Etkileşim

Tablo 28. ANCA İlişkili Vaskülit Hastalarında İndüksiyon Tedavi Protokollerinin Dağılımı

Tablo 29. ANCA İlişkili Vaskülit Hastalarında İdame Tedavi Protokollerinin Dağılımı

Tablo 30. GPA İndüksiyon Ve İdame Tedavi Protokollerinin Dağılımı

Tablo 31. MPA İndüksiyon Ve İdame Tedavi Protokollerinin Dağılımı

Tablo 32. EGPA İndüksiyon Ve İdame Tedavi Protokollerinin Dağılımı

Tablo 33. Renal Tutulumu olan ve Olmayan Hastaların İndüksiyon Tedavilerinin Karşılaştırılması

Tablo 34. Renal Tutulumu Olan ve Olmayan Grubun İdame Tedavilerinin Dağılımı

Tablo 35. Kreatinin Tedavi Sonrası Değişimi

Tablo 36. Proteinürisi Olan Renal Tutulumlu Hastalarda İndüksiyon Tedavisine Göre 6. Aydaki Proteinüri Değişimi

Tablo 37. Proteinürisi Azalan Hastalarda Başlangıç ve 6. Aydaki 24 Saatlik Proteinüri Düzeyleri

Tablo 38. Proteinürisi Azalan Hastalarda 6. Ay Proteinüri Düzeylerinin Dağılımı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. GPA'da Kaviter Lezyon Görüntüsü

Şekil 2. EGPA'da Konsolidasyon Alanları

Şekil 3. MPA'da Sol Üst Lobdaki Pulmoner Hemoraji Görüntüsü

Şekil 4. AİV Tedavi Yaklaşımı Güncel KDIGO Kılavuzu

Şekil 5. Tanı Alt Tiplerine Göre Hasta Sayısı Dağılımı

Şekil 6. Tanı Alt Tiplerine Göre Cinsiyet Dağılımı

Şekil 7. Anca Alt Tiplerine Göre Yaş Dağılımı

Şekil 8. Kaplan–Meier yöntemi ile hesaplanan sağkalım eğrisi

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde takip edilen ANCA ilişkili vaskülit (AİV) tanılı hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve prognoz özelliklerini değerlendirmek, alt tipler arasındaki farklılıkları ortaya koymak ve sağkalım verilerini literatürle karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif kohort çalışmaya, 2015–2024 yılları arasında AİV tanısı almış ve düzenli takibi bulunan toplam 39 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri, ANCA alt tipleri, klinik bulguları, organ tutulumları (özellikle böbrek ve akciğer), laboratuvar parametreleri, komorbiditeleri, indüksiyon ve idame tedavileri hasta dosyaları ve hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden retrospektif olarak elde edilmiştir. Veriler tanımlayıcı istatistikler ile sunulmuş; alt tipler arası karşılaştırmalar uygun istatistiksel testler kullanılarak yapılmıştır. Sağkalım Kaplan–Meier yöntemi ile tanımlayıcı olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 59,0±15,1 yıl olup %53,8'i erkekti. Tanı alt tiplerine göre dağılım %69,2 granülomatoz polianjit (GPA), %23,1 mikroskopik polianjit (MPA) ve %7,7 eozinofilik granülomatoz polianjit (EGPA) şeklindeydi. En sık tutulan organlar akciğer (%89,7) ve böbrek (%71,8) olarak saptandı. Akciğer tutulumu tüm alt tiplerde yüksek oranlarda izlenirken, renal tutulum GPA ve MPA hastalarında daha sık görüldü. Tanı anında renal tutulumu olan hastalarda serum kreatinin düzeyleri daha yüksekti. KBB tutulumu ve periferik sinir sistemi tutulumu açısından alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı ($p<0,05$). İndüksiyon tedavisinde en sık siklofosfamid kullanılırken, idame tedavisinde mikofenolat mofetil ve rituksimab öne çıktı. İzlem sürecinde iki hastada (%5,1) mortalite izlendi; her iki olguda da akciğer tutulumu mevcut olup ölüm nedeni pnömoni ilişkili sepsis olarak kaydedildi. Beş yıllık sağkalım oranı %94,9 olarak hesaplandı.

Sonuç: AİV hastalarında organ tutulum dağılımı ve sağkalım verilerimiz literatür ile uyumludur. Siklofosfamid halen en sık kullanılan indüksiyon ajanı olmakla birlikte, son yıllarda ritüksimab ve MMF kullanımının arttığı gözlenmiştir. Çalışmamız, böbrek tutulumlu ve yüksek kreatinin düzeyine sahip hastalarda mortalite riskinin arttığını göstermiştir. Bu nedenle, erken tanı, sistematik organ değerlendirmesi ve yakın izlem özellikle bu hasta grubunda kritik öneme sahiptir. Aynı zamanda çalışma, AİV'nin tanı ve izleminde klinik pratiğe yönelik uygulanabilir mesajlar da sunmaktadır.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the demographic, clinical, laboratory, treatment characteristics, and survival outcomes of patients with ANCA-associated vasculitis (AAV) followed at Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital and to compare the findings with current literature.

Methods: In this retrospective cohort study, 39 patients diagnosed with AAV between 2015 and 2024 were included. Demographic characteristics, ANCA subtypes, clinical findings, organ involvement—especially renal and pulmonary—laboratory parameters, comorbidities, and induction and maintenance therapies were obtained retrospectively from hospital records. Data were presented using descriptive statistics, and subgroup comparisons were performed using appropriate statistical tests. Survival was assessed descriptively using the Kaplan–Meier method.

Results: The mean age of the patients was 59,0±15,1 years, and 53,8% were male. Subtype distribution was 69,2% granulomatosis with polyangiitis (GPA), 23,1% microscopic polyangiitis (MPA), and 7,7% eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). The most frequently involved organs were the lungs (89,7%) and kidneys (71,8%). Pulmonary involvement was common across all subtypes, while renal involvement was more frequent in GPA and MPA patients. Baseline serum creatinine levels were higher in patients with renal involvement. Significant differences among subtypes were observed regarding ear–nose–throat involvement and peripheral nervous system involvement ($p<0,05$). Cyclophosphamide was the most commonly used induction therapy, whereas mycophenolate mofetil and rituximab were frequently used for maintenance. During follow-up, two patients (5,1%) died due to pneumonia-related sepsis; both had pulmonary involvement. The 5-year overall survival rate was 94,9%.

Conclusion: The organ involvement patterns and survival outcomes of our cohort are consistent with the literature. Our results emphasize the prognostic importance of renal involvement and baseline kidney function in AAV and highlight the need for early diagnosis, systematic organ evaluation, and close follow-up, particularly in patients with renal diseas. At the same time, the study provides clinically applicable insights for the diagnosis and follow-up of AAV.

1.GENEL BİLGİLER:

1.1.Giriş

Vaskülitler, damar duvarlarının inflamasyonu ile karakterize edilen heterojen ve klinik olarak oldukça değişken seyredebilen hastalıklardır [2]. Vaskülitler, tutulan damarların boyutu, etkilenen organ sistemleri ve altta yatan patofizyolojik mekanizmalar dikkate alınarak sınıflandırılır [1]. Bu sınıflandırma sistemlerinden biri olan Chapel Hill Konsensüs Konferansı, vaskülitleri küçük, orta ve büyük damar vaskülitleri olarak ayırır [1]. Bu çerçevede, ANCA ilişkili vaskülitler (AİV) küçük damar vaskülitlerinin önemli bir alt grubudur ve özellikle sistemik inflamasyon, çoklu organ tutulumu ve yüksek morbidite ile ilişkili olarak karşımıza çıkmaktadır [2].

ANCA ilişkili vaskülitler, başlıca üç klinik alt gruba ayrılır: Granülomatoz polianjit (GPA), mikroskopik polianjit (MPA) ve eozinofilik granülomatoz polianjit (EGPA) [2]. GPA sıklıkla üst ve alt solunum yolları ve renal sistemi etkileyen, nekrotizan granülom oluşumu ile karakterize olan, MPA granülom oluşumu olmaksızın nekrotizan glomerülonefrit ve pulmoner kapillarit ile seyreden, EGPA ise astım, eozinofili ve sistemik tutulum ile karakterize olan küçük damar vaskülitleridir [2].

ANCA ilişkili vaskülitlerin tanısında klinik bulguların yanı sıra anti-proteinaz 3 (PR3) ve anti-miyeloperoksidaz (MPO) antikorlarının varlığı önemli rol oynar[3]. PR3-ANCA genellikle GPA ile MPO-ANCA ise MPA ve EGPA ile ilişkilidir; bu antikorların varlığı hastalığın fenotipini, organ tutulum paternini ve prognozunu etkileyebilmektedir[3]. MPO-ANCA pozitif hastalarda böbrek tutulumu daha sık görülürken, PR3-ANCA pozitif hastalarda üst solunum yolu ve KBB tutulumunun daha belirgin olduğu bildirilmektedir [3].

Son yıllarda ANCA ilişkili vaskülitlerin tedavisinde önemli gelişmeler sağlanmış, immünsüpresif tedavilerin etkinliği artmıştır [4]. Siklofosfamid ve glukokortikoidler uzun yıllar indüksiyon tedavisinde standart iken, güncel yaklaşımlarda rituksimab özellikle nüks eden hastalarda ve siklofosfamid kontrendike olduğunda etkin bir alternatif olarak öne çıkmaktadır [4]. AAV hastalarının yaklaşık yarısında nüks görülmekte olup bu durum hastalığın uzun dönem yönetiminde önemli bir zorluk oluşturabilmektedir. PR3-ANCA pozitifliği, üst solunum yolu ve akciğer tutulumu bağımsız nüks belirleyicileri olarak bildirilmekte olup bu bağlamda tedavi planlamasında bireyselleştirilmiş yaklaşım büyük önem

taşımaktadır [4]. Bu nedenle, hastaların prognozunu etkileyen faktörlerin belirlenmesi, bireyselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulması açısından da büyük önem taşımaktadır [2].

1.2.Epidemiyoloji ve Patogenez

ANCA ilişkili vaskülitler**,** yıllık insidansı düşük olan nadir hastalıklar grubunda yer almaktadır [2]. GPA, MPA ve EGPA için Avrupa'da bildirilen yıllık insidans oranları sırasıyla 2,1–14,4; 2,4–10,1 ve 0,5–3,7/milyon olarak rapor edilmiştir [2]. Hastalıklar daha çok ileri yaşlarda görülmekte olup, cinsiyet dağılımı genel olarak benzer olmakla birlikte bazı serilerde hafif erkek baskınlığı bildirilmektedir [2].

ANCA antijen spesifitesi (PR3 veya MPO), hastalığın klinik fenotipini belirler ve kompleman sisteminin özellikle alternatif yolak üzerinden aktivasyonu ile hastalığın immünopatogenezine katkıda bulunur. ANCA ilişkili vaskülitlerin patogenezinde genetik yatkınlık, çevresel tetikleyiciler (örneğin enfeksiyonlar, ilaçlar), immün sistem disregülasyonu ve epigenetik faktörler rol oynamaktadır [3]. PR3-ANCA pozitif olgularda *HLA-DPB1*04:01 aleli ile MPO-ANCA pozitif olgularda ise HLA-DRB1*04:04 ve HLA-DQB1**03:02 alelleri ile güçlü bir ilişki gösterildiği rapor edilmiştir [5]. ANCA'ların, inflamatuvar ortamda aktive olmaya yatkın hale gelmiş nötrofilleri uyardığı; bu aktivasyonun alternatif kompleman yolakları üzerinden inflamatuvar yanıtı artırarak kendini sürdüren bir döngü oluşturduğu gösterilmiştir [78].

1.3.ANCA İlişkili Vaskülitlerin Alt Tipleri: GPA, MPA ve EGPA

1. Granülomatoz Polianjit (GPA)

Tablo 1. GPA (Granülomatoz Polianjit) – 2022 ACR/EULAR Sınıflandırma Kriterleri [48].

Kategori	Kriter Maddesi	Puan
Klinik	Kanlı nazal akıntı / burun kabuklanması / sinüzit	**+3**
	Kıkırdak tutulumu (saddle nose vb.)	**+2**
	İşitme kaybı	**+1**
Laboratuvar	PR3-ANCA (c-ANCA) pozitifliği	**+5**
	MPO-ANCA (p-ANCA) pozitifliği	**−1**
	Eozinofil ≥ 1×10^9/L	**−4**
Histoloji	Granüloma / dev hücre / granülomatöz inflamasyon	**+2**
	Pauci-immün glomerülonefrit	**+1**
Radyoloji	Akciğer BT'de nodül/kavitasyon	**+2**
	Nazal/sinüs/mastoid tutulum BT bulgusu	**+1**

Sınıflama için toplam puan > 5 olmalıdır.

Granülomatoz polianjit (GPA), daha önce Wegener granülomatozu olarak bilinen, nekrotizan granülomatöz inflamasyon ve nekrotizan küçük damar vasküliti ile karakterize ANCA ilişkili vaskülit alt tipidir [1]. Granülomatozis ile poliangiitis (GPA) sıklıkla üst ve alt solunum yollarını tutan sistemik bir vaskülittir [2]. Üst solunum yolu tutulumu nazal kurut, burun tıkanıklığı ve epistaksis ile kendini gösterebilir [2]. Akciğer tutulumu sık olup pulmoner kapillarit-pulmoner hemoraji izlenebilmektedir. Aktif idrar sedimenti eşliğinde böbrek tutulumu görülebilmekte ve bu tutulum genellikle nekrotizan glomerülonefrit şeklindedir [2]. Çoğu hastada PR3-ANCA (c-ANCA) pozitifliği saptanır ve bu serolojik belirteç hastalığın fenotipini tanımlamada önemli rol oynar [3]. Biyopsilerde nekrotizan granülom, küçük damar duvarında fibrinoid nekroz ve nötrofil infiltrasyonu gözlenir [1]. Toraks BT, hastalığın yayılımını ve komplikasyonlarını değerlendirmede en değerli görüntüleme yöntemidir [2]. Tedavi yaklaşımı, aktif ve şiddetli GPA veya MPA hastalarında yüksek doz glukokortikoidlerle birlikte rituksimab veya siklofosfamid ile remisyon indüksiyonunu içerir. Remisyon sağlandıktan sonra idame tedavisinde rituksimab veya azatioprin tercih edilir; metotreksat ve mikofenolat mofetil alternatif ajanlar olarak kullanılabilir. Glukokortikoidlerin erken dönemde kademeli olarak azaltılması ve uzun dönem toksisiteden kaçınılması önerilmektedir [49].

2. Mikroskopik Polianjit (MPA

Tablo 2. MPA (Mikroskopik Polianjit) – 2022 ACR/EULAR Sınıflandırma Kriterleri [48].

Kategori	Kriter Maddesi	Puan
Klinik	Nazal pasaj tutulumu (varlığı negatif puan)	**−3**
Laboratuvar	PR3-ANCA (c-ANCA) pozitifliği	**−1**
	MPO-ANCA (p-ANCA) pozitifliği	**+6**
	Eozinofil ≥ 1×10^9/L	**−4**
Histoloji	Pauci-immün glomerülonefrit	**+3**
Radyoloji	Fibrozis/ILD bulgusu	**+3**

Sınıflama için toplam puan > 5 olmalıdır.

Mikroskopik polianjit (MPA), granülom oluşumu göstermeyen, nekrotizan küçük damar vaskülitidir. Daha önce "Mikroskopik PAN" olarak adlandırılan bu hastalık, küçük damar vasküliti özellikleri nedeniyle MPA ismini almıştır [1]. Özellikle böbrek ve akciğer tutulumu ön plandadır [2]. En sık görülen renal bulgu hızla ilerleyen pauci-immün glomerülonefrittir [3].

Pulmoner kapillerit ve alveoler hemoraji sık görülen bulgulardandır. Akciğer grafisi ve BT'de buzlu cam opasiteleri ve interstisyel infiltrasyonlar izlenebilmektedir. Üst solunum yolları nadiren tutulduğundan, bu yönüyle GPA'dan ayırt edilebilmektedir [2].

Laboratuvar testlerinde hastaların büyük çoğunluğunda MPO-ANCA (p-ANCA) pozitifliği saptanır ve bu belirteç MPA fenotipini tanımlamada kritik öneme sahiptir [3]. Renal biyopsi örneklerinde immün kompleks birikimi olmaksızın fokal segmental nekrotizan glomerülonefrit ve kresent oluşumu tipik histopatolojik bulgulardır [1].

Mikroskopik polianjit (MPA) tedavisinde yaklaşım GPA ile benzerdir. Aktif ve şiddetli hastalık varlığında yüksek doz glukokortikoidlerle birlikte rituksimab veya siklofosfamid ile remisyon indüksiyonu önerilir [49].Remisyon sonrası idame tedavide rituksimab veya azatioprin kullanılmakta, metotreksat veya mikofenolat mofetil alternatif seçenekler olarak değerlendirilmektedir [49].

3. Eozinofilik Granülomatoz Polianjit (EGPA)

Tablo 3. EGPA (Eozinofilik Granülomatoz Polianjit) – 2022 ACR/EULAR Sınıflandırma Kriterleri [48]

Kategori	Kriter Maddesi	Puan
Klinik	Obstrüktif hava yolu hastalığı (astım)	**+3**
	Nazal polip	**+3**
	Mononöritis multipleks	**+1**
Laboratuvar	Kan eozinofili ≥ 1×10^9/L	**+5**
Histoloji	Ekstravasküler eozinofilik inflamasyon	**+2**
Negatif Kriterler	PR3-ANCA pozitifliği	**−3**
	Hematüri	**−1**

Sınıflama için toplam puan ≥ 6 olmalıdır.

Eozinofilik granülomatoz polianjit (EGPA), eski adıyla Churg–Strauss sendromu olarak bilinen ve ANCA ilişkili vaskülitlerin en nadir görülen alt tipidir [1]. Hastalığın karakteristik özellikleri arasında eozinofili, astım veya alerjik rinit ve sistemik nekrotizan vaskülit yer alır. Klinik seyir sıklıkla prodromal dönemde astım ve alerjik semptomlarla başlar; vaskülit fazında sinir sistemi, kardiyak, pulmoner ve gastrointestinal tutulumlar görülebilir. Periferik nöropati (mononöritis multipleks), kardiyomiyopati, perikardit, migratuar pulmoner infiltratlar ve plevral efüzyon sık rastlanan bulgular arasındadır. Laboratuvar değerlendirmelerinde hastaların yaklaşık %30–40'ında MPO-ANCA pozitifliği tespit edilir [2]. Biyopsi örneklerinde nekrotizan vaskülit, eozinofil infiltrasyonu ve granülom oluşumlarının birlikteliği EGPA için tipik histopatolojik bulgudur [1]. Eozinofilik granülomatoz polianjit (EGPA) tedavisinde hastalık şiddeti dikkate alınır. Şiddetli organ tutulumunun olmadığı olgularda glukokortikoid monoterapisi genellikle yeterlidir; tedaviye dirençli veya nüks eden vakalarda mepolizumab gibi anti-IL-5 biyolojik ajanlar önerilir. Şiddetli hastalık durumunda (örn. ciddi akciğer, kardiyak veya renal tutulum) siklofosfamid veya rituksimab glukokortikoidlerle birlikte remisyon indüksiyonunda kullanılabilir [49].

1.4.ANCA İlişkili Vaskülitlerde Organ Tutulumları ve Klinik Bulgular

ANCA ilişkili vaskülitler (AİV), birden fazla organ ve sistemi etkileyebilen, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden sistemik hastalıklardır. Klinik belirtiler, tutulum gösteren organlara bağlı olarak oldukça değişkenlik gösterir [2]. ANCA ilişkili vaskülitlerin tedavi ve yönetimi;

romatoloji, nefroloji, göğüs hastalıkları ve dahiliye uzmanlarının yer aldığı multidisipliner bir ekip tarafından yürütülmelidir [9].

Böbrek Tutulumu

ANCA ilişkili vaskülitlerde renal tutulum sıklığı hastalığın alt tipine göre değişkenlik göstermektedir [9]. Granülomatozis ile poliangiitiste renal tutulum %40–100 oranında bildirilirken, mikroskopik poliangiitiste hastaların yaklaşık tamamında renal tutulum izlenmektedir; eozinofilik granülomatozis ile poliangiitiste ise renal tutulum daha nadir olup yaklaşık %25 oranında görülmektedir [9]. Renal tutulum en sık nekrotizan ve hızlı ilerleyen glomerülonefrit şeklinde ortaya çıkmaktadır. Renal tutulumun varlığı hematüri, proteinüri ve serum kreatinin düzeylerinde artış ile kendini gösterir; hızlı ilerleyen glomerülonefritte bu bulgulara ödem ve hipertansiyon da eşlik edebilir [9].MPO-ANCA ilişkili glomerülonefritin tipik patolojisi, immün kompleks birikimi minimal olan pauci-immün nekrotizan kresentik glomerülonefrittir [10]. Biyopsi örneklerinde nekrotizan glomerülonefrit ve kresent oluşumu olup damar duvarlarında immünoglobulin birikimi minimal düzeydedir [17]. Berden sınıflamasına göre ANCA ilişkili glomerülonefritlerde dört ana histopatolojik tip tanımlanmıştır: glomerüllerin %50'den fazlasının global sklerotik olduğu olgular sklerotik, %50'den fazlasının normal olduğu olgular fokal, %50'den fazlasında hücresel kresent bulunanlar kresentik ve belirgin baskın bir özelliğin olmadığı olgular miks sınıf olarak adlandırılmaktadır. Tanıdan sonraki 5 yıllık renal sağkalım oranları fokal sınıfta %93, kresentik sınıfta %76, miks sınıfta %61 ve sklerotik sınıfta %50 olarak bildirilmiştir [42].

