

Lupus Nefritli Çocuklarda İntravenöz Siklofosfamid Tedavisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Işık ODAMAN AL*, Sevinç EMRE**, İlmay BİLGE**, Alev YILMAZ**, Bağdagül YAVAŞ AKSU**

Lupus Nefritli Çocuklarda İntravenöz Siklofosfamid Tedavisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Amaç: Sistemik lupus eritematozus seyrinde renal tutulum önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Lupus nefriti tedavisinde siklofosfamid yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmadaki amacımız, çocuklardaki lupus nefritinde intravenöz siklofosfamid tedavisinin etkinliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı tarafından 1991-2011 yılları arasında intravenöz siklofosfamid tedavisi alan 28 lupus nefritli hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalarda öykü, başvuru sırasındaki bulgu ve belirtiler, laboratuvar tetkikleri, renal biyopsi sonuçları, tedavi ve prognoza ait veriler kaydedildi.

Bulgular: Başvuru sırasında, 27 hastada (%96.5) proteinüri, 4 hastada (%14.3) makroskopik hematiüri, 15 hastada (%53.5) hipertansiyon, 11 hastada (%39.2) ise böbrek yetersizliği saptandı. En sık saptanan ekstrarenal klinik bulgular artrit/artralji (%67.9), konstitüsyonel bulgular (%64.3) ve cilt bulguları (%60.7) idi. Hastalarımızda histopatolojik bulgu olarak en sık Class 4 (%53.5), daha sonra sırasıyla Class 2 (%21.6), Class 3 (%10.7) ve Class 5 (%3.5) lupus nefriti saptandı. Çalışma grubunda toplam 62.7±49 aylık (6-204 ay) izlem boyunca 21 hastada (%75) renal remisyon sağlandı. On dokuz hasta (%67.8) hem renal hem de ekstrarenal bulgular açısından remisyonda idi. Son dönem böbrek yetersizliği gelişme oranı %14.2 ve mortalite oranı %3.5 olarak belirlendi. Lupus nefriti vakalarında SDBY ve ölüm başlangıçtaki serum kreatinin yüksekliliği ile istatistiksel olarak ilişkili bulundu (p: 0.047). Çalışma grubundaki hastaların %39.2'sinde intravenöz siklofosfamide bağlı yan etki görüldükçe, en sık görülen yan etki nötropeni (%21.4) idi.

Sonuç: Bu çalışmamızda, pediatrik lupus nefriti vakalarında intravenöz siklofosfamid tedavisinin minimal yan etki ile renal ve ekstrarenal remisyon sağlanmasında etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Başlangıçtaki serum kreatinin yüksekliği kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Sistemik lupus eritematozus, çocuk, siklofosfamid, lupus nefriti.

Çocuk Dergisi 2017; 17(2):77-83

Alındığı tarih: 18.12.2016

Kabul tarihi: 15.05.2017

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

**İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı

Yazışma adresi: Doç. Dr. Alev Yılmaz, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, İstanbul

e-posta: alev.yilmaz@istanbul.edu.tr

Evaluation the Effectiveness of Intravenous Cyclophosphamide Treatment in Children with Lupus Nephritis

Objective: Renal involvement in systemic lupus erythematosus is an important cause of morbidity and mortality. Cyclophosphamide is widely used in the treatment of lupus nephritis. The aim of this study is to evaluate the effectiveness of intravenous cyclophosphamide treatment in children with lupus nephritis.

Material and Method: In this study, 28 patients with lupus nephritis treated by intravenous pulse cyclophosphamide between the years 1999, and 2011 in Istanbul Faculty of Medicine, Department of Pediatric Nephrology were investigated retrospectively. Clinical history, presenting symptoms and findings, laboratory analysis, results of renal biopsy, treatment methods and prognosis were evaluated.

Results: Proteinuria was determined in 27 (96.5%), macroscopic hematuria in 4 (14.3%), hypertension in 15 (53.5%), and renal failure in 11 patients (39.2%) as initial presentations. The most frequent extrarenal clinical findings were arthritis/arthralgia (67.9%), constitutional (64.3%) and skin findings (60.7%). The most frequent histopathological finding of lupus nephritis patients in our study group was Class 4 lupus nephritis (53.5%), followed by Class 2 (21.6%), Class 3 (10.7%) and Class 5 (3.5%) nephritis respectively. Renal remission was obtained in 21 (75%) patients throughout 62.7±49 (6-204) months of follow up period in study group. Nineteen patients (67.8%) were in remission in terms of both renal and extrarenal findings. Morbidity ratio (ESRF) was 14.2%, and mortality rate was 3.5% in our study group. ESRF and death in the study group were statistically related to increased serum creatinine levels during the initial presentation (p: 0.047). Side effects of intravenous cyclophosphamide were detected in 39.2% of the patients, while most frequent side effect was neutropenia (21.4%).

