

## Lupus Nefritinde Güncel Tedavi

Davut Akın, Şehmus Özmen, Ramazan Danış

### ÖZET

*Sistemik lupus eritematoz (SLE)'ta, böbrek tutulumu, morbidite ve mortaliteyi anlamlı derecede arttıran sık ve ciddi bir komplikasyondur. Ancak böbrek tutulumunda optimal tedavi halen tartışmalıdır. Tedavi İmmünolojik ve immünolojik olmayan tedavi olarak iki grupta incelenir. İmmünolojik olmayan tedavi; antihipertansif, anti-proteinürik ve antihiperlipidemik tedaviden oluşur. İmmünolojik tedavi ise 2003 yılında International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS)'in düzenlediği klasifikasyona göre başlangıç ve idame tedavi şeklinde düzenlenir. Yeni uygulanan mikofenolat mofetil (MMF) ile hem başlangıç hem de idame tedavide yüz güldürücü sonuçlar alınmaktadır. Bu yazıda yeni tedavi seçeneklerinin etkinliği, tedavide sık olarak kullanılan ilaçların etkinliğiyle birlikte tartışıldı. Sonuç olarak, ISN/RPS'deki klasifikasyona göre tedavi düzenlenmektedir. Ancak hastanın klinik ve laboratuvar bulguları dikkate alınarak tedavinin şekillendirilmesi gerekmektedir.*

*Anahtar Kelimeler: SLE, Nefrit, Siklofosamid, Azatiyoprin, Steroid*

### The Current Treatment for SLE Nephritis

#### SUMMARY

*Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE) is a serious and common complication of the disease that significantly worsens morbidity and mortality. However, the optimal treatment of lupus nephritis remains unclear. Treatment may be divided into immunologic and non-immunologic categories. Non-immunologic treatment consists of anti-hypertensive, anti-proteinuric, and anti-hyperlipidemic options. Immunologic treatment must be designed according to the classification by International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) in induction and remission topics. New regimens consisting mycophenolate are successful in induction and remission. The potential of other new therapeutic agents is discussed together with results of studies performed with commonly used drugs. As a conclusion, treatment must be based histological classification of ISN/RPS and individualized.*

*Key Words: SLE, Nephritis, Cyclophosphamid, Azathiopyrin, Steroid*

### GİRİŞ

Sistemik lupus eritematoz, genetik olarak yatkın bir kişide, patojenik otoantikorların ve immün komplekslerin, birçok hedef organda (deri, eklem, böbrek, akciğer, sinir sistemi, seröz membranlar ve diğer organlar) doku hasarına yol açtığı kronik, yineleyen, inflamatuvar ve etyolojisi bilinmeyen sistemik bir bağ doku hastalığıdır (1-3). SLE'de böbrek tutulumu %34-73 oranındadır (4). Lupusun gelişiminde cinsiyet önemli bir risk faktörü

olmasına rağmen erkeklerdeki renal tutulum oranı kadınlardaki ile aynıdır (5).

#### Lupus nefritinin bulguları

İdrar bulguları ile böbrek tutulumunun ağırlığı her zaman uyumlu değildir. İdrar incelemesindeki birçok bozukluk, klinik semptomlardan önce başlar. En belirgin bulgu ise proteinürüdür. İdrar sedimentinde, her alanda 5 ve üzerinde eritrosit veya lökosit

görülmesi, silendirüri olguda böbrek tutulumuna işaret eden bulgulardır. Hematüri, piyüri, hiyalen ve granüler silendirüri varlığı teleskopik idrar olarak adlandırılır ve ciddi bir nefriti düşündürür. Üre ve kreatinin yüksekliği de lupus nefritinin önemli bulgularından biridir. Lupuslu bir hastada serum albümini düşükse ilk akla gelen neden lupus nefriti (LN) olmalıdır. Kompleman 3 ve 4 (C3-C4) düşüklüğü ile birlikte Anti-ds DNA antikorunun olumlu olması LN açısından yüksek risk taşır. Romatoid faktör (RF) olumluluğuyla birlikte Anti-Ro antikoruna da pozitif ise hastalar böbrek tutulumu açısından risk taşır ve bu hastalarda hastalık ağır seyretmektedir. Yeni gelişen hipertansiyon (HT) da nefrit açısından uyarıcı olmalıdır (3).

