

Türkiye Romatoloji Derneği ANCA ilişkili (asosiye) vaskülitler hastalık yönetimi kılavuzu

Turkish Society for Rheumatology guideline for the management of ANCA-associated vasculitides

Ömer Karadağ¹, Emine Sarıyıldız¹, Pınar Akyüz Dağlı², Önay Gerçik³, Rıza Can Kardaş⁴, Duygu Şahin⁵, Gizem Sevik⁶, Elif Durak Ediboğlu⁷, Gözde Sevgi Kart Bayram¹, Tahir Saygın Öğüt⁸, Mehmet Nedim Taş⁹, Gökçe Kenar Artın¹⁰, Hamit Küçük⁴, Merve Pamukçuoğlu¹¹, Serdar Özer¹², Mehmet Engin Tezcan⁵, Fatma Alibaz⁶, Ahmet Omma², Ebru Damadoğlu¹³, Ebru Aşıcıoğlu¹⁴, Ayten Yazıcı¹⁵, Deniz Köksal¹⁶, Kenan Aksu¹⁷, Haner Direskeneli⁶

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Vaskülit Tanı ve Tedavi Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁶Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁷İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁸Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

⁹Manisa Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Manisa, Türkiye

¹⁰Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

¹¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

¹²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

¹³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

¹⁴Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

¹⁵Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

¹⁶Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

¹⁷Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) asosiye vaskülitlerde (AAV), üst solunum yolu, deri, nörolojik ve konstitusyonel bulguların yanı sıra kardiyak, renal ve alt solunum yollarını tutan ve organ fonksiyon kaybına yol açan ya da yaşamı tehdit eden klinik tablolar gelişebilir. Bu nedenle erken tanı için hekimler arasında farkındalığın artırılması gerekmektedir. Teknolojik gelişmelerle birlikte tanı, ayırıcı tanı ve hastalık sürecinin izleminde çeşitli laboratuvar, görüntüleme teknikleri ve girişimsel yöntemler kullanılmaktadır. AAV şüphesi bulunan ve kutanöz vaskülit, kronik üst ve/veya alt solunum yolu hastalıkları, hızlı ilerleyen böbrek fonksiyon bozukluğu, periferik nöropati

Abstract

Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitides (AAV) manifest with involvement of the ear, nose, throat, skin, neurological system, and constitutional symptoms, as well as potentially life-threatening cardiac, renal, and pulmonary organ involvement leading to organ dysfunction. Early diagnosis is critical, necessitating increased awareness among clinicians. Advances in technology have facilitated the use of various laboratory, imaging, and interventional methods for diagnosis, differential diagnosis, and disease monitoring, with composite disease activity indices employed to assess disease activity and organ damage. In patients presenting

İletişim / Correspondence:

Prof. Dr. Ömer Karadağ, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Vaskülit Tanı ve Tedavi Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara, Türkiye

E-posta: omerkaradag@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3443-3117

Geliş Tarihi / Received: 28.07.2025 Kabul Tarihi / Accepted: 08.08.2025 Epub: 01.09.2025

Atıf / Cite this article as: Karadağ Ö, Sarıyıldız E, Akyüz Dağlı P, et al. Turkish Society for Rheumatology guideline for the management of ANCA-associated vasculitides. J Turk Soc Rheumatol. [Epub Ahead of Print]



Özet

gibi AAV tanısını düşündüren sistemik bulguları olan hastalarda, birincil tanı yöntemi olarak yüksek kaliteli antijen-spesifik yöntemle proteinaz-3 ANCA ve miyeloperoksidaz ANCA bakılmalıdır. AAV hastalarının, vaskülitler konusunda deneyimli merkezler tarafından multidisipliner bir ekiple değerlendirilmesi akılcı bir yaklaşımdır. Hastalık aktivitesinin ve organ hasarının değerlendirilmesinde çeşitli hastalık kompozit indekslerinden yararlanılmaktadır. AAV tedavisi, remisyon indüksiyonu ve idame tedavisi olmak üzere iki aşamada planlanmaktadır. Organ veya yaşamı tehdit eden olgularda, indüksiyon tedavisinde glukokortikoidlere ek olarak rituksimab veya siklofosfamid temelli rejimler önerilmektedir. Remisyon sağlandıktan sonra, nüksleri önlemek amacıyla idame tedavisine geçilir ve bu dönemde en sık tercih edilen ajan rituksimabdır. Glukokortikoidler, indüksiyon tedavisinin temel bileşenlerinden biri olmasına karşın, yapılan çalışmalar düşük doz glukokortikoid rejimlerinin standart dozlara benzer etkinlik gösterdiğini ve daha düşük enfeksiyon riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Rituksimab ve mepolizumab gibi biyolojik ilaçların kullanımıyla birlikte glukokortikoidler ve diğer immünosupresiflere bağlı gelişen hasar gelişimi önemli oranda azalmıştır. Hastalar takipleri sırasında tedavi ilişkili yan etkiler ve komorbiditeler (hipertansiyon, osteoporoz, kardiyovasküler hastalıklar) açısından periyodik olarak taranmalı ve hastalara gerekli yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Vaskülit, granulomatöz polianjiitis (GPA), eozinofilik granulomatöz polianjiitis (EGPA), mikroskopik polianjiitis (MPA), immünosupresif tedavi, siklofosfamid, rituksimab, plazma değişimi, glukokortikoid, komorbidite, enfeksiyonlar

I. Giriş ve Amaçlar

Anti-nötrofil sitoplazmik antikorları (ANCA) ilişkili (asosiy) vaskülitler (AAV), nadir görülen, heterojen klinik bulgularla seyreden ve potansiyel olarak organları ve/veya yaşamı tehdit edebilen hastalıklardır. Bu nedenle, bu hastalıkların vaskülit konusunda deneyimli veya bu uzmanlığa kolay erişimi olan merkezlerde, multidisipliner ekip tarafından yönetilmesi gerekir. AAV tanılı hastalara, hasta ve hekim arasında paylaşılan karar alma sürecine dayalı olarak, etkinlik, güvenlik ve maliyetler dikkate alınarak, en iyi bakım sunulmalıdır. Hastalık aktivitesi ve organ hasarı, çeşitli kompozit hastalık indeksleri kullanılarak değerlendirilmelidir. Ayrıca, tedaviye bağlı yan etkiler ve komorbiditeler açısından hastalar periyodik olarak taranmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır. AAV ile ilgili bu kılavuz, başta romatoloji uzman hekimleri olmak üzere, hastalığın tanı veya takibi sırasında 2. ve 3. basamak hastanelerde bu hastaların başvurabileceği iç hastalıkları, nefroloji, göğüs hastalıkları ve kulak burun boğaz (KBB) hekimlerinin kullanımı için hazırlanmıştır. Hazırlık sürecinde, öncelikle güncel literatür ve uzman görüşleri esas alınmış; Avrupa Romatoloji Derneği (*European League Against Rheumatism* - EULAR), Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçları İyileştirme Çalışma Grubu (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*), Amerikan Romatoloji Derneği (*American College of Rheumatology* - ACR) gibi uluslararası kuruluşların kılavuzlarından da yararlanılmıştır.

Abstract

with systemic features suggestive of AAV, such as cutaneous vasculitis, chronic upper and lower respiratory tract diseases, rapidly progressive renal impairment, or peripheral neuropathy, high-quality antigen-specific assays for proteinase-3 ANCA and myeloperoxidase ANCA should be performed as primary diagnostic tests. Management by multidisciplinary teams experienced in vasculitis is recommended. AAV treatment is divided into remission induction and maintenance phases; induction therapy for organ- or life-threatening disease typically includes glucocorticoids combined with rituximab- or cyclophosphamide-based regimens. Maintenance therapy, often with rituximab, follows remission to prevent relapse. While glucocorticoids remain a cornerstone of induction therapy, studies demonstrate that reduced-dose steroid regimens offer comparable efficacy to standard doses with lower infection risk. The introduction of biologics such as rituximab and mepolizumab has significantly decreased treatment-related damage associated with glucocorticoids and other immunosuppressants. Throughout follow-up, patients should be regularly monitored for treatment-related adverse effects and comorbidities (including hypertension, osteoporosis, and cardiovascular disease) with appropriate lifestyle modifications recommended to optimize long-term outcomes.

Keywords: Vasculitis, granulomatosis with polyangiitis (GPA), eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA), microscopic polyangiitis (MPA), immunosuppressive therapy, cyclophosphamide, rituximab, plasma exchange, glucocorticoids, comorbidity, infections

II. Epidemiyoloji

Ülkelere ve etnik kökene göre değişkenlik göstermekle birlikte, yıllık insidans granülomatöz polianjiitis (GPA) için 0,4-11,9/1.000.000, mikroskopik polianjiitis (MPA) için 0,5-24/1.000.000, eozinofilik granülomatöz polianjiitis (EGPA) için ise 0,5-2,3/1.000.000 olarak bildirilmiştir. GPA'nın prevalansı 1 milyon kişide 2,3-146 arasında değişirken, MPA için bu oran 9-94 ve EGPA için 2-22,3 olarak saptanmıştır.^[1] Hastalığın ortalama başlangıç yaşı GPA için 45-65, MPA için 55-75, EGPA için ise 38-54 yaş arasında olup, erkek/kadın oranı 1:1'dir. Ülkemizden yapılan Türk Vaskülit Çalışma Grubu (TRVaS) verilerine göre başlangıç yaşının, belirtilen aralıkların alt sınırına daha yakın olduğu saptanmış olup belirgin bir cinsiyet farkı gözlenmemiştir.^[2]

III. Semptom ve Bulgular ile AAV'ye Özgü Hastalık Tutulum Özellikleri

AAV'nin semptomları ve tutulan organlara bağlı klinik bulguların heterojen olması nedeni ile hastalar farklı şikayetler ile başvurabilirler. AAV hastalarının tanı anındaki farklı doku ve organlardaki tutulum sıklıkları Eklenti Tablo 1'de yer almaktadır. Bu tabloda hem uluslararası Vaskülitlerde Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri (*Diagnostic and Classification Criteria in Vasculitis Study*) çalışması verileri^[3] hem de ülkemiz TRVaS Prospektif Veri Tabanı verileri^[2] yer almaktadır.