Conclusion: In this study, intravenous cyclophosphamide treatment was determined as effective and reliable with minimum side effects in order to obtain renal and extrarenal remission in patients with pediatric lupus nephritis. The presence of high serum creatinine during the initial presentation was found as a poor prognostic factor.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, child, cyclophosphamide, lupus nephritis

J Child 2017; 17(2):77-83

GİRİŞ

Sistemik lupus eritematozus (SLE) etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, başvuru şekli, seyri ve prognozu bireysel farklılıklar gösteren sistemik otoimmün bir hastalıktır ⁽¹⁾. Lupus nefriti SLE'nin en ciddi bulgusudur. Çocuk yaş grubunda daha sık görülür ve önemli morbidite ve mortalite nedenidir ⁽¹⁾. Günümüzde lupus nefriti tedavisinin hedefleri erken renal remisyon sağlamak, relaps sıklığını azaltmak, uzun dönemde son dönem böbrek yetmezliğine gidişi önlemek, mortalite oranlarını düşürmek ve bunları yaparken de en az yan etkiye yol açmaktır. Yakın zamana kadar kortikosteroidler SLE tedavisinin temel taşı oluşturulmaktayken, hastalık aktivitesini kontrol etmedeki yetersizliği, relaps sıklığı, kısa ve uzun dönemdeki önemli yan etkileri nedeni ile başka immünoşüpresif ilaçlara gereksinim duyulmuştur. Bunlardan en önemlisi özellikle proliferatif lupus nefriti tedavisinde kullanılan intravenöz siklofosfamiddir. Çalışmamızın amacı, lupus nefritinde intravenöz pulse siklofosfamid tedavisinin kısa ve uzun dönemdeki etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, 1991-2011 yılları arasında polikliniğimizde takip edilen, Amerikan Romatoloji Birliği'nin tanı kriterlerine ⁽²⁾ uygun olarak SLE tanısı alan ve renal biyopsi ile böbrek tutulumu kanıtlanıp intravenöz siklofosfamid tedavisi alan 28 hasta değerlendirildi. Çalışma grubunu oluşturan 28 hastanın takip dosyaları incelenerek başvuru yaşı, cinsiyet, izlem süresi, aile öyküsü, eşlik eden hastalık varlığı, daha önce tedavi alıp almadığı, başvuru sırasındaki bulgu ve belirtiler, laboratuvar tetkikleri, renal biyopsi sonuçları, uygulanan tedavi ve prognoza ait veriler kaydedildi.

Proteinüri (>500 mg/gün), aktif üreter sediment varlığı (>10 eritrosit/hpf, hücre silindirler) ve/veya serum kreatinin yüksekliği böbrek tutulumu olarak değerlendirildi. Nefrotik sendrom tanısı, ISKDC tanı kriterlerine göre ödem, masif proteinüri (>40 mg/m²/saat veya spot idrarda protein/kreatinin oranı >2.0), hipalbuminemi (<2.5 g/dL) ve hiperlipidemi varlığında konulmuştu ⁽³⁾. Böbrek tutulumu gösteren hastalara 3'ü dışında böbrek biyopsisi yapılarak biyopsi örnekleri ışık ve immunfluoresan mikroskopisi ile

değerlendirildi. Böbrek biyopsileri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre evrelendirildi ⁽⁴⁾. Ayrıca biyopsi örnekleri histolojik bulgulara dayalı olarak kroniklik ve aktiflik kriterlerine göre değerlendirildi ⁽⁵⁾.

Siklofosfamid tedavisi Modifiye National Institute of Health (NIH) protokolüne göre 6 ay boyunca, ayda bir kez 0.5-1 gr/m² intravenöz pulse siklofosfamid sonrasında üç ayda bir aynı dozda pulse tedavi yenileme şeklinde uygulandı ⁽⁶⁾.

Böbrek dışı bulguların kaybolması ekstrarenal remisyon, idrar sedimentinin normale dönmesi, normal serum kreatinin düzeyleri ile birlikte protein atılımının <500 mg/gün olması renal remisyon, idrarda protein atılımının >500 mg/gün olması, aktif idrar sediment varlığı ve serum kreatinin yüksekliğinin devam etmesi aktif renal hastalık olarak tanımlandı. Tam remisyon sonrası serum kreatinin yüksekliği ile birlikte ya da tek başına proteinüri miktarının >500 mg/gün olması ya da aktif idrar sediment bulgularının yine görülmesi relaps olarak kabul edildi.

Hipertansiyon varlığı, uygun koşullarda ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncının üç ayrı ölçümde, Türk çocuklarında kan basıncı eğrilerine göre, yaş, cins ve boya göre 95. persantilin üzerinde olması şeklinde tanımlandı ⁽⁷⁾.