Akciğer Tutulumu

GPA ve MPA'da akciğer tutulumu sık olup, hastaların önemli bir kısmında solunum sistemi semptomları görülür [50]. GPA'da hastalar asemptomatik olabileceği gibi öksürük, hemoptizi, göğüs ağrısı, dispne ve trakeal obstrüksiyon ile de başvurabilir [50]. Trakeobronşiyal tutulum genellikle konsantrik duvar kalınlaşması ile seyreder ve trakeal ya da bronşiyal stenoz, kitle lezyonları veya trakeobronkomalazi gelişebilir. HRCT'de çok sayıda, bilateral ve nekrotizan özellikte nodüller (%≈90) izlenir, genellikle 10'dan az sayıda olup kavitasyon eğilimi gösterir [50]. Ek olarak septal çizgilenmeler, buzlu cam opasiteleri ve konsolidasyonlar (%≈50) alveoler hemoraji veya pnömoni alanlarını yansıtabilir [50]. HRCT'de ayrıca solid ve/veya buzlu cam nodüller izlenebilir; nodüler lezyonlar çoğunlukla çok sayıda ve bilateraldir ve kaviteleşmeleri halinde kalın duvarlı ve düzensiz sınırlı görünüm sergiler [51].

MPA'da diffüz alveoler kapillarit yaklaşık %30 olguda görülür; HRCT'de yamalı veya yaygın buzlu cam opasiteleri ve "crazy-paving" görünümü tipiktir. Konsolidasyonlar çoğunlukla CGO'nun ilerlemiş formu olup alveoler dolumu gösterir [50].

Üst Solunum Yolları Tutulumu

GPA, genellikle üst ve alt solunum yollarını tutan nekrotizan granülomatöz inflamasyon ve küçük-orta çaplı damarları etkileyen nekrotizan vaskülit ile karakterizedir [1]. Üst solunum yolu tutulumu GPA'da en sık görülen bulgular arasındadır ve hastaların önemli bir kısmında başlangıç semptomu olarak ortaya çıkar [7]. Kronik sinüzit, nazal ülserasyon, septum perforasyonu ve subglottik stenoz bu hastalarda sık karşılaşılan klinik bulgulardır [7]. Şüpheli olgularda nazal veya sinüs lezyonlarından biyopsi alınabilir; ancak üst solunum yolu biyopsisinin tanısal duyarlılığı sınırlıdır ve negatif sonuç tanıyı dışlamaz [7].

Cilt Tutulumu

Tüm ANCA ilişkili vaskülit (AAV) alt tiplerinde deri tutulumu görülebilir ve hatta bazı olgularda ilk bulgu olarak ortaya çıkabilir. Vaskülitik deri lezyonlarının en sık klinik bulgusu alt ekstremitelerde yerleşimli palpabl purpuradır [52]. Daha derin subkutan damarların tutulduğu olgularda livedo retikülaris/racemosa, papül veya nodüller, hemorajik büller ve nekrozla seyreden ağrılı ülserasyonlar gelişebilir [52]. Deri biyopsilerinde genellikle küçük dermal damarları tutan lökositoklastik vaskülit, fibrinoid nekroz, perivasküler nötrofil infiltrasyonu, endotel şişmesi, eritrosit ekstravazasyonu ve nükleer debris izlenir [52].

Periferik Sinir Sistemi

Periferik sinir sistemi tutulumu (vasculitik nöropati, VN), ANCA ilişkili vaskülitlerde sık görülen bir bulgudur ve genellikle mononöritis multipleks formunda ortaya çıkar [8]. Lezyonlar çoğunlukla epinöryumda bulunur ve sinir gövdesi boyunca yaygın şekilde izlenir. İskemiye bağlı sinir lifi dejenerasyonu fokal veya asimetrik karakter gösterebilir ve özellikle sinir gövdesinin orta segmentinde belirginleşir [8]. VN, yalnızca periferik sinir sistemi ile sınırlı olabileceği gibi (nonsistemik VN) sistemik vaskülit tablosunun bir parçası olarak da gelişebilir (sistemik VN). Küçük ve orta çaplı damarları tutan primer vaskülitlerde VN sıklığı yüksektir; poliarteritis nodosa'da %65-85, eozinofilik granülomatozisli polianjiitte %60-80, kriyoglobulinemik vaskülitte %30-70, mikroskopik polianjiitte %40-50 oranlarında bildirilmektedir [6]. Klinik olarak çoğunlukla akut veya subakut başlangıçlı, ağrılı ve asimetrik

tutulum gösterir; iki veya daha fazla duyusal, motor veya sensomotor sinirin etkilenmesi sonucunda parestezi, disestezi ve kas güçsüzlüğü gibi bulgular gelişir [6].

Gastrointestinal Sistem

Gastrointestinal tutulumda karın ağrısı, kanama ve ishal gibi non-spesifik semptomlar görülebilir [2]. Mezenterik iskemi ve barsak perforasyonu nadir fakat ciddi komplikasyonlardır [9].

Kardiyak Tutulum

Kardiyak tutulum EGPA'da büyük klinik öneme sahiptir ve bu hastalarda morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir. Literatürde en sık bildirilen klinik tablolar arasında perikardit, miyokardit, kardiyomiyopati, kalp yetersizliği ve kardiyojenik şok yer almaktadır [53].

Göz Tutulumu

Konjunktivit, episklerit, sklerit ve optik nörit gibi inflamatuvar bulgular görülebilir. Nadir de olsa görme kaybı ciddi bir komplikasyondur. Klinik bulguların çeşitliliği nedeniyle, AİV tanısı almış hastalarda düzenli sistemik değerlendirme yapılmalı ve organ tutulumları erken dönemde saptanarak uygun tedavi başlanmalıdır [2].

1.5. ANCA İlişkili Vaskülitlerde Tanı, Görüntüleme ve Histopatolojik Bulgular

ANCA ilişkili vaskülitlerin (AİV) tanısı; klinik bulgular, laboratuvar testleri, seroloji, görüntüleme yöntemleri ve gerektiğinde histopatolojik incelemenin birlikte değerlendirilmesiyle konur. Hastalığın tanısının kesinleştirilmesinde, alt tiplerinin ayırt edilmesinde ve organ tutulumlarının belirlenmesinde bu multidisipliner yaklaşım kritik rol oynamaktadır [12].

Laboratuvar Testleri

ANCA serolojisi, AİV tanısının temelini oluşturur ve küçük damar vasküliti şüphesi olan hastaların tanısal değerlendirmesinde kritik öneme sahiptir. Geleneksel olarak ANCA taraması indirekt immünofloresan (IIF) ile yapılmış ve pozitif örnekler PR3 ve MPO'ya özgü testlerle doğrulanmıştır [11]. MPA ve EGPA çoğunlukla MPO-ANCA ile ilişkilidir; GPA ise daha çok PR3-ANCA ile ilişkilidir [12]. Hastaların yaklaşık %10–20'sinde ANCA negatifliği görülebilir

[6]. Diğer rutin laboratuvar testleri arasında CRP, ESR, tam kan sayımı, kreatinin, BUN, idrar analizi ve karaciğer fonksiyon testleri yer alır; bu testlerde saptanan hematüri, proteinüri ve aktif idrar sedimenti, sıklıkla gözlenen pauci-immün nekrotizan kresentik glomerülonefrit varlığı ile uyumludur ve renal tutulumun laboratuvar göstergesi olarak kabul edilir [12].

Görüntüleme Yöntemleri

ANCA ilişkili vaskülitlerde tanı, tek bir testten ziyade klinik bulguların, görüntüleme yöntemlerinin ve nonspesifik laboratuvar incelemelerinin birlikte yorumlanmasına dayanır [13]. İnflamatuvar belirteçler (eritrosit sedimantasyon hızı ve CRP), tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri ve idrar sedimenti değerlendirmesi bu sürecin temel bileşenleridir [13]. Akciğer tutulumu düşünülen hastalarda toraks BT ile buzlu cam opasiteleri şeklinde alveoler hemoraji alanları ile nodül veya kaviter lezyonlar saptanabilirken, paranazal sinüs BT incelemesi sinüzit, polipozis ve kemik destrüksiyonu gibi üst solunum yolu tutulumlarını ortaya koyabilir [13]. Küçük damar vaskülitlerinde ultrasonografi, hastalık yaygınlığının ve aktivitesinin değerlendirilmesinde önemli bir yöntemdir. Ultrasonografi böbrek, kardiyak ve plevral tutulumun saptanmasında da kullanılabilir [54]. EGPA'lı hastalarda yapılan kardiyak değerlendirmede olguların %82,3'ünde kardiyak semptom, %68,5'inde EKG anormalliği, %77,4'ünde kardiyak biyomarker yüksekliği ve %96,8'inde ekokardiyografide patoloji saptanmıştır. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme yapılan hastaların %46,8'inde tetkik gerçekleştirilmiş ve tümünde anormallik bulunmuş olup, bu yöntem EGPA'da kardiyak tutulumun saptanmasında en duyarlı yöntem olarak değerlendirilmektedir [53].

Histopatolojik Bulgular

Böbrek biyopsisinde en sık görülen patern, immün kompleks birikimi olmadan gelişen pauci-immün nekrotizan ve kresentik glomerülonefrittir [17]. "Pauci-immün" terimi, immünofloresan boyamada çok az ya da hiç immün depo saptanmamasını ifade eder. MPO-ANCA glomerülonefritinde immün kompleks birikimi görülen olgular, pauci-immün olgulara göre daha kötü renal sağkalım gösterir [10]. Renal histoloji, prognozla ilişkili olarak fokal, kresentik, miks ve sklerotik sınıflar halinde sınıflandırılır [42]. Diffüz alveoler hemorajide üç histopatolojik desen tanımlanır: pulmoner kapillaritis, bland alveoler hemoraji ve diffüz alveoler hasar; bunlardan pulmoner kapillaritis en sık görülen paterndir [55]. GPA, solunum yollarında nekrotizan granülomatöz inflamasyon ve küçük-orta damar vasküliti ile karakterizedir [1]. EGPA'da ekstravasküler granülomlar, küçük ve orta çaplı damarlarda nekrotizan vaskülit ve eozinofilden zengin infiltrasyon izlenir [18]. Cilt biyopsilerinde yüzeyel

dermal venüllerde lökositoklastik vaskülit**,** nötrofil infiltrasyonu**,** karyorektik debris ve fibrinoid nekroz tipiktir [52]. Vaskülitik nöropatide epinöral damarları tutan inflamasyon, tromboz ve buna bağlı iskemik aksonal kayıp saptanır. Tanısal duyarlılığı artırmak için sinir ile eş zamanlı kas biyopsisi yapılması önerilir; bu yaklaşım tanı oranını anlamlı derecede yükseltir [6].

Görüntüleme Örnekleri

1. Granülomatoz Polianjit (GPA) – Akciğer Tutulumu

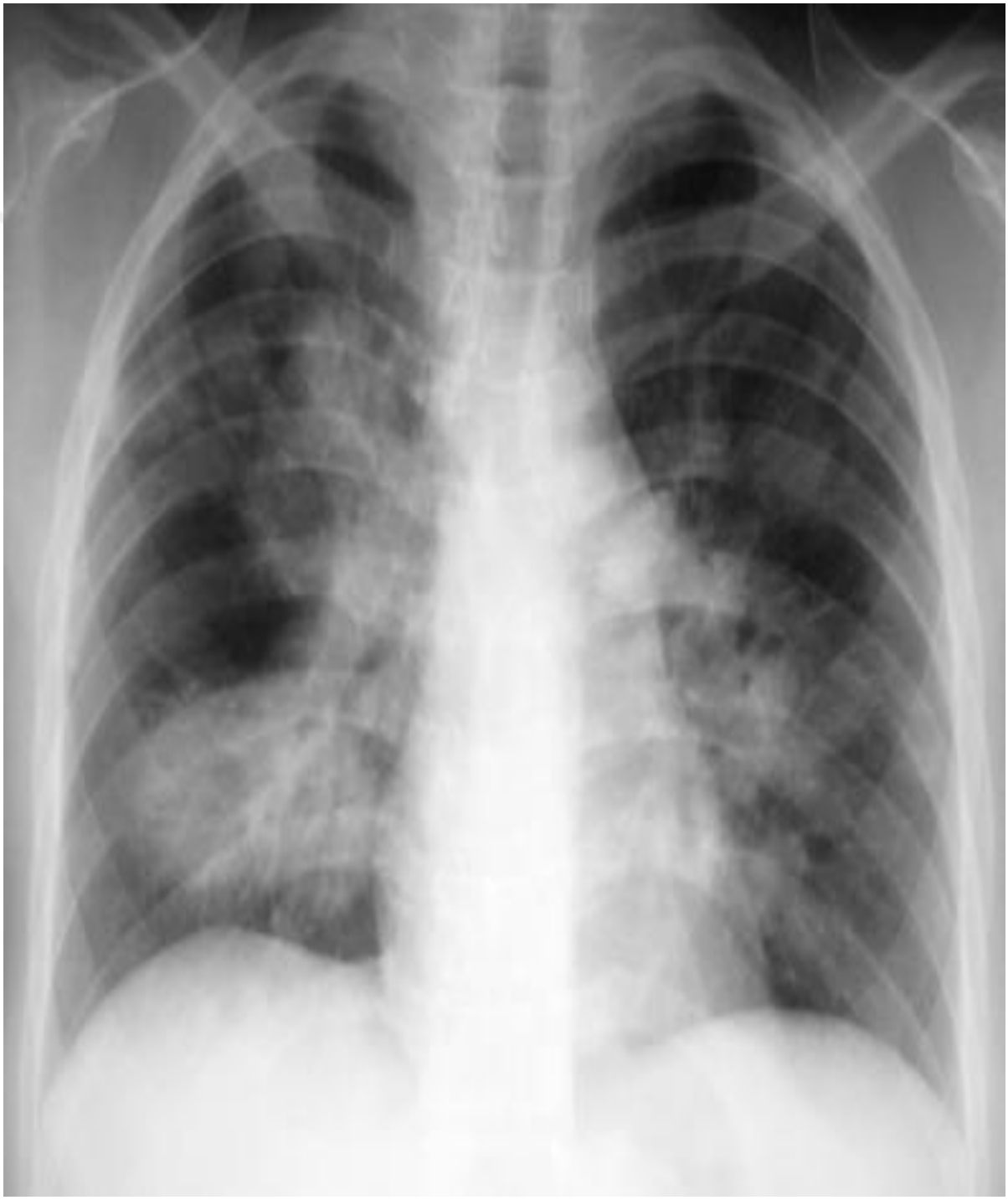
- **Kaviter Nodüller ve Halo Belirtisi:**
    - Aşağıdaki Akciğer BT görüntüsünde, sol üst lobda periferik kaviter nodül ve çevresinde buzlu cam opasitesi (halo belirtisi) izlendiği görülmektedir.
    - Bu bulgu, GPA'da sık görülen pulmoner lezyonlardan biridir [14].



Şekil 1. GPA'da Kaviter Lezyon Görüntüsü [14]

2. Eozinofilik Granülomatoz Polianjit (EGPA) – Akciğer Tutulumu

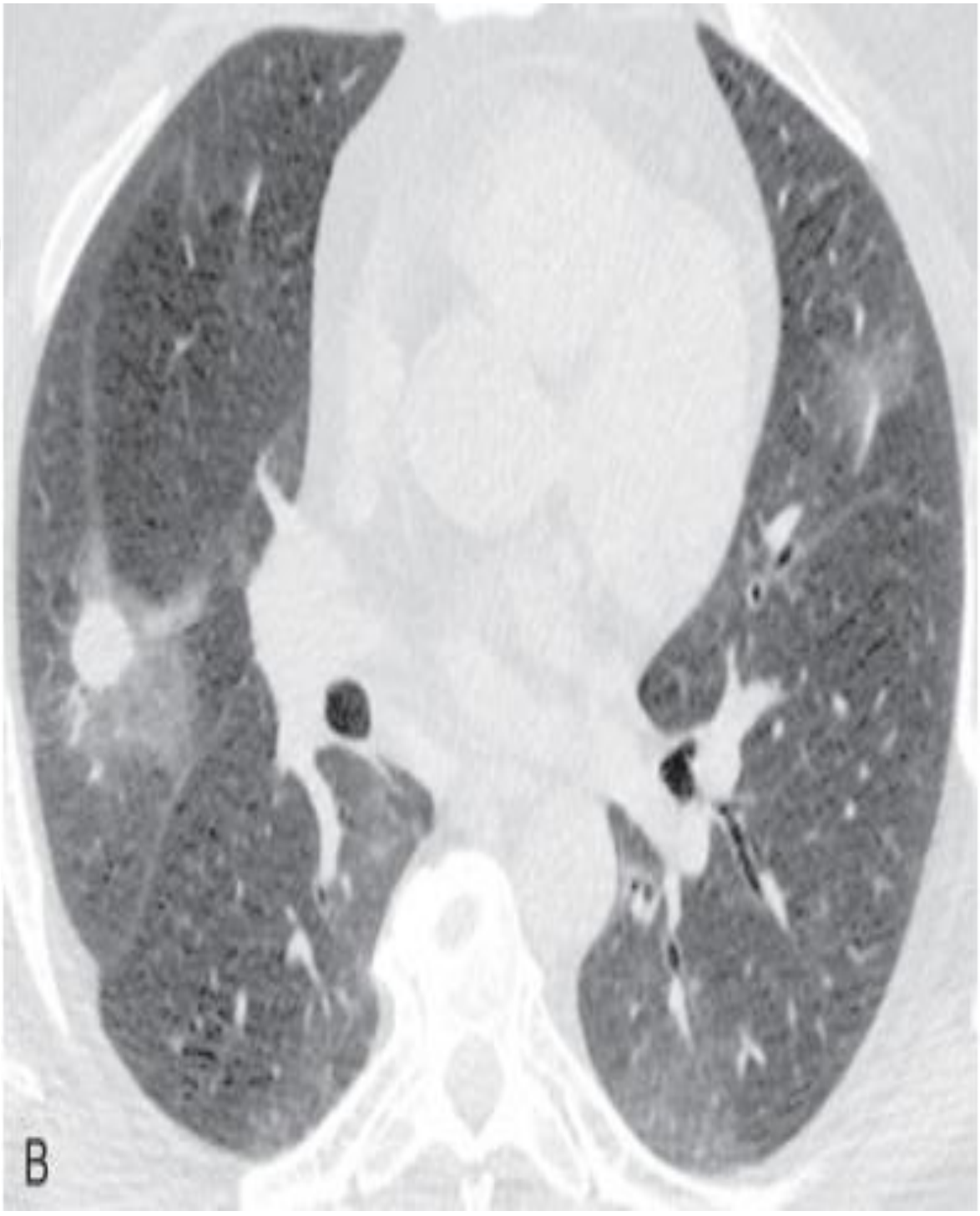
- **Buzlu Cam Opasiteleri ve Konsolidasyon:**
  - Aşağıdaki Akciğer grafisinde, her iki akciğerde de asimetrik buzlu cam opasiteleri ve konsolidasyon alanları görülmektedir.
  - Bu bulgular, EGPA'nın pulmoner tutulumuna işaret etmektedir [14].



Şekil 2. EGPA'da Konsolidasyon Alanları [14]

3. Mikroskopik Polianjit (MPA) – Akciğer Tutulumu

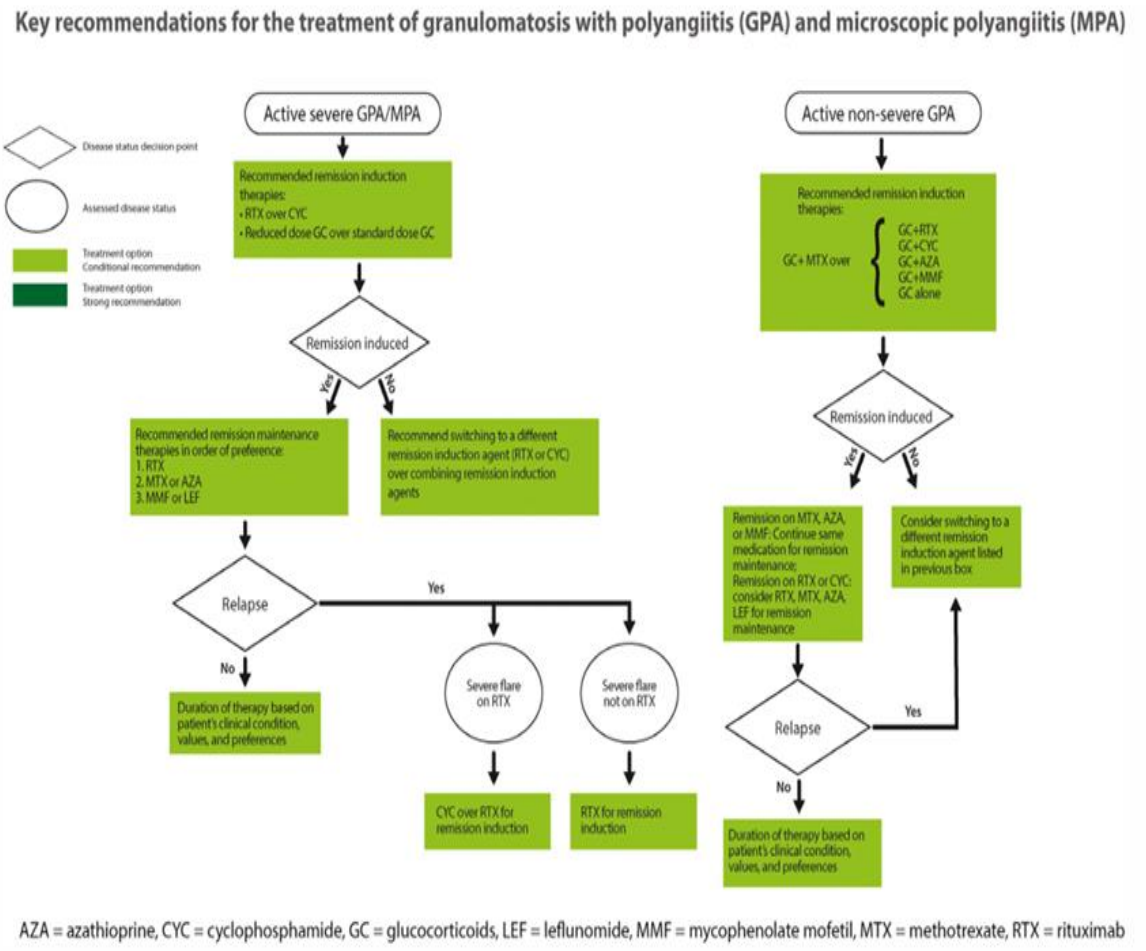
- **Pulmoner Kapillerit ve Buzlu Cam Opasiteleri:**
  - Aşağıdaki Yüksek çözünürlüklü BT görüntüsünde, diffüz alveoler hemorajiye bağlı olarak her iki akciğerde yaygın buzlu cam opasiteleri izlenmektedir.
  - Bu bulgular, MPA'nın pulmoner kapillerit ile ilişkili tutulumunu gösterir [14].