GPA, tipik olarak üst ve alt solunum yollarını tutan nekrotizan granülatöz enflamasyon ve küçük-orta çaplı damarların vaskülit ile karakterize olup genellikle sinsi bir başlangıç gösterir. MPA ise çoğunlukla pulmoner ve renal tutulumla birlikte vaskülitik bulgular gösterir ve genellikle hızlı başlangıçlı bir klinik seyir izler. EGPA ise astım öyküsü bulunan hastalarda, hastalık süreci içerisinde gelişen eozinofili ve granülom oluşumuyla seyreder.

- Hastalar, hastalığa özgü olmayan ateş, yorgunluk, kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomların yanı sıra tutulan organ/organlara bağlı şikayetler ile başvurabilirler.

- Deri tutulumu olarak palpabl purpura, livedoid lezyonlar, papüller, nodüller, ürtiker benzeri lezyonlar ve nadiren ülserler görülebilir. Bu lezyonlar, sistemik bulgularla birlikte ortaya çıkabileceği gibi, hastalığın ilk belirtisi olarak da karşımıza çıkabilir.

- Oral-mukoza tutulumunda, tedaviye dirençli oral ülserler ve kırmızı renkli eksofitik gingival şişlikler (çilek gingiviti) görülebilir.

- Hastalarda kas iskelet sistemi bulguları olarak artralji, artrit veya miyalji görülebilir.

- Hastalar epistaksis, nazal kabuklanma, nazal polip, nazal septum perforasyonu, semer burun deformitesi, kronik sinüzit, subglottik stenoz (SGS), ses kısıklığı, kulak tıkanıklığı, kulak ağrısı, işitme kaybı ile KBB bölümüne başvurabilirler. Ayrıca işitme kaybı, otore, otalji, tinnitus ve baş dönmesi gibi semptomların yanı sıra, fasiyal sinir paralizisi ve hipertrofik pakimeningit gibi kafa tabanı etkilenimleri de görülebilir.

- Pulmoner tutulum AAV'de, trakeobronşiyal enflamasyon ve yapısal değişikliklerden, nodül, kitle ve kaviteasyon gibi parankimal lezyonlara kadar geniş bir yelpazede görülür. Ayrıca, diffüz alveolar hemoraji (DAH) ve interstisyel akciğer hastalığı (İAH) gibi ciddi komplikasyonlar da gelişebilir.

- Renal tutulumu olan AAV hastalarında genellikle hızlı ilerleyen glomerulonefritle ilgili olarak akut böbrek hasarı gelişir. Ayrıca hematüri, proteinüri, ödem ve/veya hipertansiyon da sık görülür.

- Göz tutulumu, konjonktivit, üveit, proptozis, episklerit/sklerit ve periferik ülseratif keratit gibi çeşitli bulgulara yol açabilir; ayrıca nadiren retinit, optik nörit ve buna bağlı görme kaybı gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir.

- Sinir sistemi tutulumu daha çok periferik sinir sistemini etkileyerek mononöritis multipleks, duysal nöropatiler veya polinöropati şeklinde görülebilir. SSS tutulumu daha nadir olup baş ağrısı, bilişsel fonksiyonlarda azalma, nöbet, kraniyal sinir tutulumu, serebrovasküler olaylar görülebilir.

- Gastrointestinal tutulumla ilgili mezenterik iskemi ve bunun sonucunda karın ağrısı, kanlı diyare, perforasyon görülebilir. Bunların dışında kolesistit ve pankreatit de gözlenebilir.

- Kardiyak tutulumla ilgili perikardit, miyokardit, kardiyomiyopati, kalp yetmezliği görülebilir.

a. Pulmoner Tutulum

Pulmoner açıdan hastalar asemptomatik olabileceği gibi, tutulum bölgesine göre öksürük, nefes darlığı, ses kısıklığı, stridor, balgam, kanlı balgam ve plöritik göğüs ağrısı gibi belirtilerle başvurabilirler. AAV'deki en sık torasik tutulumlar aşağıda belirtilmiştir:^[4]

- Trakeobronşiyal tutulum: Trakeobronşiyal enflamasyon, mukozal değişiklikler, trakeo ve/veya bronkomalazi, SGS

- Pulmoner nodül (soliter/multipl), kitle, konsolidasyon ve kaviteasyon

- DAH

- İAH

Yeni tanı alan bir hastada pulmoner belirti olmasa bile immünosupresif tedaviye başlamadan önce, bazal bir toraks bilgisayarlı tomografi (BT) istenmelidir. Akciğer grafisinde saptanamayan nodüller, nodül içindeki kaviteasyonlar, subplevral yerleşimli lezyonlar, büyük hava yollarındaki enflamasyon ve stenotik lezyonlar toraks BT'de görülebilir. Yine İAH ve DAH bulguları toraks BT'de daha detaylı değerlendirilebilir. Eğer hastada böbrek tutulumu şüphesi varsa, kontrastsız BT tercih edilmelidir. Çekilen toraks BT'lerde trakeobronşiyal ağacın üç boyutlu rekonstrüksiyonu elde edilebilir.

Trakeobronşiyal tutulum GPA hastalarında sık görülürken, MPA ve EGPA hastalarında daha nadirdir. Mukozal lezyonların önemli bir özelliği segmental ve fokal olmasıdır. Mukozada enflamasyon ve erozyonlarla (mukozal ülser) karakterizedir. Ayrıca, kıkırdak tutulumu varlığında trakeo ve/veya bronkomalaziye veya stenozlara yol açabilirler. SGS, ses tellerinin hemen altındaki hava yolunun daralması olarak tanımlanır ve trakeobronşiyal GPA'nın en yaygın belirtisidir.^[5] SGS bulunan hastalarda, stridor, ses kısıklığı ve dispne gibi semptomların varlığı acil değerlendirme gerektirir ve durumun şiddetine bağlı trakeostomi gerekebilir. Endobronşiyal enflamasyon ve stenoz, subglottik hastalıktan daha az sıklıkla görülmekle birlikte, benzer klinik semptomlarla ortaya çıkabilir. Trakeobronşiyal lezyonların biyopsilerinde sıklıkla spesifik olmayan mukozal enflamasyon, ülserasyonlar ve ilerleyen dönemde stenoz ile birlikte fibrozis gözlenir, ancak vaskülit nadiren tespit edilir.^[6]

Pulmoner nodüller, AAV'nin tüm alt tiplerinde görülmekle birlikte en sık GPA'da saptanır. Hastaların %40-70'inde başlangıçta tek veya çift taraflı nodüller, pulmoner infiltrat ve konsolidasyon görülür ve bu lezyonların %20-50'sinde kaviteasyon saptanır. Lezyonlar geçici ve gezici nitelikte olabilir.^[7,8] Nodüler lezyonlar sıklıkla kan damarları ile ilişkili olup (besleyici damar bulgusu), ağırlıklı olarak subplevral bölgelere yerleşir. Çapları birkaç milimetreden 10 cm'e kadar değişen boyuttadır ve büyüdükçe kaviteleşebilirler. Kaviteler genellikle kalın duvarlıdır, düzensiz iç kenarlara sahiptir ve kalsifikasyon içermez. Nodüllerin çevresinde buzlu cam dansitesi halkasının (halo bulgusu) varlığı sıkça görülür ve bu bulgu, eşlik eden alveolar kanamayı ifade eder. Pulmoner nodüller içinde hava bronkogramının varlığı da tipik bir bulgudur.

AAV asosiy-İAH, özellikle MPO-ANCA pozitif AAV hastalığı seyrinde gelişen bir akciğer tutulumudur. İAH hastalığı AAV tanısı öncesi ya da takibi sırasında saptanabilir. Toraks BT'de buzlu cam, retiküler opasite, interlobüler septal kalınlaşma, konsolidasyon ve bal peteği paternleri görülebilir. Miyeloperoksidaz (MPO)-ANCA pozitif AAV hastalarında sıklıkla görülen İAH radyolojik paterni, olağan interstisiyel pnömoni (*usual interstitial pneumonia*, UIP) paternidir, non-spesifik interstisiyel pnömoni (*non-specific interstitial pneumonia*) ve daha az sıklıkla da deskuamatif interstisiyel pnömoni paterni de görülebilir. İdiyopatik pulmoner fibrozis tanısı konan hastaların %5-10'unda tanı sırasında ANCA testi pozitif saptanabilir.^[9]

DAH, kapiller enflamasyona bağlı damar duvar geçirgenliğinde artış neticesinde kanın alveollere geçmesi ve buna bağlı olarak oksijenizasyonun bozulması olarak tanımlanabilir. Ciddi bir morbidite ve mortalite sebebi olması nedeniyle erken tanı ve tedavisi önemlidir. DAH'den şüphelenilen hastalarda akciğer grafisinin hastaların yarısında normal olabileceği unutulmamalıdır. Toraks BT'de ise bilateral alveolar opasiteler, intra/interlobular kalınlaşma, buzlu cam görünüm ve kaldırım taşı paterni görülebilir. Bronkoalveolar lavajda (BAL) hemosiderin yüklü makrofajların gösterilmesi tanıda altın standarttır, ayrıca BAL ayırıcı tanıda yer alan enfeksiyöz süreçlerin tanısına da katkıda bulunur.^[6]

b. Astım

EGPA tanılı hastaların büyük çoğunluğunda (>%90) astım görülür. Astım genellikle yetişkinlik döneminde başlar ve sıklıkla üst solunum yolu bulguları ile beraberdir. Üst hava yollarında eozinofilik nazal poliplerin eşlik ettiği kronik rinosinüzit görülür. Sıklıkla tedaviye dirençli seyrederek ve cerrahiye rağmen nazal polipler tekrarlayabilir.