Biyokimyasal analizlerin tümünde hastanemiz Biyokimya Laboratuvarı yöntem ve referans aralıkları kullanıldı. Glomerül filtrasyon hızı (GFH) klasik Schwartz formülü [GFH = k x boy (cm)/serum kreatinin (mg/dl)] kullanılarak hesaplandı ⁽⁸⁾. GFH değeri >80 ml/1.73 m²/dk. normal, 50-80 ml/1.73 m²/dk. arasında hafif böbrek yetmezliği, 25-50 ml/1.73 m²/dk. arası orta dereceli böbrek yetmezliği, 10-25 ml/1.73 m²/dk. arası ağır böbrek yetmezliği, < 10 ml/1.73 m²/dk. son dönem böbrek yetmezliği olarak tanımlandı ⁽⁴⁾.

Çalışmanın verileri SPSS 15 for windows programı kullanılarak istatistiksel açıdan değerlendirildi. Hastalara ilişkin veriler ortalama±standart sapma (SD) ve yüzde (%) olarak belirtildi. Verilerin karşılaştırılmasında kategorize olan değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hastalara uygulanan kümülatif doz ile yan etki ilişkisi tek

değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma grubunda tanı sırasındaki yaş ortalaması 12.2 ± 2.2 yıl (9-17 yıl), kız: erkek oranı 5:2 idi. Çalışma grubunda izlem süresi ortalama 62.7 ± 49.6 ay (6-204 ay) olarak belirlendi. Çalışmaya alınan 28 hastanın tamamında aktif idrar sedimenti, %96.5'inde ise proteinüri saptandı. Proteinürisi olan hastaların %37'sinde nefrotik sendrom bulguları mevcuttu. Başvuru sırasında hastaların %14.3'ünde makroskopik hematüri, %53.5'inde hipertansiyon ve %39.3'ünde böbrek yetmezliği saptandı.

Hastalarımızın 25'ine renal tutulum nedeniyle böbrek biyopsisi yapıldı, 3 hastaya renal agenezi ve atrofik böbrek nedeni ile renal biyopsi yapılamadı. Vakaların renal histopatolojik bulguları Tablo 1'de özetlenmektedir. Çalışma grubunda lupus nefritinin histopatolojik olarak aktiflik ve kroniklik indeksi değerlendirildi. Tedavi başlangıcında sınıf 3 ve sınıf 4 lupus nefritli hastaların ortalama aktiflik indeksi 8.8 ± 4.3 (2-15) ve kroniklik indeksi 1.1 ± 1.4 (0-4) olarak belirlendi.

Çalışmamızdaki lupus nefritli hastaların %92.8'ine intravenöz siklofosfamid tedavisi öncesi farklı tedaviler uygulanmış, tüm vakalar uygulanan tedaviye dirençli bulduklarından intravenöz siklofosfamid protokolüne alınmışlardı. Oral steroid (%71.5), intravenöz pulse metilprednisolon (%60.7), oral siklofosfamid (%10.7), mikofenolat mofetil (MMF) (%3.5) ve klorambusil (%3.5) kullanılmış olan tedavilerdir. Yalnızca iki vakada başvuru klinik bulgularının ağırlığı ve sınıf 4 nefrit varlığı nedeniyle direkt intravenöz siklofosfamid uygulamasına başlanmıştır.

Çalışma grubunda yer alan 28 vakada lupus nefriti tanısı konduktan ortalama 6 ay (4-26) sonra çalışma

protokolünde belirtilen doz ve aralıklar ile intravenöz siklofosfamid tedavisi başlanmıştır. Hastalara uygulanan ortalama kümülatif siklofosfamid dozu 8097 ± 4636 (700-17000) mg'dır. İntravenöz siklofosfamid ile ekstrarenal remisyon yalnızca 2 hastada (%7.1) sağlanamadı. Bu hastalarda son değerlendirmede artrit/artralji (1 hasta) ve döküntü (1 hasta) devam etmekteydi.

Yirmi bir hastada (%75) intravenöz siklofosfamid ile renal remisyon sağlandı. Remisyona giren hastaların 17'si yalnızca intravenöz siklofosfamid ile 3'ü siklofosfamid ve plazmaferez ile 1'i de intravenöz siklofosfamid ve pulse steroid tedavisi ile remisyona girdi. Çalışmamızda, ortalama remisyon süresi 11.1 ± 12.5 (1-49 ay) ay olarak bulundu. Çalışmamızda, ortalama 5 yıllık izlem boyunca intravenöz siklofosfamid ile renal remisyon sağlanan 21 hastanın 9'unda (%42.8) relaps görüldü. Remisyon sonrası relapsa kadar geçen ortalama süre 30 ± 24 ay (3-72 ay) idi.