Şekil 3. MPA'da Sol Üst Lobdaki Pulmoner Hemoraji Görüntüsü [14]

1.6.ANCA İlişkili Vaskülitlerde Tedavi Yaklaşımları ve Güncel Kılavuzlar

ANCA ilişkili vaskülitlerin (GPA, MPA, EGPA) tedavisi, remisyon indüksiyonu ve remisyon idamesi evrelerine yönelik önerilerle yapılandırılmıştır. Kılavuz, bu üç alt tip için indüksiyon-idame ve yardımcı tedavilere ilişkin önerileri birlikte sunar [51].



Şekil 4. AİV Tedavi Yaklaşımı Güncel KDIGO Kılavuzu [49]

İndüksiyon Tedavisi

ANCA ilişkili vaskülitlerde indüksiyon tedavisi, glukokortikoidlerin rituksimab (RTX) veya siklofosfamid (CYC) ile kombinasyonunu içerir.RAVE ve RITUXVAS çalışmaları, rituksimabın yeni tanı veya relaps gösteren GPA ve MPA hastalarında en az siklofosfamid kadar etkili olduğunu ortaya koymuştur [16]. Şiddetli hastalığı olan hastalar, üç gün günlük 500–1000 mg metilprednizolon IV pulse tedavisini takiben 0,75–1 mg/kg/gün yüksek doz oral glukokortikoid ile tedavi edilmelidir. Remisyon indüksiyonu için glukokortikoidlere siklofosfamid eklenmelidir [60]. Azaltılmış doz glukokortikoid rejimi standart doz tedavi rejimine tercih edilmelidir.Şiddeti görece daha az GPA olgularında metotreksat +

glukokortikoid kombinasyonu siklofosfamid veya rituksimaba tercih edilir [49]. EGPA'da şiddetli hastalıkta siklofosfamid veya alternatif olarak rituksimab eklenmelidir. Şiddetli olmayan hastalarda yalnızca glukokortikoid kullanılabilir. MIRRA çalışması, mepolizumabın (300 mg/4 hafta) remisyon indüksiyonda ve idamesinde etkili olduğunu, akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiğini ve glukokortikoid ihtiyacını azalttığını göstermiştir [60].Ayrıca bazı kılavuzlarda ritüksimab+siklofosfamida kombinasyon rejimleri de önerilmektedir [57].

İdame Tedavisi

Remisyon sağlandıktan sonra nükslerin önlenmesi için idame tedavisine geçilir [49]. 2021 sonrası uluslararası kılavuzlar, remisyon idamesinde rituksimabın öncelikli tedavi olarak kullanılmasını önermektedir [58]. GPA ve MPA'da rituksimab, azatiyoprin veya metotreksat idame için tercih edilir; rituksimab ile nüks oranı daha düşüktür [49]. EGPA'da idame tedavisinde MTX, AZA, MMF, RTX veya mepolizumab kullanılabilir [60]. Mepolizumab hem hastalık aktivitesinin kontrolüne hem de glukokortikoid dozunun azaltılmasına katkı sağlar [59]. Tüm hastalarda Pnömosistis jirovecii pnömonisi profilaksisi önerilmektedir [49].

Takip ve İzlem

Hastalık aktivitesi takip sırasında yalnızca doğrulanmış klinik araçlar kullanılarak değerlendirilmelidir [60]. Takipte hastalar düzenli aralıklarla fizik muayene, serum kreatinin, idrar analizi ve proteinüri takibi ile değerlendirilmelidir [49]. ANCA titresi, özellikle MPO-ANCA pozitif hastalarda, yükselme veya yeniden pozitifleşme açısından izlenmeli ve bu durumda daha sık klinik değerlendirme yapılmalıdır [60]. Rituksimab idame tedavisi alan hastalarda immünglobulin düzeyleri düzenli aralıklarla takip edilmelidir [49]. Akciğer tutulumu olan hastalarda semptomların (hemoptizi, dispne vb.) ve gerektiğinde akciğer grafisinin izlenmesi önerilir [57]. Tüm hastalarda kardiyak tutulum açısından periyodik ekokardiyografi ve EKG önerilir [60]. Uzun süreli glukokortikoid tedavisi alan hastalarda osteoporoz riski göz ardı edilmemeli ve kemik mineral yoğunluğu ölçümleri yapılmalıdır [57].

1.7. ANCA İlişkili Vaskülitlerde Sağkalım ve Prognoz

ANCA ilişkili vaskülit hastalarında bildirilen kümülatif sağkalım oranları; 1, 3, 5 ve 10 yıllar için sırasıyla %84,2, %76,3, %57,2 ve %32,4'tür [19]. Yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli sağkalım analizlerinde yaş, patolojik alt tip (MPA, GPA ve diğerleri), serum ANCA tipi, ANA ve ASO pozitifliği, glomerüler filtrasyon hızı, lenfosit düzeyi, nötrofil/lenfosit oranı

ve CRP düzeyleri sağkalım ile ilişkili bağımsız prognostik değişkenler arasında yer almıştır [19]. Bektaş ve ark.'nın çalışmasında tüm kohort için 5 yıllık ve genel sağkalım oranları sırasıyla %88,1 ve %80,3 olarak bulunmuş; c-ANCA/PR3(+) olgularda bu oranlar %87,8 ve %81, p-ANCA/MPO(+) olgularda %86,2 ve %76 olarak bildirilmiştir. İndüksiyon fazı sonrasında malignite gelişimi, ciddi enfeksiyon ve aktif/persistan hastalık varlığı artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur [61].

Nüks (Relaps) Riski

Relaps, remisyon dönemini takiben aktif hastalıkla uyumlu klinik bulguların tekrarlaması olarak tanımlanır; glukokortikoid dozunun artırılması veya immünsüpresif tedavinin başlatılması ya da dozunun artırılması da relaps kriteri olarak kabul edilir [60].Bektaş ve ark.'nın çalışmasında 218 hastanın 81'inde (%35,1) relaps gözlenmiş; c-ANCA/PR3(+) hastalarda p-ANCA/MPO(+) hastalara kıyasla daha yüksek relaps oranı saptanmış ve GPA hastalarında MPA hastalarına göre relaps eğilimi daha yüksek bulunmuştur [61].

Organ Tutulumuna Göre Prognoz

ANCA ilişkili vaskülitlerde organ tutulumunun şiddeti sağkalım ile ilişkilidir[62]. Başvuru anında glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) <15 mL/dk olması mortalite ile ilişkili bulunmuştur [62]. Pulmoner hemoraji özellikle hastalığın ilk yılında ölümlerin önemli bir kısmını oluştururken, birinci yıldan sonraki dönemde kardiyovasküler hastalıklar başlıca ölüm nedenleri arasında yer almaktadır [62].

Prognostik Skor Sistemleri

- **Five-Factor Score (FFS):** 1996 yılında tanımlanan Beş Faktör Skoru (FFS), sistemik nekrotizan vaskülitlerde tanı anında prognozu değerlendirmek için kullanılmaktadır.2009 yılında revize edilen FFS'ye göre, skoru 0, 1 ve ≥2 olan hastalarda beş yıllık mortalite oranları sırasıyla %9, %21 ve %40 olarak bulunmuştur [62].
- **BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score):** BVAS, sistemik vaskülitlerde hastalık aktivitesini değerlendirmek için doğrulanmış bir araçtır [64].

1.8. Genel Öneriler

Siklofosfamid ve rituksimab ile tedavi edilen tüm hastalarda *Pneumocystis jirovecii* enfeksiyonuna karşı trimetoprim-sülfametoksazol profilaksisi önerilmektedir [60]. Siklofosfamid veya rituksimab tedavisi öncesinde hepatit B ve HIV dahil majör kronik enfeksiyonlar açısından tarama yapılması şiddetle tavsiye edilmektedir [60]. Kanser riski özellikle siklofosfamid ile tedavi edilen hastalarda dikkatle değerlendirilmelidir [60]. Bu hastalarda mesane kanseri (idrar sitolojisi), miyeloid lösemi (kan sayımı/hematolojik inceleme) ve cilt kanseri (dermatolojik muayene) için düzenli taramalar yapılmalıdır [60].Siklofosfamid kullanımının mesane kanseri riskini artırdığı bilindiğinden, bu hastalarda takip süresince periyodik idrar tahlili yapılması önerilmektedir. Tedaviye veya hastalığa bağlı diğer komorbiditelerin, özellikle osteoporoz ve kronik böbrek hastalığının da düzenli olarak izlenmesi gerekmektedir [57]. Rituksimab ile remisyon idame tedavisi alan GPA/MPA hastalarında hipogammaglobulinemi (örneğin IgG <3 g/L) ve tekrarlayan ciddi enfeksiyonların varlığında immünoglobulin replasmanı önerilmektedir [49]. AAV hastalarında önde gelen ölüm nedeni, önceki çalışmalarda olduğu gibi, ciddi enfeksiyonlardı [61].

2.AMAÇ VE KAPSAM

Bu araştırmanın temel hedefi, ANCA ilişkili vaskülit tanısıyla izlenen bireylerde sağkalım durumunu etkileyebilecek demografik, klinik ve laboratuvar değişkenleri ortaya koymaktır. Bu bağlamda, İstanbul Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Kliniği'ne bugüne kadar başvurmuş olan ve ANCA ilişkili vaskülit tanısı almış toplam 39 hasta retrospektif yöntemle değerlendirmeye alınmıştır.

Çalışma grubuna dahil edilme kriteri olarak yalnızca ANCA ilişkili vaskülit tanısının bulunması yeterli kabul edilmiştir. Bu hastalıklar küçük damar vaskülitleri alt grubuna ait olan granülomatoz polianjit (GPA), mikroskopik polianjit (MPA) ve eozinofilik granülomatoz polianjit (EGPA) başlıkları altında sınıflandırılmıştır. Her hastanın tanı konduğu tarih ve takip sürecindeki klinik verileri dikkate alınarak; yaş, ANCA alt tipi, akciğer bulguları (kavitasyon, hemoraji, buzlu cam görüntüsü vb.), böbrek tutulumu (kreatinin düzeyi, hematüri, proteinüri), sinir sistemi tutulumu (örneğin polinöropati), kulak-burun-boğaz tutulumuna ilişkin semptomlar (sinüzit, septum perforasyonu vb.), kardiyak tutulum, sigara kullanımı ve eşlik eden hastalıklar (diyabet, hipertansiyon) gibi parametreler kaydedilmiştir.

Ayrıca hastaların lipid profilleri, uygulanan tedavi protokolleri ile birlikte; tanı anındaki ve son klinik izlemdeki laboratuvar değerleri (CRP, eritrosit sedimantasyon hızı, lökosit, trombosit, nötrofil, hemoglobin düzeyleri) incelenmiştir. Tüm veriler hasta dosyaları üzerinden retrospektif olarak toplanmış ve çalışma, gerekli etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilmiştir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Polikliniği'nde takip edilen ve ANCA ilişkili vaskülit (AİV) tanısı almış hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilen retrospektif bir kohort çalışmasıdır. Çalışmaya herhangi bir tarih kısıtlaması olmaksızın poliklinik takibinde olan ve AİV tanısı (GPA, MPA, EGPA) almış toplam 39 hasta dahil edilmiştir.

3.1.Dahil Etme ve Hariç Tutma Kriterleri

Dahil etme kriteri olarak AİV tanısı yeterli kabul edilmiş, ek bir hariç tutma kriteri uygulanmamıştır.

3.2.Veri Toplama

Tüm veriler, hastaların dijital dosyaları ve hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) üzerinden retrospektif olarak elde edilmiştir. Her bir hasta için demografik bilgiler, klinik bulgular, organ tutulumları, laboratuvar parametreleri, komorbiditeler, tedavi verileri ve patoloji raporları kaydedilmiştir.

Toplanan başlıca veriler şunlardır:

- **Demografik veriler:** Cinsiyet, yaş, tanı ve tanı tarihi
- **Organ tutulumları:** KBB, akciğer, böbrek (hematüri, proteinüri, tanı ve son vizit kreatinin, renal USG)
- **Komorbiditeler:** Sigara, diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, dislipidemi
- **Laboratuvar parametreleri:**
    - **Tanı anı ve son vizit:** Lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit, hemoglobin, CRP, sedim
    - **ANCA titresi (PR3-ANCA, MPO-ANCA):** Tanı anı ve son vizit değerleri
- **Patoloji verileri:** Böbrek biyopsi raporları incelenmiş, histopatolojik sınıflama (fokal, kresentrik, sklerotik, miks) ve aktivite-kronisite skorları kaydedilmiştir.
- **Tedavi protokolleri:** İndüksiyon tedavisi (siklofosfamid, rituksimab vb.), idame tedavisi (MMF, azatiopürin, rituksimab vb.)

Veriler Microsoft Excel üzerinde düzenlenmiş ve analiz öncesi eksik/veri kontrolü yapılmıştır.

3.3.İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

- **Tanımlayıcı istatistikler:** Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma veya medyan (minimum–maksimum) değerleri ile; kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde (%) olarak sunulmuştur.
- **Gruplar arası karşılaştırmalar:** Normal dağılım gösteren değişkenlerde Student's t-testi, kategorik değişkenlerde ki-kare testi veya uygun olduğunda Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin dağılımı Shapiro–Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler m*edyan ve minimum*–maksimum değerleriyle sunuldu. Üç ve daha fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için Kruskal–Wallis testi kullanıldı ve bu değişkenler medyan (IQR, 25.–75. persantil) olarak raporlandı
- **Zaman içi değişimlerin değerlendirilmesi:** Tanı anı ve son vizit laboratuvar değerleri eşleştirilmiş t-testi veya dağılıma göre Wilcoxon işaretli sıralar testi ile karşılaştırılmıştır.
- **Sağkalım analizi:** Ölüm tarihi ve takip süresi verileri sınırlı olduğundan Kaplan–Meier sağkalım analizi yapılmış olup, sağkalım oranları tanımlayıcı istatistikler şeklinde raporlanmıştır.

3.4.Etik Kurul

Çalışma için gerekli etik kurul onayı alınmış olup tezin ekler bölümünde sunulmuştur.

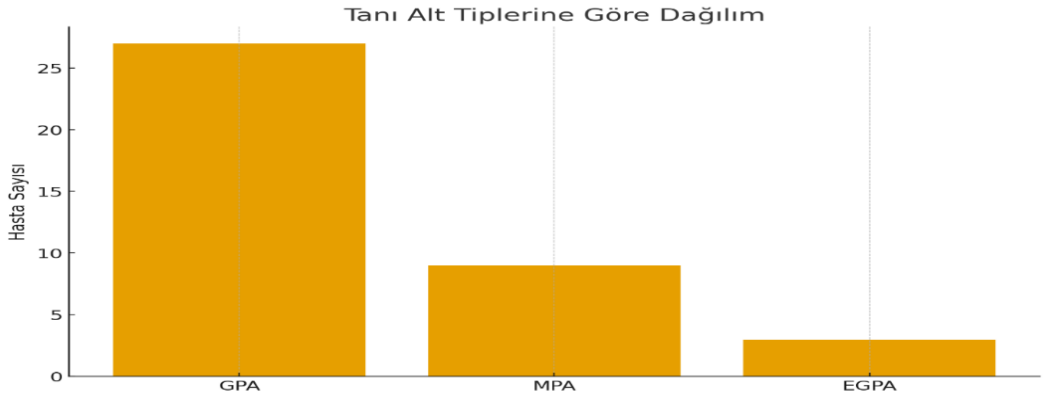
4.BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet ve tanı alt tiplerine göre dağılımları değerlendirilmiştir. Ortalama yaş, cinsiyet oranları ve hastaların tanı aldığı yaş ortalaması hesaplanacaktır. Bu veriler, çalışma popülasyonunun genel demografik özelliklerini ortaya koymak için tablolar halinde desteklenerek sunulması amaçlanmıştır. Bulgular aşağıdaki gibidir;

Çalışmaya dahil edilen 39 hastanın yaş ortalaması 59,0 olarak hesaplanmıştır (min: 22, maks: 85). Hastaların 21'i erkek (%53,8), 18'i kadındır (%46,2). Tanı alt tiplerine göre dağılım incelendiğinde 27 hasta %69,2 Granülomatoz Polianjit (GPA), 9 hasta %23,1 Mikroskopik Polianjit (MPA) ve 3 hasta %7,7 Eozinofilik Granülomatoz Polianjit (EGPA) tanısı almıştır.

Bu temel demografik veriler, hastalık alt tiplerine göre klinik ve laboratuvar bulgularla birlikte analiz edilmek üzere aşağıdaki tablo ve şekilde özetlenmiştir:



Şekil 5. Tanı Alt Tiplerine Göre Hasta Sayısı Dağılımı

Tablo 4. Toplam Hasta Sayısının Erkek-Kadın Oranı ve Yaş Ortalaması

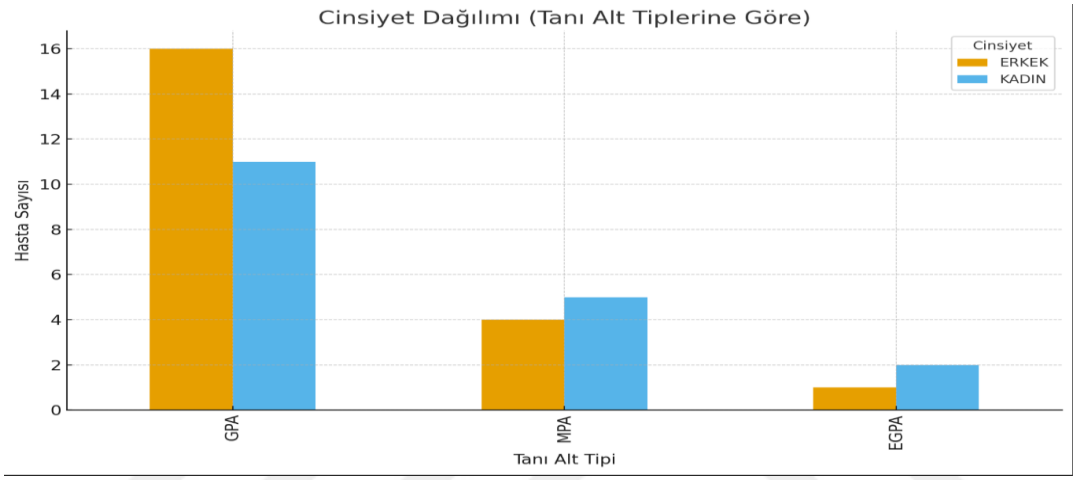
Değişken	**Değer**
Yaş (Ort±ss)	59.00±15.09
Cinsiyet	
Erkek	21 (53,8)
Kadın	18 (46,2)

Not: *Veriler tanımlayıcı amaçla sunulmuş olup ort±ss ve n (%) olarak ifade edilmiştir*

Tablo 5. ANCA İlişkili Vaskülit Alt Tiplerine Göre Cinsiyet Dağılımı

Alt Tip	Toplam n	Erkek n (%)	Kadın n (%)
GPA	27	16 (59,3)	11 (40,7)
MPA	9	4 (44,4)	5 (55,6)
EGPA	3	1 (33,3)	2 (66,7)

Not: *Veriler tanımlayıcı amaçla sunulmuş olup n (%) olarak ifade edilmiştir.*



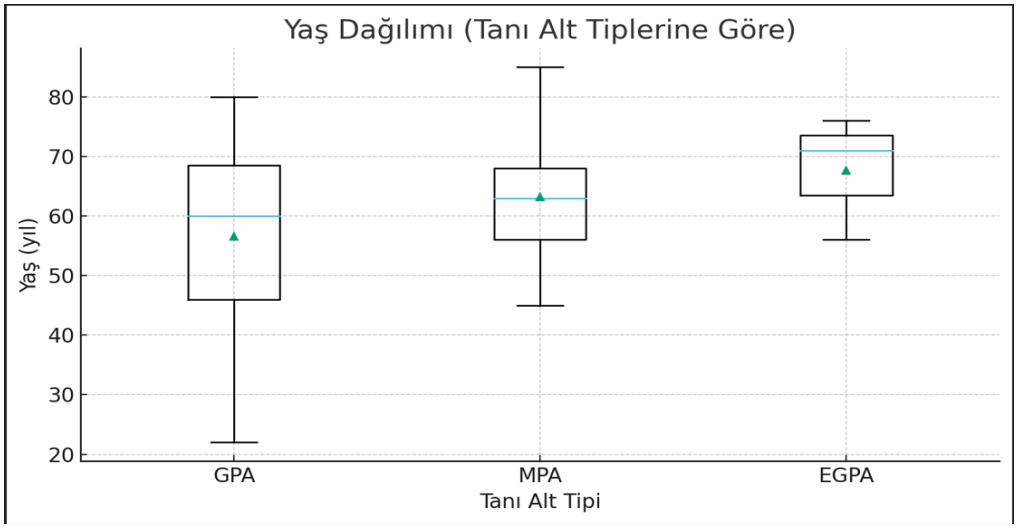
Şekil 6. Tanı Alt Tiplerine Göre Cinsiyet Dağılımı

Not: *Granülomatozis ile polianjit (GPA), mikroskopik polianjit (MPA) ve eozinofilik granülomatozis ile polianjit (EGPA) alt tiplerine göre kadın ve erkek hasta sayıları gösterilmiştir. Şekil tanımlayıcı niteliktedir.*

Tablo 6. ANCA İlişkili Vaskülit Alt Tiplerine Göre Yaş Dağılımı

Tanı Grubu	n	Medyan [min–maks]	Ort±ss
GPA	27	60 [22–80]	56,63±16,06
MPA	9	63 [45–85]	63,22±12,20
EGPA	3	71 [56–76]	67,67±10,41

Not: *Veriler tanımlayıcı amaçla sunulmuş olup medyan (minimum–maksimum) ve ort±ss olarak ifade edilmiştir.*



Şekil 7. Anca Alt Tiplerine Göre Yaş Dağılımı

Not: *Kutu grafikleri medyan ve çeyrekler arası aralığı (IQR) göstermektedir. Yeşil üçgenler grup ortalamalarını ifade etmektedir. Şekil tanımlayıcı amaçla sunulmuştur.*

Çalışmamızda tanı grupları yaş ortalamaları incelendiğinde, GPA hastalarının yaş ortalaması 56,63 ± 16,06 yıl (medyan 60, min–maks 22–80), MPA hastalarının 63,22 ± 12,2 yıl (medyan 63, min–maks 45–85) ve EGPA hastalarının 67,67 ± 10,41 yıl (medyan 71, min–maks 56–76) olarak saptandı. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı(p=0,406).Cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde GPA hastalarının %59,3'ü erkek, %40,7'si kadın; MPA hastalarının %44,4'ü erkek, %55,6'sı kadın; EGPA hastalarının ise %33,3'ü erkek ve %66,7'si kadındı. Tanı grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,507).