EGPA'nın akciğer tutulumunda sıklıkla karşımıza çıkan pulmoner parankimal infiltratların, EGPA olmayan ağır eozinofilik astımda görülmesi beklenmez. Astım tanılı bir hastada, optimal tedaviye rağmen semptomlar kontrol altına alınamıyor ya da astım kontrolü için yüksek doz inhale kortikosteroid (İKS) kullanımı gerekiyorsa ve periferik kanda $\geq 1500/\text{mm}^3$ eozinofili eşlik ediyorsa, bu hastalar vaskülit semptomları açısından değerlendirilmelidir. Ayrıca, özellikle eozinofilik nazal polipli kronik rinosinüzit, ağır eozinofilik astım ve belirgin eozinofili varlığında da (EGPA) düşünülmesi ve sistemik tutulum yönünden hastalar sorgulanmalıdır.^[10]

c. Renal Tutulum

Böbrek tutulumu olan hastalarda böbrek fonksiyonları sıklıkla günler veya haftalar içinde bozularak hızlı ilerleyici glomerulonefrit kliniği ile uyumlu bir şekilde akut böbrek hasarı gelişir. Ayrıca hematüri (özellikle dismorfik eritrositler ve/veya eritrosit silendirlerinin tespiti) ve proteinüri varlığı, renal tutulum açısından dikkate alınması gereken önemli bulgulardır. Tabloya eşlik eden ödem ve hipertansiyon da gözlemlenebilir. Ancak nadir olarak böbrek fonksiyonlarının daha yavaş bozulduğu olgular da tanımlanmıştır. Tedaviye rağmen olguların %20-25'inde son dönem böbrek yetmezliği gelişir.^[11]

d. Nörolojik Tutulum

AAV'ye bağlı periferik nöropati, genellikle alt ekstremitenin distalinde başlayan iğnelenme veya ağrılı parestezi ile kendini gösterir ve sıklıkla mononöritis multipleks paterninde duysal kayba neden olur. Motor kayıpların eşlik ettiği durumlarda, etkilenen bölgede kas kuvvetinde azalma ve kas atrofi gözlemlenebilir; ancak saf motor nöropati AAV'ye bağlı nöropatilerde beklenmez. Elektrofizyolojik çalışmalarda, aksonal tip nöropatiyi işaret eden azalmış bileşik kas ve duyu siniri aksiyon potansiyelleri, korunmuş motor ve duyu ileti hızları ile distal motor latanslar tespit edilir. Sinir biyopsisinde hem miyelinli hem de miyelinsiz sinir liflerinde aksonal dejenerasyon ve epinöral damarlarda enflamasyon görülür. Bununla birlikte, biyopsi sonuçlarını değerlendirirken mononöritis multipleks paternine bağlı olarak biyopsi yapılan sinirin etkilenmemiş olma ihtimalinin yüksek olduğu akılda tutulmalıdır. AAV'de meninks tutulumu, hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkan, nadir ancak klinik açıdan önemli bir durumdur. Bu hastalarda manyetik rezonans görüntüleme tanı için kritik öneme sahiptir.

IV. Laboratuvar ve Histopatolojik Değerlendirme

a. Akut Faz Yanıtı ve Seroloji

ANCA, proteinaz 3 (PR3) ve MPO gibi spesifik antijenlere karşı gelişen otoantikordlardır. ANCA indirekt immüno floresan (IIF) ve ELISA yöntemleri ile bakılabilir. Nötrofillerin etanol ile tespit edildiği slaytlarda, IIF tekniğinde boyanma tipine göre üç tip ANCA tanımlanır:

Sitoplazmik ANCA ⇒ cANCA

Perinükleer ANCA ⇒ pANCA

Atipik ANCA

Antijen-spesifik immünoassayler, dolaylı IIF kıyasla daha yüksek tanısal doğruluğa sahiptir. 2017 uluslararası ANCA test konsensüs bildirgesi, GPA ve MPA tanısı için PR3 ve MPO-ANCA testlerinde yüksek kaliteli immünoassaylerin tercih edilen tarama yöntemi olarak kullanılmasını önermektedir.^[12]

AAV tanısını düşündüren belirti ve/veya semptomları olan hastalarda, birincil test yöntemi olarak yüksek kaliteli antijen-spesifik bir analiz kullanılarak hem PR3-ANCA hem de MPO-ANCA testlerinin yapılması önerilmektedir. Eğer immünoassay sonucu negatifse ancak AAV için klinik şüphe yüksekse, ikinci bir testin (başka bir immünoassay ve/veya IIF) uygulanması tavsiye edilir. ANCA negatifliği AAV tanısını dışlamaz, çünkü solunum yolu ile sınırlı hastalık veya izole böbrek tutulumu olan olguların küçük bir kısmında ANCA testleri negatif bulunabilmektedir.^[13]

b. Solunum Fonksiyon Testleri

Basit spirometri, SGS'nin tanısında ekstratorasik obstrüksiyonu, trakeobronşiyal tutulumda ise intratorasik obstrüksiyonu göstererek tanıya katkı sağlayabilir. İAH varlığında karbon monoksit difüzyon kapasitesinde (DLCO) azalma tespit edilir. Azalmış akciğer hacimlerinin eşlik ettiği restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu görülür. İAH olan hastaların takibinde spirometri, DLCO ve beraberinde 6 dakika yürüme testi kullanılabilir.

c. Bronskoskopik Değerlendirme

AAV'lerin tanısında bronskoskopik değerlendirmenin katkısı olduğu durumlar vardır. GPA'da trakeobronşiyal tutulum varlığı değerlendirilebilir. Mukozal tutulumun olduğu alanlardan veya transbronşiyal olarak akciğer parankiminden biyopsi alınabilir. Ancak, alınan biyopsi örneklerinin küçük olması, granümatöz vaskülitik tutulumun gösterilememesine neden olabilir. Alveoler hemoraji düşünülen ve aktif kanaması olan hastalarda, belirli bir segmente yönelerek yapılan ardışık lavajlarda (20-50 cc) giderek artan hemorajik görünüm, alveolar

hemorajiyi düşündürür. Sitolojik incelemede %20 ve üzerinde hemosiderin yüklü makrofajların varlığı tanıda altın standarttır.^[14] BAL ayrıca enfeksiyon ayırıcı tanısı için de önemlidir. Mikrobiyolojik analizlerin yapılması gerekir.

d. Histopatoloji

Deri bulguları olan hastalarda erişim kolaylığı nedeni ile histopatolojik inceleme önerilmektedir. Tanısal ipuçları olarak lökositoklastik vaskülit, granümatöz enflamasyon ve değişen oranlarda eozinofil varlığı saptanabilir. Sinüs biyopsilerinin vaskülit tanısındaki duyarlılığı düşük olmakla birlikte, özellikle mukormikozis gibi invaziv fungal enfeksiyonlar başta olmak üzere granümatöz enfeksiyonları dışlamak için gerekebilmektedir.

Akciğerde nodül, kitle veya konsolidasyon ile prezente olan GPA hastalarında, perkütan veya torakoskopik biyopsiler tanı amacıyla uygulanabilir. Ancak, perkütan biyopsiler genellikle küçük örnekler sağlamaları nedeniyle tanıda yetersiz kalabilir. Bununla birlikte, görüntüleme (BT, pozitron emisyon tomografi/BT) rehberliğinde nekrotik alanlardan kaçınılarak aktif lezyonlardan alınan biyopsiler, tanı başarısını anlamlı ölçüde artırmaktadır. GPA'da biyopsilerde tipik olarak nekrotizan granümatöz enflamasyon görülür. Biyopsi yapılması halinde ayırıcı tanı için mutlaka özel boyamalar ve granümatöz enfeksiyona neden olabilecek enfeksiyonlara (örneğin; tüberküloz) yönelik mikrobiyolojik inceleme ve kültürler rutin olarak yapılmalıdır.

Böbrek biyopsisi hem tanı koymada hem de hastalığın prognozunu belirlemede önemli bir rol oynamaktadır. MPO veya PR3-ANCA pozitifliği bulunan ya da küçük damar vaskülitini düşündüren organ tutulumları olan hastalarda, böbrek fonksiyon bozukluğu geliştiğinde veya hematüri ve/veya proteinüri saptandığında, herhangi bir kontraendikasyon yok ise biyopsi yapılmalıdır. Tedaviye yanıt vermeyen olgularda, kronik hasarın tespiti, diğer akut böbrek yetmezliği nedenlerinin araştırılması veya devam eden hastalık aktivitesinin belirlenmesi amacıyla biyopsi tekrarlanabilir. Biyopsi yapılamayan durumlarda, örneğin kanama riskinin yüksek olduğu anti-koagülan tedavi kullanan hastalar gibi, tedavi geciktirilmemelidir.

Böbrek biyopsisi ile glomerüler, tübülointerstisyel ve vasküler sistemle ilişkili bulgular elde edilebilmektedir. AAV'de görülen tipik böbrek lezyonu pauci-immün (immünglobulin veya kompleman birikimi çok az olduğu ya da hiç saptanmadığı), nekrotizan kresentik glomerulonefrittir. Böbrek biyopsisi aynı zamanda uzun dönem böbrek yetmezliği gelişme riskini öngörmede kullanılabilir. Biyopsi anındaki histopatolojik bulgulara dayanan çeşitli prognostik skorlama sistemleri geliştirilmiştir.