Relaps ile yüksek aktiflik (p:0.15) ve kroniklik indeksi (p:0.40), hipertansiyon (p:0.79), remisyona geç girme (p:0.16) ve histopatolojik bulgular (0.58) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Çalışma grubunun intravenöz siklofosfamid tedavisi sonrası son klinik değerlendirmesinde iki hastada (%7.1) aktif renal hastalık bulguları devam etmekte iken, 4 hasta son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) gelişti (%14.3). İzlem boyunca 1 hasta (%3.5) böbrek yetmezliğine bağlı komplikasyonlar nedeni ile kaybedildi. Lupus nefriti vakalarında SDBY ve ölüm başlangıçtaki serum kreatinin yüksekliği ile istatistiksel olarak ilişkili bulundu (p:0.047). Buna karşın hipertansiyon (p:0.35), nörolojik tutulum (p:0.52), kompleman düşüklüğü (p:0.549), Sınıf 4 histopatoloji (p:0.83), aktiflik indeksi (p:0.85), kroniklik indeksi (p:0.33) ve proteinüri miktarı (p:0.34) ile kötü prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tedavi sürecinde görülen istenmeyen etki oranı %39.2'dir. Çalışma grubunda görülen yan etki sıklıkları Tablo 2'de gösterilmektedir. İzlem boyunca 2 hastada ciddi infeksiyon görüldü. Bir hastada herpes zoster, 1 hastada da mantar özofajiti saptandı. Her iki hastanın bulguları da uygun tedavi ile geriledi. Kümülatif doz ile yan etki arasındaki ilişki Şekil 1'de

Tablo 1. Başvuru sırasındaki renal histopatolojik bulgular.

Class	n	%
Class 2	6	21.6
Class 3	3	10.7
Class 4	15	53.5
Class 5	1	3.5
Bilinmiyor	3	10.7

Tablo 2. Çalışma grubunda görülen siklofosamid ilişkili yan etkiler.

Yan etki	n	%	Kümülatif doz ortalama (mg)
Var	11	39.2	39.2
Nötropeni	6	21.4	21.4
Bulantı-kusma	4	14.3	14.3
Alopesi	3	10.7	10.7
Hemorajik sistit	2	7.1	7.1
Enfeksiyon	2	7.1	7.1
Amenore	1	3.5	3.5
Mens, düzensizlik	1	3.5	3.5
Yok	17	60.7	60.7

gösterilmiştir. Enfeksiyon, amenore ve menstrüasyon düzensizliği görülen hastalara uygulanan kümülatif dozun en fazla olduğu görülmesine karşın tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapılarak değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Tek değişkenli lojistik regresyon analizi.

	ODD's Oranı	%5 Güven Aralığı	p
Nötropeni	0.896	0.722-1.112	0.3177
Menstrüasyon düzensizliği	1.476	0.725-3.006	0.2828
Amenore	1.476	0.725-3.006	0.2828
Enfeksiyon	1.240	0.744-2.066	0.4084

Bağımlı değişken: yan etkiler, Bağımsız değişken: doz

TARTIŞMA

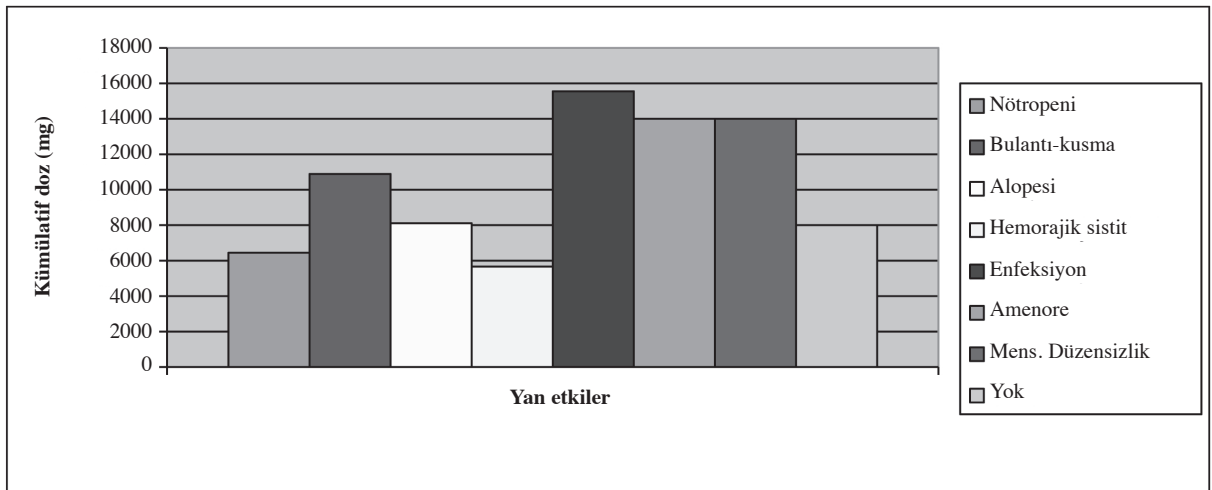
İntermittan intravenöz siklofosamid tedavisi uzun süreden beri erişkinde, ağır lupus nefriti tedavisinde

başarı ile kullanılmaktadır⁽⁹⁾. Çocuklarda geniş prospektif çalışmaların olmaması nedeni ile lupus nefritinin en etkin ve güvenilir tedavisi konusunda kesin veriler bulunmamaktadır.