4.2. Klinik Bulgular

Hastaların başvuru şikayetleri, organ tutulumları ve sistemik semptomları incelenmiş olup KBB tutulumu, akciğer tutulumu, renal tutulum, cilt tutulumu, PSS ve kardiyak tutulum gibi sistemik bulgular gruplandırılarak sıklıkları hesaplanması amaçlanmıştır. Ayrıca mukozal ve SSS tutulumu da değerlendirilecektir.

Çalışmaya dahil edilen 39 hastada sistemik tutulumlar organ bazında incelenmiştir. KBB tutulumu 22 hastada (%56,4), akciğer tutulumu 35 hastada (%89,7), mukozal tutulum 6 hastada (%15,3), cilt tutulumu 7 hastada (%18), periferik sinir sistemi tutulumu 13 hastada (%33,3), böbrek tutulumu 28 hastada (%71,8) olarak saptanmıştır. SSS tutulumu 1 hastada (%2,6) olarak saptanmıştır.

*Aşağıdaki tabloda bu dağılım özetlenmiştir:

Tablo 7. Toplam Organ Tutulumu Sayıları ve Yüzdeleri

Organ Tutulumu	n (%)
KBB tutulumu	24 (61,5)
Akciğer tutulumu	35 (89,7)
Böbrek tutulumu	28 (71,8)
Mukozal tutulum	6 (15,4)
Cilt tutulumu	7 (17,9)
Periferik sinir sistemi tutulumu	15 (38,5)
SSS tutulumu	1 (2,6)
Kardiyak tutulum	0 (0)

Yüzdeler toplam hasta sayısı (n=39) üzerinden hesaplanmıştır.

Tablo 8. ANCA Alt Tiplerine Göre Organ Tutulumu Karşılaştırmaları

Organ Tutulumu	GPA (n=27)	MPA (n=9)	EGPA (n=3)	p-değeri
	n (%)	n (%)	n (%)	
KBB	21 (77,8)	2 (22,2)	1 (33,3)	0,006*
Akciğer	24 (88,9)	8 (88,9)	3 (100)	0,999
Böbrek	21 (77,8)	6 (66,7)	1 (33,3)	0,196
Mukozal	6 (22,2)	0 (0)	0 (0)	0,345
Cilt	7 (25,9)	0 (0)	0 (0)	0,277
PSS	11 (40,7)	1 (11,1)	3 (100)	0,015*
SSS	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0,080
Kardiyak	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–

Not: *Veriler n (%) olarak sunulmuştur. ANCA alt tipleri arasında organ tutulumlarının karşılaştırılmasında, beklenen hücre sayılarının düşük olması nedeniyle Fisher-Freeman-Halton exact test kullanılmıştır. *p<0,05*

Organ tutulumları ANCA alt tiplerine göre karşılaştırıldığında, KBB ve PSS tutulumu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. KBB tutulumu EGPA'da %33,3, GPA'da %77,8 ve MPA'da %22,2 oranında görülmekte olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,006). PSS tutulumu ise EGPA'da %100, GPA'da %40,7 ve MPA'da %11,1 oranında saptandı ve gruplar arası fark anlamlı bulundu (p=0,015). Diğer organ tutulumları (akciğer, böbrek, mukozal, cilt ve SSS) açısından ise alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Örneğin, akciğer tutulumu EGPA'da (%100), GPA'da (%88,9) ve MPA'da (%88,9) benzer oranlarda izlendi (p=0,999). Çalışmaya dahil edilen 39 hastanın %71,8'inde böbrek tutulumu saptandı. Alt gruplara göre değerlendirildiğinde, EGPA hastalarının %33,3'ünde,GPA hastalarının %77,8'inde ve MPA hastalarının %66,7'sinde böbrek tutulumu izlendi. Gruplar arasında gözlenen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,196).

Organ tutulumu saptanan hastalarda, her sistem için hangi spesifik bulguların görüldüğü ayrıca analiz edilmiştir. Aşağıdaki alt başlıklar altında, her sistemde en az bir bulgu mevcut olan hastalarda spesifik bulguların görülme sıklığı sayı ve yüzdelik oranlarla verilmiştir:

Tablo 9. Renal Tutulumu Tanı Anı Tanımlayıcı Bulgular:

Renal Tutulumlu Hastalar Ait Bulguların Sıklığı	n (%)
Toplam hasta sayısı	39 (100)
Renal tutulum saptanan	28 (71,8)
ABY ile başvuru (renal tutulumlu hastalar içinde)	22 (78,6)
Altta yatan KBY varlığı (ABY ile başvuranlar içinde)	5 (22,7)
Renal biyopsi yapılan (renal tutulumlu hastalar içinde)	24 (85,7)
Tanı anında proteinüri (renal tutulumlu hastalar içinde)	24 (85,7)
Normal kreatinin ile proteinüri (proteinürili hastalar içinde)	4 (20,0)
Tanı anında hematüri (renal tutulumlu hastalar içinde)	18 (64,3)
USG'de grade 1–2 renal parankimal hastalık (renal tutulumlu hastalar içinde)	21 (75,0)
Normal Renal USG(renal tutulumlu hastalar içinde)	7 (25,0)

Not: *Yüzdelik oranlar ilgili alt gruplar üzerinden hesaplanmıştır. Akut böbrek hastalığı (ABH), proteinüri ve hematüri tanı anındaki klinik ve laboratuvar bulgularına göre değerlendirilmiştir. Ultrasonografi (USG) bulguları tanı anında yapılan incelemeleri yansıtmaktadır. Tablo tanımlayıcı niteliktedir.*

Çalışmaya dahil edilen 39 hastanın 28'inde (%71,8) renal tutulum saptandı. Renal tutulumlu olguların 22'si (%78,6) akut böbrek hastalığı (ABH) ile başvurmuş olup, bu hastaların 5'inde (%22,7) altta yatan kronik böbrek hastalığı (KBH) mevcuttu. Renal biyopsi 24 hastaya (%85,7) uygulanmıştı. Renal tutulumlu 28 hastanın 20'sinde (%71,4) tanı anında proteinüri saptandı; bu olguların 4'ünde (%20) serum kreatinin düzeyi normaldi. Hematüri 18 hastada (%64,3) izlenirken, USG'de 21 hastada (%75) grade 1–2 düzeyinde renal parankimal hastalık bulguları mevcuttu. Hastaların 7'sinde (%25) ise USG normal olarak değerlendirildi**.**

Tablo 10. Tanı Alt Tiplerine Göre Renal Tutulum Dağılımları

Tanı Grubu	Renal Tutulum (+) n (%)	Renal Tutulum (–) n (%)
GPA (n=27)	21 (77,8)	6 (22,2)
MPA (n=9)	6 (66,7)	3 (33,3)
EGPA (n=3)	1 (33,3)	2 (66,7)
TOPLAM (n=39)	28 (71,8)	11 (28,2)

Not: *Veriler n (%) olarak sunulmuştur. Tanı alt tipleri arasında renal tutulum oranlarının karşılaştırılmasında, beklenen hücre sayılarının düşük olması nedeniyle Fisher exact test kullanılmıştır.*

Böbrek tutulum oranları tanı grupları arasında karşılaştırıldığında, en yüksek oran GPA hastalarında (%77,8), MPA hastalarında (%66,7), EGPA hastlarında (%33,3) saptanmıştır. Gruplar arasında renal tutulum yüzdeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (Fisher-Freeman-Halton exact test, p=0,196)

Tablo 11. Tanı Alt Tiplerine Göre Kreatin Medyan Değerlerinin Karşılaştırılması

ANCA Alt Tipi	n	Medyan (mg/dl)	IQR (25.–75. persantil)
GPA	27	1,70	0,88 – 3,50
MPA	9	2,40	2,01 – 4,20
EGPA	3	0,80	0,50 – 3,94

Not: *Veriler tanımlayıcı amaçla sunulmuş olup medyan (IQR) olarak ifade edilmiştir.IQR (Interquartile Range): 25.–75. persantil aralığı.*

Tanı anı kreatinin değerlerinin medyanı GPA hastalarında 1,7 mg/dl (IQR: 0,88–3,50), MPA hastalarında 2,4 mg/dl (IQR: 2,01–4,20) ve EGPA hastalarında 0,8 mg/dl (IQR: 0,50–3,94) olarak saptandı.

Tablo 12. KBB Tutulumu Tanı Anı Tanımlayıcı Bulguları:

Bulgular	GPA (n=27)	MPA (n=9)	EGPA (n=3)	p
Nasal kurut	9 (33,3)	0 (0)	1 (33,3)	0,103
Septal perforasyon	3 (11,1)	0 (0)	0 (0)	0,661
Sinüzit	13 (48,1)	2 (22,2)	0 (0)	0,189
İşitme kaybı	8 (29,6)	0 (0)	0 (0)	0,202
Otit	1 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0,999
Semer burun deformitesi	1 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0,999
Trakeal stenoz	2 (7,4)	0 (0)	0 (0)	0,999

Not: *Bulgular hasta sayısı ve yüzde [n (%)] olarak sunulmuştur. Yüzdeler ilgili tanı alt grubu içinde hesaplanmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalar, hücrelerdeki düşük hasta sayıları nedeniyle Fisher-Freeman-Halton exact test kullanılarak yapılmıştır.*

Çalışmada GPA grubunda (n=27) nasal kurut 9 hastada, septal perforasyon 3 hastada, sinüzit 13 hastada, işitme kaybı 8 hastada, otit 1 hastada, semer burun deformitesi 1 hastada ve trakeal stenoz 2 hastada saptandı.MPA grubunda (n=9) sinüzit 2 hastada görülürken diğer KBB

bulguları izlenmedi. EGPA grubunda (n=3) nasal kurut 1 hastada mevcut olup diğer bulgulara rastlanmadı.

Gruplar arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada nasal kurut(p=0,233),septal perforasyon (p=0,841),sinüzit(p=0,234),işitme kaybı(p=0,281),otit(p=0,693),semer burun deformitesi (p=0,693) ve trakeal stenoz(p=0,860) açısından anlamlı fark görülmedi.

Tablo 13. Akciğer Tutulumu Tanı Anı Tanımlayıcı Bulguları

Bulgular	Toplam (n=35) n (%)	GPA (n=27) n (%)	MPA (n=9) n (%)	EGPA (n=3) n (%)	p
Hemoptizi	11 (31,4)	10 (37,0)	1 (11,1)	0 (0)	0,245
Nodül	20 (57,1)	14 (51,9)	4 (44,4)	2 (66,7)	0,999
İnfiltrasyon	4 (11,4)	4 (14,8)	0 (0)	0 (0)	0,684
Kavitasyon	6 (17,1)	6 (22,2)	0 (0)	0 (0)	0,338
İAH	3 (8,6)	1 (3,7)	2 (22,2)	0 (0)	0,217
Alveolar hemoraji	1 (2,9)	1 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0,999
Plevral efüzyon	8 (22,9)	5 (18,5)	3 (33,3)	0 (0)	0,420
Buzlu cam	25 (71,4)	16 (59,3)	6 (66,7)	3 (100)	0,573

Not: *Yüzdeler akciğer tutulumu olan toplam 35 hasta üzerinden hesaplanmıştır. Fisher-Freeman-Halton eact testi ile hesaplanmıştır.*

Akciğer tutulumu olan 35 hastanın 11'inde (%31,4) hemoptizi, 20'sinde (%57,1) nodül, 4'ünde (%11,4) infiltrasyon, 6'sında (%17,1) kavitasyon, 3'ünde (%8,6) interstisyel akciğer hastalığı, 1'inde (%2,9) alveolar hemoraji, 8'inde (%22,9) plevra efüzyonu ve 25'inde (%71,4) buzlu cam görünümü saptandı. Bu bulgular GPA, MPA ve EGPA grupları arasında karşılaştırıldığında hemoptizi (p=0,245), nodül (p=0,999), infiltrasyon (p=0,684), kavitasyon (p=0,338), İAH (p=0,217), alveolar hemoraji (p=0,999), plevral efüzyon (p=0,420) ve buzlu cam görünümü (p=0,573) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 14. Cilt Tutulumu Tanı Anı Tanımlayıcı Bulguları:

Bulgular	Toplam (n=7) n (%)	GPA (n=27) n (%)	MPA (n=9) n (%)	EGPA (n=3) n (%)	p
Palpabl purpura	5 (71,4)	5 (18,5)	0 (0)	0 (0)	0,539
Peteşiyal döküntü	2 (28,6)	2 (7,4)	0 (0)	0 (0)	0,999

Not: *Veriler n (%) olarak sunulmuştur. Tanı grupları arasında cilt tutulumu bulgularının karşılaştırılmasında, beklenen hücre sayılarının düşük olması nedeniyle Fisher-Freeman-Halton exact test kullanılmıştır. *p<0,05*

Cilt tutulumu olan 7 hastanın 5'inde (%71,4) palpabl purpura ve 2'sinde (%28,6) peteşiyal döküntü saptandı. GPA grubunda (n=27) palpabl purpura 5 hastada, peteşiyal döküntü 1 hastada izlenmiştir. MPA ve EGPA grubunda cilt bulgusu saptanmadı. Tanı grupları arasında yapılan karşılaştırmada palpabl purpura (p=0,539) ve peteşiyal döküntü (p=0,999) açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 15. Periferik Sinir Tutulumu Tanı Anı Tanımlayıcı Bulguları:

Bulgular	Toplam (n=15) (%)	GPA (n=27) (%)	MPA (n=9) (%)	EGPA (n=3) (%)	p-değeri
Polinöropati	12 (80,0)	8 (29,6)	1 (11,1)	3 (100,0)	0,017*
Mononöritis multipleks	5 (33,3)	2 (7,4)	1 (11,1)	2 (66,7)	0,061

Not: *Yüzdeler periferik sinir tutulumu olan 13 hasta üzerinden hesaplanmıştır. Fisher-Freeman-Halton exact test kullanılmıştır. *p<0,05*

Çalışmamızda periferik sinir tutulumu olan 15 hastanın 12'sinde (%80) polinöropati, 5'inde (%33,3) mononöritis multipleks saptanmıştır. Polinöropati EGPA hastalarının tamamında (%100) görülmüş olup, GPA hastalarının %29,6'sında ve MPA hastalarının %11,1'inde izlenmiştir. Alt gruplar arasında polinöropati varlığı açısından yapılan analiz sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,017). Mononöritis multipleks GPA grubunda %7,4, MPA grubunda %11,1, EGPA grubunda ise %66,7 oranında görülmüş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,061).

Tablo 16. Kardiyak Tutulum Tanı Anı Tanımlayıcı Bulguları:

Bulgular	Toplam (n=39) n (%)	GPA (n=27) n (%)	MPA (n=9) n (%)	EGPA (n=3) n (%)	p-değeri*
Anormal EKO	21 (53,8)	13 (48,1)	6 (66,7)	2 (66,7)	0,665
Normal EKO	18 (46,2)	14 (51,9)	3 (33,3)	1 (33,3)	

Not: *Veriler n (%) olarak sunulmuştur. Tanı grupları arasında anormal ekokardiyografik bulguların karşılaştırılmasında, beklenen hücre sayılarının düşük olması nedeniyle Fisher-Freeman-Halton exact test kullanılmıştır.*

GPA grubunda (n=27) 13 hastada (%48,1), MPA grubunda (n=9) 6 hastada (%66,7) ve EGPA grubunda (n=3) 2 hastada (%66,7) anormal ekokardiyografik bulgu saptandı. Tüm kohortta 21 hastada (%53,8) anormal, 18 hastada (%46,2) normal EKO mevcuttu. Tanı grupları arasında anormal ekokardiyografik bulgu varlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,665).

4.3. Laboratuvar Bulguları

Tanı anında ve son vizitte elde edilen laboratuvar verileri (kreatinin, CRP, sedim, hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, PLT vb.) ayrı ayrı analiz edilerek ortalamalar, medyanlar ve standart sapmalar belirlenecektir. Ayrıca, bu parametrelerin klinik alt gruplar ile ilişkisi değerlendirilecektir. Bununla birlikte, bazı laboratuvar parametrelerinde anormallik saptanan hasta sayıları ve son vizitte bu parametrelerin normalleşme oranları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Tablo 17. Tanı Anı ve Son Vizit Lökositoz, Anemi, CRP yüksekliği ve Sedim Yüksekliğinin Karşılaştırılması

Parametre			**Son vizit**			**p**
Lökositoz			Yok	Var	Toplam	**<0,001***
	Tanı anı	Yok	11 (84,6)	2 (15,4)	13 (33,3)	
		Var	19 (73,1)	7 (26,9)	26 (66,7)	
		Toplam	30 (76,9)	9 (23,1)	39 (100)	
Anemi			Yok	Var	Toplam	**0,006***
	Tanı anı	Yok	3 (75)	1 (25)	4 (10,3)	
		Var	11 (31,4)	24 (68,6)	35 (89,7)	
		Toplam	14 (35,9)	25 (64,1)	39 (100)	
CRP yüksekliği			Yok	Var	Toplam	**0,013***
	Tanı anı	Yok	4 (57,1)	3 (42,9)	7 (17,9)	
		Var	14 (43,8)	18 (56,3)	32 (82,1)	
		Toplam	18 (46,2)	21 (53,8)	39 (100)	
Sedim yüksekliği			Yok	Var	Toplam	**0,001***
	Tanı anı	Yok	13 (81,3)	3 (18,7)	16 (41)	
		Var	18 (78,3)	5 (21,7)	23 (59)	
		Toplam	31 (79,5)	8 (20,5)	39 (100)	

McNemar test

**p<0,05*

Lökositoz, anemi, CRP yüksekliği ve sedim yüksekliğine ilişkin tanı anı – son vizit değişiklikleri McNemar test ile değerlendirildi. Lökositoz bulunan 26 hastanın 19'unda (%73,1) son vizitte normal sınırlara dönüş olduğu, 7 hastada (%26,9) ise anormalliğin devam ettiği saptandı ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). Anemi gözlenen 35 hastanın 11'inde (%31,4) son vizitte normal sınırlara dönüş olduğu, 24 hastada (%68,6) ise anormalliğin devam ettiği saptandı ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu

(p=0,006). CRP yüksekliği gözlenen 32 hastanın 14'ünde (%43,8) son vizitte normal sınırlara dönüş olduğu, 18 hastada (%56,3) ise anormalliğin devam ettiği saptandı ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,013). Sedim yüksekliği gözlenen 23 hastanın 18'inde (%78,3) son vizitte normal sınırlara dönüş olduğu, 5 hastada (%21,7) ise anormalliğin devam ettiği saptandı ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001).