Böbrek biyopsisinin en yararlı olduğu hastalıklarından biri, kuşkusuz SLE'dir. Aşağıda ifade edilen bulgulardan bir veya daha fazla bulgu varsa böbrek biyopsisi yapılmalıdır. 1-) Nefritik idrar sedimenti (glomerüler hematüri ve hücre silendirleri). 2-) Günlük 0,5 -1 gr'dan fazla proteinüri ile birlikte glomerüler hematüri. 3-) 0,3-0,5 gr/günden az proteinüri ile birlikte glomerüler hematüri ve C<sub>3</sub> düşüklüğü ve/veya Anti-ds DNA pozitifliği. 4-) 1-2 gr/gün üstünde proteinüri

Nefronun tüm segmentleri lupustan etkilenebilir, ancak tutulum derecesi değişkendir. En sık etkilenen yapı ise glomerüldür.

### Tedavi

LN'nin tedavisi tüm çalışmalara ve yeni ilaçların kullanılmasına rağmen önemli bir problem olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), daha sonra (2003 yılında) ISN/RPS tarafından hastalık evreleri standardize edilmeye çalışılmıştır (Tablo 1). Ancak tedavi konusunda farklı merkezler farklı tedavi protokolleri uygulamaya devam etmektedir. Lupus nefritinin zamanla bir formdan diğer forma dönüşebilmektedir. Hiçbir girişim kesin tedavi sağlamadığı gibi remisyondaki bir hastada da aylar sonra hastalık alevlenmesi gözlenebilir. Tedavinin istenmeyen yan etkilerinin de en az hastalığın kendisi kadar hasara yol açabildiği bilinmektedir. Tüm bu gerçekler tedavinin standardizasyonunu güçleştirmektedir

Tedavi 2003 yılında ISN/RPS'nin düzenlediği sınıflamaya göre başlangıç ve idame tedavi şeklinde düzenlenir (Tablo 1). Ancak yine de tedavi bireyselleştirilmelidir.

**Tablo 1.** International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS)'nin lupus nefriti klasifikasyonu (2003) (6)

<b>Klas I: Minimal mezenşial LN</b>	Işık mikroskobu (IM) ile glomerüller normal gözlenirken, immunofloresan (IF) mikroskopta mezenşial immün birikimler gözlenir.
<b>Klas II: Mezenşio proliferatif LN</b>	IM'de mezenşial immün birikimler ile birlikte mezenşial matrikste genişleme veya yalnızca mezenşial hiperselülarite gözlenmesi. IM'de görülmeyen fakat IF ve elektron mikroskobunda (EM) birkaç izole subendotelial veya subepitelyal birikimler gözlenmesi
<b>Klas III: Fokal LN:</b>	Aktif veya inaktif, fokal, segmental veya global, endo veya ekstra kapiller glomerüllerin tutulumu tüm glomerüllerin %50'sinden azdır ve tipik olarak mezenşial birikimler olsun veya olmasın fokal subendotelial birikimlerin varlığı Klas-III (A): Aktif lezyon: fokal proliferatif LN Klas-III (A/B): Aktif ve kronik lezyon: fokal proliferatif ve skleroz LN Klas-III (C): Glomerüler skarlı, kronik inaktif lezyon, fokal sklerozan LN
<b>Klas IV: Diffüz LN</b>	Aktif veya inaktif diffüz, segmental veya global, endo veya ekstra kapiller glomerüllerin tutulumu tüm glomerüllerin %50'sinden fazladır ve tipik olarak mezenşial birikimler olsun veya olmasın fokal subendotelial birikimlerin varlığı -Klas IV-S (A) Aktif lezyon: diffüz segmental proliferatif LN -Klas IV-G (A) Aktif lezyon : diffüz global proliferatif LN -Klas IV-S (C) Aktif ve kronik lezyon : diffüz segmental proliferatif ve skleroz LN -Klas IV-G (A/C) Aktif ve kronik lezyon : diffüz global proliferatif ve skleroz LN -Klas IV-S (C) Skarlı kronik inaktif lezyon : skleroz diffüz segmental LN -Klas IV-G (C) karlı kronik inaktif lezyon : skleroz diffüz global LN
<b>Klas V: Membranöz LN</b>	IF, IM ve EM'de mezenşial birikimler olsun veya olmasın segmental veya global diffüz subepitelyal immün birikimler gözlenir. Klas-V LN klas-III veya IV'le veya herikisi ile beraber olabilir. Klas-V LN ileri skleroz olabilir -Klas-V LN klas-III veya IV'le veya herikisi ile beraber olabilir -Klas-V LN ileri skleroz olabilir
<b>Klas VI: İleri skleroz LN</b>	Glomerüllerin %90'ından fazlası sklerozedir

Tedavi, immünolojik ve immünolojik olmayan tedavi olarak iki grupta incelenir.