Baştuğ ve ark.'nın⁽¹⁰⁾ Kayseri'de lupus nefritli çocuklar ile yaptığı bir çalışmada, ortama tanı yaşı çalışmamızla benzer şekilde 12.3±3.2 yıl olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki ortalama tanı yaşı Doğu ve Batı ülkelerinde yapılan diğer pediatrik lupus çalışmaları ile de benzerlik göstermektedir^(11,12).

Sistemik lupus eritematozus kızlarda, erkeklere oranla daha sık olduğu bilinmektedir. Çeşitli çalışmalarda kadın/erkek oranı 4,7:1-12:1 arasında bildirilmiştir^(11,12). Çalışmamızda kız/erkek oranı 5:2'dir ve bu oran diğer çocuk ve erişkin çalışmalarına göre daha düşüktür, kız cinsiyet hakimiyeti daha az olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda yer alan 28 hastadan 21'inde (%75) intravenöz siklofosamid tedavisi ile renal remisyona sağlandığı gösterilmiştir. Daha önce kliniğimizde yapılan çalışmada da aktif lupus nefritli 22 çocuk hastaya intravenöz siklofosamid tedavisi uygulanmış ve 15'inde renal fonksiyonların korunduğu gösterilmiştir⁽¹³⁾. İntravenöz siklofosamid ile yapılan çalışmalarda remisyona oranları (%0-78) büyük farklılıklar göstermektedir^(14,15). Çalışmalarda, remisyona oranlarının değişkenlik göstermesi, remisyona tanımının, izlem süresinin, lupus nefrit tipinin, uygulanan pulse sayısının ve kümülatif dozun farklı olması ile açıklanabilir.

**Şekil 1. Kümülatif doz-yan etki ilişkisi.**

Siklofosfamid tedavisi ile böbrek dışı bulguların etkin biçimde tedavi edildiğini gösteren birçok çalışma mevcuttur (16-18). Çalışmamızda, tedavi sonunda renal remisyona sağlanmasına rağmen, 2 hastada (%7.1) ekstrarenal bulgular (1 hastada artralji, 1 hastada döküntü) devam etmekte idi.

İmmünespresif tedaviler ile lupus nefritinde prognostik düzelmiş olmasına karşın hâlen 10 yılda hastaların %5-20'sinde SDBY geliştiği bildirilmektedir (19). NIH çalışmalarında, intravenöz siklofosfamid tedavisi ile renal yetmezlik insidansının diğer tedavi biçimlerine göre önemli derecede düşük olduğu ve uzun süreli intravenöz siklofosfamid kullanımı ile %5 hastada SDBY geliştiği gösterilmiştir (20). Buna karşılık, siklofosfamid tedavisinin renal sonuçlar açısından diğer tedavilere üstün olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (21,22). Yapılan bazı çalışmalarda (23,24) intravenöz siklofosfamid sonrası SDBY gelişme oranı çalışmamıza göre daha yüksek bulunurken, intravenöz siklofosfamid kullanımı ile daha düşük oranlar bildirilen çalışmalar da mevcuttur (14,25). Çalışmamızda, intravenöz siklofosfamid alan 4 hastada (%14.3) SDBY gelişmiştir. Hastalarımızın çoğunun SDBY gelişme riski yüksek olan sınıf 3 ve sınıf 4 lupus nefritli hastalar olduğu ve başvuru sırasında %39'unda böbrek yetersizliği saptandığı düşünüldüğünde bu sonuç şaşırtıcı değildir.

Lupus vakalarında kötü prognoz ile ilişkili faktörler üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların bazılarında, histopatolojik bulguların renal sonucu belirlediği savunulurken (21,26,27), bazı çalışmalarda, farklı histopatolojik tipler arasında prognoz açısından fark olmadığı gösterilmiştir (28,29). Çalışmamızda, başlangıçtaki serum kreatinin yüksekliği SDBY ve ölüm ile istatistiksel olarak ilişkili bulunmuştur. Diğer birçok çalışmada da serum kreatinin yüksekliğinin prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (21,25,30-32). Ancak uzun dönemli yapılan birkaç çalışmada, bu bulgu net olarak doğrulanmamıştır (33,34).