Tablo 18: Tanı Anı ve Son Vizit Trombosit, Lenfosit ve Nötrofil Değerlerinin Karşılaştırılması

		Son vizit				p
Trombosit		Trombositopeni	Normal	Trombositoz	Toplam	
Tanı anı	**Trombositopeni**	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)	1 (2,6)	**0,002***
	Normal	2 (8,3)	22 (91,7)	0 (0)	24 (61,5)	
	Trombositoz	0 (0)	12 (85,7)	2 (14,3)	14 (35,9)	
	Toplam	2 (5,1)	35 (89,7)	2 (5,1)	39 (100)	
Lenfosit		Lenfopeni	Normal	Lenfositoz	Toplam	**0,572**
Tanı anı	**Lenfopeni**	2 (28,6)	4 (57,1)	1 (14,3)	7 (17,9)	
	Normal	4 (12,9)	27 (87,1)	0 (0)	31 (79,5)	
	Lenfositoz	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (2,6)	
	Toplam	6 (15,4)	32 (82,1)	1 (2,6)	39 (100)	
Nötrofil		Nötropeni	Normal	Nötrofili	Toplam	[b]**0,003***
Tanı anı	**Nötropeni**	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (2,6)	
	Normal	0 (0)	13 (81,3)	3 (18,8)	16 (41)	
	Nötrofili	0 (0)	18 (81,8)	4 (18,2)	22 (56,4)	
	Toplam	0 (0)	32 (82,1)	7 (17,9)	39 (100)	

McNemar-Bowker test

[b]*Marjinal homojenlik testi*

**p<0,05*

Trombosit, lenfosit ve nötrofil parametrelerine ilişkin tanı anı – son vizit değişiklikleri McNemar-Bowker test ile değerlendirildi.

Tanı anında trombositopeni saptanan 1 hastanın son vizitte değeri normal sınırlara dönmüştür. Tanı anında trombositoz saptanan 14 hastanın 12'si son vizitte normal sınırlara dönmüş, 2'sinde trombositoz durumu devam etmiştir. Trombosit düzeylerinde gözlenen bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,002).

Tanı anında lenfopeni saptanan 7 hastanın 4'ü son vizitte normal sınırlara dönmüş, 2'sinde lenfopeni durumu devam etmiş, 1'inde lenfositoza dönüşmüştür. Tanı anında lenfositoz

saptanan 1 hastanın son vizitte değeri normal sınırlara dönmüştür. Lenfosit düzeylerinde gözlenen bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,572).

Tanı anında nötropeni saptanan 1 hastanın son vizitte değeri normal sınırlara dönmüştür. Tanı anında nötrofili saptanan 22 hastanın 18'i son vizitte normal sınırlara dönmüş, 4'ünde nötrofili durumu devam etmiştir. Nötrofil düzeylerinde gözlenen bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,003).

Tablo 19. ANCA İlişkili Vaskülit Alt Tiplerine Göre Tanı Anı Kategorik Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

Laboratuvar Bulgusu	**GPA (n=27)**	**MPA (n=9)**	**EGPA (n=3)**	**p-değeri**
	n (%)	n (%)	n (%)	
Lökositoz	20 (74,1)	4 (44,4)	2 (66,7)	0,254
Anemi	24 (88,9)	9 (100,0)	2 (66,7)	0,204
CRP yüksekliği	22 (81,5)	9 (100,0)	1 (33,3)	0,042*
Sedim yüksekliği	22 (81,5)	5 (55,6)	2 (66,7)	0,669
Kreatinin yüksekliği	15 (55,6)	7 (77,8)	1 (33,3)	0,375
Trombosit				0,421
Trombositopeni	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	
Normal	16 (59,3)	6 (66,7)	2 (66,7)	
Trombositoz	11 (40,7)	2 (33,3)	1 (33,3)	
Lenfosit				0,570
Lenfopeni	4 (14,8)	3 (33,3)	0 (0,0)	
Normal	22 (81,5)	6 (66,7)	3 (100)	
Lenfositoz	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Nötrofil				0,237
Nötropeni	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Normal	9 (33,3)	4 (44,4)	3 (100)	
Nötrofili	17 (63)	5 (55,6)	0 (0,0)	

Fisher-Freeman-Halton exact test

*p<0,05

Tanı anı laboratuvar parametrelerinin ANCA alt tiplerine göre dağılımı Tablo 19'da özetlenmiştir. CRP yüksekliği GPA ve MPA gruplarında EGPA'ya kıyasla daha sık izlenmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,042). Diğer laboratuvar parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (tüm p>0,05).

Tablo 20. ANCA İlişkili Vaskülit Alt Tiplerine Göre Tanı Anı Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı

Parametre	GPA (n=27)	MPA (n=9)	EGPA (n=3)	p-değeri
CRP (mg/L)	48 (8–174)	13 (9,49–174)	5,0 (0–148)	0,437
Sedimentasyon (mm/saat)	46 (27-72)	33 (5-61)	55 (9-87)	0,745
Hemoglobin (g/dL)	9,6 (8,8–10,8)	8,8 (7,7–9,5)	10,9 (9,9–12,8)	0,030*
Lökosit (×10³/µL)	13,3 (9,4-18,3)	8,77 (7,1-14,67)	10,4 (6,64-10,78)	0,333
Trombosit (×10³/µL)	370 (238–497)	261 (178–435)	355 (350–527)	0,413

Not: *Değerler medyan (IQR) olarak sunulmuştur. Kruskal–Wallis testi kullanılmıştır. *p<0,05*

Tanı anı laboratuvar parametrelerinin gruplara göre dağılımı Tablo X'te gösterilmiştir. CRP, sedim, lökosit ve trombosit değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tüm p>0,05). Hemoglobin değerleri açısından gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,030). Dunn-Bonferroni test kullanılarak gerçekleştirilen post-hoc değerlendirmeler sonucunda EGPA grubu olguların değerlerinin MPA grubu olguların değerlerinden daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,043).

4.4. Eşlik Eden Hastalıklar ve Risk Faktörleri

Hastaların sigara öyküsü, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı gibi komorbiditeleri incelenmiştir. Bu risk faktörlerinin hastalık şiddeti, organ tutulumu ve sağkalım üzerindeki etkileri yapılacak istatistiksel analizlerle ortaya konmuştur.

Komorbidite Sıklıkları

Hastalarda en sık görülen komorbid durumlar arasında hipertansiyon (HT), diyabet (DM), dislipidemi, sigara kullanımı ve koroner arter hastalığı (KAH) bulunmakta olduğundan tezimizde bunlar incelenecektir. Verilerimizde hipertansiyon 17 hastada, diyabet 13 hastada saptanmış olup sigara kullanımı 17 hastada KAH ise 11 hastada mevcuttur.

Tablo 21. Hipertansiyonu Olan Hastalarda Kreatinin Seyri

	Kreatinin			
	Tanı anı	6. ay	Son vizit	p değeri
HT (−)	1,65 (0,60-2,52)	0,87 (0,74-1,39)	0,97 (0,82-1,47)	0,019*
HT (+)	3,30 (1,20-4,50)	1,83 (1,16-2,36)	1,73 (1,27-1,90)	0,161
p-değeri	0,052	0,001*	0,002*	

Hipertansiton varlığına göre gruplar arasında kreatinin düzeylerinin zamansal dağılımı medyan (IQR) değerler üzerinden sunulmuştur.

[a]*Friedman test*

[b]*Mann-Whitney U test*

**p<0,05*

Böbrek tutulumlu hastalarda hipertansiyon varlığına göre serum kreatinin düzeylerinin zamansal seyri incelendiğinde, hipertansiyon varlığına göre tanı anı kreatinin değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken (p>0,05), hipertansiyonu olan hastaların 6.ay ve son vizit değerlerinin hipertansiyonu olmayan hastaların değerlerinden daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla, p=0,001, p=0,002). Hipertansiyonu olmayan hastalarda kreatinin değerinde zaman içerisinde gözlenen değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0,019). Gerçekleştirilen post-hoc değerlendirmeler sonucunda tanı anına göre 6.ayda gözlenen düşüşün anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0,016). Diğer zamanlar arasında fark saptanmamıştır (p>0,05). Hipertansiyonu olan hastalarda kreatinin değerinde zaman içerisinde gözlenen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 22. Diyabeti Olan Hastalarda Kreatinin Seyri

	Kreatinin			
	Tanı anı	6. ay	Son vizit	[a]p değeri
DM (−)	1,70 (0,97–2,67)	1.31 (0.81–1.39)	1,15 (0,80–1,60)	0,081
DM (+)	1,95 (0,88–4,20)	1.52 (1.07–2.12)	1,32 (0,90–1,77)	0,232
[b]p-değeri	0,976	0,999	0,666	

Diyabet varlığına göre gruplar arasında kreatinin düzeylerinin zamansal dağılımı medyan (IQR) değerler üzerinden sunulmuştur.

[a]*Friedman test*

[b]*Mann-Whitney U test*

Diyabet varlığına göre yapılan değerlendirmede, diyabet varlığına göre tanı anı, 6.ay ve son vizit kreatinin değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Diyabeti olmayan hastalarda kreatinin değerinde zaman içerisinde gözlenen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Diyabeti olman hastalarda da benzer şekilde kreatinin değerinde zaman içerisinde gözlenen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 23. Sigara Kullanımı ve Akciğer Tutulumuna Ait Bulgular

Sigara Durumu	Akciğer Tutulumu Var (n, %)	Akciğer Tutulumu Yok (n, %)	Toplam (n)
Mevcut	17 (100)	0 (0)	17
Bilinmiyor	18 (81,8)	4 (18,2)	22
Toplam	35 (89,7)	4 (10,3)	39

Not: *Veriler n (%) olarak sunulmuştur. Sigara kullanım durumu "bilinmiyor" olan hastalar ayrı bir kategori olarak değerlendirildiğinden gruplar arası istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır. Bu tablo tanımlayıcı amaçla sunulmuştur.*

Çalışmamızda 17 hastanın sigara kullandığı ve bu hastaların tamamında (%100) akciğer tutulumu saptandı. Sigara kullanım bilgisi "bilinmiyor" olan 22 hastanın ise %81,8'inde akciğer tutulumu mevcuttu.

4.4.1.Lipid Paneli ve KAH Olan Hastalarda Organ Tutulumu ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

Bu çalışmada, ANCA ilişkili vaskülitli hastalar arasında koroner arter hastalığı (KAH) bulunan ve LDL kolesterol düzeyi >130 mg/dL olan hastalar tanımlanmış; laboratuvar değerleri, akciğer tutulum, böbrek tutulum sıklığı değerlendirilmiştir. Akciğer tutulumu; hemoptizi, nodül, infiltrasyon, kavitasyon, interstisyel akciğer hastalığı (IAH), alveolar hemoraji, plörezi ve buzlu cam gibi en az bir klinik ya da radyolojik bulgunun varlığı ile tanımlanmıştır.

Tablo 24. KAH ve LDL >130 Olan Hasta Sayısı

Grup	Hasta Sayısı (%)
KAH (n=39)	11 (28,2)
LDL > 130 mg/dL (n=36)	10 (27,8)
KAH + LDL > 130 (n=36)	2 (5,6)

Not: *Veriler n (%) olarak sunulmuştur. Bu tablo tanımlayıcı amaçla hazırlanmış olup istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır.*

Tablo 25. KAH Varlığına Göre Tanı Anı Kreatinin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Parametre	KAH var (n=11)	KAH yok (n=28)	p
Kreatinin (mg/dL)	2,67 [0,89–4,96]	1,90 [0,74–3,40]	0,315

Not: *Veriler medyan (IQR) olarak sunulmuştur. LDL düzeyine göre gruplar arası karşılaştırmalarda Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.*

Tablo 26. LDL Yüksekliğine Göre Tanı Anı Kreatinin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Parametre	LDL>130 (n=10)	LDL≤130 (n=27)	p
Kreatinin (mg/dL)	3,40 [0,97–4,50]	1,90 [0,80–3,43]	0,497

Not: *Veriler medyan (IQR) olarak sunulmuştur. LDL düzeyine göre gruplar arası karşılaştırmalarda Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.*

Çalışmamızda 39 hastanın 11'inde (%28,2) koroner arter hastalığı (KAH), 10'unda (%25,6) LDL >130 mg/dL saptanmış, 2 hastada (%5,1) her iki risk faktörü birlikte bulunmuştur. KAH varlığına göre tanı anı kreatinin ve hemoglobin düzeyleri benzerdi (sırasıyla p=0,310 ve p=0,888). Benzer şekilde LDL >130 mg/dL varlığına göre kreatinin ve hemoglobin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,440 ve p=0,107).

Tablo 27. Böbrek Tutulumu Olan ve Olmayan Hastalarda Komorbiditeler ve Klinik Etkileşim

Komorbidite	Renal + (n=28)	Renal − (n=11)	p (Fisher)	OR (95% GA)
Sigara	12 (42,9)	5 (45,5)	1,000	0,90 (0,22–3,66)
Diyabet	11 (39,3)	2 (18,2)	0,276	2,91 (0,53–16,09)
Hipertansiyon	15 (53,6)	2 (18,2)	0,073	5,19 (0,95–28,50)
Hiperlipidemi	10 (35,7)	0 (0,0)	0,037	13,05 (0,70–244,70)*
KAH	8 (28,6)	3 (27,3)	0,999	1,07 (0,22–5,07)

Not*: Kategorik değişkenler renal tutulum var/yok grupları arasında karşılaştırılmıştır. Beklenen hücre frekansının düşük olduğu durumlarda Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Etki büyüklüğü odds oranı (OR) ve %95 güven aralığı (GA) ile sunulmuştur. Renal− grupta olay gözlenmeyen değişkenlerde OR ve %95 GA, 0,5 hücre düzeltmesi (Haldane–Anscombe) uygulanarak hesaplanmış olup, bu nedenle güven aralıkları geniştir.*

Böbrek tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında komorbiditeler karşılaştırıldığında; hiperlipidemi böbrek tutulumu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık saptandı (p=0,037). Hipertansiyon böbrek tutulumu olan grupta daha yüksek oranda görülmekle birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0,073). Diyabet, sigara kullanımı ve koroner arter hastalığı açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (p>0,05).

4.5. Tedavi Protokolleri

Hastalara verilen indüksiyon ve idame tedavileri değerlendirilmiştir. Uygulanan tedavi rejimlerinin dağılımı ve sıklığı, hastalık tipi ile ilişkili olarak karşılaştırılacaktır. Tedaviye yanıt oranları ve komplikasyonlar da analiz edilecektir.

Tablo 28. ANCA İlişkili Vaskülit Hastalarında İndüksiyon Tedavi Protokollerinin Dağılımı

İndüksiyon Tedavisi	Hasta Sayısı (n=39)	Yüzde (%)
Siklofosfamid	24	61,5
Rituksimab	9	23,1
Mikofenolat mofetil (MMF)	6	15,4
Toplam	**39**	100

Çalışmaya dahil edilen hastaların 24'ünde (%61,5) indüksiyon tedavisi olarak siklofosfamid kullanılmıştır. Rituksimab**,** 9 hastada (%23,1) uygulanmış, mikofenolat mofetil (MMF) ise 6 hastada (%15,4) tercih edilmiştir. Siklofosfamid kullanılan hastaların büyük kısmında renal ve pulmoner tutulum gibi hayati organ tutulumları mevcuttu. Rituksimab uygulanan hastalar sıklıkla fertilitenin korunmasının amaçlandığı veya diğer immünsüpresif tedavilere toleransı düşük olan olgulardan oluşmaktaydı. MMF kullanılan hastalarda ise ileri yaş ve sık geçirilen enfeksiyon öyküsü ön plandaydı.

Tablo 29. ANCA İlişkili Vaskülit Hastalarında İdame Tedavi Protokollerinin Dağılımı

İdame / Takip Durumu	Hasta Sayısı (n=39)	Yüzde (%)
Rituksimab	10	25,6
Mikofenolat mofetil (MMF)	10	25,6
Azatiopürin	8	20,5
Kombinasyon tedavileri*	8	17,9
Leflunomid	1	2,6
İdameye geçilmedi	1	2,6
Takibi bıraktı	1	2,6
Toplam	**39**	100

Not: Kombinasyon tedavileri: Rituksimab+MMF, Azatiopürin+MMF, Azatiopürin+Rituksimab.

İdame tedavisinde, çalışmaya dahil edilen hastaların 10'unda (%25,6) mikofenolat mofetil kullanılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların 9'unda (%23,1) rituksimab, 8'inde (%20,5) azatiopürin uygulanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların 8'inde (%17,9) kombinasyon tedavileri tercih edilmiş olup**,** bu tedaviler çoğunlukla relaps öyküsü bulunan, tek ajanla yeterli remisyon sağlanamayan veya tedaviye bağlı yan etki gelişen olgularda kullanılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 1'inde (%2,6) leflunomid tedavisi başlanmış, 1'inde (%2,6) idame tedavisine geçilmemiş ve 1'i (%2,6) takibi bırakmıştır. Bu durumlar istatistiksel tabloda ayrıca gösterilmiştir.

Tablo 30. GPA İndüksiyon ve İdame Tedavi Protokollerinin Dağılımı

GPA Tedavi Aşaması	Tedavi Protokolü	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
İndüksiyon	Siklofosfamid	16	59,3
	Rituksimab	7	25,9
	Mikofenolat mofetil (MMF)	4	14,8
İdame	Mikofenolat mofetil (MMF)	7	25,9
	Rituksimab	6	22,2
	Azatiopürin	5	18,5
	Rituksimab + MMF	2	7,4
	Azatiopürin + MMF	2	7,4
	MMF + Rituksimab	1	3,7
	Azatiopürin + Rituksimab	1	3,7
	Leflunomid	1	3,7
	İdameye geçilmedi	1	3,7
	Takibi bıraktı	1	3,7

GPA tanılı 27 hastanın indüksiyon tedavisinde en sık 16 hastada (%59,3) siklofosfamid kullanılmıştır. İdame tedavisinde ise en sık mikofenolat mofetil 7 hastada (%25,9) ve rituksimab 6 hastada (%22,2) tercih edilmiştir. Kombinasyon tedavileri 6 hastada (%22,2) uygulanmış, 1 hastada (%3,7) idame tedavisine geçilmemiş ve 1 hasta (%3,7) takipten çıkmıştır.

Tablo 31. MPA İndüksiyon ve İdame Tedavi Protokollerinin Dağılımı

MPA Tedavi Aşaması	Tedavi Protokolü	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
İndüksiyon	Siklofosfamid	5	55,6
	Mikofenolat mofetil (MMF)	2	22,2
	Rituksimab	2	22,2
İdame	Rituksimab	3	33,3
	Mikofenolat mofetil (MMF)	3	33,3
	Rituksimab + Azatiopürin	1	11,1
	Azatiopürin	1	11,1
	MMF + Azatiopürin	1	11,1

MPA tanılı 9 hastanın indüksiyon tedavisinde en sık 5 hastada (%55,6) siklofosfamid kullanılmıştır. İdame tedavisinde ise 3 hastada (%33,3) rituksimab ve 3 hastada (%33,3) mikofenolat mofetil tercih edilmiş, 3 hastada (%33,3) kombinasyon veya alternatif idame rejimleri uygulanmıştır.

Tablo 32. EGPA İndüksiyon ve İdame Tedavi Protokollerinin Dağılımı

EGPA Tedavi Aşaması	Tedavi Protokolü	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
İndüksiyon	Siklofosfamid	3	100
İdame	Azatiopürin	2	66,7
	Rituksimab	1	33,3

EGPA tanılı 3 hastanın tamamında (%100) indüksiyon tedavisinde siklofosfamid kullanılmıştır. İdame tedavisinde 2 hastada (%66,7) azatiopürin, 1 hastada (%33,3) rituksimab tercih edilmiştir.

Tablo 33. Renal Tutulumu olan ve Olmayan Hastaların İndüksiyon Tedavilerinin Karşılaştırılması

Renal Tutulum	Siklofosfamid n (%)	Rituksimab n (%)	MMF n (%)	Toplam n
Renal −	6 (54,5)	3 (27,3)	2 (18,2)	11
Renal +	18 (64,3)	6 (21,4)	4 (14,3)	28
Toplam	23 (59,0)	10 (25,6)	6 (15,4)	39

Renal tutulum varlığına göre indüksiyon tedavisi tercihleri karşılaştırıldığında, renal tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında kullanılan indüksiyon tedavileri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,782).

Renal tutulum varlığına göre indüksiyon tedavilerinin dağılımı hem genel hem de alt tiplere göre incelendiğinde, renal tutulumu olan ve olmayan hastalarda en sık tercih edilen ajan siklofosfamid olmuştur.

Tablo 34. Renal Tutulumu Olan ve Olmayan Grubun İdame Tedavilerinin Dağılımı

	Rituksimab	MMF	Azatiyoprin	Kombinasyon	Leflunomid	İdameye geçilmedi	Takibi bıraktı	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n
Renal (−)	0 (0,0)	4 (36,4)	4 (36,4)	2 (18,2)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	11
Renal (+)	10 (35,7)	6 (21,4)	4 (14,3)	6 (21,4)	1 (3,6)	0 (0,0)	1 (3,6)	28
Toplam	10 (25,6)	10 (25,6)	8 (20,5)	8 (20,5)	1 (2,6)	1 (2,6)	1 (2,6)	39

Not: İdame tedavileri renal tutulum durumuna göre tanımlayıcı olarak sunulmuştur.

Renal tutulum varlığına göre idame tedavileri değerlendirildiğinde, her iki grupta da farklı ajanların kullanıldığı görüldü. Renal tutulumu olan hastalarda rituksimab kullanım oranı sayısal olarak daha yüksekken, renal tutulumu olmayan grupta MMF ve azatiyoprin kullanımının daha sık olduğu izlendi. Genel olarak renal tutulum varlığının idame tedavi seçimini belirleyen ayırt edici bir faktör olmadığı düşünülerek analizler tanımlayıcı olarak sunuldu. Renal tutulum varlığına göre idame tedavi tercihlerinin dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,072).