Bu skorlama sistemleri içerisinde en sık kullanılanları Berden klasifikasyonu, Mayo Klinik/Böbrek Patoloji Cemiyeti Kronisite skoru ile ANCA Renal Risk skorlaması sayılabilir (Eklenti Tablo 2). Skorlama sistemleri arasında bazı farklılıklar mevcuttur. Berden klasifikasyonunda sadece böbrek biyopsisindeki glomerüler yapılar değerlendirilerek 4 kategori tanımlanmıştır. Berden sınıflamasına göre, fokal sınıf en iyi prognozu gösterirken sklerotik sınıf en kötü prognoza sahiptir. Kresentik ve karışık sınıfların prognozu ise değişkenlik göstermektedir.^[15] Mayo Klinik/Böbrek Patoloji Cemiyeti Kronisite skoru böbrek histopatolojisindeki kronik değişiklikleri değerlendirir. Glomerüloskleroz, tubuler atrofi, interstisyel fibroz ve arterioskleroz derecelendirilerek minimal, hafif, orta ve ağır şeklinde skorlanır (Eklenti Tablo 2). Minimal ve hafif değişikliklere sahip gruplarda böbrek fonksiyonlarında düzelme ve böbrek sağ kalımının daha iyi olduğu gösterilmiştir.^[16] ANCA Renal Risk skorlamasında ise normal glomerül yüzdesi, tubuler atrofi ve interstisyel fibroza ek olarak, diğer skorlamalardan farklı bir biçimde, tanı anındaki glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 15 mL/dk/1,73 m² altında veya üzerinde olacak şekilde dahil edilmiştir. Renal risk skoru; renal tutulum olan AAV hastalarında renal sağkalımı tahmin etmek amacıyla geliştirilen bir skorlama sistemidir. Yüksek puan yüksek son dönem böbrek hastalığı riski ile ilişkili bulunmuştur.^[17]

V. AAV Ayırıcı Tanısı ve 2022 ACR/EULAR AAV Sınıflandırma Kriterleri

AAV şüphesi olan bir hastayı değerlendirirken, AAV ilişkili semptomlar, organ tutulumları ve laboratuvar bulgularına sıklıkla neden olabilecek diğer ayırıcı tanılar aşağıda belirtilmektedir.^[18]

- Enfeksiyöz hastalıklar (subaküt bakteriyel endokardit, hepatit B, hepatit C ve insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonları, tüberküloz, fungal enfeksiyonlar)
- Maligniteler (lenfoma, lösemi, solid organ maligniteleri)
- Diğer otoimmün ve otoenflamatuvar hastalıklar (sistemik lupus eritematozus, büyük-orta damar vaskülitleri, immünoglobulinG4 ilişkili hastalık, antifosfolipid antikor sendromu vb.)
- İlaç/madde ilişkili ANCA pozitifliği (propiltiourasil, hidralazin, fenitoin, levamizol, kokain gibi)

Sekonder nedenler dışlandıktan sonra primer olarak küçük/orta çaplı damar vaskülitisi tanısı düşünülen hastaların birbirinden ayırımında kullanışlı olan 2022 ACR/EULAR GPA, EGPA ve MPA sınıflandırma kriterlerini içeren liste Tablo 1’de sunulmaktadır.^[19]

Tablo 1. 2022 ACR/EULAR GPA, MPA ve EGPA sınıflandırma kriterleri

Giriş kriteri: Küçük veya orta çaplı damar vaskülitisi tanısı konulmuş olmalıdır ve vaskülitisi taklit eden diğer tıbbi durumlar dışlanmış olmalıdır.			
	GPA	MPA	EGPA
Klinik kriterler			
• Nazal tutulum (kanlı akıntı, ülserler, kabuklanma, konjesyon, blokaj veya septal defekt/perforasyon)	+3	-3	
• Kıkırdak tutulumu (kulak, burun kıkırdağı, stridor, endobronşiyal tutulum veya semer burun)	+2		
• İletim tipi veya sensörinöral işitme kaybı	+1		
• Obstrüktif hava yolu hastalığı			+3
• Nazal polip			+3
• Mononöritis multipleks			+1
Laboratuvar kriterler			
• PR3-ANCA (veya cANCA) pozitifliği	+5	-1	-3
• MPO-ANCA (veya pANCA) pozitifliği	-1	+6	
• Serum eozinofil ≥ 1000 /mikroL	-4	-4	+5
• Hematüri			-1
Histolojik kriterler			
• Granülom, granülatöz enflamasyon veya dev hücreler	+2		
• Pauci-immün glomerulonefrit	+1	+3	
• Ekstravasküler eozinofilik enflamasyon			+2
Radyolojik kriterler			
• Akciğer görüntülemesinde nodüller, kitle veya kavite	+2		
• Akciğer görüntülemesinde fibrozis veya interstisyel akciğer hastalığı		+3	
• Görüntülemelerde nazal/paranasal sinüzit veya mastoidit	+1		
Sınıflandırma için gereken puan	5 ve üzeri	5 ve üzeri	6 ve üzeri

ACR: Amerikan Romatoloji Derneği, ANCA: Anti-nötrofil sitoplazmik antikorları, EGPA: Eozinofilik granülatöz polianjiit, EULAR: Avrupa Romatoloji Derneği, GPA: Granülatöz polianjiit, MPA: Mikroskopik polianjiit, MPO: Miyeloperoksidaz

VI. Hastalık Aktivite ve Hasar Değerlendirmeleri

ANCA-AAV hastalarının indüksiyon tedavisi sırasında daha sık olmak üzere belirli periyotlarla hastalık aktivitesi ve hasar açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. Genel yaklaşımla tanı anında ve 2, 4, 8, 12, 18 ve 24. haftalarda hastalığın klinik şiddetine ve tedavi rejimine de bağlı olarak kontrol vizitler önerilebilir. Bu vizitlerde organ tutulumuna göre gerekli uzman değerlendirmeleri yapılmalıdır (nefroloji, KBB, göz, göğüs hastalıkları vs.). Etkilenen organlar için hastanın klinik durumu, hastalığın şiddeti ve uygulanan tedavilere (izlem, tolerans, yan etkiler) göre fonksiyonel ve radyolojik değerlendirme (paranasal sinüs BT, toraks BT, SFT-DLCO, elektrokardiyografi, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme, elektromiyografi) planlanabilir.^[20]

Böbrek remisyonunun değerlendirmesi ve takibinde böbrek fonksiyon testleri en önemli parametre olarak kabul edilmektedir. Ayrıca hematüri, proteinüri ve ANCA titresi de takipte kullanılabilir. Böbrek remisyonunu değerlendirme ve takip etmedeki en önemli kriter böbrek fonksiyonunu gösteren serum kreatinin veya hesaplanmış GFR değerleridir. Azalan veya stabil seyreden serum kreatinin değerleri böbrekte remisyona işaret eder. Uzun dönem takiplerde %50 olguda hematüri ve/veya proteinüri sebat edebileceğinden, remisyon, relaps ve uzun dönem böbrek sağ kalımı üzerindeki rolleri tartışmalıdır. Ancak artan veya kaybolduktan sonra yeniden gelişen hematüri, diğer nedenler dışlandıktan sonra, böbrek relapsı açısından anlamlı olabilir ve yakın takip gerektirir. Sebat eden proteinüri ise böbrek kaynaklı hastalık aktivitesinin göstergesi olabileceği gibi, önceki enflamasyona bağlı gelişen kronik parankimal hasarın göstergesi de olabilir. Kronik hasara bağlı proteinüri uzun dönem böbrek fonksiyonları açısından olumsuz prognoz faktörüdür.^[21-24]

AAV'lerde hastalık aktivitesi, tedavi kararı öncesi değerlendirme ve tedavi yanıtları ile vaskülitin hasarını objektif olarak değerlendirebilmek için çeşitli indeksler geliştirilmiştir.

Hastalarda, aktif hastalık bulgularının olup olmadığını değerlendirmek için Birmingham vaskülit aktivite skoru (BVAS) (versiyon 3)/BVAS-WG gibi doğrulanmış bir skor sistemi, takip sürecinde yapılandırılmış bir klinik değerlendirme ve enflamatuvar belirteçler kullanılmalıdır.^[20,25] Hem BVAS hem de BVAS-WG skoru hesaplanırken, son 4 hafta içerisinde aktif vaskülitte atfedilen ve yeni ortaya çıkan/kötüleşen bulgular yeni/kötüleşen hastalık durumu; bir önceki değerlendirmeden devam eden bulgular ise persistan hastalık durumu olarak işaretlenir. Bu skorlar tedaviye cevabın sistematik bir şekilde belgelenmesinde klinik pratiğe yardımcıdır (Eklenti Tablo 3).^[13] Değerlendirme sıklığı

hastanın klinik durumu, hastalığın şiddeti ve uygulanan tedavilerin izlemine göre değişebilir.

Refrakter hastalık standart indüksiyon tedavisine rağmen hastalık aktivitesinin devam etmesi veya kötüleşmesi durumunu ifade eder. Tedaviye başlanmasından sonraki 4 hafta içinde hastalık aktivitesinde bir azalma olmaması veya artış gözlenmesi veya tedavinin 6. haftasında hastalık aktivite skorunda (örneğin; BVAS) %50'den az bir azalma olması refrakter hastalık olarak değerlendirilir. Enfeksiyonlar, tedaviye uyumsuzluk, ilaç intoleransı, sekonder vaskülit nedenleri, tedaviye bağlı yan etkiler, eşlik eden diğer hastalıklar ve organ hasarlarının diğer nedenleri dışlanmalıdır.^[26]

Beş faktör skoru, temel olarak hastalık aktivitesini değerlendirmeye yönelik değil, prognoz tayini için yardımcı olan bir skordur.^[27]

Vaskülit hasar indeksi, sistemik vaskülitlerde hem hastalığa ve hem de tedaviye bağlı gelişen hasarı değerlendirmek üzere geliştirilmiş bir değerlendirme indeksidir. Hasar, özellikle vaskülit semptomlarının başlamasından itibaren üç aydan uzun süredir devam eden patolojik değişiklikler olarak tanımlanmıştır.^[28] AAV hastalarında hasarı kaydetmek için doğrulanmış bir araçtır ve aktif hastalıktan hasarı ayırt etmeye yardımcı olan tanımlar sağlamaktadır.^[13]

AAV hasta kaynaklı ölçütler (AAV-pro), 2018 yılında yayınlanmıştır ve Türkçeye çevrilerek kullanıma sunulmuştur. Hastaların son 4 hafta içinde, vaskülitte veya aldığı tedaviye bağlı olduğunu düşündükleri problemlerle ilgili genel olarak deneyimlerini irdeleyen toplam 29 sorudan oluşmaktadır.^[29]