Çalışmamızda, SDBY gelişen 4 hastanın 3'ünde hipertansiyon saptanmış olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0.35). Bazı çalışmalarda, hipertansiyon varlığı kötü renal prognoz ile ilişkili bulunmuştur (21,24,35). Yüksek aktiflik (31,36) ve kroniklik indeksinin (25,31,32,36) renal sonuçlar üzerine prognostik etkisi olduğunu gösteren çalışmalar var-

dır. Çalışmamızda aktiflik ve kroniklik indeksinin istatistiksel olarak prognostik önemi gösterilememiştir. Bazı çalışmalarda, hastalığın başlangıcından biyopsi yapılana dek geçen süre (37), proteinüri miktarı (13), tedavi süresi (38) ve kompleman düşüklüğü (38,39) renal sonuçlar ile ilişkili bulunmuşken, çalışmamızda bu belirteçler ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Siklofosfamid kümülatif dozunun renal prognoz üzerine etkisini araştıran Avrupa lupus nefriti çalışma grubu yüksek doz ve düşük doz intravenöz siklofosfamid tedavisini karşılaştırmış, iki grup arasında SDBY ve ölüm oranlarında önemli farklılık saptanmamıştır (40). Hindistan'da erişkin lupus nefritli hastalar ile yapılan bir çalışmada da, renal remisyona giren ve girmeyen hastalara uygulanan kümülatif doz arasında fark saptanmamıştır (25).

SLE hastalarında renal prognozu değerlendiren birçok çalışma olmasına karşın, hasta sayısının, kullanılan tanımlamaların farklı olması, izlem süresindeki farklılıklar ve farklı tedavi uygulamaları nedeni ile karşılaştırma yapmak zordur. Yang ve ark.'nın (39) 167 çocuk hasta ile yaptıkları bir çalışmada, 5 yıllık renal sağkalım %87.7, hasta sağkalımı %91.1 olarak bildirilmiştir. Başka bir çalışmada, siklofosfamid ile renal sağkalım 10 yılda %83, 15 yılda %71 olarak bulunmuştur (38). Avrupa ve Amerika'da yapılan birçok çalışmada da, renal sağkalım oranları benzerdir (20,41,42). Ancak bazı retrospektif çalışmalarda, intravenöz siklofosfamid ile daha az olumlu sonuçlar bildirilmektedir (43,44). Çalışmamızda, 5 yıllık renal sağkalım %85.4, hasta sağkalımı %96.4, mortalite oranı %3.5 olarak bulunmuştur. Sağkalım oranlarımız yapılan diğer pediyatrik çalışmalar (39,45,46) ile benzer hatta birçoğundan daha iyi görünmektedir.

Çalışmamızda, kötü prognoz göstereceği öngörülebi-
lecek, klinik başvuru bulguları çok ağır olan 4 hastaya siklofosfamid ile birlikte plazmaferez uygulanmış ve 3'ünde renal remisyona sağlanmıştır. İmmünespresif tedaviye plazmaferez eklenmesinin klinik sonucu iyileştirmede gösteren kontrollü çalışmalar olsa da (47,48) yalnızca diğer tedavilere dirençli vakalarda yararlı olabileceğini gösteren çalışmalar da vardır (49,50).

Siklofosfamide bağlı en sık görülen yan etkiler alopesi ve bulantı kusma gibi hafif ve geçici yan etkilerdir

(24,25). Çalışma grubumuzdaki hastaların %39.2'sinde intravenöz siklofosfamide bağlı yan etkiler görüldü. Yan etkilerin hepsi geçici ve yaşamı tehdit etmeyen nitelikteydi. En sık görülen yan etki nötropeni, daha sonra sırasıyla bulantı-kusma, alopesi, hemorajik sistit, enfeksiyon, amenore ve menstürasyon bozukluğuydu.