### **İmmünolojik olmayan tedavi**

Glomerül içi basınç artışının glomerül yaşam süresi ve koroner arter hastalığı üzerine olumsuz etkisi bilinmektedir. Bu hastalarda agresif antihipertansif ve antiproteinürik tedavi başlanmalıdır. Bunun için bir *angiotensine converting enzyme inhibitor* (ACE-İ) veya anjiyotensin reseptör blokörü (ARB) ya da bunların birlikte kullanımı önerilmektedir. Hedef kan basıncı 130/80mm/Hg altında ve günlük protein atılımı 500 mg'ın altında olmalıdır (7). Statinlerle agresif lipit düşürücü tedavi yapılarak LDL kolesterolü 100 mg/dL (2,6mmol/L) altında tutulmalıdır (8). Diğer kardiyovasküler risk faktörleri (obesite, sigara vb) de kontrol altına alınmalıdır.

### **İmmünolojik tedavi**

İmmünolojik tedavide iki temel prensip vardır: birincisi, akut ve ciddi aktivasyonları hemen kontrol altına almak; ikincisi ise idame tedavisi ile semptomları baskılayarak hastalığın remisyonda kalmasını sağlamaktır. Genellikle hastalık en az 1 yıl remisyonda olduğu görüldükten sonra tedavi kesilebilmektedir.

### **Lupus nefritinde ISN/RPS klasifikasyonuna göre ilaç seçimi**

**Klas I-II:** Renal prognozları oldukça iyidir. Bu nedenle agresif tedaviye gerek yoktur. Hastalara yüksek doz kortikosteroid (KS) 3-5 gün 1gr/gün başlanır. 0,5-1mg/kg/gün ile idame tedavi sürdürülür. Serum kreatinin düzeyi, idrar Protein/ kreatinin oranı, aktif idrar sedimentinin varlığı, kompleman düzeyi sonuçlarına bakılarak 2-10 haftada tedaviye yanıt değerlendirilir. Eğer yanıt yoksa tedaviye siklofosfamid (CyP) eklenir.

**Klas III (Fokal proliferatif LN):** Bu gruptaki hastalarda etkilenen glomerül oranı %25'in altındaysa, hafif proliferasyon gösteriyorsa nekroz ve şiddetli hastalık bulguları yoksa 5 yılda son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişme olasılığı %5'in altındadır. 5 yılda hastaların çoğunda plazma kreatinin düzeyleri stabil seyretmektedir. Bu hastalara spesifik immunosupresif tedavi

gerekli değildir. Bununla birlikte ekstrarenal semptomların tedavi için KS önerilmektedir. Buna karşılık, glomerüllerin %40-50'si etkilenen şiddetli fokal hastalık, hipertansiyon, nefrotik proteinüri, subendotelial immun birikimler varsa diffüz proliferatif LN hastalar gibi tedavi edilmelidir. Bunlarda 5 yılda SDBY gelişme olasılığı %15-25 arasındadır (9).

**Klas IV (Diffüz proliferatif LN):** En sık görülen tip LN'dir. 10 yıllık renal yaşam beklentisi %81'dir (10). Kötü prognoz riski taşıdıkları için, agresif tedavi edilmeleri gerekmektedir. Agresif tedavinin belli bir şekli yoktur, ancak çok değişik immunosupresif rejimler pratikte kullanılmaktadır. Bu hastalara indüksiyon tedavi ve idame tedavi uygulanır. National Institutes of Health (NIH) tarafından yapılan bir çalışmada 10-12 yıllık izlemde böbrek yetmezliğine gidişi önleme oranları CyP için %90, azotiopurin (AZA) için %60 ve KS için %20 olarak bildirilmiştir. AZA, yalnız KS'den daha etkiliyken CyP'den daha az etkili bulunmuştur (11). CyP'in hangi yolla verilmesine ilişkin yapılan çalışmalarda aylık IV pulse CyP kullanımı PO ile aynı etki, ancak daha az toksik etki göstermiştir (12-13).