VII. Tedavi ve Takip

a. Remisyon İndüksiyon Tedavisi

AAV'de tedavi, remisyon indüksiyon ve idame rejimlerinden oluşmaktadır. Yaşamı veya organı tehdit eden tutulumları (glomerulonefrit, DAH, trakeal veya SGS, meningeal tutulum, santral sinir sistemi tutulumu, retro-orbital hastalık, kardiyak tutulum, mezenterik tutulum, mononöritis multipleks) olan AAV hastalarında remisyon indüksiyonu için, rituksimab (RTX) veya siklofosfamid (CYC) ile glukokortikoidlerin kombinasyonu kullanılmaktadır.^[13,20,25,27,30] Remisyon indüksiyonu ve idame tedavide kullanılan diğer ilaçlar ve dozları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Remisyon indüksiyonunda intravenöz (IV) glukokortikoid tedavisi, hızlı etkinlik sağlaması nedeniyle tercih edilse de rutin kullanımını destekleyici yeterli kanıt bulunmamaktadır. Enfeksiyon riski dahil glukokortikoid toksisitesinde olası risk

Tablo 2. Erişkinlerde AAV tedavisinde kullanılan ilaçlar ve kullanım dozları

Tedavi	Doz
Pulse glukokortikoid	İntravenöz metilprednizolon 500-1000 mg veya eşdeğeri, 3-5 gün süre ile
Yüksek doz oral glukokortikoid	Prednizolon 1 mg/kg/gün (75 mg/gün doza kadar) veya eşdeğeri
İndüksiyon tedavisi	
Metotreksat	20 mg/hafta doza kadar (oral veya subkütan)
Azatiyoprin	2-3 mg/kg/gün
Mikofenolat mofetil	2000 mg/gün
Siklofosamid	15 mg/kg IV 3 doz 2 haftada bir takiben 15 mg/kg IV 3 doz 3 haftada bir
Ritüksimab	375 mg/m ² IV, haftada bir kez, toplam 4 hafta boyunca veya 14 gün ara ile toplam 2 kez 1000 mg
İdame tedavi	
Metotreksat, azatiyoprin, mikofenolat mofetil	Remisyon indüksiyon tedavisinde kullanılan doza benzer, takip süresince kademeli olarak doz azaltılır.
Ritüksimab	Hastanın kliniğine göre 4-6 ayda bir 500 mg veya 1000 mg
EGPA'ya özgü ilaçlar	
Mepolizumab	100-300 mg/4 haftada bir subkütan
Benralizumab	30 mg/4 haftada bir subkütan
AAV: Asosiy vaskülitler, EGPA: Eozinofilik granüloematöz polianjiit	

artışı göz önünde bulundurularak metilprednizolon pulse tedavisi, şiddetli renal hastalık (eGFR <50 mL/dak/1,73/m² olan aktif glomerülonefrit) veya diffüz alveoler hemoraji gibi ciddi bulguların tedavisi ile sınırlandırılmalı, kümülatif dozu 1-3 gram ile sınırlı olmalı ve takiben oral dozlarla devam edilmelidir.^[13]

Oral glukokortikoid başlangıç dozu 50-75 mg/gün prednizolon eşdeğeri. Son yıllarda azaltılmış doz glukokortikoid rejiminin standart doz tedaviye göre genel sağkalım ve son dönem böbrek yetmezliği riskini azaltmada benzer etkinliği gösterilmiştir. İlavenen azaltılmış doz glukokortikoid alan hastalarda özellikle ilk yıl boyunca daha az ciddi enfeksiyon gelişmiştir.^[31] Bu rejimde prednizolon dozu ilk hafta 1 mg/kg olarak başlanır ve ardından planlı doz azaltımı uygulanır (Tablo 3).^[13,25] Ancak bu azaltma şeması

her hasta için uygun olmayabilir. Özellikle renal tutulumda kişiye özel olarak, hastanın risk faktörlerine ve klinik durumuna göre daha yavaş azaltma dozları ile planlanma yapılmalıdır.

Böbrek tutulumu olan hastalarda, tanı anında diyaliz ihtiyacının olması veya böbrek biyopsisinde ağır histolojik bulguların varlığı indüksiyon tedavisinin başlanmasını engellemez. Aksine diyaliz gerektiren ileri böbrek yetmezliği olgularında dahi indüksiyon tedavisi ile böbrek fonksiyonlarında düzelme görülebilir. Tedavide RTX veya CYC ilk seçenek olarak kullanılabilse de, ciddi glomerülonefritli hastalarda (kreatinin > 4,0 mg/dL) Nefroloji cemiyetlerince CYC kullanımı ilk aşamada önerilmektedir.^[25] Ciddi renal tutulumun yanı sıra diffüz alveolar kanama gibi sistemik ve hayatı ya da organı tehdit

Tablo 3. AAV tedavisinde vücut ağırlığına göre ayarlanmış azaltılmış doz glukokortikoid şeması

Hafta	Vücut ağırlığı		
	<50 kg	50-75 kg	>75 kg
1	50	60	75
2	25	30	40
3-4	20	25	30
5-6	15	20	25
7-8	12,5	15	20
9-10	10	12,5	15
11-12	7,5	10	12,5
13-14	6	7,5	10
15-16	5	5	7,5
17-18	5	5	7,5
19-20	5	5	5
21-22	5	5	5
23-52	5	5	5

Glukokortikoid dozu prednizolon eşdeğeri mg/gün olarak PEXIVAS çalışmasındaki şemadan oluşturulmuştur

eden tutulumlar mevcutsa, AAV ile birlikte anti-GBM antikor pozitifliği olanlarda ve trakeal, bronşiyal tutulum ile orbital ve pakimnenjit ön planda olan granümatöz hastalıklarda da CYC tercih edilebilir.^[20,30] RTX ise fertilité konusunda endişeleri olan erişkinlerde, yaşlı ve/veya kırılğan hastalarda ve PR3-ANCA pozitifliği olanlarda ilk tercih olabilir. Mikofenolat mofetil (MMF), CYC veya RTX kullanılamayacak hastalarda, özellikle MPO-ANCA pozitif alt grupta, alternatif olarak başlanabilecek seçeneklerden biridir. RTX ile CYC kombinasyonu, dirençli ve/veya hayatı tehdit eden hastalarda nadiren kullanılmaktadır. RTX yanına düşük doz CYC eklenmesiyle relaps sıklığının azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Ülkemizde avacopan bulunmamakla birlikte, steroid tedavisine alternatif olarak diğer immünosupresiflerle birlikte kullanılabilecek bir seçenek olarak değerlendirilmiştir.^[25]

Yaşamı veya organı tehdit etmeyen diğer AAV tutulumları (örnek pulmoner nodüller, lokalize üst solunum yolları gibi), metotreksat (MTX) ile birlikte oral glukokortikoidlerle tedavi edilebilir.^[6] MTX tolere edemeyen veya uygun olmayan durumlarda MMF, azatiopürin veya RTX da kullanılabilir. Granümatöz akciğer lezyonlarının tedaviye yanıt oranı hastalar arasında oldukça değişkendir ve tedavi, lezyonlar tedavi altında küçülmeye devam ettiği sürece sürdürülmelidir.^[32] İnterstisyel fibrozisi olan AAV hastalarının tedavisi, vaskülit tedavi önerilerine uygun şekilde yapılmalıdır.

b. Böbrek ve Solunum Destek Tedavileri, Plazma Değişimi ve İntravenöz İmmünoglobulin (IVIG)

AAV’de hastalık yönetiminde tüm süreçler, mümkünse multidisipliner olarak yürütülmelidir. Böbrek yetmezliği olan hastaların renal replasman tedavileri nefroloji uzmanlarıyla, solunum desteği ihtiyaçları (non-invazif veya invazif mekanik ventilasyon) ve takibi yoğun bakım uzmanlarıyla koordineli olarak planlanmalıdır.

Plazma değişimi, ANCA ve kompleman dahil diğer patojenik enflamasyon araçlarının hızlı ve etkili şekilde ortadan kaldırılabilmesini sağlamaktadır.^[33] AAV hastalarında plazma değişiminin genel sağkalıma katkısı gösterilememiştir. Bununla birlikte plazma değişimi şiddetli böbrek tutulumu olan hastalarda son dönem böbrek yetmezliği gelişme riskini azaltmakta, fakat ciddi enfeksiyon riskinde artışa neden olmaktadır.^[31] Bu nedenle plazma değişimi AAV hastaları için rutin olarak indüksiyon rejiminin parçası olarak önerilmez.^[30]

AAV’ye bağlı hızlı ilerleyen glomerülonefriti olan hastalarda (serum kreatinin >3,4 mg/dL, diyaliz gereken veya immünosupresif tedaviye rağmen serum kreatininin hızla artan hastalar) ve hipoksemisi olan diffüz alveoler hemorajili

hastalarda plazma değişimi düşünülmelidir. Ayrıca anti-GBM pozitif olan AAV hastalarında plazma değişiminin uygulanması etkin seçenek olarak değerlendirilmelidir.^[25] Bireysel hasta özelliklerini, klinik ve histolojik parametreleri göz önünde bulunduran kişiselleştirilmiş yaklaşım, plazma değişiminin potansiyel faydasını belirlemede önemlidir.^[34]

AAV’de IVIG kullanımı rutin tedavinin parçası olmamakla birlikte, hastalarda hastalık aktivitesinde ve biyobelirteçlerde hızlı iyileşme sağlayabilmektedir.^[35] IVIG endikasyonunda göz önünde bulundurulması gereken parametreler aşağıda sıralanmıştır.^[27,30,36]

- Hipogammaglobulinemi derecesi
- Ciddi, kalıcı, olağandışı veya tekrarlayan enfeksiyonlar
- Polisakkarit antijenlere karşı zayıf antikor yanıtının gösterilmesi
- Antibiyotik profilaksisine yetersiz yanıt
- Bireysel komorbiditeler (bronşektazi, nötropeni ve steroidlerin veya ek immünosupresiflerin eş zamanlı kullanımı gibi).