Sonuç olarak, bu çalışmada, çocuk yaş grubunda steroid ile remisyon sağlanamayan lupus nefriti vakalarında intravenöz siklofosfamid tedavisinin minimal yan etki ile renal ve ekstrarenal remisyon sağlamada etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Başlangıçtaki serum kreatinin yüksekliği kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. **Bilge I.** Sistemik lupus eritematozus. In: Olcay Neyzi, Türkan Ertuğrul (eds): *Pediatric. Nobel Tıp Kitabevleri*, İstanbul. 2010:1257-61.
2. **Hochberg MC.** Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1997;40:1725. <https://doi.org/10.1002/art.1780400928>
3. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 1981;98(4):561-4. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(81\)80760-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(81)80760-3)
4. **Niaudet P, Salomon R.** Systemic lupus erythematosus. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds): *Pediatric Nephrology*, Springer 2009:1127-53. https://doi.org/10.1007/978-3-540-76341-3_47
5. **Schwartz MM, Lan SP, Bernstein J, Hill GS, Holley K, Lewis EJ.** Irreproducibility of the activity and chronicity indices limits their utility in the management of lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 1993;21:374-7. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(12\)80263-0](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(12)80263-0)
6. **Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, et al.** Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992;340:741-5. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)92292-N](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92292-N)
7. **Şirin A, Emre S, Nayır A, Bilge I.** Nefroloji. In: Devcioğlu Ö, Öneş Ü, Ünüvar E (eds): *Pediatric Rutinler*, İstanbul. 2005:485-545.
8. **Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A.** A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976;58:259-63.
9. **Mok CC.** Update on the therapies of severe lupus nephritis. *Current Rheumatology Reviews* 2006;2:186-90. <https://doi.org/10.2174/157339706776876026>
10. **Baştuğ F, Poyrazoğlu H, Gündüz Z, Tülpar S, Düşünsel R.** Juvenil lupus eritematozus: Fourteen years of experience. *Turk J Rheumatol* 2011;26(4):308-15. <https://doi.org/10.5606/tjr.2011.049>
11. **Caciro F, Michielson FM, Bernstein R, Hughes GR, Ansell BM.** Systemic lupus erythematosus in childhood. *Ann Rheum Dis* 1981;40:325-31. <https://doi.org/10.1136/ard.40.4.325>
12. **Bakr A.** Epidemiology treatment and outcome of childhood systemic lupus erythematosus in Egypt. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1081-6. <https://doi.org/10.1007/s00467-005-1900-2>
13. **Emre S, Bilge I, Sirin A, Kılıcaslan I, Nayır A, Oktem F, et al.** Lupus nephritis in children: Prognostic significance of clinicopathological findings nephron. 2001;87:118-26.
14. **Gourley MF, Austin HA 3rd, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, et al.** Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125(7):5495-57. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-125-7-199610010-00003>
15. **Ioannidis JP, Boki KA, Katsorida ME, Drosos AA, Skopouli FN, Boletis JN, et al.** Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney International* 2000;57:258-64. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00832.x>
16. **Liang TJ.** Gastrointestinal vasculitis and pneumatosis intestinalis due to systemic lupus erythematosus: Successful treatment with pulse intravenous cyclophosphamide. *Am J Med* 1988;85:555-8. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(88\)80096-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(88)80096-2)
17. **Rosenbaum JT, Simpson J, Newwelt CM.** Successful treatment of optic neuropathy in association with systemic lupus erythematosus using intravenous cyclophosphamide. *Br J Ophthalmol* 1997;81:130-2. <https://doi.org/10.1136/bjo.81.2.130>
18. **Schnabel A, Reuter M, Gross WL.** Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of interstitial lung disease due to collagen vascular diseases. *Arthritis Rheum* 1998;41:1215-20. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199807\)41:7<1215::AID-ART11>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199807)41:7<1215::AID-ART11>3.0.CO;2-Y)
19. **Croca S, Rodrigues T, Isenberg DA.** Assessment of a lupus nephritis cohort over a 30-year period. *Rheumatology* 2011;50:1424-30. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker101>
20. **Steinberg AD, Steinberg SC.** Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum* 1991;34(8):945-50. <https://doi.org/10.1002/art.1780340803>
21. **Baqi N, Moazami S, Singh A, Ahmad H, Balachandra S, Tejani A.** Lupus nephritis in children: a longitudinal study of prognostic factors and therapy. *J Am Soc Nephrol* 1996;7(6):924-9.
22. **Lee HS, Choi Y.** Clinical outcomes of childhood lupus nephritis: a single centre's experience. *Pediatr Nephrol* 2007;22:222-31. <https://doi.org/10.1007/s00467-006-0286-0>
23. **Al Salloum A.** Cyclophosphamide therapy for lupus