**İndüksiyon tedavisi:** Diffüz proliferatif lupus nefritli hastalara CyP aylık 0,5-1gr/m<sup>2</sup> IV 6 ay süre ile verilir. Beraberinde metilprednizolon (MP) 3-5 gün 1gr/gün IV pulse şeklinde verildikten sonra 6-8 hafta 0,5-1mg/kg/gün dozda devam edilir ve düşük doz MP ile tedavi sürdürülür.

**İdame tedavi:** 6 aylık indüksiyon tedavisinden (CyP+MP) sonra 2-3 ayda bir 0,75-1gr/m<sup>2</sup> IV pulse CyP + düşük doz MP ile idame tedavi sürdürülür. Birçok merkezde bu tedavi standart bir şekilde uygulanmaktadır. Ancak CyP'e bağlı yan etkiler olan amenore, hemorajik sistit, servikal displazi, herpes zoster, enfeksiyonlara yatkınlık, avasküler nekroz ve ölüm oldukça önemli bir oranda görülmektedir (14). Bundan dolayı indüksiyon tedavisi sonrası idame tedavide değişik tedavi protokollerin uygulandığı yeni çalışmalar üzerinde çalışılmaktadır. Ancak bu konuda ortak bir görüş birliği yoktur.

Çalışmalarda AZA 1,5-2 mg/kg/gün +MP idame tedavide verilmiş ve olumlu sonuçlar

alınmıştır (15-16). CyP'in yan etkileri de dikkate alındığında üreme çağındaki hastaların idame tedavisinde AZA tercih edilebilir.

Son yıllarda kullanıma girmeye başlayan MMF, 1000-1500 mg/gün+MP idamede başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bundan hareketle indüksiyon tedavisinde de kullanılabilmesine ilişkin çalışmalar da yapılmaktadır.

Chan ve ark. MMF +MP ile CyP+AZA+MP yapılan karşılaştırmalı çalışmada 5 yıllık izlem sonuçlarına göre MMF ile CyP+AZA arasında kreatinin, Kreatinin Klirensi (CrCl), proteinüri, remisyonunda kalma süresi ve relaps bakımından anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak amenore, lökopeni, enfeksiyon CyP+AZA alan grupta daha fazla saptanmıştır (17). MMF ile ilgili yüz güldürücü sonuçlar alınmakla beraber hem indüksiyon hem de idame tedavide daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

#### **Klas V (Membranöz Lupus Nefriti):**

Lupus nefritli olguların yaklaşık %20'sini oluşturur. 10 yıllık renal yaşam süresi %80'dir (18). Belirlenmiş bir optimal tedavi rejimi yoktur. Farklı tedavi rejimlerinin etkileri ile ilgili birçok veri vardır.

Balow ve ark. 41 Membranöz LN'li bir çalışmada 1. gruba yalnızca alterne MP, 2. gruba CyP IV + alterne MP veya CyS-A (5mg/kg/gün) + alterne MP vermişler. Birinci yıl sonunda; CyP ve CyS-A'lı grupta 1. gruba göre daha yüksek remisyon (%46-13) saptanmış. Dirençli proteinüri 1. grupta daha yüksek (%60-19) CyP, CyS-A ya göre daha fazla relaps saptanmış. Membranöz LN' de CyS-A +alterne MP uygun bir tedavi olduğunu bildirmişler (19). Ponticelli rejimi (klorambusil +MP) ile yalnız MP alan hastalarla yapılan karşılaştırmalı retrospektif bir çalışmada (19 hasta); Hastalar ortalama 114 (kombine tedavi 83 ay) ay izlenmişler. 8 hastaya yalnızca MP verilmiş. Bunlardan 3 hastada tam remisyon, 1 hastada parsiyel remisyon 7/8 sinde de en az bir kez böbrekte alevlenme saptanmış. Ponticelli rejimi verilen grupta (11 hasta) ise tam remisyon 7, parsiyel remisyon 4 hasta da saptanmış. 83 ayda 1 hastada böbrekte alevlenme görülmüş. Bu çalışmanın sonucunda Klorambusil toksisitesi nedeniyle daha çok CyP verilmesi gerektiğini savunmuşlar (20).