Remisyon indüksiyon tedavisine dirençli (refrakter) GPA/MPA hastalarında IVIG kullanımı immünomodülatör dozlarda (2 g/kg/kür) düşünülebilir. RTX ile remisyon idamesi sırasında hipogammaglobulinemi (IgG <4 g/litre) ve tekrarlayan ciddi enfeksiyonları bulunan hastalar için replasman dozunda (aylık 0,4 g/kg) kullanılabilir.^[30]

c. İdame Tedavi ve Relapslarda Yaklaşım

Hastalık aktivitesi kontrol altına alındıktan sonra geçilen idame tedavisinin süresi, hastalığın şiddeti, antikor profili ile organ tutulumlarına göre hastaya özgü olarak belirlenmelidir. GPA ve MPA’da remisyonu takiben idame tedavisine en az 24-48 ay süre ile devam edilmelidir.^[13,25] Relaps yaşanan ya da relaps riskinin yüksek olduğu hastalarda tedaviye daha uzun süre devam edilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Tedavide kullanılmakta olan ilaçlar Tablo 2’de yer almaktadır. İdame RTX öncesi serum IgG düzeyi bakılmalı ve hipogammaglobulinemi (serum IgG düzeyi <7 g/L) durumunda, düzeyin 2-4 hafta sonra tekrar kontrol edilmesi ve tedavi kararının yeniden gözden geçirilmesi önerilir.

Kısmi veya tam remisyon sağlandıktan sonra herhangi bir organ sisteminde aktif vaskülit belirti veya semptomlarının yeniden ortaya çıkması “Relaps” olarak tanımlanmaktadır. Majör ya da minör olarak sınıflandırılır. Majör relaps hayat veya organ tehdit edici özelliktedir. Relaps için risk faktörleri arasında PR3-ANCA alt grubu, kulak-burun-boğaz tutulumu, tanı sırasında yüksek serum kreatinin düzeyi ve hastalığa bağlı yaygın tutulum sayılabilir. ANCA pozitifliğinin devam etmesi, titresindeki artış

veya serokonversiyon (negatiften pozitif dönmeye) relaps riskinin arttığına işaret edebilir.^[25] Renal relaps hematüride artış, aktif idrar sedimenti saptanması ve/veya böbrek fonksiyonlarında yeni gelişen bozulma olarak tanımlanabilir. Hastalık alevlenmesi genellikle başlangıç tutulumu olan organda olsa da yeni bir organda tutulum da nadir değildir. Tekrarlayan vaskülitini doğrulamak için doku biyopsisi yapılması gerekebilir.^[37,38]

Relapslar genelde immüno-supresif tedaviye yanıt vermektedir. Ciddi relapslarda tedaviyi indüksiyon tedavi şeması şeklinde uygulamak gerekmektedir. Ciddi olmayan relapslarda CYC ikinci planda düşünülerek halihazırda kullanılmakta olan immüno-supresif dozu yükseltilebilir.^[25] Relaps sırasında remisyon indüksiyonda ve idamede kullanılan tedaviye göre CYC kullanan hastada RTX veya RTX altında relaps gelişen hastada CYC tedavisi, glukokortikoid tedavisi ile beraber kullanılabilir. Relapsta RTX tedavisi ön planda tercih edilebilir.^[13] Serum kreatinin düzeyi >4,0 mg/dL olan hastalarda RTX etkinliği ile ilgili veri sınırlıdır. RTX ile idame tedavisi alan hastalarda son dozun üzerinden 4-6 aydan uzun bir süre geçmesi durumunda yeni bir kür uygulanabilir.^[30]

d. Durumlara Özel Tedavi Yaklaşımları

Sinonazal tutulum tedavisinde immüno-supresiflerin yanı sıra, enfeksiyon kontrolünde ve semptomların hafifletilmesinde kültür sonuçlarına göre belirlenen antibiyotikler ve topikal antibiyotik irrigasyonları, etkilidir. Yüksek hacimli serum fizyolojik irrigasyonları, mukosiliyer klirensi artırarak burun tıkanıklığını ve mukopürülan akıntıyı azaltmak için faydalı bir yardımcı yöntemdir. Septal perforasyon varlığında semptomları hafifletmek için septal obtüratörler kullanılabilir. Semer burun deformitesi veya septal perforasyonu olan hastalara, uzun süreli remisyonun sağlanması halinde rinoplasti uygulanabilir.

Trakeal veya SGS'lerde hedeflenen temel yaklaşım, cerrahi girişimlerden kaçınarak erken tanı ve immüno-supresif tedavi ile darlığın ilerlemesinin engellenmesidir. Erken dönem veya hafif şiddetli SGS olgularında inhale glukokortikoidler ve topikal tedaviler yeterli olabilir. Fibrozis/skar oluşumuna bağlı mekanik hava yolu tıkanıklıkları lazer ablasyonu, kortikosteroid enjeksiyonu, kriyoterapi, balon dilatasyonu veya cerrahi tedavi ile düzeltiler.^[6]

İnterstisyel fibrozisi olan AAV hastalarında anti-fibrotik ilaçların (nintedanib, pirfenidon) etkinliği açısından yeterli veri yoktur. Özellikle MPO-ANCA pozitif, UIP paternine sahip İAH varlığındaki tedavi yönetimi kanıt eksikliği nedeniyle zor ve tartışmalı alanlardan biridir.^[39] Son yayınlanan progresif pulmoner fibrozis (PPF) tedavi kılavuzunda vaskülitleri de kapsayan otoimmün interstisyel hastalıklara bağlı PPF'de antifibrotik tedavi önerilmektedir. Öncelikle önerilen ilaç nintedanib'dir.^[40] Pirfenidon kanıt yetersizliği nedeniyle ikinci sırada yer almaktadır.^[41]

Tüm EGPA hastalarında astım tedavisi uygun tedavi basamağında sürdürülmelidir. Astım tedavisinde hiçbir tedavi basamağında tek başına bronkodilatör ilaçlar önerilmemekte, bronkodilatör ilaçlarla birlikte mutlaka İKS'ler kullanılmaktadır. Hasta takipleri astımda kontrol sağlanana kadar ayda bir, devamında ise 3-6 ay aralıklarla yapılmalıdır.^[42,43]

Vaskülit bulguları remisyonunda olan EGPA hastalarında, yüksek doz İKS+uzun etkili beta agonist tedavisine ve tedavi optimize edilmiş olmasına rağmen atak ya da kontrolsüz astım varsa ağır eozinofilik astım tanısıyla anti IL-5 (Mepolizumab) ya da anti IL-5Ra (Benralizumab) tedavileri yönünden hastalar değerlendirilmelidir. Mepolizumab, EGPA tedavisinde 300 mg/4 haftada bir olacak şekilde FDA ve EMA tarafından onaylanmıştır. Ancak, FFS=0 olan ve majör organ tutulumu olmayan solunumsal semptomların ön planda olduğu EGPA hastalarında 4 hafta arayla uygulanan 100 mg dozun da etkili olduğu gözlemsel çalışmalarda gösterilmiştir.^[44-46] Bu nedenle, bu hastalarda başlangıç dozu olarak 100 mg dozunda başlanması ve 16. haftada yeterli yanıt alınamaması durumunda dozun 300 mg'a çıkılması önerilir. Hayati organ tutulumu olan hastaların idame tedavisi için 300 mg 4 haftada bir olarak kullanılması önerilir. Mepolizumab tedavisine refrakter hastalarda EGPA tedavisinde, mepolizumab tedavisine alternatif bir ajan olarak benralizumab önerilebilir. Ülkemizde EGPA'da kullanımı endikasyon dışı başvuruya tabidir.

AAV'ye bağlı nöropatinin tedavisi, multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Sekel nöropatik ağrının yönetiminde, nöroloji bölümü ile iş birliği yapılarak gabapentinoidler, trisiklik antidepresanlar, serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri ve sodyum kanal blokörleri gibi farmakolojik tedaviler kullanılabilir. Periferik nöropatinin, hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebileceği göz önünde bulundurularak psikososyal destek ve hasta eğitimi önceliklendirilmelidir. Rehabilitasyon sürecinde fiziksel ve mesleki terapistlerin desteği sağlanabilir. Düşük ayak gibi motor disfonksiyonları olan hastalarda alt ekstremiteler ortezleri kullanımı gerekebilir.

e. Takipte İlaç Kesilmesi

Tedaviye rağmen üç aydan daha uzun süre ile diyaliz ihtiyacı devam eden ve böbrek fonksiyonlarında düzelme olmayan hastalarda, böbrek dışı tutulum açısından tedavi endikasyonları mevcut değil ise, immüno-supresif tedavinin azaltılması/kesilmesi gündeme alınmalıdır. Kronik diyaliz tedavisi ile takip edilen hastalarda relaps riski diyaliz öncesi döneme göre belirgin olarak azalmakla birlikte yine de gözlenebilir. Buna karşılık AAV nedeniyle kronik diyaliz ihtiyacı olan hastalarda en önemli ölüm nedeni enfeksiyonlar olup, ciddi enfeksiyon sıklığı artmıştır. Genel olarak son

dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda sağkalım böbrek fonksiyonu korunmuş hastalardan daha düşüktür.^[11,47-49]

Evre 5 kronik böbrek yetmezliği gelişen GPA/MPA hastaları böbrek nakli açısından değerlendirilmelidir. Böbrek nakli için hastanın en az 6-12 ay süreyle tam klinik remisyonda olması gerekmektedir. Nakil esnasında mevcut olan ANCA pozitifliği tek başına nakil için kontrendikasyon oluşturmamakla birlikte, her hasta aktivasyon açısından olgu bazında detaylı değerlendirilmelidir. Nakil sonrası dönemde relaps genel olarak azalır ve nakil böbrekte hastalık tekrarı nadirdir. Ancak hastalar böbrek dışı relapslar açısından takip edilmelidir. Böbrek nakli sonrasında hasta ve böbrek sağ kalımı diğer nedenlere bağlı böbrek nakli hastaları ile benzerlik gösterir. Böbrek nakli olan hastaların sağ kalımı diyaliz ile takip edilen hastalara göre belirgin olarak daha iyidir.^[50,51]

f. Morbidite ve Komplikasyonların Önlenmesi

RTX, CYC ve/veya yüksek doz glukokortikoid alan AAV'li hastalarda, pnömosistis karini pnömonisi ve diğer enfeksiyonlara karşı profilaksi olarak trimetoprim sülfametoksazol kullanımı (400/80 mg/gün ya da 800/160 mg/haftada 3 gün) önerilir.^[52] AAV hastalarına ulusal ve uluslararası öneriler doğrultusunda enfeksiyonların önlenmesi amacıyla uygun aşılamaya yapılmalıdır.^[53,54]