Tablo 35. Kreatinin Tedavi Sonrası Değişimi

İndüksiyon Tedavisi	Kreatinin azalma / stabil n (%)	Kreatinin artış / diyalize başlama n (%)	Toplam
Siklofosfamid	11 (73,3)	4 (26,7)	15
MMF	4 (100)	0 (0,0)	4
Rituksimab	2 (66,7)	1 (33,3)	3
Toplam	17	5	22

Not*: Prognostik sonuç, kreatinin düzeyinde azalma veya stabil seyir gösteren hastalar "iyileşen/stabil", kreatinin düzeyinde artış saptanan veya izlem sırasında diyalize başlanan hastalar ise "kötüleşen" olarak sınıflandırılarak değerlendirilmiştir.*

Renal tutulum nedeniyle değerlendirilen 28 hastanın 22'si akut böbrek hasarı ile başvururken, 3 hastanın önceden bilinen kronik böbrek hastalığı nedeniyle tanı anında rutin diyaliz gereksinimi mevcuttu. Altı aylık izlem sonunda 17 hastada kreatinin düzeyinde azalma veya stabil seyir izlenirken, 5 hastada kreatinin düzeyinde artış veya izlem sırasında diyalize başlama saptandı. Toplam 6 hastada diyaliz öyküsü bulunmakta olup, bunların 3'ü tanı anında rutin diyalize bağlanan hastalar, 2'si ilk iki ay geçici diyaliz alan hastalar ve 1'i izlem sürecindeki 6.ayda diyalize başlanan olguydu. İndüksiyon tedavisine göre kreatinin düzeyindeki değişim değerlendirildiğinde, 22 hastanın 17'sinde kreatinin düzeyinde azalma veya stabil seyir izlenirken, 5 hastada kreatinin düzeyinde artış veya izlem sırasında diyalize başlama saptandı. Tedavi grupları ile ikili prognostik sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05).

Tablo 36. Proteinürisi Olan Renal Tutulumlu Hastalarda İndüksiyon Tedavisine Göre 6. Aydaki Proteinüri Değişimi

6. ay Sonuç / Tedavi	Siklofosfamid n (%)	Rituksimab n (%)	MMF n (%)	Toplam n (%)
Proteinüri azalan	11 (68,8)	2 (12,5)	3 (18,8)	16 (100)
Proteinüri artan	3 (50,0)	3 (50,0)	0 (0,0)	6 (100)
Toplam	14 (63,6)	5 (22,7)	3 (13,6)	22 (100)

Not: *Proteinürisi olan 24 hastadan, proteinüri ölçümü güvenilir değerlendirilemediği için tanı anında rutin hemodiyaliz alan 2 hasta analiz dışı bırakıldı. Altıncı aydan sonra hemodiyalize başlanan 1 hasta, 6. ay değerlendirmesi mevcut olduğundan analiz setine dahil edildi (n=22). Fisher-Freeman-Halton exact test.*

Renal tutulumlu hastalarda proteinürisi olan olguların (n=24) 6. ay değerlendirmesinde, analize dahil edilen 22 hastanın 16'sında (%72,7) proteinüri azaldı, 6'sında (%27,3) ise arttı. Proteinürisi azalan hastalarda indüksiyon tedavisi dağılımı sırasıyla siklofosfamid %68,8, rituksimab %12,5 ve MMF %18,8 iken; proteinürisi artan grupta bu oranlar %50, %50 ve %0 olarak izlendi. Tedavi türleri arasında başlangıca göre 6. aydaki proteinüri değeri değişimi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,230).

Tablo 37. Proteinürisi Azalan Hastalarda Başlangıç ve 6. Aydaki 24 Saatlik Proteinüri Düzeyleri (n=16)

Zaman	Proteinüri mg/gün
Başlangıç	800 (419,5-1189)
6. ay	286 (120,5-503,5)

Not: *Değerler medyan (Q1–Q3) olarak verilmiştir. Başlangıç ve 6. ay proteinüri düzeyleri Wilcoxon signed-ranks test ile karşılaştırılmıştır (p<0,001).*

Proteinürisi azalan 16 hastada başlangıç medyan proteinüri değeri 800 mg (IQR: 419,5–1189) iken, 6. ayda medyan değer 286 mg **(**IQR: 120,5–503,5) olarak bulundu. Wilcoxon signed-ranks testi ile yapılan analizde bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu **(**p<0,001**).**

Tablo 38. Proteinürisi Azalan Hastalarda 6. Ay Proteinüri Düzeylerinin Dağılımı

6. ay Proteinüri Düzeyi	n	%
<500 mg	12	75
500–1000 mg	3	18,8
>1000 mg (sınırlı gerileme)	1	6,2

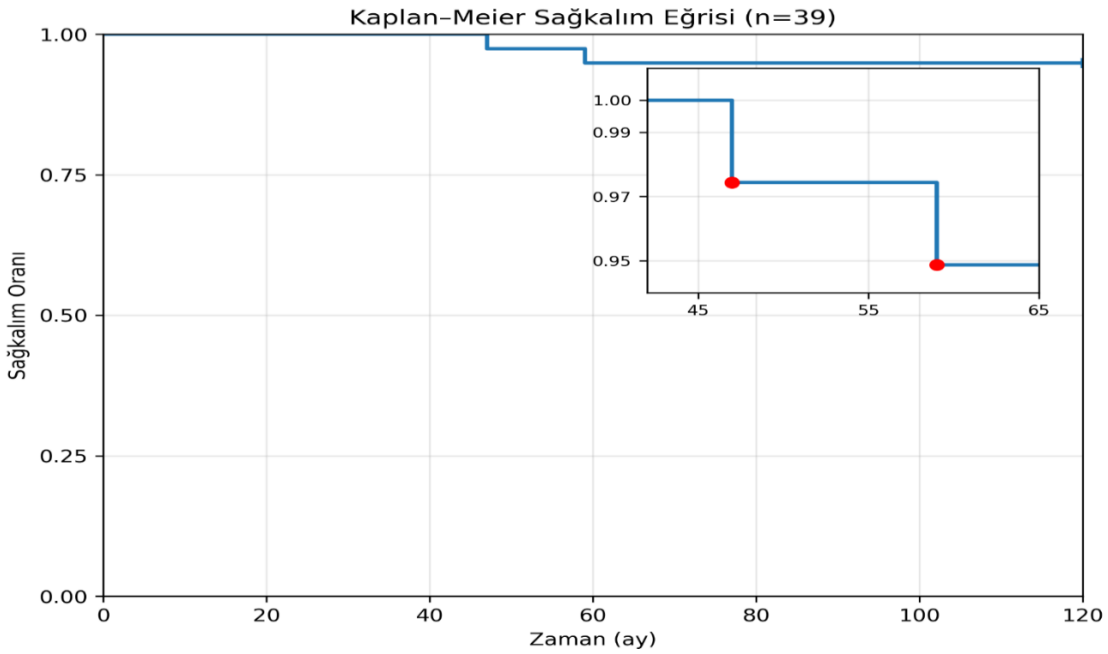
Alt grup analizi yapıldığında hastaların %75'i 6. ayda 500 mg altına, %18,8'i 500–1000 mg aralığına**,** %6,2'si ise >1000 mg düzeyine gerilemiştir.

6. Sağkalım ve Klinik Seyir

Çalışmamıza dahil edilen 39 hastanın 2'si (%5,1) izlem sürecinde eksitus olmuştur. Her iki hasta da erkek olup granülomatöz polianjit (GPA) tanısı taşımaktadır. İndüksiyon tedavisi olarak her iki hastaya da siklofosfamid uygulanmış; idame tedavisinde 1 hastada mikofenolat

mofetil, diğerinde azatiyopürin kullanılmıştır. Kaybedilen hastaların her ikisinde de akciğer tutulumu mevcut olup, birinde renal tutulum, birinde cilt tutulumu ve her ikisinde polinöropati saptanmıştır. Ayrıca her iki hasta da sigara kullanıcısıdır; birinde hipertansiyon mevcuttur. Diyabet öyküsü ise her iki hastada da bulunmamaktadır. Kaybedilen hastalardan biri tanı tarihinden yaklaşık 3 yıl 11 ay, diğeri ise yaklaşık 4 yıl 11 ay sonra kaybedilmiş olup, her iki olguda da ölüm nedeni pnömoni kaynaklı sepsis olarak kaydedilmiştir.

Takibi bırakan 1 hasta hariç tutulduğunda, hayatta kalan 36 hastanın medyan takip süresi 43 ay (IQR: 24–94) olarak hesaplanmıştır



Şekil 8. Kaplan–Meier yöntemi ile hesaplanan sağkalım eğrisi (n=39)

Not: *Sağkalım eğrisi Kaplan–Meier yöntemi ile oluşturulmuş olup, dikey işaretler sansürlenen gözlemleri göstermektedir. Ana grafik 0–1 aralığında sunulmuş, sağkalımda meydana gelen küçük değişimlerin daha net görülebilmesi amacıyla eksitusların gerçekleştiği dönem inset grafikte büyütülerek gösterilmiştir.*

Kaplan–Meier sağkalım analizine göre çalışma kohortunda 1. ve 3. yıllarda sağkalım oranı %100 olarak hesaplandı. Dördüncü yıl sonunda bir olgunun eksitus olmasıyla sağkalım oranı %97,4'e, beşinci yıl sonunda ikinci eksitus ile %94,9'a geriledi. İzlem süresi boyunca medyan sağkalım süresine ulaşılamadı.

5. TARTIŞMA

5.1. Çalışma Bulgularının Literatürle Karşılaştırılması ve Klinik Yorumlar

Bu bölümde, çalışmamızda ANCA ilişkili vaskülit tanısıyla takip edilen hastalara ait demografik, klinik, laboratuvar ve tedavi verileri özelinde elde edilen bulgular; güncel literatür ışığında değerlendirilip tartışılacaktır. Organ tutulumları, laboratuvar parametrelerindeki değişim, tedaviye verilen yanıt ve sağkalım verileri üzerinden, klinik pratikteki yeri ve potansiyel prognostik belirteçler tartışılmıştır. Ayrıca çalışmamızın özgün yönleri, sınırlılıkları ve gelecek çalışmalara katkı sağlayabilecek çıkarımlar da ele alınacaktır.

5.2. Demografik Özellikler (Yaş ve Cinsiyet) – Literatür Karşılaştırması

Çalışmamıza dahil edilen 39 hastanın yaş ortalaması 59,0 yıl olup, hastaların 21'i (%53,8) erkek, 18'i (%46,2) kadındı. Alt tip dağılımı incelendiğinde, Granülomatöz Polianjit (GPA) 27 hasta (%69,2) ile en sık görülen form iken, Mikroskopik Polianjit (MPA) 9 hasta (%23,1) ve Eozinofilik Granülomatöz Polianjit (EGPA) 3 hasta (%7,7) olarak saptandı. Çalışmamızda tanı grupları yaş ortalamaları incelendiğinde, GPA hastalarının yaş ortalaması 56,63 ± 16,06 yıl (medyan 60, min–maks 22–80), MPA hastalarının 63,22 ± 12,2 yıl (medyan 63, min–maks 45–85) ve EGPA hastalarının 67,67 ± 10,41 yıl (medyan 71, min–maks 56–76) olarak saptandı.

ANCA ilişkili vaskülitler çoğunlukla orta-yaş ve ileri yaş dönemlerinde tanı almaktadır. Watts ve ark. tarafından yapılan çalışmada, GPA ve MPA olgularının en sık 65–74 yaş aralığında görüldüğü bildirilmiştir. GPA hastalarının tanı yaşının genellikle orta yaş grubunda olduğu, MPA olgularının ise daha ileri yaşlarda ortaya çıktığı belirtilmektedir [39]. Bizim çalışmamızda GPA, MPA ve EGPA hastalarının yaş ortalamasının literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Zhu ve ark.'nın çalışmasında 84 ANCA ilişkili vaskülit hastasının 51'i erkek, 33'ü kadın olarak bildirilmiş olup, çalışmamızdaki erkek ağırlığı ile paralellik gösterir [18]. Çalışmamızda 27 GPA hastasının 16'sı (%59,3) erkek olup hafif erkek dominansı izlendi. Scott ve ark.'nın ANCA-GN kohort çalışmasında da erkek/kadın oranı 1.0/0.9 olarak bildirilmektedir, Aynı çalışmada alt tip dağılımında MPA kadınlarda (%69,6) erkeklere (%62,4) göre daha yüksek oranda görülmüş, GPA ise erkeklerde (%31,4) kadınlara (%22,5) göre daha sık bulunmuştur; ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir [20].Bu veriler ışığında,

çalışmamızdaki cinsiyet dağılımı literatürde sıkça bildirilen "hafif erkek predominansı" eğilimiyle uyumludur.

5.3. Klinik Bulgular – Alt Tip Bazlı Organ Tutulumları ve Literatür Karşılaştırması

Çalışmamızda organ tutulumları alt tiplere göre değerlendirildiğinde:

- **KBB Tutulumu**

Çalışmamızda KBB tutulumu 39 hastanın 24'ünde (%61,5) saptandı. Alt tip dağılımı incelendiğinde, GPA hastalarında %77,8, EGPA'da %33,3 ve MPA'da %22,2 oranında KBB tutulumu görüldü; bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p = 0,006).En sık görülen buğular ise sırasıyla sinüzit, nazal kurut, işitme kaybı olarak görüldü. Literatürde de benzer sonuçlar bildirilmiştir. Wojciechowska ve ark.'nın çalışmasında GPA hastalarının %85,3'ünde, MPA hastalarının ise %56,5'inde KBB tutulumu saptanmıştır [15]. Moura ve ark. GPA'nın özellikle nazal kurut, epistaksis, sinüzit, otit ve işitme kaybı gibi KBB bulguları ile karakterize olduğunu vurgulamıştır [21]. Ayrıca Iudici ve ark.'nın çocukluk başlangıçlı ANCA ilişkili vaskülitleri değerlendirdikleri meta-analizde, GPA hastalarında KBB tutulumunun en sık klinik bulgu olduğu, MPA'da ise nadiren görüldüğü rapor edilmiştir [22]. Buna ek olarak, çalışmamızda subglottik stenoz saptanan 2 olgunun tamamının GPA tanılı olması, GPA'nın destrüktif üst havayolu tutulumuna yatkın klinik spektrumu ile uyumludur. Literatürde subglottik stenozun GPA için karakteristik ve klinik açıdan önemli bir KBB bulgusu olduğu, GPA'da diğer alt tiplere kıyasla daha sık izlendiği bildirilmektedir [21,22]. Wojciechowska ve ark.'nın çalışmasında GPA hastalarında subglottik stenoz oranının yaklaşık %5 düzeyinde rapor edilmiş olması, çalışmamızda saptanan bulguların literatürle uyumlu olduğunu göstermektedir [15]. Bulgularımız, GPA'da KBB tutulumunun baskın olduğunu, MPA'da ise oldukça düşük oranlarda izlendiğini ortaya koyması bakımından literatür ile uyumludur.

- **Akciğer Tutulumu**

Çalışmamızda akciğer tutulumu 39 hastanın 35'inde (%89,7) saptanmıştır. Alt gruplara bakıldığında EGPA hastalarının tamamında (%100), GPA hastalarının %88,9'unda ve MPA hastalarının %88,9'unda akciğer tutulumu izlendi; gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştı (p=0,831). Literatürde de akciğer tutulumu ANCA ilişkili vaskülitlerde en sık organ tutulumlarından biri olarak rapor edilmiştir.Alveolar Hemoraji 1 GPA hastasında (%2,9) mevcut olup en sık bulgu nodül (%57,1) ve buzlu cam (%71,4) bunları takip eden bulgunun ise

11 hasta ile (%31,4) hemoptizi olduğu saptandı. Potentas-Policewicz ve ark., GPA olgularında diffüz alveoler hemoraji sıklığının %8,8 ile %36 arasında değiştiğini bildirmiştir [23]. Ikeda ve ark. ise hem PR3-ANCA hem MPO-ANCA pozitif GPA hastalarında torasik tutulumun evrensel olduğunu ve en sık görülen bulgunun akciğer nodülleri olduğunu rapor etmiştir [24]. Bulgularımız, literatürde bildirilen yüksek akciğer tutulumu oranlarıyla uyumlu olup, alt tipler arasında benzer dağılım göstermesiyle de dikkate değerdir. Ayrıca çalışmamızda 17 hastanın sigara kullandığı ve bu hastaların tamamında (%100) akciğer tutulumu saptanması da sigaranın akciğer bulgularını artırdığını ve progonozu kötü etkileyebileceğini düşündürmektedir.

- **Böbrek Tutulumu**

Çalışmamızda böbrek tutulumu 28 hastada (%71,8) saptandı. Alt tipler incelendiğinde GPA'da 21 hastada (**%**77,8)**,** MPA'da 6 hastada (%66,7) ve EGPA'da 1 hastada (%33,3) renal tutulum izlendi ve görüldüğü üzere en yüksek oran GPA da saptandı; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştı (p=0,196).

Doreille ve ark. GPA hastalarının yaklaşık %70'inde böbrek tutulumu görüldüğünü, MPA'da ise renal tutulumun neredeyse evrensel bir özellik olduğunu bildirmiştir [25]. Reggiani ve ark. EGPA'da renal tutulumun görece nadir olduğunu, yaklaşık %25 sıklıkta izlendiğini vurgulamıştır [26]. Moiseev ve ark. ise geniş kohort çalışmalarında böbrek tutulumunun GPA'da %70, MPA'da ise %100'e yakın oranlarda görüldüğünü rapor etmiştir [27]. Geetha ve ark. ANCA ilişkili vaskülitlerde EGPA için renal tutulum oranını yaklaşık %20 olarak bildirmiştir [28]. Renal tutulumun alt tiplere göre dağılımı incelediğinde görüldüğü üzere literatürle uyumlu bulgular saptanmıştır.

Tanı anı serum kreatinin düzeyleri tanımlayıcı olarak değerlendirildiğinde, MPA tanılı hastaların GPA ve EGPA gruplarına kıyasla daha yüksek kreatinin değerleri ile başvurduğu izlendi. Tanı anı serum kreatinin düzeyleri; renal tutulumun varlığı ve şiddeti, histopatolojik bulgular, başvuru zamanı ve eşlik eden klinik faktörlerden etkilenen çok değişkenli bir parametre olması nedeniyle alt tipler arasında istatistiksel karşılaştırmaya tabi tutulmamıştır. Literatürde MPA tanılı hastalarda renal tutulumun daha sık ve daha ağır seyirli olduğu, bu nedenle tanı anında serum kreatinin düzeylerinin diğer AAV alt tiplerine kıyasla daha yüksek olabildiği bildirilmiştir [46].

Çalışmamızda renal tutulum saptanan 28 hastanın 24'ünde (%85,7) proteinüri **ve** 18'inde (%64,3) hematüri mevcuttu. Molnár ve ark. ANCA ilişkili glomerülonefritlerde proteinüri ve

hematürinin en sık başvuru bulguları arasında yer aldığını vurgulamıştır [42]. Gioffredi ve ark. ise EGPA hastalarında renal tutulumun daha nadir olmakla birlikte, görüldüğünde izole idrar anomalilerinden(proteinüri, hematüri) hızlı progresif glomerülonefrite kadar geniş bir spektrumda seyredebileceğini bildirmiştir [29]. KDIGO 2021 kılavuzunda da hematürinin glomerüler hastalıkların kardinal bulgularından biri olduğu, eritrosit silendirleri veya akantositlerin varlığının inflamatuvar glomerülonefriti güçlü şekilde desteklediği belirtilmiştir [56]. Bulgularımız, proteinüri ve hematürinin ANCA ilişkili vaskülitlerdeki renal tutulumun temel klinik göstergeleri olduğuna dair literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda renal tutulum saptanan 28 hastanın 21'inde (%75) ultrasonografide grade 1–2 parankimal hastalık izlenirken, 7 hastada (%25) normal ultrason bulguları mevcuttu. Bu sonuç, ANCA ilişkili vaskülitlerde ultrasonografinin sıklıkla parankimal değişiklikleri ortaya koyabildiğini, ancak tanısal özgüllüğünün sınırlı olduğunu göstermektedir. Nitekim KDIGO 2021 kılavuzunda da AAV tanısının, klinik bulgularla birlikte laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemlerinin değerlendirilmesine dayandığı, fakat kesin tanı için böbrek biyopsisinin altın standart olduğu vurgulanmıştır [56]. Aynı kılavuzda, ANCA ilişkili glomerülonefritte en karakteristik klinik bulguların mikroskopik hematüri, eritrosit silendirleri ve genellikle orta düzeyde proteinüri (1–3 g/gün) olduğu belirtilmiştir[56]. Bizim çalışmamızda ultrasonografik bulguların bu laboratuvar anormallikleriyle paralellik göstermesi, USG her ne kadar prognostik değer taşımasa da renal tutulumun destekleyici bir göstergesi olabileceğini ortaya koymaktadır.

- **Periferik Sinir Sistemi Tutulumu**

Çalışmamızda periferik sinir sistemi (PSS) tutulumu 15 hastada (%38,5) saptandı. Alt gruplara göre EGPA hastalarının **t**amamında (%100), GPA hastalarının 11'inde (%40,7) ve MPA hastalarının 1'inde (%11,1) PSS tutulumu mevcuttu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştu (p=0,015**)**. Nöropati paterni incelendiğinde, PSS tutulumlu hastaların 12 sinde (%80,0) polinöropati mevcutken, mononöritis mültipleks 5'inde (%33,3) görülmüş olup en sık EGPA'da (%66,7)**,** MPA'da (%11,1), GPA'da ise daha düşük oranlarda (%7,4) izlendi.