Moc ve ark. pür Membranöz LN 38 hastaya düşük doz MP+Azotiopirin (2mg/kg/gün) verilmişler.1 yıl sonunda; tam remisyon 24 hasta(%67), parsiyel remisyon 8 (%22), dirençli 4 (%11) 90 ay; 6 (%19) relaps saptamışlar. Bu tedavi rejiminin pür Membranöz LN'nin başlangıcında uygun bir tedavi olduğunu bildirmişler (21)

Spetie DN ve ark. 13 Membranöz LN hastaya prednizone (ort 31mg/gün) ve MMF (ort 1173mg/gün) vermişler. Tedaviye ACE-İ (TA 120/60mmHg) ve statin (LDL 100 mg/dl) eklenmiş.6 aylık izlem sonunda, 13 hastanın 10'unda tam ve parsiyel remisyon, 16 ayda ise 11/13 tam remisyon saptanmış. 24st idrarda Protein / Kreatinin 5mg/günden 0,8 mg/gün'ün altına düşmüş. Membranöz LN'de kullanımına ilişkin onay alabilir, ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu bildirmişler (22).Sonuç olarak, pür Membranöz LN'li hastalarda, immünolojik olmayan tedavi; antihipertansif, antiproteinürik, antihiperlipidemik tedavi başlanır.

Asemptomatik nefrotik proteinürisi olmayan hastalarda İmmunosupressif tedavi vermeye gerek yoktur. Nefrotik proteinürisi olan hastalara da CyS A (Neoral) 3-5mg/kg/gün verilir. 4-6 ayda yanıt alınmazsa tedavi sonlandırılır. Mikst Membranöz LN de proliferatif LN gibi tedavi etmek gerekir.

**Klas VI: İleri skleroze LN:** Glomerüllerin %90'ından fazlası sklerozedir. Yangı bulguları gözlenmez. Olgu artık kronik böbrek yetmezliğidir.

#### **Lupus nefriti tedavisinde yeni ilaçlar**

Rituximab: B lenfositlerindeki Anti-CD20 reseptörlerine karşı doğrudan etkili, kimerik, monoklonal bir antikordur. Konvansiyonel tedaviye dirençli LN hastalarda kullanımı ön görülmektedir.

Klinik olarak aktif (Sistemik Lupus Aktivite Ölçümü SLAM>6)17 hastayla yapılan bir çalışmada, hastalara 100 mg/m<sup>2</sup> (düşük doz), 375mg/m<sup>2</sup> (orta doz) tek doz ve 3. gruba da 375mg/m<sup>2</sup> (tipik lenfoma rejimini) haftada 4 infüzyonu MP ve MMF ile birlikte verilmiş. 12 ayın sonunda 17 olgunun 11'inde SLAM skorunda anlamlı düzelme ve klinik olarak remisyonla sağlamada anlamlı fark saptanmıştır (23).

İki haftalık aralıklarla 2x500mg rituksimab'ın etkisinin araştırıldığı proliferatif LN'li 6 kişilik bir çalışmada 6 ayda kreatin, proteinüri, C3, ve anti-dsDNA yanıtlarında düzelme olduğu bildirilmiştir (24).

Diğer bir çalışmada klas-III ve klas-IV LN'li 9 hastaya orta doz steroid (0,5mg/kg 10 haftada yavaş azaltılarak) verildiğinde hastaların %80'inde parsiyel remisyon, %50'sinde tam remisyon sağlandığı ve 12 ay sonunda %40'ında remisyonun devam ettiğini rapor edilmiştir (25).

Epratuzumab: B lenfositlerindeki Anti-CD22 reseptörlerine karşı doğrudan etkili bir antikordur. 14 aktif SLE hastaya Epratuzumab verilerek yapılan açık uçlu pilot bir çalışmanın sonuçları yayınlanmıştır. Bu çalışmada hastalar da British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) skorunda %50'nin üzerinde düzelme olduğunu bildirmişler (26).

Tolerogens: B hücre ekspresyonunu ve otoreaktif B hücre reseptörlerini inaktive eden sentetik bir moleküldür. 230 hastayla yapılan faz II/III plasebo kontrollü bir çalışmada geçici olarak anti-dsDNA düzeyinin anlamlı bir şekilde azaldığı bulunmuş, ancak klinik olarak yararlı olduğu saptanmamıştır.