AAV'de kortikosteroid kullanımına bağlı komplikasyonların gelişmesini engellemek için mümkün olan en kısa dozda ve sürede steroid kullanılmalıdır; kan şekeri, lipid profili, tansiyon takibi ve osteoporoz riski nedeni ile kemik dansitometri ile tarama yapılmalıdır^[55] ve kortikosteroid kullanan hastalara (herhangi bir dozda, ≥ 3 ay), kalsiyum (1000-1200 mg/gün) ve D vitamini (800-1500 IU/gün) desteği önerilir.^[56]

VIII. Hastaların Bilgilendirilmesi, Gebelik Planlaması ve Cerrahi Gereksiniminde Yaklaşım

Hastalar AAV'nin etkisi ve prognozu, önemli uyarıcı semptomlar ve tedavi (tedaviye bağlı komplikasyonlar dahil) etkileri konularında yeterli düzeyde bilgilendirilmelidir. AAV hastalarının eğitiminde dikkat edilmesi gereken noktalar şunlardır:

a. Hastalığın seyri, tedavi süreci ve hastalıkla ilişkili gelişebilecek uyarıcı semptom ve bulgular hakkında bilgilendirme yapılmalıdır.

b. Doğurganlık çağındaki kadınlarda tedavide kullanılan belirli ilaçlarla birlikte kontrasepsiyon gerekliliği, erken menopoz veya infertilite riski, gebelik ve emzirme ile ilgili olası kontrendikasyonlar belirlenmeli ve hasta bilgilendirilmelidir.

c. Enfeksiyonlara karşı koruma amaçlı aşılamaya önerileri ve planı yapılmalıdır.

d. Kortikosteroid tedavisiyle ilişkili olası yan etkiler, tedavi uyumunun önemi, diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri hakkında eğitim verilmelidir.^[20]

Gebelik, AAV alevlenmesi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilir ve AAV tanılı kadınların gebeliği, yüksek riskli gebelik olarak değerlendirilmelidir. Gebe kadınlarda vaskülit gelişmesi ya da vaskülit tedavisi sırasında gebelik oluşması durumunda, maternal ve fetal sağkalımın artırılması, tedavi yönetimi ve gebelik sonrası takip için romatolog, perinatalog ve kadın doğum hekimlerinin multidisipliner çalışması gerekmektedir.^[57] Gebelik sırasında, metotreksat, leflunomid, MMF ve CYC gibi ilaçların kullanımı kontrendikedir. Bu ilaçlar gebelikten en az 3-6 ay önce kesilmelidir. Gebelik sırasında hastalık aktif ise, kortikosteroidler, azatioprin ve IVIG gibi tedavi seçenekleri kullanılabilir. Hayatı tehdit eden durumlarda plazma değişimi, RTX veya CYC düşünülebilir.^[58]

AAV'de gerekli durumlarda, hastalık aktivitesine ve hastanın kliniğine bağlı olarak tek başına veya immünosupresif tedavilere ek olarak acil ve/veya elektif cerrahi girişim uygulanabilir. Elektif durumlarda 6-12 ay remisyon sağlandıktan sonra cerrahi girişim uygulanması önerilir.^[59]

Son söz, tıbbın çeşitli bölümlerini ilgilendiren doku ve organ sistemlerinin tutulumu görülebilen ANCA AAV'nin yönetiminde disiplinler arası iletişim çok önemlidir. Bu kılavuz, Türkiye Romatoloji Derneği Yönetim Kurulunca görevlendirilen romatoloji, nefroloji, göğüs hastalıkları, allerji ve immünoloji, KBB ve hematoloji gibi çeşitli uzmanların fikir birliği ile oluşturulmuştur. Hastalık yönetimi ile ilgili çeşitli aşamalara yönelik öneriler de belirlenmiştir. Ülkemiz tıbbına ve hastalarımıza faydalı olması temenni olunur.

AAV Yönetimi Türkiye Romatoloji Derneği Önerileri

Genel Prensipler

A	Anti-nötrofil sitoplazmik antikor asosiy vaskülitler (AAV), heterojen klinik bulguları olabilen ve potansiyel olarak organları ve/veya yaşamı tehdit eden hastalıklardır. Bu nedenle vaskülitler konusunda deneyimli merkezler veya bu merkezlere kolay erişimi olan klinikler tarafından multidisipliner bir ekiple yönetim gerektirir.
B	AAV klinik spektrumunun geniş olması nedeniyle, hekimlerin farkındalık artışı sağlayıcı toplantılara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca hastalık yönetimini optimum hale getirmek için disiplinler arasında iş birliklerini amaçlayan görüşmelerin yapılması faydalı olacaktır.
C	AAV tanılı hastalar, hastalıklarının olası seyri, tedavi süreci ve hastalıkla ilişkili gelişebilecek uyarıcı semptom ve bulgular hakkında bilgilendirilmelidir.
D	Hastalar, tedavi ilişkili yan etkiler ve komorbiditeler (hipertansiyon, osteoporoz, kardiyovasküler hastalıklar) açısından periyodik olarak taranmalı ve hastalara gerekli yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir.

Öneriler

1	AAV tanısını düşündürülen semptomları ve/veya bulguları olan hastalarda, birincil test yöntemi olarak yüksek kaliteli antijen-spesifik bir analiz kullanılarak hem PR3-anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) hem de miyeloperoksidaz-ANCA testlerinin yapılması önerilir.
2	AAV tanısında altın standart yöntem, biyopsidir (özellikle böbrek, akciğer biyopsileri). Ancak, biyopsi yapılamadığı durumlar ile biyopsi sonuçlanmadan önce kuvvetli vaskülit şüphesi varlığında immünosupresif tedavi geciktirilmemelidir.
3	AAV hastalarında ilk tanı sırasında ve takip süresince, aktif hastalık bulgularının varlığını değerlendirmek için enflamatuvar belirteçler ve yapılandırılmış klinik değerlendirme sistemi (Birmingham vaskülit aktivite skoru-versiyon 3) kullanılması tavsiye edilir.
4	Hayati/organ tehdit edici durumlarda (glomerulonefrit, diffüz alveolar hemoraji, trakeal veya subglottik stenoz, meningeal tutulum, santral sinir sistemi tutulumu, retro-orbital hastalık, kardiyak tutulum, mezenterik tutulum, mononöritis multipleks), remisyon indüksiyon tedavisi olarak glukokortikoid tedavisi ile birlikte siklofosfamid (CYC) veya rituksimab (RTX) başlanması önerilir.
5	Hayati/organ tehdit edici durumlarda pulse glukokortikoid tedavisi uygulanabilir. Başlangıç oral glukokortikoid dozu, klinik durumun ciddiyetine göre düzenlenir. Uzun süreli steroid kullanımında, klinik durum elverdiği sürece azaltılmış doz steroid rejimi tercih edilir.
6	Pulmoner nodüller veya lokalize üst solunum yolları gibi diğer AAV tutulumları, oral glukokortikoid tedavisi ile birlikte metotreksatla (MTX) tedavi edilir. Alternatif olarak mikofenolat mofetil (MMF), azatiopürin veya RTX düşünülebilir.
7	Plazma değişimi indüksiyon rejiminin rutin bir parçası olarak önerilmez. Hızlı ilerleyen glomerulonefriti olan hastalarda (serum kreatinin düzeyi >3,4 mg/dL, diyaliz gereken veya immünosupresif tedaviye rağmen serum kreatininin hızla artan hastalar) ve/veya hipoksemisi olan diffüz alveolar hemorajili hastalarda düşünülmelidir.
8	Refrakter hastalık veya relaps durumunda, hastaların deneyimli merkezlere refere/sevk edilmesi düşünülebilir.
9	Eozinofilik granülatöz polianjitis (EGPA) pulmoner alevlenme bulguları, göğüs hastalıkları veya allerji-immünoloji uzmanı iş birliğinde değerlendirilmeli ve hastada astım kontrolünü sağlayacak inhale kortikosteroid (İKS) içeren tedavi rejimi şeklinde uygulanmalıdır.
10	EGPA hastaları, kontrolsüz astım (yüksek doz İKS+ uzun etkili beta-agonist tedavisine rağmen atak) varlığında anti interlökin (IL)-5 (mepolizumab) ya da anti IL-5Rα (benralizumab) tedavileri yönünden değerlendirilmelidir.
11	AAV hastalarında idame tedavi olarak MTX, MMF, azatiopürin veya RTX kullanılabilir. RTX kullanımında azatiopürine göre daha az relaps bildirilmiştir. İdame tedavisi, hastanın klinik durumuna bağlı olarak 24 ile 48 ay arasında sürdürülebilir.
12	RTX, CYC ve/veya yüksek doz glukokortikoid alan hastaların, Pneumocystis jirovecii pnömonisine profilaksisi olarak trimetoprim/sülfametoksazol (400/80 mg/gün ya da 800/160 mg/haftada 3 gün) kullanması önerilir. Ayrıca hastalara yıllık influenza aşısı ve yaş grubuna göre pnömokok aşısı önerilmelidir.
13	RTX sonrası gelişebilen sekonder immün yetmezliği tespit etmek amacıyla RTX tedavisine başlamadan önce, tedavi süresince her RTX döngüsünden önce ve tedavi kesildikten sonra ise en az bir yıl boyunca serum immünglobulin konsantrasyonlarının ölçülmesini önerilir.
14	İntravenöz immünglobulin, rutin AAV tedavisinin bileşeni değildir. Bireysel komorbiditelerin varlığında kullanılabileceği akılda tutulmalıdır (bronşektazi, olağandışı veya tekrarlayan enfeksiyonlar, nötropeni ve hipogamaglobulinemi (IgG <4 g/litre)).