- nephritis poor renal survival in Arab children. *Pediatr Nephrol* 2003;18:357-61.
24. **Reinaldo M, Perira LJC, Santos ESC, Heonir R.** Clinical effects of intermittent, intravenous cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *Nephron* 1996;74(2):313-7. <https://doi.org/10.1159/000189327>
 25. **Das U, KV Dakshina Murty, Prasad N, Prayag A.** Pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis: Southern Indian Experience Saudi J Kidney Transpl. 2010;21(2):372-8.
 26. **Yokoyama H, Wada T, Hara A, Yamahana J, Nakaya I, Kobayashi M, et al.** The outcome and a new ISN/RPS 2003 sinification of lupus nephritis in Japanese. *Kidney Int* 2004;66(6):2382-8. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.66027.x>
 27. **Ayodele OE, Okpechi IG, Swanepoel CR.** Predictors of poor renal outcome in patients with biopsy-proven lupus nephritis. *Nephrology (Carlton)* 2010;15(4):482-90. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2010.01290.x>
 28. **Rush PJ, Bauml R, Shore A, Balfe JW, Schreiber M.** Correlation of renal histology with outcome in children with lupus nephritis. *Kidney Int* 1986;24:1066-71. <https://doi.org/10.1038/ki.1986.108>
 29. **Dhir V, Aggarwal A, Lawrence A, Agarwal V, Misra R.** Long term outcome of Lupus Nephritis in Asian Indians. *Arthritis Care&Research* 2012;64(5):713-20. <https://doi.org/10.1002/acr.21597>
 30. **Austin HA, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE.** High-risk features of lupus nephritis: importance of race and clinical and histological factors in 166 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1620-8.
 31. **Gruppo Italiano Per Lo Studio Della Nefrite Lupica (GISNEL).** Lupus nephritis: prognostic factors and probability of maintaining life-supporting renal function 10 years after the diagnosis. *Am J Kidney Dis* 1992;19:473-9. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(12\)80957-7](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(12)80957-7)
 32. **Rygg M, Pistorio A, Ravelli A, Maghnie M, Dilorgi N, Bader-Meunier B, et al.** Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) A longitudinal PRINTO study on growth and puberty in juvenile systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2012;71: 511-7. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200106>
 33. **Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, Meltzer JI, Estes D.** Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on the sinification of the World Health Organization. *Am J Med* 1987;83(5):877-85. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90645-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(87)90645-0)
 34. **Esdale JM, Abrahamowicz M, MacKenzie T, Hayslett J, Kashgarian M.** The time-dependence of long-term prediction in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:359-68. <https://doi.org/10.1002/art.1780370309>
 35. **Naiker IP, Chrystal V, Randeree IG, Seedat YK.** The significance of arterial hypertension at the onset of clinical lupus nephritis. *Postgrad Med J* 1997;73: 230-3. <https://doi.org/10.1136/pgmj.73.858.230>
 36. **Esdale JM, Levington C, Federgreen W, Hayslett JP, Kashgarian M.** The clinical and renal biopsy predictors of long-term outcome in lupus nephritis. *Q J Med* 1989;72:779-833.
 37. **Al Salloum A.** Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis poor renal survival in Arab children. *Pediatr Nephrol* 2003;18:357-61.
 38. **Mok CC, Ying KY, Nq WL, Lee KW, To CH, Lau CS, et al.** Long-term outcome of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis Treated with cyclophosphamide. *The American Journal of Medicine* 2006;119:25-33. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.08.045>
 39. **Yang LY, Chen WP, Lin CY.** Lupus nephritis in children-a review of 167 patients. *Pediatrics* 1994;94: 335-40.
 40. **Font J, Cervera R, Espinosa G, Pallares L, Ramos-Casals M, Jimenez S, et al.** Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann Rheum Dis* 1998;57:456-9. <https://doi.org/10.1136/ard.57.8.456>
 41. **Mosca M, Bencivelli W, Neri R, Pasquariello A, Batini V, Puccini R, et al.** Renal flares in 91 SLE patients with diffuse proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 2002;61:1502-9. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00280.x>
 42. **Moroni G, Pasquali S, Quaglini S, Banfi G, Casanova S, Maccario M, et al.** Clinical and prognostic value of serial renal biopsies in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1999;34:530-9. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(99\)70082-X](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70082-X)
 43. **Al Salloum A.** Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis poor renal survival in Arab children. *Pediatr Nephrol* 2003;18:357-61.
 44. **Dooley MA, Hogan S, Jennette C, Falk R.** Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in black Americans. Glomerular Disease Collaborative Network. *Kidney Int* 1997;51:1188-95. <https://doi.org/10.1038/ki.1997.162>
 45. **Huang JL, Lin CJ, Hung IJ, Luo SF.** The morbidity and mortality associated with childhood onset systemic lupus erythematosus. *Changgen Yi Xue Za Zhi* 1994; 17:113-20.
 46. **Singh S, Devidayal, Kumar L, Joshi K.** Mortality patterns in childhood lupus: 10 years' experience in a developing country. *Clin Rheumatol* 2002;21:462-5. <https://doi.org/10.1007/s100670200116>
 47. **Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM.** A Controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. *The New England Journal of Medicine* 1992;326(21):1373-9. <https://doi.org/10.1056/NEJM199205213262101>
 48. **Dau PC, Callahan J, Parker R, Golbus J.** Immunologic effects of plasmapheresis synchronized with pulse cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991;18:227-76.
 49. **Yamaji K, Kim YJ, Tsuda H, Takasaki Y.** Long-term Clinical outcomes of synchronized therapy with plasmapheresis and intravenous cyclophosphamide pulse therapy in the treatment of steroid-resistant lupus nephritis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2008;12(4): 298-305. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2008.00591.x>
 50. **Danieli MG, Palmieri C, Salvi A, Refe MC, Strusi AS, Danieli G.** Synchronized therapy and high-dose cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. *J Clin Apher* 2002;17:72-7. <https://doi.org/10.1002/jca.10020>