Anti-sitokin tedavi: TNF blokerlerinin de LN tedavisinde yararlı olduğuna dair çalışmalar vardır. Anti-interlokin-6 (IL-6) tedavisi gecikmiş LN'li hastalarda önerilmektedir (27).

Sonuç olarak lupus nefritinde tedavi çoğu merkezde oral KS'e bir immünoşüpresif ilacın ilave edilmesiyle yapılmaktadır ve pek çok hasta bu tedaviye cevap vermiştir. Bunun yanında immünoşüpresif tedavi rejimlerinin hiç biri tam etkili değildir. Birçok klinisyen klas-IV LN'li hastalarda en uygun tedavi olarak IV CyP ve KS önermekle beraber yeni çalışmalar bunun standardize edilemeyeceğini göstermektedir. Lupus nefritinde verilecek tedavi bireyseldir. Hem lupus nefritinin aktif döneminde hem de alevlenmelerden korunmak için yeni ilaç çalışmaları devam etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Von Feldt JM. Systemic lupus erythematosus. Recognizing its various presentations. Postgrad Med, 1995; 97: 79-86.
2. Cervera R, Khamashta MA, Font J. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression incohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine (Baltimore), 1993; 72: 113-124.
3. Oksel,F. Sistemik lupus eritamatozis. 2002; 127-130
4. Von Feldt JM. Systemic lupus erythematosus. Recognizing its various presentations. Postgrad Med, 1995; 97: 79, 83, 86 passim.
5. Richard J, Fechally,eds. Lupus nephritis. Comprehensive Nephrology, Section: 5 glomerüler disease 2th ed.mosby. 2003; 357-371
6. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. J Am Soc Nephrol, 2004; 15:241-250.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. Cushman WC; Green JAMA, 2003; 21;289:2560-2572.
8. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA, 2001; 16;285:2486-2497.
9. Schwartz MM, Kawala KS, Corwin HL, et al. The prognosis of segmental glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. Kidney Int, 1987; 32:274-279.
10. Chi Chiu Mok MD, King Yee Ying MB, Woon Leung Ng MB. Long-term outcome of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with cyclophosphamide. Am J Med, 2006; 119:355.e25-33

11. Steinberg AD. The treatment of lupus nephritis. *Kidney Int*, 1986;30:769-787.
12. 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;34:945-950.
13. Moc CC, HO CT. Treatment of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis: a comparison of two cyclophosphamide-containing regimens. *Am J Kidney Dis*, 2001; 38:256-264.
14. Gourley MF, Austin HA, Scott D, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial *Ann Intern Med*, 1996;125:549
15. Houssiau FA, Vanconcelos C. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*, 2002;46:2121-2131.
16. Contreras G, Pardo V. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med*, 2004;4;350:971-980.
17. Chan TM, Tse KC. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*, 2005; 16:1076-1084.
18. Austin HA, Illei GG. Membranous lupus nephritis. *Lupus*, 2005; 14:65-71
19. Balow JE, Austin HA 3rd. Therapy of membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus. *Semin Nephrol*, 2003;23: 386-391.
20. Moroni G, Maccario M. Treatment of membranous lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1998;31:681-686
21. Moc CC, Ying KY. Treatment of pure membranous lupus nephropathy with prednisone and azathioprine: an open-label trial. *Am J Kidney Dis*, 2004;43:269-276.
22. Spetie DN, Tang Y. Mycophenolate therapy of SLE membranous nephropathy. *Kidney Int*, 2004; 66:2411-2415
23. Looney RJ, Anolik JH, Campbell D. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum*, 2004; 50:2580-2589.
24. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, et al. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 2002; 46: 2673–2677.
25. Sfikakis PP, Boletis JN, Lionaki S, et al. Remission of proliferative lupus nephritis following anti-B celltherapy is preceded by downregulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand. *Arthritis and Rheumatism*, 2004; 50: 227.
26. Kaufmann J, Wegener WA, Horak ID, et al. Initial clinical study of immunotherapy in SLE using epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody). *Arthritis and Rheumatism*, 2004; 50: 447.
27. Anolik JH, Aringer M. New treatments for SLE: cell-depleting and anti-cytokine therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2005; 19: 859-878

#### **Yazışma Adresi**

Davut AKIN  
Dicle Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalı / Diyarbakır  
E-mail: davutakin@dicle.edu.tr