Literatürde de benzer bulgular mevcuttur. Bischof ve ark. vaskülitik nöropatinin EGPA hastalarının %65'inde, MPA'nın %23'ünde ve GPA'nın %19'unda görüldüğünü bildirmiştir [30]. Zhang ve ark. EGPA'da nöropati paternlerini incelemiş, olguların %30'unda simetrik polinöropati**,** %16,4'ünde mononöritis multipleks saptamıştır [31]. Kawate ve ark. ise EGPA

ile ilişkili periferik nöropatinin özellikle ANCA pozitif olgularda %50–70 sıklıkta görüldüğünü ve çoğunlukla mononöritis multipleks paterninde seyrettiğini vurgulamıştır [32].Bizim çalışmamızda EGPA'da periferik nöropatinin %100 oranında görülmesi, literatürde bildirilen yüksek prevalans ile uyumludur. GPA ve MPA'da ise nöropati oranlarının daha düşük olması yine önceki çalışmaların bulgularıyla paralellik göstermektedir. Bu sonuçlar, periferik sinir sistemi tutulumunun özellikle EGPA için ayırt edici klinik bir özellik olduğunu bir kez daha desteklemektedir.

- **Kardiyak Tutulum (EKO ile anormal bulgu)**

Çalışmamızda kardiyak değerlendirmesi yapılan 39 hastanın 21'inde (%53,8) anormal EKO bulgusu (kapak yetersizlikleri, diyastolik disfonksiyon, aritmi, perikardiyal efüzyon) saptandı. Bu oran GPA'da 13 hastada **(**%48,1), MPA'da 6 hastada (%66,7) ve EGPA'da 2 hastada **(**%66,7) olarak izlendi. Literatürde de benzer şekilde, EGPA'da kardiyak tutulumun morbidite ve mortalitenin başlıca nedeni olduğu, miyokard enfarktüsü, perikardit veya kalp yetersizliği ile seyredebileceği belirtilmiştir [29]. Srikantharajah ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise, 26 EGPA hastasında miyokard tutulumu saptanmış ve kardiyak biyobelirteçlerden troponinin duyarlılığının %56 olduğu rapor edilmiştir [33]. Bulgularımız, kardiyak tutulumun özellikle EGPA'da öne çıktığını ve klinik seyri belirlemede önemli rol oynadığını göstermektedir.

5.4. Laboratuvar Bulguları – Tedavi Öncesi ve Sonrası Değişim

Anemi gözlenen 35 hastanın 11'inde (%31,4) son vizitte normal sınırlara dönüş olduğu, 24 hastada (%68,6) ise anormalliğin devam ettiği saptandı ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştu (p=0,006). Bu bulgular, tedaviyle birlikte aneminin düzeldiğini ve sistemik inflamatuvar yükün azaldığını göstermektedir. Literatürde de benzer sonuçlar bildirilmiştir. Kawamura ve ark., ANCA ilişkili renal vaskülitli tüm olgularda tanı anında anemi bulunduğunu ve ortalama hemoglobin düzeyinin 7,5 g/dL civarında olduğunu rapor etmiştir [34]. Shao ve ark. ise AAV hastalarının %73–92'sinde anemi izlendiğini, bunun kronik inflamasyon ve renal disfonksiyon ile ilişkili olduğunu vurgulamıştır [35].Bizim çalışmamızda MPA hastalarının diğer alt tiplere oranla daha derin anemisi olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bulgu daha önce de belirtilen MPA da sık renal tutulum ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

CRP yüksekliği gözlenen 32 hastanın 14'ünde (%43,8) son vizitte normal sınırlara dönüş olduğu, 18 hastada (%56,3) ise anormalliğin devam ettiği saptandı ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştu (p=0,013). Bu parametrelerdeki düşüş, tedavi sonrası inflamatuvar aktivitenin belirgin biçimde azaldığını göstermektedir. Korsten ve ark. CRP yüksekliğinin AAV'de sık görüldüğünü ve ağır renal fonksiyon kaybı ile ilişkili olduğunu belirtmiştir [36]. Wu ve ark. da AAV hastalarında CRP düzeylerinin anlamlı olarak yüksek bulunduğunu rapor etmiştir [37]. Ayrıca Dagostin ve ark. CRP düzeylerinin mortalite ile bağımsız şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir [38].

Lökositoz bulunan 26 hastanın 19'unda (%73,1) son vizitte normal sınırlara dönüş olduğu, 7 hastada (%26,9) ise anormalliğin devam ettiği saptandı ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştu (p<0,001). Bu sonuçlar tedavi sonrası inflamatuvar yükün baskılandığını göstermektedir.

5.5. Komorbiditeler ve Klinik/Laboratuvar Bulgularla İlişkisi

Çalışmamızda hastaların önemli bir kısmında hipertansiyon ve diyabetin mevcut olduğu, ayrıca sigara kullanımı ile akciğer tutulumu arasındaki ilişkinin dikkat çekici olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, komorbiditeler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmamakla birlikte, özellikle hipertansiyon, diyabet ve sigara kullanımının renal fonksiyonlar ve inflamatuvar belirteçler üzerinde etkili olabileceği gözlenmiştir. Bu bulgular literatürle uyumlu olup, AAV hastalarında komorbiditelerin hastalık yükünü artırabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde ki benzer sonuçlar şöyledir; Kronbichler ve arkadaşlarının çalışmasında tanı anında sigara kullanımının majör kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve koroner arter hastalığı öyküsü bulunan hastalarda takip süresince ek kardiyovasküler olay gelişme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir [41]. Rodríguez-Torres ve arkadaşları ise AAV'de kardiyovasküler olaylar açısından bağımsız prognostik faktörlerden birinin tanıdan sonraki 6. ayda hipertansiyon varlığı olduğunu bildirmiştir [43]. Ayrıca *Clinical Kidney Journal*'da yayımlanan bir editoryalde, AAV hastalarında kardiyovasküler hastalık riskinin genel popülasyona kıyasla yaklaşık %65 oranında daha yüksek olduğu, hipertansiyon ve dislipidemi gibi geleneksel risk faktörlerinin oldukça sık görüldüğü ve tanı sonrasında yeni gelişen hipertansiyon ve diyabetin izlenebileceği vurgulanmıştır [44]. Bu literatür verileri, çalışmamızda hipertansiyon, diyabet ve sigara kullanımının yüksek oranlarda saptanması ile

uyumludur; ancak örneklem büyüklüğünün sınırlı olması nedeniyle bu değişkenler açısından istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşılamamıştır.

Çalışmamızda renal tutulumu olan hastalarda hiperlipidemi anlamlı derecede daha sık saptanmış olup (p=0,037) tanı anı kreatin değerleri daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca hipertansiyonun renal tutulum grubunda daha yüksek oranda görüldüğü, ancak istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmadığı izlenmiş olup (p=0,073) hipertansiyonu olan renal tutulumlu hastalarda tanı anı-6.ay kreatinin seyrinin hipertansiyonu olmayan gruba göre daha iyi olduğu saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,016). Diyabet, sigara kullanımı ve koroner arter hastalığı açısından ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde de AAV hastalarında hipertansiyon ve diyabetin tanı sonrasında yeni gelişebileceği ve bu durumun renal bozukluğun şiddetiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bunun yanı sıra hipertansiyon ve dislipideminin AAV hastalarında kardiyovasküler olaylar açısından sık görülen ve önemli risk faktörleri olduğu vurgulanmaktadır [45].

Renal prognoz açısından değerlendirildiğinde, Moroni ve arkadaşlarının çalışmasında multivaryant analizde son dönem böbrek yetmezliği için bağımsız öngördürücüler arasında başvuru anında arteriyel hipertansiyon, yüksek serum kreatinin düzeyleri ve böbrek biyopsisinde %20'den az normal glomerül varlığı yer almıştır [46]. Ayrıca dislipideminin, endotelyal disfonksiyon ve renal parankimde lipid birikimi yoluyla kronik böbrek hasarının ilerlemesine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir [47]. Bizim çalışmamızda da renal tutulumu olan hastalarda hipertansiyon ve hiperlipidemi oranlarının daha yüksek, renal prognozun kötü seyretmesi bu literatür bilgileriyle uyumludur.

5.6. Tedavi Protokollerinin Kullanım Sıklığının Literatürle Karşılaştırılması

Kohortumuzda indüksiyon tedavisinde en sık siklofosfamid kullanılmıştır (24/39; %61,5); bunu rituksimab **(**9/39; %23,1**)** ve mikofenolat mofetil (MMF) **(**6/39; %15,4**)** izlemiştir. Alt tiplere göre dağılım GPA'da siklofosfamid 16 hasta (%59,3), ritüksimab 7 hastada (%25,9), mikofenolat mofetil 4 hastada (%14,8); MPA'da siklofosfamid 5 hastada (%55,6), ritüksimab 2 hastada (%22,2), mikofenolat 2 hastada (%22,2); EGPA'da ise siklofosfamid 3 hastada (%100) şeklindedir. Bu dağılım, organ/yaşamı tehdit eden AAV olgularında glukokortikoid ile birlikte rituksimab veya siklofosfamid ile indüksiyon öneren kılavuz yaklaşımıyla uyumludur [56]**.** RAVE çalışmasında rituksimabın ağır AAV'de indüksiyon için siklofosfamide en az eşdeğer olduğu ve relaps eden hastalıkta üstünlük gösterebildiği bildirilmiştir; merkezimizde

RTX'in ikinci sırada tercih edilmesi bu kanıtlarla tutarlıdır [64]**.** Mikofenolat mofetil, seçilmiş olgularda indüksiyon seçeneği olmakla birlikte, remisyon indüksiyonunda siklofosfamidden daha etkisiz bulunmamasına karşın relapsların daha sık görülebildiği rapor edilmiştir; bu nedenle bizde daha sınırlı kullanılmıştır [65]. Ayrıca merkezimizde MMF ile indüksiyon tercih edilen olgularda ortak belirleyiciler ileri yaş ve sık enfeksiyon öyküsü olup, tolerabilite gerekçesiyle MMF seçilmiştir**;** MYCYC çalışmasında MMF ile remisyon oranlarının siklofosfamide benzer bulunmasına karşın relaps riskinin daha yüksek bildirilmesi nedeniyle, bu hasta grubu yakın izlenmiştir [65].İdame döneminde en sık rituksimab (10/39; %25,6**)** ve Mikofenolat mofetil **(**10/39; %25,6**)** kullanılmış; azatiyoprin **(**8/39; %20,5**)** ve kombinasyon şemaları **(**7/39; %17,9**)** daha düşük oranlarda tercih edilmiştir. Kılavuzlar, remisyon sonrası idamede rituksimab veya azatiyoprini desteklemekte; MAINRITSAN verileri rituksimabın nüksleri önlemede azatiyoprinden üstün olduğunu göstermektedir **[**56,66]**.**

5.6.1.Alt Tiplere Göre İndüksiyon/İdame Tedavisi

GPA (n=27): İndüksiyonda siklofosfamid %59,3 (16/27), ritüksimab %25,9 (7/27) ve mikofenolat mofetil %14,8 (4/27**)** kullanılmıştır. İdamede mikofenolat mofetil %25,9, ritüksimab %22,2, AZA %18**,5** ve daha düşük oranlarda kombinasyon şemaları tercih edilmiştir. Bu dağılım, ağır GPA/MPA olgularında glukokortikoid + ritüksimab/ siklofosfamid ile indüksiyon, remisyon idamesinde ritüksimabın (alternatif olarak azatioprin/metotreksa**t**) önerildiği kılavuz yaklaşımıyla uyumludur [56,49].

MPA (n=9): İndüksiyon tedavisinde siklofosfamid %55,6 (5/9), rituksimab %22,2 (2/9) ve mikofenolat mofetil %22,2 (2/9) oranlarında uygulanmıştır; idame tedavisinde ise rituksimab %33,3, mikofenolat mofetil %33,3, azatiyoprin %11,1, rituksimab + azatiyoprin %11,1 ve mikofenolat mofetil + azatiyoprin %11,1 oranlarında kullanılmıştır. Merkezimizde mikofenolat mofetil ile indüksiyon tercih edilen olgularda belirleyici klinik gerekçeler ileri yaş ve sık enfeksiyon öyküsü olup, tolerabilite nedeniyle bu tercih yapılmıştır; bununla birlikte mikofenolat mofetil ile siklofosfamidin remisyon indüksiyonunda karşılaştırıldığı MYCYC çalışmasında mikofenolat mofetil ile daha yüksek relaps riski bildirildiğinden bu hasta grubu yakın izlenmiştir [67]. Genel olarak mikroskopik polianjiit alt grubundaki uygulamalar, glukokortikoid + rituksimab/siklofosfamid indüksiyon ve rituksimab/azatiyoprin temelli idame tedavisi önerileriyle örtüşmektedir [56,49].

EGPA (n=3): İndüksiyon tedavisinde siklofosfamid %100 (3/3) oranında kullanılmış; idame tedavisinde ise azatiyoprin %66,7 (2/3) ve rituksimab %33,3 (1/3) oranlarında uygulanmıştır. Kılavuzlarda aktif veya ağır eozinofilik granülomatoz polianjiit olgularında indüksiyon tedavisinde siklofosfamid veya rituksimabın uygun olduğu; aktif kardiyak tutulum varlığında siklofosfamidin tercih edilebileceği ve siklofosfamid ile remisyona giren hastalarda idame tedavisinde azatiyoprin, metotreksat veya mikofenolat mofetilin rituksimaba göre tercih edilebileceği belirtilmektedir. Bu doğrultuda, serimizde eozinofilik granülomatoz polianjiit indüksiyonunda siklofosfamidin ağırlıklı olarak kullanılması literatür ve kılavuz önerileri ile uyumludur [49].

Bu alt grup sonuçları, merkezimizin tedavi seçimlerinin güncel kanıt temelli önerilerle büyük ölçüde örtüştüğünü; indüksiyon tedavisinde rituksimab ve siklofosfamid, idame tedavisinde rituksimab ve azatiyoprin tercih edildiğini, seçilmiş olgularda ise mikofenolat mofetilin kullanıldığını göstermektedir. Ayrıca bu tedavi tercihlerinin yaş, enfeksiyon riski ve ilaç tolerabilitesi gibi klinik faktörler göz önünde bulundurularak rasyonel bir biçimde şekillendirildiği anlaşılmaktadır.

5.6.2.Renal Tutulumlu Hastalarda İndüksiyon ve İdame Tedavisi ve Yanıtı

Çalışmamızda renal tutulumlu olgularda indüksiyon tedavisinde siklofosfamidin daha sık kullaınıldığı, idame döneminde ise rituksimab ve MMF'in belirgin olarak tercih edildiği gözlenmiştir. Bu durum, son yıllarda uluslararası bilimsel derneklerin remisyon idamesinde rituksimabı birincil seçenek olarak önermeleri ile uyumludur [58]. Çalışmamızda renal tutulum varlığına göre indüksiyon tedavisi tercihleri karşılaştırıldığında, renal tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında kullanılan ajanlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,782). Bu bulgu, KDIGO 2021 kılavuzunda AAV'de renal tutulum varlığının tek başına indüksiyon ajanı seçimini belirlemediği; siklofosfamid ve rituksimabın her ikisinin de uygun seçenekler olduğu ve tedavi tercihlerinin hastaya ve hastalığın şiddetine göre şekillendiği yönündeki önerilerle uyumludur [56]. Molnár ve arkadaşları da özellikle ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda rituksimabın tek başına kullanımına ilişkin randomize kontrollü çalışma verilerinin sınırlı olduğunu ve bu nedenle bu hasta grubunda siklofosfamidin sıklıkla tercih edilen indüksiyon ajanı olarak kaldığını vurgulamışlardır [42]. Renal yanıtın değerlendirilmesinde en önemli kriterin eGFR'de düzelme olduğu, kreatinin gerilediği, proteinüri ve hematürinin ise aktif hastalığı ya da kronik parankimal hasarı yansıtabilmesi nedeniyle sınırlı değer taşıdığı belirtilmektedir. Ayrıca klinik çalışmalarda 3–6 ay arasındaki

değerlendirme, indüksiyon tedavisinin etkinliğini araştırmak için yaygın biçimde kullanılmaktadır [73]. İdame tedavisinde azatiyoprin, rituksimab ve mikofenolat gibi ajanların bireyselleştirilmiş şekilde seçilmesi ve süresinin hastaya göre ayarlanması gerektiği vurgulanmaktadır [74]. Bizim çalışmamızda indüksiyon tedavisine göre kreatinin düzeyindeki değişim değerlendirildiğinde, 22 hastanın 17'sinde kreatinin düzeyinde azalma veya stabil seyir izlenirken, 5 hastada kreatinin düzeyinde artış veya izlem sırasında diyalize başlama saptandı. Tedavi grupları ile ikili prognostik sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmasa da ($p>0,05$) klasik ANCA Renal Risk Skoru'nun (ARRS) 2023 yılında güncellenerek AKRiS adıyla klinik ve histopatolojik parametreleri entegre ettiği ve tedavi sonrası böbrek fonksiyonlarının da eklenmesiyle uzun dönem prognozu öngörme gücünün arttığı gösterilmiştir [75]. Bizim çalışmamızda da tedavi seçimlerinin dağılımı ve renal yanıtın 6. ay değerlendirmesi, bu güncel literatür bulgularıyla uyumlu bir görünüm sergilemektedir.

5.6.2.1Proteinüri Yanıtı

Bizim kohortumuzda proteinüride düzelme oranı %72,6 olup, Brix ve ark.'nın çalışmasında vurgulandığı gibi 6. ay proteinüri düzeyleri böbrek sağkalımı açısından belirleyici kabul edilmektedir [71]. Ayrıca, Watanabe ve ark.'nın belirttiği gibi indüksiyon tedavisi sonrası devam eden proteinüri olumsuz renal ve yaşam prognozu ile ilişkili bulunmuştur [72].

İndüksiyon tedavisini takiben 6. ayda proteinüride saptanan anlamlı azalma ve olguların önemli bir kısmının <500 mg/gün düzeyine inmesi, KDIGO'nun proteinüriyi A1–A3 bantlarında sınıflandıran şemasıyla düşünüldüğünde A3 (>500 mg/gün) eşiğinin altına geçişi işaret etmektedir [56]. Tampe ve arkadaşlarının çalışmasında, AAV-GN'de proteinürinin sistemik hastalık aktivitesinden de etkilenerek normal glomerül fraksiyonundaki azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [68]. Bu sebepler indüksiyon tedavisi sonrası hastalarda proteinüri azalması sistemik hastalık aktivitesinin azaldığını düşündürmektedir. Van Daalen ve arkadaşları, proteinürinin renal prognoz için belirteç niteliği taşıdığını ve podosit anormallikleriyle ilişkili olabileceğini bildirmiştir [69]. Chalkia ve arkadaşlarının CKJ'deki çalışması ise 6. aydaki persistan albuminürinin böbrek sağkalımıyla ilişkili bir takip parametresi olarak önemini vurgulamaktadır [70]. Bizim çalışmamızda da 6. ay proteinüri değerlendirmesinde elde edilen bulgular, proteinürinin renal prognozu öngörmedeki önemini desteklemekte ve literatürde farklı çalışmalarda ortaya konan sonuçlarla uyum göstermektedir.

6. Sağkalım ve Prognoz

Çalışmamızda 39 hastanın 2'si (%5,1) izlem sürecinde kaybedilmiş olup, her iki olguda da granülomatoz polianjiit tanısı mevcuttu. Kaplan–Meier analizine göre 1. ve 3. yıllarda sağkalım oranı %100 bulunmuş, dördüncü yılda bir ölüm ile %97,4'e ve beşinci yılda ikinci ölüm ile %94,9'a gerilemiştir. Medyan sağkalım süresine ulaşılamamış olup, bu durum izlem süresi boyunca mortalite oranının düşük ve olay sayısının sınırlı olması ile ilişkilidir. Takibi bırakan 1 hasta hariç tutulduğunda, hayatta kalan 36 hastanın medyan takip süresi 43 ay (IQR: 24–94) olarak hesaplanmış olup, bu süre sağkalım analizinin orta–uzun dönem izlemi yansıttığını göstermektedir. Ölüm nedenlerinin pnömoni ve sepsis olması, ANCA ilişkili vaskülitte ciddi enfeksiyonların morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleri arasında yer aldığını bildiren Vassilopoulos ve arkadaşlarının sistematik derleme ve meta-analizi ile uyumludur [76]. Söz konusu çalışmada, immünsüpresif tedavi alan hastalarda ciddi enfeksiyonların önemli bir komplikasyon olduğu ve enfeksiyona bağlı ölümlerde pnömoni ve sepsisin öne çıktığı vurgulanmıştır. Her iki mortal olguda da akciğer tutulumu bulunması, pulmoner tutulumun prognozu olumsuz etkileyen önemli bir faktör olduğunu bildiren literatürle paralellik göstermektedir. Nitekim Biomedicines dergisinde yayımlanan bölgesel bir kohort çalışmasında, tüm mortal olguların pulmoner tutulumu olan hastalarda görüldüğü ve pulmoner tutulumun mortalite için bağımsız bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir [77]. Aynı çalışmada renal tutulum ve kreatinin yüksekliği de mortalite ile anlamlı ilişkili bulunmuş olup, böbrek fonksiyon bozukluğunun uzun dönem prognoz üzerinde belirleyici rol oynadığı belirtilmiştir [77]. Maalouli ve arkadaşları tarafından tanımlanan ve post-indüksiyon böbrek fonksiyon parametrelerini de içerecek şekilde güncellenen ANCA Kidney Risk Score (AKRiS), uzun dönem renal prognozu öngörmede yüksek ayırt edici güce sahiptir [75]. Çalışmamızda mortal seyreden her iki olguda da kreatinin düzeyinde belirgin artış izlenmesi, bu risk sınıflamasının klinik geçerliliği ile uyumlu bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Sonuç olarak, elde edilen sağkalım verilerimiz ve mortalite nedenleri, ANCA ilişkili vaskülitte enfeksiyon, pulmoner ve renal tutulumun prognostik önemini vurgulayan literatürle genel olarak uyumludur.