Eklenti Tablolar. <https://d2v96fpxpocvxx.cloudfront.net/ecbfe058-16b4-48ee-945f-aeecebad1b86a/content-images/891801d4-d953-45c8-a12f-b849bbaf1b3c.pdf>

Dipnotlar

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ö.K., E.S., P.A.D., Ö.G., R.C.K., D.Ş., G.S., E.D.E., G.S.K.B., T.S.Ö., M.N.T., G.K.A., Dizayn: Ö.K., E.S., P.A.D., Ö.G., R.C.K., D.Ş., G.S., E.D.E., G.S.K.B., T.S.Ö., M.N.T., G.K.A., Veri Toplama veya İşleme: Ö.K., E.S., P.A.D., Ö.G., R.C.K., D.Ş., G.S., E.D.E., G.S.K.B., T.S.Ö., M.N.T., G.K.A., Analiz veya Yorumlama: Ö.K., E.S., P.A.D., Ö.G., R.C.K., D.Ş., G.S., E.D.E., G.S.K.B., T.S.Ö., M.N.T., G.K.A., Literatür Arama: Ö.K., E.S., P.A.D., Ö.G., R.C.K., D.Ş., G.S., E.D.E., G.S.K.B., T.S.Ö.,

M.N.T., G.K.A., Yazan: Ö.K., E.S., P.A.D., Ö.G., R.C.K., D.Ş., G.S., E.D.E., G.S.K.B., T.S.Ö., M.N.T., G.K.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Kitching AR, Anders HJ, Basu, N et al. Anca-associated vasculitis. Nat Rev Dis Primers. 2020;6:71.

2. Sariyildiz E, Erpek E, Ozgur D, et al. Demographic and clinical profiling of anca-associated vasculitis in Turkey: a comprehensive analysis from turkish vasculitis study group (trvas) registry. 21st International Vasculitis Workshop. 2024;295.
3. Monti S, Craven A, Klersy C, et al. Association between age at disease onset of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and clinical presentation and short-term outcomes. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:617-28.
4. Gómez-Puerta JA, Hernández-Rodríguez J, López-Soto A, Bosch X. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and respiratory disease. *Chest*. 2009;136:1101-11.
5. Quinn KA, Gelbard A, Sibley C, et al. Subglottic stenosis and endobronchial disease in granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:2203-11.
6. Sacoto G, Boukhhal S, Specks U, Flores-Suárez LF, Cornec D. Lung involvement in anca-associated vasculitis. *Presse Med*. 2020;49:104039.
7. Castañer E, Alguersuari A, Gallardo X, et al. When to suspect pulmonary vasculitis: radiologic and clinical clues. *Radiographics*. 2010;30:33-53.
8. Feragalli B, Mantini C, Sperandeo M, et al. The lung in systemic vasculitis: radiological patterns and differential diagnosis. *Br J Radiol*. 2016;89:20150992.
9. Kagiya N, Takayanagi N, Kanauchi T, Ishiguro T, Yanagisawa T, Sugita Y. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive conversion and microscopic polyangiitis development in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Respir Res*. 2015;2:e000058.
10. Emmi G, Bettiol A, Gelain E, et al. Evidence-based guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19:378-93.
11. Moiseev S, Novikov P, Jayne D, Mukhin N. End-stage renal disease in ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:248-53.
12. Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al. Position paper: revised 2017 international consensus on testing of ancas in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13:683-92.
13. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83:30-47.
14. Maldonado F, Parambil JG, Yi ES, Decker PA, Ryu JH. Haemosiderin-laden macrophages in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with diffuse alveolar damage. *Eur Respir J*. 2009;33:1361-6.
15. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1628-36.
16. Berti A, Cornec-Le Gall E, Cornec D, et al. Incidence, prevalence, mortality and chronic renal damage of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a 20-year population-based cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:1508-17.
17. Brix SR, Noriega M, Tennstedt P, et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2018;94:1177-88.
18. Armağan B, Karadağ Ö. Antinötrofil sitoplazmik antikor ilişkili vaskülitler: ayırıcı tanısı. *Türkiye Klinikleri J Rheumatol-Special Topics*. 2018;11:33-8.
19. Pyo JY, Lee LE, Park YB, Lee SW. Comparison of the 2022 ACR/EULAR classification criteria for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with previous criteria. *Yonsei Med J*. 2023;64:11-7.
20. Terrier B, Darbon R, Durel CA, et al. French recommendations for the management of systemic necrotizing vasculitides (polyarteritis nodosa and ANCA-associated vasculitides). *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:351.
21. Lv L, Chang DY, Li ZY, Chen M, Hu Z, Zhao MH. Persistent hematuria in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis during clinical remission: chronic glomerular lesion or low-grade active renal vasculitis? *BMC Nephrol*. 2017;18:354.
22. Benichou N, Charles P, Terrier B, et al. Proteinuria and hematuria after remission induction are associated with outcome in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int*. 2023;103:1144-55.
23. Rhee RL, Davis JC, Ding L, et al. The utility of urinalysis in determining the risk of renal relapse in ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:251-7.
24. Odler B, Bruchfeld A, Scott J, et al. Challenges of defining renal response in ANCA-associated vasculitis: call to action? *Clin Kidney J*. 2023;16:965-75.
25. Kdigo 2024 clinical practice guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Kidney Int*. 2024;105:S71-S116.
26. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1583-94.
27. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American college of rheumatology/vasculitis foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:1366-83.
28. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, et al. Development and initial validation of the vasculitis damage index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheumatol*. 1997;40:371-80.
29. Robson JC, Dawson J, Doll H, et al. Validation of the ANCA-associated vasculitis patient-reported outcomes (AAV-PRO) questionnaire. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1157-64.
30. Terrier B, Charles P, Aumaitre O, et al. ANCA-associated vasculitides: recommendations of the french vasculitis study group on the use of immunosuppressants and biotherapies for remission induction and maintenance. *Presse Med*. 2020;49:104031.
31. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2020;382:622-31.
32. Seo P, Specks U, Keogh KA. Efficacy of rituximab in limited Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *J Rheumatol*. 2008;35:2017-23.
33. Reeves HM, Winters JL. The mechanisms of action of plasma exchange. *Br J Haematol*. 2014;164:342-51.
34. Nezam D, Porcher R, Grolleau F, et al. Kidney histopathology can predict kidney function in ANCA-associated vasculitides with acute kidney injury treated with plasma exchanges. *J Am Soc Nephrol*. 2022;33:628-37.
35. Shimizu T, Morita T, Kumanogoh A. The therapeutic efficacy of intravenous immunoglobulin in anti-neutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:959-67.

36. Wijetilleka S, Jayne DR, Mukhtyar C, et al. Recommendations for the management of secondary hypogammaglobulinaemia due to b cell targeted therapies in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:889-96.
37. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, Cai J, et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med*. 2005;143:621-31.
38. Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7:33-9.
39. Yamakawa H, Toyoda Y, Baba T, et al. Anti-inflammatory and/or anti-fibrotic treatment of MPO-ANCA-positive interstitial lung disease: a short review. *J Clin Med*. 2022;11:3835.
40. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole inbuild trial. *The European respiratory journal*. 2022;59.
41. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205:e18-47.
42. Global strategy for asthma management and prevention 2024. Available link: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf
43. Bağcıoğlu A, Bavbek S, Damadoğlu E, ve ark. Astım tanı ve tedavi rehberi, astımın kronik tedavisi, basamak tedavisi 2022 güncellemesi. Erişim Linki: <https://www.aid.org.tr/wp-content/uploads/2022/05/Kronik-Tedavide-Basamak-Tedavisi-2021.pdf>
44. Bettiol A, Urban ML, Dagna L, et al. Mepolizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a european multicenter observational study. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74:295-306.
45. Canzian A, Venhoff N, Urban ML, et al. Use of biologics to treat relapsing and/or refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: data from a european collaborative study. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:498-503.
46. Can Bostan O, Duran E, Tuncay G, et al. Sinonasal and respiratory outcomes of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis patients receiving 100 mg mepolizumab in real-life clinical practice: 1-year follow up study. *J Asthma*. 2023;60:931-7.
47. Kauffmann M, Bobot M, Robert T, et al. Disease activity and adverse events in patients with ANCA-associated vasculitides undergoing long-term dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16:1665-75.
48. Pope V, Sivashanmugathas V, Moodley D, Gunaratnam L, Barra L. Outcomes in ANCA-associated vasculitis patients with end-stage kidney disease on renal replacement therapy-a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;60:152189.
49. Hruskova Z, Stel VS, Jayne D, et al. Characteristics and outcomes of granulomatosis with polyangiitis (wegener) and microscopic polyangiitis requiring renal replacement therapy: results from the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Registry. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:613-20.
50. Hruskova Z, Tesar V, Geetha D. Renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: current perspectives. *Kidney Blood Press Res*. 2020;45:157-65.
51. Saez-Alamo B, Moi L, Bajema I, et al. Long-term outcome of kidney function in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2024;39:1483-93. Erratum in: *Nephrol Dial Transplant*. 2025;40:1258.
52. Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1440-7.
53. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of eular recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:39-52.
54. Türkiye enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanlık derneği erişkin bağışıklama rehberi 2024. Erişim Linki: <https://www.ekmud.org.tr/haber/1151-eriskin-bagisiklama-rehberi-2024>
55. Robson J, Doll H, Suppiah R, et al. Damage in the ANCA-associated vasculitides: long-term data from the european vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:177-84.
56. Heffernan MP, Saag KG, Robinson JK, Callen JP. Prevention of osteoporosis associated with chronic glucocorticoid therapy. *JAMA*. 2006;295:1300-3.
57. Daher A, Sauvetre G, Girszyn N, et al. Granulomatosis with polyangiitis and pregnancy: a case report and review of the literature. *Obstetric Med*. 2020;13:76-82.
58. Pecher AC, Henes M, Henes JC. Optimal management of ANCA-associated vasculitis before and during pregnancy: current perspectives. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;308:379-85.
59. Kohanski MA, Reh DD. Chapter 11: granulomatous diseases and chronic sinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(Suppl 1):39-41.