7. Sonuç ve Klinik Önem

Bu tez çalışmasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde ANCA ilişkili vaskülit (AİV) tanısıyla takip edilen toplam 39 hasta demografik özellikleri, klinik tutulum paternleri, laboratuvar bulguları, tedavi yaklaşımları ve sağkalım verileri açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, AİV'in heterojen klinik spektrumunu ortaya koymakla birlikte, özellikle bazı organ tutulumları ve laboratuvar parametrelerinin hastalık seyri ve prognoz açısından klinik olarak yol gösterici olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda hastaların çoğunluğunu erkek olgular oluşturmakta olup, en sık görülen alt tip granülomatoz polianjit (GPA) idi. Klinik değerlendirmede renal ve pulmoner tutulum en sık izlenen organ tutulumları olarak öne çıkmış; KBB, cilt ve nörolojik sistem tutulumları da anlamlı oranlarda saptanmıştır. Bu bulgular, AİV şüphesi olan hastalarda ayrıntılı fizik muayene ve sistematik organ değerlendirmesinin tanı sürecinde vazgeçilmez olduğunu bir kez daha ortaya koymaktadır.

Alt tiplere özgü klinik örüntüler değerlendirildiğinde, özellikle eozinofilik granülomatoz polianjit (EGPA) tanılı olgularda polinöropatinin belirgin sıklıkta görülmesi dikkat çekicidir. Bu durum, periferik nöropati ile başvuran ve eşlik eden astım öyküsü, eozinofili veya sistemik inflamasyon bulguları bulunan hastalarda EGPA olasılığının mutlaka akılda tutulması gerektiğini göstermektedir. Nörolojik bulguların, bazı AİV alt tiplerinde geç dönem komplikasyonlardan ziyade başlangıç veya baskın tutulum şeklinde ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır.

Granülomatoz polianjit tanılı hastalarda üst solunum yolu tutulumunun yalnızca hafif KBB semptomları ile sınırlı kalmayabileceği; nadir ancak klinik açıdan son derece önemli olarak subglottik veya trakeal stenoz gibi ciddi ve potansiyel olarak yaşamı tehdit edici havayolu tutulumlarıyla da başvurabileceği görülmüştür. Çalışmamızda KBB tutulumu olan GPA olguları arasında subglottik stenoz saptanmış olması, açıklanamayan dispne, stridor, ses kısıklığı veya tekrarlayan üst solunum yolu yakınmaları ile başvuran hastalarda GPA olasılığının göz ardı edilmemesi gerektiğini göstermektedir. Bu tür bulgularda erken havayolu değerlendirmesi ve multidisipliner yaklaşım hayati önem taşımaktadır.

Laboratuvar değerlendirmelerinde tanı anında olguların önemli bir kısmında yüksek C-reaktif protein düzeyleri ve anemi saptanmıştır. Aneminin yalnızca renal yetmezliğe bağlı değil, sistemik inflamasyonun bir yansıması olarak da sık görüldüğü izlenmiştir. Açıklanamayan anemi ve inflamatuvar belirteç yüksekliği ile birlikte çoklu sistem yakınmaları bulunan hastalarda, vaskülitlerin ayırıcı tanıda mutlaka değerlendirilmesi gerektiği bu çalışma ile bir kez daha ortaya konmuştur.

Renal tutulum, çalışmamızda en sık izlenen organ tutulumu olup, tanı anında hematüri, proteinüri ve kreatinin yüksekliği gibi temel idrar ve biyokimyasal bulguların büyük oranda mevcut olduğu görülmüştür. İzlem sürecinde immünsüpresif tedavi sonrası özellikle altıncı ayda kreatinin ve proteinüri düzeylerinde anlamlı düzelmeler izlenmiş; bu durum aktif vaskülitik inflamasyonun baskılandığını düşündürmüştür. Bununla birlikte bazı olgularda inflamatuvar belirteçlerin normalleşmesine rağmen kreatinin yüksekliği veya persistan proteinürinin devam etmesi, kronik parankimal hasarın hastalık prognozunu belirlemeye devam edebileceğini göstermektedir. Bu bulgu, klinik pratikte yalnızca laboratuvar parametrelerinin normalleşmesinin değil, uzun dönem organ fonksiyonlarının yakın izlenmesinin de kritik olduğunu vurgulamaktadır.

Pulmoner tutulumun mortalite ile ilişkili olması ve mortal seyreden olguların tamamında mevcut bulunması, akciğer tutulumunun AİV'de prognoz tayininde merkezi bir role sahip olduğunu göstermektedir. Bu nedenle açıklanamayan pulmoner infiltrasyonlar, hemoptizi, dispne veya radyolojik anormallikler ile başvuran hastalarda AİV olasılığı mutlaka göz önünde bulundurulmalı ve erken tanısal değerlendirme yapılmalıdır.

Tedavi yaklaşımları değerlendirildiğinde, indüksiyon tedavisinde en sık siklofosfamid kullanıldığı, bunu rituksimab ve seçilmiş olgularda mikofenolat mofetilin izlediği görülmüştür. Siklofosfamidin hızlı ilerleyen renal tutulumlu olgularda tercih edilmesi, rituksimabın ise daha yavaş seyirli hastalıkta veya siklofosfamid kontrendikasyonu bulunan hastalarda kullanılması, merkezimizin güncel kılavuzlarla uyumlu ve rasyonel bir yaklaşım benimsediğini göstermektedir. Yaşlı ve sık enfeksiyon öyküsü bulunan hastalarda mikofenolat mofetilin tolerabilite gerekçesiyle tercih edilmesi, tedavi kararlarının hasta özelliklerine göre bireyselleştirildiğini ortaya koymaktadır.

Sağkalım analizlerinde mortalitenin düşük olması dikkat çekici olup, kaybedilen olgularda pulmoner ve renal tutulumun birlikte bulunması literatürde tanımlanan prognostik risk

faktörleri ile uyumludur. Ölüm nedenlerinin pnömoni ve sepsis olması, immünsüpresif tedavi altındaki AİV hastalarında enfeksiyon riskinin yalnızca erken dönemde değil, uzun dönem izlemde de klinik kararları etkileyen temel bir unsur olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak bu tez çalışması, ANCA ilişkili vaskülitlerin yalnızca nadir ve kompleks hastalıklar olmadığını; doğru klinik yaklaşım, sistematik organ değerlendirmesi ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejileri ile yönetildiğinde sağkalımın anlamlı şekilde iyileştirilebileceğini, renal ve pulmoner tutulumun öncelikli değerlendirilmesi, polinöropati gibi nörolojik bulguların özellikle EGPA açısından uyarıcı kabul edilmesi, KBB tutulumunda subglottik veya trakeal stenoz gibi ciddi havayolu bulgularının gözden kaçırılmaması, laboratuvar parametrelerindeki düzelmenin aktif hastalık kontrolünü yansıtmakla birlikte kronik organ hasarının prognozu belirlemeye devam edebileceğinin akılda tutulması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu yönüyle çalışma, iç hastalıkları ve romatoloji hekimleri için AİV'nin tanı, izlem ve tedavi süreçlerinde pratik ve uygulanabilir klinik mesajlar sunmaktadır.

8. Çalışmanın Güçlü ve Kısıtlı Yönleri

Güçlü Yönler:

- Çalışmanın tek bir merkezde yürütülmesi sayesinde hasta takibi ve veri bütünlüğü korunmuştur.
- Klinik, laboratuvar ve görüntüleme verilerinin eksiksiz kaydedilmiş olması, alt tip bazında detaylı analiz yapılabilmesini sağlamıştır.
- Tüm hastaların aynı merkezde, benzer protokollerle izlenmiş olması, tedavi yanıtlarının karşılaştırılabilirliğini artırmıştır.
- Organ tutulumları, laboratuvar değişimleri ve prognoz faktörlerinin birlikte değerlendirilmiş olması, çalışmaya bütüncül bir bakış kazandırmıştır.

Kısıtlı Yönler:

- Retrospektif tasarım nedeniyle bazı klinik veriler hasta kayıtlarında eksik veya subjektif beyana dayalı olabilir.
- Örneklem sayısının görece küçük olması, özellikle alt tipler arası karşılaştırmalarda istatistiksel gücü sınırlamıştır.
- Tek merkezli olması, bulguların farklı coğrafi bölgelerdeki hasta populasyonlarına genellenebilirliğini kısıtlayabilir.
- Tedavi yanıtlarının değerlendirilmesinde relaps oranlarının hesaplanmamış olması, uzun dönem hastalık kontrolü açısından veri eksikliğine yol açmıştır

9. KAYNAKÇA

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. (2013). *2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides.* Arthritis Rheum, 65(1):1-11.

2. Yates M, Watts R. (2017). *ANCA-associated vasculitis.* Clin Med (Lond), 17(1):60-64.

3. Mann SK, et al. (2024). *Predictive utility of ANCA positivity and antigen specificity (for PR3 or MPO) as prognostic markers in AAV.* Front Immunol. 15:11184192.

4. Wawrzycka-Adamczyk K, Korkosz M, Musiał J, Wójcik K. (2024). *Relapse Predictors in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis.* Diagnostics, 14(17):1849.

5. Lundtoft C, et al. *The HLA region in ANCA-associated vasculitis.* RMD Open. **2024**;10(2):e004039

6. Dysgaard A, Staff NP. (2024). *Diagnosis and Treatment of Vasculitic Neuropathy.* Practical Neurology, April 2024: 20-27.

7. Hegazy MT, Ahmed H, Eltelety AM. ***ENT*** *manifestations of granulomatosis with polyangiitis: a review.* Vessel Plus. 2021;5:46. doi:10.20517/2574-1209.2021.52.

8. Collins MP, Kissel JT, et al. (2022). *ANCA-Associated Vasculitic Neuropathies: A Review.* Curr Opin Neurol, 35(5): 598-606.

9. Duarte AC, Souza AWS, de Carvalho JF. ***ANCA-associated vasculitis:*** *overview and practical issues for clinical practice.* Rev Bras Reumatol Engl Ed. 2023;63(2):139–153.

10. Lin W, et al. *Glomerular Immune Deposition in MPO-ANCA Associated Glomerulonephritis and Its Clinical and Prognostic Correlations.* Front Immunol. 2021;12:642661.

11. Damoiseaux J, Dähnrich C, Rasmussen N, et al. (2021). *ANCA Testing in Clinical Practice: From Implementation to Quality Control and Harmonization.* Front Immunol, 12:656796.

12.Wilde B, van Paassen P, Witzke O, Tervaert JW. (2011). *New pathophysiological insights and treatment of ANCA-associated vasculitis. Kidney Int,* 79(6):599–612.

13. Pagnoux C. (2016). *Updates in ANCA-associated vasculitis. Eur J Rheumatol,* 3(3):122–133.

14. *Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis* – **RadiologyKey.**

15. Wojciechowska, J., Krajewski, W., Kręcicki, T., & Szczepański, M. J. (2018). *Clinical characteristics of patients with granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: a single-center experience*. *Reumatologia*, 56(1), 22–28.

16. Quartuccio L, et al. (2023). *Unmet needs in ANCA-associated vasculitis. Front Immunol*, 14:1112899.

17. Ellis CL, et al. *Validation of the new classification of pauci-immune glomerulonephritis in a United States cohort and its correlation with renal outcome.* BMC Nephrol. 2013;14:210.

18. Zhu, Q., et al. (2022). *Relationship Between Gender and 1-Year Mortality in ANCA-Associated Vasculitis Patients: A Single-Center Retrospective Analysis and Meta-Analysis*. *Frontiers in Medicine*.

19. Liao QQ, et al. (2022). *Long-Term Prognostic Factors in Patients with ANCA-Associated Vasculitis.* Front Immunol, 13:913667.

20. Scott, J., et al. (2021). *A cohort study to investigate sex-specific differences in ANCA-associated glomerulonephritis outcomes.* Scientific Reports, 11:13080.

21. Moura, M., Padoan, R., Berti, A., & Moiseev, S. (2022). *Ear, nose, and throat in ANCA-associated vasculitis: a comprehensive review.* Exploration of Medicine, 3, 480–492.

22. Iudici, M., Puéchal, X., Quartier, P., & Guillevin, L. (2016). *Childhood-onset granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: a national cohort study*. Orphanet Journal of Rare Diseases, *11, 96.*

23. Potentas-Policewicz M, et al. (2024). *Granulomatosis with polyangiitis: clinical characteristics and prognosis of patients with diffuse alveolar hemorrhage*.

24. Ikeda S, et al. (2015). *Comparative investigation of respiratory tract involvement in GPA between PR3-ANCA and MPO-ANCA cases.*

25. Doreille V, et al. (2021). *Renal involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis.*

26. Reggiani F, et al. (2023). *Renal involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis.*

27. Moiseev S, et al. (2017). *End-stage renal disease in ANCA-associated vasculitis.* Nephrol Dial Transplant, 32(2):248-253.

28. Geetha D, et al. (2020). *ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020*. Am J Kidney Dis, 75(1):124-137.

29. Gioffredi A, et al. *Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an overview.* Front Immunol. **2014**;5:579.

30. Bischof A, Papakonstantinou E, Fiedler J, et al. *Peripheral Neuropathy in ANCA-associated Vasculitis: Insights from the German Network on Systemic Vasculitides (GNSV).* Arthritis Care Res (Hoboken). **2019**;71(2):187-195.

31. Zhang Z, Zhao J, Sun F, et al. *Clinical Characteristics of Peripheral Neuropathy in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in China*. J Inflamm Res. **2020**;13:551-559.

32. Kawate K, Fujii T, et al. *A case of refractory peripheral neuropathy associated with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis successfully treated with mepolizumab*. *Front* Immunol/Journal of Cutaneous Immunology and Allergy. **2024**; Article 12776.

33. Srikantharajah T, Panoulas V, Gargani L, et al. *Cardiac Involvement in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis.* Rheumatology (Oxford). **2025**;64(2):603–612.

34. Kawamura T, et al. *Anaemia is an essential complication of ANCA-associated renal vasculitis.* BMC Nephrol. **2017**;18:337.

35. Shao N, et al. *Dual immunomodulatory and hematologic,* Front Immunol. **2025**;16:1600250.

36. Korsten P, et al. *C-Reactive Protein Levels Are Associated with Complement C4 Deposits and Interstitial Arteritis in ANCA-Associated Renal Vasculitis.* Int J Mol Sci. **2023**;24(4):3072.

37. Wu KL, et al. *The plasma level of mCRP is linked to cardiovascular disease in ANCA-associated vasculitis.* Arthritis Res Ther. **2020**;22:287.

38. Dagostin MA, et al. *Mortality predictors in ANCA-associated vasculitis.* Medicine (Baltimore). **2021;**100(52):e28395.

39. Jin Y, et al. *Low platelet count at diagnosis of ANCA-associated vasculitis is correlated with severity of disease and renal prognosis.* Clin Rheumatol. **2024;**43:1159–1168.

40. Drynda S, et al. *Neutrophils and Platelets as Key Players in the Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis and Potential Sources of Disease Activity Biomarkers.* **Diagnostics. 2025**;15(15):1905.

41. Kronbichler A, Jayne D, Ederer J, Mayer G, Anders HJ, Comarmond C, Merkel PA. *Comorbidities in ANCA-associated vasculitis. Annals of the Rheumatic Diseases.* **2020**;79(10): e135.

42. Molnár A, Studinger P, Ledó N. *Diagnostic and Therapeutic Approach in ANCA-Associated Glomerulonephritis: A Review on Management Strategies.* Front Med (Lausanne). **2022**;9:884188.

43. Rodríguez Torres A, et al. *Cardiovascular disease and mortality in ANCA-vasculitis***.** *Nephrology Dialysis Transplantation***. 2022**;37(Suppl 3): gfac066.081.

44. McAdoo SP, et al. *Cardiovascular disease and ANCA-associated vasculitis: are we missing a beat?* Clinical Kidney Journal. 2022;15(6): 1041-1044.

45. Floyd L, et al. *Cardiovascular disease and ANCA-associated vasculitis: are we missing a beat?* Clin Kidney J. **2022**; sfac009.

46. Moroni G, et al. *Predictors of renal survival in ANCA-associated vasculitis.* Clin Exp Rheumatol. 2015;33(2 Suppl 89):S-54–S-60.

47. Lim CC, et al. *Changes in metabolic parameters and adverse outcomes in glomerular disease cohorts.* Kidney Res Clin Pract. 2020;39(5):476-488.

48. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Craven A, Judge A, et al. *2022 ACR/EULAR Classification Criteria for GPA, MPA, and EGPA. Ann Rheum Dis.* 2022;81(3):315-320. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221795.

49. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Craven A, Judge A, et al. *2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of ANCA-Associated Vasculitis*. Arthritis Rheumatol. 2021;73(8):1366–1383.

50. Gozzi L, Cozzi D, Moroni C, Danti G, Mazzoni LN, Miele V. *Lung Involvement in Pulmonary Vasculitis: A Radiological Review.* Diagnostics. 2024;14(13):1416.

51. Palmucci S, Torrisi SE, Vindigni V, Mauro LA, Failla G, Lombardo FP, Vancheri C, Basile A. *Pulmonary Vasculitides: A Radiological Review.* Diagnostics. 2021;11(1):2318.

52. Abdel-Halim MRE, Elgarhy LH, Abdel-Raheem YF. *Cutaneous manifestations of ANCA-associated vasculitis: a review.* Vessel Plus. 2022;6:46.

53. Pakbaz M., et al. (2020). *Cardiac involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: imaging findings and clinical implications.* J Clin Med, 9(6):1832.

54. Schmidt WA. Role of ultrasound in the understanding and management of vasculitis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2014;6(2):39–47.

55. Panikkath D, Saladi L, Nugent K. *Diffuse alveolar hemorrhage***.** *Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles.* 2015;3(9):27-32.

56. KDIGO ANCA Vasculitis Work Group. ***KDIGO 2024*** *Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)–Associated Vasculitis.* **Kidney International**. 2024;105(3S):S71–S116.

57. Hellmich B, et al. (2024). *EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis*, 83(1):30–47.

58. Roccatello D, et al. (2025). *How We Treat ANCA-Associated Vasculitis. Clin Exp Nephrol*, 29:1–15.

59. Shiomi A, et al. (2024). *Long-term efficacy of mepolizumab in EGPA. Front Immunol*, 15:1457202.

60. Emmi G, et al. (2023). *Evidence-Based Guideline for the diagnosis and treatment of ANCA-associated vasculitis. Nat Rev Rheumatol*, 19:599–613.

61. Bektaş M, et al. (2025*).* *Damage accrual and predictors of mortality in ANCA-associated vasculitis. Rheumatol Int*

62. **Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al. (2011).** *Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis*, 70(3):488–494.

63. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Toumelin PL; French Vasculitis Study Group (FVSG). *The Five-Factor Score Revisited: Assessment of Prognoses of Systemic Necrotizing Vasculitides Based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) Cohort. Medicine (Baltimore)*. 2011 Jan;90(1):19-27.

64. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al*. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis (RAVE).* New England Journal of Medicine. 2010;363:221–232.

65. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin-Schweizer A, et al*. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis (MYCYC): a randomised, non-inferiority trial—non-inferior for induction, with higher relapse*. Annals of the Rheumatic Diseases**.** 2019;78(3):399–405.

66. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. *Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis (MAINRITSAN).* New England Journal of Medicine**.** 2014;371:1771–1780.

67. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, et al. *Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. Annals of the Rheumatic Diseases.* **2019;78(3):399–405.**

68. Tampe D, Korsten P, Ströbel P, Hakroush S, Tampe B. *Proteinuria indicates decreased normal glomeruli in ANCA-associated glomerulonephritis independent of systemic disease activity*. J Clin Med. 2021;10(7):1538.

69. Van Daalen EE, Neeskens P, Zandbergen M, Harper L, Karras A, Vaglio A, de Zoysa J, Bruijn JA, Bajema IM. *Podocytes and proteinuria in ANCA-associated glomerulonephritis: a case-control study.* Front Immunol. 2019;10:1405.

70. Chalkia A, Jones R, Smith R, Willcocks L, Jayne D. *Albuminuria after induction treatment and kidney prognosis in ANCA-associated glomerulonephritis.* Clin Kidney J. 2025;18(1):sfae379.

71. Brix SR, Seelow E, Puppe B, Hellmich B, Gross WL, Moosig F, et al. *Adding 6-month parameters for the prediction of kidney outcome in ANCA-associated vasculitis with glomerulonephritis. Clin Kidney J*. 2023;16(1):44-53.

72. Watanabe H, Harigai M, Sada KE, Amano K, Takeuchi T, et al. *Proteinuria and hematuria after remission induction are associated with outcome in ANCA-associated vasculitis. Kidney Int*. 2023;104(4):780-789.

73. Odler B, Bruchfeld A, Scott J, et al. *Challenges of defining renal response in ANCA-associated vasculitis: call to action?* Clin Kidney J. 2023;16(6):965-975.

74. Ni A, Xu Y, Chen J, Han F. *Advances in the Assessment and Treatment of ANCA-Associated Glomerulonephritis.* J Inflamm Res. **2024**;17:11881-11900.

75. Maalouli C, Aydin S, Collard A, et al. *Predicting prognosis in ANCA-associated vasculitis with kidney involvement: the updated ANCA Kidney Risk Score (AKRiS).* Clin Kidney J. **2025**;18(9):sfaf268.

76. Vassilopoulos A, Fragoulis GE, Tzioufas AG, Mavragani CP. *Incidence of serious infections in patients with ANCA-associated vasculitis receiving immunosuppressive therapy: a systematic review and meta-analysis.* Front Med (Lausanne). **2023**;10:1110548.

77. Gökten O, Özçelik G, Demir M, et al. *Pulmonary and Renal Predictors of Mortality in ANCA-Associated Vasculitis.* Cureus. **2025**;17(6):e62557.

78. Jennette JC, Falk RJ. *Pathogenesis of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody–associated small vessel vasculitis.* Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. **2013**;8:139–160.